

СОДЕРЖАНИЕ

Том 72, номер 4, 2022

Специальный выпуск. Мозг и стресс: адаптация, преодоление, патология

Редакторы выпуска Н.В. Гуляева, О.В. Мартынова

Обзоры и теоретические статьи

Стресс и индивидуальное развитие

*Ю. И. Александров, А. И. Булава, А. В. Бахчина, В. В. Гаврилов, М. Г. Колбенева,
Е. А. Кузина, И. И. Знаменская, И. И. Русак, А. Г. Горкин* 437

Перинатальные стрессорные воздействия как фактор нарушения развития
и функций нервной системы: обзор моделей *in vivo*

*В. Р. Гедзун, Д. Д. Хухарева, Н. Ю. Сарычева,
М. М. Котова, И. А. Кабиольский, В. А. Дубынин* 457

Влияние стресса и генетической предрасположенности на симптомы психопатологии

Г. Г. Князев, А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, Е. А. Прошина 471

Обзор психофизиологических и психотерапевтических исследований стресса
с помощью технологий виртуальной реальности

В. В. Косоногов, К. В. Ефимов, З. К. Рахманкулова, И. А. Зябрева 487

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Вегетативные и поведенческие показатели при увеличении когнитивной нагрузки
у здоровых добровольцев

Г. В. Портнова, К. М. Левкович, Л. Н. Васильева, Е. И. Альшанская 504

Экспериментальная патология высшей нервной деятельности

Изменения социальности и предпочтения социальной новизны у самок крыс
в условиях пролонгированной социальной изоляции

С. Д. Ширенова, Н. Н. Хлебникова, Н. А. Крупина 520

Влияние овариоэктомии на обучение крыс в норме и после раннего
провоспалительного стресса

*И. В. Павлова, М. И. Зайченко, Н. Д. Брошевицкая,
В. В. Сидорина, А. В. Шаркова, Г. А. Григорьян* 543

Методика

Влияние фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ и его аналога АКТГ₁₅₋₁₈ PRO-GLY-PRO на последствия
острого стрессогенного воздействия

*Д. М. Манченко, Н. Ю. Глазова, Е. А. Себенцова, Л. А. Андреева,
О. В. Долотов, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов, Н. Г. Левицкая* 561

Регулярные статьи

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Различия ЭЭГ при восприятии своего и чужого лица: применение комплексного
подхода к анализу данных ЭЭГ

Г. В. Портнова, Л. Б. Окнина, Е. Л. Машеров, А. А. Слезкин, В. В. Подлепич 576

Contents

Vol. 72, No. 4, 2022

Special Issue. Brain and stress: adaptation, coping, pathology

N.V. Gulyaeva, O.V. Martynova (Issue Editors)

Reviews and theoretical articles

Stress and individual development

Y. I. Alexandrov, A. I. Bulava, A. V. Bakhchina, V. V. Gavrilov, M. G. Kolbeneva, E. A. Kuzina, I. I. Znamenskaya, I. I. Rusak, A. G. Gorkin 437

Perinatal stressors as a risk factor for brain developmental disorders: a review of *in vivo* models

V. R. Gedzun, D. D. Khukhareva, N. Yu. Sarycheva, M. M. Kotova, I. A. Kabiolsky, V. A. Dubynin 457

Impact of stress and genetic predisposition on symptoms of psychopathology

G. G. Knyazev, A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, E. A. Proshina 471

A review of psychophysiological and psychotherapeutic studies of stress with virtual reality technologies

V. V. Kosonogov, K. V. Efimov, Z. K. Rakhmankulova, I. A. Zyabreva 487

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

Vegetative and behavioral indicators of cognitive load in healthy volunteers

G. V. Portnova, K. M. Liaukovich, L. N. Vasileva, E. I. Alshanskaia 504

Experimental pathology of higher nervous activity

Changes in sociability and preferences for social novelty in female rats under prolonged social isolation

S. D. Shirenova, N. N. Khlebnikova, and N. A. Krupina 520

The effect of ovariectomy on the learning of rats in normal and after early proinflammatory stress

I. V. Pavlova, M. I. Zaichenko, N. D. Broshevitskaya, V. V. Sidorina, A. V. Sharkova, G. A. Grigoryan 543

Methods

Effects of fragment ACTH₁₅₋₁₈ and its analog ACTH₁₅₋₁₈PGP on the consequences of the acute stress exposure

D. M. Manchenko, N. Yu. Glazova, E. A. Sebentsova, L. A. Andreeva, O. V. Dolotov, A. A. Kamensky, N. F. Myasoedov, N. G. Levitskaya 561

Regular articles

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

Perception of own and another face: multianalysis approach of EEG data

G. V. Portnova, L. B. Oknina, E. L. Masherov, A. A. Slezkin, V. V. Podlepich 576

ОБЗОРЫ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.8,159.91

СТРЕСС И ИНДИВИДУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

© 2022 г. Ю. И. Александров^{1, 2, *, **}, А. И. Булава¹, А. В. Бахчина^{1, 3}, В. В. Гаврилов^{1, 2},
М. Г. Колбенева¹, Е. А. Кузина¹, И. И. Знаменская¹, И. И. Русак², А. Г. Горкин¹

¹Лаборатория психофизиологии имени В.Б. Швыркова, Институт психологии РАН, Москва, Россия

²Лаборатория нейрокognитивных исследований индивидуального опыта института экспериментальной психологии,
Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Россия

³Кафедра психофизиологии, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия

*e-mail: yuraalexandrov@yandex.ru

**e-mail: aleksandrovji@ipran.ru

Поступила в редакцию 16.09.2021 г.

После доработки 30.11.2021 г.

Принята к публикации 30.11.2021 г.

В обзоре стрессовое состояние рассмотрено в связи с индивидуальным развитием, в частности, как характеристика начальных этапов формирования новых адаптаций в процессе онтогенеза человека и животных в норме и при “патологии”. Приведены аргументы в пользу рассмотрения стресса как процесса обратимой дедифференциации – понижения сложности актуализированного индивидуального опыта. Это означает временную регрессию, обуславливающую уменьшение вклада систем относительно высоко дифференцированного, сложного поведения в обеспечение текущей активности индивида, что при определенных условиях обеспечивает повышение эффективности формирования поведения. Феноменологически стрессовая регрессия описывается как “возврат” к сформированным на предыдущих стадиях развития формам взаимодействия со средой. Рассматриваются данные собственных экспериментов и литературы, полученные при анализе указанных процессов у человека и животных на поведенческом уровне, при регистрации динамики висцеральной, а также нейронной активности (импульсной и молекулярно-генетической). В результате формулируются эмпирически обоснованные выводы о механизмах и значении дедифференциации (и других системных процессов, связанных с ней) при остром стрессе, а также о том, как меняется системная динамика стресса при его хроническом течении, в том числе в условиях болезни.

Ключевые слова: стресс, дедифференциация, регрессия, индивидуальный опыт, нейронная активность, поведение, системно-эволюционный подход

DOI: 10.31857/S0044467722040037

В данном обзоре стрессовое состояние будет рассмотрено в связи с индивидуальным развитием, в частности, как характеристика начальных этапов формирования новых адаптаций в процессе развития. Мы рассматриваем индивидуальное развитие как формирование структуры индивидуального опыта. Структура индивидуального опыта описывается как набор элементов функциональных систем (ФС) и отношений между ними. ФС – это комплекс избирательно вовлеченных, распределенных компонентов (клеток мозга и тела), у которых взаимодействие и взаимоотношение приобретает характер взаимо-

действия, направленного на получение общего полезного приспособительного результата (Анохин, 1975). Развитие тогда можно представить как последовательность системогенезов на всем протяжении онтогенеза. Акт системогенеза – это процесс, при котором образуется новая ФС, встраиваемая в имеющуюся структуру индивидуального опыта. Ее реализация позволяет достичь полезный приспособительный результат в соотношении целостного организма и среды, устранив этим предшествующее научению рассогласование между потребностью и возможностью ее удовлетворить с использованием уже имеющего-

ся опыта. От ранних к поздним этапам онтогенеза образующиеся системы могут обеспечить все более и более сложное, дифференцированное взаимодействие со средой. Данные, полученные при регистрации нейронной и суммарной активности мозга, при анализе поведения у человека и животных других видов, вместе с подробным теоретическим обоснованием указанных представлений были многократно опубликованы (см. в (Александров, 2020; Alexandrov et al., 2018; Кузина, Александров, 2019)). С этим представлением согласовывалось предположение о том, что при повышении дифференцированности соотношения организма со средой повышается число деталей среды, которые может использовать индивид для адаптации. Ранее данное теоретически обоснованное гипотетическое положение имело косвенное эмпирическое подтверждение (см., например, (Kolbeneva, Alexandrov, 2016; Alexandrov, Alexandrov, 1993)). В последнее время получены прямые экспериментальные аргументы в пользу этой гипотезы (Александров и др., 2020).

Любое поведение – это одновременная актуализация множества ФС, сформированных на разных этапах индивидуального развития. То есть систем, реализующих поведение более высокой и более низкой дифференцированности. Это – общее правило для системного обеспечения разных поведений и ситуаций. Но соотношение вклада систем более и менее дифференцированного поведения в реализацию текущего поведения может меняться. Так, при усилении эмоций увеличивается вклад систем менее дифференцированного поведения (см. в (Alexandrov et al., 2020a, 2020b; Bakhchina et al., 2018; Kolbeneva, Alexandrov, 2016; Alexandrov, Sams, 2005; Александров и др., 2017a, 2017b)). Данный феномен имеет место и при стрессе.

Стресс мы рассматриваем вслед за Селье как “многоплановую активность организма, направленную на *приспособление* его к *новым* условиям, что может быть названо общим *адаптационным синдромом*” ((Selye, 1936, p. 32); курсив наш). Процесс адаптации развивается, как мы полагаем, особенно выражено в ситуации рассогласования между потребностью и имеющимся опытом ее удовлетворения, которая возникает в новых для индивида условиях. При этом новые условия могут возникать по внешним или внутренним причинам: за счет модификации внешней или внутренней среды. Такой процесс характеризуется

как связанный со стрессом и с увеличением эмоциональности. Поскольку поведение, даже повторяясь, не просто повторяется, а генерируется вновь, проходя стадию организации и при реализации дефинитивного поведения (“повторение без повторения” Н.А. Бернштейн, П.К. Анохин и другие), то можно согласиться с Селье и в том, что стресс характеризует в той или иной мере любое поведение (1979).

В то же время имеется позиция, в которой отмечается, что при подобном рассмотрении теряется специфика стрессового состояния и что стрессовая адаптация имеет место не всегда (Парин, 2021). Можно полагать, что в случае приписывания стресса всем поведенческим ситуациям, в том числе ситуациям реализации дефинитивного поведения, затрудняется выявление специфики состояний, называемых стрессовыми. Поэтому мы будем рассматривать здесь стресс разной интенсивности как состояние, возникающее преимущественно при реализации поведения в ситуации новизны – в ситуации отсутствия соответствующего опыта поведения, но имеющейся при этом необходимости приспособления и/или предотвращения урона для индивида.

Что касается адаптивности стресса, мы полагаем, что организация процессов организма всегда направлена на достижение полезного приспособительного результата (в том числе избегательного). В ситуации стрессовой новизны реализация поведения подобного достижения опосредуется системогенезом: формированием системы необходимого поведения. При этом необязательно выбранный путь достижения может оказаться полезным для данного индивида. Целенаправленное – необязательно целесообразное. В этом аспекте имеется сходство между рассматриваемыми процессами и так называемыми “патологическими”. Последние, как подчеркивали П.К. Анохин (1948), И.В. Давыдовский (1956, 1962), Goldstein К. (1939) и другие, являются не сломом, дезорганизацией нормы, а выработанными в эволюции стратегиями формирования приспособительных поведений; стратегиями, полезными для вида, но необязательно для каждого индивида в каждом отдельном случае.

На основании имеющихся работ в литературе о стрессе, а также собственных данных, демонстрирующих динамику системной организации поведения при повышении уровня (выраженности) эмоций, мы обосновываем

гипотезу о том, что стресс является временной, обратимой дедифференциацией. Это — понижение роли систем относительно высоко дифференцированного поведения в обеспечении текущей активности индивида. Такую дедифференциацию можно феноменологически описать как обратимую, временную регрессию: “возврат” к сформированным на предыдущих стадиях развития формам взаимодействия со средой. Обеспечивая переход к формированию и реализации более простых форм поведения, временная дедифференциация ускоряет, при оптимальной ее выраженности, адаптацию (см. рисунок). Вероятно, это значение дедифференциации оказалось фактором не только закрепления ее в эволюции как компонента стрессовой адаптации, но и вообще ее возникновения в ситуациях, предполагающих формирование новых и модификацию имеющихся адаптаций в условиях изменения внешней и/или внутренней среды (см. (Alexandrov et al., 2020a, 2020b, Александров и др., 2017b)).

В настоящем обзоре литературы, включающем анализ наших данных и данных других авторов, мы рассматриваем работы, позволяющие а) соотнести эмпирический материал с перечисленными гипотезами; б) сформулировать и обосновать выводы о механизмах и значении дедифференциации (и других системных процессов, связанных с ней) при остром стрессе; в) сформулировать представления о том, как меняется системная динамика стресса при его хроническом течении.

ОСТРЫЙ СТРЕСС

Стресс и отношение к “чужим”: регрессия при решении моральных дилемм у взрослых

В последние годы появляется все больше данных о неоднозначной связи острого стресса с социальным поведением: с одной стороны, при стрессе ожидаемо большую роль начинают играть предубеждения, снижается вариативность в принятии решений (Starcke, Brand, 2012; Wemm, Wulfert, 2017; von Dawans et al., 2018), с другой стороны, может усиливаться просоциальное поведение (von Dawans et al., 2021), распространяющееся, однако, в основном на “своих” (Margittai et al., 2015).

В серии экспериментов мы проверяли гипотезу о том, что состояние стресса у людей характеризуется обратимой системной дедифференциацией (увеличением вклада от-

носительно рано сформированных систем в обеспечение поведения; см. выше), что феноменологически проявляется в предпочтении поведения, сходного со стратегиями решения конфликтов между “своими” и “чужими”, которые свойственны для более раннего возраста: первоочередная поддержка “своего”, даже если он неправ.

Ранее мы показали, что дети до 6 лет склонны поддерживать “своих”, к 9 годам появляются аргументы, почему важно поддерживать “чужих”, к 10–11 годам формируется тенденция поддерживать “жертв” конфликта вне зависимости от того, к какой группе (своей или чужой) они принадлежат (Знаменская и др., 2016).

В исследовании отношения к “чужим” при остром стрессе приняли участие взрослые в возрасте от 22 до 54 лет. В экспериментальной группе стресс индуцировали специальной процедурой (компьютерная игра с демотивирующей обратной связью (см. в (Александров и др., 2017a))), в контрольной группе стресс не индуцировали (игра с адекватной обратной связью), однако и в ней по показателям variability сердечного ритма (ВСР) слепым методом была выявлена подгруппа, названная “ситуационный стресс”. Респондентам предъявлялись моральные дилеммы, описывающие конфликт человека с “чужими” (животными и инопланетянами) по поводу ресурса, который чужим жизненно необходим, а для “своих” лишь повышает качество жизни. Дилемма заключается в противоречии двух принципов: “поддержка своего” либо “поддержка жертвы”. Респонденты выбирали, какую сторону конфликта поддерживать, а также оценивали поступок агрессора по пятибалльной шкале от “очень плохой” до “очень хороший” (см. полный текст дилемм и подробное описание процедуры в (Александров и др., 2017b, с. 57–80)).

При сравнении ответов на все дилеммы было получено, что люди в стрессе достоверно чаще поддерживают “своего” в конфликте против “чужих”. Группа “ситуационного стресса” почти по всем дилеммам занимала промежуточное положение. Особенно это проявилось в ответах на гипотетическую дилемму, где человек отбирал ресурс у инопланетян, не убивая их напрямую (в терминологии известной “дилеммы вагонетки” бесконтактный нецеленаправленный вред, то есть морально допустимый). Аналогичный протокол исследования повторили и с другими мо-

делями стресса (экзаменационный стресс и пр.). Достоверных различий между группами людей в стрессе разного генеза обнаружено не было. Это согласуется с представлениями о том, что стрессовое состояние имеет неспецифический характер (Selye, 1936, 1979) и характеризуется снижением дифференцированности актуализированного опыта и, таким образом, увеличением вклада менее дифференцированных систем в поведение.

У людей в стрессе моральные оценки поступка агрессора были более вариативными (от “очень плохо” до “очень хорошо”), чем у людей без стресса (преимущественно “очень плохо” и “плохо”). В группе “ситуационного стресса” наиболее частой оценкой также была оценка “очень плохо”, однако 20% людей выбрали “ни хорошо, ни плохо” и еще 15% — “хорошо” и “очень хорошо”. Возможно, это связано с условиями задачи: люди в состоянии стресса чаще поддерживали агрессора и оценивали его поступок по-разному: могли признавать, что поступок “плохой”, но могли и оправдывать его. Большинство людей без стресса были за “жертву” и оценивали поступок агрессора как однозначно плохой. Состояние стресса, сопровождающееся временной системной дедифференциацией, возможно, снижает чувствительность к нарушению социальных норм, то есть поступок агрессора не воспринимается однозначно. Это согласуется с данными эксперимента, в котором дедифференциацию формировали приемом алкоголя, блокирующим в большей степени активность мозгового обеспечения наиболее дифференцированных систем: дедифференциация затрагивает в первую очередь конвенциональные нормы (см. (Арутюнова, Александров, 2019)).

При сопоставлении результатов по дилемме “Инопланетяне 1” с данными, полученными ранее с участием детей 3–11 лет (Знаменская, Александров, 2019), был обнаружен достоверный тренд: с возрастом снижается поддержка “своего” агрессора, взрослые люди вне действия стресс-факторов достоверно чаще поддерживают “жертв”, хотя они и принадлежат аутгруппе. В то же время взрослые в состоянии стресса достоверно чаще поддерживают “агрессора”, чем дети 10–11 лет, их ответы статистически не отличаются от ответов детей младшего возраста (3–9 лет). Проведенное исследование показало, что в состоянии стресса люди регрессируют к более ранним, “детским” формам поведения, что выражается

в предпочтении ими стратегии поддержки “своего”, даже если он поступает несправедливо.

Здесь важно подчеркнуть, что, поскольку развитие необратимо, совпадение с “детскими” формами поведения у взрослых лишь феноменологическое. В данных это отражается в следующем: если сравнить оценки поступка агрессора, поддерживаемого большинством взрослых в состоянии стресса, и детей 5–6 лет, то оказывается, что соотношение крайних и средних оценок достоверно различается в двух этих группах. Взрослые используют разные градации оценок поступка агрессора (т.е. не однозначно хороший или плохой, а, например, “нейтральный”), а большинство детей предпочитает крайние оценки (либо “очень плохо”, либо “очень хорошо”).

В процессе системогенеза ранее сформированные системы реконсолидируются, то есть опыт как целостная структура содержит в каждом элементе в той или иной степени “следы” других элементов, отражающие сформированные при научении межсистемные связи. Следовательно, даже при гипотетической полной дедифференцирующей блокаде полностью “вычистить” новый опыт и вернуться к состоянию, бывшему до его формирования, на предыдущих этапах развития, нельзя.

В исследовании отношения к “чужим” при хроническом стрессе приняли участие взрослые в возрасте от 26 до 54 лет с диагнозами с кодами F40–F48 по МКБ-10: невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (Знаменская, Акбирова, 2019). Эта группа психогенных обратимых расстройств характеризуется нарушением адаптации к среде, тревогой, общим эмоциональным неблагополучием, что является признаками стрессового состояния (Коркина и др., 2006). Важным для исследования является отсутствие у этих людей психотических симптомов, слабоумия, выраженного расстройства личности, а также сохранение критичности к собственному состоянию. Это позволяет применять выбранные методики для исследования их отношения к “чужим”. Методика была идентична описанной выше, не использовалась только компьютерная игра для индуцирования стресса, беседа проводилась в форме индивидуального интервью в стационаре психотерапевтического отделения ЦГКБ № 18 г. Казань. Соотношение ответов в группе людей с невротическими расстройствами было ближе к соотношению в

контрольной группе (без стресса), чем в группе с острым стрессом (около 80% людей поддерживали жертву в разных дилеммах, а не “своего”). Это может быть объяснено тем, что у них происходит дополнительная адаптация к ситуации болезни, которая позволяет согласовывать собственные моральные суждения и оценки с принятыми в обществе. Это не всегда происходит в ситуации острого, кратковременного стресса, в том числе специально индуцированного. Ниже мы вернемся к обсуждению проблемы адаптации в подобных ситуациях при анализе ситуации хронического заболевания.

Поведенческие эффекты стресса при обучении сложному навыку

В экспериментальных моделях острого стресса на животных поведение также некоторыми авторами (Smith et al., 2016; Wolf, 2017) описывается как временный переход к более “стандартным”, ранее выученным формам. Стрессовая адаптация при обучении рассматривается нами в плане ее конечного результата, т.е. такой модификации системной структуры опыта при формировании ее нового элемента, которая на определенном этапе включала механизмы регрессии (Александров и др., 2017b), связанной со стрессом (Меерсон, Пшенникова, 1988; Селье, 1960). Однако эффекты стресса можно выявить и в процессе чередования разных форм поведения при обучении. В таком случае “глубина” или объем смены наборов систем реализации поведения разной степени дифференцированности может служить показателем “когнитивной” сложности задачи для индивида (Александров и др., 2017b). В отличие от эффектов “хронического” стресса, где подчеркиваются обычно его негативные последствия для обучения и памяти, результаты исследования роли острого стресса более вариативны (Wolf, 2017). Хотя модели “стрессорных” ситуаций у животных (в основном крыс) и людей достаточно различаются (у человека чаще используются “социальные” стрессоры (Gagnon, Wagner, 2016; Wolf, Kluge, 2017; Wolf, 2017; Wolf et al., 2002); см., однако, ниже раздел о влиянии изоляции и скученности на животных), в исследованиях научения как у человека, так и животных был обнаружен также позитивный эффект “стрессового” события не только на формирование новой памяти (Gagnon, Wagner, 2016; Sandi et al.,

1997), но и на воспроизведение ранее выученного поведения (Diamond et al., 2007; Smith et al., 2016). При остром стрессе поведение описывается как временный переход к более ранней модели поведения (Smith et al., 2016; Wolf, 2017). Так, после процедуры “угашения”, или нового обучения, стресс приводил к восстановлению ранее выученного поведения (Raio et al., 2014; Kinner et al., 2016), а нахождение в узком цилиндре в течение часа коррелировало с повышением экспрессии нейротрофического фактора роста и лучшим распознаванием новых объектов (Brivio et al., 2009). С другой стороны, было показано, что эффект ускорения обучения некоторым задачам после кратковременного стресса может оказываться обратимым на более длительных промежутках времени (Hurtubise, Howland, 2016). Надо отметить также, что вышеописанные эффекты острого стресса изучаются, когда последний является “внешним” фактором, который вводится до или после тестирования и не связан с контекстом поведения (Cazakoff et al., 2010). В отличие от этого “внутренний стресс”, присущий самой задаче или ситуации обучения, рассматривается в качестве одного из условий успешной консолидации памяти (Joels et al., 2006; Sandi et al., 1997; Sandi, Pinelo-Nava, 2007) через регуляцию гормонов (глюкокортикоидов, адреналина), которые играют ключевую роль в модуляции частоты нейронов, специфически активных при обучении (Joels et al., 2006; Sandi et al., 1997).

Для оценки состояния животных при решении сложных когнитивных задач, обучение которым может происходить в течение нескольких недель и месяцев, процедуры регистрации физиологических показателей могут являться большим стрессором, чем события, сопровождающие само обучение, особенно если речь идет о формировании пищедобывательных форм поведения. Поэтому обычно используются поведенческие маркеры стресса и тревожности, значение которых необходимо интерпретировать в зависимости от контекста задачи (Snyder et al., 2021). Двумя основными показателями страха и тревожности у грызунов, помимо замиранья в особо опасных ситуациях, являются стойки и прыжки (Lever et al., 2006; King, 1999). Стойки появляются в ситуации неопределенности, связанной с новизной или рассогласованием (Lever et al., 2006). Стойки минимальны, с одной стороны, при высоком

уровне страха у животных, а с другой — при очень низкой тревожности. Максимальное количество стоек встречается при относительно высоком уровне тревожности (Gray, McNaughton, 2000). Прыжки также возникают в ситуации избегания, аналогичной поведению животных в хроническом гипервозбужденном состоянии (“борись или беги”), и, таким образом, служат показателем “экстремальной тревожности” (King, 1999). На разных этапах обучения самцов капюшонных крыс сложному инструментальному навыку, включающему в себя формирование “правила” смены нескольких последовательностей актов для получения пищи из кормушки (Кузина, Ткаченко, 2021), занимающего от полутора до трех месяцев, нами было обнаружено достоверное увеличение эпизодов избегания (ЭИ; прыжков, стоек, замираний), резко прерывающих реализацию циклического поведения животных. В дефинитивном поведении крысы в течение 15–20 циклов нажимали на две педали из трех в заданной последовательности, после чего эффективная последовательность (ЭП) педалей менялась экспериментатором без внешнего сигнала (ситуация смены). Предыдущая ЭП теряла результативность. Разные животные могли успешно обучиться сменам от 2 до 5 различных ЭП из шести возможных, причем у крыс, усвоивших более 3 разных ЭП, наблюдалось наибольшее число ЭИ. Двумя наиболее частыми условиями, предшествующими ЭИ, был длительный период проб и ошибок во время поиска правильной ЭП или же, наоборот, период безошибочного выполнения данной ЭП. Появление конкретных видов ЭИ не было приурочено к определенному контексту реализации циклического поведения, т.е. наблюдаемые ЭИ не были частью самостоятельно приобретенных паттернов поведенческих актов, не входящих в ЭП, а служили показателем временной регрессии к более ранним формам поведения. В тех случаях, когда ЭИ предшествовало длительное (более 7 циклов) выполнение ошибочных циклов, то сразу же за ЭИ, как правило, животные находили верную последовательность. Можно предположить, что смены пищедобывательного поведения на избегание, демонстрируемые животными в ситуации выполнения достаточно сложного для них многокомпонентного навыка, могут быть проявлением временной регрессии, предшествующей пробной активации у модифицированного состава систем нейронов,

участвующих в обеспечении этого поведения (Александров, 2005; Александров и др., 2017b). С другой стороны, обнаруженные у крыс при обучении новому и достаточно сложному для них навыку/поведению переходы от успешной его реализации к ЭИ могут быть характерны и для других форм дефинитивного поведения. Так, внешне наблюдаемой смене противоположных форм поведения может предшествовать постепенное изменение уровня актуализации систем нейронов, специализированных относительно новых поведенческих актов, поскольку внешне одно и то же поведение может осуществляться на разном уровне дробности соотношения со средой (Швырков, 1995). Например, успешная реализация сходного инструментального пищедобывательного поведения, в зависимости от возраста или истории обучения животных, может сопровождаться значимо различающимися составами нейронов ретроспленциальной коры, специализированных относительно выученного поведения (Горкин и др., 2017; Кузина, Александров, 2019). Было обнаружено также, что на фоне слабого стрессора (белый шум 95 db) у крыс сначала наблюдалось уменьшение частоты разрядов пирамидных нейронов дорсальной префронтальной коры, специфически активных на разных этапах выполнения задачи в Т-образном лабиринте, а затем и падение успешности поведения (Devilbiss et al., 2017). Одновременно с этим увеличивалась активность в большой популяции нейронов, которые не были специфически связаны с этапами реализации выученного поведения. Можно предположить, что постепенное уменьшение активности клеток, специализированных относительно нового поведения, вместе с увеличением доли нейронов, связанных с другими формами поведения, происходит и в других структурах мозга и предшествует снижению эффективности поведения в “слабо” стрессовой ситуации, которая не оценивается индивидом как угрожающая жизни.

Изменения нейронной активности при стрессе, вызванном потерей результативности поведения

Отсутствие результата при реализации прежде успешного поведения приводит к возникновению рассогласования (см. выше). Если это происходит в результате ошибочности действий индивида, то обычно для разре-

шения этого рассогласования бывает достаточно повторить попытку и получить требуемый результат. В том же случае, когда потеря результативности происходит в результате изменения среды, повторные попытки реализации этого поведения к результату не приводят и возникает основа для развития острого стресса. В последнем случае можно выделить две различные ситуации возможной адаптации индивида к измененной среде. Одна возможность предполагает научение новому поведению в данной среде, которое позволит достигать аналогичный результат. Другая связана с невозможностью получить такой результат и предполагает изменение формы поведения. В серии экспериментов были смоделированы эти две возможности разрешения стрессовой ситуации, возникающей при потере результативности прежде успешного поведения. В этих экспериментах на основе модели циклического инструментального пищевого поведения (ЦИПП) мы ставили животных в ситуацию рассогласования в двух вариантах: “потери результативности” ранее успешного поведения и физическая “невозможность реализации” ранее успешного поведения. Крысы были предварительно обучены дефинитивному ЦИПП (получение пищевой таблетки в кормушке после нажатия на педаль) на одной из двух сторон экспериментальной клетки. Ситуацию “потери результативности поведения” формировали выключением работы педали, а “невозможность реализации” – путем изъятия педали из экспериментальной клетки. Оказавшись в ситуации “потери результативности”, животные должны были самостоятельно переучиться реализации ЦИПП на другой стороне клетки. В ситуации же с изъятием педали животное лишалось возможности получать пищу в клетке как минимум до конца экспериментальной сессии. Во время экспериментальной сессии проводилась регистрация нейронной активности хронически вживленными микроэлектродами, а также регистрация поведенческих отметок и видеозапись поведения животного для последующего сопоставления импульсации нейронов ретроспленальной коры крысы с поведением.

В результате было показано, что в ситуациях “невозможности реализации” и “потери результативности” поведения наблюдается значительное увеличение количества и длительности реализаций актов непищедобывательного поведения – груминга и актов ориен-

тировочного поведения (вертикальных стоек; см. выше об ЭИ) (Чистова и др., 2018). Хотя увеличение суммарной длительности актов ориентировочно-исследовательского поведения было обнаружено в обеих моделируемых ситуациях, достоверные различия в средней длительности реализации стоек наблюдались только в ситуации “потери результативности”. Такие изменения долей различных форм поведения в совокупности можно интерпретировать как количественный показатель рассогласования и развития стрессового процесса.

Также были описаны изменения в пищедобывательном поведении животных в ситуации невозможности реализации ранее успешного поведения (Чистова и др., 2018). Обнаружено общее снижение частоты и длительности реализаций актов пищедобывательного и связанного с ним поведения. Кроме того, изменялось и соотношение количества реализуемых актов пищедобывательного и других форм поведения. Животные, поставленные в ситуацию “невозможности реализации”, демонстрировали фрагментацию ЦИПП, например, после пробных актов в углу педали крайне редко подходили к кормушке. Были выделены наиболее часто встречающиеся специфические акты, связанные с модифицированным неэффективным ЦИПП: “обнюхивание отверстия от изъятной педали”, “обнюхивание угла в месте изъятной педали” (Чистова и др., 2018).

Анализ нейронной активности показал, что при “невозможности реализации” поведения большая часть зарегистрированных нейронов (58%) достоверно изменяла частоту импульсной активности при реализации отдельных актов модифицированного ЦИПП по сравнению с актами результативного ЦИПП (Сафразьян и др., 2019). При этом наибольшее число нейронов изменило частоту активности в актах в углу изъятной педали по сравнению с актом результативного нажатия на педаль в дефинитивном поведении. Причем для конкретного нейрона все изменения были однонаправленными, то есть частота активности в разных актах модифицированного ЦИПП или снижалась по сравнению с актами результативного поведения, или увеличивалась.

Относительно изменений нейронной спайковой активности в ситуации “потери результативности” ранее успешного поведения получены сходные результаты (Михайлова и др., 2020; Горкин и др., 2021). Показа-

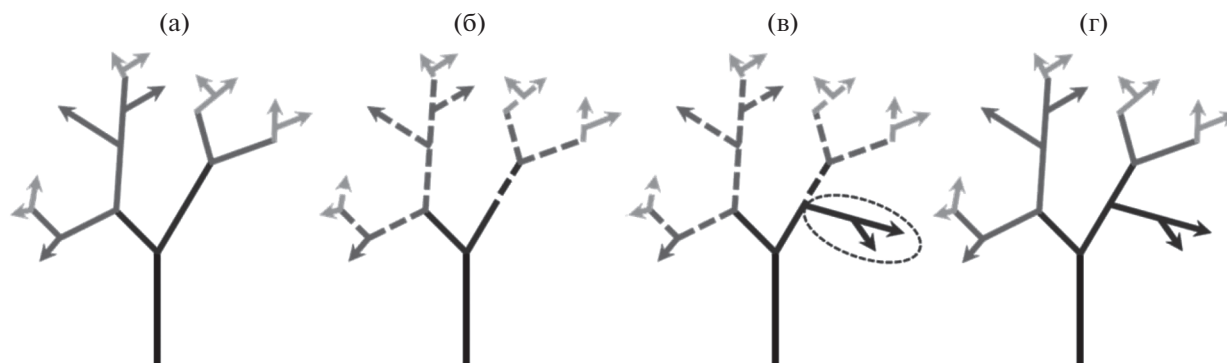


Рис. 1. Схема, демонстрирующая процесс дедифференциации в структуре индивидуального опыта при стрессе. Стрелки обозначают элементы опыта. Цвет отражает шкалу дифференциации: от черного (низкая дифференциация опыта) до светло-серого (высокая дифференциация). При стрессе происходит временная дедифференциация (регрессия) (переход от (а) к (б)), что способствует формированию нового пути развития (переход к (в), затем к (г) – появляется новая ветвь (в овале), которая представляет новое адаптивное поведение). Пунктирными линиями обозначены деактивированные системы.

Fig. 1. Scheme showing de-differentiation of individual experience. Arrows represent elements of experience. The grey colour reflects the scale of differentiation: from black (low differentiation of experience) to light gray (high differentiation). During stress temporal dedifferentiation (regression) happens (transition from (a) scheme to (б), which facilitates a new way of development (transition to (в) then to (г) – a new branch appears, which represents new adaptive behaviour). Dashed lines represent deactivated systems.

но, что в данной ситуации 95% нейронов достоверно изменяют частоту активности в отдельных актах ЦИПП по сравнению с дефинитивным поведением. Как и в ситуации “невозможности реализации” поведения у большей части (82%) нейронов изменения однонаправленные. Количество нейронов, изменяющих частоту активности при сравнении частот в актах ЦИПП в первой ситуации “потери результативности” и повторениях этой ситуации (после обучения индивида результативному поведению на другой стороне экспериментальной клетки) достоверно снижается (Михайлова и др., 2021). Отметим, что наибольшие изменения происходят при первичной постановке в ситуацию “потери результативности”, но по мере приобретения опыта успешного разрешения этой ситуации в результате научения в случае повторения данной ситуации она, видимо, перестает вводить индивида в состояние стресса. Временная потеря результативности поведения становится для индивида характеристикой среды, и при повторном наступлении такой ситуации снижается количество изменений, происходящих в нейронной активности. Полученные данные свидетельствуют о том, что при “невозможности реализации” и при “потере результативности” ранее успешного поведения в структуре индивидуального опыта, которая отражается в динамике нейронной

активности, происходят изменения, в первую очередь связанные с рассогласованием. Эти изменения соответствуют развитию стресса и являются этапом на пути адаптации к изменившейся среде, завершающимся формированием нового поведения или переходом к хроническому стрессу (см. ниже).

Снижение сложности динамики сердечного ритма при стрессе

Описанные выше поведенческие феномены и изменения нейронной активности характеризуют острый стресс и могут быть рассмотрены как аспекты в описании временной системной дедифференциации. Системная дедифференциация также часто описывается как высоко эмоциональное поведение, сниженное внимание к деталям, предпочтение более знакомых и привычных стратегий поведения, принятие решений типичных для более ранних стадий развития, преобладание “интуитивных” объяснений над “рациональными” (Александров и др., 2017а, 2017б). Биохимическое разнообразие медиаторных паттернов нервной системы (НС) при остром стрессе также сводится к превалированию трех каскадов: симпатoadреналового, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикального и эндогенного опиоидного (Parin et al., 2014). Это “упрощение” при стрессе выражается и в

динамике других физиологических показателей, например, вариабельности сердечного ритма.

Помимо общего функционального состояния организма и адаптационных резервов, ВСП отражает особенности нейровисцеральных взаимодействий, организуемых в поведении (Smith et al., 2017). В рамках системно-эволюционного подхода (см. подробнее (Швырков, 1995; Alexandrov et al., 2005)) ВСП рассматривается как отражение включенности сердца в ФС реализации поведения. ВСП, таким образом, отражает постоянную “адаптацию” активности сердца к активности остальных компонентов актуализируемых общеорганизменных ФС в поведенческом континууме (Bakhchina et al., 2018). На модели публичного выступления (широко распространенный в исследованиях стресса на человеке протокол – the Trier Social Stress Test (Allen et al., 2014)) нами было показано, что энтропийные характеристики ВСП (выборочная энтропия) достоверно снижаются в первые 5–10 мин выступления по сравнению с фоновыми значениями. Энтропийные показатели ВСП отражают нерегулярность, нестационарность, сложность последовательности RR-интервалов (временных интервалов между соседними сокращениями сердца), поэтому можно заключить, что социальный стресс как фактор временной системной дедифференциации сопровождается снижением сложности нейровисцеральных взаимодействий (Bakhchina et al., 2018). Результаты проведенного нами анализа динамики ВСП при стрессе согласуются с имеющимися в литературе примерами снижения сложности динамики сердечного ритма при решении когнитивных задач в ограниченное время (Brindle, 2016; Visnovcova et al., 2014), при экзаменационном стрессе (Melillo et al., 2011), геморрагическом шоке (Batchinsky et al., 2007) и разного рода травмах (Liu et al., 2017). Шок можно рассматривать как крайнюю степень выраженности стресса (Парин и др., 2007), сопоставление изменений сложности динамики сердечного ритма при стрессе (по нашим данным и данным литературы) и при шоке (по данным литературы) демонстрирует закономерно большее (в 4 раза) снижение энтропии сердечного ритма. Это означает, что снижение сложности динамики сердечного ритма и, следовательно (Bakhchina et al., 2018), сложности актуализированного опыта не только качественно, но и количественно связано с

интенсивностью стресса (Бахчина, Александров, 2017). Так, например, степень снижения сложности динамики сердечного ритма (по показателю выборочной энтропии) при остром стрессе была прямо пропорционально связана с количеством и с субъективной значимостью негативных, снижающих индивидуальную стрессоустойчивость человека событий в жизни, которые оценивали по опросниковым методикам the Life Experience Survey и Positive and Negative Affect Schedule (Schneider et al., 2021). На это указывает и то, что не только острый стресс, но и ситуации повышенной эмоциональности сопровождаются снижением сложности в ВСП, однако в меньшей степени. Валенца с соавторами (Valenza et al., 2012) использовали изображения из базы IAPS для сопоставления параметров эмоций и показателей ВСП. В результате сложность динамики сердечного ритма (оценивалась аппроксимированной энтропией) была выше при просмотре нейтральных картинок, чем картинок с ненулевым уровнем эмоционального возбуждения (arousal), независимо от их валентности. Отметим, что в наших экспериментах снижение сложности было также выявлено, но не для позитивных, а лишь для негативных изображений, характеризовавшихся высокой эмоциональностью (Савицкая и др., 2020).

Сравнительное исследование эффектов хронического (оценивался по CHUS scale) и острого (формировался ситуацией публичного выступления) стресса на ВСП показало, что сложность динамики сердечного ритма (оценивалась по показателю корреляционной размерности) снижалась при остром стрессе и отрицательно коррелировала с уровнем хронического стресса. Поскольку другие показатели ВСП не были согласованы в своей динамике между сравниваемыми условиями, авторы подчеркнули важную роль показателей сложности в анализе ВСП при исследовании стресса и активности сердца (Schubert et al., 2009). Кроме того, показано, что использование ВСП-биофидбэк-тренингов, направленных на восстановление и развитие сложности динамики сердечного ритма, снижают эффекты стресса и повышают стрессоустойчивость индивида (Deschodt-Arsac, 2020).

Снижение сложности при остром стрессе проявляется и в других физиологических сигналах. По нелинейным показателям сложности динамики дыхательной активности воз-

можно оценить уровень тревожности и стресса на рабочем месте (Tiwari et al., 2019). Энтропия траектории движения глаз снижается при остром стрессе (публичное выступление) и в целом ниже в группе людей с диагностированным посттравматическим стрессовым расстройством (Shiferaw et al., 2019). Энтропия ЭЭГ снижалась при стрессе, сформированном решением когнитивных задач на фоне депривации сна (Alonso et al., 2015).

Таким образом, для ситуации острого стресса характерно снижение сложности в динамике показателей системных психофизиологических процессов. Хронический стресс также сопровождается снижением разнообразия в динамике сердечного ритма. Эти эффекты можно интерпретировать как проявление временной системной дедифференциации в организации поведения, имеющей в обоих случаях значение для последующего развертывания индивидуального развития.

ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС

Эффекты хронического стресса изоляции и скученности на индивидуальное и совместное научение

Имея в виду только что сказанное о сходной динамике сложности при остром и хроническом стрессе, отметим, что наряду с этим в литературе не раз демонстрировали и различия (вплоть до противоположных) между эффектами острого и хронического стресса на показатели поведения (Katz et al., 1981), метаболизма (Rostamkhani, 2012 и другие характеристики взаимодействия индивида со средой (Metz et al., 2001). Изоляция и скученность формируют хронический стресс и могут тем самым влиять на процессы формирования нового опыта. Мы исследовали влияние хронического стресса изоляции и скученности на скорость научения крысами инструментальному пищедобывательному поведению в одиночку и кооперируя с конспецификом, а также оценивали состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГКАС) и уровни провоспалительных цитокинов и нейротрофинов в крови крыс (Гаврилов и др., 2021).

Установлено, что самцы крыс Long Evans, с месячного возраста содержащиеся в условиях изоляции (1 крыса в клетке) или скученности (8 крыс в одной клетке), при научении их начиная с 3-месячного возраста инструментальному пищедобывательному поведе-

нию показывают разные результаты. Изолированные учатся дольше, чем крысы из контрольной группы (4 крысы в клетке) и крысы, содержащиеся скученно. У последних, в свою очередь, не выявлено достоверных отличий по скорости научения как индивидуально, так и совместному поведению в сравнении с контрольной группой.

Сопоставляя результаты поведенческого и биохимического исследования, можно констатировать, что мы получили неожиданный результат, который требует дальнейшего анализа. Оказалось, что хронический социальный стресс скученности, объективно более тяжелый как по состоянию ГГКАС, функционально подавленной в этой группе животных, так и по выраженному усилению воспалительных процессов, не влиял на инструментальное обучение в использованной в данной работе парадигме. С другой стороны, хроническая изоляция на фоне адаптированной к этому стрессорному воздействию ГГКАС и отсутствия провоспалительного тренда достоверно ухудшала обучение. Эти данные добавляют новые факты в большой пул работ о неоднозначном влиянии стрессорных факторов на процессы обучения.

Интерпретация этих данных, в частности, может включать и ранее приведенные нами теоретические и эмпирические аргументы в пользу того, что стресс, обуславливая обратимую блокаду части наиболее “сложного” имеющегося у индивида опыта, может, при определенной выраженности, увеличивать скорость и эффективность обучения, упрощать его в новой для индивида ситуации (Александров и др., 2017b).

Повышение дифференцированности взаимодействия со средой как адаптация индивида к хроническому заболеванию

С позиции психологии, психиатрии и медицины хроническое заболевание является травмой, кардинально изменяющей жизнь заболевшего человека (Reddan, Wager, 2019). Наиболее явными являются негативные последствия, возникающие сразу после манифестации заболевания (Jongsma et al., 2011). Например, обнаружено, что у людей с хронической головной болью напряжения ухудшается кратковременная и долговременная память (Mazza et al., 2018), прежде всего зрительно-пространственная (Savarese et al., 2000; Pini et al., 2005), снижается объем слухо-

вой и зрительной памяти, увеличивается число ложных тревог и пропусков значимых сигналов (Чутко и др., 2013), снижается точность движений (Marchand et al., 2014), ухудшается внимание и эффективность обучения (Higgins et al., 2018) по сравнению с людьми, не страдающими хронической болью. Однако человеку, регулярно испытывающему боль, необходимо научиться адаптироваться к ней, распознавать, в каких ситуациях она может возникнуть, и по возможности избегать или облегчать их эффекты, то есть сформировать новые виды поведения, связанные с подобным контролем. У заболевшего человека запускается процесс адаптации к болезни, так называемый посттравматический рост (Infurna, Jayawickreme, 2019; Taku et al., 2021), который является процессом и результатом одновременно.

Результаты исследований указывают на то, что при длительном переживании боли у человека происходит реорганизация активности на всех уровнях от рецепторов кожи (Kuner, Flor, 2017) до всего мозга: переживание острой боли сопровождается активностью иных корковых и подкорковых структур, чем переживание боли, ставшей хронической (Hashmi et al., 2013). При переходе боли в хроническую меняется активность коры головного мозга: чем дольше индивид испытывает хроническую боль, тем обширнее зоны мозга, демонстрирующие активность при актуализации опыта, связанного с поврежденной частью тела (Flor, 2003). Такое длительное переживание боли сопровождается увеличением остроты тактильных ощущений в виде аллодинии и гипералгезии (Flor, 2003), снижением порогов болевой чувствительности (Bendtsen, 2000; Filatova et al., 2008; Fernández de las Peñas et al., 2021). Можно было предполагать, что снижение порога болевой чувствительности указывает на увеличение дифференцированности поведения, связанного с болью, т.к. индивид начинает испытывать боль при реализации видов поведения, ранее не вызывавших боли, а также при реализации новых видов поведения.

В проведенных нами исследованиях (Колбенева и др., 2017) было показано, что люди, страдающие хронической головной болью напряжения, тратят статистически значимо больше времени (по сравнению с людьми аналогичного возраста, не страдающими хронической болью) на то, чтобы представить и оценить нейтральные и негативные тактиль-

ные ощущения (среди которых были крайне негативные, умеренно негативные и слегка негативные), а также крайне негативные зрительные ощущения, нейтральные зрительные ощущения и умеренно негативные слуховые ощущения.

Эти данные указывают на усложнение структуры индивидуального опыта при хронической головной боли напряжения: адаптация к постоянной боли является процессом научения, в ходе которого в структуре индивидуального опыта формируется множество новых систем, связанных прежде всего с тактильными ощущениями и направленных на раннее распознавание боли, поиск возможностей избежать боль или уменьшить ее. Таким образом, поведение, связанное с болью, дифференцируется. Увеличенное количество систем проявляется в замедлении реактивации преимущественно негативно оцениваемого поведения, связанного с тактильными ощущениями.

В связи с тем, что именно кожа содержит значительное количество рецепторов, относящихся к болевым (Гусев и др., 2000), полученные нами результаты позволяют предположить, что данные изменения в структуре индивидуального опыта являются следствием хронического заболевания индивида (длительного опыта переживания боли) и обусловлены увеличением дифференцированности моделей поведения при адаптации к хронической болезни.

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод о том, что в результате хронического заболевания у индивида происходит не только обусловленное стрессом первичное снижение дифференцированности взаимодействия со средой во многих сферах жизни, но и постепенное повышение дифференцированности его взаимодействия со средой, обусловленное системогенезом, обеспечивающим адаптацию индивида к хронической болезни, совладание с ней.

Молекулярные механизмы дедифференциации

Для выявления механизмов развития психогенных патологических состояний у людей, проявляющихся в виде симптомокомплексов острых и хронических стрессовых расстройств, соответствующие состояния моделируются на животных. Контроль соответствия моделей изучаемым состояниям осуществляется с помощью методов, которые

применимы в исследованиях с участием людей и в экспериментах на животных. К таким методам исследования относится, например, скрининг периферических биомаркеров. Так, в исследованиях показано, что особенностью состояний в стрессовых условиях является изменение уровня синтеза определенных рилизинг-гормонов, провоспалительных цитокинов, нейротрофинов и т.п., выявляемых в крови как у людей, так и у животных при моделировании соответствующих состояний. Экспериментальные модели на животных, имитирующие разные состояния, в том числе широкий круг заболеваний, в частности, с выявлением про- и противовоспалительных цитокинов в циркулирующей крови и сравнением динамики этих показателей в крови человека и животных, обладают “уникальной экологической валидностью” (Goff, 2013). Применение в исследованиях моделей на животных позволяет выявлять динамику изменений физиологических показателей, измерение которых у людей доступно в исключительных случаях, например, выявление тех же уровней про- и противовоспалительных цитокинов в нервной ткани; или же вовсе недоступно, например, некоторые маркеры биохимических процессов в клетках мозга при формировании поведения (такие как белки fos-, jun-, c-fos-семейств и пр.). В исследовании нейронного обеспечения формирования поведенческих адаптаций в моделях избегания стрессового воздействия (Булава, Александров, 2017; Булава, Гринченко, 2017; Bulava et al., 2020) капюшонных крыс Long-Evans обучали поведению активного избегания электроболевого раздражения. Экспериментальная установка снабжена электродной платформой, состоящей из двух равных секторов. Контроллер платформы автоматически регулирует напряжение в зависимости от электрического сопротивления кожи животного, что позволяет регулировать интенсивность стрессирующего воздействия и нивелировать индивидуальные различия животных по этому параметру (Булава, Волков, Александров, патент на изобретение RU2675174C1). В данной модели обучения электрический ток возрастал в течение 5 с до 1 мА и на этом уровне оставался еще 5 с, затем обрывался. Суммарные 10 с составляли одну пробу. Перед следующей пробой следовала пауза в 10 с. Первые пять дней проводили сессии привыкания к установке, в процессе которых животных поочередно помещали в установку на 30 мин без

подачи напряжения. На шестой день проводили сессию обучения навыку активного избегания. Обучение длилось 30 мин и состояло из 90 проб. В каждой пробе активен был только один сектор электродной платформы, в следующей пробе он инактивировался, а активным становился другой сектор. Задача для животного состояла в том, чтобы как можно быстрее покинуть опасную зону. При анализе поведения определяли суммарное время пребывания животного на активном секторе платформы, а также определяли продолжительность пребывания на активном секторе в процессе роста тока и при максимальном раздражении (подробнее об устройстве см. в (Bulava et al., 2020)). По истечении требуемого времени после завершения экспериментальной сессии мозг анестезированных ингаляционным наркозом животных извлекали для последующего выявления Fos-активных нейронов разных структур иммуногистохимическим методом. По результатам анализа поведения обученных животных были выделены две стратегии избегания: 1) частичное избегание или убежание — переход с активного сектора после начала электрораздражения, но до максимальных значений тока (стратегия минимизации риска); 2) полное избегание — переход в паузу между пробами, когда оба сектора не активны. Первая стратегия снижает вероятность получения сильного наказания за счет выбора гарантированного, но слабого. Вторая стратегия наряду с большей эффективностью характеризуется более высоким риском, так как при совершении ошибки, то есть при переходе до начала паузы, животное подвергалось электроболевому воздействию максимальной интенсивности. Была выявлена прямая связь между временем пребывания животного на активном секторе в момент тока максимальной интенсивности и числом c-Fos-положительных нейронов в ядрах таламуса и гипоталамуса, а также обратная — в зонах моторной и ретроспленальной коры. Болевая афферентация, реализуясь через спиноталамические пути, опосредуется активностью нейронов ядер таламуса и гипоталамуса (см. напр., обзор по механизмам невропатической боли, в т.ч. на моделях спинальной травмы у животных (Kang et al., 2020)). Вероятно, это обуславливает выявленное в нашем исследовании большее число нейронов этих структур, вовлекаемых в процесс формирования опыта о событии, сопровождающемся болевой афферентацией. Од-

новременное снижение числа нейронов коры, вовлекаемых в процесс формирования такого опыта, может свидетельствовать о выраженности стрессовой регрессии, так как процесс дедифференциации, лежащий в ее основе, на нейрональном уровне характеризуется временным снижением показателей активности коры. У самок паттерн активности мозга в данной модели поведения характеризуется значимо меньшим числом с-Fos-позитивных нейронов в зонах коры и большим в подкорковых ядрах в сравнении с самцами. При этом самки значительно чаще выбирали стратегию минимизации риска, снижающую вероятность получения сильного наказания за счет выбора гарантированного, но слабого. В работе Моргадо и др. на модели принятия решения с выбором между меньшим, но гарантированным, и большим, но негарантированным пищевым вознаграждением, показано, что в условиях стресса (при двигательной иммобилизации) животные предпочитали “безопасную” стратегию (меньше, но гарантированно), тогда как у свободноподвижных животных сдвига в предпочтениях не наблюдалось (Morgado, 2014). Вероятно, самки в нашей модели демонстрируют более высокий уровень стресса и стрессовой регрессии, что приводит к сдвигу в предпочтениях более простой стратегии с предсказуемым результатом (Булава, Александров, 2017).

В другой нашей работе с использованием модели обучения крыс трем последовательным инструментальным пищевобывательным навыкам было показано, что в присутствии дистрактора (акустический стресс) значимо чаще выявляются элементы ранее приобретенного опыта (ключевые для получения подкрепления характеристики поведенческих актов, такие как направление побежек от кормушки к соответствующему ранее эффективному инструменту), что является показателем стрессовой регрессии. При этом в отсутствие фактора стресса чаще реализуются акты более поздно приобретенного поведения (Русак, 2017). При использовании схожей модели обучения в исследовании механизмов развития психогенных патологических состояний, проявляющихся в виде симптомокомплексов острых и хронических стрессовых расстройств, был выявлен значимый пролонгированный эффект стресса на динамику формирования нового поведения (Булава и др., 2020). В данном исследовании в качестве модели острого и хронического стресса приме-

няли однократное (1 день/40 минут), либо многократное (14 дней/30 минут) интенсивное неизбежное электроболовое раздражение. В первоначальных сериях экспериментов с двухнедельной экспозицией электроболового стресса, в которых после стрессового периода следовала одна сессия “открытого поля”, выявлено значимо меньше Fos-позитивных нейронов в корковых зонах по сравнению с контрольной группой не подвергавшихся стрессу крыс. Однако таких различий не выявлено у животных, прошедших обучение пищевобывательным навыкам после сессии “открытого поля” в конце стрессового периода. При этом животные групп обучения, подвергшиеся острому/хроническому интенсивному стрессовому воздействию в период до обучения, демонстрируют значительно более низкую скорость научения первому навыку и постепенное снижение этих различий к последнему навыку. То есть наблюдается снижение выраженности дедифференциации и стрессовой регрессии в процессе научения пищевобывательным навыкам после стрессового периода. Таким образом, *глубокая* (связанная со стрессом высокой интенсивности) и/или *затяжная* регрессия, а также связанные с ней нейроиммуноэндокринные эффекты, такие как повышение уровней нейростероидов и глутамат-индуцированная активация нейровоспаления (см., напр., обзоры (Гуляева, 2019; Rohleder, 2019; Gulyaeva, 2021)), могут снижать скорость формирования нового поведения. Это связано с тем, что многие медиаторы воспаления обладают плеiotропными свойствами, т.е. в зависимости от условий могут оказывать как протективное действие, так и токсическое (Scherbel et al., 1999; Mason et al., 2001). Предполагается, что чрезмерная и/или затяжная продукция медиаторов воспаления может становиться предиктором заболеваний. Например, показано, что нейровоспалением характеризуются начальные стадии многих нейродегенеративных заболеваний (Gahtan, Overmier, 1999), в том числе связанных с возрастными изменениями (Di Benedetto et al., 2017). Медиаторы нейровоспаления являются звеном клеточной гибели в мозге (Harry, Kraft, 2008). Показана их роль в повреждении и гибели нейронов и нейроглии в острых (инсульт, травма и т.д.) и хронических (животные модели болезней Альцгеймера, Паркинсона, рассеянного склероза) состояниях (см. напр., обзоры (Allan, 2000; Aktas et al., 2005; Fourrier

et al., 2019)), в том числе таких расстройств, как депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство (Zass et al., 2017), биполярное расстройство (Rosenblat, McIntyre, 2015), шизофрения (Goff, 2013).

В нашей работе, направленной на выявление особенностей мозгового обеспечения домен-специфического опыта (поведения, направленного на избегание или достижение), в результате анализа распределения числа Fos-позитивных клеток в мозге было выявлено снижение числа нейронов ретроспленальной коры (Vulava et al., 2016) и зоны CA1 гиппокампа (Булава, Гринченко, 2017), вовлекаемых в формирование поведения активного избегания по сравнению с пищедобывательным поведением. Таким образом, взаимосвязь между уровнями активации структур неокортекса и ряда подкорковых образований с результативностью поведения позволило рассматривать их как вероятные индикаторы общемозговой организации, обеспечивающей эффективное обучение в данных моделях поведения (Булава и др., 2020; Vulava, Alexandrov, 2021). Так как важную роль в формировании адаптаций в стрессогенных условиях отводят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и глюкокортикоидным гормонам, а в гиппокампе обнаружена высокая плотность низкоаффинных глюкокортикоидных и высокоаффинных минералокортикоидных рецепторов (локализованных в основном в полях CA1 и CA3), гиппокамп относят к ключевым надгипоталамическим центрам регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (см., напр., (de Kloet, Joëls, 2020)). Вероятно, по этой же причине гиппокамп особенно чувствителен к интенсивному и/или хроническому стрессу. Так, наряду со многими другими изменениями, показана обратимая ретракция дендритных шипиков нейронов гиппокампа, которая при долгосрочном течении связана с повышенной вероятностью их гибели (см. обзор (Gulyaeva, 2021)). Возможно, этот механизм является частью патогенеза хронических тревожно-депрессивных расстройств, при которых наблюдается уменьшение общего объема гиппокампа (см., напр., обзор (Nolan et al., 2020)). В условиях длительного повышения уровней кортикостероидов также показана десенситизация нейронов гиппокампа и коры к действию серотонина (Karten et al., 1999; Villas Boas et al., 2019). Таким образом, изменение уровней нейростероидов и их баланса

может лежать в основе механизмов стрессовой регрессии, а также при затяжном течении потенцировать нейровоспаление и стресс-индуцированные расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работ, выполняемых в рамках описанного в данной статье системно-эволюционного подхода к стрессу, и данные литературы демонстрируют “упрощение” и “стандартизацию” в системных процессах реализации имеющихся поведенческих актов и формирования нового поведения (системогенез) при стрессе. Такие эффекты, проявляющиеся в поведении, динамике нейронной активности (импульсной и молекулярно-генетической), а также в динамике висцеральных процессов, объединяются в понятие системной дедифференциации — временного и обратимого снижения роли систем относительно высоко дифференцированного поведения в обеспечении текущих соотношений индивида со средой. Это обеспечивает переход к более ранним, сформированным относительно раньше в онтогенезе, стратегиям и формам поведения, что, в свою очередь, обеспечивает более эффективное формирование нового опыта. Иными словами, стресс, включая “обратимую блокаду” части наиболее “сложного” (детализированного, трудного в согласовании с новыми элементами) имеющегося у индивида опыта, может, при определенной своей выраженности, увеличивать скорость и эффективность обучения, упрощать его в новой для индивида ситуации. Усложнение, увеличение дифференциации срочно сформированного опыта наступает позднее. В том числе и хронический стресс, в частности, связанный с течением болезни, может сопровождаться постепенным повышением дифференцированности взаимодействий индивида со средой, обусловленным системогенезом, ведущим к пополнению того домена опыта, который необходим для совладания с болезнью.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Отдельные части исследования выполнены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-22045, грант № 19-013-00922), статья подготовлена при поддержке Министерства науки и высшего обра-

зования РФ (№ 0138-2021-0002), Институт психологии РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров Ю.И.* В.Б. Швырков: формирование новой парадигмы в психологии и смежных науках. Выдающиеся ученые Института психологии РАН. Под ред. А.Л. Журавлева. М.: Институт психологии РАН, 2020. 218–255.
- Александров Ю.И.* Научение и память: традиционный и системный подходы. Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. 2005. 55(6): 842–860.
- Александров Ю.И., Носуленко В.Н., Савицкая Т.Ю.* Вербальная оценка эмоциональных и нейтральных изображений. Вопросы психологии. 2020. 66(6): 117–130.
- Александров Ю.И., Сварник О.Е., Знаменская И.И., Арутюнова К.Р., Колбенева М.Г., Крылов А.К., Булава А.И.* Стресс, болезнь и научение как условия регрессии. Вопросы психологии. 2017а. 4: 87–101.
- Александров Ю.И., Сварник О.Е., Знаменская И.И., Колбенева М.Г., Арутюнова К.Р., Крылов А.К., Булава А.И.* Регрессия как этап развития. М.: Институт психологии РАН, 2017б. 191 с. ISBN: 978-5-9270-0354-9
- Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
- Анохин П.К.* Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1948. 26(2): 81–99.
- Арутюнова К.Р., Александров Ю.И.* Мораль и субъективный опыт. Сер. Психология социальных явлений. М.: Институт психологии РАН, 2019. 188 с. ISBN: 978-5-9270-0404-1
- Бахчина А.В., Александров Ю.И.* Сложность сердечного ритма при временной системной дедифференциации. Экспериментальная психология. 2017. 10(2): 114–130.
- Булава А.И., Александров Ю.И.* Половой диморфизм в поведении активного избегания крыс, картирование экспрессии гена *c-fos*. Когнитивное моделирование: Труды V Международного форума по когнитивному моделированию. Часть 2. Когнитивное моделирование в науке, культуре, образовании. CMSCE-2017. Ростов-на-Дону: Фонд науки и образования, 2017. 251–260.
- Булава А.И., Волков С.В., Александров Ю.И.* Электродная платформа для электролевой стимуляции животных. Патент на изобретение от 28.12.2017 RU2675174C1. 2017.
- Булава А.И., Гринченко Ю.В.* Паттерны активаций субрегионов гиппокампа в ситуациях аверсивного и неаверсивного научения. Биомедицинская радиоэлектроника. М.: Радиотехника, 2017. 2: 5–8.
- Булава А.И., Назарова А.Г., Гуляева Н.В., Александров Ю.И.* Системогенез при психотравмирующем опыте. Способности и ментальные ресурсы человека в мире глобальных перемен. Отв. ред. А.Л. Журавлев, М.А. Холодная, П.А. Сабадош. М.: Институт психологии РАН, 2020. 1527–1537.
- Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Александров Ю.И., Гуляева Н.В.* Хронические социальные стрессы изоляции и скуденности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренотерминальной системы. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2021. 71(5): 680–689.
- Горкин А.Г., Кузина Е.А., Ивлиева Н.П., Соловьева О.А., Александров Ю.И.* Паттерны активности нейронов ретроспленальной области коры в инструментальном пищедобывательном поведении у крыс разного возраста. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. 67(3): 334–340.
- Горкин А.Г., Михайлова Н.П., Сафразьян Ю.Р.* Изменения частоты активности нейронов ретроспленальной коры крыс при повторных потерях результативности поведения. Нейронаука для медицины и психологии: XVII Международный междисциплинарный конгресс. Труды конгресса. М.: МАКС Пресс, 2021. 116.
- Гуляева Н.В.* Биохимические механизмы и трансляционное значение чувствительности гиппокампа к дистантному фокальному повреждению мозга: цена стрессорного ответа. Биохимия. 2019. 84(11): 1622–1648.
- Гусев Е.И., Бурд Г.С., Коновалов А.Н.* Неврология и нейрохирургия. М.: Медицина, 2000. 656 с.
- Давыдовский И.В.* Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М.: МЕДГИЗ, 1956. 1350 с.
- Давыдовский И.В.* Проблемы причинности в медицине (этиология). М.: Государственное изд-во медицинской литературы, 1962. 176 с.
- Знаменская И.И., Акбиров Р.Р.* Отношение к “чужим” у людей с невротическими, связанными со стрессом расстройствами. Психология — наука будущего. Материалы VIII Международной конференции молодых ученых. Отв. ред. Е.А. Сергиенко, Н.Е. Харламенкова. М.: Институт психологии РАН, 2019. 183–187.
- Знаменская И.И., Марков А.В., Бахчина А.В., Александров Ю.И.* Отношение к “чужим” при стрессе: системная дедифференциация. Психологический журнал. 2016. 37(4): 44–58.
- Знаменская И.И., Александров Ю.И.* Становление нравственного отношения к “чужим” у сель-

- ских и городских детей 3–11 лет. Социальная психология и общество. 2019. 10(3): 85–99.
- Колбенева М.Г., Мязченкова М.А., Александров Ю.И.* Особенности ментальной реактивации тактильно опосредованного опыта у людей с хронической головной болью напряжения. Психологический журнал. 2017. 38(3): 66–80.
- Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е., Сергеев И.И.* Психиатрия: 3-е изд. М.: Медпресс Информ, 2006. 576 с.
- Кузина Е.А., Александров Ю.И.* Особенности нейронного обеспечения инструментального поведения, сформированного одно- и многоэтапными способами. Журн. высш. нерв. деят. 2019. 69(5): 601–617.
- Кузина Е.А., Ткаченко Н.С.* Формирование “правила” чередования сложных навыков в ситуации выбора двух и более альтернатив у крыс. Нейронаука для медицины и психологии: XVII Международный междисциплинарный конгресс. Труды конгресса. М.: МАКС Пресс, 2021. 215–216.
- Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М: Медицина, 1988. 256 с.
- Михайлова Н.П., Сафразьян Ю.Р., Горкин А.Г.* Изменения активности нейронов ретроспленальной коры крыс при потере результативности пищедобывательного поведения. Нейронаука для медицины и психологии: XVI Международный междисциплинарный конгресс. Труды конгресса. М.: МАКС Пресс, 2020. 331.
- Парин С.Б.* Стресс, боль и опиоиды. Минск: Дискурс, 2021. 208 с.
- Парин С.Б., Яхно В.Г., Цверов А.В., Полевая С.А.* Психофизиологические и нейрохимические механизмы стресса и шока: эксперимент и модель. Вестник Нижегородского государственного университета имени Н.И. Лобачевского. 2007. 4: 190–196.
- Русак И.И.* Поведенческие параметры актуализации ранее сформированного опыта при научении в ситуации стресса у крыс. Психология – наука будущего. Материалы VII Международной конференции молодых ученых. Под ред. А.Л. Журавлева, Е.А. Сергиенко. М.: Институт психологии РАН, 2017. 690–693.
- Савицкая Т.Ю., Носуленко В.Н., Александров Ю.И.* Динамика сердечного ритма у индивидов при оценке и описании ими эмоционально окрашенных изображений. Экспериментальная психология. 2020. 13(1): 5–19.
- Сафразьян Ю.Р., Михайлова Н.П., Горкин А.Г., Александров Ю.И.* Динамика мозговой активности при адаптации к невозможности внешней реализации элемента индивидуального опыта. Российский психологический журнал. 2019. 16(2/1): 60–75.
- Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. М.: Наука, 1960. 266 с.
- Селье Г.* Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 124 с.
- Чистова Ю.Р., Ивлиева Н.П., Горкин А.Г.* Изменения поведенческих показателей в ситуации невозможности реализации элемента индивидуального опыта. Нейрокомпьютеры: разработка, применение. М.: Радиотехника, 2018. 10: 36–38.
- Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Рожкова А.В., Яковенко Е.А., Быкова Ю.Л., Никишина И.С.* Астенические расстройства и когнитивные нарушения у пациентов с головной болью напряжения. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. 5: 31–35.
- Швырков В.Б.* Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. М.: Наука, 1995. 162 с.
- Aktas O., Smorodchenko A., Brocke S., Infante-Duarte C., Topphoff U.S., Vogt J., Prozorovski T., Meier S., Ostmanova V., Pohl E., Bechmann I.* Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. Neuron. 2005. 46(3): 421–432.
- Alexandrov L.I., Alexandrov Y.I.* Changes of auditory-evoked potentials in response to behaviorally meaningful tones induced by acute ethanol intake in altricial nestlings at the stage of formation of natural behavior. Alcohol. 1993. 10(3): 213–217.
- Alexandrov Y.I., Feldman B., Svarnik O.E., Znamenskaya I.I., Kolbeneva M.M., Arutyunova K.A., Krylov A.K., Bulava A.I.* Regression I. Experimental approaches to regression. J Anal Psychol. 2020a. 65(2): 345–365.
- Alexandrov Y.I., Sams M.E.* Emotion and consciousness: ends of a continuum. Brain Res Cogn Brain Res. 2005. 25(2): 387–405.
- Alexandrov Y.I., Svarnik O.E., Znamenskaya I.I., Kolbeneva M.M., Arutyunova K.A., Krylov A.K., Bulava A.I., Feldman B.* Regression II. Development through regression. J Anal Psychol. 2020b. 65(3): 476–496.
- Alexandrov Yu.I., Sozinov A.A., Svarnik O.E., Gorkin A.G., Kuzina E.A., Gavrilov V.V.* Neuronal bases of systemic organization of behavior. Advances in Neurobiology. In: Cheung-Hoi Yu A., Li L. (eds) Systems Neuroscience. Springer, Cham, 2018. 21: 1–33.
- Allan S.M.* The role of pro and antiinflammatory cytokines in neurodegeneration. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000. 917(1): 84–93.
- Allen A.P., Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinana T.G., Clarke G.* Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the Trier Social Stress Test. Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. 38: 94–124.

- Alonso J.F., Romero S., Ballester M.R., Antonijoan R.M., Mañanas M.A. Stress assessment based on EEG univariate features and functional connectivity measures. *Physiol Meas.* 2015. 36(7): 1351–1365.
- Bakhchina A.V., Arutyunova K.R., Sozinov A.A., Demidovsky A.V., Alexandrov Y.I. Sample entropy of the heart rate reflects properties of the system organization of behaviour. *Entropy.* 2018. 20(6): 449.
- Batchinsky A.I., William H.C., Kuusela T., Cancio L.C. Loss of complexity characterizes the heart response to experimental hemorrhagic shock in swine. *Crit Care Med.* 2007. 35(2): 519–525.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache — possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2000. 20: 486–508.
- Brindle R.C., Ginty A.T., Phillips A.C., Fisher J.P., McIntyre D., Carroll D. Heart rate complexity: A novel approach to assessing cardiac stress reactivity. *Psychophysiology.* 2016. 53(4): 465–472.
- Brivio P., Sbrini G., Riva M.A., Calabrese F. Acute stress induces cognitive improvement in the novel object recognition task by transiently modulating Bdnf in the prefrontal cortex of male rats. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020. 40: 1037–1047.
- Bulava A.I., Alexandrov Y.I. Reconsolidation and Cognitive Novelty. *Advances in Intelligent Systems and Computing / Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics.* Springer, Cham. 2021. 1358: 504–509.
- Bulava A.I., Svarnik O.E., Alexandrov Yu.I. Reconsolidation of the previous memory: Decreased cortical activity during acquisition of an active avoidance task as compared to an instrumental operant food-acquisition task. 10th FENS Forum of Neuroscience. Abstracts. P044609. 2016. № 3493.
- Bulava A.I., Volkov S.V., Alexandrov Y.I. A Novel Avoidance Test Setup: Device and Exemplary Tasks. *Studies in Computational Intelligence.* Springer, Cham. 2020. 856: 159–164.
- Cazakoff B.N., Johnson K.J., Howland J.G. Converging effects of acute stress on spatial and recognition memory in rodents: a review of recent behavioral and pharmacological findings. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2010. 34(5): 733–741.
- de Kloet E.R., Joëls M. Mineralocorticoid receptors and glucocorticoid receptors in HPA stress responses during coping and adaptation. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience.* 2020.
- Deschodt-Arsac V., Blons E., Gilfriche P., Spiluttini B., Arsac L.M. Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions. *Entropy.* 2020. 22: 317.
- Devilbiss D.M., Spencer R.C., Berridge C.W. Stress degrades prefrontal cortex neuronal coding of goal-directed behavior. *Cerebral cortex.* 2017. 27(5): 2970–2983.
- Di Benedetto S., Müller L., Wenger E., Düzel S., Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2017. 75: 114–128.
- Diamond D.M., Campbell A.M., Park C.R., Halonen J., Zoladz P.R. The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural plasticity.* 2007. 60803.
- Fernández de las Peñas C., Madeleine P., Caminero A.B., Cuadrado M.L., Arendt Nielsen L., Pareja J.A. Generalized neck shoulder hyperalgesia in chronic tension type headache and unilateral migraine assessed by pressure pain sensitivity topographical maps of the trapezius muscle. *Cephalalgia.* 2010. 30(1): 77–86.
- Filatova E., Latysheva N., Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *The Journal of Headache and Pain.* 2008. 9(5): 295–300.
- Flor H. Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine-Supplements.* 2003. 41: 66–72.
- Fourrier C., Singhal G., Baune B.T. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS spectrums.* 2019. 24(1): 4–15.
- Gagnon S.A., Wagner A.D. Acute stress and episodic memory retrieval: neurobiological mechanisms and behavioral consequences. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2016. 1369(1): 55–75.
- Gahtan E., Overmier J.B. Inflammatory pathogenesis in Alzheimer's disease: biological mechanisms and cognitive sequeli. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1999. 23(5): 615–633.
- Goff D.C. Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2013. 12(2): 99–107.
- Goldstein K. *The organism.* N. Y.: American book, 1939. 533 p.
- Gray J.A., McNaughton N. *The neuropsychology of anxiety.* Oxford University Press, 2000. 73 p.
- Gulyaeva N.V. Stress-Associated Molecular and Cellular Hippocampal Mechanisms Common for Epilepsy and Comorbid Depressive Disorders. *Biochemistry (Moscow).* 2021. 86(6): 641–656.
- Harry G.J., Kraft A.D. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2008. 4(10): 1265–1277.
- Hashmi J.A., Baliki M.N., Huang L., Baria A.T., Torbey S., Hermann K.M., Schnitzer T.J., Apkarian A.V. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to

- emotional circuits. *Brain*. 2013. 136(9): 2751–2768.
- Higgins D.M., Martin A.M., Baker D.G., Vasterling J.J., Risbrough V. The relationship between chronic pain and neurocognitive function: a systematic review. *The Clinical journal of pain*. 2018. 34(3): 262–275.
- Hurtubise L., Howland J.G. Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience*. 2016. 14(345): 176–192.
- Infurna F.J., Jayawickreme E. Fixing the growth illusion: New directions for research in resilience and posttraumatic growth. *Current Directions in Psychological Science*. 2019. 28(2): 152–158.
- Joels M., Pu Z., Wiegert O., Oitzl M.S., Krugers H.J. Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Science*. 2006. 10: 152–158.
- Jongsma M.L.A., Postma S.A.E., Souren P., Arns M., Gordon E., Vissers K., Wilder-Smith O., van Rijn C.M., van Goor H. Neurodegenerative properties of chronic pain: cognitive decline in patients with chronic pancreatitis. *PLoS ONE*. 2011. 6(8): e23363.
- Kang J., Cho S.S., Kim H.Y., Lee B.H., Cho H.J., Gwak Y.S. Regional Hyperexcitability and Chronic Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. *Cellular and molecular neurobiology*. 2020. 40(6): 861–878.
- Karten Y.J.G., Nair S.M., Van Essen L., Sibug R., Joels M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. 96(23): 13456–13461.
- Katz R.J., Roth K.A., Carroll B.J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1981. 5(2): 247–251.
- King S.M. Escape-related behaviours in an unstable elevated and exposed environment. I. A new behavioural model of extreme anxiety. *Behavioural brain research*. 1999. 98(1): 113–126.
- Kinner V.L., Merz C.J., Lissek S., Wolf O.T. Cortisol disrupts the neural correlates of extinction recall. *NeuroImage*. 2016. 133: 233–243.
- Kolbeneva M.G., Alexandrov Y.I. Mental Reactivation and Pleasantness Judgment of Experience Related to Vision, Hearing, Skin Sensations, Taste and Olfaction. *PLoS ONE*. 2016. 11(7): e0159036.
- Kuner R., Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017. 18(1): 20–30.
- Lever C., Burton S., O'Keefe J. Rearing on hind legs, environmental novelty, and the hippocampal formation. *Reviews in the neurosciences*. 2006. 17(1–2): 111–133.
- Liu N.T., Salinas J. Machine Learning for Predicting Outcomes in Trauma. *Shock*. 2017. 48(5): 504–510.
- Marchand A.A., Cantin V., Murphy B., Stern P., Descarreaux M. Is performance in goal oriented head movements altered in patients with tension type headache? *BMC musculoskeletal disorders*. 2014. 15: 179.
- Margittai Z., Strombach T., van Wingerden M., Joëls M., Schwabe L., Kalenscher T. A friend in need: Time-dependent effects of stress on social discounting in men. *Hormones and Behavior*. 2015. 73: 75–82.
- Mason J.L., Suzuki K., Chaplin D.D., Matsushima G.K. Interleukin-1 β promotes repair of the CNS. *Journal of Neuroscience*. 2001. 21(18): 7046–7052.
- Mazza S., Frot M., Rey A.E. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018. 87: 183–192.
- Melillo P., Bracale M., Pecchia L. Nonlinear heart rate variability features for real-life stress detection. Case study: students under stress due to university examination. *BioMedical Engineering OnLine*. 2011. 10: 96.
- Metz G.A., Schwab M.E., Welzl H. The effects of acute and chronic stress on motor and sensory performance in male Lewis rats. *Physiol Behav*. 2001. 72(1–2): 29–35.
- Morgado P., Marques F., Silva M.B., Sousa N., Cerqueira J.J. A novel risk-based decision-making paradigm. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014. 8: 45.
- Nolan M., Roman E., Nasa A., Levins K.J., O'Hanlon E., O'Keane V., Willian Roddy D. Hippocampal and amygdalar volume changes in major depressive disorder: A targeted review and focus on stress. *Chronic Stress*. 2020. 4: 2470547020944553.
- Parin S.B., Bakhchina A.V., Polevaia S.A. A neurochemical framework of the theory of stress. *International Journal of Psychophysiology*. 2014. 94(2): 230.
- Pini L.A., Guidetti G., Brovia D., Pontremoli P., Sarchielli P. Topo-kinesthetic memory in chronic headaches. A new test for chronic patients: preliminary report. *The journal of headache and pain*. 2005. 6: 448–454.
- Raio C.M., Brignoni-Perez E., Goldman R., Phelps E.A. Acute stress impairs the retrieval of extinction memory in humans. *Neurobiol. learn. Mem*. 2014. 112: 212–221.
- Reddan M.C., Wager T.D. Brain systems at the intersection of chronic pain and self-regulation. *Neuroscience Letters*. 2019. 702: 24–33.
- Rohleder N. Stress and inflammation—The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. 105: 164–171.

- Rosenblat J.D., McIntyre R.S.* Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015. 132(3): 180–191.
- Rostamkhani F., Zardooz H., Zahediasl S., Farrokhi B.* Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012. 13(11): 904–912.
- Sandi C., Loscertales M., Guaza C.* Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur. J. Neurosci*. 1997. 9: 637–642.
- Sandi C., Pinelo-Nava M.T.* Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plasticity*. 2007. 78970.
- Savarese M., Prudenzano M.P., Francavilla T., Palumbo M., Nicolodi M., Canova S., Zanchin G., Granello F., Alberti A., Russo S., Cerbo R., Carolei A.* Memory functions in patients with chronic daily headache. *The journal of headache and pain*. 2000. 1: S39–S44.
- Scherbel U., Raghupathi R., Nakamura M., Saatman K.E., Trojanowski J.Q., Neugebauer E., Marino M.W., McIntosh T.K.* Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proceedings of the national academy of sciences*. 1999. 96(15): 8721–8726.
- Schneider M., Kraemmer M.M., Weber B., Schwerdtfeger A.R.* Life events are associated with elevated heart rate and reduced heart complexity to acute psychological stress. *Biol Psychol*. 2021. 163: 108116.
- Schubert C., Lambertz M., Nelesen R.A., Bardwell W., Choi J.-B., Dimsdale J.E.* Effects of stress on heart rate complexity—A comparison between short-term and chronic stress. *Biological Psychology*. 2009. 80(3): 325–332.
- Selye H.A.* *Stress of My Life: A Scientist's Memoirs*. New York: Van Nostrand Reinhold Company. 1979. 267 p.
- Selye H.A.* syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936. 138(3479): 32.
- Shiferaw B., Downey L., Crewther D.* A review of gaze entropy as a measure of visual scanning efficiency. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019. 96: 353–366.
- Smith A.M., Floerke V.A., Thomas A.K.* Retrieval practice protects memory against acute stress. *Science*. 2016. 354(6315): 1046–1048.
- Smith R., Thayer J.F., Khalsa S.S., Lane R.D.* The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017. 75: 274–296.
- Snyder C.N., Brown A.R., Buffalari D.* Similar tests of anxiety-like behavior yield different results: comparison of the open field and free exploratory rodent procedures. *Physiol. Behav*. 2021. 230: 113246.
- Starcke K., Brand M.* Decision making under stress: a selective review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. 36(4): 1228–1248.
- Taku K., Tedeschi R.G., Shakespeare-Finch J., Shakespeare-Finch J., Krosch D., David G., Kehl D., Grunwald S., Romeo A., Di Tella M., Kamibepu K., Soejima T., Hiraki K., Volgin R., Dhakal S., Zięba M., Ramos C., Nunes R., Leal I., Gouveia P., Silva C.C., Del Prado Chaves P.N., Zavala C., Paz A., Senol-Durak E., Oshio A., Canevello A., Cann A., Calhoun L.G.* Posttraumatic growth (PTG) and posttraumatic depreciation (PTD) across ten countries: Global validation of the PTG-PTD theoretical model. *Personality and Individual Differences*. 2021. 169: 110222.
- Tiwari A., Narayanan S., Falk T.H.* Breathing Rate Complexity Features for “In-the-Wild” Stress and Anxiety Measurement, 2019 27th European Signal Processing Conference (EUSIPCO). 2019. 1–5.
- Valenza G., Allegrini P., Lanata A., Scilingo E.P.* Dominant Lyapunov exponent and approximate entropy in heart rate variability during emotional visual elicitation. *Front. Neuroeng*. 2012. 5: 3.
- Villas Boas G.R., Boerngen de Lacerda R., Paes M.M., Gubert P., Almeida W., Rescia V.C., de Carvalho P., de Carvalho A., Oesterreich S.A.* Molecular aspects of depression: a review from neurobiology to treatment. *Eur. J. Pharmacol*. 2019. 851: 99–121.
- Visnovcova Z., Mestanik M., Javorka M., Mokra D., Gala M., Jurko A., Calkovska A., Tonhajzerova I.* Complexity and time asymmetry of heart rate variability are altered in acute mental stress. *Physiol Meas*. 2014. 35(7): 1319–1334.
- von Dawans B., Strojny J., Domes G.* The effects of acute stress and stress hormones on social cognition and behavior: current state of research and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021. 121: 75–88.
- von Dawans B., Truog A., Kirschbaum C., Fischbacher U., Heinrichs M.* Acute social and physical stress interact to influence social behavior: The role of social anxiety. *PLoS ONE*. 2018. 13(10): e0204665.
- Wolf O.T.* Stress and memory retrieval: mechanisms and consequences. *Curr. Opin Behav. Sci*. 2017. 4: 40–46.
- Wolf O.T., Kluge A.* Commentary: Retrieval practice protects memory against acute stress. *Front. Behav. Neurosci*. 2017. 11: 48.
- Wolf O.T., Schommer N.C., Hellhammer D.H., Reichies F.M., Kirschbaum C.* Moderate psychosocial stress appears not to impair recall of words learned four weeks prior to stress exposure. *Stress*. 2002. 5: 59–64.
- Zass L.J., Hart S.A., Seedat S., Hemmings S.M., Malan-Müller S.* Neuroinflammatory genes associated with post-traumatic stress disorder: implications for comorbidity. *Psychiatric genetics*. 2017. 27(1): 1–16.

STRESS AND INDIVIDUAL DEVELOPMENT

**Y. I. Alexandrov^{a, b, #, ##}, A. I. Bulava^a, A. V. Bakhchina^{a, c}, V. V. Gavrilov^{a, b}, M. G. Kolbeneva^a,
E. A. Kuzina^a, I. I. Znamenskaya^a, I. I. Rusak^b, and A. G. Gorkin^a**

^a*Shvyrkov's Lab, Neural Bases of Mind, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Laboratory of Neurocognitive Research of Individual Experience Institute of Experimental Psychology,
Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia*

^c*Department of Psychophysiology, National Research University Nizhny Novgorod State University
Named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia*

[#]*e-mail: yuraalexandrov@yandex.ru*

^{##}*e-mail: aleksandrovji@ipran.ru*

In this review, a stressful state is considered in connection with individual development, in particular, as a characteristic of the initial stages of the formation of new adaptations in the process of ontogenesis of humans and animals in normal and “pathology”. Arguments are given in favor of considering stress as a process of reversible de-differentiation: reducing the complexity of actualized individual experience. This means a temporary regression, which causes a decrease in the contribution of systems of relatively highly differentiated, complex behavior in ensuring the current activity of an individual, which, under certain conditions, provides an increase in the effectiveness of behavior formation. Phenomenologically, stress regression is described as a “return” to the forms of interaction with the environment formed at previous stages of development. Here we review experimental data (both ours, and others’) obtained in humans and animals at different levels: behavioral, visceral activity, neural activity, gene expression induction in neurons. As a result, empirically based conclusions are formulated about the mechanisms and significance of de-differentiation (and other systemic processes associated with it) in acute stress, as well as how the systemic dynamics of stress changes during its chronic course, including in conditions of illness.

Keywords: stress, de-differentiation, regression, individual experience, neural activity, behaviour, system-evolution theory

УДК 57.084.1

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ СТРЕССОРНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР МОДЕЛЕЙ *IN VIVO*

© 2022 г. В. Р. Гедзун¹, *, Д. Д. Хухарева¹, Н. Ю. Сарычева¹, М. М. Котова¹,
И. А. Кабиольский¹, В. А. Дубынин¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: vrgedzun@gmail.com

Поступила в редакцию 01.01.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Организм человека сталкивается со стрессорными воздействиями в течение всего онтогенеза. На этапе внутриутробного развития именно материнский организм служит источником ресурсов и большинства гуморальных факторов, обеспечивающих развитие плода. В норме гуморальные сигналы, связанные со стрессовыми реакциями, исходящие от материнского организма (например, кортизол), регулируют процессы формирования плода; однако дистресс (избыточный патологический стресс) в перинатальном периоде приводит к серьезным и порой необратимым изменениям в развивающемся мозге. Неблагоприятный психоэмоциональный статус матери, токсины и тератогены, экологическая обстановка, тяжелое течение инфекционных заболеваний — наиболее распространенные факторы риска развития перинатальной патологии нервной системы в современном мире. В связи с этим проблема моделирования ситуаций, когда пренатальные или ранние постнатальные стрессорные воздействия приводят к серьезным нарушениям развития и функций мозга, чрезвычайно актуальна. Представленный обзор посвящен некоторым моделям перинатальной патологии, используемым в наших исследованиях (гипоксия, введение вальпроатов, гиперсеротонинемия, алкоголизация), оценке общности механизмов возникающих нарушений и поведенческих фенотипов, формирующихся в данных моделях, а также их связи с моделями перинатальной патологии, основанными на воздействии психоэмоциональных стрессовых воздействий.

Ключевые слова: внутриутробное развитие, перинатальная патология, перинатальный стресс, модели на животных, вальпроевая кислота, перинатальная гипоксия, перинатальная алкоголизация, гиперсеротонинемия

DOI: 10.31857/S0044467722040049

ПЕРИНАТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПАТОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ЦНС ЧЕЛОВЕКА

В ходе внутриутробного и раннего постнатального развития центральная нервная система (ЦНС) чрезвычайно чувствительна к влиянию обширного круга факторов: от физиологических показателей материнского организма до внешних физико-химических воздействий, с которыми сталкиваются мать, плод и новорожденный. С перинатальным дистрессом чаще всего связывают негативное психоэмоциональное состояние и нарушения физического благополучия матери в ходе

беременности и родов; различные виды перенесенного ею травматического опыта; нарушения детско-родительского взаимодействия (например, в случае материнской депрессии) (Дубынин и др., 2014).

Кроме того, в перечень факторов, формирующих условия для развития дистресса потомства, входят: вынужденный прием медикаментов, купирующих устойчивые патологические состояния матери (антидепрессанты, противосудорожные препараты); прием соединений с наркотическими свойствами (с сопутствующей интоксикацией и развитием абстинентного синдрома); неблагоприятные эко-

логические свойства окружающей среды; инфекционные процессы, протекающие в организме матери (с сопутствующей высокой концентрацией провоспалительных цитокинов). Все вышеперечисленные воздействия являются факторами риска для формирования нарушений развития и функционирования ЦНС, которые могут проявляться как медленно (уже в раннем детстве), так и отсроченно, в более позднем возрасте (Elefant et al., 2020; Cook et al., 2020; Boucoiran et al., 2020; Gagnon-Chauvin et al., 2020; Guedeney, Dupong, 2020; Kaseka et al., 2020).

Последствия перинатальных стрессовых воздействий чрезвычайно разнообразны. Среди них как крайне тяжелые симптомы и состояния (серьезные двигательные и сенсорные нарушения, фокальная эпилепсия и даже отек мозга, способный привести к гибели новорожденного), так и состояния, затрагивающие почти исключительно психоэмоциональную и когнитивную сферы: различные варианты расстройств аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), дислексии.

В целом подобные нарушения формируют тяжелое социально-экономическое бремя, которое несут семьи пациентов, структуры социальной опеки, государство в целом; расходы на уход, реабилитацию и обучение детей с нарушениями раннего развития растут год от года; подчас тяжесть перинатальных патологий настолько велика, что человек нуждается в поддержке и корректирующей терапии в течение всей жизни.

Согласно наиболее распространенной точке зрения, особая чувствительность ЦНС к стрессогенным факторам в перинатальный период обусловлена повышенной пластичностью формирующихся нейронных сетей на определенных этапах развития мозга. Эти этапы представляют собой своеобразные “окна” – критические периоды (англ. *critical periods*, CP), в ходе которых нервная система особенно сильно подвержена эффектам (не только негативным, но и позитивным) различных воздействий. Например, сразу после рождения мозг младенца крайне чувствителен к сенсорной информации (прежде всего, визуальной, звуковой, тактильной), поступающей из окружающей среды. Сенсорный приток важен для нормального становления слуховой и зрительной систем, а в случае его недостатка (либо, напротив, избыточной аномальной активации соответствующих

входов) могут наблюдаться сбои в формировании нейронных контактов, проблемы с выработкой новых навыков на последующих этапах онтогенеза и, в частности, нарушения развития речи.

С другой стороны, повышенная чувствительность нейронных сетей в критические периоды их созревания позволяет надеяться на перспективность направленных терапевтических воздействий – психолого-педагогических, фармакологических и даже хирургических. Если вернуться к примеру сенсорных систем, то известно, что раннее вживление слухового импланта при полной или частичной потере слуха (в случае повреждений кохлеарного аппарата), а также восстановление зрения (после удаления у младенца катаракты, которая является довольно часто встречающейся врожденной патологией) наиболее удачно проходят в случае, если корректирующие процедуры удастся провести в раннем детстве (для слуховой системы – до двухлетнего возраста). В случае более позднего оперативного вмешательства пациентам существенно сложнее сформировать нормальные речевые навыки и зрение (Cisneros-Franco et al., 2020).

Важным фактором перинатального стресса, воздействующим на дальнейшее развитие мозга ребенка, является процесс родов. Известно, что родовые травмы, в частности, неонатальная гипоксия, не только служат причиной таких тяжелых патологий, как детский церебральный паралич и эпилепсия, но провоцируют и менее выраженные отставленные во времени нейрофизиологические и поведенческие нарушения. Среди детей с СДВГ, а также различными формами РАС процент тех, кто пережил тяжелые роды, преждевременные роды, реанимацию, гораздо выше, чем среди относительно здоровой популяции без выраженных признаков социальных и когнитивных нарушений, а также без сниженной скорости психоэмоционального развития. Дети, перенесшие перинатальную гипоксию, характеризуются нарушением двигательных функций, сниженной способностью к обучению, невнимательностью, гиперактивностью, повышенной тревожностью (Piesova, Mach, 2020; Smith et al., 2014). Согласно данным Морозовой и Морозова (2008), последствия перинатальной патологии могут сохраняться вплоть до подросткового возраста, отягощать процесс обучения и социальной интеграции. Сходные

данные о проявлениях и динамике симптомов СДВГ, РАС, других нарушений приводятся и в ряде иностранных исследований.

Так, по данным ряда исследований, стресс-опосредованное перепрограммирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в пре- и раннем постнатальном периоде у человека играет ключевую роль в формировании, в первую очередь, тревожных расстройств (Welberg, Seckl, 2009; Weinstock, 2009; Juruena et al., 2020), а также перинатальный стресс является фактором риска для формирования наиболее распространенных психиатрических заболеваний: депрессивных расстройств, биполярного расстройства, шизофрении и расстройств аутистического спектра (Kinney, 2008; Markham, Koeing, 2012).

Нередко при анализе патологий раннего развития сообщается о наличии генетических аномалий, проявляющихся под воздействием факторов среды, которые срабатывают как “триггер” для формирования определенного поведенческого фенотипа (Chaste, Leboyer, 2012). Гормональные нарушения в материнском организме, загрязнение атмосферы, тяжелые металлы, многие “ксенобиотики” (например, фталаты), поступающие в организм женщины с пищей в период беременности, способны вызвать у плода генетические и эпигенетические перестройки, что серьезно повышает риск появления патологических изменений. В связи с этим многие исследователи говорят не просто о генетической предрасположенности, но о взаимодействии наследственности и среды; наиболее часто концепция такого взаимодействия используется при обсуждении факторов риска развития расстройств аутистического спектра (Cheroni et al., 2020).

Следует отметить, что последствия перинатальных стрессовых воздействий долгосрочно закрепляются в онтогенезе и сохраняются вплоть до половой зрелости, в частности, из-за эпигенетической модификации генов, ассоциированных с регуляцией стресса (Sosnowsky et al., 2018).

Благодаря применению специализированных психолого-педагогических практик (например, Applied Behavior Analysis (АВА)-терапии), медицинских (фармакологических) методов у пациентов с перинатально-вызванными психоэмоциональными и социальными нарушениями во многих случаях наблюдается позитивная динамика (Donaldson et al., 2020). Од-

нако раннее развитие мозга настолько важно для дальнейшего формирования поведения и общего психофизиологического статуса, что, став взрослыми, такие люди часто продолжают испытывать трудности в социализации, выполнении части когнитивных задач, имеют повышенный риск появления психических нарушений, наиболее распространенными вариантами которых являются повышенная тревожность и депрессивные состояния (Liu et al., 2020).

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПЕРИНАТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ РАЗВИТИЯ ЦНС НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Фармакологическое и физико-химическое *in vivo*-моделирование (прежде всего, на грызунах) стресс-индуцирующих перинатальных воздействий, анализ механизмов и последствий возникающих нарушений, возрастной динамики реакций позволяют улучшить диагностику, коррекцию и лечение соответствующих состояний у человека. При этом важно учитывать, что наблюдаемые в условиях *in vivo*-моделей эффекты, конечно, не могут быть интерпретированы как полное воспроизведение конкретных патологий у человека. Отметим также коморбидность многих нейробиологических, нейрофизиологических и поведенческих нарушений в раннем возрасте, что осложняет как процесс интерпретации экспериментальных данных, так и постановку диагноза в клинике (Морозов, 2018). Например, в случае лабораторных животных мы чаще всего можем говорить лишь о комплексных изменениях поведения, таких как задержка локомоторного развития, пониженная по сравнению с контрольными группами исследовательская активность и повышенная тревожность, ухудшение многих видов социального взаимодействия (социальное предпочтение, материнская забота, игровые реакции), нарушение способности к выполнению задач на обучение и формирование памяти.

Классификация рассматриваемых ниже моделей основывается прежде всего на способе индукции перинатальной патологии; наблюдаемые результаты подчас имеют значительную степень сходства, что свидетельствует о высокой степени неспецифичности исследуемых стресс-индуцирующих факторов, их генерализованных эффектах. Если

конкретизировать, то ниже представлены модели, использующие гипоксию; два подхода, основанные на введении фармакологических препаратов (вальпроаты и СИОЗС); модель алкоголизации. В заключительной части мы сравним данные протоколы с некоторыми “классическими” подходами к созданию перинатального стресса.

Согласно общепринятым представлениям, важнейшие чувствительные к физико-химическим воздействиям критические периоды формирования нервной системы грызунов смещены во времени относительно человеческого развития в постнатальный период. У крыс и мышей, в отличие от *Homo sapiens*, многие важнейшие этапы развития мозга относятся к послеродовому периоду (Schaeffer et al., 2013). Некоторые авторы проводят более детальное сопоставление пре- и постнатального онтогенеза грызунов и человека. Согласно Гелашвили (2008) фаза эмбрионального развития человека примерно соответствует 7 суткам развития крысы, плацентарная фаза – последующим 10, и последние 4 дня пренатального развития крысы соответствуют поздним фетальным стадиям развития человека; 1 день жизни раннего постнатального развития крысы примерно сопоставим с 52 днями жизни новорожденного.

Согласно гистолого-анатомическим данным Rice и Varone (2000) пренатальное развитие крыс соответствует примерно 19 неделям внутриутробного развития человека, в то время как ранний неонатальный период (1–19-й день жизни крысы) соответствует 19–40-й неделе внутриутробного развития человека (последнему триместру внутриутробного развития). Сходное сопоставление сроков развития крысы и человека показано в работах (Karpova et al., 2009; Thompson et al., 2009). Сравнение темпов развития мозга, анализ гистологического и функционального онтогенеза различных его регионов и конкретных нейронных систем позволили соотнести мозг детеныша крысы в течение второй недели постнатального развития с мозгом доношенного новорожденного, а мозг детеныша крысы в течение первой недели – с нервной системой недоношенного ребенка (Lai, Yang, 2011). Однако, возможно, более корректно рассматривать сопоставление онтогенеза для отдельных медиаторных систем или структур ЦНС в рамках различных направлений исследований.

МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Среди факторов, оказывающих негативное стресс-индуцирующее влияние на развитие центральной нервной системы, важную роль играет перинатальная гипоксия (Голосная и др., 2004; Hossain, 2008). Эксперименты на животных показали, что кратковременная гипоксия на поздних сроках беременности влияет на миграцию нейронов в головном мозге. Неонатальная гипоксия вызывает у грызунов ряд анатомических изменений и когнитивных нарушений, таких как уменьшение объема головного мозга, расширение желудочков, задержка становления сенсорных и моторных рефлексов, гиперактивность, ухудшение пространственного обучения, а также нейрональные повреждения, нарушения миелинизации и прорастания аксонов, изменения содержания нейротрофических факторов, моноаминов и т.д. (Дубровская и др., 2002; Wang et al., 2013; Ujhazy et al., 2013). Пренатальная гипоксия приводит к нарушению синаптических процессов, ассоциированных с формированием как долговременной, так и кратковременной памяти, нарушению сенсорных, моторных и когнитивных функций мозга (Дубровская, 2007; Lee et al., 2021). Существует зависимость последствий пренатальной гипоксии от времени воздействия: гипоксический стресс, перенесенный на разных сроках эмбриогенеза, по-разному отражается на формировании нервной системы (Васильев, 2007).

Ранняя постнатальная гипоксия также имеет широкий спектр негативных эффектов на “дозревающую” ЦНС крыс. Даже однократная нормобарическая гипоксия на второй день жизни крыс приводит к увеличению летальности, длительным изменениям общего физического и раннего локомоторного развития (Sukhanova et al., 2018). У животных, перенесших гипоксию, замедляется набор веса тела, повышен уровень тревожности, нарушено обучение, изменен уровень BDNF в гипоталамусе (в возрасте 1 месяц) и в гиппокампе (в возрасте 2 месяца) (Sukhanova et al., 2018). Сопоставление последствий гипоксического воздействия, зарегистрированных в экспериментах на животных, с результатами клинических исследований недоношенных детей, перенесших гипоксию, свидетельствует об адекватности данной модели (Суханова и др., 2015; Sukhanova et al., 2018). В последнее время сходные результаты получены и при

использовании мышей линии C57BL/6 (Khuhareva et al., 2021a, 2021b).

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ; ВАЛЬПРОАТЫ

Заметное число используемых в клинике фармакологических препаратов характеризуется повышенной эмбриотоксичностью и вероятным тератогенным действием. Однако существуют ситуации, когда прием таких соединений жизненно необходим для поддержания благополучия материнского организма и сохранения беременности.

Длительная клиническая история применения различных лекарств на последовательных этапах беременности позволила выделить фармакологические агенты, оказывающие наиболее существенное негативное воздействие на развивающееся потомство. В дальнейшем именно эти вещества (как правило, в высоких и сверхвысоких дозах) оказались возможным использовать для моделирования перинатальной патологии на грызунах. Наиболее часто встречаются работы, в которых экспериментальным животным (беременным самкам либо новорожденным) вводится блокатор ГАМК-трансферазы и гистон-деацетилаз — антиэпилептический препарат вальпроат натрия или же собственно вальпроевая кислота (ВПК). Существуют данные о негативных эффектах антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и других соединений, воздействующих на активность серотонинергической системы мозга развивающегося плода.

В клинике о “фетальном вальпроатном синдроме” — комплексе тератогенных изменений ребенка под воздействием ВПК и ее производных — известно со второй половины 20-го века. Выявлен ряд серьезных нарушений плода, таких как образование расщелин в позвоночнике (*spina bifida*), появление тригоцефалии, эпикантуса, медиального дефицита бровей, широкого носового корня, длинной нижней губы (Kulkarni et al., 2006). Воздействие ВПК на эмбрион является, кроме того, причиной дефектов нервной трубки. Известно о метаболических осложнениях (Branten et al., 1998), вальпроат-индуцированных энцефалопатиях, а также комплексных психоэмоциональных проблемах (депрессивно-подобное состояние, гиперактив-

ность, серьезные нарушения ритмов сна и бодрствования).

В дальнейшем ВПК нашла свое применение в моделях *in vivo* на грызунах. Чаще используется острое пренатальное введение препарата в высокой дозе (однократная инъекция самкам крыс на 13-й день беременности; 600 мг/кг), что чревато значительной смертностью, меньшей численностью выводков и подчас явными физическими дефектами потомства. Несколько позже появились модели, основанные на хроническом (1–2 недели) постнатальном введении того же агента. Постнатальные вальпроатные модели не приводят к гибели детенышей; при этом поведенческие изменения не менее выражены, чем при использовании пренатального варианта введения ВПК и ее солей (Гедзун и др., 2019; Dobrovolskiy et al., 2020).

В целом вальпроатные модели характеризуются замедлением развития моторной сферы (более позднее становление вестибулярных рефлексов и компонентов локомоторных программ), падением ориентировочно-исследовательской активности, нарастанием тревожности. Наблюдаются также нарушения социального поведения, что выражается как в раннем изменении параметров взаимодействия матери и детеныша и показателей социального предпочтения (падение стремления к “социальной новизне”), так и в отставленных нарушениях родительского поведения у самок, что позволило нам дополнительно получить модель материнской депрессии (*postpartum depression* — PPD) (Дубынин и др., 2014).

Комплекс наблюдаемых патологических изменений, выявленный у экспериментальных животных на разных этапах развития, интерпретируется многими исследователями как модель РАС-подобного состояния (преимущественно из-за разносторонних нарушений социального взаимодействия). Сходство ВПК-индуцированных моделей с клиническими случаями аутистических расстройств доказано не только на поведенческом, но также на гистологическом и молекулярно-генетическом уровнях (Dobrovolskiy et al., 2020; Гедзун и др., 2019).

ГИПЕРСЕРОТОНИНEMИЯ

В настоящее время данные о СИОЗС как факторе риска развития ранних нарушений, весьма противоречивы. С учетом этого многие исследовательские группы ведут изуче-

ние последствий влияния на ЦНС и поведение при разных протоколах введения СИОЗС экспериментальным животным. Показано, что в результате хронического постнатального воздействия флувоксамина с 1-го по 14-й дни жизни наблюдаются комплексные поведенческие нарушения, среди которых — задержка физического и локомоторного развития, изменения содержания в нервной системе потомства мышья биогенных аминов (Bond et al., 2020). Обнаружено также, что пренатально вводимый флувоксамин вызывает длительные нарушения социального поведения и сенсомоторных реакций экспериментальных животных. Для индукции, обладающей стрессорирующим эффектом перинатальной гиперсеротонинемии, используются и другие фармакологические агенты: собственно серотонин, 5-гидрокситриптофан (5-НТФ, предшественник серотонина), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) — как селективные в отношении МАО-А, так и не-селективные (например, транилципромин) (Blazevic et al., 2012). Применяются, кроме того, лиганды определенных типов и подтипов серотониновых рецепторов, например, 5-метокситриптамин (5MT, 5-НТ1/5-НТ2-агонист) (Cannizaro et al., 2008).

На биохимическом уровне для “серотониновых” моделей выявлено генерализованное длительное нарушение содержания биогенных аминов в ЦНС подопытных животных, что может быть интерпретировано как перинатально сформированный “синдром отмены” антидепрессантов (Глазова и др., 2014). Из-за широкого спектра мишеней серотонина и разнообразия функций 5-НТ-системы при гиперсеротонинемии крайне сложно выделить ведущую роль какого-либо конкретного физиологического процесса. Наиболее часто, помимо изменений функционирования моноаминергических систем мозга, рассматриваются дефекты нейrogenеза и формирования синапсов (общей “коннективности” ЦНС), регулируемые серотонином с раннего пренатального периода.

Фенотипические (поведенческие) проявления в серотониновых моделях порой имеют разную направленность: гипер- либо гиполокомоция, рост или снижение болевой чувствительности и т.д. Так, в модели перинатального воздействия 5-метокситриптамина поведенческие нарушения скорее свидетельствуют о сниженном поведении риска и отсутствии “поведения отчаяния” в тесте принудительного плавания (Cannizaro et al.,

2008). Ранняя гиперсеротонинемия в целом серьезно повышает стресс-реактивность и изменяет когнитивную пластичность тестируемых животных (Blazevic et al., 2012). Общие паттерны поведенческих нарушений при перинатальной модуляции серотониновой системы частично совпадают с описанными для ВПК-моделей. Наиболее выражено сходство в сфере нарушения социальных реакций животных, перинатально подвергшихся введению СИОЗС (Bond et al., 2020).

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ

Особое место среди фармакологически-индуцированных моделей перинатальной патологии занимают наркотические вещества (Cook, 2020). Несмотря на строгий запрет и противопоказания при беременности, они становятся причиной нарушений развития организма и нервной системы новорожденных по всему миру. Сообщается о последствиях употребления никотина, каннабиноидов, опиоидных наркотических средств. Лидирующее (по социально-экономической и социально-демографической значимости) место в этом ряду занимает алкоголь.

У детей, внутриутробно подвергшихся воздействию этанола, формируется фетальный алкогольный синдром (ФАС) — характерный комплекс нарушений развития. Он включает изменения пропорций головы; диагностируются СДВГ, ухудшение когнитивных способностей, склонность к формированию фармакологических и поведенческих зависимостей (прежде всего алкогольной зависимости), социальным нарушениям, избыточная тревожность, депрессивно-подобные проявления (Разумкина и др., 2018; Cook, 2020). Ведущую роль в формировании поведенческого фенотипа ФАС (в том числе компульсий и высокого риска возникновения зависимостей) часто отдают дизрегуляции мезолимбической дофаминовой системы мозга (Анохин и др., 2019). В моделях ФАС на животных, а также при клинической оценке последствий пренатального воздействия этанола описаны дисфункции D2-рецепторов, нарушения метилирования нейрональной ДНК, снижение объемов серого вещества мозга, патологии сосудистой сети мозга, сбой нейрональной миграции и дифференцировки (Cook, 2020).

ДРУГИЕ ХИМИЧЕСКИ И ФИЗИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Безусловно, количество ксенобиотиков, а также физических факторов, способных негативно воздействовать на развивающийся организм плода, не ограничивается вышеперечисленными химическими соединениями, а также перинатальной гипоксией. Так, тератогенным эффектом обладает ряд веществ, с которыми сталкиваются миллионы людей в повседневной жизни. К примеру, бисфенол-А (Bisphenol-A, BPA) — компонент многих пластмасс — может оказывать негативное развитие за счет эстроген-подобного эффекта некоторых изомеров данного соединения (Song et al., 2014). Также пренатальное воздействие BPA может являться фактором риска развития аутистически-подобных нарушений, что подтверждается и на молекулярном уровне (нарушается экспрессия ряда генов, для которых показана ассоциация с аутистическими расстройствами (Thongkorn et al., 2019)), и на уровне поведения животных, подвергшихся воздействию BPA (выявлены когнитивные нарушения у подопытных животных (Kundakovic et al., 2014)).

К другой исследуемой группе тератогенных соединений относят пестициды, способные индуцировать патологические процессы в организме развивающегося плода. Пестицид хлорпирифос является одним из наиболее изучаемых по спектру патологических эффектов на развивающийся организм. *In vivo*-модели воздействия данного пестицида на ранних сроках развития также рассматриваются рядом исследователей в качестве модели аутистически-подобных нарушений (De Felis et al., 2016; Perez-Fernandez et al., 2020).

Среди *in vivo*-моделей на грызунах, имеющих прямые аналогии с перинатальными патологическими состояниями человека, к одной из самых популярных и изученных относится модель гипергомоцистеинемии (индуцируемая, соответственно, введением различных доз гомоцистеина в период перинатального развития подопытных грызунов). У человека избыток гомоцистеина часто является последствием генетических нарушений ферментных систем, недостаточностью витаминов группы В в диете матери или иными метаболическими нарушениями. К последствиям избытка гомоцистеина в период перинатального развития относят как непосредственно

нарушения нормального течения беременности (прерывание беременности, преэклампсия и др.), так и патологии новорожденных: сниженный вес при рождении, нарушения формирования нервной трубки и неврологические нарушения у новорожденных (Милютин и др., 2016; Арутюнян и др., 2021). В связи со сходством метаболизма гомоцистеина у грызунов и человека, избыточное введение гомоцистеина крысам в перинатальный период приводит к индукции нарушений моторного развития и проявлениям тревожности, которые могут быть скорректированы введением витаминов группы В (Яковлева и др., 2019).

Ведущую роль в патогенезе симптомов гипергомоцистеинемии, согласно данным *in vivo*-исследований, можно отдать активации провоспалительных цитокинов и избыточной продукции активных форм кислорода на фоне слаборазвитой антиоксидантной системы развивающегося организма (Милютин и др., 2016; Арутюнян и др., 2021). В случае BPA и хлорпирифоса оксидативный стресс также является одним из критических повреждающих факторов, воздействующих на развивающийся плод и вызывающих генерализованные нарушения развития не только в ЦНС, но и во всех системах органов (Song et al., 2014; De Felis et al., 2016).

СХОДСТВО МОДЕЛЕЙ И ОБЩНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ

Несмотря на различные способы моделирования перинатальной патологии, наблюдаемые поведенческие изменения имеют высокую степень сходства (как между моделями, так и при сравнении работ на экспериментальных животных с реальными клиническими данными).

Сходство легче всего наблюдать на поведенческом уровне: чаще всего у подопытных животных регистрируются нарушения раннего развития, задержки формирования двигательных рефлексов, локомоторной и исследовательской активности (Глазова и др., 2014; Гедзун и др., 2019; Яковлева и др., 2019; Bond et al., 2020; Sukhanova et al., 2018). Явно изменены социальные реакции на разных этапах онтогенеза: “детское”, зависимое от матери поведение (infant-mother attachment; возраст 1–2 недели) (Дубынин и др., 2014); предпочтение “социальной новизны” (при выборе между матерью и незнакомой самкой; при

выборе между сибсом и детенышем из другого выводка; возраст 4–5 недель) (Dobrovolskiy et al., 2020; Khukhareva et al., 2020), в ходе игрового взаимодействия (более высокий уровень агрессивности; возраст 5–7 недель) (Dobrovolskiy et al., 2020). Выявлены когнитивные нарушения, затрагивающие формирование долговременной памяти при разных типах обучения (Kundakovic et al., 2014; Sukhanova et al., 2014; 2019).

Важно, что у экспериментальных животных обнаруживается повышение уровня тревожности и депрессивно-подобных проявлений (тесты “приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное плавание” и др.) (Cannizaro et al., 2008; Malyshev et al., 2015; Blazevic et al., 2012; Dobrovolskiy et al., 2020). Перинатальный стресс, связанный с воздействием гипоксии либо повреждающих организм самки (новорожденного) фармакологических факторов, ведет к нарушению деятельности систем, которые обеспечивают устойчивость к текущему (ситуативному) стрессу детенышей и даже взрослых животных. Как правило, тестирование грызунов продолжается до возраста 3–4 месяца, и постепенное снижение выраженности нарушений часто не регистрируется (Dobrovolskiy et al., 2020; Суханова и др., 2016). Это, в свою очередь, также может быть следствием эпигенетических модификаций, которые показаны для ряда обсуждаемых ранее моделей: “вальпроатной” (Choi et al., 2016), моделях гипоксии (Cristancho and Marsh, 2020), ВРА-индуцированной модели (Kundakovic et al., 2014), в моделях пренатальной алкогольной интоксикации (Bestry et al., 2022).

Несмотря на хорошо изученные различия механизмов патогенеза, в исследуемых моделях можно выявить несколько генерализованных процессов, общих для всех перечисленных выше ситуаций:

- нарушение миграции нейронов и синаптогенеза (ухудшение как образования новых синапсов, так и синаптического прунинга);
- дисбаланс нейромедиаторных влияний в ЦНС, чаще смещенных в сторону избыточного возбуждения из-за гипофункции ГАМК-ергической системы (Marotta et al., 2020);
- процессы нейровоспаления и сопутствующее им повышение концентрации активных форм кислорода (в настоящее время работы в данной области активизировались в связи с оценкой возможного влияния тяже-

лого протекания COVID-инфекции во время беременности на развитие нервной системы плода (Vargas, 2005; Lee, 2017; Amaral et al., 2020)).

Итогом являются достаточно сходные изменения как на клеточном уровне (белое вещество, миелинизация, глиальная активация), так и на уровне обширных структур головного мозга (например, префронтальной коры и ее связей с другими зонами ЦНС – с прилежащим ядром, миндалиной, поясной извилиной, теменно-височной областью) (Whittle et al., 2016; Kohls et al., 2018; Supekar et al., 2018).

Перечисленные выше последствия характерны также для более “классических” способов индукции перинатального стресса (см. ниже). Исходя из проведенных исследований можно провести параллели между молекулярными механизмами перинатального стресса и другими видами перинатальных патологий, изучаемые в рассматриваемых моделях.

Помимо того, что плацента является естественным селективным барьером для инфекционных агентов, материнских антител и гуморальных факторов, она также способна частично компенсировать патологические воздействия дистресса на плод. К примеру, в результате пренатального стрессового воздействия в материнском организме формируется избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA-оси), и повышенный уровень кортизола (у человека; у крыс и мышей преобладает кортикостерон) негативно воздействует на развивающийся плод. Известно, что глюкокортикоиды в норме играют важную роль в формировании плода (особенно мозга и легких), а плацента обладает способностью регулировать их поступление к эмбриону за счет фермента 11- β -гидроксиesteroиддегидрогеназы 2-го подтипа (11- β -HSD2). Однако избыток связанных со стрессом гормонов ведет к ряду необратимых перестроек в развивающейся нервной системе, даже несмотря на протекторные эффекты плаценты (Charil et al., 2010; Saeki et al., 2021). Помимо компенсаторных процессов, связанных с избытком гормонов стрессовой активации, плацента способна компенсировать и последствия гипоксии (Colson et al., 2021).

Это лишь некоторые примеры, иллюстрирующие потенциальные возможности защиты плода от пренатальной стресс-индуцированной патологии. Модуляция данных процессов является мишенью для разработки

препаратов, способных минимизировать последствия перинатального стресса.

СРАВНЕНИЕ С МОДЕЛЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОСНОВАННЫМИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СТРЕССОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

В данном обзоре в качестве “классических моделей” перинатального стресса было принято решение рассматривать малоинвазивные модели, основанные на формировании дискомфорта для беременной самки или новорожденных среды: соседство с агрессивным животным того же вида или хищником (запахом хищника), ограничение подвижности, избыточные звуковые и/или световые стимулы, изменение температуры содержания (Weinstock et al., 2017; Crombie et al., 2021). В этих моделях используется создание умеренного дистресса, который практически не оказывает прямого физического вреда материнскому организму и имеет, на наш взгляд, сходство с реальными ситуациями дистресса, в которых оказываются женщины в ходе беременности.

Психоэмоциональный и физический стресс в перинатальный период коррелирует со значимым увеличением периферического кортикостерона, а также кортикотропин-рилизинг-гормона у потомства (по сравнению с контрольными животными). Кроме того, перинатальный стресс ассоциирован с изменениями профиля экспрессии провоспалительных цитокинов в нервной системе, что также указывает на сходство с рассмотренными выше моделями. Впрочем, имеющиеся данные весьма противоречивы (если рассматривать, например, конкретные интерлейкины) в связи с вариабельностью используемых экспериментальных методик (Angelidou et al., 2012; Creutzberg et al., 2021).

Нейровоспаление напрямую связано с окислительным стрессом и гибелью нейронов. Для “классических” животных моделей показана связь, например, материнского стресса с повышенным содержанием активных форм кислорода (Scott et al., 2020). В клинике обнаружена корреляция роста выраженности маркеров окислительного стресса с последующим развитием у детей признаков аутистической патологии (Angelidou et al., 2012).

К последствиям перинатального стресса можно отнести ухудшение нейропротектор-

ного потенциала организма: уменьшение уровня нейротрофинов, в частности, BDNF. На нейромедиаторном уровне наблюдается сдвиг баланса процессов возбуждения и торможения. Как и в перечисленных выше фармакологических моделях и моделях гипоксии, исследователи сообщают о сниженной активности ГАМК-ергической системы; многочисленные данные свидетельствуют также о повышении эффективности глутаматергической передачи (Weinstock et al., 2017; Crombie et al., 2021).

На морфологическом уровне пренатальный стресс вызывает изменения макро- и микроструктуры компонентов лимбической системы: префронтальной коры, миндалины, гиппокампа, прилежащего ядра, поясной извилины и других областей, вовлеченных в регуляцию эмоционального поведения, стрессреактивности и прочих важнейших функций (Charil et al., 2010; Weinstock et al., 2011, 2015). Как следствие, потомство в “классических” моделях характеризуется повышенной тревожностью, наличием выраженных депрессивно-подобных поведенческих проявлений, а также когнитивными и социальными нарушениями, что вновь указывает на родство механизмов, опосредующих развитие последствий относительно селективных перинатальных воздействий и генерализованного дистресса матери и плода (Charil et al., 2010).

Во всех рассмотренных моделях поведенческие нарушения сохраняются не только вплоть до половой зрелости животных (примерно 2 месяца), но и позже, что свидетельствует о тяжести и порой необратимости возникающих отклонений, трудностях их компенсации (в случае человека этому соответствуют проблемы и сложности психолого-педагогической и фармакологической коррекции). Оценка картины последствий перинатального стресса часто осложнена сопутствующими нарушениями развития плода и родового процесса — преждевременными родами, сниженным весом новорожденного, анатомическими аномалиями. Вместе с тем рост числа публикаций и общего интереса к данной области физиологии и патофизиологии свидетельствует об актуальности изучения связи между перинатальными стрессовыми воздействиями и повышенным риском нарушений раннего развития, а также различных отклонений и патологий в зрелом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая приведенные выше данные, можно заключить, что патологический перинатальный стресс в значительной степени, независимо от причины, оказывает критическое воздействие на развивающуюся нервную систему. Полученные на экспериментальных животных результаты имеют высокую степень сходства с клиническими характеристиками перинатальной патологии новорожденных на поведенческом, структурном, клеточном и молекулярном уровнях.

Моделирование перинатальной патологии *in vivo* на грызунах путем физико-химической модуляции процессов развития ЦНС является универсальным инструментом:

(а) изучения патологических состояний организма и нервной системы новорожденных;

(б) поиска методов коррекции и компенсации нарушений развития ЦНС.

В наших работах в качестве такого метода рассматривается использование некоторых регуляторных пептидов: аналогов и фрагментов АКТГ, бета-казеинов, вазопрессина, окситоцина и т.д. Данный вопрос выходит за рамки представленной публикации; однако нельзя не отметить, что пептидные молекулы, как известно, с точки зрения перспектив клинического применения обладают рядом важных достоинств: действие через специфические рецепторные механизмы, возможность запуска длительных “каскадных” эффектов, низкая токсичность. Выявление общих путей перинатальных нарушений разной природы, наличие сходной симптоматики позволяют рассматривать регуляторные пептиды в качестве относительно универсальных факторов коррекции перинатальных стрессовых воздействий, способных в итоге снизить риски формирования тяжелых сенсомоторных, когнитивных и психоэмоциональных патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований; номера проектов 18-315-00362 и 19-015-00345.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Анохин П.К., Разумкина Е.В., Шамакина И.Ю. Сравнительный анализ экспрессии мРНК дофаминовых рецепторов, тирозингидроксила-

зы и дофамин-транспортного белка в мезолимбической системе крыс с различным уровнем потребления алкоголя. *Нейрохимия*. 2019. 36(2): 119–127.

Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Милютин Ю.П. Пренатальный стресс при материнской гипергомоцистеинемии: нарушения развития нервной системы плода и функционального состояния плаценты. *Биохимия*. 2021. 86 (6): 871–884. .
<https://doi.org/10.31857/S0320972521060099>

Васильев Д.С. Формирование конечного мозга крыс после нарушения эмбрионального развития, вызванного пренатальной гипоксией. Диссертация кандидата биологических наук: 03.00.13, 03.00.25. Санкт-Петербург, 2007. 157 с.

Гедзун В.Р., Свинов М.М., Сарычева Н.Ю., Шлапачева П.С., Довбнюк К.О., Дубынин В.А. Влияние пренатального и раннего постнатального введения вальпроата на поведение и цитологические характеристики крыс линии Wistar. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 2020. 70 (5): 682–695.

Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. 4(22).

Глазова Н.Ю., Мерчиева С.А., Володина М.А., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Кудрин В.С., Левицкая Н.Г. Влияние неонатального введения флувоксамина на физическое развитие и активность серотонинергической системы белых крыс. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2014. 3(22): 104–112.

Голосная Г.С., Петрухин А.С., Котий С.А. Иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы. *Неврологический вестник*. 2004. 36: 12–16.

Дубровская Н.М. Развитие двигательного поведения в онтогенезе крыс, перенесших гипоксию на разных этапах эмбриогенеза. Автореф. дисс. канд. биол. наук. 2007. с. 1–24.

Дубынин В.А., Добрякова Ю.В., Танаева К.К. Нейробиология и нейрофармакология материнского поведения. Товарищество научных изданий КМК Москва, 2014. 191 с.

Милютин Ю.П., Пустыгина А.В., Щербицкая А.Д., Залозная И.В., Арутюнян А.В. Сравнение показателей окислительного стресса в сыворотке крови крыс при различных моделях гипергомоцистеинемии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016. 3(2): 109.

Морозов С.А. К вопросу о коморбидности при расстройствах аутистического спектра. *Аутизм и нарушения развития* 2018. 16(2): 3–8.

- Морозова Е.А., Морозов Д.В.* Неврологические нарушения у подростков как следствие перинатальной патологии ЦНС. РМЖ. 2008. 16(3): 126–128.
- Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И., Морозов Д.В., Князева О.В.* Актуальные неврологические проблемы подростков. ПМ. 2012.7(62): 147–150.
- Разумкина Е.В., Анохин П.К., Проскуракова Т.В., Шамакина И.Ю.* Экспериментальные подходы к изучению поведенческих нарушений, ассоциированных с пренатальным действием алкоголя. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018а. 118: 79–88.
- Разумкина Е.В., Анохин П.К., Сарычева Н.Ю., Каменский А.А.* Пренатальное действие алкоголя и метилирование ДНК. Вопросы наркологии. 2018b. 9: 18–43.
- Суханова Ю.А., Себенцова Е.А., Левицкая Н.Г.* Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах. Нейрохимия. 2016. 33: 276–292.
- Яковлева О.В., Зиганишина А.Р., Герасимова Е.В., Арсланова А.Н., Ярмиев И.З., Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф.* Влияние витаминов группы В на раннее развитие крысят с пренатальной гипергомоцистеинемией. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. 105(10): 1247–1261.
<https://doi.org/10.1134/S086981391910011X>
- Amaral W.N.d., Moraes C.L.d., Rodrigues A.P.d.S., Noll M., Arruda J.T., Mendonça C.R.* Maternal coronavirus infections and neonates born to mothers with Sars-Cov-2: a systematic review. Healthcare. 2020; 8(4): 511.
- Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K.D., Karagkouni A., Kourembanas S., Theoharides T.C.* Perinatal Stress, Brain Inflammation and Risk of Autism—Review and Proposal. BMC Pediatrics. 2012. 12(1): 1–12.
- Bestry M., Symons M., Larcombe A., Muggli E.M., Craig J.M., Hutchinson D., Halliday J., Martino D.* Association of prenatal alcohol exposure with offspring dna methylation in mammals: a systematic review of the evidence. clinical epigenetics. 2022. 14(1): 1–15.
<https://doi.org/10.1186/S13148-022-01231-9/TABLES/2>
- Boucoiran I., Kakkar F., Renaud C.* Maternal Infections. Handbook of Clinical Neurology. 2020. 173 (January): 401–422.
- Bond C.M., Johnson J.C., Chaudhary V., McCarthy E.M., McWhorter M.L., Woehrle N.S.* Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice. Brain Research. 2020. 1727 (January).
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2019.06.001>
- Blazevic S., Colic L., Culig L., Hranilovic D.* Anxiety-like behavior and cognitive flexibility in adult rats perinatally exposed to increased serotonin concentrations. Behavioural Brain Research 2012. 230(1): 175–181.
- Branten A.J., Wetzels J.F., Weber A.M., Koene R.A.* Hyponatremia due to sodium valproate. Ann. Neurol. 1998. 43: 256–257.
- Cannizzaro C., Plescia F., Gagliano M., Cannizzaro G., Mantia G., La Barbera M., Provenzano G., Cannizzaro E.* Perinatal exposure to 5-methoxytryptamine, behavioural-stress reactivity and functional response of 5-HT1A receptors in the adolescent rat. Behavioural Brain Research. 2008. 186(1): 98–106.
<https://doi.org/10.1016/J.BBR.2007.07.036>
- Charil A., Laplante D.P., Vaillancourt C., King S.* Prenatal stress and brain development. Brain Research Reviews. 2010. 65(1): 56–79.
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESREV.2010.06.002>
- Chaste P., Leboyer M.* Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. Dialogues in clinical neuroscience. 2012.14(3): 281–292.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/PCHASTE>
- Cheroni C., Caporale N., Testa G.* Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. Molecular Autism. 2020. 11(1): 69.
<https://doi.org/10.1186/S13229-020-00370-1>
- Choi C.S., Gonzales E.L., Kim K.Ch., Yang S.M., Kim J.W., Mabunga D.F., Cheong J.H., Han S.H., Bahn G.H., Shin Ch.Y.* The Transgenerational Inheritance of Autism-like Phenotypes in Mice Exposed to Valproic Acid during Pregnancy. Scientific Reports. 2016. 6:1 6(1): 1–11.
<https://doi.org/10.1038/srep36250>
- Cristancho A.G., Marsh E.D.* Epigenetics Modifiers: Potential Hub for Understanding and Treating Neurodevelopmental Disorders from Hypoxic Injury. Journal of Neurodevelopmental Disorders. 2020. 12(1): 1–12.
<https://doi.org/10.1186/S11689-020-09344-Z/FIGURES/2>
- Cisneros-Franco J.M., Voss P., Thomas E.M., de Villiers-Sidani E.* Critical Periods of Brain Development. Handbook of Clinical Neurology .2020. 173 (January): 75–88.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5>
- Colson A., Sonveaux P., Debiève F., Sferruzzi-Perri A.N.* Adaptations of the Human Placenta to Hypoxia: Opportunities for Interventions in Fetal Growth Restriction. Human Reproduction Update. 2021. 27(3): 531–569.
<https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMAA053>

- Cook J.L.* 2020. Effects of prenatal alcohol and cannabis exposure on neurodevelopmental and cognitive disabilities. *handbook of clinical neurology* 173 (January): 391–400.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-028-9>.
- Creutzberg K.C., Sanson A., Viola T.W., Marchisella F., Begni V., Grassi-Oliveira R., Riva M.A.* Long-lasting effects of prenatal stress on HPA axis and inflammation: a systematic review and multilevel meta-analysis in rodent studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021. 127: 270–283.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.032>
- Crombie G.K., Palliser H.K., Shaw J.C., Hodgson D.M., Walker D.W., Hirst J.J.* Effects of prenatal stress on behavioural and neurodevelopmental outcomes are altered by maternal separation in the neonatal period. *Psychoneuroendocrinology*. 2021. 124 (February): 105060.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2020.10-5060>
- Dobrovolsky A.P., Gedzun V.R., Bogin V.I., Ma D., Ichim T.E., Sukhanova Iu A., Malyshev A.V., Dubynin V.A.* Beneficial effects of xenon inhalation on behavioral changes in a valproic acid-induced model of autism in rats. *Journal of Translational Medicine*. 2019. 17(1): 1–15.
<https://doi.org/10.1186/S12967-019-02161-6/FI-GURES/10>
- Donaldson J.* Treatments for Autism Spectrum Disorder: Literature Review. Senior Honors Theses. 1061. 2021. <https://digitalcommons.liberty.edu/honors/1061>
- Eléfant E., Hanin C., Cohen D.* Pregnant women, prescription, and fetal risk. *handbook of clinical neurology*. 2020. 173 (January): 377–389.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-027-7>.
- Felice A.D., Anita Greco A., Calamandrei G., Minghetti L.* Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *Journal of Neuroinflammation*. 2016. 13(1): 1–10.
<https://doi.org/10.1186/S12974-016-0617-4/TABLES/1>
- Fueta, Y., Sekino Yu., Yoshida S., Kanda Y., Ueno S.* Prenatal exposure to valproic acid alters the development of excitability in the postnatal rat hippocampus. *Neurotoxicology*. 2018. 65 (March): 1–8.
<https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2018.01.001>
- Juruena M.F., Erer F., Cleare A.J., Young A.H.* The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. 1191: 141–53.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
- Gagnon-Chauvin A., Bastien K., Saint-Amour D.* Environmental toxic agents: the impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020. 173 (January): 423–442.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-030-7>
- Guedeney A., Dupong I.* The effects of socio-affective environment. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020. 173 (January): 443–450.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00031-9>
- Hossain M.A.* Molecular mediators of hypoxic–ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav*. 2005. 7: 204–213.
- Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E.* Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2009. 19: 97–108.
- Kaseka, M.L., Dlamini N., Westmacott R.* Ischemic sequelae and other vascular diseases. *handbook of clinical neurology*. 2020. 173 (January): 485–492.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-033-2>.
- Kinney D.K., Munir K.M., Crowley D.J., Miller A.M.* Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008. 32(8): 1519.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2008.06.004>
- Khukhareva D.D., Guseva K.D., Sukhanova Y.A., Levitskaya N.G., Sebestsova E.A.* Physiological effects of acute neonatal normobaric hypoxia in c57bl/6 mice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021a. 51(2): 220–228.
- Khukhareva D.D., Sukhanova I.A., Sebestsova E.A., Levitskaya N.G.* Effects of single-session normobaric hypoxia in rats aged 10 days on sensorimotor development and behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021b. 51(8): 1153–1161.
- Kohls G., Antezana L., Mosner M.G., Schultz R.T., Yerys B.E.* Altered reward system reactivity for personalized circumscribed interests in autism. *Molecular Autism*. 2018. 9(1).
<https://doi.org/10.1186/S13229-018-0195-7>
- Kundakovic M., Gudsnuk K., Herbstman J.B., Tang D.P., Perera F.P., Champagne F.A.* DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. 112(22): 6807–6813.
https://doi.org/10.1073/PNAS.1408355111/SUPPL_FILE/PNAS.201408355SI.PDF
- Kulkarni M.L., Zaheeruddin M., Shenoy N., Vani H. N.* Fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr*. 2006. 73: 937–939.
<https://doi.org/10.1007/BF02859291>

- Lai M.-C., Yang S.-N.* Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biomed Res. Int.* 2010. 2011: 6. <https://doi.org/10.1155/2011/609813>
- Lee B.L., Glass H.C.* Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2021. 64(12): 608. <https://doi.org/10.3345/CEP.2021.00164>
- Lee E., Lee J., Kim E.* Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry.* 2017. 81: 838–847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- Liu Y., Heron J., Hickman M., Zammit S., Wolke D.* Prenatal stress and offspring depression in adulthood: the mediating role of childhood trauma. *Journal of Affective Disorders.* 2022. 297 (January): 45–52. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.10.019>
- Malyshev A.V., Abbasova K.R., Averina O.A., Solovieva L.N., Gedzun V.R., Gulyaev M.V., Dubynin V.A.* Fetal valproate syndrome as an experimental model of autism. *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* 2015 70:3 70(3): 110–14. <https://doi.org/10.3103/S0096392515030074>
- Markham J.A., Koenig J.I.* Prenatal Stress: Role in Psychotic and Depressive Diseases. *Psychopharmacology.* 2011. 214(1): 89. <https://doi.org/10.1007/S00213-010-2035-0>
- Marotta R., Risoleo M.C., Messina G., Parisi L., Carotenuto M., Vetri L., Michele Roccella M.* The neurochemistry of autism. *Brain Sciences.* 2020. 10(3). <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI10030163>
- Piesova M., Mach M.* Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research.* 2020. 69(2): 199–213.
- Perez-Fernandez C., Morales-Navas M., Aguilera-Sáez L. M., Abreu A.C., Guardia-Escote L., Fernández I., Garrido-Cárdenas J.A., Colomina M.T., Giménez E., Sánchez-Santed F.* Medium and long-term effects of low doses of chlorpyrifos during the postnatal, preweaning developmental stage on sociability, dominance, gut microbiota and plasma metabolites. *Environmental Research.* 2020. 184 (May). <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2020.109341>
- Ramsteijn A.S., Van de Wijer L., Rando J., van Luijk J., Homberg J.R., Olivier J.D.A.* Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure and behavioral outcomes: a systematic review and meta-analyses of animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2020. 114 (July): 53–69. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2020.04.010>
- Rice D., Stan Barone S.* Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives.* 2000. 108 Suppl 3 (Suppl 3): 511–533. <https://doi.org/10.1289/EHP.00108S3511>
- Saeki H., Ito T., Ishiyama Sh., Guo X., Sysa-Shah P., Orita H., Sato K., Hino O., Hayakawa T., Gabrielson E., Gabrielson K.* Animal models of prenatal stress. *Juntendo Medical Journal.* 2021. 67(2): 124–130. <https://doi.org/10.14789/JMJ.2021.67.JMJ20-R18>
- Schaeffer E.L., Kühn F., Schmitt A., Gattaz W.F., Gruber O., Schneider-Axmann T., Falkai P., Schmitt A.* Increased cell proliferation in the rat anterior cingulate cortex following neonatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *J. Neural Transm.* 2013. 120: 187–195.
- Scott H., Phillips T.J., Sze Y., Alfieri A., Rogers M.F., Volpato V., Case C.P., Brunton P.J.* Maternal antioxidant treatment prevents the adverse effects of prenatal stress on the offspring's brain and behavior. *Neurobiology of Stress.* 2020. 13 (November): 100281. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2020.100281>
- Smith A.L., Alexander M., Rosenkrantz T.S., Sadek M.L., Fitch R.H.* Sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia: insights from a clinical meta-analysis and a rodent model of induced hypoxic ischemic brain injury. *Exp. Neurol.* 2014. 254: 54–67.
- Song Sh., Zhang L., Zhang H., Wei W., Jia L.* Perinatal BPA exposure induces hyperglycemia, oxidative stress and decreased adiponectin production in later life of male rat offspring. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2014, V. 11, P. 3728–3742 11(4): 3728–3742. <https://doi.org/10.3390/IJERPH110403728>
- Sosnowski D.W., Booth C., York T.P., Amstadter A.B., Kliever W.* Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Developmental Psychobiology.* 2018. 60(2): 127–139. <https://doi.org/10.1002/DEV.21604>
- Sukhanova I.A., Sebentsova E.A., Khukhareva D.D., Manchenko D.M., Glazova N.Y., Vishnyakova P.A., Inozemtseva L.S., Dolotov O.V., Vysokikh M.Y., Levitskaya N.G.* Gender-dependent changes in physical development, BDNF content and GSH redox system in a model of acute neonatal hypoxia in rats. *Behav Brain Res.* 2018. 350: 87–98.
- Sukhanova I.A., Sebentsova E.A., Khukhareva D.D., Vysokikh M.Y., Bezuglov, V.V., Bobrov M.Y., Levitskaya N.G.* Early-life n-arachidonoyl-dopamine exposure increases antioxidant capacity of the brain tissues and reduces functional deficits after neonatal hypoxia in rats. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2019. 78: 7–18.
- Supekar K., Kochalka J., Schaer M., Wakeman H., Qin Sh., Padmanabhan A., Menon V.* Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain.* 2018. 141(9): 2795–2805.

- Thompson B.L., Levitt P., Stanwood G.D.* Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10(4): 303–312.
- Thongkorn S., Kanlayaprasit S., Jindatip D., Tencomnao T., Hu V.W., Sarachana T.* Sex differences in the effects of prenatal Bisphenol A exposure on genes associated with autism spectrum disorder in the hippocampus. *Scientific Reports.* 2019 9:1 9(1): 1–14.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-39386-w>
- Ujhazy E., Dubovicky M., Navarova J., Sedlackova N., Danihel L., Brucknerova I., Mach M.* Subchronic perinatal asphyxia in rats: embryo–foetal assessment of a new model of oxidative stress during critical period of development. *Food and Chemical Toxicology.* 2013. 61. (November): 233–239.
<https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.07.023>
- Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A.* Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005. 57(1): 67–81.
- Wang Y., Cao M., Liu A., Di W., Zhao F., Tian Y., Jia J.* Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage. *Int. J. Neurosci.* 2013a. 123(3): 191–195.
- Weinstock M.* Contribution of early life stress to anxiety disorder. *Stress - from molecules to behavior: a comprehensive analysis of the neurobiology of stress responses.* 2009. December, 189–205.
<https://doi.org/10.1002/9783527628346.CH10>
- Weinstock M.* Sex-dependent changes induced by prenatal stress in cortical and hippocampal morphology and behaviour in rats: an update. *The International Journal on the Biology of Stress.* 2011. 14(6): 604–613.
<https://doi.org/10.3109/10253890.2011.588294>
- Weinstock M., Antonelli M.C.* Changes induced by prenatal stress in behavior and brain morphology: Can they be prevented or reversed? *Advances in Neurobiology.* 2015. 10: 3–25.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_1
- Weinstock M.* Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. *Neurobiology of Stress.* 2017. 6 (Febr): 3.
<https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2016.08.004>
- Welberg L.A.M., Seckl J.R.* Prenatal Stress, glucocorticoids and the Programming of the Brain. *Journal of Neuroendocrinology.* 2001. 13(2): 113–128.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2826.2001.00601.X>
- Whittle S., Liu K., Bastin C., Harrison B.J., Davey C.G.* Neurodevelopmental correlates of proneness to guilt and shame in adolescence and early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience.* 2016. 19 (June): 51–57.
<https://doi.org/10.1016/J.DCN.2016.02.001>

PERINATAL STRESSORS AS A RISK FACTOR FOR BRAIN DEVELOPMENTAL DISORDERS: A REVIEW OF *IN VIVO* MODELS

V. R. Gedzun^{a, #}, D. D. Khukhareva^a, N. Yu. Sarycheva^a, M. M. Kotova^a,
I. A. Kabiolsky^a, and V. A. Dubynin^a

^a*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: vrgedzun@gmail.com*

The human organism is faced with stressful influences during the entire ontogenesis. At the stage of intrauterine development, such influences are mediated mainly by factors associated with the maternal body. Normally, stress-mediated hormones (such as cortisol) regulate fetal formation; however, distress (excessive pathological stress) in the perinatal period leads to serious and, at times, irreversible changes in the developing brain. The unfavorable psycho-emotional status of the mother, toxins and teratogens, the ecological situation, the severe course of infectious diseases are the most common risk factors for the development of perinatal pathology of the nervous system in the modern world. In this regard, the problem of modeling situations when prenatal or early postnatal stressful influences lead to serious impairments to the development and functions of the brain is extremely urgent. The presented review is devoted to some models of perinatal pathology used in our studies (hypoxia, administration of valproate, hyperserotoninemia, alcoholization), the assessment of the common mechanisms of emerging disorders and behavioral phenotypes formed in these models, as well as their relationship with other (“classical”) models of perinatal psycho-emotional stress.

Keywords: prenatal development, perinatal pathology, perinatal stress, animal models, valproic acid, perinatal hypoxia, perinatal alcoholization, hyperserotoninemia

УДК 612.01

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ НА СИМПТОМЫ ПСИХОПАТОЛОГИИ

© 2022 г. Г. Г. Князев^{1, *}, А. В. Бочаров^{1, 2}, А. Н. Савостьянов^{1, 2, 3}, Е. А. Прошина¹¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины”, Новосибирск, Россия²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия³Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: knyazev@physiol.ru

Поступила в редакцию 31.10.2021 г.

После доработки 04.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Литературные данные свидетельствуют о том, что присутствие S-аллеля гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) связано с повышенным риском развития депрессии у лиц, которые в недалеком прошлом испытывали влияние стресса. Однако существует много работ, в том числе метаанализов, в которых подобная ассоциация не подтверждается. Несогласованность результатов можно отчасти объяснить тем, что связь между полиморфизмом 5-HTTLPR, стрессовыми жизненными событиями и симптомами психических расстройств может быть не столь прямой и очевидной. В данной работе мы провели анализ механизмов взаимодействия полиморфизма 5-HTTLPR с уровнем стрессовых жизненных событий в их влиянии на возникновение симптомов психических расстройств через промежуточные переменные, в качестве которых рассматривались показатели коннективности сетей покоя и способы регуляции эмоций. Было выявлено, что реакции мозга на повышенный уровень стресса не отличаются у носителей разных аллелей гена транспортера серотонина, но у носителей LL-генотипа эти реакции могут понижать вероятность возникновения депрессии, а у носителей S-аллеля, наоборот, ее провоцировать. Это различие объясняется тем, что у носителей LL-генотипа наблюдается тенденция к переосмыслению стрессовых ситуаций в менее негативном свете, что препятствует возникновению психопатологии, тогда как у носителей S-аллеля реакция на стресс сопровождается появлением повторяющихся навязчивых мыслей и тщетных попыток подавить их, что в конечном итоге может привести к депрессии.

Ключевые слова: 5-HTTLPR, депрессия, стресс, регуляция эмоций, подавление, переоценка, руминации, ЭЭГ, сети покоя

DOI: 10.31857/S0044467722040050

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что некоторые люди сохраняют физическое и психическое здоровье в условиях стрессовых нагрузок, в то время как у других расстройства психики могут возникнуть из-за, казалось бы, незначительных затруднений. Очевидно, что кроме средовых факторов на психическое здоровье человека значимое влияние оказывают генетические особенности и способы реагирования на стресс. Изучение генотип-средового взаимодействия стало важной областью исследований в последние годы. Этому во многом спо-

собствовало распространение новых методов инструментальных исследований и анализа данных.

Серотониновая система является одной из наиболее значимых в патогенезе психических и в особенности аффективных расстройств. Нарушения функционирования серотонинергической системы в совокупности с неблагоприятными факторами внешней среды могут приводить к развитию антисоциального и агрессивного поведения (Dolan et al., 2001), склонности к суициду (Arango et al., 2003), депрессии (Lesch, 1997). Хорошо изучена тера-

пептическая эффективность серотонинергических препаратов при лечении депрессии (Northoff, 2013; Schloss, Williams, 1998; von Wolff et al., 2013).

Одним из наиболее часто рассматриваемых компонентов серотонинергической системы является транспортер серотонина. Варианты гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) включают короткий (S) и длинный (L) аллели (Lesch et al., 1996), которые связаны с разной эффективностью транскрипции. Дополнительно L-аллель содержит A/G-однонуклеотидный полиморфизм, вариант LG по функциям подобен S-аллелю (Hu et al., 2005). Исследования лиц, подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций, показали, что присутствие S-аллеля у этих лиц увеличивает риск возникновения депрессии (Caspi et al., 2003, 2010). Было высказано предположение, что носители S-аллеля более восприимчивы к негативным последствиям стресса (Beevers et al., 2009). В ряде ранних метаанализов не подтвердилось наличие взаимодействия между 5-HTTLPR и стрессом в их влиянии на возникновение депрессии (Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Более поздние метаанализы обнаружили небольшой, но статистически значимый эффект (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). В работе Sharpley и коллег (2014) отмечается, что почти 26% исследований не показали существенной ассоциации между 5-HTTLPR, стрессом и депрессией, а при изучении методологии этих исследований не было выявлено каких-либо ошибок. Низкая воспроизводимость результатов исследований и тот факт, что при полногеномном поиске ассоциаций большинство предыдущих выводов о генах-кандидатах не подтверждается (например, (Bosker et al., 2010)), привели некоторых исследователей к предположению, что значительная часть эффектов, выявленных при исследовании генов-кандидатов, на самом деле являются ложноположительными (Duncan, Keller, 2011). Некоторые авторы оспаривают целесообразность исследования генов-кандидатов в целом (Abbott, 2008). В других работах, однако, утверждается, что изучение генов-кандидатов чрезвычайно полезно при изучении биологических систем, которые участвуют в патологическом процессе, и в которых этот ген-кандидат оказывает свое влияние (Meyer-Lindenberg, 2012), что особенно характерно для 5-HTTLPR.

Результаты исследований подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). В фМРТ-исследованиях была обнаружена большая реактивность миндалины в ответ на негативные эмоциональные стимулы у носителей S-аллеля (Hariri et al., 2002; Munafò et al., 2009; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Thomason et al., 2010). Похожий эффект обнаружен и в ЭЭГ-исследованиях (Parousek et al., 2013). Было также показано более выраженное влияние стресса на активность лобных областей мозга у носителей S-аллеля (Selvaraj et al., 2011), а также на показатели коннективности между ключевыми областями, участвующими в регуляции эмоций (Dannlowski et al., 2010; Hariri et al., 2002; Ma et al., 2014). Так, было обнаружено влияние полиморфизма 5-HTTLPR на силу функциональных связей между миндалиной и областями префронтальной коры (Holmes, 2008; Pezawas et al., 2005), она была снижена у носителей S-аллеля (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2010; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005). Было выдвинуто предположение, что носители S-аллеля испытывают трудности с регуляцией эмоций, поскольку коннективность в кортико-лимбических цепях имеет решающее значение для регуляции эмоций, кроме того, была обнаружена ее связь с личностными чертами, связанными с тревожностью (Pezawas et al., 2005).

Действительно, некоторые исследования продемонстрировали связь между S-аллелем и трудностью отвлечения от эмоциональных стимулов (Beevers et al., 2009, 2010; Gilman et al., 2015). В целом показатели коннективности оказались лучшими предикторами эффектов 5-HTTLPR, чем показатели активности мозга (Meyer-Lindenberg, 2009).

Изучение показателей коннективности в состоянии покоя выявило наличие в мозге функционально связанных сетей, которые были названы сетями покоя (resting state networks) (Fox, Raichle, 2007). Активность большинства сетей покоя повышается во время выполнения задач, требующих внимания к внешним стимулам, они были названы сетями, положительно связанными с задачами (task-positive networks, TPN) (Fox et al., 2005). Единственной сетью, снижающей свою активность во время выполнения таких задач, является “сеть режима работы по умолчанию” или “дефолт-система мозга” (default

mode network, DMN), участвующая в процессах внутреннего внимания (Raichle et al., 2001). Показано, что депрессия связана с нарушением баланса активности DMN и TPN (Hamilton et al., 2011; Knyazev et al., 2016, 2018).

Мы исходили из предположения, что влияние генотип-средового взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на появление симптомов психических расстройств опосредуется балансом активности DMN и TPN, который определяет преобладание адаптивных или неадаптивных стилей преодоления стресса. Для проверки этого предположения был использован анализ медиации (Baron, Kenny, 1986), который допускает, что связь между независимой и зависимой переменной опосредуется третьей переменной, так называемым медиатором, который находится под влиянием независимой переменной и, в свою очередь, влияет на зависимую переменную. Таким образом, анализ медиации может способствовать лучшему пониманию механизма взаимосвязи между независимой и зависимой переменной, когда они не имеют очевидной прямой связи. В данной работе объединены результаты двух ранее проведенных исследований (Knyazev et al., 2017, 2018), которые будут описаны и обсуждены ниже.

Исследование № 1. Влияние взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на симптомы психических расстройств медируется показателями коннективности сетей покоя

Целью исследования было проверить, действительно ли электрофизиологические показатели коннективности сетей покоя опосредуют эффекты взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на симптомы психических расстройств (по опроснику SRQ-20). Учитывая существующие данные о связанных с депрессией изменениях баланса между дефолт-системой мозга (DMN) и сетями, положительно связанными с задачами (TPN), две сети были выбраны для анализа: DMN и сеть определения значимости (salience network, SAL). Последняя сеть включает дорзальную переднюю поясную кору и орбитальную лобно-островковую кору (Seeley et al., 2007). Сеть определения значимости активируется во время задач, требующих внимания, и ассоциируется с уровнем тревожности (Seeley et al., 2007). DMN вклю-

чает заднюю поясную кору/предклинье (PCC), медиальную префронтальную кору (MPFC), нижнюю теменную дольку (IPL), нижнюю височную извилину и другие области. Предположительно, к функциям DMN относятся самосознание, социальное познание, планирование отношений с другими людьми (Mitchell, 2006). Обе сети имеют обширные серотонинергические проекции (Puig and Gullledge, 2011), поэтому весьма вероятно, что 5-HTTLPR может повлиять на их функционирование.

Выборка

Объем выборки составил 113 человек (средний возраст 25.16 ± 8.9 , 63% женщин). Большую часть выборки составили студенты и магистранты (55%), 35% — люди с высшим образованием (учителя, врачи и сотрудники университета), остальные — квалифицированные работники физического труда. Критерии исключения: наличие в анамнезе неврологических или психических расстройств, алкогольной или наркотической зависимости, лечение вазоактивными или психотропными препаратами. Перед исследованием у испытуемых было получено письменное информированное согласие. Процедуры исследования были одобрены этическим комитетом НИИНМ.

Генотипирование

Для выделения ДНК были использованы клетки буккального эпителия. Полиморфизм определялся методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью праймеров 50-ggcgttgccgctctgaattgc-30 и 50-gagggactg agctggacaacccac-30 (Lesch, 1996). Далее продукты ПЦР были разделены при помощи электрофореза в агарозном геле. Размеры S- и L-аллелей 5-HTTLPR соответствовали 489 и 529 п.н. соответственно. Для определения LA/LG-полиморфизма продукты амплификации были гидролизированы в течение 3 часов с MspI-эндонуклеазой. Размер продуктов гидролиза для LA-аллеля составляли 340, 127 и 62 п.н. Для LG-аллеля же их размеры составляли 174, 166, 127 и 62 п.н. Носители LG-аллеля были включены в группу носителей S-аллеля, так как, согласно литературным данным, они схожи функционально (Hu, 2005).

Оценка уровня психосоциального стресса

Уровень стрессовых жизненных событий измерялся по шкале Холмса-Рэя, которая содержит вопросы о том, какие события присутствовали в последние два года жизни испытуемого (всего 43, включая как смерть членов семьи, так и незначительные нарушения закона) (Holmes, Rahe, 1967). Каждому событию присваивается коэффициент, коэффициенты отмеченных событий суммируются. Симптомы психических расстройств оценивались с помощью самоотчетного опросника SRQ-20 (Self-Reporting Questionnaire), разработанного ВОЗ (Beusenberg, Orley, 1994), который оценивает набор “невротических” симптомов, включая депрессию, тревогу и соматические проблемы. Альфа Кронбаха SRQ-20 в текущей выборке составила 0.91.

Процедура записи ЭЭГ

Во время записи ЭЭГ участники находились в звуконепроницаемой тускло освещенной комнате. Их попросили свести к минимуму движения и моргания глаз. Процедура состояла из пяти 1-минутных записей с закрытыми глазами и пяти 1-минутных записей с открытыми глазами, чередующихся попеременно. Во время состояния с открытыми глазами участников просили смотреть на пустой компьютерный экран, расположенный на расстоянии 120 см от участника. Только последнее условие использовалось для анализа, что основано на наблюдении, что коннективность состояния покоя уменьшается при закрытых глазах по сравнению с состоянием открытых глаз (Van Dijk et al., 2009).

Для записи ЭЭГ использовалась шапочка Quik-Cap128 NSL с 118 электродами, расположенными по международной системе 10–10. Одновременно фиксировалась электроокулограмма. Использовался усилитель “Neuroscan” (США) с аналоговым полосовым фильтром 0.1–100 Гц. Частота дискретизации была 1000 Гц. Для измерения положения каждого электрода и трех фидуциарных точек (назион и две преаурикулярные точки) использовался дигитайзер “Polhemus Fastrak 3D SPACE”. В качестве заземления использовался лобно-центральный электрод, а в качестве референта использовался электрод Cz. Сопротивление электродов было равным 5 кОм или ниже. Данные ЭЭГ были приведены к усредненному референту, артефакты устранялись с помощью анализа независимых компонент с

использованием набора функций EEGLab (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>).

Анализ данных ЭЭГ

В большинстве опубликованных исследований, посвященных электрофизиологическим коррелятам сетей покоя, наиболее значимые результаты были обнаружены для альфа-диапазона (Ben-Simon et al., 2008; Brookes et al., 2011, 2012; Chen et al., 2012; de Pasquale, Marzetti, 2014; Knyazev et al., 2011; Luckhoo et al., 2012; Sadaghiani et al., 2010, 2012; Wens et al., 2014). Таким образом, нами рассматривался только альфа-диапазон. Границы альфа-диапазона были определены для каждого участника отдельно с использованием индивидуального альфа-пика (Doppelmayr et al., 1998), методология описана у Lansbergen (2011). ЭЭГ-данные были отфильтрованы в полученных границах с использованием фильтра Баттерворта и функции `filtfilt` Matlab.

Для создания модели головы использовался метод граничных элементов (Fuchs et al., 2001). Кортикальная сеть содержала 5124 вершины и была получена из шаблона сетки, основанной на модели мозга Монреальского неврологического института (MNI). Положение отдельных электродов определялось по данным фидуциарных точек и измеренным координатам электродов. Вышеуказанные процедуры осуществлялись с помощью программы SPM-12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Пространственная фильтрация методом бимформера (Van Veen et al., 1997) выполнялась с использованием набора инструментов SPM-12 (DAiSS, <https://code.google.com/p/spm-beamforming-toolbox/>). Ковариационные матрицы были рассчитаны с использованием 5-минутных данных ЭЭГ состояния покоя с открытыми глазами. Экспериментальные условия, при которых в состоянии покоя сменяются фазы открытых и закрытых глаз, связаны с умеренным уровнем возбуждения и поэтому считаются оптимальными для изучения психических процессов, свойственных человеку от природы (Gale, 1983). Кроме того, это предотвращает возникновение состояния дремы (при закрытых глазах), либо усталость глаз (при открытых глазах). Регуляризация осуществлялась с помощью лямбда-значений 0.05% усредненной дисперсии сигнала по всем каналам (Litvak et al., 2010). Временной ряд каждого источника проецировался в направлении диполя, объясняющего наибольшую дисперсию,

что эквивалентно определению наибольшего собственного вектора (Ahlfors et al., 2010).

Корреляционный анализ на основе метода семени

Из-за неопределенности обратной задачи (число датчиков на поверхности черепа намного меньше, чем число внутримозговых источников) при ее решении могут обнаружиться корреляции, не связанные с мозговой активностью (Schoffelen and Gross, 2009). Этот феномен называется утечкой сигнала. Для того чтобы найти оптимальное решение, был предложен ряд методов, которые позволяют минимизировать эффекты утечки сигнала. В данном исследовании реконструированные временные ряды всех вокселей были ортогонализированы по отношению к временному ряду seed-вокселя с использованием метода линейной регрессии (Hirp et al., 2012; Brookes et al., 2012). После коррекции утечки амплитудная огибающая была рассчитана как абсолютное значение комплексного сигнала, полученного с помощью преобразования Гильберта. Огибающая Гильберта усреднялась по окнам длиной 1 с (Brookes et al., 2011).

Мы использовали локализации seed-вокселей, которые были получены в ранее опубликованных фМРТ-исследованиях (x , y и z – координаты MNI в мм): медиальная префронтальная кора (MPFC, 1, 49, 2) и правый передний островок (AIns, 36, 24, 6), которые представляли DMN и SAL соответственно (Fox et al., 2005; Seeley et al., 2007). Из-за индивидуальных анатомических различий, неопределенности обратной задачи ЭЭГ и погрешности измерений координат электродов нет гарантии, что координаты seed-вокселей, полученные на основе опубликованных фМРТ-исследований, у каждого испытуемого попадут в пределы целевых сетей. В связи с этим при определении областей интереса (ROI) брались все воксели, которые находились в радиусе 10 мм от seed-вокселя.

Статистический анализ

Корреляции Пирсона были рассчитаны между временными рядами seed-вокселя и всеми остальными вокселями мозга. К полученным коэффициентам корреляции применялось Z -преобразование Фишера и центрирование для того, чтобы убрать между субъект-

ные различия в средней силе корреляций, которые могут быть довольно существенными (Nugent et al., 2015). Полученные карты коннективности были пространственно сглажены (FWHM 8 мм) и использовались для анализа эффектов медиации.

Использованный нами метод анализа медиации (The Mediation Effect Parametric Mapping) (Wager et al., 2008) основан на классической модели, в которой ассоциация предиктора X с медиатором M и ассоциация медиатора M с зависимой переменной Y сначала оцениваются с помощью метода линейной регрессии. Эффект медиации, то есть эффект X на Y , опосредованный M , рассчитывается как произведение двух полученных коэффициентов регрессии (Hayes, 2013).

Принимая во внимание существующие данные о том, что люди с хотя бы одним аллелем S могут иметь трудности с подавлением эмоциональных реакций (Beavers et al., 2010; Gillihan et al., 2010; Heinz et al., 2005; Lemogne et al., 2011; Pezawas et al., 2005), мы объединили носителей генотипов SL и SS и противопоставляли их носителям генотипа LL . Генотип $5-HTTLPR$, уровень стресса и их взаимодействие друг с другом использовались как предикторы, карты коннективности – как медиатор, а баллы $SRQ-20$ – как зависимая переменная. Пол и возраст были включены в модель как ковариаты. Предикторы и ковариаты центрировались по среднему значению. Статистическая значимость эффектов тестировалась с использованием методов, основанных на создании с помощью рандомизации модельных выборок (bias-corrected, accelerated bootstrap, 5000 повторений). Размеры кластеров, соответствующих уровням достоверности 0.005, 0.01 и 0.05, скорректированные на множественные сравнения (Family-wise error correction), определялись с помощью метода Монте-Карло, реализованного в программе AlphaSim (Forman et al., 1995), и были равны 2, 5 и 43 вокселя соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Генотипы в выборке распределились следующим образом: 31 LL , 61 SL и 21 SS , что соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($v^2 = 0.88$, $df = 1$, $p = 0.348$). Односторонний дисперсионный анализ не выявил различий между носителями S -аллеля и гомозиготами по L -аллелю по выраженности симптомов психических расстройств. Анализ

Таблица 1. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировала с взаимодействием (генотип-среда) и оценками SRQ-20 при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 1. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with the interaction (genotype by environment) and SRQ-20 scores at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	$X Y Z$	Размер кластера	Z_{\max}
Дефолт-система мозга (DMN)					
Эффект А	Положительный	Островок	44 10 -1	516	6.63
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-19 -60 3	1820	13.1
	Отрицательный	Ангулярная извилина	39 -58 33	1383	8.35
Эффект В	Положительный	Нижняя височная извилина	-45 -48 -5	3790	6.72
	Положительный	Задняя поясная кора	-17 -54 15	392	6.89
	Отрицательный	Средняя височная извилина	45 -62 11	1237	6.35
	Отрицательный	Верхняя лобная извилина	-11 -6 71	236	6.73
Эффект АВ	Отрицательный	Задняя поясная кора	-25 -58 9	67	4.13
Сеть определения значимости (SAL)					
Эффект А	Положительный	Поясная извилина	-17 4 45	6494	7.85
	Отрицательный	Нижняя затылочная извилина	15 -92 -11	897	7.77
Эффект В	Положительный	Нижняя лобная извилина	-55 18 9	2118	8.2
	Положительный	Прецентральная извилина	-15 -26 73	441	6.49
	Положительный	Парацентральная доля	7 -30 75	249	7.54
	Отрицательный	Верхняя височная извилина	49 -56 21	798	5.95
	Отрицательный	Задняя поясная кора	15 -44 11	1262	7.79
	Положительный	Верхняя височная извилина	41 -28 17	257	7.64
	Положительный	Средняя лобная извилина	-35 4 59	49	3.97

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

с помощью общей линейной модели показал, что 5-HTTLPR-генотип достоверно опосредует влияние стрессовых событий на симптомы психических расстройств ($B = 0.018$, $SE = 0.007$, $p = 0.019$). Уровень стрессовых событий был значимо связан с симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля ($B = 0.015$, $SE = 0.003$, $p < 0.001$), но не у L-гомозигот ($B = 0.003$, $SE = 0.007$, $p = 0.711$).

При анализе эффектов медиации коннективность с медиальной префронтальной корой первоначально рассматривалась в роли медиатора между генотип-средовым взаимодействием (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) и симптомами психических расстройств. Был обнаружен достоверный негативный эффект медиации в кластере с центром около ретроспленальной коры (RSC)

(табл. 1). Уровень стрессовых событий был положительно связан с коннективностью этого кластера с MPFC у представителей LL-подгруппы, но не у носителей S-аллеля, а коннективность этого кластера с MPFC, в свою очередь, была положительно связана с симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля, но отрицательно – у гомозигот по L-аллелю.

Анализ медиации для коннективности передней части островка (сеть выявления значимости) показал значимый положительный эффект в двух кластерах (табл. 1), один из которых был расположен в средней лобной извилине, а второй – в задней поясной коре (PCC). У носителей S-аллеля коннективность с AIns в обоих регионах была связана с уровнем стрессовых событий и симптомами

Таблица 2. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировали с уровнем стрессовых событий и баллами SRQ-20 у носителей S-аллеля при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 2. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with stress event levels and SRQ-20 scores in S-allele carriers at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	$X Y Z$	Размер кластера	Z_{\max}
Дефолт-система мозга (DMN)					
Эффект А	Положительный	Средняя затылочная извилина	-31 -76 5	8624	7.07
Эффект В	Положительный	Средняя затылочная извилина	-35 -82 1	5822	7.42
	Отрицательный	Средняя лобная извилина	23 36 -15	296	5.70
	Отрицательный	Прецентральная извилина	31 16 35	2430	7.06
	Отрицательный	Верхняя лобная извилина	-11 -4 73	408	8.61
Эффект АВ	Положительный	Средняя затылочная извилина	-35 -82 1	4327	5.12
Сеть определения значимости (SAL)					
Эффект А	Положительный	Нижняя теменная доля	-63 -38 25	948	7.17
	Отрицательный	Таламус	19 -32 9	2264	12.81
	Отрицательный	Парацентральная доля	15 -32 49	1763	11.42
Эффект В	Положительный	Медиальная лобная извилина	13 -28 55	388	6.05

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

психических расстройств (положительно для первого кластера и отрицательно для второго). У гомозигот по L-аллелю эти ассоциации имели противоположную направленность.

Чтобы более тщательно изучить влияние 5-HTTLPR на отношения между уровнем стрессовых событий, коннективностью и симптомами психических расстройств, анализ медиации был проведен в двух группах (т.е. носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю) отдельно. В этом случае уровень стрессовых событий использовался как предиктор, карты коннективности как медиатор и симптомы психических расстройств как зависимая переменная. Пол и возраст включались как ковариаты.

У носителей S-аллеля положительный эффект медиации был выявлен в большом кластере, расположенном в левой средней затылочной извилине, которая является частью дефолт-системы мозга (табл. 2). У носителей S-аллеля уровень стрессовых событий был положительно связан с коннективностью этого кластера с MPFC. Коннективность с MPFC, в свою очередь, была положительно ассоциирована с симптомами психических расстройств.

У гомозигот по L-аллелю отрицательный эффект медиации был обнаружен в кластере с центром в RSC (табл. 3). Уровень стрессовых событий в этой группе был положительно связан с коннективностью с MPFC-RSC, тогда как коннективность с MPFC-RSC была отрицательно связана с симптомами психических расстройств. Для сети определения значимости у обеих групп не было обнаружено значимых эффектов медиации.

ВЫВОДЫ

Было обнаружено, что показатели коннективности обеих сетей: дефолт-системы мозга и сети определения значимости – опосредовали эффект генотип-средового взаимодействия на симптомы психических расстройств. Примечательно, что эффект медиации был отрицательным для первой и положительным для второй сети. Это в целом соответствует информации о противоположных эффектах на коннективность дефолт-системы мозга и сети регуляции внимания при депрессии (Menon, 2011). Для дефолт-системы мозга отрицательный эффект медиации наблюдался в ретроспленальной коре. Эта область является ключевым узлом сети, кото-

Таблица 3. Описание кластеров, сила связи которых с DMN и SAL достоверно коррелировала с уровнем стрессовых событий и баллами SRQ-20 у носителей LL-генотипа при $p = 0.01$ (с поправкой на множественные сравнения, Family wise error correction)

Table 3. Description of clusters whose strength of association with DMN and SAL correlated significantly with stress event levels and SRQ-20 scores in LL-genotype carriers at $p = 0.01$ (Family wise error corrected)

Путь	Характер эффекта	Локализация	XYZ	Размер кластера	Z_{\max}			
Дефолт-система мозга (DMN)								
Эффект А	Положительный	Задняя поясная кора	-25 -56 13	5466	9.83			
	Отрицательный	Островок	41 -24 11	8908	13.11			
Эффект В	Положительный	Средняя лобная извилина	-31 46 5	890	6.03			
	Отрицательный	Прецентральная извилина	51 6 5	3040	8.58			
	Отрицательный	Средняя затылочная извилина	33 -82 19	1310	9.33			
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-13 -70 5	470	8.01			
	Отрицательный	Островок	35 -34 23	463	5.94			
	Отрицательный	Задняя поясная кора	-11 -70 7	98	4.71			
Сеть определения значимости (SAL)								
Эффект А	Положительный	Верхняя височная извилина	-51 -8 -7	573	6.73			
		Таламус	9 -26 7	218	7.31			
		Постцентральная извилина	-65 -18 15	79	6.58			
		Клаустрем	-25 -16 23	415	9.25			
		Отрицательный	Нижняя височная извилина	-35 -2 -45	124	6.08		
		Отрицательный	Верхняя височная извилина	59 -28 13	1460	8.93		
		Эффект В	Положительный	Медиальная лобная извилина	17 38 27	4022	7.03	
				Средняя лобная извилина	-45 42 15	1494	5.7	
				Верхняя лобная извилина	-15 16 65	231	6.56	
				Отрицательный	Средняя височная извилина	-47 -62 17	3334	6.8
				Отрицательный	Средняя височная извилина	45 -60 3	3031	5.95
				Отрицательный	Лингвальная извилина	5 -66 1	108	6.17
				Отрицательный	Поясная извилина	-19 -20 39	300	7.0

Примечание. X, Y, Z – MNI-координаты вершины кластера. Размер кластера указывает количество вокселей. Z_{\max} – максимальное значение Z статистики в кластере (Z -score).

Note: X, Y, Z – MNI-coordinates of cluster center. The cluster size shows the number of voxels. Z_{\max} – maximal Z value within the cluster.

рая отвечает за эпизодическую память, навигацию, воображение и планирование будущего (Vann et al., 2009), а также имеет прочные функциональные и структурные связи с медиальной префронтальной корой (Greicius et al., 2009). Наше исследование показывает, что увеличенная сила связи между двумя этими областями в альфа-диапазоне ассоциирована с повышенными симптомами психических расстройств у носителей S-аллеля. У гомозигот по L-аллелю наблюдалась тенденция к противоположным эффектам. Первый эффект согласуется с данными, которые свидетельствуют о связи S-аллеля с депрессией, а депрессии – с повышенной коннективно-

стью дефолт-системы мозга (Hamilton et al., 2011, 2013; Menon, 2011; Knyazev et al., 2016, 2018). У гомозигот по L-аллелю (генотип, который у европеоидов считается менее подверженным депрессии) уровень социальных стрессовых событий был связан с повышенной коннективностью медиальной префронтальной и ретроспленальной коры. Однако эта повышенная коннективность была ассоциирована с симптомами психических расстройств. Таким образом, наблюдается отрицательный посреднический эффект медиации.

Исходя из результатов проведенного исследования, можно заключить, что положи-

тельный эффект медиации наблюдается у носителей S-аллеля для коннективности медиальной префронтальной коры и средней затылочной извилины, которая повышается в результате наличия стрессовых событий в недавнем прошлом, и это повышение связано с увеличением симптомов психических расстройств. Подводя итоги, можно заключить, что показатели коннективности обеих сетей покоя опосредовали эффект генотип-средового взаимодействия на симптомы психических расстройств, однако у представителей разных групп характер эффекта медиации был различным. Можно предположить, таким образом, что наблюдается не просто повышенная чувствительность к стрессу у носителей S-аллеля, а, скорее, у представителей этих двух генотипов имеют место различные способы преодоления стресса. Для проверки этого предположения было проведено исследование, описанное ниже.

Исследование № 2. Исследование стратегий преодоления стресса у представителей разных групп полиморфизма 5-HTTLPR

В этом исследовании проверялось предположение, согласно которому представители разных генотипов используют различные способы преодоления стресса. То есть взаимодействие полиморфизма 5-HTTLPR со стрессом может влиять не на симптомы депрессии непосредственно, а скорее на использование адекватных или неадекватных стратегий регуляции эмоций, что в конечном счете может привести к появлению симптомов депрессии.

Miu и соавт. обнаружили, что носители SS-генотипа демонстрируют повышенную социальную тревожность и пониженную способность сознательно пересмотреть свое отношение к стимулам, вызвавшим негативные эмоции (Miu et al., 2013). Такой способ реагирования на стресс называется переоценкой (reappraisal) (Giuliani, Gross, 2009; Sheppes, Gross, 2011; Szasz et al., 2011). Переоценка считается адекватным способом эмоциональной регуляции, в то время как к неадекватным относятся попытки подавления негативных эмоций (Wells et al., 1995) или навязчивое “прокручивание” в голове одних и тех же мыслей (Mellings, Alden, 2000; Rachmann, et al., 2000). Было показано, что влияние 5-HTTLPR на симптомы социальной тревожности было опосредовано переоцен-

кой вызывающих стресс факторов (Miu et al., 2013). Clasen и соавт. (2011) и Antypa и Van der Does (2010) обнаружили, что носители аллеля S имеют больше руминаций (навязчивых повторяющихся негативных мыслей) в условиях жизненного стресса по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Целью настоящего исследования было проверить, связано ли сочетание определенного полиморфизма 5-HTTLPR и стрессовых событий в недавнем прошлом со стратегией регуляции эмоций (переоценкой или подавлением). Мы предположили, что стресс будет связан с когнитивной переоценкой у гомозигот по L-аллелю и с навязчивыми мыслями и попытками их подавления у носителей S-аллеля. В последней группе усиленное подавление мыслей в ответ на стресс предположительно связано с увеличением депрессивных симптомов.

Выборка

Объем выборки составил 156 человек, большая часть испытуемых принимала участие в эксперименте № 1 (средний возраст 26.6 ± 9.9 , 63% женщин). Перед исследованием у испытуемых было получено письменное информированное согласие. Процедуры исследования были одобрены этическим комитетом НИИНМ.

Генотипирование

Процедура генотипирования описана в эксперименте № 1.

Психометрические методы

Опросник депрессии Бека (BDI-II; Beck et al., 1996) обычно используется для оценки тяжести симптомов депрессии. Он состоит из 21 пункта и демонстрирует адекватную надежность и валидность (Beck et al., 1996). Шкала показала хорошую внутреннюю согласованность в текущем исследовании ($\alpha = 0.82$). Уровень стрессовых событий измерялся с помощью опросника Холмса – Рэя (Holmes, Rahe, 1967). Когнитивная переоценка была измерена с помощью соответствующей шкалы из опросника эмоциональной регуляции (Emotion regulation questionnaire, ERQ et al., 2003). Пример: “Когда я хочу почувствовать больше положительных эмоций, я меняю свои мысли о ситуации”. Эта корот-

кая (6 пунктов) шкала показала адекватную внутреннюю согласованность ($\alpha = 0.89$). Подавление измерялось с использованием соответствующей шкалы ERQ (4 элемента, $\alpha = 0.80$) и опросника White Bear Suppression Inventory (WBSI, Wegner, Zanakos, 1994). Шкала ERQ касается подавления эмоций и включают такие утверждения, как “Я храню эмоции в себе” и “Я контролирую свои эмоции, не выражая их”. WBSI измеряет подавление мыслей и состоит из 15 утверждений, например: “Есть вещи, о которых я предпочитаю не думать” и “У меня есть мысли, о которых я не могу перестать думать”. Последняя шкала продемонстрировала хорошую внутреннюю согласованность в текущем исследовании ($\alpha = 0.90$). Кроме того, опросник Ruminative Responses Scale (RRS, Treynor et al., 2003) использовался для оценки тенденции к руминации в ответ на негативные события. Он состоит из 22 пунктов, которые предназначены для описания своего состояния (например, “Я думаю: “Почему я так реагирую?””), описывают сосредоточенность на симптомах (например, “Я думаю о том, как мне трудно сконцентрироваться”), и сосредоточенность на возможных последствиях и причинах своего настроения (например, “Я думаю, что не смогу делать свою работу, если я не преодолю это”). Альфа Кронбаха данного опросника составила 0.93. Перевод и валидация опросников WBSI, ERQ и RRS осуществлялся Е.А. Дорошевой и Г.Г. Князевым в НИИ нейронаук и медицины (г. Новосибирск). Подробное описание можно найти в статье Е.А. Дорошевой и Г.Г. Князева (2017). Оригинальные версии всех методик находятся в свободном доступе.

Анализ медиации

Анализ проводился в SPSS с помощью программы PROCESS (Hayes, 2013), которая позволяет оценивать эффекты медиации и модерации. Статистическая значимость эффектов тестировалась с использованием методов, основанных на создании с помощью рандомизации модельных выборок (bias-corrected 95% bootstrapped confidence intervals, 5000 bootstrap samples). Этот метод более точен, чем традиционные подходы к анализу медиации, использующие линейную регрессию (например, Baron, Kenny, 1986), потому что не требует, чтобы данные соответствовали нормальному распределению (Hayes,

2013). Все переменные-предикторы были центрированы по среднему значению, что гарантирует, что коэффициенты для переменных, которые определяют произведение, будут интерпретируемыми в пределах диапазона данных (Hayes, 2013). Графики взаимодействия построены с помощью программного обеспечения “Interaction” (Soper, 2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Генотипы распределились следующим образом: 43 LL (LA/LA), 84 SL (в том числе 71 LA/S и 13 LA/LG) и 29 SS (включая 23 S/S и 6 LG/LG). Группы генотипов для сравнения формировались аналогичным образом (SS + + SL против LL). Тест Пирсона показал, что распределение мужчин и женщин значительно не различалось в двух группах ($\chi^2 = 1.9$, $p = 0.195$). Независимые Т-тесты не выявили значимой разницы между этими двумя группами по любой переменной (все $p > 0.05$).

Баллы депрессии (BDI-II), уровень социальных стрессовых событий, подавление мыслей (определяемое с помощью WBSI) и руминация коррелировали друг с другом, тогда как переоценка не показала значимых корреляций. Подавление, измеренное с помощью ERQ, коррелировало только с WBSI-подавлением. Чтобы определить, является ли генотип 5-HTTLPR модератором связи между уровнем стрессовых событий и баллами депрессии, мы использовали Модель 1 в макросе Hayes 'PROCESS (см. Hayes, 2013). Эффект модерации оказался недостоверным (нестандартизованная $\beta = -0.009$, $SE = 0.009$, 95% CI = $[-0.027, 0.009]$, $t = -0.97$, $p = 0.332$).

Далее такой же анализ был проведен с использованием шкал регуляции эмоций в качестве независимых переменных. Значимый эффект взаимодействия 5-HTTLPR с уровнем стрессовых событий был выявлен для шкалы подавления WBSI (нестандартизованная $\beta = -0.03$, $SE = 0.01$, 95% CI = $[-0.05, -0.007]$, $t = -2.56$, $p = 0.011$) и переоценки (нестандартизованная бета = 0.0028, $SE = 0.0014$, 95% CI = $[0.0000, 0.0055]$, $t = 2.00$, $p = 0.048$), но не для руминаций (нестандартизованная бета = 0.00, $SE = 0.0007$, 95% CI = $[-0.0014, 0.0014]$, $t = 0.023$, $p = 0.981$) и подавления, измеренного с помощью ERQ (нестандартизованная $\beta = -0.0006$, $SE = 0.0013$, 95% CI = $[-0.0033, 0.0020]$, $t = -0.48$, $p = 0.628$).

Связь уровня стрессовых событий с подавлением по WBSI была значимой у носителей

S-аллеля (нестандартизованная $\beta = 0.3$, $SE = 0.006$, $95\% CI = [0.016, 0.039]$, $t = 4.78$, $p < 0.0001$), но не у носителей LL-генотипа (нестандартизованная $\beta = -0.0035$, $SE = 0.011$, $95\% CI = [-0.024, 0.018]$, $t = -0.33$, $p = 0.742$). В противоположность этому связь уровня стрессовых событий с переоценкой была значимой у LL-подгруппы (нестандартизованная $\beta = 0.0023$, $SE = 0.0012$, $95\% CI = [0.00, 0.0047]$, $t = 1.97$, $p = 0.05$), но не у носителей S-аллеля (нестандартизованная $\beta = -0.0005$, $SE = 0.0007$, $95\% CI = [-0.0019, 0.0010]$, $t = -0.61$, $p = 0.541$).

По мере роста уровня стрессовых событий показатели подавления WBSI имели тенденцию к увеличению у носителей аллеля S, тогда как баллы переоценки имели тенденцию к увеличению у носителей генотипа LL.

Затем были выполнены тесты модулируемой медиации с использованием Модели 7 в макросе Hayes' PROCESS (Hayes, 2013) с использованием асимметричных доверительных интервалов для непрямых эффектов (Efron, Tibshirani, 1993). Модерируемая медиация – это модель, в которой непрямой путь, через который X осуществляет влияние на Y, зависит от значения модератора (Hayes, 2013).

Значимый эффект модулируемой медиации был выявлен, когда подавление WBSI использовалось в качестве медиатора (нестандартизованная $\beta = -0.0094$, $SE = 0.0046$, $95\% CI = [-0.0194, -0.0014]$). Непрямое влияние уровня стрессовых событий на баллы депрессии, опосредованное подавлением WBSI, было значимым у носителей S-аллеля (нестандартизованная $\beta = 0.0083$, $SE = 0.0023$, $95\% CI = [0.0044, 0.0135]$), но не у носителей LL-генотипа (нестандартизованная $\beta = -0.0011$, $SE = 0.0039$, $95\% CI = [-0.0088, 0.0071]$). Тот же анализ не выявил значимых эффектов, когда переоценка (нестандартизованная $\beta = -0.0024$, $SE = 0.0022$, $95\% CI = [-0.0094, 0.0003]$) или подавление ERQ (нестандартизованная $\beta = -0.0005$, $SE = 0.0018$, $95\% CI = [-0.007, 0.0014]$) использовались в качестве медиаторов.

ВЫВОДЫ

Основной результат данного исследования заключается в том, что был обнаружен значимый эффект взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на процессы подавления мыслей и переоценку. Примечательно, что ни основной эффект 5-HTTLPR,

ни эффект взаимодействия (5-HTTLPR \times уровень стрессовых событий) на баллы депрессии не были значимыми. Похоже, что основной эффект полиморфизма 5-HTTLPR связан со стратегиями регуляции эмоций, помогающими справиться со стрессом. Предположительно, носители генотипа LL реагируют на стрессовые события, стараясь переоценить их значимость, что может защищать их от пагубного влияния стресса на психическое здоровье (Aldao et al., 2010; Gross, John, 2003; Joorman, Gotlib, 2010; Moore et al., 2008). У носителей S-аллеля стресс провоцирует появление навязчивых мыслей и безуспешных попыток их подавления, что связано с негативными последствиями для психического здоровья (Butler et al., 2003; Hu et al., 2003). Действительно, как показывают результаты проведенного анализа, подавление опосредует связь между уровнем стрессовых событий и баллами депрессии у носителей аллеля S. Подобные эффекты медиации наблюдались Clasen и соавт. (2011) и Antura и Van der Does (2010) в отношении руминаций: носители аллеля S имели больше руминаций в условиях стресса по сравнению с L-гомозиготами. В нашем исследовании подобного эффекта обнаружено не было, как и у Beevers и соавт. (2009). Эти различия можно объяснить культурными и этническими различиями между исследованными выборками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщив результаты описанных исследований, мы приходим к выводу, что интерпретация влияния генотип-средового взаимодействия на психическое здоровье оказывается намного более сложной, чем предполагалось исходя из одних только поведенческих данных и результатов психологических опросников. Это может частично объяснять несоответствие выводов исследований, посвященных изучению стресса и депрессии у представителей разных генотипов 5-HTTLPR. Анализ медиации позволил проверить факторы, которые могут оказывать косвенное, неочевидное влияние на появление симптомов депрессии и тревоги.

Полученные результаты, в частности, позволяют предполагать, что на уровне мозга как гомозиготы по L-аллелю, так и носители S-аллеля сходным образом реагируют на стресс. Однако у носителей S-аллеля эти реакции способствуют развитию психопатологических

симптомов, а у гомозигот по L-аллелю понижают вероятность их возникновения. Кроме того, в стрессовой ситуации индивидуумы, гомозиготные по L-аллелю, склонны к переоценке ее значимости, что может противостоять пагубному воздействию стресса на психическое здоровье. У носителей S-аллеля стресс провоцирует появление повторяющихся навязчивых мыслей, за которыми следуют безуспешные попытки их подавления, что в данной группе выступает в качестве медиатора между уровнем стрессовых событий и депрессивными симптомами. Таким образом, полиморфизм 5-HTTLPR может не быть напрямую связан с депрессией и аффективными расстройствами, а скорее быть связанным с адаптивной или неадаптивной стратегией регуляции эмоций. Это не просто разная чувствительность к стрессу, а скорее различные способы преодоления стресса, которые различают носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Благодарности: при написании этой статьи авторы получали финансовую поддержку из бюджетной темы НИИНМ № АААА-А21-121011990039-2 и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-013-00404).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дорошева Е.А., Князев Г.Г.* Психометрические свойства трех опросников регуляции эмоций. Современные проблемы клинической психологии и психологии личности. 2017. 193–198.
- Abbott A.* Psychiatric genetics: the brains of the family. *Nature*. 2008. 454: 154–157.
- Ahlfors S.P., Han J., Belliveau J.W., Hamalainen M.S.* Sensitivity of MEG and EEG to source orientation. *Brain Topogr*. 2010. 23: 227–232.
- Aldao A., Nolen-Hoeksema S., Schweizer S.* Emotion regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical psychology review*. 2010. 30: 217–237.
- Antypa N., Van der Does A.J.W.* Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes, Brain and Behavior*. 2010. 9: 615–620.
- Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J.* Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res*. 2003. 37: 375–386.
- Baron R.M., Kenny D.A.* The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality & Social Psychology*. 1986. 51: 1173–1182.
- Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K.* Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996.
- Beevers C.G., Pacheco J., Clasen P., McGeary J.E., Schnyer D.* Prefrontal morphology 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. *Genes Brain Behav*. 2010. 9: 224–233.
- Beevers C.G., Wells T.T., Ellis A.J., McGeary J.E.* Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *J Abnorm Psychol*. 2009. 118: 670–681.
- Ben-Simon E., Podlipsky I., Arieli A., Zhdanov A., Hendler T.* Never resting brain: simultaneous representation of two alpha related processes in humans. *PLoS ONE*. 2008. 3: e3984.
- Beusenberg M., Orley J.* World Health Organization. A user's guide to the Self-reporting Questionnaire (SRQ). Geneva: Division of Mental Health World Health Organization. 1994.
- Bosker F.J., Hartman C.A., Nolte I.M., Prins B.P., Terpsstra P., Posthuma D., van Veen T., Willemsen G., DeRijk R.H., de Geus E.J., Hoogendijk W.J., Sullivan P.F., Penninx B.W., Boomsma D.I., Snieder H., Nolen W.A.* Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry*. 2010. 16: 516–532.
- Brookes M.J., Liddle E.B., Hale J.R., Woolrich M.W., Luckhoo H., Liddle P.F., Morris P.G.* Task induced modulation of neural oscillations in electrophysiological brain networks. *NeuroImage*. 2012. 63: 1918–1930.
- Brookes M.J., Woolrich M., Luckhoo H., Price D., Hale J.R., Stephenson M.C., Barnes G.R., Smith S.M., Morris P.G.* Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108: 16783–16788.
- Butler E.A., Egloff B., Wilhelm F.H., Smith N.C., Erickson E.A., Gross J.J.* The social consequences of expressive suppression. *Emotion*. 2003. 3: 48–67.
- Caspi A., Hariri A.R., Holmes A., Uher R., Moffitt T.E.* Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. 2010. 167: 509–527.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003. 301: 386–389.
- Chen J.L., Ros T., Gruzelier J.H.* Dynamic changes of ICA derived EEG functional connectivity in the resting state. *Hum Brain Mapp*. 2012. 34: 852–868.

- Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafò M.R. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010. 40: 1767–1778.
- Clasen P.C., Wells T.T., Knopik V.S., McGueary J.E., Beevers C.G. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes, Brain and Behavior*. 2011. 10(7): 740–746.
- Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwieterlood P., Domschke K., Schoning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T. Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *NeuroImage*. 2010. 53: 893–898.
- De Pasquale F., Marzetti L. Temporal and spectral signatures of the default mode network. *Magnetoencephalography Berlin Heidelberg: Springer-Verlag*. 2014. p. 451–476.
- Dolan M., Anderson I.M., Deakin J.F.W. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 2001. 178(4): 352–359.
- Doppelmayr M., Klimesch W., Pachinger T., Ripper B. Individual differences in brain dynamics: important implications for the calculation of event-related band power. *Biol Cybern*. 1998. 79: 49–57.
- Duncan L.E., Keller M.C. A critical review of the first ten years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2011. 168: 1041–1049.
- Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. Boca Raton, FL: CRC Press. 1993.
- Forman S.D., Cohen J.D., Fitzgerald M., Eddy W.F., Mintun M.A., Noll D.C. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med*. 1995. 33: 636–647.
- Fox M.D., Raichle M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007. 8: 700–711.
- Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. 102: 9673–9678.
- Fuchs M., Wagner M., Kastner J. Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clin Neurophysiol*. 2001. 112: 1400–1407.
- Gale A. Electroencephalographic studies of extraversion–introversion: a case study in the psychophysiology of individual differences. *Personality and Individual Differences*. 1983. 4: 371–380.
- Gillihan S.J., Rao H., Wang J., Detre J.A., Breland J., Sankoorikal G.M.V., Brodtkin E.S., Farah M.J. Serotonin transporter genotype modulates amygdala activity during mood regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2010. 5: 1–10.
- Gilman T.L., Latsko M., Matt L., Flynn J., de la Cruz Cabrera O., Douglas D., Jasnow A.M., Coifman K.G. Variation of 5-HTTLPR and deficits in emotion regulation: a pathway to risk? *Psychol Neurosci*. 2015. 8: 397–413.
- Giuliani N., Gross J.J. *Reappraisal*. In D. Sander & K. Scherer (Eds.), *Oxford companion to the affective sciences*, New York, NY: Oxford University Press. 2009. 329–330.
- Greicius M.D., Supekar K., Menon V., Dougherty R.F. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*. 2009. 19: 72–78.
- Gross J.J., John O.P. Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003. 85: 348–362.
- Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis*. 2013. 52: 4–11.
- Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C., Thomason M.E., Dennis E., Gotlib I.H. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry*. 2011. 70: 327–333.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002. 297: 400–403.
- Hayes A. An introduction to mediation moderation and conditional process analysis: A regression-based approach New York: Guilford. 2013.
- Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grusser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*. 2005. 8: 20–21.
- Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M., Siegel M., Engel A.K. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nat Neurosci*. 2012. 15: 884–890.
- Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008. 32: 1293–1314.
- Holmes T.H., Rahe R.H. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967. 11: 213–218.
- Hu X., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to

- alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005. 29: 8–16.
- Joormann J., Gotlib I.H.* Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion.* 2010. 24: 281–298.
- Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A.* Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scandinavian journal of psychology.* 2017. 58(5): 373–378.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Bazovkina D.V., Proshina E.A.* Resting State Networks Mediate the Effect of Genotype by Environment Interaction on Mental Health. *Neuroscience.* 2018. 369: 139–151.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E.* Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis. *Behavioral Brain Research.* 2016. 306: 160–169.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Brak I.V., Osipov E.A., Filimonova E.A., Saprigyn A.E., Aftanas L.I.* Task-positive and task-negative networks in major depressive disorder: A combined fMRI and EEG study. *Journal of Affective Disorders.* 2018. 235: 211–219.
- Lansbergen M.M., Arns M., van Dongen-Boomsma M., Spronk D., Buitelaar J.K.* The increase in theta/beta ratio on resting state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011. 35: 47–52.
- Lemogne C., Gorwood P., Boni C., Pessiglione M., Lehericy S., Fossati P.* Cognitive appraisal and life stress moderate the effects of the 5-HTTLPR polymorphism on amygdala reactivity. *Hum Brain Mapp.* 2011. 32: 1856–1867.
- Lesch K.P., Meyer J., Glatz K., Flügge G., Hinney A., Hebebrand J., Klauck S.M., Poustka A., Poustka F., Bengel D., Mössner R., Riederer P., Heils A.* The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. *J Neural Transm.* 1997. 104(11-12): 1259–1266.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996. 274: 1527–1531.
- Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G.R., Penny W.D., Zrinzo L., Hariz M.I., Limousin P., Friston K.J., Brown P.* Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *NeuroImage.* 2010. 50: 1578–1588.
- Luckhoo H., Hale J.R., Stokes M.G., Nobre A.C., Morris P.G., Brookes M.J., Woolrich M.W.* Inferring task-related networks using independent component analysis in magnetoencephalography. *NeuroImage.* 2012. 62: 530–541.
- Ma Y., Li B., Wang C., Shi Z., Sun Y., Sheng F., Zhang Y., Zhang W., Rao Y., Han S.* 5-HTTLPR polymorphism modulates neural mechanisms of negative self-reflection. *Cereb Cortex.* 2014. 24: 2421–2429.
- MacKinnon D., Krull J., Lockwood C.* Equivalence of the mediation confounding and suppression effect. *Prev Sci.* 2000. 1: 173–181.
- Mellings M.B., Alden L.E.* Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination, and anticipatory processing. *Behaviour Research and Therapy.* 2000. 38: 243–257.
- Menon V.* Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011. 15: 483–506.
- Meyer-Lindenberg A.* Neural connectivity as an intermediate phenotype: brain networks under genetic control. *Hum Brain Mapp.* 2009. 30: 1938–1946.
- Meyer-Lindenberg A.* The future of fMRI and genetics research. *NeuroImage.* 2012. 62: 1286–1292.
- Mitchell J.P.* Mentalizing and Marr: an information processing approach to the study of social cognition. *Brain Res.* 2006. 1079: 66–75.
- Miu A.C., Vulturar R., Chiş A., Ungureanu L., Gross J.J.* Reappraisal as a mediator in the link between 5-HTTLPR and social anxiety symptoms. *Emotion.* 2013. 13(6): 1012.
- Moore S.A., Zoellner L.A., Mollenholt N.* Are expressive suppression and cognitive reappraisal associated with stress-related symptoms? *Behavior Research and Therapy.* 2008. 46: 993–1000.
- Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J.* Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry.* 2009. 65: 211–219.
- Northoff G.* Gene brains and environment—genetic neuroimaging of depression. *Curr Opin Neurobiol.* 2013. 23: 133–142.
- Nugent A.C., Robinson S.E., Coppola R., Furey M.L., Zarate C.A.* Group differences in MEG-ICA derived resting state networks: application to major depressive disorder. *NeuroImage.* 2015. 118: 1–12.
- Papousek I., Reiser E.M., Schulte G., Fink A., Holmes E.A., Niederstatter H., Nagl S., Parson W., Weiss E.M.* Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR) and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues. *Emotion.* 2013. 13: 1173–1181.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R.* 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005. 8: 828–834.

- Puig M.V., Gullledge A.T.* Serotonin and prefrontal cortex function: neurons networks and circuits. *Mol Neurobiol.* 2011. 44: 449–464.
- Rachmann S., Gruter-Andrew J., Shafran R.* Post-event processing in social anxiety. *Behaviour Research and Therapy.* 2000. 38: 611–617.
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L.* A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. 98: 676–682.
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R.* Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) stressful life events and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009. 301: 2462–2471.
- Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A.L., D'Esposito M., Kleinschmidt A.* Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci.* 2012. 32: 14305–14310.
- Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A.L., Kleinschmidt A.* Intrinsic connectivity networks alpha oscillations and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 2010. 30: 10243–10250.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N.* A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004. 9: 197–202.
- Schloss P., Williams D.C.* The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol.* 1998. 12: 115–121.
- Schoffelen J.M., Gross J.* Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp.* 2009. Jun; 30(6): 1857–65.
- Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Greicius M.D.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci.* 2007. 27: 2349–2356.
- Selvaraj S., Godlewska B.R., Norbury R., Bose S., Turkheimer F., Stokes P.* Decreased regional gray matter volume in S0 allele carriers of the 5-HTTLPR triallelic polymorphism. *Mol Psychiatry.* 2011. 16(471): 472. 471–473.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D.* Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004. 127B: 85–89.
- Sharpley C.F., Palanisamy S.K.A., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L.* An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) stress and depression plus an exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res.* 2014. 273: 89–105.
- Sheppes G., Gross J.J.* Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personality and Social Psychology Review.* 2011. 15: 319–331.
- Soper D.S.* Interaction [Computer software]. Fullerton: California State University. 2013. Retrieved 25 August 2017 from <http://www.danielsoper.com/Interaction/>
- Szasz P.L., Szentagotai A., Hofmann S.G.* The effect of emotion-regulation strategies on anger. *Behaviour Research and Therapy.* 2011. 49: 114–119.
- Thomason M.E., Henry M.L., Hamilton J.P., Joormann J., Pine D.S., Ernst M., Goldman D., Mogg K., Bradley B.P., Britton J.C., Lindstrom K.M., Monk C.S., Sankin L.S., Louro H.M., Gotlib I.H.* Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene. *Biol Psychol.* 2010. 85: 38–44.
- Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S.* Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research.* 2003. 27: 247–259.
- Van Dijk K.R., Hedden T., Venkataraman A., Evans K.C., Lazar S.W., Buckner R.L.* Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory properties and optimization. *J Neurophysiol.* 2009. 103: 297–321.
- Van Veen B.D., van Drongelen W., Yuchtman M., Suzuki A.* Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997. 44: 867–880.
- Vann S.D., Aggleton J.P., Maguire E.A.* What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci.* 2009. 10: 792–802.
- Von Wolff A., Holzel L.P., Westphal A., Harter M., Kriston L.* Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013. 144: 7–15.
- Wager T.D., Davidson M.L., Hughes B.L., Lindquist M.A., Ochsner K.N.* Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron.* 2008. 59: 1037–1050.
- Wegner D.M., Zanakos S.* Chronic thought suppression. *Journal of Personality.* 1994. 62: 615–640.
- Wells A., Clark D.M., Salkovskis P., Ludgate J., Hackmann A., Gelder M.* Social phobia: the role of in situation safety behaviors in maintaining anxiety and negative beliefs. *Behavior Therapy.* 1995. 26: 153–161.
- Wens V., Mary A., Bourguignon M., Goldman S., Marty B., Op de Beeck M., Van Bogaerta P., Peigneux P., De Tiege X.* About the electrophysiological basis of resting state networks. *Clin Neurophysiol.* 2014. 125: 1711–1713.

IMPACT OF STRESS AND GENETIC PREDISPOSITION ON SYMPTOMS OF PSYCHOPATHOLOGY

G. G. Knyazev^{a, #}, A. V. Bocharov^{a, b}, A. N. Savostyanov^{a, b, c}, and E. A. Proshina^a

^a*Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine",
Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^c*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: knyazev@physiol.ru*

Existing evidence suggests that the presence of the S allele of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is associated with an increased risk of depression in individuals who have a recent history of stress. However, there are many studies, including meta-analyses, that do not support such an association. The inconsistency of the results can be partly explained by the fact that the association between 5-HTTLPR polymorphism, stressful life events, and symptoms of psychiatric disorders may not be so direct and obvious. In this study, we analyzed mechanisms of interaction between 5-HTTLPR polymorphism and the level of stressful life events in their influence on the occurrence of mental disorder symptoms through intervening variables, which were considered indicators of resting network connectivity and modes of emotion regulation. It was found that brain reactions to elevated stress levels do not differ among carriers of different alleles of the serotonin transporter gene, but in LL-genotype carriers these reactions may decrease the probability of depression, while in S-allele carriers, on the contrary, increase it. This difference is explained by the fact that LL-genotype carriers tend to rethink stressful situations in a less negative light, which prevents the emergence of psychopathology, whereas S-allele carriers have stress reactions accompanied by recurrent intrusive thoughts and futile attempts to suppress them, which can eventually lead to depression.

Keywords: 5-HTTLPR, depression, stress, emotion regulation, suppression, reappraisal, rumination, EEG, resting state networks

УДК 159.942

ОБЗОР ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТРЕССА С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

© 2022 г. В. В. Косоногов¹ *, К. В. Ефимов¹, З. К. Рахманкулова¹, И. А. Зябрева¹¹Институт Когнитивных Нейронаук, Национальный исследовательский университет
“Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*e-mail: vkosonogov@hse.ru

Поступила в редакцию 31.10.2021 г.

После доработки 15.12.2021 г.

Принята к публикации 20.12.2021 г.

Данный обзор посвящен применению технологий виртуальной реальности в психофизиологии и психотерапии стресса. Рассмотрены исследования, применяющие виртуальную реальность как для введения испытуемых в состояние стресса, так и для помощи в снижении стрессовых реакций. Описаны методики, разработанные для лечения пациентов, страдающих расстройствами, связанными со стрессом (в частности, ПТСР, фобии). Во многих случаях снижение стрессовых реакций с помощью систем виртуальной реальности достигается не только на уровне самоотчета (переживания), но и на уровне показателей центральной и периферической нервной системы. Это позволяет рассматривать виртуальную реальность как современный, недорогой и эффективный метод, во-первых, для введения испытуемых в состояние стресса в целях проверки определённых психофизиологических гипотез и, во-вторых, для снижения стрессовых реакций.

Ключевые слова: стресс, ПТСР, тревожные расстройства, фобии, виртуальная реальность, ЧСС, КГР, ЭЭГ, психотерапия

DOI: 10.31857/S0044467722040062

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы технологии виртуальной реальности (VR) в науке и промышленности переживают бурный рост. Этот прогресс связан как с технологическим прогрессом, так и с потребностью во многих областях: науке, образовании, медицине (реабилитации), промышленности (подготовка рабочих кадров, Sloboukov et al., 2015). Одной из научных областей, в которой может быть успешно использована VR, является поведенческая наука. Психологи и нейробиологи пытались использовать технологии VR с 1990-х годов, но только в последнее десятилетие она получила широкое применение в поведенческой науке (Diemer et al., 2015; Chicchi Giglioli et al., 2017). Способность VR обеспечивать имитацию переживаний, создающих ощущение пребывания в реальном мире, делает ее уникальным и полезным методом в психологии и нейробиологии. Причины этого лежат в уникальных ха-

рактеристиках VR: она сочетает в себе способность моделировать сложные реальные ситуации и одновременно контролировать параметры эксперимента. Виртуальная реальность как метод введения испытуемых в различные состояния не так популярен, как двухмерные изображения и видеозаписи, но в последние годы количество исследований с применением VR постепенно растет.

Науки о стрессе, безусловно, относятся к областям, которые могут плодотворно использовать VR как для фундаментальных исследований связи различных явлений и процессов со стрессом, так и для прикладных работ, посвященных улучшению благополучия людей, сталкивающихся с состоянием стресса. Согласно определению Селье (Selye, 1956), стресс – это “неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования”. Во многих работах подчеркивается важность влияния стресса на функциони-

вание тела человека, а также все большую распространенность получают негативные коннотации в отношении стресса. Так, в работах Фолкман (Folkman, 2011) подчеркивается отрицательное влияние стресса на физическое и ментальное здоровье и благополучие. В данном обзоре рассматриваются работы, которые оперируют понятием физиологического стресса, так как именно он может быть объективно изучен благодаря применению физиологического оборудования.

Таким образом, цель данного обзора заключается в ознакомлении читателя с исследованиями стресса в условиях виртуальной реальности. Нами будут освещены работы, которые показывают, как стресс может быть вызван и, напротив, снижен благодаря технологиям ВР, как ВР применяют для лечения различных расстройств, связанных со стрессом. В заключение мы рассмотрим основные трудности, связанные с техническими особенностями проведения подобных исследований.

ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ КАК МЕТОД ВВЕДЕНИЯ ИСПЫТУЕМЫХ В СОСТОЯНИЕ СТРЕССА

Во многих работах было показано, что виртуальная реальность может вызывать самые разнообразные эмоции, в том числе и настолько сильные, что их классифицируют как состояние стресса. Так, в исследовании Ривы и соавт. (Riva et al., 2007) панорамы парков использовались, чтобы вызвать как тревогу, так и расслабление. Фельнхофер и соавт. (Felnhofer et al., 2015) в похожем исследовании предъявляли пять сцен виртуального парка и успешно вызывали сильные гнев и тревогу.

Существует множество исследований, посвященных способам вызвать такие сильные негативные эмоции, как тревога и страх. Такая популярность обусловлена практической важностью этой темы в клинической практике: эти методы могут быть полезны в психотерапии. Например, Пеперкорн и соавт. (Peperkorn et al., 2015) изучали влияние таких стимулов ВР, как пауки, на страх и чувство присутствия в ВР. В недавнем исследовании ВР была применена для лечения пациентов со страхом высоты (Bălan et al., 2020). Эти исследования могут служить примерами высокой экологической значимости ВР как метода изменения функционального состояния.

Ряд исследователей подключает методики физиологической регистрации вегетативной нервной системы для выявления уровня стресса при погружении испытуемых в виртуальные среды. Например, Котляр и соавт. (Kotlyar et al., 2008) использовали ВР для регистрации физиологического ответа 12 испытуемых во время исполнения речевого задания. В качестве контроля испытуемые также проходили арифметическое задание без ВР. В обоих заданиях было зарегистрировано достоверное увеличение давления и пульса. Во время задания на речь наблюдался тренд на увеличение уровней эпинефрина и норэпинефрина в крови, хотя достоверного эффекта показано не было. Авторы связывают это с недостаточным размером выборки.

Мартенс и соавт. (Martens et al., 2019) предлагали здоровым испытуемым либо совершить виртуальную поездку на лифте на вершину высокого здания, либо совершить поездку на “контрольном” лифте без образов высоты. В сравнении с контрольной группой в экспериментальной группе наблюдалось достоверное увеличение кожной проводимости, сердцебиения, самоотчетных стресса и тревоги, а также повышение уровня кортизола после исследования.

Бергстрём и соавт. (Bergström et al., 2016) исследовали иллюзии владения телом. Испытуемые были поделены на 2 группы: для одной виртуальное тело находилось в удобном положении, совпадающем с истинным положением испытуемого, для второй группы виртуальное тело находилось в неуклюжем, неудобном положении. Группа испытуемых с виртуальным телом в неудобном положении обнаружила более высокий уровень самоотчетного стресса, увеличенное сердцебиение с меньшей вариабельностью и худшее выполнение задания на обратный счет.

Не так много исследований посвящено мозговым коррелятам состояния стресса в ВР. Так, Брауэр и соавт. (Brouwer et al., 2011) давали 9 испытуемым задание со слезжкой в двух городах. Общий уровень стресса повышался при симуляции взрыва бомбы. Далее уровень стресса увеличивался еще сильнее за счет “возвращения” испытуемого в город, где “произошел взрыв”, при этом экспериментатор нарочно ругал испытуемых за то, что те якобы не справляются с заданием по сценарию. Уровень стресса отражался во фронтальной асимметрии α -ритма ЭЭГ, повышенном сердцебиении и уровне кортизола.

Петерсон и соавт. (Peterson et al., 2018) исследовали стресс, возникающий при симуляции высоты в ВР. В каждом условии испытуемые должны были пройти по узкой доске. Помимо контрольного обычного выполнения этого задания, в одном условии они делали это в среде ВР на высоте роста или на огромной высоте. В условиях ВР пульс, время реакции и количество ошибок испытуемых были достоверно выше, чем в условии без ВР. Частота сердечного пульса показала достоверное повышение в сеансе ВР на большой высоте по сравнению с сеансом ВР на высоте роста человека. В сеансах ВР было зафиксировано достоверное понижение амплитуды ЭЭГ в передней поясной коре по сравнению с сеансами без ВР.

Фадеевым и соавт. (Fadeev et al., 2020) было обнаружено, что ВР (представленная опасными аттракционами и полетами) может вызывать острые стрессовые реакции, сопровождающиеся активацией симпатической нервной системы и снижением активности парасимпатической нервной системы. Реакция на высокий стресс сопровождается уменьшением мощности альфа-волн ЭЭГ и, наоборот, активация реакции избегания сопровождается увеличением мощности альфа-волн ЭЭГ.

Абу Хасан и соавт. (Abu Hasan et al., 2021) использовали ЭЭГ для исследования деятельности строителей в виртуальной среде. В ходе эксперимента испытуемым были даны задания, симулирующие стрессогенную деятельность (управление краном, прокладка труб). Состояния стресса и дезориентации отражались в падении тета-ритма и отрицательном индексе фронтальной α -симметрии. Однако по ходу научения наблюдалось смещение индекса в положительную сторону (т.е. сторону приятных эмоций).

Любопытны случаи применения методик ВР в психологии экстремальных ситуаций. Технологии позволяют моделировать ситуации, которые невозможно или весьма затратно воплотить в ходе обучения специалистов опасных профессий. Так, Риос и Пелечано (Ríos, Pelechano, 2020) изучали поведение человека в толпе, симулированной при помощи ВР. Испытуемые были погружены в виртуальную среду с различным уровнем стресса (пожарная тревога или пожарная тревога и непосредственно пожар) и различной долей бегущих в одну сторону персонажей (симуляций людей). Испытуемым было предложено при-

нять решение: следовать за группой или искать выход самостоятельно. Для всех уровней стресса увеличение доли бегущих к выходу персонажей приводило к увеличению доли испытуемых, следующих за группой. Это отражает поведение людей при несчастных случаях, а значит, виртуальные среды могут быть использованы для обучения безопасности жизнедеятельности.

Клиффорд и соавт. (Clifford et al., 2019) воссоздали виртуальный пожарный самолет для учений. В ходе исследования на основании данных о вариабельности сердечного ритма выяснилось, что уровень стресса пожарных летчиков одинаково высок и при работе в виртуальной среде, и при настоящих учебных полетах. Это вскрывает огромный потенциал применения технологий ВР для обучения специалистов экстремальных профессий.

Отдельного рассмотрения заслуживают работы в области психиатрии. Так, накоплен пласт исследований, направленных на изучение реакций и особых свойств пациентов в ВР. Например, Хессе и соавт. (Hesse et al., 2017) изучали влияние социальной обратной связи на уровни стресса и социальной паранойи. Испытуемые с историей психотических расстройств, а также здоровые испытуемые были погружены в среду кабинета, где им нужно было попросить помощи у персонажа. Его ответ мог быть либо утвердительным, либо отрицательным. Наблюдались увеличенные показатели чувства присутствия и социальной паранойи у пациентов, склонных к психотическим расстройствам, по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Велинг и соавт. (Veling et al., 2016) указали на роль социального стресса в возникновении симптомов психоза. 55 пациентов с историей недавнего психотического расстройства, 20 пациентов с высоким риском возникновения психоза, 42 родственника (братья или сестры) пациентов с историей психоза и 53 здоровых испытуемых контрольной группы были погружены в обстановку бара, отрисованного при помощи ВР с различными уровнями социального стресса (плотность людей, этнический состав, уровень враждебности). В результате уровень паранойи и субъективного стресса испытуемых увеличивался с ростом социального стресса среды. Важно заметить, что этот эффект был более выражен для людей с предрасположенностью к психозу.

Диббетс (Dibbets, 2020) разработала новую парадигму ВР для исследования факторов риска развития навязчивых воспоминаний и избегающего поведения как главных симптомов травмы вследствие стрессового события. С помощью технологий ВР 82 здоровых испытуемых были подвергнуты легкому травмирующему событию. При последующем наблюдении (спустя неделю) испытуемых помещали в виртуальную среду и в серии из 20 экспериментов предлагали выбрать одну из сред. Репертуар сред включал сцены травмы, сцены, в различной степени связанные с травмой, и нейтральные сцены. В зависимости от выбора той или иной сцены определялась степень избегания травмирующего события. Также было измерено несколько факторов риска до и после травмы. Было показано, что данная парадигма ВР успешно приводила к возникновению мыслей и убеждений, связанных с травмой, навязчивых воспоминаний и избегающему поведению. Наиболее заметными факторами риска, способствовавшими возникновению перечисленных симптомов, оказались отрицательные эмоции во время индукции травмы, личностный уровень тревоги и избегающие стратегии преодоления, что совпадает с данными клинических исследований.

Имеются также попытки классифицировать уровень стресса в ВР по показателям биологических сигналов при помощи методов машинного обучения. Так, Тартариско и соавт. (Tartarisco et al., 2015) разработали алгоритм на основе нейро-нечетких (neuro-fuzzy) сетей, способный по физиологическим (электрокардиограмма, частота дыхания) и поведенческим данным испытуемого автоматически распознавать его уровень стресса во время терапии виртуальной реальностью. В качестве испытуемых были приглашены 20 медсестер. Они проходили сеансы терапии, имитирующие типичные стрессовые ситуации, с которыми они обычно сталкиваются на своем рабочем месте. Уровень стресса в ходе эксперимента дополнительно оценивался по стандартным клиническим шкалам. Точность распознавания в итоге составила 83%.

Хам и соавт. (Ham et al., 2017) использовали вариабельность сердечного ритма во время погружения в виртуальную реальность для классификации 3 уровней стресса. Для легкого стресса использовалась панорама моря, для сильного — темная комната, патрулируе-

мая охранником. Признаки для машинного обучения были получены при помощи линейного дискриминантного анализа. Точность классификации, однако, была невысока и составила 74% для базового уровня стресса, 81% для легкого, 82% для сильного.

В другом исследовании (Cho et al., 2017) в качестве признаков для классификации уровня стресса при просмотре ВР были отобраны вариабельность сердечного ритма, кожная проводимость и температура кожи. Алгоритм классифицировал 5 стрессовых состояний с точностью 95%: базовый уровень стресса, легкий стресс, средний стресс, сильный стресс и восстановление после стресса.

Наконец, любопытно исследование повторного погружения в виртуальную среду (Lin et al., 2019). 3 группы испытуемых были погружены в лабиринт: 1 раз, 2 раза или 3 раза соответственно. В течение каждого сеанса испытуемому было предложено пройти задание на нахождение сокровищ, в ходе последней сессии срабатывала пожарная тревога и испытуемому нужно было эвакуироваться. Результаты показали достоверное уменьшение времени нахождения сокровищ, а также значимое уменьшение времени эвакуации при увеличении числа погружений в виртуальную среду. Также был показан достоверный эффект стресса, вызванный пожарной тревогой и огнем, а именно увеличение времени и пройденной дистанции при эвакуации.

Таким образом, в ходе многих исследований было показано, что ВР может быть эффективно использована для введения испытуемого в состояние стресса. Важно, что повышение уровня стресса было показано не только на основании данных самоотчета участников, но и на уровне вегетативной нервной системы с помощью таких показателей, как изменение пульса, артериального давления, кожной проводимости, уровень эпинефрина в крови. Кроме того, увеличение стресса было показано с использованием мозговых коррелятов стресса. Такая характеристика ВР, как высокая экологическая валидность, позволяет использовать ее в психологии экстремальных ситуаций (в том числе для обучения профессионалов) и психиатрии. Вызываемые ВР эмоции достаточно сильны для того, чтобы применять методы машинного обучения для классификации уровня стресса по показателям биологических сигналов.

ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Отдельно стоит упомянуть исследования, в которых ученые стремились вызвать у испытуемых социальный стресс. Речь идет в первую очередь о страхе выступлений, собеседований и страхе перед критикой или руководителем. Предполагается, что сценарии таких условий можно стандартизировать намного успешнее в ВР, нежели при живом присутствии людей, которые должны вызывать стресс у испытуемых. В ВР персонажи могут быть запрограммированы определенным образом, а при проведении сценариев вживую помощники исследователя могут вести себя недостаточно одинаково, создавая таким образом неодинаковые условия для разных испытуемых. Помимо этого, виртуальная реальность может предъявлять и быстро менять любые свойства людей, которые могут вызывать стресс испытуемых — пол, возраст, одежду (например, врача, полицейского, начальника) и так далее.

Пертауб и соавт. (Pertaub et al., 2002) исследовали, как разные типы поведения виртуальных слушателей влияют на степень тревоги у испытуемого-докладчика. Им необходимо было провести 5-минутную презентацию перед восемью персонажами-мужчинами. Было запрограммировано три различных типа поведения персонажей: безразличие, дружелюбность и враждебность. Оценивались уверенность до и после выступления, а также субъективное восприятие соматических реакций. Субъективные оценки уверенности до и после выступления перед дружелюбными или безразличными слушателями положительно коррелировали между собой, в то время как враждебные слушатели аудитории вызывали нарастание тревоги независимо от изначальной степени уверенности.

Слэйтер и соавт. (Slater et al., 2006) также успешно использовали виртуальную реальность для изучения реакций страха перед выступлением. Группы испытуемых — со страхом публичного выступления и без — делили пополам; одна часть выступала в пустой аудитории, а другая — в аудитории со слушателями. В ходе эксперимента оценивали ряд показателей: уровень тревожности на основе опросника, субъективную оценку соматических реакций и частоту сердечных сокращений. Результаты показали, что испытуемые,

имевшие страх выступления перед аудиторией, испытывали больший стресс, находясь в аудитории с виртуальными слушателями, чем в пустой аудитории, даже несмотря на неестественность поведения слушателей и низкое качество трехмерных моделей. Участники, не испытывавшие трудностей с публичными выступлениями, реагировали на обе среды одинаково низким уровнем тревоги.

Йонссон и соавт. (Jönsson et al., 2010) впервые предложили новую методику проведения Трирского социального стресс-теста с помощью технологии ВР. Испытуемым было необходимо произнести речь и выполнить арифметическое задание перед виртуальной аудиторией, состоявшей из одной женщины и двух мужчин, дважды с интервалом в неделю. Во время исследования измерялись уровень кортизола в слюне, частота сердечных сокращений, парасимпатическая активность по показателю высокочастотной вариабельности сердечного ритма, и амплитуда Т-зубца электрокардиограммы. Результаты уровня стресса, полученные с помощью нового метода, совпадали с данными классического Трирского теста, проводимого вживую.

Позднее Циммер и соавт. (Zimmer et al., 2019) разработали свою виртуальную версию Трирского социального стресс-теста. 93 здоровых испытуемых были разделены на группы проходящих стресс-тест вживую или в ВР и 2 группы контроля, выступавших с речью в настоящей или виртуальной пустой комнате. У 2 экспериментальных групп, проходящих Трирский тест, наблюдался схожий уровень кортизола и α -амилазы в слюне (показатели стресса). Эти уровни были достоверно выше аналогичных показателей у контрольных групп. Однако различия не были обнаружены в измерениях кожной проводимости и частоты сердечных сокращений.

Хартанто и соавт. (Hartanto et al., 2014) исследовали возможности управления уровнем стресса, вызываемым в ходе терапии воздействием виртуальной реальностью для лечения социального тревожного расстройства. В первом исследовании каждый из 16 участников подвергался воздействию 3 виртуальных сред: нейтрального виртуального мира (без социального взаимодействия) и двух сценариев-диалогов между участником и виртуальным персонажем — свидания вслепую и собеседования при приеме на работу. Было показано, что, по мере того как нейтральный мир сменялся сценариями свидания

ния вслепую или собеседования, уровень тревожности испытуемых значительно повышался; при этом различные сценарии ВР вызывали разные уровни тревоги.

Таким образом, ВР может быть использована для введения испытуемого в состояние социального стресса. Одним из распространенных вариантов является использование ВР-версии Трирского социального стресс-теста, но используются и другие методы, вызывающие социальный стресс. Дальнейшая работа в данном направлении, по-видимому, будет заключаться в тонкой настройке персонажей и среды под нужды определенных исследований. Так, можно легко увеличивать количество персонажей, их настроение, обстановку, в которой они находятся (например, больница или зрительный зал). Технология ВР уже хорошо проявила себя в избавлении от стрессовых расстройств и фобий, что будет изложено далее.

УПРАВЛЕНИЕ СТРЕССОМ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Имеется обширная литература, посвященная снижению уровня стресса с применением технологий ВР. Эта технология может быть названа преемницей кабинетов психологической разгрузки и тренажеров расслабления с биологической обратной связью. Хорошо известно, что определенные образы природы могут снижать состояние стресса у испытуемых (Annerstedt et al., 2010; Anderson et al., 2017), что отражается не только на самоотчетном уровне, но и на уровне активации мозга, концентрации кортизола, частоты сердечных сокращений, кожной проводимости (Park et al., 2007; Lee et al., 2009; Kim et al., 2021). В настоящее время ведется работа по уточнению особенностей работы систем ВР в целях расслабления, в частности, служащих, военных, медицинских работников.

Так, Ван и соавт. (Wang et al., 2019) изучали расслабление в условиях восприятия виртуальных панорам, изображавших различные виды лесов и ландшафта. 96 испытуемых были поделены на 7 выборок, которым показывали различные панорамы природы. В качестве показателей стресса записывались артериальное давление, частота сердечных сокращений, концентрация амилазы в слюне и самоотчетное настроение. Все панорамы с различ-

ными типами леса вызывали некоторое расслабление, а наличие водоема на панораме увеличивало уровень расслабления.

Гаджолли и соавт. (Gaggioli et al., 2014) также исследовали влияние ВР на уровень стресса. Испытуемые, из числа учителей и медицинских работников ($n = 121$), были разделены на 3 выборки: экспериментальная проходила курс релаксации в ВР (просматривая виды моря и т.д.), вторая выборка проходила курс когнитивной поведенческой терапии, третья ожидала помощи в дальнейшем. Только экспериментальная группа показала уменьшение хронических показателей тревожности и улучшение навыка эмоциональной поддержки.

В работе Аннерстедт и соавт. (Annerstedt et al., 2013) изучалось влияние виртуального визуального и звукового ряда, имитирующего природу, на скорость восстановления нормы после стресса. Для введения в состояние острой стрессовой реакции испытуемым предъявляли Трирский виртуальный социальный стресс-тест. Восстановление после стресса изучалось в двух виртуальных природных средах (лес с воздействием звуков природы и без них) и одном контрольном состоянии, не содержащем ни изображений леса, ни звуков природы. В ходе эксперимента регистрировались данные электрокардиограммы, уровень кортизола и субъективные оценки уровня стресса. Эмпирические данные показали, что добавление к виртуальному изображению леса звукового ряда живой природы позволяет ускорить восстановление после стресса.

Погружение в виртуальную реальность также применялось и для изучения влияния обстановки рабочего помещения на уровень восстановления после стресса (Yin et al., 2020). Сначала 100 здоровых испытуемых были погружены в виртуальную реальность грязного шумного офиса, в котором они проходили 2 задания, направленные на увеличение стресса: арифметическое задание и задание на память. Далее испытуемые были разделены на 4 группы: одна группа была погружена в обстановку кабинета без окна и растений, вторая – в обстановку кабинета с красивым видом из окна, третья – в обстановку кабинета с растениями, последняя – в обстановку кабинета и с растениями, и с красивым видом из окна. В процессе погружения в виртуальные среды для восстановления после стресса у испытуемых измерялись частота сердечных сокращений, вариабель-

ность сердечного ритма, кожная проводимость и артериальное давление. 2 группы, погруженные в обстановки с добавлением природных элементов (растения, растения + вид из окна), показали достоверно более успешное восстановление после стресса по сравнению с группой, погруженной в среду обычного кабинета.

Ли и соавт. (Li et al., 2020) использовали виртуальную реальность для изучения влияния яркости на восстановление после стресса. 120 испытуемых решали арифметическое задание, увеличивающее уровень стресса, а затем были разделены на группы для просмотра панорам леса с 6 уровнями яркости. По показателям кожной проводимости, пульса и тревожности авторы делают вывод о максимальном восстановлении после стресса при средней яркости, близкой по яркости к солнечному свету, по сравнению с высокими или низкими уровнями яркости.

Применяется виртуальная реальность также и для обучения испытуемых более эффективным методикам работы со стрессом, увеличения разнообразия способов совладания. Паллавичини и соавт. (Pallavicini et al., 2016) в своём обзоре рассматривают множество программ для ВР, которые хорошо себя показали при обучении управлению стрессом среди военнослужащих.

Крешентини и соавт. (Crescentini et al., 2016) применили виртуальную реальность для обучения детей 7–8 лет техникам осознанности для борьбы со стрессом. После восьминедельного курса дети обнаружили более высокий уровень осознанности и более низкую тревожность, а также более низкие физиологические показатели стресса: частоту сердечных сокращений и возбуждение мышцы, сморщивающей бровь (*corrugator supercilii*).

Также было исследовано влияние программ управления стрессом в ВР на физиологические показатели пациентов с расстройствами настроения (Shah et al., 2015). 22 пациента проходили 3 часовых сеанса ВР, совмещавшие психотерапевтические советы и практику расслабления. По результатам программы испытуемые показали достоверно пониженные уровни тревоги, депрессии и достоверно повышенные уровни температуры кожи и субъективного расслабления.

В уже упоминавшемся исследовании Хартанто и др. (Hartanto et al., 2014), в рамках сце-

нария собеседования, авторы изменяли на ходу соотношение между положительно и отрицательно окрашенными ответами виртуального персонажа. Результаты показали, что положительная обратная связь персонажа приводила к уменьшению тревоги, снижению частоты сердечных сокращений и более развернутым ответам испытуемых.

Во многих исследованиях было показано, что ВР может быть использована для снижения стресса и расслабления. Доказательством успешности применения ВР для снижения стресса служат не только данные самоотчета, но и объективные измерения. В дальнейшем ВР может быть использована для уменьшения стресса как у здоровых людей, так и у пациентов с расстройствами настроения. Наиболее частым сюжетом ВР в подобных экспериментах является природная среда.

ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ БОЛИ

Помимо достижения общего расслабления виртуальная реальность помогает и в снижении острой боли, что начали использовать практикующие врачи для помощи пациентам с острыми или хроническими болями и даже в качестве обезболивания. Так, Волицки и соавт. (Wolitzky et al., 2005) применили виртуальную реальность для снижения стресса перед операцией на выборке онкобольных детей. Дети из экспериментальной выборки рассматривали панорамы зоопарка, тогда как в контрольной выборке такого вмешательства не было. В итоге и самоотчетные показатели стресса, и частота сердечных сокращений была ниже в случае использования ВР. Аминабади и соавт. (Aminabadi et al., 2012) показали, что детская зубная боль также может снижаться при использовании ВР.

В похожем исследовании Пискош и Чуб (Piskorz, Czub, 2018) изучали влияние ВР на субъективный уровень стресса и болевых ощущений при заборе крови из вены. Одна группа в процессе играла в требующую внимания виртуальную игру, а другая — нет. Группа детей, игравшая в игру во время процедуры, показала достоверно более низкие уровни стресса и боли по результатам опросника.

Сойка и соавт. (Soyka et al., 2016) предложили свой эффективный метод снижения стресса путем комбинации дыхательных техник и интерактивных систем ВР, имитирую-

щих подводный мир. Во время сеанса ВР испытуемым предъявляли изображение медуз, двигающихся вверх и вниз со скоростью примерно 6 вдохов в минуту. Задача участников состояла в том, чтобы следовать своим дыханием за ритмичным движением медуз. Половина участников наблюдала медуз в окружении подводного мира, другая половина – вне какой-либо окружающей среды (стандартная техника). По данным опросников и физиологических показателей (частота дыхания, пульс) подводный виртуальный мир был оценен как более увлекательный и подходящий для самостоятельного использования дома по сравнению с традиционной дыхательной техникой по управлению стрессом, обеспечивая при этом аналогичную степень расслабления.

Виейра и соавт. (Vieira et al., 2018) применили виртуальную реальность в кардиореабилитации пациентов. В эксперименте участвовало 3 группы пациентов по 11 человек, прошедших курс физических упражнений на протяжении 6 месяцев: первая группа проходила курс в виртуальной среде с помощью персонажа-терапевта, вторая группа проходила тот же курс по напечатанному руководству без ВР, контрольная группа проходила обычную терапию и была проинструктирована о необходимости физических упражнений в начале эксперимента так же, как группы 1 и 2. Группа, проходившая курс в ВР, показала более высокие показатели избирательного внимания и разрешения конфликтных ситуаций по сравнению с двумя другими группами. Однако общие показатели благополучия, депрессии, стресса и тревоги не отличались.

Скейтс и соавт. (Scates et al., 2020) использовали виртуальные изображения природы для уменьшения уровней стресса и болевых ощущений у пациентов с диагностированным раком. 50 пациентов прошли через 2 сеанса химиотерапии: первый проходил без погружения в виртуальные среды, а второй – с погружением. После второго сеанса пациенты показали улучшение показателей расслабления, умиротворения и отвлечения в сравнении с показателями до процедуры. Однако снижения уровней стресса и боли не наблюдалось.

Ганри и соавт. (Ganry et al., 2018) использовали ВР для уменьшения предоперационной тревоги 20 пациентов с диагностированным раком кожи. В качестве стимула использовалась панорама тропического пляжа, направленная на расслабление пациента. По-

сле просмотра наблюдалось снижение как уровня самоотчётного стресса, так и уровня кортизола в слюне.

Наконец, Паллавичини и соавт. (Pallavicini et al., 2021), отвечая на запросы современности, представили протокол исследования, направленного на уменьшение уровня стресса медицинского персонала итальянских больниц, участвовавшего в борьбе с пандемией COVID-19. Виртуальная среда включает в себя панорамы тропического острова, который разделён на 3 пути: введение в курс по тревоге и стрессу, причины и симптомы, основные методы терапии. Каждый путь оснащен под-сказками и краткими советами из психотерапевтической литературы. Авторы планируют запустить два исследования: одно – по изучению эффектов уменьшения стресса испытуемых, второе – по сравнению уровней обучения испытуемых, прошедших виртуальный курс и освоивших ту же информацию в виде презентаций и брошюр.

Следовательно, в последние годы ВР применяется для снижения и контроля болевых ощущений у взрослых и детей. Применение ВР может помочь отвлечь пациентов от болевых ощущений и, вероятно, повысить их приверженность лечению. На основании проведенных исследований можно утверждать, что ВР имеет потенциал для использования в клинической практике.

ЛЕЧЕНИЕ ПТСР С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Другим важным с точки зрения общественного здравоохранения заболеванием является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В России до половины военнослужащих, переживших травмирующие события, испытывают различные реактивные состояния (Юдин, 2011). К настоящему времени одним из наиболее эффективных методов вмешательства является терапия погружением (или экспозицией, или вскрывающая терапия), которая заключается в повторном переживании травмирующего события с элементами переобусловливания с помощью введения приятных раздражителей, расслабления, опровержения когнитивными техниками (см. обзор Эстербрук и др., 2020). В настоящее время возникла почва для внедрения технологий виртуальной реальности в соответствующие методики, так как по-

тенциально виртуальные среды могут давать более яркие зрительные и слуховые образы, чем воображение пациентов. Кроме того, виртуальная среда легко управляется врачами и психологами, в отличие от воображения.

В одной из ранних работ исследователи использовали виртуальную реальность для терапии пациентов с ПТСР, вызванным аварией с участием мотоцикла (Walshe et al., 2003). 14 испытуемых с диагностированной фобией автокатастрофы были погружены в курс из 12 часовых сеансов виртуального вождения. 7 пациентов, прошедших курс полностью, показали достоверно пониженные уровни частоты сердечных сокращений, самоотчётного уровня стресса, страха вождения, симптомов ПТСР и уровня депрессии по сравнению с уровнями до начала терапии. Рэди и соавт. (Ready et al., 2006) использовали виртуальную реальность для лечения группы ветеранов войны с ПТСР. 21 пациент-ветеран проходил терапию с использованием 2 сценариев в ВР. После прохождения терапии наблюдались долгосрочные достоверные понижения показателей по шкале оценки депрессии Бека и по шкале симптомов ПТСР.

Дифеде и Хоффман (Difede, Hoffman, 2002) использовали виртуальную реальность для лечения пациента с ПТСР, вызванным терактом в США 11 сентября 2001 года. В ходе терапии пациенту предлагалось погрузиться в симуляцию терактов. После 6 сессий показатель пациента по шкале оценки депрессии Бека снизился на 83%, а показатель по шкале симптомов ПТСР оказался ниже на 90%.

Эти же исследователи (Difede et al., 2007) в дальнейшем использовали симуляцию терактов 11 сентября 2001 года в ВР для лечения группы пациентов с ПТСР, вызванным этим событием. 13 человек из группы терапии виртуальной реальностью показали значительное снижение показателей по шкале симптомов ПТСР по сравнению с 8 пациентами из контрольной группы. Авторы указывают на важность ВР как средства терапии для пациентов, для которых терапия воображением не приносит результатов.

Леви и соавт. (Levy et al., 2019) разработали виртуальный магазин для терапии и интеграции ветеранов войн с ПТСР и легкими повреждениями мозга для возврата в социальную жизнь. Испытуемые использовали данную систему на протяжении 2 лет (ветераны без ПТСР и повреждений мозга, а также ветера-

ны с ПТСР или повреждениями мозга). Система использовалась как для сеансов терапии ветеранов, так и ими самостоятельно. По прошествии 2 лет симптоматика ПТСР у больных достоверно уменьшилась. Показатели удобства пользования системой оказались на высоком уровне, необходимом для медицинского использования.

Риццо и соавт. (Rizzo et al., 2013) разработали программу для обучения военных механизмам адаптации к стрессу и способам совладания. Программа состоит из серии сценариев, симулирующих боевые действия. После прохождения программы ветераны войн с ПТСР показывают достоверные снижения симптомов ПТСР и тревоги. Авторы предлагают программу к использованию не только для лечения клинических случаев ПТСР, но и при профессиональном отборе и обучении военных.

Маклей и соавт. (McLay et al., 2014) исследовали эффекты ВР на настроение и когнитивные процессы пациентов, страдающих ПТСР. Испытуемые, набранные из числа ветеранов войн, были погружены в среду, симулирующую боевые действия в рамках курса терапии. Помимо разнообразных самоотчетных метрик у испытуемых замерялись и физиологические показатели (сердцебиение, кожная проводимость, температура, частота дыхания). Также испытуемые прошли серии заданий на когнитивные функции: тесты на реакцию и разновидности теста Струпа. Результаты показали достоверное снижение симптомов ПТСР и достоверное улучшение результата эмоционального теста Струпа для испытуемых, прошедших терапию виртуальной реальностью. Значения опросников и физиологических показателей не показали достоверного улучшения и не коррелировали с улучшением по эмоциональному тесту Струпа. Авторы подтверждают пользу ВР в терапии ПТСР, но отмечают, что спектр позитивных эффектов может быть весьма узким.

Недавно был разработан новый подход к лечению ПТСР – экспозиционная терапия, ориентированная на действие (action-centered exposure therapy, Kamkuimo Kengne et al., 2018). Разработчики описали случай водителя грузовика, страдавшего от ПТСР после аварии. При помощи ВР пациента погружали в симулятор грузовика с различными сценариями: от простого вождения до сценария с наблюдением горящего грузовика, косвенно напоминающего об аварии. Авторы утвер-

ждают, что данный подход помогает пациенту вернуться к привычным действиям без прямого контакта с реальным объектом (групповиком).

Стоит также обратить внимание на попытки сочетать терапию ВР с другими методами психотерапии для лечения ПТСР. Например, для терапии ветеранов войн совместно с виртуальной реальностью применялась транскраниальная стимуляция постоянным током (van't Wout-Frank et al., 2019). 12 пациентов прошли по 6 сеансов с одновременной настоящей или плацебо-стимуляцией вентромедиальной префронтальной коры на протяжении 2 недель. Также у испытуемых измерялась кожная проводимость, которая показала снижение возбуждения у испытуемых, подвергшихся настоящей стимуляции.

Мистри и соавт. (Mistry et al., 2020) исследовали терапевтический потенциал сочетания технологии ВР с медитацией для пациентов с различной степенью проявления симптомов ПТСР. 96 молодых людей практиковали медитации как с применением ВР, так и без нее. Медитации в виртуальной среде оказались более успешными. Однако испытуемые с более выраженными симптомами ПТСР отмечали возрастание стресса как во время медитации в ВР, так и без нее.

Маклей и соавт. (McLay et al., 2011) сравнили две терапии для лечения действующих военных с ПТСР: терапию воздействия ВР (включающую звуки и биологическую обратную связь) и традиционное лечение без использования ВР. Через 10 недель лечения 7 из 10 испытуемых, прошедших воздействие виртуальной реальностью, наблюдали улучшение состояния по шкале клинической оценки ПТСР, и только 1 испытуемый из 9 – после обычной терапии.

Баньос и соавт. (Baños et al., 2011) исследовали эффективность разработанной ими индивидуально настраиваемой системы ВР “Мир Эммы” (EMMA’s World) для лечения расстройств, связанных со стрессом. 39 испытуемых с диагнозами: ПТСР ($n = 10$), реакция горя ($n = 16$) и расстройство адаптации ($n = 13$) – были случайным образом распределены в одну из двух групп терапии: когнитивно-поведенческая терапия с использованием виртуальной среды “Мир Эммы” или без нее. Для усиления эмоциональных переживаний испытуемых вместо демонстрации образов или повествовательных техник, описываю-

щих негативный опыт, использовалась виртуальная среда. Оценка пациентов производилась до и после лечения и показала, что когнитивно-поведенческая терапия с виртуальной реальностью была столь же эффективна, как и стандартная когнитивно-поведенческая терапия. Это позволяет разработчикам рассматривать использование ВР в качестве альтернативы существующим традиционным формам лечения.

Однако также высказываются сомнения в высокой эффективности метода ВР для лечения ПТСР. Так, была оценена эффективность воздействия виртуальной реальностью по сравнению с широко используемым психотерапевтическим методом длительного воздействия (Foa et al., 2020) для лечения ПТСР у солдат действующей службы (Reger et al., 2016). 162 испытуемых поделили на 3 выборки: ВР, длительного воздействия и ожидания. Активная терапия длилась 10 сессий. По завершении полного курса и терапия виртуальной реальностью, и терапия длительного воздействия показали сопоставимую эффективность. Однако спустя 3 и 6 месяцев анализ показал значительно более сильно выраженное уменьшение симптомов ПТСР после терапии длительного воздействия, чем после терапии виртуальной реальностью.

В этом же русле Байдель и соавт. (Beidel et al., 2019) исследовали возможность применения терапии воздействия ВР при посттравматическом стрессе, связанном с боевыми действиями. Оценка эффективности лечения производилась в двух выборках: испытуемых, проходивших терапию виртуальной реальностью и групповые занятия по борьбе с гневом, депрессией и социальной изоляцией, и испытуемых, проходивших только терапию виртуальной реальностью и образовательные/просветительские занятия по ПТСР. Технологической особенностью данного исследования было использование запахов и звуков, помимо зрительного погружения. Терапия длилась 6 месяцев, а срезы проводились до начала терапии, после проведения первой терапии, спустя 3 месяца и 6 месяцев. Выяснилось, что терапия виртуальной реальностью – хороший инструмент для снижения ПТСР, депрессии и гнева, но для снижения социального избегания, по-видимому, требуются групповые занятия вживую.

Наконец, обратимся к недавнему метаанализу влияния терапии виртуальной реальностью на ПТСР (Deng et al., 2019). По сравне-

нию с «ожидающими» контрольными выборками испытуемые, прошедшие терапию виртуальной реальностью (175 человек совокупно), обнаружили среднюю величину эффекта ($g = 0.567$). Но при этом эффект значимо не отличался при сравнении с выборками, прошедшими психологическое консультирование или экспозицию вживую (239 испытуемых совокупно, $g = 0.017$). Это показывает высокий потенциал метода ВР в лечении ПТСР, возможно, даже частичную замену терапии вживую в некоторых случаях. Однако не стоит забывать, что выбор методики лечения и наблюдение за больными в любом случае должны оставаться за психотерапевтом.

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ

Большое внимание терапевты уделяют внедрению технологий ВР в методики, применяемые для лечения тревожных расстройств. В случае этих заболеваний очень высокий страх доходит до уровня состояния стресса, который приводит к избеганию. Именно постоянное избегание и приводит к закреплению фобического расстройства (Ekeberg et al., 1990). Соответственно, многие методики лечения основаны на снижении стресса при воображении, воспоминании или непосредственном восприятии объекта страха. В этих случаях состояние стресса снижают как путём погружения (экспозиции), так и с применением дополнительных психотерапевтических вмешательств (расслабления, обратной связи, опровержения и т.д.).

В одной из ранних работ (Rothbaum et al., 1995) изучалась эффективность использования ВР для лечения страха высоты. Для участия в исследовании были отобраны 20 студентов. Из них часть случайным образом распределили в группу терапии с использованием ВР ($n = 12$), а часть попала в группу контроля ($n = 8$). В течение семи еженедельных сеансов студенты подвергались воздействию разной высоты в различных виртуальных средах (таких как мост, балкон, стеклянный лифт) и проводили в каждой среде столько времени, сколько им было нужно для адаптации. До и после лечения оценивались степень тревоги, избегание, восприятие высоты и уровень стресса. Использование ВР оказало положительное воздействие и снизило страх высоты. Показате-

ли контрольной выборки остались неизменными.

В этой же лаборатории далее была исследована эффективность терапии виртуальной реальностью для избавления от страха перед полетом (Rothbaum et al., 1996). Объектом исследования была 42-летняя женщина. Использовался следующий набор сценариев: нахождение в самолете, взлеты и посадки, полеты как в спокойную, так и в штормовую погоду. Лечение было прекращено после шести сеансов, когда испытуемая больше не проявляла беспокойства, связанного с воздействием. Показатели субъективной оценки страха и стресса снизились после терапии виртуальной реальностью.

В работе Ботеллы и соавт. (Botella et al., 1998) была изучена эффективность использования ВР для лечения клаустрофобии. Объектом исследования была 43-летняя женщина, которая страдала от клинически значимых расстройств и нуждалась в психологической терапии. На протяжении 8 сеансов испытуемая имела возможность исследовать в своем темпе три виртуальные среды, отличающиеся возрастающей степенью сложности. Субъективные оценки страха и избегания резко снизились после завершения курса терапии и поддерживались на том же уровне на протяжении всего периода последующего наблюдения (1 месяц), что свидетельствует об эффективности терапии воздействия виртуальной реальностью в борьбе с клаустрофобией.

Помимо терапии ВР через погружение (экспозицию) возможно также и добавление эффекта других методов психотерапии. Такое сочетание было применено, в частности, в исследовании пациентов с фобией полетов (Wiederhold et al., 2002), где дополнительным приемом выступила биологическая обратная связь. Пациенты были разделены на 3 группы по 10 человек: группу терапии погружением в виртуальную среду (симуляции полета) без биологической обратной связи, группу терапии погружением с биологической обратной связью (частота сердечных сокращений, кожная проводимость, температура, частота дыхания) и группу терапии воображением. Через 3 месяца наблюдалась достоверная разница выборок в частоте авиаперелетов: в выборке терапии погружением без обратной связи совершали авиаперелеты 8 человек, в выборке терапии погружением с биологической обратной связью совершали авиаперелеты 10 человек, а в выборке терапии вообра-

жением совершать авиаперелеты смог лишь 1 человек. Шибан и соавт. (Shiban et al., 2017) рассматривали эффект диафрагмального дыхания как метода расслабления во время терапии виртуальной реальностью. Помимо опросниковых измерений также исследовалась частота сердечных сокращений и кожной проводимости. Тест проводился в 2 этапа с разделением в 1 неделю. Группа, которая испытала воздействие ВР в сочетании с диафрагмальным дыханием, показала более высокую склонность к эффективному преодолению страха перед полетом. Побочных эффектов выявлено не было.

Любопытно также сравнения результатов лечения тревожных расстройств методом ВР и с помощью терапии вживую. Например, в одной из работ (Vouchard et al., 2017) было показано, что когнитивно-поведенческая терапия с элементами воздействия виртуальной реальностью эффективнее для лечения социального тревожного расстройства, нежели традиционная когнитивно-поведенческая терапия. Воздействие оказывалось еженедельно на протяжении 14 недель. Программа когнитивно-поведенческой терапии с добавлением ВР в сравнении со стандартной программой (без ВР) показала увеличение эффективности терапии (по сравнению с испытуемыми, ожидающими лечение), но лишь по некоторым самоотчетным показателям. Улучшения сохранялись на протяжении всего 6-месячного периода наблюдения.

В последние годы начали накапливаться метаанализы, сравнивающие терапию виртуальной реальностью и терапию погружением или экспозицией вживую, то есть непосредственным столкновением с объектом страха. Так, на основании 30 исследований совокупно 1057 испытуемых была показана высокая величина эффекта между терапией виртуальной реальностью и списком ожидания ($g = 0.90$) и между терапией виртуальной реальностью и плацебо ($g = 0.78$). При этом различия между терапией погружением вживую (*in vivo*) и терапией виртуальной реальностью не были значимыми ($g = 0.07$; Carl et al., 2019). Эти же авторы показывают, что в случае социальных фобий и панического расстройства величина эффекта между терапией виртуальной реальностью и списком ожидания еще выше ($g = 0.97$ и $g = 1.03$ соответственно). Любопытно, что в более раннем метаанализе (Powers, Emmelkamp, 2007) был даже показан невысокий эффект терапии

виртуальной реальностью по сравнению с терапией погружением вживую ($d = 0.35$), что, однако, может, говорить лишь о необходимости более полного сбора данных.

Что касается длительности или количества вмешательств для получения положительного эффекта, Пауэрс и Эммелькамп (Powers, Emmelkamp, 2007) обнаружили погранично значимую связь между этими показателями. Например, в одном из исследований с одним сеансом ВР величина эффекта была 0.6 в сравнении с сеансом расслабления (Mühlberger et al., 2001). Тогда как Ботелля и соавт. (Botella et al., 2007), применив 9 сеансов терапии ВР для лечения панических атак и агорафобии, смогли достичь величины эффекта 1.67.

ВР в терапии тревожных расстройств может быть использована двумя основными способами. Во-первых, ВР используется для экспозиционной терапии при погружении пациента в ситуацию, провоцирующую стресс, для постепенного снижения уровня страха. Во-вторых, ВР может использоваться в сочетании с методами терапии для расслабления (например, в сочетании с биологической обратной связью).

ВЫВОДЫ

К настоящему времени в психофизиологии и психотерапии стресса накоплен положительный опыт использования систем ВР. Разработаны методики как для изучения, так и для управления стрессом, причем не только на здоровых испытуемых, но и на пациентах, для которых эпизоды повышенного стресса являются одним из симптомов заболевания. Во многих исследованиях снижение стрессовых реакций с помощью систем ВР было показано не только на уровне переживания, но и на уровне показателей центральной и периферической нервной системы. Это позволяет рассматривать виртуальную реальность как современный, недорогой и эффективный метод как для введения испытуемых в состояние стресса в целях проверки определенных психофизиологических гипотез, так и для снижения стрессовых реакций.

К основным ограничениям описываемого метода относится отсутствие в исследованиях контроля за всеми переменными в экспериментах. Так, невозможно утверждать, что наблюдаемый эффект достигается только за счет применения “полной” ВР. Подобный контроль мог бы быть осуществлен при проведении аналогичных экспериментов с “ча-

стичной” ВР, например, на обычном компьютере без шлемов ВР.

Другим важным ограничением используемого метода являются технические вопросы, связанные с особенностью ВР как метода. Во-первых, при проведении экспериментов с регистрацией периферических физиологических показателей или применением технологий нейрокартирования возможны электромагнитные помехи со стороны систем ВР. Во-вторых, при проведении регистрации физиологических параметров неизбежно некоторое ограничение свободы движений испытуемого, которое не позволяет использовать все преимущества ВР как технологии. Одновременно с этим, необходимые для более полного погружения движения головы или рук для манипуляций в ВР создают помехи для регистрации физиологических показателей. Следовательно, исследователям требуется тщательно продумывать экспериментальный план, учитывающий указанные ограничения.

В настоящее время ВР массово не используется в лечении стрессовых расстройств, однако постепенно роль ВР возрастает. В перспективе ВР может активно использоваться как дополнение к проведению традиционной психотерапии. Стоит отметить, что терапия должна проводиться под контролем психотерапевта, самостоятельное использование ВР пациентами может не привести к желаемым результатам. Потенциальную опасность в этой связи представляет уход пациентов в самолечение. Одним из решений данного противоречия может быть не свободное распространение приложений для лечения в ВР, а назначение такого лечения в рамках традиционного общения психотерапевта и пациента.

В дальнейших исследованиях стоит обратить внимание на увеличение выборки, повышение экологической валидности в экспериментах, а также более тонкую “настройку” параметров ВР в зависимости от цели применения. Также стоит обратить внимание на сочетание ВР с другими методами, в частности, с отслеживанием глазодвижений, что позволит получить дополнительную информацию о восприятии испытуемым ВР.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизи-

рованная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Российской Федерации, грант № 075-15-2021-673.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Эстербрук С.А., Орлова Е.А., Карнекова Т.А., Гребенников Ю.Л.* Когнитивно-бихевиоральная терапия посттравматического стрессового расстройства (по материалам зарубежных исследований). Современная зарубежная психология. 2020. 9: 76–84.
- Юдин В.Е.* Система комплексного и дифференцированного применения технологий восстановительной медицины в реабилитации специалистов опасных профессий на позднем госпитальном этапе Дисс. д.м.н. 2011. 358 с.
- Abu Hasan R., Sulaiman S., Ashykin N.N., Abdullah M.N., Hafeez Y., Ali S. S.A.* Workplace Mental State Monitoring during VR-Based Training for Offshore Environment. *Sensors*. 2021. 21: 4885.
- Aminabadi N.A., Erfanparast L., Sohrabi A., Oskouei S.G., Naghili A.* The impact of virtual reality distraction on pain and anxiety during dental treatment in 4–6 year-old children: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2012. 6: 117.
- Anderson A.P., Mayer M.D., Fellows A.M., Cowan D.R., Hegel M.T., Buckey J.C.* Relaxation with immersive natural scenes presented using virtual reality. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2017. 88: 520–526.
- Annerstedt M., Norman J., Boman M., Mattsson L., Grahn P., Währborg P.* Finding stress relief in a forest. *Ecological Bulletins*. 2010. 53: 33–42.
- Annerstedt M., Jönsson P., Wallergård M., Johansson G., Karlson B., Grahn P., Hansen Å., Währborg P.* Inducing physiological stress recovery with sounds of nature in a virtual reality forest—Results from a pilot study. *Physiology & Behavior*. 2013. 118: 240–250.
- Bălan O., Moise G., Moldoveanu A., Leordeanu M., Moldoveanu F.* An investigation of various machine and deep learning techniques applied in automatic fear level detection and acrophobia virtual therapy. *Sensors*. 2020. 20: 496.
- Baños R.M., Guillen V., Quero S., Garcia-Palacios A., Alcaniz M., Botella C.* A virtual reality system for the treatment of stress-related disorders: A preliminary analysis of efficacy compared to a standard cognitive behavioral program. *International Journal of Human-Computer Studies*. 2011. 69: 602–613.
- Beidel D.C., Frueh B.C., Neer S.M., Bowers C.A., Trachik B., Uhde T.W., Grubaugh A.* Trauma management therapy with virtual-reality augmented ex-

- posure therapy for combat-related PTSD: A randomized controlled trial. *Journal of Anxiety Disorders*. 2019. 61: 64–74.
- Bergström I., Kiltén K., Slater M.* First-person perspective virtual body posture influences stress: a virtual reality body ownership study *PLoS One*. 2016. 11: e0148060.
- Botella C., Baños R.M., Perpiñá C., Villa H., Alcañiz M., Rey A.* Virtual reality treatment of claustrophobia: a case report. *Behaviour Research and Therapy*. 1998. 36: 239–246.
- Botella C., García-Palacios A., Villa H., Baños R.M., Quero S., Alcañiz M., Riva G.* Virtual reality exposure in the treatment of panic disorder and agoraphobia: A controlled study. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*. 2007. 14: 164–175.
- Bouchard S., Dumoulin S., Robillard G., Guitard T., Klinger E., Forget H., Loranger C., Roucaut F.X.* Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2017. 210: 276–283.
- Brouwer A.M., Neerinx M.A., Kallen V., van der Leer L., ten Brinke M.* EEG alpha asymmetry, heart rate variability and cortisol in response to virtual reality induced stress. *Journal of CyberTherapy & Rehabilitation*. 2011. 4: 21–34.
- Carl E., Stein A.T., Levihn-Coon A., Pogue J.R., Rothbaum B., Emmelkamp P., Asmundson G.J.D., Carlbring P., Powers M.B.* Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Anxiety Disorders*. 2019. 61: 27–36.
- Chicchi Giglioli I.A., Pravettoni G., Sutil Martín D.L., Parra E., Raya M.A.* A novel integrating virtual reality approach for the assessment of the attachment behavioral system. *Frontiers in Psychology*. 2017. 8: 959.
- Cho D., Ham J., Oh J., Park J., Kim S., Lee N.K., Lee B.* Detection of stress levels from biosignals measured in virtual reality environments using a kernel-based extreme learning machine. *Sensors*. 2017. 17: 2435.
- Clifford R.M., Jung S., Hoermann S., Billingham M., Lindeman R.W.* Creating a stressful decision making environment for aerial firefighter training in virtual reality. *IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces (VR)*. 2019. 181–189.
- Crescentini C., Capurso V., Furlan S., Fabbro F.* Mindfulness-oriented meditation for primary school children: Effects on attention and psychological well-being. *Frontiers in Psychology*. 2016. 7: 805.
- Deng W., Hu D., Xu S., Liu X., Zhao J., Chen Q., Liu J., Zhang Z., Jiang W., Ma L., Hong X., Cheng, S., Liu B., Li, X.* The efficacy of virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2019. 257: 698–709.
- Dibbets P.* A novel virtual reality paradigm: Predictors for stress-related intrusions and avoidance behavior. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2020. 67: 101449.
- Diemer J., Alpers G.W., Peperkorn H.M., Shiban Y., Mühlberger A.* The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Frontiers in Psychology*. 2015. 6: 26.
- Difede J., Cukor J., Jayasinghe N., Patt I., Jedel S., Spielman L., Giosan C., Hoffman H. G.* Virtual reality exposure therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder following September 11, 2001. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007. 68: 1639.
- Difede J., Hoffman H.G.* Virtual reality exposure therapy for World Trade Center post-traumatic stress disorder: A case report. *Cyberpsychology & Behavior*. 2002. 5: 529–535.
- Ekeberg Ø., Kjeldsen S. E., Greenwood D. T., Enger E.* Correlations between psychological and physiological responses to acute flight phobia stress, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1990. 50: 671–677
- Fadeev K.A., Smirnov A.S., Zhigalova O.P., Bazhina P.S., Tumialis A.V., Golokhvast K.S.* Too real to be virtual: Autonomic and EEG responses to extreme stress scenarios in virtual reality. *Behavioural Neurology*. 2020. 5758038.
- Felnhofer A., Kothgassner O.D., Schmidt M., Heinzle A.K., Beutl L., Hlavacs H., Kryspin-Exner I.* Is virtual reality emotionally arousing? Investigating five emotion inducing virtual park scenarios. *International Journal of Human-Computer Studies*. 2015. 82: 48–56.
- Foa E.B., McLean C.P., Brown L.A., Zang Y., Rosenfield D., Zandberg L.J., Ealey W., Hanson B., Hunter L., Lillard I., Patterson T., Rosado J., Scott V., Weber C., Wise J., Zamora C., Mintz J., Young-McCaughan S., Peterson A.L.* The effects of a prolonged exposure workshop with and without consultation on provider and patient outcomes: a randomized implementation trial. *Implementation Science*. 2020. 15: 1–14.
- Folkman S. (ed.).* The Oxford handbook of stress, health, and coping. — Oxford University Press. 2011. 3: 12–15.
- Gaggioli A., Pallavicini F., Morganti L., Serino S., Scaratti C., Briguglio M., Crifaci G., Vetrano N., Giulintano A., Bernava G., Tartarisco G., Pioggia G., Raspelli S., Cipresso P., Vigna C., Grassi A., Baruffi M., Wiederhold B., Riva G.* Experiential virtual scenarios with real-time monitoring (inter-reality) for the management of psychological stress: a block randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2014. 16: e3235.

- Ganry L., Hersant B., Sidahmed-Mezj M., Dhonneur G., Meningaud J. P.* Using virtual reality to control preoperative anxiety in ambulatory surgery patients: A pilot study in maxillofacial and plastic surgery. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018. 119: 257–261.
- Ham J., Cho D., Oh J., Lee B.* Discrimination of multiple stress levels in virtual reality environments using heart rate variability. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2017: 3989–3992.
- Hartanto D., Kampmann I. L., Morina N., Emmelkamp P.G., Neerinx M.A., Brinkman W.P.* Controlling social stress in virtual reality environments. *PLoS One*. 2014. 9: e92804.
- Hesse K., Schroeder P.A., Scheeff J., Klingberg S., Plewnia C.* Experimental variation of social stress in virtual reality—feasibility and first results in patients with psychotic disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2017. 56: 129–136.
- Jönsson P., Wallergård M., Österberg K., Hansen Å.M., Johansson G., Karlson B.* Cardiovascular and cortisol reactivity and habituation to a virtual reality version of the Trier Social Stress Test: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2010. 35: 1397–1403.
- Kamkuimo Kengne S.A., Fossaert M., Girard B., Menelas B.* Action-centered exposure therapy (AC-ET): a new approach to the use of virtual reality to the care of people with post-traumatic stress disorder. *Behavioral Sciences*. 2018. 8: 76.
- Kim H., Kim D.J., Kim S., Chung W.H., Park K.A., Kim J.D., Kim D., Kim M., Kim K., Jeon H.J.* Effect of Virtual Reality on Stress Reduction and Change of Physiological Parameters Including Heart Rate Variability in People With High Stress: An Open Randomized Crossover Trial. *Frontiers in Psychiatry*. 2021. 12: 614539.
- Kotlyar M., Donahue C., Thurax P., Kushner M.G., O’Gorman N., Smith E.A., Adson D.E.* Physiological response to a speech stressor presented in a virtual reality environment. *Psychophysiology*. 2008. 45: 1034–1037.
- Lee J., Park B.J., Tsunetsugu Y., Kagawa T., Miyazaki Y.* Restorative effects of viewing real forest landscapes, based on a comparison with urban landscapes. *Scandinavian Journal of Forest Research*. 2009. 24: 227–234.
- Levy C.E., Miller D.M., Akande C.A., Lok B., Marsiske M., Halan S.* V-Mart, a virtual reality grocery store: A focus group study of a promising intervention for mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2019. 98: 191–198.
- Li C., Sun C., Sun M., Yuan Y., Li P.* Effects of brightness levels on stress recovery when viewing a virtual reality forest with simulated natural light. *Urban Forestry & Urban Greening*. 2020. 56: 126865.
- Lin J., Cao L., Li N.* Assessing the influence of repeated exposures and mental stress on human wayfinding performance in indoor environments using virtual reality technology. *Advanced Engineering Informatics*. 2019. 39: 53–61.
- Martens M.A., Antley A., Freeman D., Slater M., Harrison P.J., Tunbridge E.M.* It feels real: physiological responses to a stressful virtual reality environment and its impact on working memory. *Journal of Psychopharmacology*. 2019. 33: 1264–1273.
- McLay R., Ram V., Murphy J., Spira J., Wood D.P., Wiederhold M.D., Wiederhold B., Johnston S., Reeves D.* Effect of virtual reality PTSD treatment on mood and neurocognitive outcomes. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2014. 17: 439–446.
- McLay R.N., Wood D.P., Webb-Murphy J.A., Spira J.L., Wiederhold M.D., Pyne J.M., Wiederhold B.K.* A randomized, controlled trial of virtual reality-graded exposure therapy for post-traumatic stress disorder in active duty service members with combat-related post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*. 2011. 14: 223–229.
- Mistry D., Zhu J., Tremblay P., Wekerle C., Lanius R., Jetly R., Frewen P.* Meditating in virtual reality: Proof-of-concept intervention for posttraumatic stress. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2020. 12: 847–858.
- Mühlberger A., Herrmann M.J., Wiedemann G., Ellgring H., Pauli P.* Repeated exposure of flight phobics to flights in virtual reality. *Behaviour Research and Therapy*. 2001. 39: 1033–1050.
- Pallavicini F., Orena E., di Santo S., Greci L., Caragnano C., Ranieri P., Vuolato C., Pepe A., Veronese G., Dakanalis A., Rossini A., Caltagirone C., Clerici M., Mantovani F.* MIND-VR: Design and Evaluation Protocol of a Virtual Reality Psychoeducational Experience on Stress and Anxiety for the Psychological Support of Healthcare Workers Involved in the COVID-19 Pandemic. *Front in Virtual Reality*. 2021. 2: 620225.
- Pallavicini F., Argenton L., Toniuzzi N., Aceti L., Mantovani, F.* Virtual reality applications for stress management training in the military. *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2016. 87: 1021–1030.
- Park B.J., Tsunetsugu Y., Kasetani T., Hirano H., Kagawa T., Sato M., Miyazaki Y.* Physiological effects of shinrin-yoku (taking in the atmosphere of the forest) using salivary cortisol and cerebral activity as indicators. *Journal of physiological anthropology*. 2007. 26: 123–128.
- Peperkorn H.M., Diemer J., Mühlberger A.* Temporal dynamics in the relation between presence and

- fear in virtual reality. *Computers in Human Behavior*. 2015. 48: 542–547.
- Pertaub D.P., Slater M., Barker C.* An experiment on public speaking anxiety in response to three different types of virtual audience. *Presence*. 2002. 11: 68–78.
- Peterson S.M., Furuichi E., Ferris D.P.* Effects of virtual reality high heights exposure during beam-walking on physiological stress and cognitive loading. *PloS One*. 2018. 13: e0200306.
- Piskorz J., Czub M.* Effectiveness of a virtual reality intervention to minimize pediatric stress and pain intensity during venipuncture. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2018. 23: e12201.
- Powers M.B., Emmelkamp P.M.* Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008. 22: 561–569.
- Ready D.J., Pollack S., Rothbaum B.O., Alarcon R.D.* Virtual reality exposure for veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. 2006. 12: 199–220.
- Reger G.M., Koenen-Woods P., Zetocha K., Smolenski D.J., Holloway K.M., Rothbaum B.O., Difede J., Rizzo A., Edwards-Stewart A., Skopp N., Mishkind M., Gahm G.A.* Randomized controlled trial of prolonged exposure using imaginal exposure vs. virtual reality exposure in active duty soldiers with deployment-related posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2016. 84: 946.
- Ríos A., Pelechano N.* Follower behavior under stress in immersive VR. *Virtual Reality*. 2020. 24: 683–694.
- Riva G., Mantovani F., Capideville C. S., Preziosa A., Morganti F., Villani D., Gaggioli A., Botella C., Alcañiz M.* Affective interactions using virtual reality: the link between presence and emotions. *Cyberpsychology & Behavior*. 2007. 10: 45–56.
- Rizzo A., John B., Newman B., Williams J., Hartholt A., Lethin C., Buckwalter J.G.* Virtual reality as a tool for delivering PTSD exposure therapy and stress resilience training. *Military Behavioral Health*. 2013. 1: 52–58.
- Rothbaum B.O.* Virtual reality exposure therapy in the treatment of fear of flying: A case report. *Behaviour Research and Therapy*. 1996. 34: 477–481.
- Rothbaum B.O.* Virtual reality graded exposure in the treatment of acrophobia: A case report. *Behavior Therapy*. 1995. 26: 547–554.
- Scates D., Dickinson J.I., Sullivan K., Cline H., Balaraman R.* Using nature-inspired virtual reality as a distraction to reduce stress and pain among cancer patients. *Environment and Behavior*. 2020. 52: 895–918.
- Selye H.* *The stress of life*. New York McGraw-Hill. 1956.
- Shah L.B.I., Torres S., Kannusamy P., Chng C.M.L., He H.G., Klainin-Yobas P.* Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: the feasibility study. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2015. 29: 6–13.
- Shiban Y., Diemer J., Müller J., Brütting-Schick J., Pauli P., Mühlberger A.* Diaphragmatic breathing during virtual reality exposure therapy for aviophobia: functional coping strategy or avoidance behavior? A pilot study. *BMC Psychiatry*. 2017. 17: 1–10.
- Slater M., Pertaub D.P., Barker C., Clark D.M.* An experimental study on fear of public speaking using a virtual environment. *CyberPsychology & Behavior*. 2006. 5: 627–633.
- Slobounov S.M., Ray W., Johnson B., Slobounov E., Newell K.M.* Modulation of cortical activity in 2D versus 3D virtual reality environments: an EEG study. *International Journal of Psychophysiology*. 2015. 95: 254–260.
- Soyka F., Leyrer M., Smallwood J., Ferguson C., Riecke B.E., Mohler B.J.* Enhancing stress management techniques using virtual reality. *Proceedings of the ACM Symposium on Applied Perception*. 2016: 85–88.
- Tartarisco G., Carbonaro N., Tonacci A., Bernava G.M., Arnao A., Crifaci G., Cipresso P., Riva G., Gaggioli D., de Rossi D., Tognetti A., Pioggia G.* Neuro-fuzzy physiological computing to assess stress levels in virtual reality therapy. *Interacting with Computers*. 2015. 27: 521–533.
- van't Wout-Frank M., Shea M.T., Larson V.C., Greenberg B.D., Philip N.S.* Combined transcranial direct current stimulation with virtual reality exposure for posttraumatic stress disorder: feasibility and pilot results. *Brain Stimulation*. 2019. 12: 41–43.
- Velting W., Pot-Kolder R., Couston J., van Os J., van der Gaag M.* Environmental social stress, paranoia and psychosis liability: a virtual reality study. *Schizophrenia Bulletin*. 2016. 42: 1363–1371.
- Vieira Á., Melo C., Machado J., Gabriel J.* Virtual reality exercise on a home-based phase III cardiac rehabilitation program, effect on executive function, quality of life and depression, anxiety and stress: a randomized controlled trial. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2018. 13: 112–123.
- Walshe D.G., Lewis E.J., Kim S.I., O'Sullivan K., Wiederhold B.K.* Exploring the use of computer games and virtual reality in exposure therapy for fear of driving following a motor vehicle accident. *CyberPsychology & Behavior*. 2003. 6: 329–334.
- Wang X., Shi Y., Zhang B., Chiang Y.* The influence of forest resting environments on stress using virtual reality. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. 16: 3263.

- Wiederhold B.K., Jang D.P., Gevirtz R.G., Kim S.I., Kim I.Y., Wiederhold M.D. The treatment of fear of flying: a controlled study of imaginal and virtual reality graded exposure therapy. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2002. 6: 218–223.
- Wolitzky K., Fivush R., Zimand E., Hodges L., Rothbaum B.O. Effectiveness of virtual reality distraction during a painful medical procedure in pediatric oncology patients. *Psychology and Health*. 2005. 20: 817–824.
- Yin J., Yuan J., Arfaei N., Catalano P.J., Allen J.G., Spengler J.D. Effects of biophilic indoor environment on stress and anxiety recovery: A between-subjects experiment in virtual reality. *Environment International*. 2020. 136: 105427.
- Zimmer P., Buttlar B., Halbeisen G., Walther E., Domes, G. Virtually stressed? A refined virtual reality adaptation of the Trier Social Stress Test (TSST) induces robust endocrine responses. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. 101: 186–192.

A REVIEW OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTIC STUDIES OF STRESS WITH VIRTUAL REALITY TECHNOLOGIES

V. V. Kosonogov^{a, #}, K. V. Efimov^a, Z. K. Rakhmankulova^a, and I. A. Zyabreva^a

^a*Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: vkosonogov@hse.ru*

This review is devoted to the application of virtual reality technologies in psychophysiology and psychotherapy of stress. We discuss the studies which used virtual reality, both to induce participants to a state of stress and to help them reduce stress reactions. The methods developed for the treatment of patients suffering from stress-related disorders (in particular, PTSD and phobias) are described. In many cases, the reduction of stress reactions with the help of virtual reality systems is achieved not only at the level of self-report (experience), but also in the indices of the central and peripheral nervous system. This allows us to consider virtual reality as a modern, inexpensive and effective method, firstly, for stress induction in order to test certain psychophysiological hypotheses and, secondly, to reduce stress reactions.

Keywords: stress, PTSD, anxiety disorders, phobias, virtual reality, heart rate, EDA, psychotherapy

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821

**ВЕГЕТАТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКИ
У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**© 2022 г. Г. В. Портнова^{1, 2, *}, К. М. Левкович¹, Л. Н. Васильева¹, Е. И. Альшанская³¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия²Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина, Москва, Россия³Департамент психологии, Национальный исследовательский университет
“Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*e-mail: caviter@list.ru

Поступила в редакцию 01.11.2021 г.

После доработки 16.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Когнитивная и эмоциональная нагрузка в ходе увеличения сложности задач приводит к активации различных звеньев вегетативной нервной системы и может сопровождаться как увеличением эффективности решения задач, так и способствовать дестабилизации эмоционального состояния и уменьшению продуктивности. Увеличение когнитивной нагрузки при условии высокой мотивации испытуемых является стрессовым фактором и выражается в различной реакции симпатического и парасимпатического звеньев в ответ на нагрузку. Целью данного исследования было изучить особенности разнообразных вегетативных реакций в ответ на постепенно увеличивающуюся сложность задач, что включало в себя регистрацию площади зрачка и количества морганий, а также частоты дыхательных движений, показателей вариабельности сердечного ритма и кожно-гальванической реакции. В исследовании приняли участие 10 здоровых добровольцев. Экспериментальная парадигма включала в себя шесть уровней сложности задач, требующих активного участия оперативной памяти и внимания. Увеличение сложности задачи с первого по шестой уровень приводило к плавному увеличению площади зрачка и количества морганий, что, как мы полагаем, соответствует усилению активации симпатической нервной системы. Линейное изменение вегетативных показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также электрической активности кожи наблюдалось лишь до третьего уровня сложности. Дальнейшее увеличение сложности приводило к противоположной динамике данных показателей и сопровождалось снижением эффективности решения задач. Более выраженная динамика кожно-гальванической реакции при решении задач коррелировала со снижением настроения после исследования, что косвенно свидетельствует о более высоком уровне эмоционального напряжения.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, айтрекер, полиграфия, вариабельность сердечного ритма, кожно-гальваническая реакция, размер зрачка

DOI: 10.31857/S0044467722040098

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение уровня сложности задач, как правило, является стрессовым фактором у человека и способствует мобилизации симпатической нервной системы, особенно в условиях повышенной мотивации. В данном случае решающим оказывается взаимодействие между центральными и периферическими звеньями вегетативной нервной системы, ко-

гда для ответной реакции на стрессовые факторы вовлекаются лимбическая система, префронтальная и височная кора, отвечающие за мотивационные и эмоциональные процессы и регулирующие влияние вегетативной нервной системы на сердечно-сосудистую, дыхательную функции, а также на диаметр зрачка (De Morree et al., 2013). Данные предыдущих исследований свидетельствуют о том, что увеличение сложности когнитивных задач

вызывает преимущественно симпатическую реакцию, что было обнаружено при помощи фотоплетизмограммы (ФПГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) у субъектов, находящихся в стрессовой ситуации. Было обнаружено, что уменьшение амплитуды пульсовой волны, сигнализирующее о сужении сосудов, происходит, когда субъекты прилагают больше усилий для решения задач (Мартынова и др., 2011; Iani et al., 2004; Kreibig, Gendolla, 2014). Также к увеличению рабочей нагрузки чувствительными оказались разные параметры variability сердечного ритма и частота дыхания (Veltman, Gaillard, 1998), которые имеют огромное значение для оценки не только увеличения симпатического влияния на дыхательный и сердечный ритм, но и для анализа состояния симпатической и парасимпатической систем и их влияния на все функции организма, в том числе и на мыслительную деятельность (Pereira et al., 2017).

Необходимость мобилизовать дополнительные умственные ресурсы для решения поставленных перед человеком задач также сказывались и на изменении других вегетативных показателей, в частности, было обнаружено, что средняя амплитуда кожно-гальванической реакции (КГР) увеличивается вместе со сложностью задания (Kreibig, Gendolla, 2014). Также при увеличении умственной нагрузки были зарегистрированы изменения просвета зрачка и частоты морганий. Так, отдельными исследовательскими группами было обнаружено, что при увеличении объема поступающей информации, необходимой для анализа и обработки конкретной задачи, время между двумя последовательными морганиями глаз (интервал моргания) увеличивалось, а продолжительность моргания уменьшалась (Veltman, Gaillard, 1998), а просвет зрачка при увеличении когнитивной нагрузки значимо увеличивался (Krejtz et al., 2018).

Реакция организма на стрессовый фактор вследствие необходимости увеличения работоспособности не является сама по себе негативной реакцией, а напротив, свидетельствует о возможностях организма адекватно реагировать на изменчивость окружающей среды (Wheaton, Montazer, 2010). При этом увеличение симпатического влияния не может быть бесконечным, и в какой-то момент возникает срыв адаптации, за которым может следовать как неуспешность в решении поставленных задач, так и вегетативная дисре-

гуляция (Corrigan et al., 2011). Особую роль в этом процессе играет мотивация. Об этом свидетельствует закон Йеркса-Додсона, согласно которому наилучшие результаты достигаются при оптимальном уровне мотивации и при ее дальнейшем увеличении происходит падение эффективности решения задач. Таким образом, если мотивация слишком сильна, увеличивается уровень психического напряжения, вследствие чего возникают нежелательные эмоциональные и вегетативные реакции, что приводит к ухудшению деятельности (Khazaei et al., 2021; Раудис, Юстицкис, 2008).

Вегетативные феномены имеют разную и подчас крайне сложную регуляцию со стороны вегетативной нервной системы. В частности, регуляция частоты сердечного ритма (ЧСС) осуществляется за счет разнообразных интракардиальных рефлексов, являющихся частью метасимпатической нервной системы (Shiels, White, 2008), подверженных влиянию симпатической и парасимпатической нервных систем, а также активацией экстракардиальных рефлексов, запускаемых концентрацией в крови определенных гормонов и метаболитов (Biondi et al., 2002) и других рефлексов. Влияние парасимпатической нервной системы на просвет зрачка осуществляется парасимпатической веточкой глазодвигательного нерва, вызывающей сужение зрачка, а регуляция симпатической нервной системы осуществляется волокнами, исходящими от верхнего шейного симпатического ганглия. Таким образом, для наилучшего понимания изменений со стороны вегетативной нервной системы у субъекта, находящегося в состоянии стресса вследствие увеличения сложности задач, необходимо исследовать не только показатели ЭКГ, КГР и РД, но и диаметр зрачка и интервал моргания, имеющих разную вегетативную регуляцию.

Для создания ситуации когнитивного и эмоционального напряжения у добровольцев в лабораторных условиях в качестве стимульного материала чаще всего использовались арифметические задачи (Wang et al., 2005), сокращение времени при выполнении задач или же предъявляются дополнительные отвлекающие факторы (например, включение звуковых стимулов) (Bigliassi et al., 2018). В клинических исследованиях для создания стрессовой ситуации используют также тест с холодным воздействием, социальный стресс-тест Триера, стресс-тест Монреаля с визуализаци-

ей, тест острого стресса Маастрихта, тест с провокацией CO_2 , тест Струпа, тест на слуховое последовательное сложение на скорость, шумовой стресс и многокомпонентный тест Мангейма (см. обзор, Bali, Jaggi, 2015). Однако провокация психологического стресса при помощи большинства вышеприведенных методик значительно зависит от индивидуальных когнитивных навыков. Важным вопросом является субъективная сложность задачи. Если задача является слишком простой, то незначительное увеличение ее сложности не может значимо повлиять на вегетативную регуляцию. Если же, напротив, увеличение сложности приводит к тому, что задача становится слишком сложной, вегетативные изменения, связанные с увеличением влияния симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую систему, не помогут эффективному решению задач (Ernst, 2017). Новизной нашего исследования является адаптация разработанных ранее параметрических задач с повышением сложности, созданных для тестирования возрастных особенностей направленного внимания и емкости рабочей памяти, к изучению вегетативных изменений при постепенном увеличении когнитивной нагрузки (Arsalidou et al., 2010). Решение таких задач с повышением уровня сложности вызывало постепенное повышение произвольного внимания и объема рабочей памяти у лиц разного возраста (Arsalidou, Im-Bolter, 2017). Данные задачи можно использовать как для разных возрастов, так и для пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, а также для носителей разных языков, что делает предлагаемый нами протокол создания когнитивной нагрузки и ментального стресса унифицированным. Также используемые нами задачи имеют одинаковое количество изображенных элементов, что позволяет выровнять изображения по яркости и по углу просмотра, что является необходимым условием при регистрации движений глаз и изменения диаметра зрачка. Таким образом, в данном исследовании была впервые применена специально адаптированная для одновременной регистрации вегетативных параметров и движений глаз парадигма с использованием вышеописанных когнитивных задач, что позволило постепенно дозировать увеличение когнитивной и эмоциональной нагрузки у испытуемых и изучить соответствующую ей совокупность вегетативных и поведенческих изменений.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В данном исследовании приняли участие 10 здоровых добровольцев (средний возраст 26 ± 9.10 года, 7 женщин). При наборе участников проводили анкетирование с целью оценки зрения, соматического и психического здоровья. Критерии исключения из эксперимента были следующими: нарушения зрения, острые или хронические заболевания, перенесенные черепно-мозговые травмы, прием любых медикаментов, алкогольная или наркотическая зависимость, нарушенный режим сна и бодрствования. Девушки приглашались на 6–14 день цикла (средний день цикла 9 ± 2.48).

Перед началом экспериментальной сессии испытуемые были осведомлены о предмете и процедуре исследования и подтвердили свое добровольное участие подписанием информированного согласия. Протоколы исследования были составлены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и одобрены этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Протокол № 1 от 25 февраля 2021 г.).

Процедура

После подписания информированного согласия участники исследования заполняли опросники “Шкала сонливости Эпворта” и “Самочувствие. Активность. Настроение” (САН). После этого фиксировались датчики ЭКГ, КГР и рекурсии дыхания (РД). Перед записью основной экспериментальной серии испытуемые знакомились с задачей. После этого проводилась тренировочная сессия. Она проводилась столько раз, сколько это требовалось для добровольца. Только после того, как задание было понято и все пробы выполнены правильно, начиналась запись основной экспериментальной сессии. По окончании экспериментальной сессии доброволец в любом случае получал 250 рублей. От количества правильных ответов зависела дополнительная сумма вознаграждения. Максимум дополнительного выигрыша — 750 рублей.

После экспериментальной сессии испытуемые повторно заполняли опросник САН.

Опросники на определение физиологического и психоэмоционального состояния

Шкала сонливости Эпворта. Для контроля избыточного уровня дневной сонливости использовалась шкала сонливости Эпворта (Меркулова, Рассказова, 2018; Johns, 1991). Испытуемым предлагалось оценить вероятность задремать в восьми ситуациях по шкале от нуля до трех, где 0 — вероятность задремать небольшая, а 3 — высокая.

Самочувствие. Активность. Настроение. В 1973 году отечественные врачи (Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Шарай В.Б., Мирошников М.П.) разработали методику для определения функционального психоэмоционального состояния. Основная идея данной методики заключается в том, что основой психоэмоционального состояния являются три состояния — самочувствие, активность, настроение, и каждое из этих состояний имеет два полярных состояния и континуум промежуточных состояний между ними.

До и после выполнения основной экспериментальной сессии испытуемых попросили заполнить таблицу, чтобы оценить текущее психоэмоциональное состояние. Таблица состояла из 30 пар слов, 10 пар — для каждого из состояний. Одна пара слов состояла из двух характеристик состояния с его полярными значениями, и рейтинговой шкалой между ними, например, “Полный сил 3 2 1 0 1 2 3 Обессиленный”. Испытуемому нужно было выбрать ту характеристику, которая наиболее точно описывала его состояние, и выбрать цифру, которая бы соответствовала степени выраженности данной характеристики.

Стимулы и экспериментальный дизайн

Стимульный материал был ранее апробирован в ряде работ (Arsalidou et al., 2010; Vachurina, Arsalidou, 2019).

В исследовании были использованы задачи шести уровней сложности, в которых предъявлялись картинки с воздушными шариками разных цветов. Два цвета (зеленый и синий) были базовыми, и на них не нужно было реагировать. Остальные цвета были частью задания. Задачей испытуемого было запомнить цвета шариков и если при последующем предъявлении они изменятся (категория задачи D — different, отличающийся)

нажать — 2, если останутся прежними (категория задачи S — same, совпадающий) — 1.

Уровни сложности определялись количеством шариков, у которых менялся цвет. На первом уровне сложности только у одного из шариков мог меняться цвет, и испытуемому приходилось запоминать только один цвет, на шестом уровне приходилось запоминать шесть цветов (рис. 1).

Испытуемым давалась следующая инструкция: “Перед вами будут появляться картинки с шариками разных цветов. Вам нужно будет сравнить картинку с предыдущей и ответить, совпадают ли цвета. Все цвета — часть игры, кроме синего и зеленого. Если вы видите все синие или все зеленые шарики, отвечать не нужно. Картинки будут появляться на короткое время. Постарайтесь отвечать как можно точнее и быстрее. Если цвета совпадают, нажмите на клавишу 1, если отличаются — на клавишу 2. Шарики одинаковых цветов — это сигнал, что уровень закончился, и вас попросят оценить, насколько хорошо вы справились с поставленной задачей. В данной игре неважно положение шариков, а важны только цвета. Если вы отвечаете верно, то появляется улыбающийся смайлик, если неверно или вы не успели ответить в течение трех секунд — грустный смайлик. По окончании игры вы в любом случае получите 250 рублей. А чем больше правильных ответов, тем выше сумма выигрыша. Максимум дополнительного выигрыша — 750 рублей”.

В тестовой сессии блок состоял из первых двух уровней сложности. Каждый уровень состоял из 9 проб. В 18 пробах было: 9 проб, в которых картинка с шариками, не совпадала с предыдущей; 5 проб, в которых картинка с шариками, совпадала с предыдущей; и по 2 пробы, в которых картинка с шариками была первой в каждом уровне и картинка с шариками одного цвета (синего или зеленого) в конце каждого уровня.

В основной экспериментальной серии каждый блок (первый и последний) состоял из шести уровней сложности. Каждый уровень состоял из 17 проб. Всего в каждом блоке было 102 пробы, из них: 6 проб, в которых первую картинку с шариками в каждом уровне нужно было запомнить; 49 проб, в которых картинка с шариками не совпадала с предыдущей, поэтому нужно было нажать на 2; 41 проба, в которой картинка с шариками, совпадала с предыдущей, и поэтому нужно

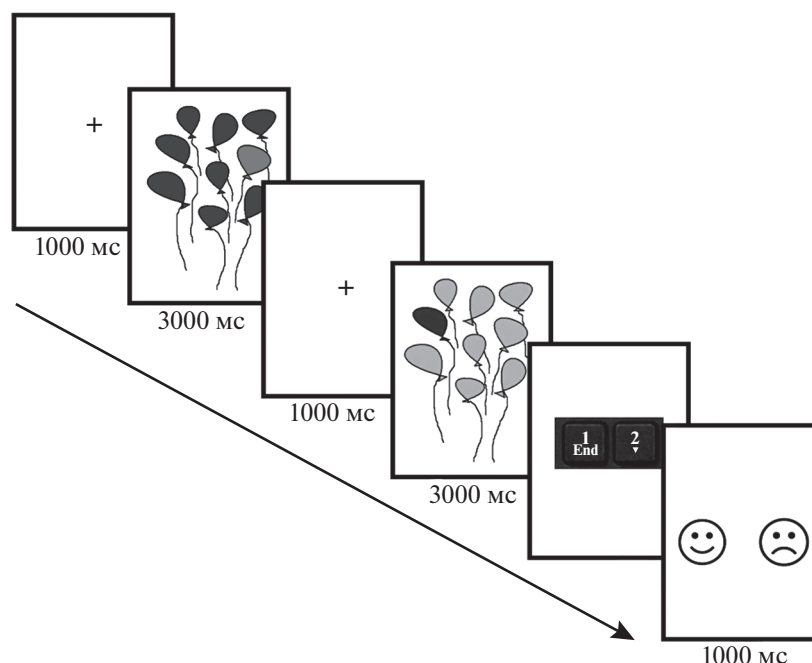


Рис. 1. Схема экспериментальной парадигмы на примере задачи первого уровня сложности – категория D (цвет шариков различается между пробами).

Fig. 1. Scheme of the experimental paradigm with an example of the trials in the first difficulty level for type D (the color of balloons differs between trials).

было нажать на 1; и 6 проб, в которых картинка с шариками синих или зеленых цветов в конце каждого уровня сигнализировала о завершении уровня, поэтому ни на какую цифру не нужно было нажимать, т.к. после этого начинался новый уровень и запоминать приходилось сначала.

На рис. 1 изображен пример пробы. Каждая проба начиналась с фиксационного креста длительностью 1 с (размер изображения 20.3*13.6 угловых градусов). После этого на три секунды появлялось изображение с шариками (размер изображения 14.5*14.8 угловых градусов) и испытуемый должен был сравнить текущий цвет шариков с тем, что предъявлялся непосредственно до этого. Если испытуемый успевал ответить, совпадают ли картинки или нет, в течение трех секунд, то получал обратную связь в зависимости от правильности своего ответа в виде смайлика (улыбающегося, если правильный ответ, или грустного, если не правильный ответ), если не успевал ответить – то только в виде грустного смайлика. Длительность картинки со смайликом – обратной связью (размер 20.3*13.6 угловых градусов) – 1 с. После каждого блока был отдых (около 30 с), когда че-

ловек мог снять голову с подбородочной опоры и подвигаться.

В среднем решение задач каждого уровня занимало у испытуемого чуть больше минуты, решение одного блока – 7 минут, а решение всех экспериментальных задач занимало у испытуемых не более 23 минут.

Регистрация поведенческих показателей

Время решения задачи (время от появления изображения с шариками до нажатия на клавишу для ответа) для каждого блока и уровня анализировались отдельно. Количество правильных и неправильных ответов автоматически подсчитывалось после завершения экспериментальной сессии, и полученная стоимость выдавалась добровольцу в конце эксперимента. Данные для анализа были получены с помощью программы Eye-Link Experiment Builder 2.3.1 (Mississauga, Ontario, Canada: SR Research Ltd., 2020), см. рис. 2.

Регистрация полиграфических данных

Для оценки вегетативных показателей регистрировались данные ЭКГ, КГР и РД при помощи реографа-полианализатора РГПА-6/12

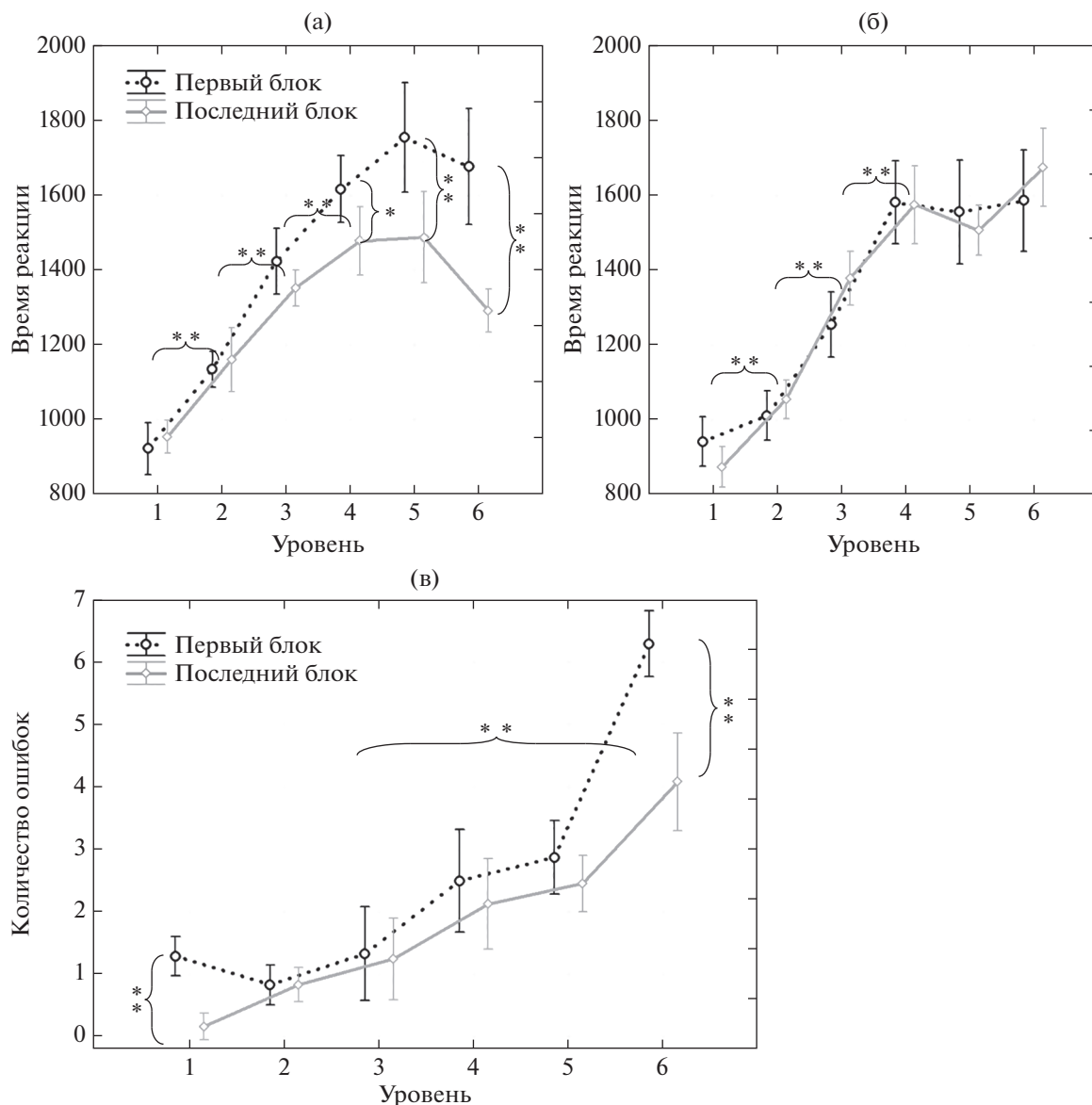


Рис. 2. (а) – Время решения задач для задач типа D (цвет шариков различается). (б) – Время решения задач для задач типа S (цвет шариков не различается). (в) – Количество ошибок суммарно по задачам типа S и D в первом и последнем блоках. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

Fig. 2. (a) – Reaction time for trials of type D (the color of balloons differs). (б) – Reaction time for trials of type S (the color of balloons does not differ). (в) – The number of errors in total for tasks of type S and D in the first and last blocks. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. Continuous light grey line shows the first block, dotted black line shows the last block.

“Реан-Поли” (версия от 02.02.2010, Медиком-МТД, Таганрог, Россия). Частота дискретизации – 250 Гц.

Для регистрации ЭКГ датчики были поставлены на правое и левое запястья и правую щиколотку. Фильтры были в полосе 0.5–75 Гц.

Для регистрации КГР (КГР, %) датчики были поставлены на дистальную фалангу указательного и безымянного пальцев левой руки. Полоса фильтрации – 0.05–2 Гц.

Для регистрации рекурсии дыхания (РД) абдоминальной датчик был установлен на область диафрагмы. Полоса фильтрации – 0.05–5 Гц.

Анализ вегетативных параметров

Анализ данных ЭКГ. Анализ полиграфических данных проводился при помощи приложений для Matlab (LEDALAB, HRVTool и др.).

Для расшифровки показателей ЭКГ анализировались частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF (Баевский, 2001) и lnRMSSD для оценки вариабельности сердечного ритма.

Индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF рассчитывался по данным спектрального анализа (при помощи преобразования Фурье) сердечного ритма для интервалов длительностью не менее 60 сек. Согласно полученным ранее данным (Fornasa, 2014; Holper et al., 2016), измерение данного индекса возможно и для более коротких интервалов (около 2 мин), поэтому расчет проводился для каждого уровня сложности.

Для оценки *вариабельности сердечного ритма* использовался параметр lnRMSSD – логарифмированный квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR (Shaffer, Ginsberg, 2017). Ориентируясь на результаты исследований, в которых была показана сопоставимость использования 1-минутных и 5-минутных отрезков ЭКГ для анализа вариабельности ЭКГ (Esco, Flatt, 2014), мы анализировали вариабельность ЧСС (HRV) для диапазонов ЭКГ не менее 60 сек (68.4 ± 2.4 сек).

Анализ параметров КГР и РД. Вычислялась средняя амплитуда КГР в кОм (за уровень) и ее стандартное отклонение. Таким образом, эти показатели отражали как тоническую, так и фазическую составляющую электрической активности кожи (ЭАК), однако стандартное отклонение КГР больше направлено на оценку фазической составляющей, т.е. изменения ЭАК.

Так как для нас был важен сравнительный анализ при решении задач разных уровней сложности, мы отдельно считали средний показатель КГР и его стандартное отклонение для каждого уровня. Фоновые показатели КГР считались для состояния, предшествующего решению задач (1 мин до начала решения задач).

Для расшифровки показателей РД анализировалась частота дыхательных движений (ЧДД, кол./мин). Фоновые показатели РД считались для состояния, предшествующего решению задач (1 минута до начала решения задач), и отмечались пунктирной линией на рис. 3 и 4.

Регистрация движений глаз. Регистрация движений глаз проводилась с помощью ай-

трекера EyeLink Portable Duo (SR Research Ltd., Канада). Во время эксперимента записывали движения и площадь зрачка каждого глаза, но анализировали только данные правого глаза. Последовательность событий в эксперименте была задана с помощью программы EyeLink Experiment Builder 2.3.1 (Mississauga, Ontario, Canada: SR Research Ltd., 2020).

Во время эксперимента добровольцев просили держать голову на подбородочной опоре для фиксации головы. Перед началом каждого из трех блоков эксперимента выставляли пороги для детекции зрачка и роговичного отражения на изображении с инфракрасной камеры. По этим двум параметрам определялось направление взгляда. Проводили калибровку прибора по 9 точкам в начале каждого из трех блоков эксперимента. Измерения амплитуды движений глаз осуществлялись в угловых градусах, площадь зрачка – в произвольных единицах (arbitrary units). Зрачок детектировался алгоритмом центроида (centroid algorithm). Саккады определяли по порогу скорости перемещения взгляда на 30 угловых градусов и порогу амплитуды 0.1 углового градуса. Выделяли из записи моргания, длящиеся более 3 точек.

Предварительную обработку данных проводили в программе EyeLink Data Viewer 4.1.1. Площадь зрачка находили для каждой фиксации в промежутке от момента появления обратной связи на экране (улыбающийся или грустный смайлик) до окончания попытки (1000 мс). Данные по площади зрачка усредняли по уровням сложности и блокам для каждого добровольца и с получившимися значениями проводили дисперсионный анализ.

Для подсчета числа морганий использовали пакет eyelinker (Barthelme, 2021) в среде для программирования статистических расчетов R (R Core Team, 2021). Число морганий правым глазом рассчитывали для каждой попытки и суммировали их по уровню сложности и блоку.

Статистический анализ данных

Анализ данных проводился методом дисперсионного анализа для повторных измерений для следующих факторов: блок исследования (первый и последний) и уровень сложности (с первого по шестой). В исследовании мы использовали как однофакторный, так и

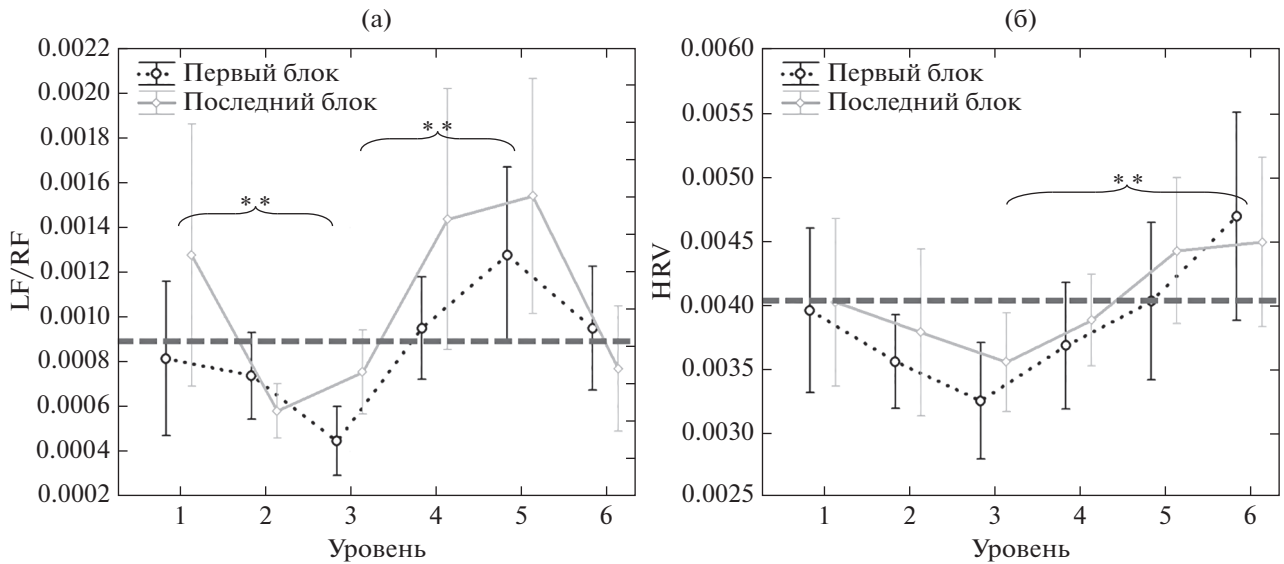


Рис. 3. Средние показатели и стандартное отклонение показателей variability сердечного ритма. (а) – Отношение между низкой и высокой частотой ЧСС (LF/HF). (б) – Показатель lnRMSSD для разных уровней сложности и первого и последнего блоков. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. Серая пунктирная линия отображает величину среднего значения исследуемого показателя в течение 1–1.5 минуты до начала эксперимента.

Fig. 3. Mean and standard deviation of heart rate variability. (а) – The ratio between the low and high frequency (LF/HF) of heart rate variability. (б) – lnRMSSD index for different difficulty levels in the first and last blocks. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. The gray dotted line shows the value of the average value of the studied indicator during 1–1.5 minutes before the start of the experiment. Continuous light grey line shows the first block, dotted black line shows the last block.

многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA для повторных измерений). Выбор данного типа анализа был продиктован необходимостью оценить влияние таких факторов, как сложность задачи и адаптация к экспериментальной ситуации на вегетативные параметры, соответствующим образом определялись и степени свободы при проведении анализа. Поведенческие данные были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка и затем анализировались при помощи T -критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического критерия Спирмена между вегетативными, поведенческими показателями и баллами психологических опросников, далее применялась поправка на множественное сравнение с учетом количества вегетативных показателей ($n = 7$) и количества поведенческих тестов ($n = 2$), а также количеством анализируемых опросников ($n = 3$). Для анализа использовались только показатели опросника САН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные опросников на определение психоэмоционального состояния

В анализ включались только добровольцы, у которых уровень дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта был < 13 баллов (средний уровень сонливости 9 ± 3 балла), что говорит об отсутствии избыточной дневной сонливости.

Данные по функциональному психоэмоциональному состоянию до и после основной экспериментальной сессии не различались: самочувствие ($p = 0.374$), активность ($p = 0.314$), настроение ($p = 0.484$).

Поведенческие результаты

Время реакции. Время решения задачи, как и ожидалось, увеличивалось при увеличении сложности задач ($F(5, 45) = 10.468, p = 0.002, \eta^2 = 0.47$) для обоих типов задач: когда цвета совпадали (S) и не совпадали (D). При этом, значимые различия между первым и последним блоками эксперимента обнаружены

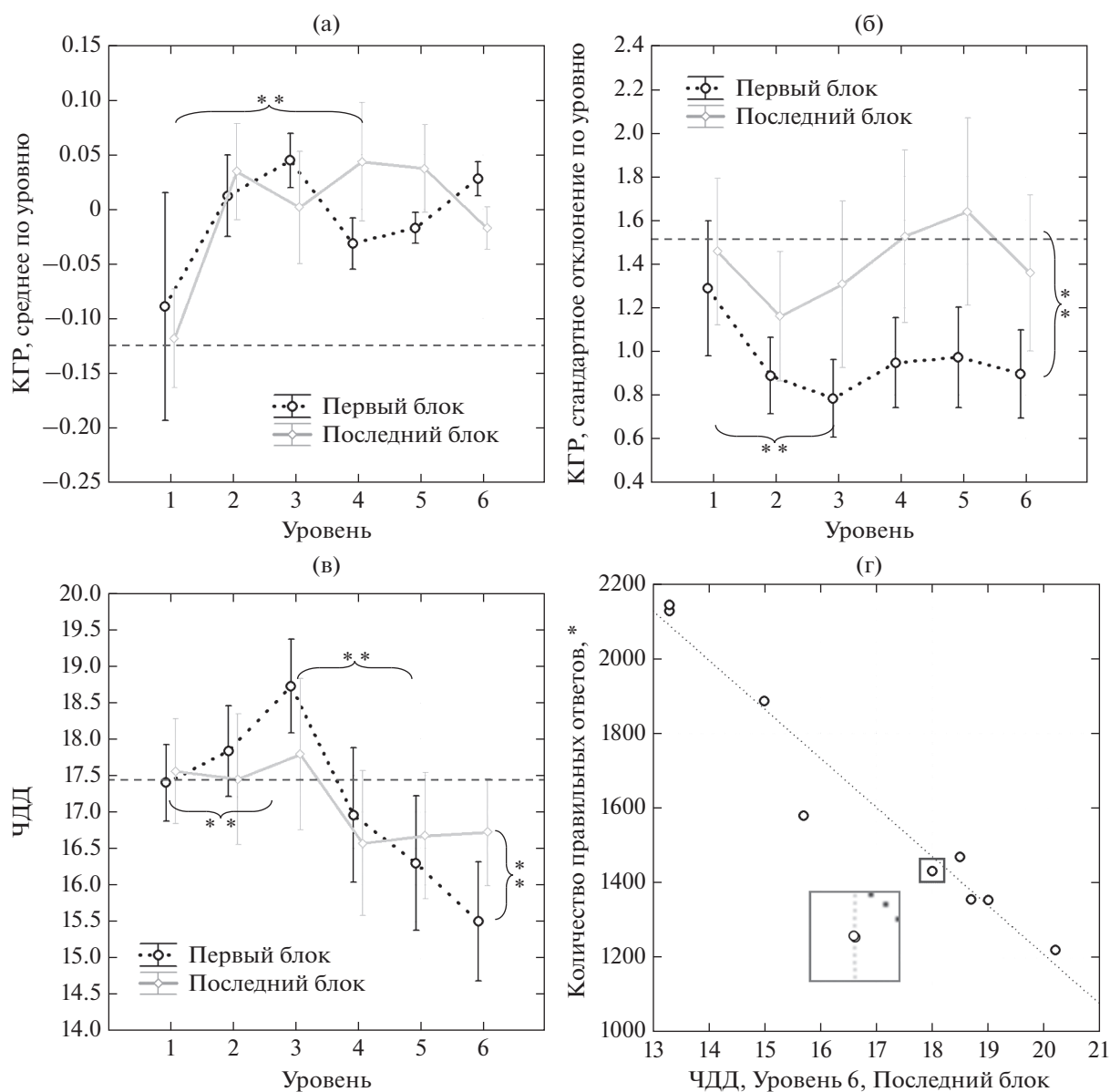


Рис. 4. Средние показатели и стандартное отклонение показателей кожно-гальванической реакции (КГР) и рекурсии дыхания. (а)–(б) – КГР среднее по уровню (а) и стандартное отклонение (б). (в) – Частота дыхательных движений (ЧДД); (г) – график корреляции между количеством правильных ответов и ЧДД в шестом уровне последнего блока. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. Серая пунктирная линия отображает величину среднего значения исследуемого показателя в течение 1–1.5 минуты до начала эксперимента. (*) – количество правильных ответов для шестого уровня последнего блока. Серым квадратом показано увеличение, которое позволяет увидеть показатели испытуемых с близкими значениями.

Fig. 4. Mean and standard deviation of galvanic skin response (GSR) and respiratory rate. (a)–(б) – GSR average for each level (a) and standard deviation (б). (в)–(г) – Respiratory rate (RR) – (в); correlation graph between the number of correct answers and RR in the sixth level of the last block – (г). * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. The gray dotted line shows the averaged value of the studied indicator during 1–1.5 minutes before the start of the experiment. (*) – the number of correct answers for the sixth level of the last block. The gray square shows the increase, which reflects the performance of participants with similar values. Continuous light grey line shows the first block, dotted black line shows the last block.

только для 4 ($p < 0.05$), 5 и 6 уровней сложности ($p < 0.01$) типа D: в последнем блоке время решения этих задач значимо уменьшалось по сравнению с первым (рис. 2 (а), (б)).

Количество ошибок. Количество сделанных ошибок значимо увеличивалось при увеличении сложности решения задач ($F(5, 45) = 8.357, p = 0.007, \eta^2 = 0.44$) для обоих типов задач — (S) и (D). Количество сделанных ошибок также значимо различалось между блоками для первого и шестого уровня сложности (рис. 2 (б)): количество ошибок при решении задач первого и шестого уровней было значимо больше для первого блока по сравнению с последним ($F(10, 80) = 2.109, p = 0.033, \eta^2 = 0.39$).

Вегетативные показатели

Частота сердечных сокращений. Для данного показателя не обнаружено значимых различий между блоками и уровнями эксперимента.

Отношение между низкой и высокой частотой ЧСС (LF/HF). Данный показатель, отражающий регуляцию со стороны симпатической и парасимпатической систем, менялся при увеличении сложности задач. При увеличении сложности задачи от первого ко второму и третьему уровням наблюдалось значимое уменьшение данного показателя. Затем с третьего по пятый уровень наблюдалось его значимое увеличение, что соответствовало увеличению симпатической составляющей в регуляции ритма ЭКГ, однако при выполнении наиболее сложной задачи (уровень 6) данный показатель снова уменьшался: $F(5, 45) = 2.107, p = 0.037, \eta^2 = 0.37$ (рис. 3 (а)).

Вариабельность сердечного ритма (lnRMSSD). Вариабельность ЧСС также изменялась в зависимости от уровня сложности: наблюдалось уменьшение показателя с первого до третьего уровня и последующее ее увеличение вплоть до шестого уровня: $F(5, 45) = 2.201, p = 0.038, \eta^2 = 0.37$ (рис. 3 (б)).

Средняя по уровню амплитуда кожно-гальванической реакции (КГР). Среднее значение амплитуды КГР значимо увеличивалось с первого по второй уровень сложности задачи. Далее изменение данного показателя при увеличении уровня сложности варьировалось между первым и последним блоком ($F(5, 45) = 7.225, p = 0.009, \eta^2 = 0.42$). В частности, в первом блоке от третьего к четвертому и пятому уровню наблюдалось уменьшение сред-

него значения КГР, а к шестому уровню сложности регистрировался значимый прирост данного показателя. В последнем блоке среднее значение КГР по уровню не отличалось со второго по шестой (рис. 4 (а)).

Стандартное отклонение амплитуды КГР (по уровню сложности задач). Данный показатель различался между блоками и был значимо больше для последнего уровня по сравнению с первым: $F(5, 45) = 2.789, p = 0.029, \eta^2 = 0.41$. При этом, в отличие от последнего уровня, для первого была выявлена значимая динамика показателя при увеличении сложности задачи. В частности, с первого по третий уровень сложности наблюдалось значимое уменьшение стандартного отклонения амплитуды КГР ($p < 0.01$).

Частота дыхательных движений (ЧДД). При увеличении сложности задач динамика изменений в первом блоке была более выражена и состояла в значимом увеличении ЧДД с первого по третий уровень, а затем уменьшения с третьего по шестой уровень сложности (рис. 4 (в)). Значимые различия между первым и последним блоком были обнаружены для шестого уровня сложности. ЧДД при решении задачи на самом высоком уровне сложности была значимо больше в последнем блоке по сравнению с первым ($F(5, 45) = 7.399, p = 0.002, \eta^2 = 0.46$).

Площадь зрачка. При исследовании провета зрачка (рис. 5 (а)) по мере увеличения сложности задач было выявлено значимое увеличение его площади: $F(5, 45) = 10.755, p = 1e-6, \eta^2 = 0.53$. При этом значимые различия между первым и последним блоком наблюдались только для самого простого уровня сложности. В первом блоке площадь зрачка при первом уровне сложности задач была значимо больше: $F(5, 45) = 3.374, p = 0.011, \eta^2 = 0.42$.

Количество морганий. Количество морганий различалось между блоками и было значимо меньше в последнем блоке по сравнению с первым: $F(1, 9) = 19.016, p = 0.002, \eta^2 = 0.61$. При увеличении уровня сложности в обоих уровнях увеличивалось количество морганий: $F(5, 45) = 6.223, p = 0.0002, \eta^2 = 0.56$ (рис. 5 (б)).

Результаты корреляционного анализа

Был проведен корреляционный анализ между результатами психологических тестов,

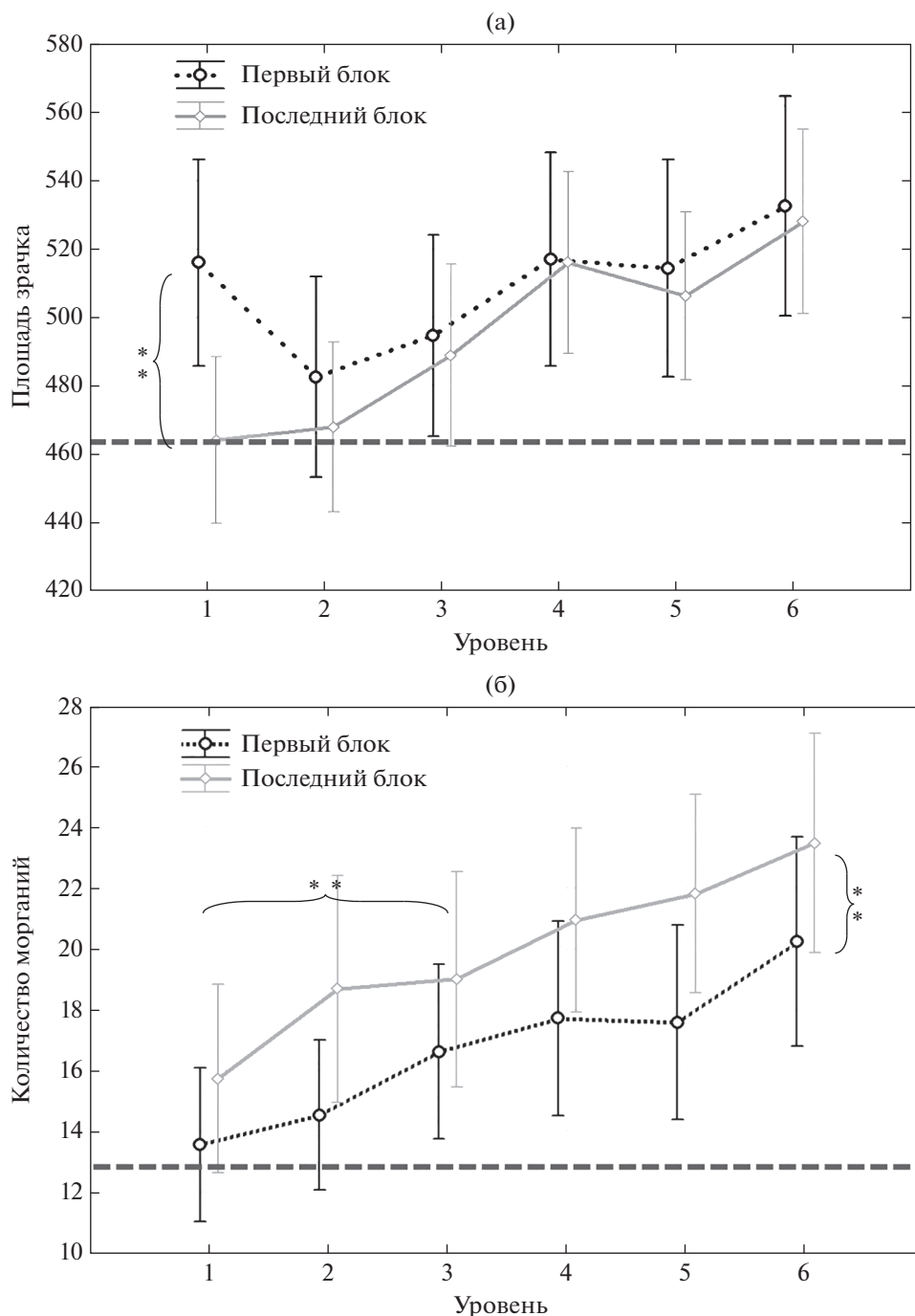


Рис. 5. Параметры площади зрачка и количество морганий (среднее за уровень). (а) – Усредненная площадь зрачка для разных уровней сложности и первого и последнего блоков. (б) – Усредненное количество морганий для разных уровней сложности и первого и последнего блоков. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. Серая пунктирная линия отображает величину среднего значения исследуемого показателя в течение 1–1.5 минуты до начала эксперимента.

Fig. 5. Pupil area parameters and number of blinks (average per level). (a) – Averaged pupil area for different difficulty levels in the first and last blocks. (б) – The averaged number of blinks for different difficulty levels in the first and last blocks. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$. The gray dotted line shows the averaged value of the studied indicator during 1–1.5 minutes before the start of the experiment. The gray square shows the increase, which reflects the performance of participants with similar values. Continuous light grey line shows the first block, dotted black line shows the last block.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа между стандартным отклонением кожно-гальванической реакции (КГР) для разных уровней и блоков и шкалой «Настроения» опросника «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН) после проведения экспериментального исследования (А) и разницей между показателями настроения до и после проведения исследования (Б) (Spearman Rank Order Correlations, $p < 0.05$). В ходе проведения корреляционного анализа не были выявлены значимые корреляции с показателями настроения до исследования, поэтому в таблице они не представлены

Table 1. Results of the correlation analysis between the standard deviation of the galvanic skin response (GSR) for different levels and blocks of the Study and the “Mood” scale of the questionnaire “Health, Activity, Mood” after the experimental study (A) and the difference between mood scores before and after the study (B) (Spearman Rank Order Correlations, $p < 0.05$). During the correlation analysis no significant correlations with mood indicators were found before the study, so they are not presented in the table

	А			Б		
	Spearman – R	t(n – 2)	p-level	Spearman – R	t(n – 2)	p-level
Первый блок 1 уровень	–0.68	–2.66	0.029	–0.69	–2.734	0.0261
Первый блок 2 уровень	–0.82	–4.02	0.004	–0.819	–4.031	0.0038
Первый блок 3 уровень	–0.71	–2.84	0.022	–0.64	–2.356	0.0462
Первый блок 4 уровень	–0.71	–2.84	0.022	–0.702	–2.785	0.0237
Первый блок 5 уровень	–0.81	–3.85	0.005	–0.64	–2.356	0.0462
Первый блок 6 уровень	–0.66	–2.49	0.038	–0.775	–3.474	0.0084
Последний блок 1 уровень	–0.88	–5.21	0.001	–0.849	–4.551	0.0019
Последний блок 2 уровень	–0.88	–5.21	0.001	–0.892	–5.594	0.0005
Последний блок 3 уровень	–0.81	–3.85	0.005	–0.8	–3.772	0.0054
Последний блок 4 уровень	–0.94	–7.75	0.000	–0.955	–8.773	0.0000
Последний блок 5 уровень	–0.78	–3.55	0.008	–0.659	–2.475	0.0384
Последний блок 6 уровень	–0.82	–4.02	0.004	–0.702	–2.785	0.0237

показателями эффективности решения задач и вегетативными параметрами.

Стандартное отклонение амплитуды КГР как в первом, так и в последнем блоках обратно коррелировало с показателем “настроение” теста САН после эксперимента (в табл. 1 представлены коэффициенты корреляции и уровни значимости для каждого уровня сложности первого и последнего блоков; средний показатель корреляции по всем уровням всех блоков составил $r = -0.74$, $p = 0.003$), а также разницей в субъективной оценке настроения по САН до и после исследования (см. табл. 1, средний показатель корреляции по всем уровням всех блоков составил $r = -0.76$, $p = 0.003$): чем меньше было стандартное отклонение КГР при решении задач, тем больше увеличивалось настроение у испытуемого после эксперимента.

Значение ЧДД при выполнении самой сложной задачи последнего блока оказалось связанным с правильностью решения задач S ($r = -0.98$, $p = 0.000001$) и D ($r = -0.66$, $p = 0.038$) типов – чем больше правильных ответов давал испытуемый, тем меньше была ЧДД, и наоборот, чем больше ошибок делал

испытуемый в шестом уровне последнего блока, тем больше была ЧДД ($r = 0.86$, $p = 0.001$) (рис. 4 (г)).

Других значимых корреляций, в том числе между успешностью решения задач и изменениями вегетативных показателей, обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при увеличении сложности задач и при наличии денежного вознаграждения, прогрессивно увеличивающегося в зависимости от правильно решенных заданий, изменения вегетативных и поведенческих параметров имеют различную динамику. В частности, при увеличении сложности задачи линейно возрастает частота морганий и площадь зрачка, а также количество ошибок. При этом другие вегетативные и поведенческие показатели имеют иную динамику в зависимости от уровня сложности. Показатели КГР (а именно среднее значение амплитуды по уровню), вариабельности сердечного ритма и ЧДД меняются линейно только до третьего уровня, после чего регистрируется об-

ратное изменение вегетативных показателей. В частности, ЧДД при решении задач в первом блоке увеличивается вплоть до третьего уровня, а затем значимо снижается вплоть до шестого уровня, показатели variability ЧСС $\ln RMSSD$ и LF/HF уменьшаются до третьего уровня сложности, а затем вновь увеличиваются. Полученные данные свидетельствуют о наличии более сложной вегетативной регуляции при постепенном увеличении сложности задач, которые не объясняются простым увеличением симпатического влияния вегетативной НС на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Изменение показателей ЭКГ и КГР, отражающих регуляцию со стороны вегетативной нервной системы, действительно имеет неоднозначную динамику и зависит от уровня стресса, в котором находится индивидуум. К примеру, соотношение низкочастотной и высокочастотной мощностей (LF/HF) ЧСС получило широкое признание в качестве инструмента для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, где предполагается, что увеличение LF/HF отражает сдвиг в сторону “симпатического доминирования”, а уменьшение этого индекса соответствует “парасимпатическому преобладанию” (Jobbágy et al., 2017). При этом показатели variability сердечного ритма, в частности, различия в длительности интервала RR, уменьшается при эмоциональном и когнитивном стрессе и при длительном стрессе вследствие хронической боли (Gockel et al., 2008; Rieber et al., 2009), а средняя амплитуда КГР увеличивается вместе со сложностью задания (Kreibig, Gendolla, 2014). Однако некоторые стрессовые ситуации, сопряженные с повышенной тревожностью, агрессией или страхом не приводят к указанным изменениям, что может объясняться как нарушением уровнем адаптации к стрессу, так и специфическими реакциями со стороны вегетативной системы в условиях продолжающегося стресса (Kim et al., 2018; Michels et al., 2013). В частности, тревога, депрессия, ухудшение здоровья и плохой сон были связаны со стойким снижением variability сердечного ритма, в то время как активные попытки совладать со стрессом и использование методов совладения со стрессом связано с увеличением данного показателя, а также с динамикой других показателей вегетативной нервной системы (Burton et al., 2010; Kemp et al., 2010; Martens et al., 2008; Stein et al.,

2005). Другими исследователями было продемонстрировано, что изменения КГР и variability сердечного ритма связаны больше с умением сопереживать положительным эмоциям других людей и не обусловлены стрессовой реакцией как таковой (Fabes et al., 1993). Наши данные также свидетельствуют о нелинейности изменений данных показателей при возрастающем уровне когнитивной и эмоциональной нагрузки.

Результаты корреляционного анализа, проведенного между вегетативными показателями и успешностью решения задач, также позволяют предположить, что противоположное изменение параметров РД, КГР и variability ЧСС после третьего уровня как-то связано с успешной адаптацией к возрастающему уровню сложности задач. Так, уменьшение ЧДД в последнем экспериментальном блоке отражает успешность решения задач, и чем лучше испытуемые решали задачи в последних блоках, тем сильнее уменьшалась ЧДД.

В то же время линейное увеличение площади зрачка и количества морганий в ответ на увеличение когнитивной и эмоциональной нагрузки свидетельствует об иной регуляции со стороны вегетативной системы на данные параметры при исследуемом уровне сложности задач. Наши результаты повторяют литературные данные, согласно которым при повышении стресса вследствие увеличения когнитивной нагрузки наблюдается расширение зрачка и частоты морганий (Duncko et al., 2007; Jyotsna, Amudha, 2018). Подобные различия между вегетативной регуляцией движений глаза, сердечно-сосудистой и дыхательной систем могут объясняться как физиологическими особенностями регуляции, так и различиями в тех уровнях сложности задач, при которых могут наблюдаться обратные изменения просвета зрачка и частоты морганий. В частности, по некоторым данным, при определенном уровне когнитивной нагрузки происходит урежение частоты морганий (Veltman, Gaillard, 1998). Данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Различия между первым и последним блоками также отражали динамику в состоянии испытуемых. К последнему блоку испытуемые решали задачи значительно лучше, что особенно видно для более высоких уровней сложности — время решения и количество ошибок значимо уменьшалось по сравнению с первым блоком. Также менялись и вегета-

тивные показатели: в последнем блоке динамика этих показателей при увеличении уровня сложности становилась более сглаженной. Первый уровень первого блока также имел определенные особенности: во-первых, сопровождался большим количеством ошибок, а во-вторых, большим расширением зрачка по сравнению с первым уровнем последнего блока. Полученные результаты свидетельствуют о том, что последний блок по сравнению с первым у испытуемых вызывал меньший стресс, что может быть объяснено привыканием к заданию. В частности, хорошо известно, что когда человек приступает к какому-то заданию, уровень напряжения всегда выше, чем когда он уже адаптировался в процессе решения заданий (Conrad, 2002; Lazzarini et al., 1979). Однако, несмотря на улучшение в результатах решения задач к последнему блоку в целом, вегетативные показатели, такие как, увеличение частоты морганий, ЧДД и стандартного отклонения амплитуды КГР, свидетельствуют о большем напряжении при решении задач, особенно пятого и шестого уровня. Более того, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что увеличение стандартного отклонения КГР сопровождалось снижением настроения после окончания эксперимента. Наблюдаемые вегетативные изменения к концу эксперимента предположительно связаны с ростом когнитивных усилий для решения задач повышающейся сложности. Кроме того, можно предположить, что снижение настроения при больших вегетативных изменениях сопровождалось большими эмоциональными затратами и было связано с мотивацией субъекта. Так, исследования в области перфекционизма выявили, что негативные эмоциональные реакции на ошибки чаще выявляются у субъектов, для которых характерна более высокая мотивация и даже перфекционизм, и чаще сопровождаются более сильным стрессом (Cassidy, 2002; Stoeber, Eisenmann, 2007).

Основным ограничением данной работы является небольшое количество испытуемых ($n = 10$). Данную проблему мы попытались разрешить за счет относительной однородности выборки по психометрическим параметрам, детальным субъективным отчетам и сбору анамнеза.

Эксперименты выполнены на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием для функционального картирова-

ния мозга на базе ИВНД и НФ РАН. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации для ИВНД и НФ РАН на 2021–2023 годы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере возрастания сложности когнитивной задачи с первого по шестой уровень наблюдалось постепенное увеличение диаметра зрачка и количества морганий. Увеличение ЧДД и амплитуды КГР и уменьшение показателей $\ln RMSSD$ и LF/HF вплоть до третьего уровня сопровождалось устойчивыми показателями эффективности решения задач, в частности отсутствием динамики количества ошибок. Однако, при дальнейшем увеличении сложности задач наблюдалось значимое увеличение количества ошибок, что сопровождалось, напротив, увеличением показателей $\ln RMSSD$ и LF/HF и уменьшением ЧДД и амплитуды КГР. Более высокий уровень эмоционального и когнитивного напряжения при решении задач пятого и шестого уровней сложности сопровождался увеличением количества ошибок и времени решения задач, а также специфическими изменениями вегетативных показателей.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Государственное задание Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ИВНД и НФ РАН; Программа фундаментальных исследований НИУ ВШЭ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин, Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н. Анализ variabilityности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001. 24(6): 86.
- Мартынова О.В., Роик А.О., Иваницкий Г.А. Изменение показателей работы сердечно-сосудистой системы при различных мыслительных операциях. Физиол. чел. 2011. 37(6): 35–41.
- Меркулова Т.Б., Рассказова Е.И. Краткое руководство по клинической сомнологии: учеб. пособие. Под общ. ред. Коврова Г.В. М.: МЕДпресс-информ, 2018. С. 241–243.
- Раудис Ш., Юстицкис В. Закон Йеркса-Додсона: связь между стимулированием и успешностью научения. Вопросы психологии. 2008. 3: 119–126.

- Arsalidou M., Pascual-Leone J., Johnson J.* Misleading cues improve developmental assessment of working memory capacity: the color matching tasks. *Cognitive Development*. 2010. 25(3): 262–277.
- Arsalidou M., Im-Bolter N.* Why parametric measures are critical for understanding typical and atypical cognitive development. *Brain Imaging Behav*. 2017. 11(4): 1214–1224.
- Bachurina V.A., Arsalidou M.* Eye-tracking indices of mental attentional load in children and adults. Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 19 июня 2019 г. М.: Буки Веди, 2019. С. 18–22.
- Bali A., Jaggi A.S.* Clinical experimental stress studies: methods and assessment. *Rev Neurosci*. 2015. 26(5): 555–579.
- Barthelme S.* Eyelinker: Import ASC Files from Eye-Link Eye Trackers. R package version 0.2.1. 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=eyelinker>
- Bigliassi M., Karageorghis C.I., Nowicky A.V., Wright M.J., Orgs G.* Effects of auditory distraction on voluntary movements: exploring the underlying mechanisms associated with parallel processing. *Psychological research*. 2018. 82(4): 720–733.
- Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G., Fazio S.* Effects of thyroid hormone on cardiac function—the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. 87(3): 968–974.
- Burton A.R., Rahman K., Kadota Y., Lloyd A., Vollmer-Conna U.* Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in a case–control study of chronic fatigue syndrome. *Experimental brain research*. 2010. 204(1): 71–78.
- Cassidy T.* Problem-solving style, achievement motivation, psychological distress and response to a simulated emergency. *Counselling Psychology Quarterly*. 2002. 15(4): 325–332.
- Conrad D.L.* Engagement, excitement, anxiety, and fear: Learners’ experiences of starting an online course. *The American journal of distance education*. 2002. 16(4): 205–226.
- Corrigan F.M., Fisher J.J., Nutt D.J.* Autonomic dysregulation and the window of tolerance model of the effects of complex emotional trauma. *Journal of psychopharmacology*. 2011. 25(1): 17–25.
- De Morree H.M., Szabó B.M., Rutten G.J., Kop W.J.* Central nervous system involvement in the autonomic responses to psychological distress. *Netherlands Heart Journal*. 2013. 21(2): 64–69.
- Duncko R., Cornwell B., Cui L., Merikangas K.R., Grillon C.* Acute exposure to stress improves performance in trace eyeblink conditioning and spatial learning tasks in healthy men. *Learn Mem*. 2007. 14(5): 329–335.
- Ernst G.* Heart-rate variability—more than heart beats? *Frontiers in public health*. 2017. 5: 240.
- Esco M.R., Flatt A.A.* Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: evaluating the agreement with accepted recommendations. *Journal of sports science & medicine*. 2014. 13(3): 535.
- Fabes R.A., Eisenberg N., Eisenbud L.* Behavioral and physiological correlates of children’s reactions to others in distress. *Developmental psychology*. 1993. 29(4): 655–663.
- Fornasa E., De Felice A., D’Addio G., Insalaco G., Balzano G., Accardo A.* HRV analysis in obstructive sleep apnea syndrome by means of LF/HF ratio and fractal dimension. *European Respiratory Journal*. 2014. 44(Suppl 58).
- Gockel M., Lindholm H., Niemistö L., Hurri H.* Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. *Journal of rehabilitation medicine*. 2008. 40(5): 355–358.
- Holper L., Seifritz E., Scholkmann F.* Short-term pulse rate variability is better characterized by functional near-infrared spectroscopy than by photoplethysmography. *Journal of biomedical optics*. 2016. 21(9): 091308.
- Iani C., Gopher D., Lavie P.* Effects of task difficulty and invested mental effort on peripheral vasoconstriction. *Psychophysiology*. 2004. 41(5): 789–798.
- Jobbágy Á., Majnár M., Toth L., Nagy P.B.* HRV-based stress level assessment using very short recordings. *Periodica Polytechnica Electrical Engineering and Computer Science*. 2017. 61(3): 238–245.
- Johns M.W.* A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991. 14(6): 540–545.
- Jyotsna C., Amudha J.* Eye Gaze as an Indicator for Stress Level Analysis in Students. *International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics (ICACCI)*, 2018. 1588–1593 pp.
- Kemp A.H., Quintana D.S., Gray M.A., Felmingham K.L., Brown K., Gatt J.M.* Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010. 67(11): 1067–1074.
- Khazaei S., Amin M.R., Faghih R.T.* Decoding a Neurofeedback-Modulated Cognitive Arousal State to Investigate Performance Regulation by the Yerkes-Dodson Law. 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). – IEEE, 2021. 6551–6557 pp.
- Kim H.G., Cheon E.J., Bai D.S., Lee Y.H., Koo B.H.* Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*. 2018. 15(3): 235–245.
- Kreibig S.D., Gendolla G.H.E.* Autonomic nervous system measurement of emotion in education and achievement settings. *Psychologist*. 2014. 15(2): 142–151.
- Krejtz K.K., Duchowski A.T., Niedzielska A., Biele C., Krejtz I.* Eye tracking cognitive load using pupil diameter and microsaccades with fixed gaze. *PloS one*. 2018. 13(9): e0203629.
- Lazzerini A.J., Cox T., Mackay C.J.* Perceptions of and reactions to stressful situations: The utility of a general anxiety trait. *Br J Soc Clin Psychol*. 1979. 18(4): 363–369.

- Martens E.J., Nyklíček I., Szabó B.M., Kupper N.* Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychol Med.* 2008. 38(3): 375–383.
- Michels N., Sioen I., Clays E., De Buyzere M., Ahrens W., Huybrechts I., Vanaelst B., De Henauw S.* Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol.* 2013. 94(2): 433–40.
- Pereira T., Almeida P.R., Cunha J.P.S., Aguiar A.* Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017. 148: 71–80.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. URL <https://www.R-project.org/>.
- Rieber N., Betz L., Enck P., Muth E., Nikendei C., Schrauth M., Werner A., Kowalski A., Zipfel S.* Effects of medical training scenarios on heart rate variability and motivation in students and simulated patients. *Med Educ.* 2009. 43(6): 553–556.
- Shaffer F., Ginsberg J.P.* An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health.* 2017. 258.
- Shiels H.A., White E.* The Frank–Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. *J Exp Biol.* 2008. 211(13): 2005–2013.
- Stein P.K., Domitrovich P.P., Huikuri H.V., Kleiger R.E. Cast Investigators.* Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005. 16(1): 13–20.
- Stoeber J., Eismann U.* Perfectionism in young musicians: Relations with motivation, effort, achievement, and distress. *Personality and Individual Differences.* 2007. 43(8): 2182–2192.
- Veltman J.A., Gaillard A.W.K.* Physiological workload reactions to increasing levels of task difficulty. *Ergonomics.* 1998. 41(5): 656–669.
- Wang J., Rao H., Wetmore G.S., Furlan P.M., Korczykowski M., Dinges D.F. and Detre J.A.* Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005. 102(49): 17804–17809.
- Wheaton B., Montazer S.* Stressors, Stress, and Distress. *A Handbook for the Study of Mental Health: Social Contexts, Theories, and Systems* Eds. Scheid T. & Brown T. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. 171–199 pp.

VEGETATIVE AND BEHAVIORAL INDICATORS OF COGNITIVE LOAD IN HEALTHY VOLUNTEERS

G. V. Portnova^{a, b, *}, K. M. Liukovich^a, L. N. Vasilieva^a, and E. I. Alshanskaia^c

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

^b*State Institute of the Russian Language named after A.S. Pushkin, Moscow, Russia*

^c*Department of Psychology, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia*

*e-mail: caviter@list.ru

Cognitive and emotional stress due to the increase of task complexity leads to the activation of the autonomic nervous system, which in turn can both lead to the higher efficiency of task solving and contribute to the destabilization of the emotional state and a decrease in productivity level. The result of the autonomic nervous system activity depends on the subject's level of stress and motivation, and it attributes to the different ratio of the sympathetic and parasympathetic links in response to the cognitive load. The aim of this study was to investigate the response of various parameters of the autonomic reactions during gradual increase of the task complexity. The parameters included registration of the pupil area and the number of blinks, as well as respiratory recursion, heart rate variability indices and galvanic skin response. The study involved a group of 10 healthy volunteers. The experimental paradigm included six levels of complexity of tasks requiring the active participation of working memory and attention. An increase in the complexity of the task from the first to the sixth level led to a gradual increase in the pupil area and the number of blinks, which corresponds to a uniform increase in the activation of the sympathetic nervous system. An increase in the sympathetic component of the autonomic nervous system regarding the respiratory and cardiovascular systems was observed only up to the third level of complexity, after which the increase in sympathetic influence was not accompanied by the higher efficiency of problem solving. More pronounced dynamics of galvanic skin response when solving problems was associated with a decrease in mood after the study, which indirectly indicates a higher level of emotional stress.

Keywords: autonomic nervous system, eye-tracker, polygraph, heart rate variability, galvanic skin response, pupil size

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 616-092.9

**ИЗМЕНЕНИЯ СОЦИАЛЬНОСТИ И ПРЕДПОЧТЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ
НОВИЗНЫ У САМОК КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ
СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ**© 2022 г. С. Д. Ширина¹, Н. Н. Хлебникова¹, Н. А. Крупина¹, *¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии”, Москва, Россия*e-mail: krupina-na@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.11.2021 г.

После доработки 16.01.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Хронический стресс социальной изоляции (СИ) может приводить к дистрессу с негативными последствиями как для человека, так и для животных. В число многочисленных нарушений, вызванных СИ, входят расстройства эмоционально-мотивационной сферы и когнитивных функций, изменение социального поведения. В настоящее время нет данных о том, каковы последствия СИ при значительном увеличении ее длительности. Несмотря на то, что показана большая чувствительность самок крыс к стрессу, исследований на них недостаточно. В настоящей работе мы оценили социальность (общительность) и предпочтение “социальной новизны” в трехкамерном социальном тесте у самок крыс Wistar в двух сериях исследований на разных сроках пролонгированной СИ, начинавшейся в подростковом возрасте и продолжавшейся до возраста 5.5 и 9.5 месяцев. После СИ длительностью 2 месяца у крыс выявлено повышение предпочтения социального объекта несциальному (повышение социальности) одновременно с появлением признаков снижения предпочтения нового социального объекта уже знакомому социальному объекту (признаки снижения предпочтения “социальной новизны”). В тесте социального взаимодействия крысы также демонстрировали увеличение длительности социальных контактов, в том числе агрессивных; у них отмечено снижение исследовательских оценок риска (сवेशиваний с открытых рукавов) в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” и снижение исследовательской активности. После СИ длительностью 8.5 месяцев у крыс выявлены признаки дефицита социальности и выраженное снижение предпочтения “социальной новизны”. Признаков повышенной агрессивности не обнаружено. Таким образом, влияние СИ на социальное поведение зависело от ее длительности и, как мы считаем, сопровождалось изменением стратегий преодоления.

Ключевые слова: стресс, социальная изоляция, самки крыс, социальность, предпочтение “социальной новизны”, тревожность, агрессия, двигательная и исследовательская активность, стратегии преодоления

DOI: 10.31857/S0044467722040104

Хронический стресс, сопровождающийся чрезмерной активацией автономной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, обеспечивающих функционирование механизмов аллостаза, ведет к аллостатической нагрузке, следствием которой может быть развитие нейропластических перестроек в мозге и формирование патофизиологической основы нарушений психики и поведения (McEwen, 2004; McEwen, Gianaros, 2011; Ieraci et al., 2016). Изменения поведения в ответ

на стресс основаны на эмоциональной и когнитивной оценке ситуации, что позволяет субъекту выработать стратегию преодоления (копинг-стратегию) (Dantzer, 2016). Среди хронических стрессов разного происхождения для социально живущих видов, включая человека, особое место занимает психосоциальный стресс, вызванный снижением числа социальных контактов, — стресс социальной изоляции (СИ), который может приводить к психологическому дистрессу с негативными

последствиями как для человека (Holt-Lunstad et al., 2010), так и для животных (Mumtaz et al., 2018). Развитие дистресса у человека в условиях вынужденной длительной СИ подтверждено наблюдениями в период пандемии COVID-19 (Gorenko et al., 2020; Mann, Walker, 2022; Karpenko, 2020). У крыс, которые относятся к социальным животным (Schweinfurth, 2020), СИ приводит к развитию многочисленных нарушений, к которым, помимо изменения состояния нейроэндокринной системы, системы нейротрофических факторов, нейрохимических, физиологических и анатомических показателей, относятся расстройства эмоционально-мотивационной сферы и когнитивных функций (Heidbreder et al., 2000; Fone, Porkness, 2008; Mumtaz et al., 2018; Arakawa, 2018).

Во многих работах обнаружен половой диморфизм в эмоционально-мотивационном поведении интактных крыс разных линий. Так, например, взрослые самки линий Sprague-Dawley и Wistar были менее тревожны по сравнению с самцами в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ), а двигательная/исследовательская активность у них была выше, чем у самцов (Павлова и соавт., 2020; Krupina et al., 2020; Scholl et al., 2019). Экспрессия тревожно-подобного поведения у крыс зависит от пола животного, что важно учитывать в трансляционных исследованиях. Половые различия в ответе на стресс ожидаемы и показаны в многочисленных исследованиях, особенно в случаях стрессирования животных в раннем периоде развития (Bale, Epperson, 2015; Oyola M.G., Nanda, 2017; Bangasser et al., 2018; Neck, Nanda, 2019). Однако большинство работ проводится на самцах, это смещение особенно заметно в нейробиологии и биомедицинских исследованиях (Beery, Zucker, 2011). Для восполнения пробела в изучении половых различий в реактивности мозга предлагается применять биопсихосоциальный подход (Hirnstein, Hausmann, 2021), акцентируя внимание на исследованиях с использованием самок (Couzin-Frankel, 2014). Такой подход позволит выявить механизмы, определяющие различную предрасположенность особей разного пола к развитию психоневрологических нарушений, этиологически связанных со стрессом (Bangasser et al., 2018; Neck, Nanda, 2019).

Стресс СИ, начинающийся в раннем возрасте и продолжающийся от нескольких не-

дель до 2–3 мес, как правило, хотя не всегда, провоцирует повышение уровня тревожности и двигательной активности у самцов крыс разных линий (цит. по обзору (Fone, Porkness, 2008); обзору (Lukkes et al., 2009); (Mumtaz et al., 2018; Begni et al., 2020)), и эти изменения рассматривают как составляющую адаптационного ответа, предполагающего усиление поведения избегания рисков в угрожающей среде (McEwen et al., 2012). Как показано в последние годы, СИ также может изменять уровень тревожности у самок, но данные противоречивы. Например, после краткой СИ в подростковом возрасте уровень тревожности у самок крыс Sprague-Dawley был выше, чем у самок, содержащихся в группах, и не отличался от уровня тревожности у самцов (Leusis, Andersen, 2007), а комбинированный стресс хронической СИ в подростковом возрасте, отягощенный периодической социальной угрозой или ограничением свободы, у самок Wistar, в отличие от самцов, не повышал уровень тревожности в тесте ПКЛ, однако увеличивал двигательную и исследовательскую активность (Bourke, Neigh, 2011). Нарушения по другим показателям поведения, таким как депрессивно-подобное поведение, болевая чувствительность, обучение под влиянием СИ, были сильнее выражены у самок грызунов, чем у самцов (Bourke, Neigh, 2011; Hong et al., 2012; Beery, Kaufer, 2015). По совокупности наблюдений было высказано предположение, что для проявления нарушений в поведении, индуцированных СИ, у самок требуется больше времени, чем у самцов (Fone, Porkness, 2008), что определяет необходимость моделирования длительной СИ.

В наших исследованиях на модели СИ, начинавшейся у крыс в раннем возрасте и пролонгированной до 9 мес, мы также выявили более выраженные когнитивные нарушения у самок по сравнению с самцами по показателям пространственной памяти и ассоциативного обучения на поздних сроках изоляции (Krupina et al., 2020). Несмотря на то, что базовый уровень кортикостерона в сыворотке крови самцов и самок крыс после 9 мес СИ не отличался от контрольного, его значения были выше у самок, чем у самцов, и только у самок, находившихся в условиях СИ, относительный вес надпочечников был выше, чем у самок, которых содержали в группах. Этот факт прямо свидетельствовал о том, что пролонгированная до 9 мес СИ является силь-

ным стрессирующим воздействием, ответ на которое сильно выражен у самок крыс.

К изменениям поведения, индуцированным экспериментальным хроническим стрессом СИ, относятся и изменения социального поведения (Mumtaz et al., 2018). У крыс развиваются нарушения социальности (общительности) и социальной памяти (Arakawa, 2018; Tanaka et al., 2019). В наших исследованиях показано, что двух-/трехмесячная СИ провоцирует усиление социальных контактов у самцов крыс Wistar (Крупина и соавт., 2015; Хлебникова и соавт., 2018). В работе (Ferdman et al., 2007) на крысах той же линии выявлено увеличение социальных контактов у самцов, но не у самок крыс после 10–11 недель СИ. Однако в настоящее время мало данных о влиянии длительной СИ на социальное взаимодействие крыс, особенно самок, в разных моделях, предполагающих прямой социальный контакт животных или оценку социального предпочтения. На разных стадиях онтогенеза социальное взаимодействие носит специфический для возраста характер (Einon, Morgan, 1977; Arakawa, 2003, 2018), вследствие этого эффекты СИ зависят от того, на какой стадии развития и на какой срок субъекта подвергали изоляции. По изменению социального поведения можно судить не только об эффектах стресса как такового, но и об адаптации к действию стресса в случае его многократного повторения (Agrawal et al., 2011).

Насколько нам известно, в настоящее время нет данных о том, как длительная СИ, начатая в подростковом возрасте и непрерывно продолжающаяся во взрослом возрасте, влияет на социальное поведение самок крыс на разных сроках изоляции. Целью данного исследования была оценка социальности и предпочтения “социальной новизны” параллельно с оценкой уровня тревожности и двигательной активности в разных тестах у самок крыс на разных сроках длительной социальной изоляции, начинавшейся в раннем постнатальном онтогенезе и продолжавшейся до 8.5 месяцев.

МЕТОДИКА

В работе использованы самки крыс популяции Wistar, рожденные и выращенные в питомнике ФГБНУ “НИИОПП” (система “Меркурий”, номер в реестре: RU 1487336). Начиная с рождения, и на протяжении всего исследования животных содержали в стан-

дартных условиях вивария с естественной сменой освещенности и свободным доступом к воде и пище (ООО “Лабораторкорм”, Россия). Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с “Правилами надлежащей лабораторной практики”, утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, ГОСТ 33215-2014, 33216-2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными”, а также в соответствии с Директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях. Исследования были выполнены под контролем Этического комитета ФГБНУ “НИИОПП”.

Моделирование социальной изоляции

Две серии многомесячных исследований проведены последовательно в течение двух лет по схожей схеме. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Крысята были рождены в одно и то же время года: конец декабря—начало января, — таким образом, все последующие оценки поведения крыс на каждом сроке в обеих сериях получены в течение одного и того же сезона. День рождения крыс считали нулевым постнатальным днем (ПНД). В первый ПНД каждой самке для вскармливания оставляли по 5–7 крысят из разных пометов, чтобы уменьшить влияние генетического фактора и уровня материнской заботы на поведение потомства. Крысят отсаживали от матерей на 31-й ПНД в серии 1 и на 35–36-й ПНД в серии 2, что соответствовало подростковому возрасту (Lukkes et al., 2009; McCormick, Green, 2013). Различие в сроках отсаживания от матери было обусловлено некоторыми отличиями в наборе поведенческих тестов в двух сериях. У крыс в возрасте 1 мес проводили первичную оценку двигательной активности в тесте автоматизированного “Открытого поля” (описание теста приведено ниже) и с учетом веса животных формировали контрольные и опытные группы крыс таким образом, чтобы по данным показателям группы не различались: в серии 1 – Контроль К1 ($n = 30$) и социальная изоляция СИ1 ($n = 31$); в серии 2 – Контроль К2 ($n = 31$) и социальная изоляция СИ2 ($n = 30$). Начиная со дня отсаживания от матери, на протяжении всего эксперимента животных контрольных групп содержали по 4–5 особей в клетках, изготовленных из непрозрачно-

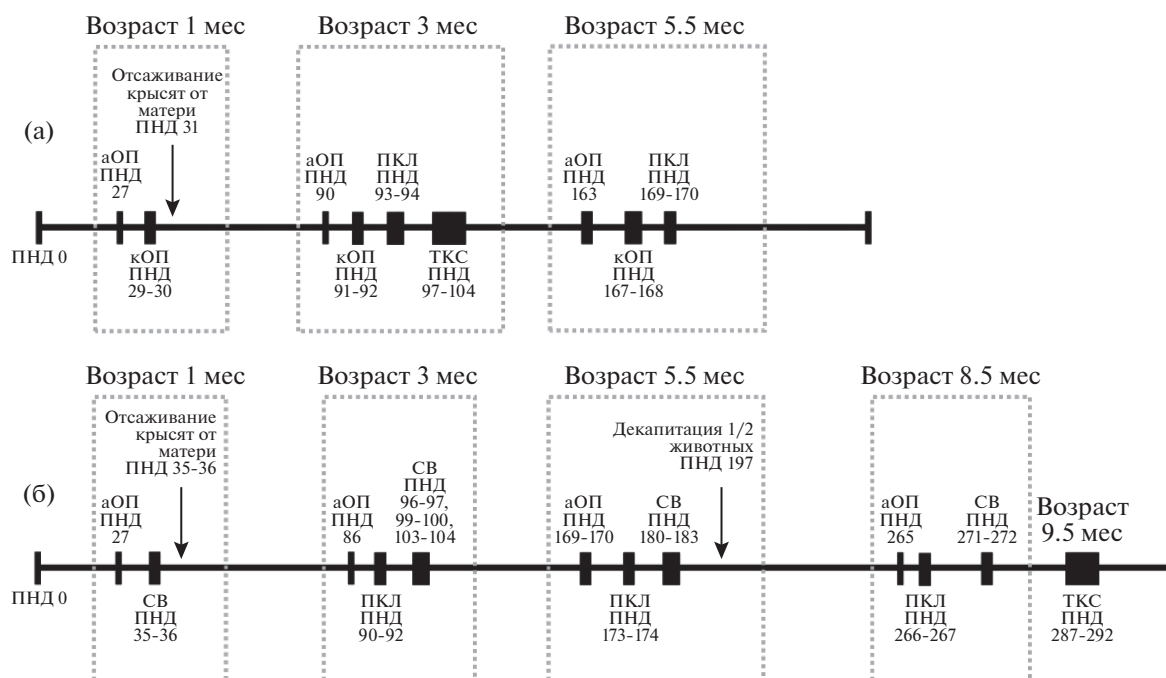


Рис. 1. Дизайн эксперимента. (а) – серия 1, (б) – серия 2. Постнатальный день 0 (ПНД 0) – день рождения животных, аОП – тест автоматизированного “Открытого поля”, кОП – тест классического “Открытого поля”, ПКЛ – тест “Приподнятый Крестообразный Лабиринт”, ТКС – трехкамерный социальный тест, СВ – тест социального взаимодействия. День отсаживания крысят от матери совпал со днем начала социальной изоляции у крыс опытной группы.

Fig. 1. Experiment design. (a) – series 1, (b) – series 2. Postnatal day 0 (ПНД 0) – animals’ birthday, аОП – automated open field test, кОП – classic open field test, ПКЛ – Elevated Plus Maze test, ТКС – three-chamber social test, СВ – social interaction test. The day the pups were weaned from the dams coincided with the day of the beginning of social isolation in the experimental group rats.

го полипропилена, размером 57.0 × 37.0 × 19.0 см, животных опытных групп содержали поодиночке в клетках размером 36.5 × 20.5 × 14.0 см до достижения животными возраста 5.5 мес в серии 1 и 9.5 мес в серии 2. Крыс контрольных и опытных групп в обеих сериях на протяжении всего эксперимента содержали в одинаковых условиях, в одной и той же комнате вивария, в которой также находились клетки с самцами. Крысы, которых содержали поодиночке, имели возможность воспринимать обонятельные, слуховые и в меньшей степени визуальные сигналы от других крыс, но были полностью лишены тактильного взаимодействия, то есть возможности прямых социальных контактов. Кроме того, этих крыс по сравнению с групповыми животными содержали в клетках меньшей высоты, что могло в некоторой степени ограничивать их моторную активность. Режим СИ у крыс опытных групп нарушали при чистке клеток дважды в неделю и при плановом тестировании. В периоды тестиро-

вания один раз в неделю крыс всех групп взвешивали.

К окончанию экспериментов длительность СИ в серии 1 составила 4.5 мес, а в серии 2 – 8.5 мес.

В серии 2 по достижении животными возраста 6 мес, после окончания поведенческих исследований, половину крыс опытной и контрольной групп декапитировали с помощью гильотины и отбирали пробы структур мозга для последующего биохимического анализа (данные будут приведены в другой статье). Таким образом, на последнем этапе исследования поведения крыс в возрасте 9.5 мес в группе К2 оставалось 14 животных, а в группе СИ2 – 16 животных.

Оценка двигательной и исследовательской активности

Тест автоматизированного “Открытого поля”. В автоматизированном “открытом поле” (аОП) с прозрачными стенками (арена

размером $48 \times 48 \times 21$ см) в течение 10 мин при мягком комнатном освещении (17 люкс) оценивали горизонтальную (двигательную) и вертикальную (исследовательскую) активность крыс соответственно по пройденному пути в см и по числу стоек с помощью программного обеспечения системы Opto-Varimex (“Columbus Instruments”, США). После тестирования каждого животного в данном тесте и всех других (см. ниже) тестах экспериментальную камеру протирали 70%-м спиртом и высушивали с помощью полотенца.

В серии 1 двигательную активность в данном тесте оценивали у крыс в возрасте 1, 3 и 5.5 мес; в серии 2 – в возрасте 1, 3, 5.5 и 8.5 мес.

Оценка тревожно-подобного поведения

Тест классического “Открытого поля”. Известно, что снижение предпочтения центра ОП характеризует повышение тревожности у грызунов (Mohammad et al., 2016). Тестирование проводили в условиях классического “Открытого поля” (кОП, круглая белая арена диаметром 120 см, разделенная на 20 квадратов со стороной 20 см и окруженная непрозрачными стенками высотой 28 см) при ярком освещении (500–510 люкс в центре, 400–410 люкс на периферии ОП). Центром поля считали внутреннюю центральную круглую зону диаметром 28.3 см, краевой зоной считали наружную зону, прилегающую к стенке ОП, и составляющую 20% от радиуса ОП, то есть 12 см. Общее время тестирования составляло 5 мин. Наряду с оценкой двигательной активности по числу пересеченных квадратов и исследовательской активности по числу вертикальных стоек оценивали латентный период захода в краевую зону ОП (с); время, проведенное в краевой зоне (с); время, проведенное в центре ОП за вычетом латентного периода выхода из центра после помещения крысы в ОП (далее – время в центре). Этим методом оценивали уровень тревожности у крыс в возрасте 1, 3 и 5.5 мес только в серии 1.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Использовали стандартный подход для оценки тревожности в ПКЛ (Pel-low et al., 1985) с применением современного протокола (Ari et al., 2019), оборудование и программное обеспечение видеосистемы “Video-Mot2” (“TSE System”, Германия). Размеры и структура лабиринта, имеющего 2 открытых рукава (ОР) и 2 закрытых рукава (ЗР), подробно описаны в статье (Крупина и др., 2015). Осве-

щенность над центральной зоной ПКЛ составляла 24 лк. Крысу помещали в центр лабиринта головой в сторону одного из ОР. Определяли длительность пребывания животного в ОР и ЗР и рассчитывали предпочтение ОР как отношение длительности пребывания крысы в ОР к суммарной длительности пребывания в рукавах ПКЛ; по величине общего пробега в ПКЛ (см) судили о двигательной активности животных; также оценивали среднюю скорость передвижения (см/с), число и длительность вертикальных стоек и свешиваний с ОР. Длительность тестирования составляла 5 мин.

В серии 1 уровень тревожности в ПКЛ оценивали у крыс в возрасте 3 и 5.5 мес; в серии 2 – в возрасте 3, 5.5 и 8.5 мес.

Оценка социального поведения

В работе применяли два типа тестов для оценки социального поведения крыс: (1) трехкамерный социальный тест (ТКС-тест), в котором оценивали социальность крыс, то есть выбор между незнакомым социальным объектом (конспецификом, находящимся в условиях ограничения двигательной активности) и несоциальным объектом, а также предпочтение “социальной новизны” – выбор между знакомым и незнакомым конспецификами; (2) тест социального взаимодействия (тест СВ), в котором оценивали социальные контакты крыс с конспецификом в условиях свободного поведения обоих.

Трехкамерный социальный тест. Для тестирования использовали аппарат, представлявший собой серый пластиковый ящик размером 120×80 см, разделенный двумя перегородками с дверцами на 3 равные камеры ($40 \times 40 \times 80$ см). За 24 ч до тестирования крыс опытных и контрольных групп для адаптации помещали по одной в пустой трехкамерный ящик, предоставляя животным возможность его исследовать в течение 5 минут. Интактных крыс того же пола и возраста, предназначавшихся для тестирования в качестве социальных объектов и не входивших в экспериментальные группы, за 24 ч до тестирования также адаптировали к обстановке, помещая их на 5 мин в клетку-цилиндр (диаметром 20 см и высотой 30 см). Стенки цилиндра были образованы металлическими прутьями. На следующий день во время эксперимента центральную камеру оставляли пустой, в две крайние камеры помещали клетки-цилиндры, в один из которых

сажали крысу в качестве социального объекта (этих крыс на протяжении исследования содержали в другой комнате вивария), второй цилиндр оставляли пустым. Подопытную крысу помещали в центральную камеру на 1 мин для адаптации, затем дверцы открывали, и подопытная крыса могла исследовать все три камеры в течение 10 мин (Этап 1). По истечении 10 мин дверцы снова закрывали и возвращали подопытную крысу в центральную камеру. В это время во второй, ранее пустой цилиндр сажали вторую крысу (новый, незнакомый социальный объект). Затем дверцы открывали, и подопытная крыса могла исследовать все три камеры в течение 10 мин (Этап 2). На каждом этапе оценивали время, проведенное тестируемой крысой в каждой камере с объектами, и число заходов в эти камеры; время, проведенное крысой у каждого из объектов, и число подходов к объектам. Подходом к объекту считали приближение носа крысы к другой крысе, находившейся в цилиндре, или к пустому цилиндру, то есть активное изучение объекта на расстоянии не далее двух см от металлических прутьев цилиндра.

Социальность на Этапе 1 тестирования оценивали по предпочтению социальной камеры и социального объекта по формулам (McKibben et al., 2014):

(1) [(время, проведенное в камере с социальным объектом) – (время, проведенное в камере с пустым цилиндром)]/(суммарное время, проведенное в этих двух камерах) \times 100%;

(2) [(время, проведенное около социального объекта) – (время, проведенное около пустого цилиндра)]/(суммарное время, проведенное около двух объектов) \times 100%.

Аналогично рассчитывали показатели “социальной новизны” на Этапе 2 тестирования: по предпочтению камеры с новым социальным объектом (незнакомой крысой) и самого нового социального объекта уже знакомому социальному объекту.

Трехкамерный социальный тест в серии 1 проводили у крыс в возрасте трех мес (длительность СИ у крыс опытной группы составляла 2 мес), в серии 2 – у крыс в возрасте 9.5 мес (длительность СИ у крыс опытной группы составляла 8.5 мес).

Тест социального взаимодействия. Социальное взаимодействие оценивали в незнакомой для крыс клетке из плексигласа (37.0 \times

\times 57.0 \times 19.0 см) в экспериментальной комнате при красном свете: освещенность над центром клетки составляла 7 лк. По методу Schneider, Przewłocki (2004) с небольшими модификациями сравнивали поведение пар крыс, которые формировали из животных либо опытной, либо контрольной группы, то есть единицей для сбора данных была пара крыс (Hermes et al., 2011; Campos et al., 2013). Подбор пар осуществляли таким образом, чтобы животные из одной группы на каждом сроке тестирования не встречались друг с другом ранее и различие в их весе не превышало 15%. Длительность тестирования составляла 15 мин. Оценивали длительность активных неагрессивных социальных контактов: вынюхивание, социальный груминг (вылизывание), залезание под или налезание на партнера, преследование, не заканчивавшееся проявлением агрессии, – и агрессивных контактов: преследование, переходящее в агрессивное взаимодействие, атаки/драки, укусы, агрессивный груминг (выкусывание, вызывающее вокализацию крысы-партнера) за время тестирования.

Этим методом оценивали социальное взаимодействие у крыс в возрасте 1, 3, 6 и 9 мес только в серии 2.

Статистическую обработку данных проводили по алгоритмам программы “STATISTICA For Windows 12.0” после предварительной проверки гипотезы о нормальном характере распределения по тестам Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Если гипотезу не отклоняли, применяли параметрические методы анализа, если гипотезу отклоняли – непараметрические методы. С учетом того, что в серии 2 на последнем этапе наблюдения (возраст крыс – 9.5 мес) в группах оставалось вдвое меньше крыс, чем на других этапах, а в серии 1 на заключительном этапе наблюдения по ряду причин также тестирование было проведено у меньшего числа крыс, чем на первом этапе наблюдения, для оценки динамики поведения животных в процессе эксперимента применяли параметрический Two Way ANOVA без повторных измерений. Оценивали влияние факторов “Содержание” (2 градации: изоляция, контроль в сериях 1 и 2) и “Возраст” [3 градации – 1, 3 и 5.5 мес в тесте аОП (2 градации – 3 и 5.5 мес в тесте ПКЛ) в серии 1; 4 градации – 1, 3, 5.5 и 8.5 мес в тесте аОП (3 градации – 3, 5.5 и 8.5 мес в тесте ПКЛ) в серии 2]. *Post hoc* анализ проводили с применением теста Ньюмана-Кеулса. Для

сравнений данных двух независимых групп крыс использовали непараметрический двусторонний *U*-критерий Манна–Уитни для независимых переменных, для внутрigrупповых сравнений на разных сроках обследования – непараметрический дисперсионный анализ Kruskal–Wallis ANOVA с последующим множественным сравнением средних рангов. В тесте социальных взаимодействий долю пар крыс, в которых хотя бы одно из животных демонстрировало агрессивное поведение, оценивали с помощью точного метода Фишера (ТМФ, двусторонний критерий). Принятый уровень значимости составлял 5%. При использовании параметрических критериев данные представлены в виде $M \pm \pm S.E.M$, при использовании непараметрических критериев – в виде медианы с первым и третьим квартилями.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Вес крыс

В серии 1 выявлено влияние только фактора “Возраст” на вес крыс: $F(2, 161) = 1350.5$; $p < 0.001$. По данным *post hoc* анализа с увеличением возраста крыс их вес нарастал (увеличение веса на каждом следующем сроке тестирования по сравнению с предыдущим сроком в опытной и контрольной группах было статистически значимым; $p < 0.002$) (рис. 2 (а)).

В серии 2 на вес крыс оказывали влияние оба фактора – “Возраст” ($F(1, 204) = 38.548$; $p < 0.001$) и “Содержание” ($F(3, 204) = 1662.205$; $p < 0.001$), факторы взаимодействовали: $F(3, 204) = 4.388$; $p = 0.005$. Так же как в серии 1, увеличение веса на каждом следующем сроке тестирования по сравнению с предыдущим сроком в опытной и контрольной группах было статистически значимым ($p < 0.001$), однако начиная с возраста 3 мес, вес крыс, находившихся в условиях СИ, был меньше веса контрольных крыс (рис. 2 (г)), то есть СИ приводила к снижению веса животных.

Двигательная и исследовательская активность

Тест автоматизированного “Открытого поля”. **Серия 1.** Two Way ANOVA выявил влияние фактора “Возраст” на уровень двигательной активности крыс в сумме за 10 мин тестирования: $F(2, 170) = 13.183$; $p < 0.001$; *post hoc* анализ по тесту Ньюмана–Кеулса пока-

зал, что в возрасте 3 мес двигательная активность крыс была выше, чем в возрасте 1 мес, и превышала величину показателя у животных в возрасте 5.5 мес (в обоих случаях $p < 0.001$). Фактор “Содержание” влияния не оказывал, однако было обнаружено взаимодействие факторов “Возраст” и “Содержание”: $F(2, 170) = 4.297$; $p = 0.015$. В возрасте 5.5 мес величина двигательной активности крыс, находившихся на изолированном содержании, по-прежнему статистически значимо превышала величину показателя в данной группе крыс в возрасте 1 мес и была больше, чем у крыс контрольной группы. У крыс группы К1 в возрасте 5.5 мес двигательная активность снижалась до исходных значений в возрасте 1 мес (рис. 2 (б)).

Обнаружено влияние факторов “Содержание” и “Возраст” на вертикальную активность самок крыс: соответственно $F(1, 170) = 5.012$; $p = 0.026$ и $F(2, 170) = 83.087$; $p < 0.001$. Вертикальная исследовательская активность была ниже у самок, подвергнутых СИ, по сравнению с групповыми животными, и с возрастом снижалась независимо от условий содержания. Обнаружено взаимодействие факторов “Возраст” и “Содержание”: $F(2, 170) = 9.183$; $p < 0.001$. У крыс группы СИ1 в возрасте 3 мес (после двух мес изоляции) снижение числа стоек по сравнению со значением показателя до СИ в возрасте 1 мес было сильнее, чем в группе К1, что приводило к статистически значимому различию между группами СИ1 и К1 в возрасте 3 мес (рис. 2 (в)).

Серия 2. Two Way ANOVA выявил статистически значимое влияние фактора “Возраст” на уровень двигательной активности крыс: $F(3, 204) = 16.914$; $p < 0.001$; *post hoc* анализ показал, что в возрасте 3 и 5.5 мес двигательная активность была выше, чем в возрасте 1 мес, и превышала величину показателя у крыс в возрасте 8.5 мес (во всех случаях $p < 0.001$) (рис. 2 (д)). Влияние фактора “Содержание” не достигло уровня статистической значимости: $F(1, 204) = 3.041$; $p = 0.083$. Взаимодействие факторов не выявлено.

Two Way ANOVA выявил влияние фактора “Возраст” на вертикальную исследовательскую активность крыс: $F(3, 203) = 4.771$; $p = 0.003$. В возрасте 8.5 мес она была ниже, чем в возрасте 1, 3 и 5.5 мес: соответственно $p < 0.001$, $p = 0.042$, $p = 0.030$ (рис. 2 (е)). Влияние фактора “Содержание” и взаимодействие факторов “Возраст” и “Содержание” не обнаружены.

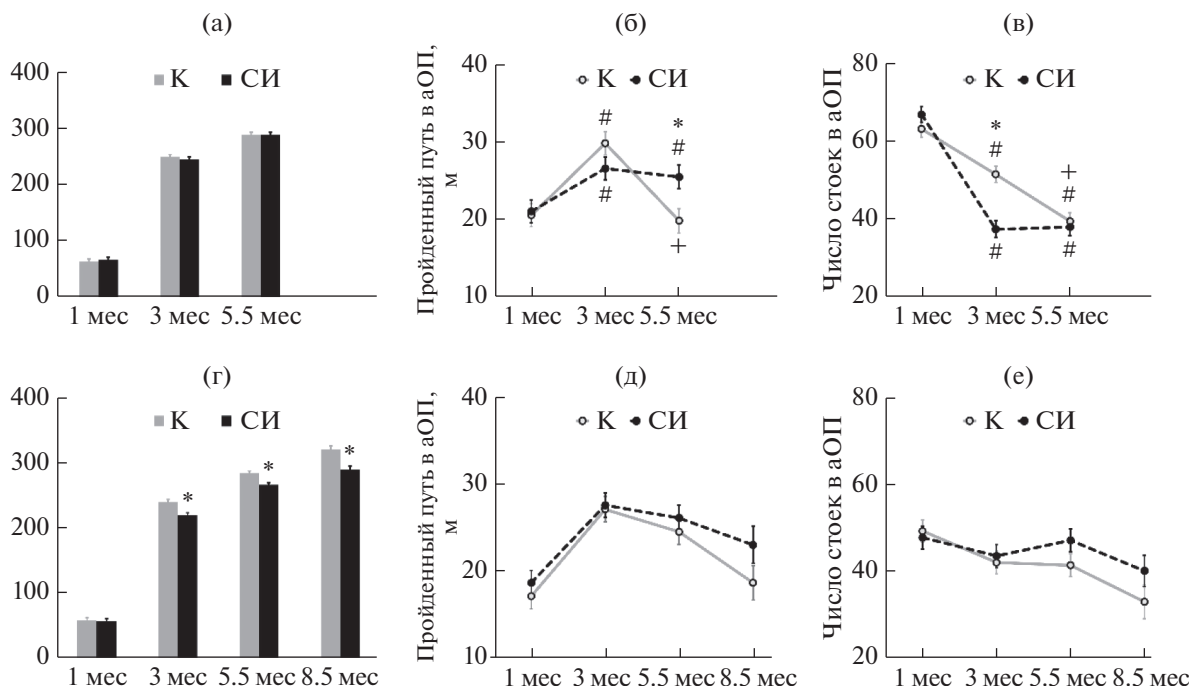


Рис. 2. Вес, двигательная (горизонтальная) и исследовательская (вертикальная) активность у крыс, которых содержали в условиях социальной изоляции (СИ) (пунктир), в сравнении с контрольными крысами (К), которых содержали в группах (сплошная линия), в тесте автоматизированного “открытого поля” в двух сериях исследований. По вертикальной оси: (а) (серия 1), (г) (серия 2) – вес, г; (б) (серия 1), (д) (серия 2) – путь, пройденный за 10 мин наблюдения, см; (в) (серия 1), (е) (серия 2) – число стоек за 10 мин наблюдения. По горизонтальной оси – возраст крыс. # – $p < 0.05$ по сравнению со значением у крыс той же группы в возрасте 1 мес; + – $p < 0.05$ по сравнению со значением у крыс той же группы в возрасте 3 мес; * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой крыс в том же возрасте (двухфакторный анализ с повторными измерениями, *post hoc* тест Ньюмана-Кеулса).

Fig. 2. Weight, locomotor (horizontal) activity and exploratory behavior (vertical activity) in the rats kept under social isolation (СИ) (dotted line), compared with the control rats (К) kept in groups (solid line), in automated Open Field test in two experimental series. Vertical axis: (a) (series 1), (г) (series 2) – weight, g; (б) (series 1), (д) (series 2) – distance travelled for 10 min observation, cm; (в) (series 1), (е) (series 2) – number of rearing postures for 10 min observation. Horizontal axis – age of the rats. # – $p < 0.05$ compared with the rats of the same group at the age of 1 month; + – $p < 0.05$ compared with the rats of the same group at the age of 3 months; * – $p < 0.05$ compared with the control group of the same age (Two-Way Repeated Measures ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls test).

Таким образом, в обеих сериях в тесте аОП выявлено влияние возраста на уровень двигательной и исследовательской активности крыс. Условия содержания не оказывали прямого влияния на величину двигательной активности, но могли изменять уровень двигательной и исследовательской активности крыс в зависимости от возраста.

Тревожно-подобное поведение

Оценка уровня тревожности в классическом “Открытом поле”. **Серия 1.** Ни на одном из сроков тестирования не было обнаружено различий между крысами опытной и контрольной групп по показателям локомотор-

ной и исследовательской активности (во всех сравнениях $p > 0.05$).

Показатели уровня тревожности в кОП у крыс, находившихся на изолированном содержании и в группах, приведены в таблице 1.

Статистически значимые межгрупповые различия в величине показателей выявлены только в возрасте 5.5 мес: крысы, содержащиеся в условиях СИ, проводили больше времени в краевой зоне ОП и быстрее заходили в краевую зону.

Внутригрупповые сравнения выявили сходные по характеру изменения в опытной и контрольной группах крыс: по сравнению с возрастом 1 мес в возрасте 3 мес латентный период захода в краевую зону ОП был увели-

Таблица 1. Показатели тревожно-подобного поведения в классическом тесте “Открытого поля” в серии 1 у крыс, находившихся в социальной изоляции (СИ), в сравнении с крысами, содержащимися в группах (К). В обозначениях групп указан номер серии

Table 1. Anxiety-like behavior indices in the classic Open Field test in rats kept in social isolation (single-housed rats) (СИ) compared with rats kept in groups (group-housed rats) (К) in two series. The number in group abbreviations refers to the number of the series

Показатели поведения	Возраст 1 мес		Возраст 3 мес		Возраст 5.5 мес	
	К1 (n = 31)	СИ1 (n = 30)	К1 (n = 29)	СИ1 (n = 30)	К1 (n = 27)	СИ1 (n = 30)
Время, проведенное в центре ОП (с)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	6.0• (0.0; 11.0)	3.0• (0.0; 7.0)	0.0• (0.0; 9.0)	0.0 (0.0; 4.0)
Время, проведенное в краевой зоне ОП (с)	290.5 (287.0; 294.0)	292.0 (290.0; 296.0)	266.0• (247.0; 275.0)	276.0• (259.0; 286.0)	280.0• (261.0; 289.0)	288.0*• (279.0; 295.0)
Латентный период захода в краевую зону (с)	6.0 (4.0; 8.0)	4.0 (3.0; 6.0)	10.0• (6.0; 12.0)	10.0• (6.0; 15.0)	8.0 (5.0; 14.0)	5.0* (4.0; 8.0)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с первым и третьим квартилями. * – $p < 0.05$ по сравнению с соответствующей по возрасту группой К1 (U -критерий Манна–Уитни); • – $p < 0.05$ по сравнению со значением у крыс той же группы в возрасте 1 мес (Kruskal–Wallis ANOVA с последующим множественным сравнением средних рангов); n – число крыс в группе.

чен [СИ1: $H(2, N = 87) = 22.830, p < 0.001$; К1: $H(2, N = 90) = 8.571; p = 0.014$], как и время в центре ОП [СИ1: $H(2, N = 87) = 12.393, p = 0.002$; К1: $H(2, N = 90) = 21.759; p < 0.001$]. Время пребывания в краевой зоне у крыс обеих групп в возрасте 3 мес, напротив, было меньше, чем в возрасте 1 мес [СИ1: $H(2, N = 87) = 33.058, p < 0.001$; К1: $H(2, N = 90) = 28.913, p < 0.001$].

Таким образом, в данном тесте по одному из основных показателей, характеризующих уровень тревожности, – времени пребывания в центральной зоне ОП – крысы группы СИ1 в возрасте 3 мес не отличались от крыс группы К1, однако в возрасте 5.5 мес у крыс, находившихся в условиях СИ, были отмечены признаки большего, чем в контроле, избегания открытого пространства.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). **Серия 1.** Two Way ANOVA выявил влияние фактора “Возраст” на длительность пребывания крыс в ОП [$F(1, 112) = 12.894; p < 0.001$] и взаимодействие факторов “Возраст” и “Содержание” [$F(1, 112) = 9.797; p = 0.002$] (рис. 3 (а)). По сравнению с возрастом 3 мес длительность пребывания в ОП у крыс в возрасте 5.5. мес уменьшалась: снижение было выражено только у крыс контрольной группы. В возрасте 3 мес крысы группы СИ1 проводили меньше времени в ОП по сравнению с группой К1.

Фактор “Возраст” оказывал влияние на предпочтение ОП в ПКЛ [Two Way ANOVA,

$F(1, 112) = 9.774; p = 0.002$], факторы “Возраст” и “Содержание” взаимодействовали [$F(1, 112) = 8.574; p = 0.004$]. Снижение предпочтения ОП с возрастом обнаружено только у крыс, содержащихся в группах, тогда как у крыс, содержащихся в условиях СИ, предпочтение ОП оставалось на низком уровне на обоих сроках тестирования; в возрасте 3 мес предпочтение ОП у крыс, содержащихся в изоляции, было ниже, чем у крыс контрольной группы. Результаты свидетельствуют о том, что в серии 1 у крыс в возрасте 3 мес после двух мес СИ показатели тревожности были выше, чем у крыс контрольной группы.

В серии 1 не было обнаружено влияние факторов “Возраст” и “Содержание” на общий пробег и среднюю скорость перемещения крыс в ПКЛ, факторы не взаимодействовали (во всех случаях $p > 0.05$).

Межгрупповой анализ по тесту Манна–Уитни показал, что у крыс в группе СИ1 по сравнению с группой К1 в возрасте 3 мес было снижено число свешиваний и длительность свешиваний с ОП ПКЛ (табл. 2).

Kruskal–Wallis ANOVA только в группе К1 выявил снижение с возрастом числа свешиваний с ОП [$H(1, N = 60) = 24.405; p < 0.001$] и их длительности [$H(1, N = 60) = 18.618; p < 0.001$].

Серия 2. Факторы “Возраст” и “Содержание” не оказывали влияния на длительность пребывания крыс в ОП (рис. 3 (б)), а также на

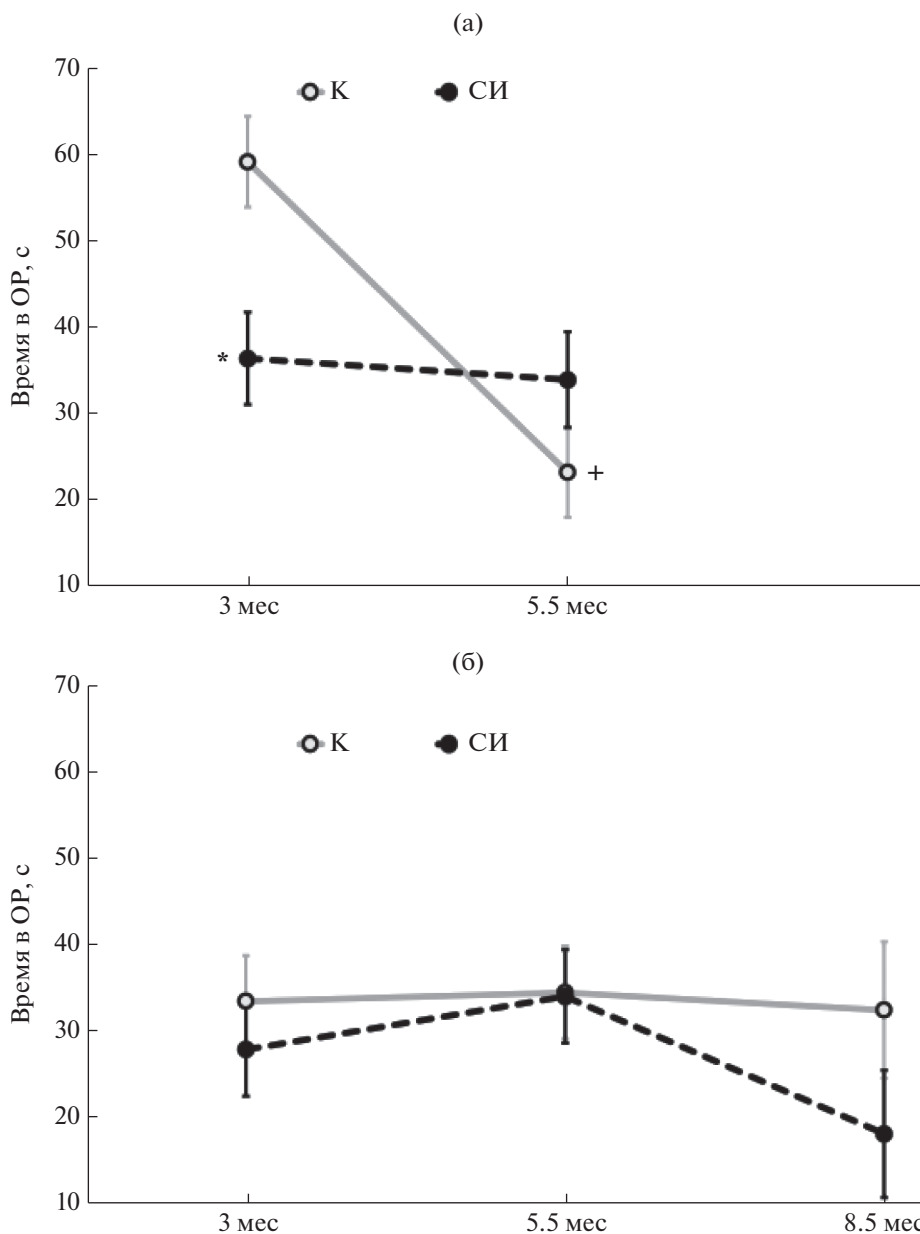


Рис. 3. Длительность пребывания в открытых рукавах у крыс, которых содержали в условиях социальной изоляции (СИ) (пунктир), в сравнении с контрольными крысами (К), которых содержали в группах (сплошная линия), в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” в двух сериях исследований. (а) (серия 1), (б) (серия 2): по вертикальной оси – время, с; по горизонтальной оси – возраст крыс. * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой крыс в возрасте 3 мес; + – $p < 0.05$ по сравнению со значением у крыс той же группы в возрасте 3 мес (двухфакторный анализ с повторными измерениями, *post hoc* тест Ньюмана-Кеулса).

Fig. 3. Time spent in the open arms in the rats kept under social isolation (СИ) (dotted line) compared with the control rats kept in groups (К) (solid line), in the Elevated Plus Maze test in 2 experimental series. (a) (series 1), (б) (series 2): vertical axis – time, s; horizontal axis – age of the rats. * – $p < 0.05$ compared with the control group of the rats at the age of 3 months; + – $p < 0.05$ compared with the rats of the same group at the age of 3 months (Two-Way Repeated Measures ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls test).

предпочтение ОР; взаимодействия факторов не обнаружено (во всех случаях $p > 0.05$).

Также не обнаружено влияние этих факторов на общий пробег и среднюю скорость пере-

мещения крыс в ПКЛ, взаимодействия факторов не выявлено (во всех случаях $p > 0.05$).

Межгрупповой анализ по тесту Манна-Уитни показал, что у крыс в группе СИ2 в

Таблица 2. Показатели тревожно-подобного поведения в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” у крыс, находившихся в социальной изоляции (СИ), в сравнении с крысами, содержащимися в группах (К), в двух сериях. В обозначениях групп указан номер серии

Table 2. Anxiety-like behavior indices in the Elevated Plus Maze test in rats kept in social isolation (single-housed rats) (СИ) compared with rats kept in groups (group-housed rats) (К) in two series. The number in group abbreviations refers to the number of the series

Показатели поведения	Число стоек	Длительность стоек, с	Число свешиваний ОР	Длительность свешиваний, с ОР
Возраст 3 мес	Серия 1			
К1	11.0 (8.0; 14.0)	29.4 (16.0; 36.4)	10.0 (5.0; 14.0)	15.4 (6.8; 23.1)
СИ1	11.0 (8.0; 13.0)	24.5 (19.2; 41.1)	6.0* (3.0; 9.0)	7.5* (2.7; 11.5)
Возраст 5.5 мес	Серия 1			
К1	10.0 (7.0; 14.0)	31.7 (19.8; 28.7)	1.5•• (0.0; 6.0)	1.5•• (0.0; 8.2)
СИ1	8.0 (6.0; 11.0)	29.2 (22.1; 37.6)	3.0 (0.0; 7.0)	4.8 (0.0; 14.9)
Возраст 3 мес	Серия 2			
К2	13.0 (10.0; 17.0)	27.5 (20.0; 34.5)	5.0 (2.0; 10.0)	5.6 (1.8; 13.9)
СИ2	10.0* (8.0; 14.0)	16.5# (13.6; 33.7)	3.0* (0.0; 6.0)	3.4* (0.0; 6.4)
Возраст 5.5 мес	Серия 2			
К2	9.0• (7.0; 13.0)	27.9 (17.8; 40.5)	3.5 (2.0; 6.0)	5.7 (1.8; 8.7)
СИ2	9.5 (7.0; 14.0)	27.7 (18.4; 32.9)	3.5 (0.0; 7.0)	5.4 (0.0; 16.9)
Возраст 8.5 мес	Серия 2			
К2	8.0• (5.0; 11.0)	30.8 (19.8; 46.7)	3.0 (0.0; 6.0)	11.4 (3.0; 17.8)
СИ2	8.0 (5.0; 10.5)	24.8 (15.3; 32.2)	1.5 (0.0; 3.5)	1.6 (0.0; 10.9)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с первым и третьим квартилями. * – $p < 0.05$; # – $p < 0.08$ по сравнению с соответствующей по возрасту контрольной группой (U -критерий Манна–Уитни); •• – $p < 0.001$; • – $p < 0.05$ по сравнению со значением у крыс той же группы в возрасте 3 мес (Kruskal–Wallis ANOVA с последующим множественным сравнением средних рангов). Серия 1, возраст 3 мес: СИ1, $n = 29$; К1, $n = 30$; возраст 5.5 мес: СИ1, $n = 27$; К1, $n = 30$. Серия 2, возраст 3 мес: СИ2, $n = 30$; К2, $n = 31$; возраст 5.5 мес: СИ2, $n = 30$; К2, $n = 30$; возраст 8.5 мес: СИ2, $n = 16$; К2, $n = 14$, где n – число крыс в группах.

возрасте 3 мес число стоек, число свешиваний и длительность свешиваний в ПКЛ были меньше, чем в группе К2 (см. табл. 2).

Только в группе К2 обнаружено снижение с возрастом числа стоек в ПКЛ [$H(2, N = 75) = 14.488$; $p < 0.001$]: в возрасте крыс 5 и 8.5 мес оно было снижено по сравнению с возрастом 3 мес.

Таким образом, в тесте ПКЛ в обеих сериях по показателям активности крыс в ОР условия содержания не оказывали прямого влияния на уровень тревожности, но могли его изменять у контрольных крыс в зависимости от возраста. В обеих сериях у крыс после двух мес СИ были снижены число и длительность исследовательских оценок риска

Таблица 3. Показатели социальности и “социальной новизны” в трехкамерном социальном тесте у крыс, находившихся в социальной изоляции (СИ), в сравнении с крысами, содержащимися в группах (К), в двух сериях исследований. В обозначениях групп указан номер серии

Table 3. Sociability and social novelty preference indices in the three-chamber social test in rats kept in social isolation (single-housed rats) (СИ) compared with rats kept in groups (group-housed rats) (К) in two series. The number in group abbreviations refers to the number of the series

Показатели	Возраст 3 мес Серия 1		Возраст 9.5 мес Серия 2	
	К1	СИ1	К2	СИ2
Этап 1				
Предпочтение камеры с социальным объектом (крыса), %	23.0 (-7.0; 38.9) (n = 28)	45.9 # (17.7; 62.8) (n = 26)	56.3 (-0.3; 70.2) (n = 11)	38.0 (-6.1; 62.5) (n = 12)
Этап 1				
Предпочтение социального объекта (крыса), %	45.3 (12.5; 67.1) (n = 28)	73.1 * (55.1; 80.0) (n = 26)	59.2 (31.3; 68.8) (n = 11)	38.3 (0.9; 60.2) (n = 12)
Этап 2				
Предпочтение камеры с новым социальным объектом (незнакомая крыса), %	28.7 (-15.0; 56.0) (n = 24)	12.0 (-23.7; 61.3) (n = 26)	24.5 (-14.2; 74.1) (n = 8)	-31.0 * (-59.0; -18.4) (n = 12)
Этап 2				
Предпочтение нового социального объекта (незнакомая крыса), %	51.5 (-16.7; 82.6) (n = 24)	25.5 # (-17.5; 66.7) (n = 26)	54.9 (-11.7; 80.9) (n = 8)	-18.1 * (-37.9; 38.3) (n = 12)

Примечание. Данные представлены в виде медианы с первым и третьим квартилями. * – $p < 0.05$, # – $p < 0.083$ – по сравнению с соответствующей по возрасту контрольной группой (U-критерий Манна–Уитни); n – число крыс в группе.

(свешиваний). Однако СИ длительностью до 7.5 мес не изменяла вертикальную исследовательскую активность крыс. Ни возраст, ни условия содержания не оказывали влияния на двигательную активность животных.

Социальное поведение

Трехкамерный социальный тест. Серия 1. В данной серии на Этапе 1 после 2 мес СИ у крыс было увеличено время в камере с социальным объектом (крысой) и время, проведенное около социального объекта; время около пустого цилиндра было снижено по сравнению с контрольным значением (рис. 4). Увеличение предпочтения камеры с социальным объектом камере с несоциальным объектом у крыс группы СИ1 по сравнению с крысами группы К1 не достигло уровня статистической значимости, а предпочтение социального объекта несоциальному было статистически значимым (табл. 3).

На Этапе 2 у крыс в группе СИ1 по сравнению с контрольными животными было увеличено время около знакомой крысы наряду с увеличением числа подходов к незнакомой

крысе (см. рис. 4). Не выявлено статистически значимого изменения предпочтения камеры с незнакомой крысой камере со знакомой крысой, но обнаружена выраженная тенденция к снижению предпочтения самого нового социального объекта уже знакомому социальному объекту (см. табл. 3).

Серия 2. На Этапе 1 в данной серии у крыс, находившихся в социальной изоляции в течение 8.5 мес, по сравнению с крысами контрольной группы число заходов в камеру с социальным объектом – крысой – было снижено, так же как и время, проведенное около крысы (рис. 5). Однако снижение предпочтения камеры с социальным объектом камере с несоциальным объектом или социального объекта несоциальному не было статистически значимым (см. табл. 3).

На Этапе 2 крысы из группы СИ2 по сравнению с крысами из группы К2 проводили больше времени в камере со знакомой крысой и меньше – в камере с незнакомой крысой (новым социальным объектом). Число подходов к знакомой крысе у животных, находившихся в изоляции, также было увеличе-

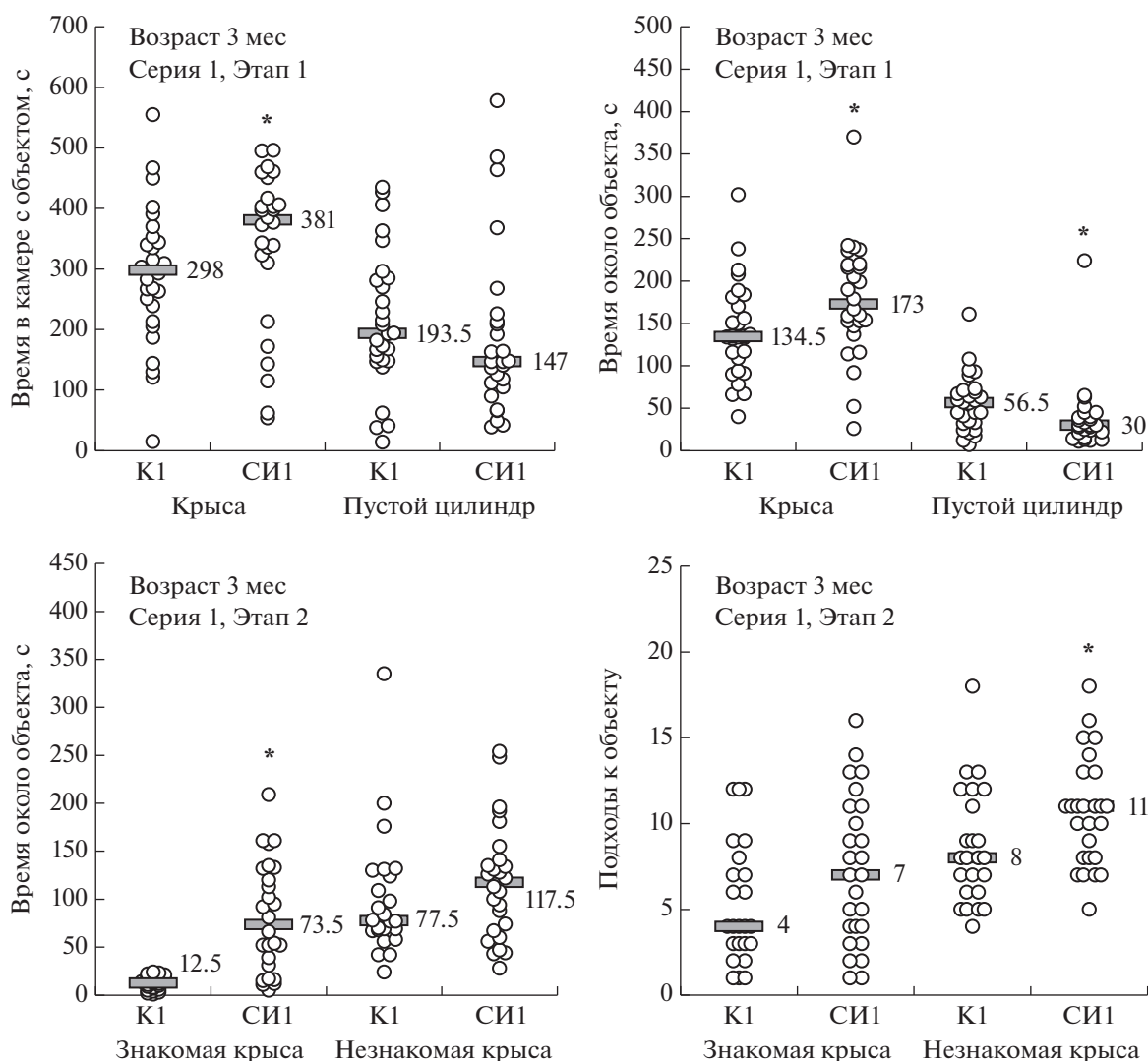


Рис. 4. Показатели поведения в трехкамерном социальном тесте (серия 1) у крыс, которых в течение 2 мес содержали в условиях социальной изоляции (СИ), в сравнении с контрольными крысами, которых содержали в группах (К). В обозначениях групп указан номер серии. По горизонтальной оси: “Крыса” – камера с социальным объектом; “Пустой цилиндр” – камера с нес социальным объектом; “Знакомая крыса” – камера с крысой, с которой был контакт на Этапе 1; “Незнакомая крыса” – камера с новой крысой. Число животных в группах на Этапе 1: в группе К1 $n = 28$, в группе СИ1 $n = 26$; на Этапе 2: в группе К1 $n = 24$; в группе СИ1 $n = 26$. Серые прямоугольники – уровень медианы, значение медианы указано цифрами рядом с ними. * – $p < 0.05$ – по сравнению с группой К1 по соответствующему показателю в той же камере (непарный непараметрический критерий Манна–Уитни).

Fig. 4. The behavior of rats kept under social isolation (СИ) for 2 months, compared with control rats kept in groups (К), in a three-chamber social test (series 1). The number in group abbreviations refers to the number of the series. Horizontal axis: Крыса – chamber with social object; Пустой цилиндр – chamber with non-social object; Знакомая крыса – chamber with the rat contacted at Stage 1; Незнакомая крыса – chamber with a new rat. Number of animals for Stage 1: K1 $n = 28$, СИ1 $n = 26$; Stage 2: K1 $n = 24$, СИ1 $n = 26$. The grey rectangles indicate the median; the median value is also stated as a number next to the rectangles. * – $p < 0.05$ compared with K1 group in the same chamber (unpaired nonparametric Mann–Whitney test).

но по сравнению с контролем (см. рис. 5). У крыс в группе СИ2 отмечена тенденция к увеличению времени подходов к знакомой крысе по сравнению с величиной показателя у крыс контрольной группы: соответственно

63.0 (16.0; 122.0) с и 33.0 (9.0; 42.5) с, $p = 0.069$, тест Манна–Уитни. После 8.5 мес СИ предпочтение камеры с незнакомой крысой камере со знакомой крысой и предпочтение нового социального объекта уже знакомому соци-

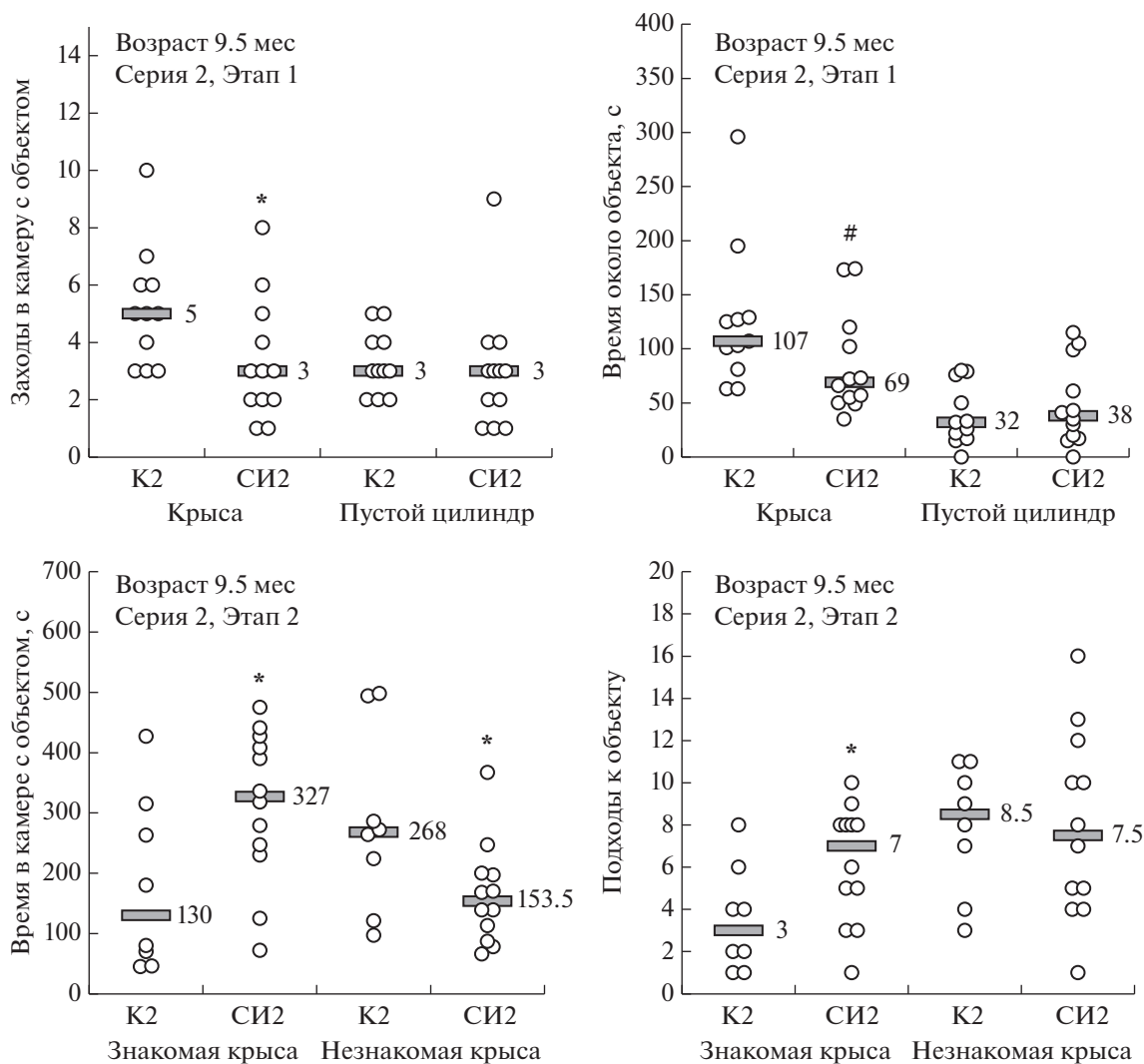


Рис. 5. Показатели поведения в трехкамерном социальном тесте (серия 2) у крыс, которых в течение 8.5 мес содержали в условиях социальной изоляции (СИ), в сравнении с контрольными крысами, которых содержали в группах (К). В обозначениях групп указан номер серии. По горизонтальной оси: “Крыса” – камера с социальным объектом; “Пустой цилиндр” – камера с несоциальным объектом; “Знакомая крыса” – камера с крысой, с которой был контакт на Этапе 1; “Незнакомая крыса” – камера с новой крысой. Число животных в группах на Этапе 1: в группе К2 $n = 11$, в группе СИ2 $n = 12$; на Этапе 2: в группе К2 $n = 8$; в группе СИ2 $n = 12$. Серые прямоугольники – уровень медианы, значение медианы указано цифрами рядом с ними. * – $p < 0.05$; # – $p = 0.051$ – по сравнению с группой К2 по соответствующему показателю в той же камере (непарный непараметрический критерий Манна–Уитни).

Fig. 5. The behavior of rats kept under social isolation (СИ) for 8.5 months, compared with control rats kept in groups (К), in a three-chamber social test (series 2). The number in group abbreviations refers to the number of the series. Horizontal axis: Крыса – chamber with social object; Пустой цилиндр – chamber with non-social object; Знакомая крыса – chamber with the rat contacted at Stage 1; Незнакомая крыса – chamber with unfamiliar rat. Number of animals for Stage 1: К2 $n = 11$, СИ2 $n = 12$; Stage 2: К2 $n = 8$, СИ2 $n = 12$. The grey rectangles indicate the median; the median value is also stated as a number next to the rectangles. * – $p < 0.05$ compared with K2 group in the same chamber (unpaired nonparametric Mann–Whitney test).

альному объекту у крыс было снижено по сравнению с показателями у животных контрольной группы (см. табл. 3).

Таким образом, по результатам тестирования крыс в ТКС-тесте последствия СИ разной длительности в отношении социально-

сти и предпочтения “социальной новизны” у крыс были различны. После двух мес СИ предпочтение социального объекта несоциальному у крыс было значительно выше контрольного уровня (более чем на 60%, см. табл. 3; Этап 1). После 8.5 мес изоляции

социальность крыс опытной группы по этому показателю не отличалась от социальности животных контрольной группы, но просматривалось некоторое снижение величины показателя (примерно на 35%, см. табл. 3). После двух мес СИ у крыс удалось выявить только тенденцию к снижению предпочтения “социальной новизны”, а после 8.5 мес изоляции снижение предпочтения “социальной новизны” было сильно выраженным.

Тест социального взаимодействия. Серия 2. Межгрупповое сравнение не выявило различий в длительности неагрессивного и агрессивного взаимодействия у крыс опытной и контрольной групп в возрасте 1 мес. Однако в возрасте 3 мес длительность как неагрессивных, так и агрессивных социальных контактов у крыс группы СИ2 превышала величину показателей у крыс группы К2 (рис. 6), то есть двухмесячная СИ приводила к усилению социального взаимодействия крыс независимо от его характера.

В возрасте 6 мес после 5 мес СИ у крыс сохранялись признаки повышенного социального взаимодействия по сравнению с крысами контрольной группы. В возрасте 9 мес статистически значимых различий между крысами групп СИ2 и К2 по длительности как неагрессивного, так и агрессивного социального взаимодействия не обнаружено.

Внутригрупповой непараметрический анализ Kruskal-Wallis ANOVA не выявил изменений в длительности неагрессивного социального взаимодействия у крыс контрольной группы в динамике наблюдения ($p > 0.05$). Агрессивное взаимодействие у взрослых крыс, находившихся на групповом содержании, снижалось практически до полного отсутствия в возрасте 3 мес по сравнению с возрастом 1 мес и далее не повышалось [$H(3, N = 52) = 20.753$; $p < 0.001$; по результатам *post hoc* анализа $p < 0.02$].

У крыс в группе СИ2 в возрасте 3 и 6 мес по сравнению с возрастом 1 мес длительность неагрессивных социальных контактов была статистически значимо повышена [$H(3, N = 53) = 27.039$, $p < 0.001$; по результатам *post hoc* анализа в обоих случаях $p < 0.001$]. У крыс в возрасте 9 мес после 8 мес СИ отмечена тенденция к сохранению повышенной длительности неагрессивных социальных контактов по сравнению с возрастом 1 мес (*post hoc* анализ: $p = 0.096$). Длительность агрессивных контактов у крыс в группе СИ2 только в воз-

расте 3 мес превышала величину показателей в возрасте 1 мес [$H(3, N = 53) = 10.703$, $p = 0.013$; по результатам *post hoc* анализа $p = 0.020$].

Относительное число пар, в которых крысы демонстрировали агрессивное поведение, было выше в группе СИ2 в возрасте 3 и 6 мес (ТМФ соответственно: $p < 0.001$ и $p = 0.004$).

Таким образом, СИ длительностью, как минимум, до 5 мес, сопровождалась усилением социального взаимодействия как неагрессивного, так и агрессивного характера. После 8 мес СИ социальное взаимодействие у крыс опытной и контрольной групп не различалось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В двух сериях настоящего исследования получены экспериментальные свидетельства того, что длительность СИ влияет на социальное поведение самок крыс. Факт увеличения предпочтения социального объекта у самок крыс в серии 1 в ТКС-тесте после двух месяцев СИ, то есть факт увеличения социальности крыс в возрасте 3 мес, хорошо согласуется с увеличением длительности социальных контактов у крыс в тесте СВ на данном сроке СИ в серии 2 (см. рис. 6). В тесте СВ в серии 2 отсутствие различий в длительности неагрессивных социальных контактов после 8 мес СИ у крыс опытных групп по сравнению с контрольными крысами также хорошо согласуется с отсутствием у них статистически значимых различий в социальности в ТКС-тесте после 8.5 мес СИ. Таким образом, при двухмесячной СИ социальное предпочтение у самок крыс усиливается, а при более длительной СИ – 8 мес и более – снижается до контрольных значений, и, по нашим данным, даже появляются признаки дефицита социальности.

Выявленное у крыс в возрасте 3 мес увеличение социального взаимодействия и социального предпочтения после двухмесячной СИ нельзя объяснить увеличением двигательной активности животных, так как в обеих сериях двигательная активность самок, находившихся в изоляции, на данном сроке тестирования не отличалась от двигательной активности самок контрольной группы. Вертикальная исследовательская активность крыс после двух мес СИ была даже ниже исследовательской активности животных кон-

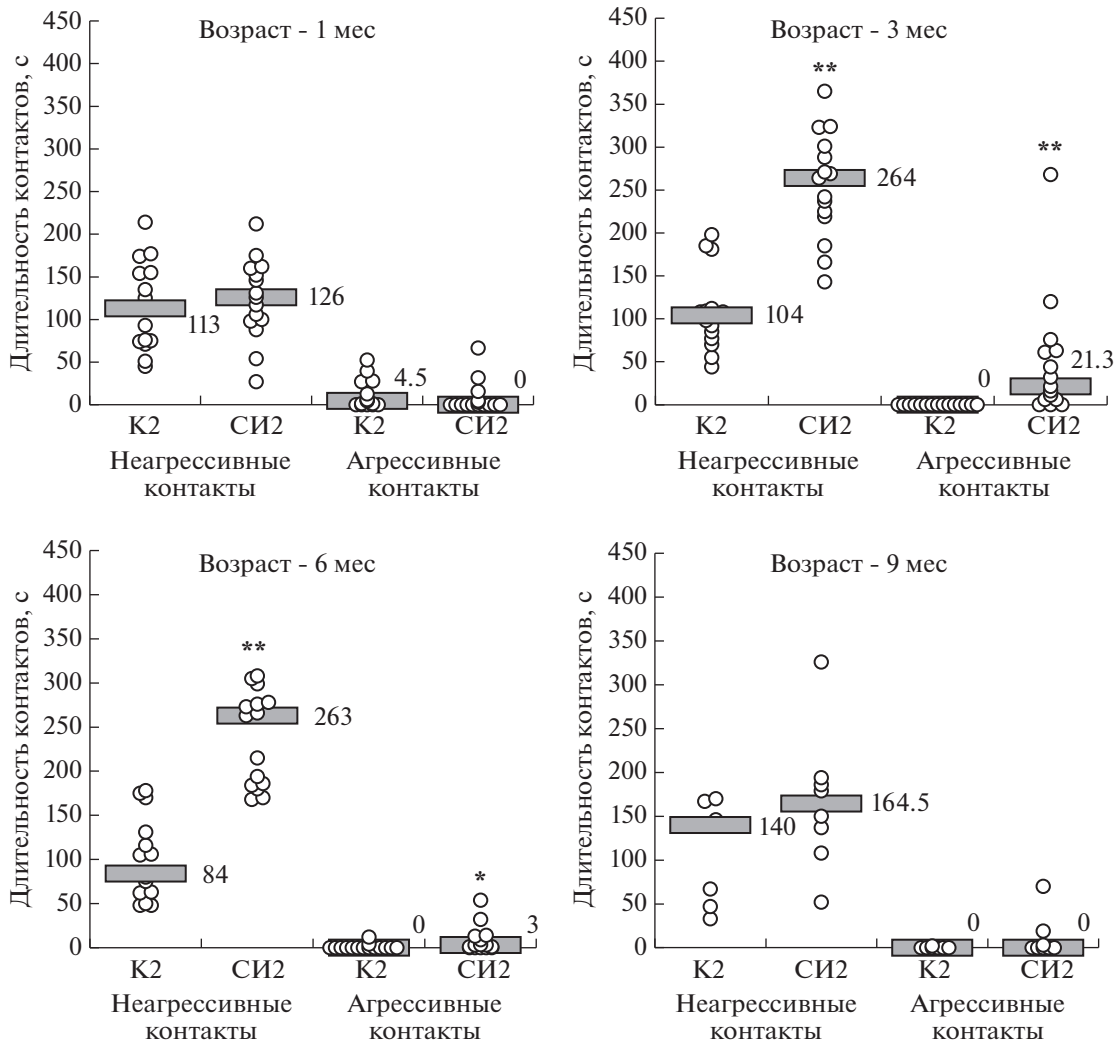


Рис. 6. Длительность социальных контактов в тесте социального взаимодействия (серия 2) у крыс, которых содержали в условиях социальной изоляции (СИ), в сравнении с крысами контрольной группы, которых содержали в группах (К). В обозначениях групп указан номер серии. По вертикальной оси: длительность контактов, с. В возрасте крыс 1, 3 и 6 мес число пар во всех группах $n = 15$; в возрасте 9 мес в группе К2 $n = 7$, в группе СИ2 $n = 8$. Серые прямоугольники – уровень медианы, значение медианы указано цифрами рядом с ними. ** – $p < 0.001$; * – $p < 0.05$ – по сравнению с группой К2 по соответствующему показателю на том же сроке наблюдения (непарный непараметрический критерий Манна–Уитни).

Fig. 6. Time spent in social contacts in the rats kept under social isolation (СИ) compared with the control rats kept in groups (К) in the social interaction test (series 2). The number in group abbreviations refers to the number of the series. Vertical axis: time spent in social contact, s.; the number of pairs $n = 15$ in all groups of rats of 1, 3, and 6 months of age; $n = 7$ for the К2 group and $n = 8$ for the СИ2 group for the rats of 9 months of age. The grey rectangles indicate the median; the median value is also stated as a number next to the rectangles. ** – $p < 0.001$; * – $p < 0.05$ compared with the К2 group of the same age (unpaired nonparametric Mann–Whitney test).

трольной группы (в серии 1 – в тесте аОП, в серии 2 – в тесте ПКЛ).

Надо особо отметить, что у самок крыс Wistar контрольных групп показатели поведения с возрастом также изменялись: у них выявлено снижение с возрастом двигательной и исследовательской активности в тесте аОП (серии 1 и 2) и возрастание уровня тре-

возности в тесте ПКЛ (серия 1). Сходная возрастная динамика двигательной, исследовательской активности и, в меньшей степени, тревожности, прослежена для самцов и самок крыс разных линий и популяций, в том числе Wistar, на протяжении всей жизни животных (Altun et al., 2007; Rykova et al., 2011). Несмотря на принципиальную схожесть ди-

намики двигательной и исследовательской активности у крыс контрольных групп двух серий исследований, хорошо видны и некоторые различия между сериями (рис. 2 и 3). Как сказано выше, измерения одних и тех же показателей в этих сериях были проведены в одни и те же сезоны (и, как правило, в одни и те же месяцы) года в течение двух последовательных лет. С учетом этого мы полагаем, что выявленные различия могут быть обусловлены в первую очередь вариабельностью поведения в аутбредной популяции крыс Wistar, на представителях которой проведено настоящее исследование, а не влиянием иных факторов – суточных/сезонных световых ритмов и др. В пользу такого предположения свидетельствуют, например, данные, полученные Степаничевым и соавт. (2016). В этой работе крысы-самцы гетерогенной аутбредной популяции Wistar, которые исходно были разделены по уровню ориентировочно-исследовательского поведения в тесте “Открытого поля”, демонстрировали разный ответ на хроническое комбинированное стрессорное воздействие по показателям тревожно-депрессивного поведения.

Возможно, гетерогенность популяции Wistar привела к различиям в динамике веса крыс опытных групп в двух сериях исследований: в серии 2 крысы опытной группы весили меньше животных контрольной группы, начиная с двух мес СИ и до конца наблюдения. Многочисленные оценки веса крыс в условиях менее длительной, чем в настоящем исследовании, СИ показали, что изменения в поведении не сопровождаются устойчивым изменением веса животных, данные противоречивы (цит. по Fone, Porkess, 2008; Beery, Kauffer, 2015). В наших предыдущих работах на самцах крыс Wistar мы не выявили изменения веса животных после 2 и 3 мес СИ (Крупина и соавт., 2015; Хлебникова и соавт., 2018). Однако после 9 мес СИ у самцов, но не у самок крыс обнаружено снижение веса по сравнению с весом контрольных животных (Krupina et al., 2020). В работе (Carnevali et al., 2020) было показано, что взрослые самки линии Wild-type Groningen, подвергнутые 6-недельной СИ, набирали вес медленнее, чем самки контрольной группы. Напротив, самки крыс Sprague-Dawley после трех недель СИ, начинавшейся в подростковом возрасте (Jahng et al., 2012), и после двух мес СИ, начинавшейся сразу после отсаживания от матери (Hermes et al., 2011), весили больше, чем крысы контроль-

ной группы. В одной из ранних работ по СИ крыс инбредной линии Wistar было показано снижение веса и у самцов, и у самок после 13 недель СИ (Hatch et al., 1965). По-видимому, влияние СИ на вес животных зависит от линии (или популяции) крыс, времени начала СИ, ее длительности и, в случае аутбредных линий, от гетерогенности выборок. В настоящей работе крысы опытных групп в обеих сериях демонстрировали усиление общительности в возрасте 3 мес после двух мес СИ независимо от того, было ли у них различие в весе с крысами контрольной групп. Снижение веса, связанное с потерей мышечной массы, начинает оказывать влияние на поведение старых крыс, достигших двухлетнего возраста (Altun et al., 2007).

Можно ли связать увеличение социальности в ТКС-тесте и длительности социальных контактов в тесте СВ с изменением уровня тревожности у крыс после двух мес СИ? В серии 1 в тесте ПКЛ крысы после 2 мес СИ проводили в ОР меньше времени, чем крысы контрольной группы (см. рис. 3 (а)), что можно рассматривать как признак более высокого уровня тревожности. Поскольку в данном тесте оценку уровня тревожности у крыс в возрасте 1 мес (до начала СИ) не проводили, нельзя исключить, что крысы опытной и контрольной групп могли различаться по уровню тревожности исходно. Однако в тесте КОП крысы опытной и контрольной групп по исходному уровню тревожности в возрасте 1 мес не различались (см. табл. 1). Известно, что результаты оценки уровня тревожности крыс в разных тестах могут различаться по ряду причин, в первую очередь, из-за разного анксиогенного контекста (O’Leary et al., 2013; Mohammad et al., 2016). Тем не менее мы считаем, что предположение об исходном различии по уровню тревожности в ПКЛ можно не рассматривать. Однако нельзя исключить, что либо в возрасте 3 мес уровень тревожности у крыс контрольной группы по сравнению с исходным значением снизился, либо в этом возрасте после двух мес СИ уровень тревожности у крыс опытной группы повысился. В серии 2 признаков повышения тревожности у крыс группы СИ в тесте ПКЛ не было обнаружено. В наших предыдущих работах на самцах популяции Wistar, подвергнутых двухмесячной СИ, также были получены противоречивые данные: уровень тревожности в тесте ПКЛ после 2 мес СИ мог быть повышен (Хлебникова и соавт., 2018) или не изменялся

(Крупина и соавт., 2015). Эти оценки не противоречат оценкам других авторов по изменению уровня тревожности у крыс в условиях СИ. После 7 недель СИ Yildirim et al. (2012) не выявили изменений в уровне тревожности как у самцов, так и у самок крыс Wistar в тесте ПКЛ. Отсутствие изменений тревожности в этом тесте после 26-дневной СИ показано в работе (Joshi et al., 2017) на самцах и самках крыс Long Evans, тогда как в работе (Hellemans et al., 2004), напротив, обнаружено повышение тревожности у самцов крыс той же линии после 7 недель СИ. По совокупности этих противоречивых данных мы считаем, что высказанное нами ранее предположение о том, что изменение уровня тревожности в тесте ПКЛ у крыс-самцов в условиях СИ нельзя рассматривать в качестве устойчивой характеристики нарушения поведения (Хлебникова и соавт., 2018), что, по-видимому, можно распространить и на самок крыс Wistar. Таким образом, повышение у них общительности после двух мес СИ в двух тестах для оценки социального поведения происходило без очевидной связи с уровнем тревожности. Схожую картину мы наблюдали ранее у самцов: у них в тесте СВ длительность социальных контактов после двух мес СИ была повышена по сравнению с контрольными значениями показателей независимо от того, изменялся ли уровень тревожности (Крупина и соавт., 2015; Хлебникова и соавт., 2018).

Однако после 4.5 мес СИ были обнаружены признаки изменения поведения животных в краевой зоне ОП. Эту зону принято считать зоной тигмотаксиса. Показано, что препараты бензодиазепинового ряда облегчают выход в центр ОП из зоны тигмотаксиса, причем этот эффект связывают со снижением под их влиянием стресс-индуцированного торможения исследовательской активности в опасной незнакомой обстановке, но не с анксиолитическим действием как таковым (Prut, Belzung, 2003). Увеличение тигмотаксиса в стрессогенной обстановке незнакомого ОП было выявлено у крыс Long—Evans независимо от пола после 26 дней СИ (Joshi et al., 2017). Исходя из этих представлений, можно предположить, что в настоящем исследовании СИ, приводя к более быстрому заходу крыс в краевую зону ОП и увеличению времени пребывания в ней, то есть усиливая тигмотаксис, фактически усиливает стресс-индуцированное торможение исследовательской активности у животных в опасной обстановке. Веро-

ятно, СИ повышает у самок чувствительность к стрессу. Это предположение хорошо согласуется с ранее полученными в наших исследованиях данными о большой уязвимости самок крыс к пролонгированному стрессу СИ, что было подтверждено, в том числе, увеличенным временем пребывания социально изолированных крыс в краевой зоне водного лабиринта Морриса — зоне тигмотаксиса (Крупина et al., 2020).

В обеих сериях в тесте ПКЛ мы также отметили снижение числа и общей длительности свешиваний с ОР лабиринта у крыс после двух мес СИ по сравнению с крысами контрольных групп. Интерпретация снижения выраженности свешиваний в ПКЛ неоднозначна (Ennaceur, 2014). Это снижение можно расценивать как показатель уменьшения исследовательских оценок риска (De Jesús-Burgos et al., 2012) и в этом случае говорить о снижении в обеих сериях исследовательской активности у крыс, содержащихся в изоляции в течение двух мес. Можно рассматривать уменьшение числа свешиваний с ОР и как свидетельство повышения уровня тревожности у крыс, поскольку число свешиваний прямо коррелирует с исследованием ОР лабиринта (O'Leary, Gunn, Brown, 2013). Данные настоящей работы поддерживают такую интерпретацию, так как в серии 1 у крыс контрольной группы снижение предпочтения ОР (рост уровня тревожности) в возрасте от 3 до 5.5 мес сопровождалось снижением числа и длительности свешиваний; у трехмесячных крыс, которых содержали в изоляции, меньшая по сравнению с контрольным значением длительность пребывания в ОР сочеталась с меньшей выраженностью свешиваний (см. рис. 3 (а) и табл. 2). Однако заслуживает внимания то, что в серии 2 не было обнаружено снижения длительности пребывания крыс в ОР, тогда как показатели свешивания были ниже контрольных значений. Известно, что увеличение выходов в ОР у грызунов под влиянием ряда анксиолитиков может сопровождаться как увеличением, так и снижением либо даже отсутствием изменения частоты свешиваний (цит. по обзору Ennaceur, 2014). По совокупности данных мы допускаем, что свешивания с ОР в ПКЛ могут быть дополнительной характеристикой поведения крыс в экспериментальных условиях конфликта мотиваций, но в настоящее время трудно однозначно ответить на вопрос, о чем свидетельствует изменение этих показателей — о нару-

шении исследовательского поведения или об изменении уровня тревожности.

Выявленное в обеих сериях после двухмесячной СИ стремление самок крыс к повышению социальных контактов, в том числе агрессивных (в серии 2), можно рассматривать как демонстрацию дезадаптивного, неадекватного социального взаимодействия, индуцированного социальной депривацией, то есть как проявление дистресса. Но можно взглянуть на проблему иначе. Само социальное взаимодействие играет важную роль в более эффективном преодолении действия стресса СИ, перенесенного в подростковом возрасте, развивается адаптивный социальный фенотип, полезный в ситуациях, которые требуют социальной принадлежности для выживания социальных видов животных (Rivera-Irizarry et al., 2020). Усиление социального взаимодействия, вызванного неблагоприятными социальными условиями, включая стресс СИ, способствует смягчению действия этого стресса, преодолению его эффектов и развитию стрессоустойчивости, то есть способствует так называемой “социальной буферизации” (Beery, Kaufer, 2015). “Социальная буферизация”, в свою очередь, способствует снижению уровня стресс-индуцированной тревоги (Smith, Wang, 2014). С этих позиций можно предположить, что увеличение общительности самок крыс после двух мес СИ – это стратегия преодоления на данном сроке изоляции. Полученные в нашей работе данные не согласуются с данными Tanaka et al. (2019), которые выявили снижение социального предпочтения у самок крыс Long-Evans, находившихся в условиях СИ в течение примерно двух мес сразу после отсаживания от матери. Однако, как сказано выше (Agaoka, 2003), эффект влияния СИ на поведение крыс, связанное с тревожностью, зависит от того, в каком периоде развития животных была начата изоляция. В работе (Tanaka et al., 2019) СИ начинали на 21-й постнатальный день, сразу после отсаживания крысят от матери, то есть в предпоздковом периоде, тогда как в настоящем исследовании крысят помещали в условия СИ уже в подростковом возрасте. Также нельзя исключить, что несогласование данных настоящей работы и работы (Tanaka et al., 2019) связано с использованием разных линий крыс (соответственно Wistar и Long-Evans), так как показано, что линия крыс оказывает влияние

на последствия стрессирования (Faraday, 2002; Martis et al., 2018).

Отметим, что снижение предпочтения “социальной новизны” у крыс после 8.5 мес СИ по сравнению с показателями у контрольных животных не сопровождалось изменениями двигательной или исследовательской активности либо изменениями уровня тревожности в ПКЛ. В наших предыдущих работах также не было обнаружено отличий от контроля у самок крыс в возрасте 8.5 мес после 7.5 мес СИ по уровню двигательной активности (Krupina et al., 2020) и тревожности (Ширенова и соавт., 2021). Таким образом, выявленные на поздних сроках СИ нарушения предпочтения “социальной новизны” у крыс нельзя связать с изменением этих показателей.

Оценку предпочтения “социальной новизны” можно отнести к когнитивным функциям, характеризующим социальное узнавание (social recognition), поэтому на основании нарушения предпочтения “социальной новизны” можно предполагать развитие нарушений процессов обработки социальной информации и социальной памяти (Seillier, Giuffrida, 2016). Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о возможном прогрессивном ухудшении социальной памяти у крыс, если срок СИ увеличивается.

Результаты настоящего исследования не противоречат интересной гипотезе, рассмотренной в работе (Matisz et al., 2021), суть которой заключается в том, что хронический стресс переключает поведение крыс с исследования окружающей среды на эксплуатацию известных ресурсов для удовлетворения текущих и неизвестных будущих потребностей, избегая множества возможных угроз. На взрослых самцах крыс Long-Evans авторы показали, что после хронического пятидневного мягкого непредсказуемого стресса, включавшего в число стрессирующих воздействий СИ (дважды в неделю – на всю ночь, один раз в неделю – на сутки), у животных повышалась чувствительность к угрожающему контексту (в присутствии запаха хищника они пробегали большую дистанцию с большей скоростью, чем контрольные крысы в тесте ОП), снижалось исследовательское и “потребительское”/пищедобывательное поведение (consummatory behavior) (они меньше исследовали и меньше лизали кормушки в задаче конкурентного выбора). Сдвиг в поведении от исследования к эксплуатации извест-

ных ресурсов, по мнению авторов, дает стрессированным животным преимущество в приспособлении к окружающей среде, и его можно считать адаптивным, так как исследование требует времени и энергии и связано с повышенным риском по сравнению с использованием знакомого варианта. В настоящей работе на модели хронического стресса СИ мы не оценивали “потребительское” поведение самок крыс как таковое, однако оценивали исследовательское поведение, поведение избегания рисков и моторную активность. Снижение исследовательской активности по сравнению с контрольными значениями было выявлено у крыс в обеих сериях после двухмесячной СИ. Признаки усиления поведения избегания рисков в тесте классического ОП (быстрый уход из центра в краевую зону и большее время, проведенное в этой зоне, см. табл. 1) были обнаружены в серии 1 у крыс в возрасте 5.5 мес после 4.5 мес изоляции, что совпадало по времени с увеличением моторной активности животных в автоматизированном ОП (см. рис. 2 (б)). Усиленный моторный ответ, по мнению авторов гипотезы (Matisz et al., 2021), может быть следствием неспособности задействовать пассивные стратегии преодоления при сенситизации к угрозам или усилению поиска избегания, то есть отражать повышенное возбуждение (arousal). В рамках гипотезы о смещении поведения под влиянием хронического стресса от исследования к эксплуатации известных ресурсов снижение предпочтения нового социального объекта, вплоть до полного отсутствия такого предпочтения, можно рассмотреть как снижение мотивации к исследованию нового. Таким образом, снижение предпочтения “социальной новизны” может отражать не только нарушения социальной памяти, но и изменение характера мотивационной деятельности.

Выявленное в настоящем исследовании изменение показателей социальности и ухудшение предпочтения “социальной новизны” у крыс после СИ длительностью 8.5 мес по сравнению с СИ длительностью 2 мес, по-видимому, сопровождается сменой стратегий преодоления. В соответствии с моделью аллостатических состояний, предложенной Куприяновым и Ждановым (2014), можно предположить, что происходит переход аллостатической нагрузки на иной, более высокий уровень.

ВЫВОДЫ

1. В двух сериях исследований выявлена схожая возрастная динамика веса самок крыс Wistar, которых содержали в группах или в условиях СИ, начинавшейся в подростковом периоде в возрасте 1 мес и непрерывно продолжавшейся до возраста 5.5 или 9.5 мес. С возрастом вес крыс опытной и контрольной групп нарастал. Однако в одной из серий обнаружено, что начиная с двух мес изоляции вес крыс был меньше, чем у контрольных животных, которых содержали в группах.

2. В обеих сериях в тесте автоматизированного “Открытого поля” выявлена схожая динамика двигательной активности у крыс, которых содержали в группах или в условиях СИ. Величина двигательной активности у взрослых крыс была выше, чем у подростков, и начиная с 5.5 мес снижалась. Вертикальная исследовательская активность в обеих сериях независимо от условий содержания с возрастом снижалась. Однако в одной из серий изменения показателей в группах зависели от возраста: у крыс, которых содержали в условиях СИ, в возрасте 3 мес исследовательская активность была ниже, а двигательная активность в возрасте 5.5 мес — выше, чем у животных, которых содержали в группах.

3. В обеих сериях в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” условия содержания не оказывали прямого влияния на уровень тревожности крыс по показателям активности в открытых рукавах. Однако в одной из серий показатели тревожности у крыс после двух мес. СИ были выше, чем у крыс контрольной группы. В этой серии у контрольных крыс в возрасте 5.5 мес тревожность была выше, чем в возрасте 3 мес. В обеих сериях после двух мес СИ у крыс была снижена выраженность исследовательских оценок риска (сवेशиваний). Ни возраст, ни условия содержания не оказывали влияния на двигательную активность животных.

4. В тесте классического “Открытого поля” уровень тревожности у крыс подросткового и взрослого возраста, которых содержали в условиях СИ или в группах, в возрасте 1 и 3 мес не различался, но после 4.5 мес СИ крысы проявляли признаки избегания открытого пространства, проводя больше времени на периферии “Открытого поля”.

5. В тесте социального взаимодействия выявлено увеличение длительности социальных контактов неагрессивного и агрессивного ха-

рактера у крыс после 2 и 5 мес СИ. После 8 мес СИ характер социального взаимодействия крыс опытной и контрольной групп не различался.

6. Длительность СИ оказывала влияние на социальность и предпочтение “социальной новизны” у крыс. В трехкамерном социальном тесте после двух мес СИ у крыс предпочтение социального объекта несоциальному объекту было выше, чем у крыс контрольной группы, при этом у животных были выявлены признаки снижения предпочтения нового социального объекта ранее знакомому социальному объекту. После 8.5 мес СИ у крыс предпочтение социального объекта несоциальному не отличалось от показателей в контрольной группе, однако предпочтение “социальной новизны” было снижено.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-315-90110) и государственного задания ФГБНУ “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии” (рег. № НИОКТР 122022200349-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н.* Ранняя социальная изоляция увеличивает агрессивность и нарушает кратковременное привыкание у крыс. Патол. физиол. эксперим. тер. 2015. 59(4): 4–15.
- Куприянов Р.В., Жданов Р.И.* Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64(1): 21–31.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В.* Половые различия в тревожно-депрессивном и оборонительном поведении крыс Вистар. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70(2): 243–258.
- Степанчиков М.Ю., Тишкина А.О., Новикова М.Р., Левшина И.П., Пискунов А.К., Лазарева Н.А., Гуляева Н.В.* Эффекты хронического комбинированного стресса: изменения поведения крыс с разной реакцией на новизну. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2016. 66(5): 611–625.
- Хлебникова Н.Н., Медведева Ю.С., Крупина Н.А.* Ранняя социальная изоляция, вызывающая эмоционально-мотивационные нарушения у крыс, сопровождается дефицитом кратковременного привыкания, но не влияет на пространственную память. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2018. 68(5): 647–662.
- Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.* Тревожно-депрессивный профиль самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции. В кн.: *Нейронаука для медицины и психологии*. Москва: ООО “МАКС Пресс”, 2021. XVII Международный Междисциплинарный Конгресс. Судак, Крым, Россия, 4–10 июня 2021 г. С. 438–439.
- Agrawal A., Jaggi A.S., Singh N.* Pharmacological investigations on adaptation in rats subjected to cold water immersion stress. *Physiol. Behav.* 2011. 103(3–4): 321–329.
- Altun M., Bergman E., Edström E., Johnson H., Ulfhake B.* Behavioral impairments of the aging rat. *Physiol. Behav.* 2007. 92(5): 911–923.
- Arakawa H.* Ethological approach to social isolation effects in behavioral studies of laboratory rodents. *Behav. Brain Res.* 2018. 341: 98–108.
- Arakawa H.* The effects of isolation rearing on open-field behavior in male rats depends on developmental stages. *Development. Psychobiol.* 2003. 43(1): 11–19.
- Ari C., D’Agostino D.P., Diamond D.M., Kindy M., Park C., Kovács Z.* Elevated plus maze test combined with video tracking software to investigate the anxiolytic effect of exogenous ketogenic supplements. *J. Vis. Exp.* 2019. 143: e58396, <https://doi.org/10.3791/58396>
- Bale T.L., Epperson C.N.* Sex differences and stress across the lifespan. *Nat. Neurosci.* 2015. 18(10): 1413–1420.
- Bangasser D.A., Eck S.R., Telenson A.M., Salvatore M.* Sex differences in stress regulation of arousal and cognition. *Physiol. Behav.* 2018. 187: 42–50.
- Beery A.K., Kaufner D.* Stress, social behavior, and resilience: Insights from rodents. *Neurobiol. Stress.* 2015. 1: 116–127.
- Beery A.K., Zucker I.* Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. 35: 565e572.
- Begni V., Sanson A., Pfeiffer N., Brandwein C., Inta D., Talbot S.R., Rival M.A., Gass P., Mallien A.S.* Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS ONE.* 2020. 15(10): e0240439.
- Bourke C.H., Neigh G.N.* Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. *Horm. Behav.* 2011. 60(1): 112–120.
- Campos A.C., Fogaca M.V., Aguiar D.C., Guimaraes F.S.* Animal models of anxiety disorders and stress. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2013. 35(suppl 2): S101–S111.
- Carnevali L., Statello R., Vacondio F., Ferlenghi F., Spadoni G., Rivara S., Mor M., Sgoifo A.* Antidepressant-like effects of pharmacological inhibition of FAAH activity in socially isolated female rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. 32: 77–87.
- Couzin-Frankel J.* National Institutes of Health. Needed: more females in animal and cell studies. *Science.* 2014. 344(6185): 679.
- Dantzer R.* Behavior: Overview. In: *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. 1st Edition. Handbook of Stress. Vol. 1. Editor: George Fink. Elsevier, Academic Press, 2016. Ch. 6. P. 57–63. ISBN: 978-0-12-800951-2.
- De Jesús-Burgos M., Torres-Llenza V., Pérez-Acevedo N.L.* Activation of amygdalar metabotropic glutamate

- receptors modulates anxiety, and risk assessment behaviors in ovariectomized estradiol-treated female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. 101(3): 369–378.
- Einson D.F., Morgan M.J.* A critical period for social isolation in the rat. *Developmental Psychobiology.* 1977. 10(2): 123–132.
- Ennaceur A.* Tests of unconditioned anxiety – Pitfalls and disappointments. *Physiol. Behav.* 2014. 135: 55–71.
- Faraday M.M.* Rat sex and strain differences in responses to stress. *Physiol. Behav.* 2002. 75(4): 507–522.
- Ferdman N., Murmu R., Bock J., Braun K., Leshem M.* Weaning age, social isolation, and gender, interact to determine adult explorative and social behavior, and dendritic and spine morphology in prefrontal cortex of rats. *Behav. Brain Res.* 2007. 180(2): 174–182.
- Fone K.C., Porkness M.V.* Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. 32(6): 1087–1102.
- Gorenko J.A., Moran C., Flynn M., Dobson K., Konnert C.* Social Isolation and Psychological Distress Among Older Adults Related to COVID-19: A Narrative Review of Remotely-Delivered Interventions and Recommendations. *J. Applied Gerontol.* 2020. 40(1): 3–13.
- Hatch A.M., Wiberg G.S., Zawadzka Z., Cann M., Airth J.M., Grice H.C.* Isolation syndrome in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1965. 7(5): 737–745.
- Heck A.L., Handa R.J.* Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis’ response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology.* 2019. 44(1): 45–58.
- Heidbreder C.A., Weiss I.C., Domeney A.M., Pryce C., Homberg J., Hedou G., Feldon J., Moran M.C., Nelson P.* Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neurosci.* 2000. 100(4): 749–768.
- Hellems K.G., Bengel L.C., Olmstead M.C.* Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2004. 150(2): 103–115.
- Hermes G., Li N., Duman C., Duman R.* Post-weaning chronic social isolation produces profound behavioral dysregulation with decreases in prefrontal cortex synaptic-associated protein expression in female rats. *Physiol. Behav.* 2011. 104(2): 354–359.
- Hirnstain M., Hausmann, M.* Sex/gender differences in the brain are not trivial—A commentary on Eliot et al. 2021. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021.130: 408–409.
- Holt-Lunstad J., Smith T.B., Layton B.* Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLOS Med.* 2010. 7(7): 1–20.
- Hong S., Flashner B., Chiu M., Hoeve E.V., Luz S., Bhatnagar S.* Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiol. Behav.* 2012. 105(2): 269–275.
- Ieraci A., Mallei A., Popoli M.* Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural. Plas.* 2016. 2016: 6212983.
- Jahng J.W., Yoo S.B., Ryu V., Lee J.-H.* Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012. 30(1), 47–53.
- Joshi N., Leslie R.A., Perrot T.S.* Analyzing the experiences of adolescent control rats: Effects of the absence of physical or social stimulation on anxiety-like behaviour are dependent on the test. *Physiol. Behav.* 2017. 179: 30–41.
- Karpenko O., Syunyakov T.S., Kulygina M.A., Pavlichenko A.V., Chetkina A.S., Andrushchenko A.V.* Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress – online survey results amid the pandemic in Russia. *Consortium Psychiatricum.* 2020.1(1): 8–20.
- Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N.* Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex. *Brain Sci.* 2020. 10(11): 799.
- Leussis M.P., Andersen S.L.* Is adolescence a sensitive period for depression? Behavioral and neuroanatomical findings from a social stress model. *Synapse.* 2007. 62(1): 22–30.
- Lukkes J.L., Watt M.J., Lowry C.A., Forster G.L.* Consequences of post-weaning social isolation on anxiety behavior and related neural circuits in rodents. *Front. Behav. Neurosci.* 2009. 3: 18.
- Mann L.M., Walker B.R.* The role of equanimity in mediating the relationship between psychological distress and social isolation during COVID-19. *J. Affect. Disord.* 2022. 296: 370–379. Epub 2021 Oct 2. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.087>
- Martis L.-S., Krog S., Tran T.P., Bouzinova E., Christiansen S.L., Møller A., Holmes M.C., Wiborg O.* The effect of rat strain and stress exposure on performance in touchscreen tasks. *Physiol. Behav.* 2018. 184: 83–90.
- Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J.* Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress.* 2021. 24(5): 635–644.
- McCormick C.M., Green M.R.* From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult: Investigations in rodent models. *Neurosci.* 2013. 249: 242–257.
- McEwen B.S.* Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. 1032(1): 1–7.
- McEwen B.S., Eiland L., Hunter R.G., Miller M.M.* Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology.* 2012. 62(1): 3–12.
- McEwen B.S., Gianaros P.J.* Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu. Rev. Med.* 2011. 62(1): 431–445.
- McKibben C.E., Reynolds G.P., Jenkins T.A.* Analysis of sociability and preference for social novelty in the acute and subchronic phencyclidine rat. *J. Psychopharmacol.* 2014. 28(10): 955–963.

- Mohammad F., Ho J., Woo J.H., Lim C.L., Poon D.J.J., Lamba B., Claridge-Chang A. (2016). Concordance and incongruence in preclinical anxiety models: Systematic review and meta-analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 68: 504–529.
- Mumtaz F., Khan M.I., Zubair M., Dehpour A.R. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model – A comprehensive review. *Biomed. Pharmacother.* 2018. 105: 1205–1222.
- O'Leary T.P., Gunn R.K., Brown R.E. What Are We Measuring When We Test Strain Differences in Anxiety in Mice? *Behav. Genet.* 2013. 43: 34–50.
- Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: Sex differences in regulation of stress reactivity. *Stress.* 2017. 20(5): 476–494.
- Pellow S., Chopin P., File S.E., Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 1985. 14(3): 149–167.
- Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. 463(1–3): 3–33.
- Rivera-Irizarry J.K., Skelly M.J., Pleil K.E. Social isolation stress in adolescence, but not adulthood, produces hypersocial behavior in adult male and female C57BL/6J mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2020. 14: 129.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00129>
- Rykova V.I., Leberfarb E.Yu., Stefanova N.A., Shevelev O.B., Dymshits G.M., Kolosova N.G. Brain proteoglycans in postnatal development and during behavior decline in senescence-accelerated OXYS rats. *Adv. Gerontol.* 2011. 24(2): 234–243.
- Schneider T., Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacol.* 2004. 30(1): 80–89.
- Scholl J.L., Afzal A., Fox L.C., Watt M.J., Forster G.L. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol. Behav.* 2019. 211: 112670.
- Schweinfurth M.K. The social life of Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Elife.* 2020. Apr 9; 9: e54020.
- Seillier A., Giuffrida A. Disruption of social cognition in the sub-chronic PCP rat model of schizophrenia: Possible involvement of the endocannabinoid system. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 2016. 26(2): 298–309.
- Smith A.S., Wang Z. Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. *Biol. Psychiatry.* 2014. 76(4): 281–288.
- Tanaka K., Osako Y., Takahashi K., Hidaka C., Tomita K., Yuri K. Effects of post-weaning social isolation on social behaviors and oxytocinergic activity in male and female rats. *Heliyon.* 2019. 5(5): e01646.
- Yildirim E., Erol K., Ulupinar E. Effects of sertraline on behavioral alterations caused by environmental enrichment and social isolation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. 101(2): 278–287.

CHANGES IN SOCIABILITY AND PREFERENCES FOR SOCIAL NOVELTY IN FEMALE RATS UNDER PROLONGED SOCIAL ISOLATION

S. D. Shirenova^a, N. N. Khlebnikova^a, and N. A. Krupina^{a, #}

^a*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: krupina-na@yandex.ru*

Chronic social isolation (SI) stress may lead to distress with negative outcomes in humans and animals. The many disorders caused by SI include emotion and motivation impairments, cognitive decline, and social behavior alterations. Currently, there is no data on the consequences of SI when its duration is significantly prolonged. Despite female rats being more sensitive to stress, insufficient research was conducted on them. In this study, we assessed sociality (sociability) and novel social object preference in the three-chamber social test in female Wistar rats in two series of experiments at different periods of SI starting from adolescence and lasting up to the age of 5.5 and 9.5 months. After 2 months of SI, the rats showed increased social object preference versus non-social object (higher sociability) while novel social object preference versus familiar social object was decreased (indicating lower social novelty preference). In the social interaction test, the rats also spent more time engaging in social contacts, including aggressive behavior, showed lower levels of exploratory head-dipping over the open arms in the Elevated Plus Maze test, and reduced exploratory behavior. After 8.5 months of SI, we observed a sociability deficit and a profound reduction in novel social object preference. We registered no changes in aggressive behavior. To conclude, the effects of SI on social behavior depended on its duration, and we believe that these effects were associated with changes in coping strategies.

Keywords: stress, social isolation, female rats, sociability, social novelty preference, anxiety, aggression, locomotor and exploratory behavior, coping strategy

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 612.821

**ВЛИЯНИЕ ОВАРИОЭКТОМИИ НА ОБУЧЕНИЕ КРЫС В НОРМЕ
И ПОСЛЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА****© 2022 г. И. В. Павлова¹, *, М. И. Зайченко¹, Н. Д. Брошевицкая¹, В. В. Сидорина¹,
А. В. Шаркова¹, Г. А. Григорьян¹**¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия***e-mail: pavlovfml@mail.ru*

Поступила в редакцию 03.03.2022 г.

После доработки 25.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Исследовали влияние овариоэктомии (ОЭ) самок, проведенной в возрасте 35 дней, на выработку и угашение реакции условнорефлекторного страха, а также на обучение в водном лабиринте Морриса у взрослых крыс. Поведение ОЭ самок сравнивали с поведением самцов и ложноперирированных самок. Сопоставляли влияние ОЭ у животных после раннего провоспалительного стресса (введение бактериального липополисахарида на 3-й и 5-й постнатальные дни, группа ЛПС) и у контрольной группы (введение физиологического раствора, группа ФИЗ). ОЭ затрудняла выработку реакции условнорефлекторного страха на звук в группе ЛПС, а также замедляла угашение страха как в группе ФИЗ, так и ЛПС по сравнению с ложноперирированными самками. При обучении в водном лабиринте Морриса ОЭ в группе ФИЗ улучшала обучение самок по сравнению с ложноперирированными самками, делая их такими же успешными в решении пространственной задачи, как самцы. Ранний провоспалительный стресс оказывал сходное влияние на самцов и ОЭ самок, ухудшая многие показатели обучения в лабиринте Морриса. ОЭ не повлияла на рабочую память в тесте с ежедневной сменой местоположения платформы. ОЭ по многим показателям устраняла половые различия в поведении самок по сравнению с самцами и делала их более подверженными влиянию провоспалительного стресса.

Ключевые слова: овариоэктомия, выработка и угашение реакции условнорефлекторного страха, обучение в водном лабиринте Морриса, ранний провоспалительный стресс

DOI: 10.31857/S0044467722040086

Как известно, женщины значительно чаще мужчин испытывают депрессию, тревожные расстройства, посттравматические стрессовые расстройства (Cover et al., 2014; McDermott et al., 2015; Григорьян, 2022). Предрасположенность к развитию данных заболеваний у женщин увеличивается при снижении уровня стероидных половых гормонов в постменопаузе или после операций по хирургическому удалению яичников при различных заболеваниях (Григорьян, 2022). Эти данные ставят вопрос о защитной роли женских половых гормонов в развитии тревожно-депрессивных расстройств и в процессах приобретения и угашения страха.

В экспериментах на животных широко используется операция по удалению яичников,

овариоэктомия (ОЭ), которую применяют при изучении роли женских половых гормонов в поведении. Часто в литературе ОЭ рассматривают в качестве модели женской менопаузы, создаваемой на животных среднего возраста. Показано, что ОЭ может приводить к усилению тревожно-депрессивного поведения (Павлова и соавт., 2022; Григорьян, 2022; Khayum et al., 2020; Puga-Olguín et al., 2019). Данные о влиянии ОЭ на когнитивные способности и память в аверсивных задачах достаточно противоречивые, что может быть связано как с разными временными интервалами, в которые оцениваются последствия ОЭ, разными экспериментальными протоколами, а также и с неоднородным контролем, с которым сравниваются ОЭ самки, поскольку

ложнооперированные и интактные самки имеют естественные колебания уровня эстрогена и прогестерона в зависимости от стадий эстрального цикла.

Наиболее хорошо изучено влияние ОЭ в таких аверсивных задачах, как выработка реакции условнорефлекторного страха и обучение в водном лабиринте Морриса поиску скрытой платформы. В ряде работ было показано, что в водном лабиринте Морриса после ОЭ у крыс нарушалась пространственная навигация и ухудшалось обучение по сравнению с ложнооперированными самками, о чем свидетельствовало увеличение пропываемой дистанции и латентного периода достижения платформы, а также уменьшение времени пребывания в целевом квадранте (Sarkaki et al., 2008; Monteiro et al., 2005; Feng et al., 2004). В других работах не было выявлено отклонений в процессе обучения в лабиринте Морриса у ОЭ крыс и мышей (Tao et al., 2020; Li et al., 2014; Simpkins et al., 1997), но имелся дефицит памяти в тесте с убранной платформой (Simpkins et al., 1997). В отдельных работах наблюдали улучшение обучения (Daniel et al., 1999). Рабочая память в тесте с ежедневной перестановкой местоположения платформы ухудшалась (Tao et al., 2020) либо не менялась (Monteiro et al., 2005). Зависимости результатов от линии животных не прослеживается.

В модели выработки классического павловского условного оборонительного рефлекса (fear conditioning) не было обнаружено различий по уровню замирания в ответ на контекст и сигнал у ОЭ самок по сравнению с ложнооперированными (ЛОЭ) самками (McDermott et al., 2015) или интактными самками на стадии эструса-проэструса (Kashefi, Rashidy-Pour, 2014). При выработке реакции страха в ответ на предъявление контекста в модели со стержнем, помещенным в камеру, через который подавали ток в качестве безусловного стимула, видели нарушения в проявлении страха на сигнал после ОЭ (Gervais et al., 2014). У животных после ОЭ по сравнению с интактными самками на стадии проэструса (Parrish et al., 2019) или по сравнению с ложнооперированными самками (Gupta et al., 2001) было обнаружено ухудшение угашения условнорефлекторного страха. Другие авторы не наблюдали различий в угашении реакции страха в ответ на предъявление контекста (McDermott et al., 2015).

В других моделях оборонительных условных рефлексов ОЭ также могла приводить к когнитивным нарушениям. ОЭ вызывала ухудшение выработки реакции активного избегания (Simpkins et al., 1997). У самок после ОЭ ухудшались показатели условнорефлекторного избегания места, ОЭ крысы по сравнению с ложнооперированными и интактными самками больше времени стали проводить в негативном отсеке, ассоциируемом с болью, вызванной воздействием формалина (Li et al., 2014). Через 4 недели после ОЭ отмечалось ухудшение памяти при рефлексе пассивного избегания, мыши проводили больше времени в темном отсеке, в котором ранее получали удар током (Tao et al., 2020).

В литературе имеются сведения о совместном действии ОЭ и разных видов стрессов — хронического непредсказуемого стресса (Karissety et al., 2017), хронического стресса обездвижения (Takuma et al., 2012), физического и психологического стресса (Khaleghi et al., 2021), однократного длительного стресса (Mirshekar et al., 2013). Совместное действие ОЭ и разных видов дополнительных стрессов существенно меняло реакции на одиночные воздействия. Совместное влияние раннего провоспалительного ЛПС стресса и ОЭ не изучено. В опытах на грызунах было показано, что ОЭ приводит к развитию нейровоспалительного процесса и активации иммунной системы подобно действию бактериального провоспалительного токсина, липополисахарида (ЛПС) (Ge et al., 2020; Wu et al., 2020; Wang et al., 2016; Azizi-Malekabadi et al., 2015; Григорьян, 2022; Iwasa et al., 2014). Ранее нами было показано, что ранний провоспалительный стресс оказывает большее влияние на самцов, чем самок как при выработке различных видов оборонительных рефлексов (Брошевицкая и соавт., 2020), так и при обучении поиску скрытой платформы в лабиринте Морриса (Зайченко и соавт., 2022). Меньшая чувствительность самок объяснялась защитной ролью женских половых гормонов, оказывающих противовоспалительное действие. Можно было предположить, что ОЭ делает самок более подверженными влиянию раннего провоспалительного стресса.

Целью нашей работы было изучение влияния ОЭ на выработку и угашение реакции условнорефлекторного страха, а также на обучение поиску скрытой платформы в водном лабиринте Морриса у самок крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса.

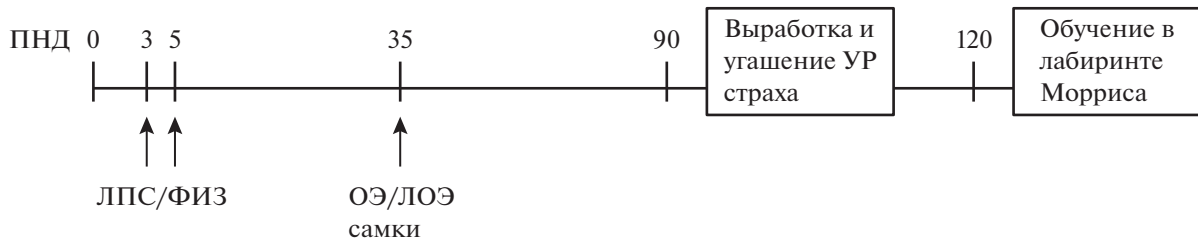


Рис. 1. Схема проведения экспериментов. ПНД – постнатальный день, ЛПС/ФИЗ – введение ЛПС или физиологического раствора, ОЭ/ЛОЭ – проведение операции овариоэктомии или ложной овариоэктомии.

Fig. 1. The scheme of experiments. PND – postnatal day, ЛПС/ФИЗ – administration of ЛПС or saline, ОЭ /ЛОЭ – ovariectomy or sham ovariectomy.

В задачи работы входило: 1) исследование влияния ОЭ на выработку и угашение реакции условнорефлекторного страха у крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса; 2) исследование влияния ОЭ на обучение поиску скрытой платформы в водном лабиринте Морриса и в тесте на рабочую память с ежедневной сменой местоположения платформы у крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса.

МЕТОДИКА

Животные. Опыты проводили на 110 крысах Вистар (58 самцов и 52 самки) в возрасте от 3 до 5 мес. Крысята были выведены в виварии ИВНД и НФ от родителей, полученных из филиала “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА, Россия. В экспериментах соблюдали принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU) и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

Ранний провоспалительный стресс. На рис. 1 представлена общая схема экспериментов. На 3-й и 5-й дни жизни у одной половины крысят из помета вызывали провоспалительный стресс путем введения бактериального липополисахарида (ЛПС) от *Escherichia coli*, серотип O26:B6 (Sigma) в дозе 50 мкг/кг в объеме 10 мкл/г (группа ЛПС, всего 50 крысят). Во время этой процедуры крысят разлучали с матерью на 15–20 мин., взвешивали на электронных весах с точностью до 0.01 г и им подкожно в холку вводили ЛПС с помощью инсулинового шприца. Этим крысят дополнительно метили с помощью подкожного введения у основания хвоста 10 мкл черной краски, которая используется для татуировок (фирма Dynamic Color, крас-

ка Triple Black Tattoo Ink). Другой половине крысят из помета в этом же возрасте подкожно вводили физиологический раствор в объеме 10 мкл/г (группа ФИЗ, контроль, всего 60 крысят). При разделении пометов старались уравнивать в группах ЛПС и ФИЗ число самцов и самок. Разделение пометов делали с целью ослабить влияние генетического фактора и особенностей матери на результаты экспериментов. В возрасте 25 дней крысят отсаживали от матери.

Операция овариоэктомии. В возрасте 35 дней у 26 самок (13 из группы ЛПС, 13 из группы ФИЗ) проводили операцию двухсторонней ОЭ, у других 26 самок (13 из группы ЛПС, 13 из группы ФИЗ) операцию ЛОЭ (рис. 1). Операции проводили под изофлурановым ингаляционным наркозом (Аэрран). При ОЭ делали разрез длиной 2 см по белой линии в нижней части живота, рассекая кожу, мышцы и брюшину, идентифицировали маточные трубы и яичники, перевязывали трубы на расстоянии 1 см от яичников, коагулировали сосуды, подходящие к яичникам, затем удаляли верхнюю часть труб и яичники. С помощью шовного материала последовательно зашивали брюшину, жировую клетчатку и кожу. Шов на коже дополнительно смазывали клеем БФ-6. При операции ЛОЭ после идентификации маточных труб и яичников их соответственно не перевязывали и не удаляли. После операции крысам вводили антибиотик амоксициллин (0.3 мл) в/м и 2 мл глюкозы п/к в холку.

Группы животных. Были сформированы шесть экспериментальных групп животных: самцы группы ЛПС ($n = 24$), самцы группы ФИЗ ($n = 34$), самки группы ЛПС после ОЭ (ЛПС + ОЭ, $n = 13$), самки группы ЛПС после ЛОЭ (ЛПС + ЛОЭ, $n = 13$), самки группы

ФИЗ после ОЭ (ФИЗ + ОЭ, $n = 13$), самки группы ФИЗ после ЛОЭ (ФИЗ + ЛОЭ, $n = 13$).

Выработка, тестирование и угашение классического условного оборонительного рефлекса (fear conditioning). Перед началом экспериментов крыс приручали (хэндлинг) по 15–20 мин в течение 3–4 дней. Для выработки классического павловского условного оборонительного рефлекса использовали камеру Startle and Fear Combined System производства PanLab Harvard apparatus (Испания, 2000). Эксперименты начинали у крыс в возрасте 3 мес. (рис. 1). При обучении после 120-секундного периода обследования камеры животным давали 3 сочетания звука (30 с, 80 дБ, 2000 Гц) и электрокожного болевого раздражения, наносимого через решетку пола (2 с, 0.8 мА, задержка 28 с от начала действия звука), межсигнальные интервалы составляли 40–50-секунд, после последнего сочетания следовал период последействия в 40 с. Через 24 ч после обучения проводили тестирование условно-рефлекторного страха (тест 1). При тестировании животных помещали в тот же контекст на 120 с, после чего предъявляли звук в течение 120 с (80 дБ, 2000 Гц), далее следовал период последействия в 120 с. Далее в двух опытах с интервалом 1–2 дня проводили угашение реакции условнорефлекторного страха, при этом давали по 10 изолированных звуковых стимулов (30 с, 80 дБ, 2000 Гц) без электрокожных раздражений с 20-секундными межсигнальными интервалами. После процедуры угашения через 24 часа тестировали сохранность рефлекса (тест 2).

Во всех опытах поведение крыс анализировали до (реакции на контекст) и во время действия звука (на контекст и сигнальный раздражитель). Условнорефлекторный страх оценивали по времени замирания. Замирание – периоды неподвижности длительностью не менее 2 с, когда наблюдались только дыхательные движения животного. Замирание определяли по записи механограммы пола камеры с помощью амплитудного и временного порогов. Амплитудный порог зависел от массы тела крысы, коэффициента усиления и выставлялся таким образом, чтобы отсечь интервалы с активным движением животного. Обработка проводилась с помощью стандартной программы, прилагающейся к установке фирмы Panlab. Программа позволяла детектировать эпизоды замирания, определять их длительность и рассчитывать процент времени замирания от длитель-

ности каждого анализируемого интервала времени. Кроме того, для оценки уровня эмоционального напряжения у крыс подсчитывали число дефекаций и уринаций.

Обучение в водном лабиринте Морриса. В возрасте 4 месяцев крыс обучали находить скрытую под водой платформу в лабиринте Морриса. Лабиринт представлял собой круглый пластиковый бассейн черного цвета диаметром 150 см и высотой 60 см (Noldus Ltd), наполненный водой до уровня 30 см. В помещении вокруг бассейна располагались внелабиринтные ориентиры – изображения геометрических фигур. Лабиринт условно, с помощью двух пересекающихся через центр прямых, разделяли на 4 равных квадранта. Точки пересечения прямых со стенками бассейна служили в качестве мест погружения животных в воду (условно – север, юг, запад, восток). С помощью 2 окружностей, имеющих центр в центре бассейна, лабиринт условно делили на центральную (диаметр 40 см), среднюю (ширина 30 см) и периферическую (ширина 25 см) зоны. В середину одного из квадрантов (средняя зона) помещали круглую платформу (диаметром 10 см), сделанную из прозрачного оргстекла и незаметную под водой. Верхний край платформы был на 1.5–2.0 см ниже уровня воды. Во время опытов в комнате было слегка затемненное освещение (30–50 Лкс); температура воды в ходе опытов была 22–24 град. Обучение проводили в течение 9 дней по две пробы в день. Между первой и второй пробой время составляло 15–20 минут. Положение платформы в ходе обучения не менялось. Стартовые позиции, с которых крыс опускали в бассейн с водой, постоянно меняли, используя 4 основные точки погружения. Максимальное время одной пробы составляло 60 с. Если крыса не находила платформу за 60 с, ее сажали на нее, и оставляли на платформе в течение 20 с.

Для фиксирования траектории движения крыс использовали программу Etho Vision, а также видеорегистрацию. При обработке анализировали такие параметры, как латентный период (время) достижения платформы, проплываемую до платформы дистанцию, скорость плавания, отыскание платформы (доля попыток, завершившихся нахождением платформы, от общего числа попыток в этот день, выполненных крысами каждой группы). Для оценки стратегии поиска платформы рассчитывали процент времени пре-

бывания или процент проплываемой дистанции в периферической зоне от общего времени пребывания в лабиринте или общей длины дистанции соответственно.

На 10-й день для проверки степени усвоения навыка у крыс проводили тест-пробу без платформы в бассейне. О степени обученности крыс судили по времени нахождения крыс в квадранте платформы и латентности достижения зоны, где при обучении располагалась платформа.

Тестирование рабочей памяти в лабиринте Морриса. После 9-дневного обучения и теста на 10 день приступали к оценке у крыс разных групп краткосрочной или рабочей памяти. В этом случае опыты проводили в течение 4 дней с ежедневным изменением местоположения платформы. В день давали 4 пробы. Продолжительность пробы составляла 60 с, интервал времени между пробами – 30 с. Вычисляли средние значения для каждого показателя для каждой пробы за четыре дня обучения. Оценивали латентность достижения платформы и проплываемую дистанцию.

Статистическая обработка данных. Для обработки результатов использовали стандартную программу STATISTICA 8.0. Распределение значений исследованных параметров было проверено на нормальность по критерию Колмогорова-Смирнова (Basic Statistics, раздел Descriptive Statistics). Если распределение значений анализируемого параметра соответствовало нормальному, то при сравнении групп крыс использовали дисперсионный анализ ANOVA, раздел One-way или factorial ANOVA. При *post-hoc* анализе применяли критерий *Newman-Keuls test*. Анализировали влияние факторов ГРУППА (ЛПС или ФИЗ) и ПОЛ (условно выделяли три группы животных: самцы, ОЭ самки и ЛОЭ самки), номер звукового стимула (1–10). Если распределение значений не соответствовало нормальному распределению, то в этом случае для сопоставления групп использовали Kruskal–Wallis ANOVA, с последующим сравнением групп с помощью Multiple Comparisons of mean ranks for all groups (Nonparametric Statistics). Для сопоставления двух групп использовали Mann–Whitney *U*-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$, отмечали наличие тенденции при $0.05 \leq p < 0.1$. Данные на рисунках представлены в виде средних значений \pm ошибки средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние овариоэктомии на вес крыс. В три месяца вес крыс в группах самцов, ОЭ самок и ЛОЭ самок существенно различался, как в группе ФИЗ (Kruskal–Wallis критерий: $H(2, n = 54) = 37.7, p = 0.000$), так и ЛПС (Kruskal–Wallis критерий: $H(2, n = 50) = 36.7, p = 0.000$). В группе ФИЗ вес ОЭ самок (280.6 г) был больше ($p < 0.05$, Multiple comparison), чем вес ЛОЭ самок (222.8 г), но меньше, чем вес самцов (324.9 г). В группе ЛПС вес ОЭ самок также был больше (293.2 г), чем у ЛОЭ самок (229.2 г), но меньше, чем вес самцов (328.4 г). Прибавка веса у ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ самками в ФИЗ группе составила 20.6%, в ЛПС группе – 21.8%. Различий по весу крыс одного пола в группах ФИЗ и ЛПС не было обнаружено ($p > 0.05$, Mann–Whitney *U*-критерий). Таким образом, операция ОЭ приводила к увеличению веса тела самок и уменьшению половых различий по весу с самцами.

Влияние овариоэктомии на выработку и проявление условнорефлекторного страха в Тесте 1. Изначально при действии первого звука уровень замирания был низкий и не отличался у самцов, ОЭ и ЛОЭ самок как в группе ФИЗ, так и ЛПС (рис. 2 (а)). После получения болевого стимула при действии второго звука в ЛПС группе возникали различия по времени замирания у крыс разного пола (фактор ПОЛ $F_{2,47} = 6.08, p = 0.021$), ОЭ самки замирали на меньшее время ($p < 0.05$), чем ЛОЭ самки (рис. 2 (а)). При действии третьего звука различий по времени замирания между крысами разного пола в ЛПС группе уже не наблюдалось. В ФИЗ группе различий по времени замирания при 2 и 3-м звуке также не наблюдалось. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в ЛПС группе ОЭ самки испытывали некоторые трудности в процессе обучения.

Тестирование через 24 часа показало, что время замирания при действии звука не различалось у самцов, ОЭ и ЛОЭ самок, как в группе ФИЗ, так и ЛПС (рис. 2 (в)). В ответ на контекст (рис. 2 (б)) различия между крысами разного пола проявлялись как в ФИЗ группе (фактор ПОЛ $F_{2,57} = 6.78, p = 0.002$), так и ЛПС группе ($F_{2,47} = 7.71, p = 0.001$). При этом в группе ЛПС и ФИЗ ОЭ и ЛОЭ самки замирали на меньшее время (*post-hoc* анализ), чем самцы (в группе ФИЗ – различия между ЛОЭ самками и самцами проявлялись на уровне тенденции), различий между груп-

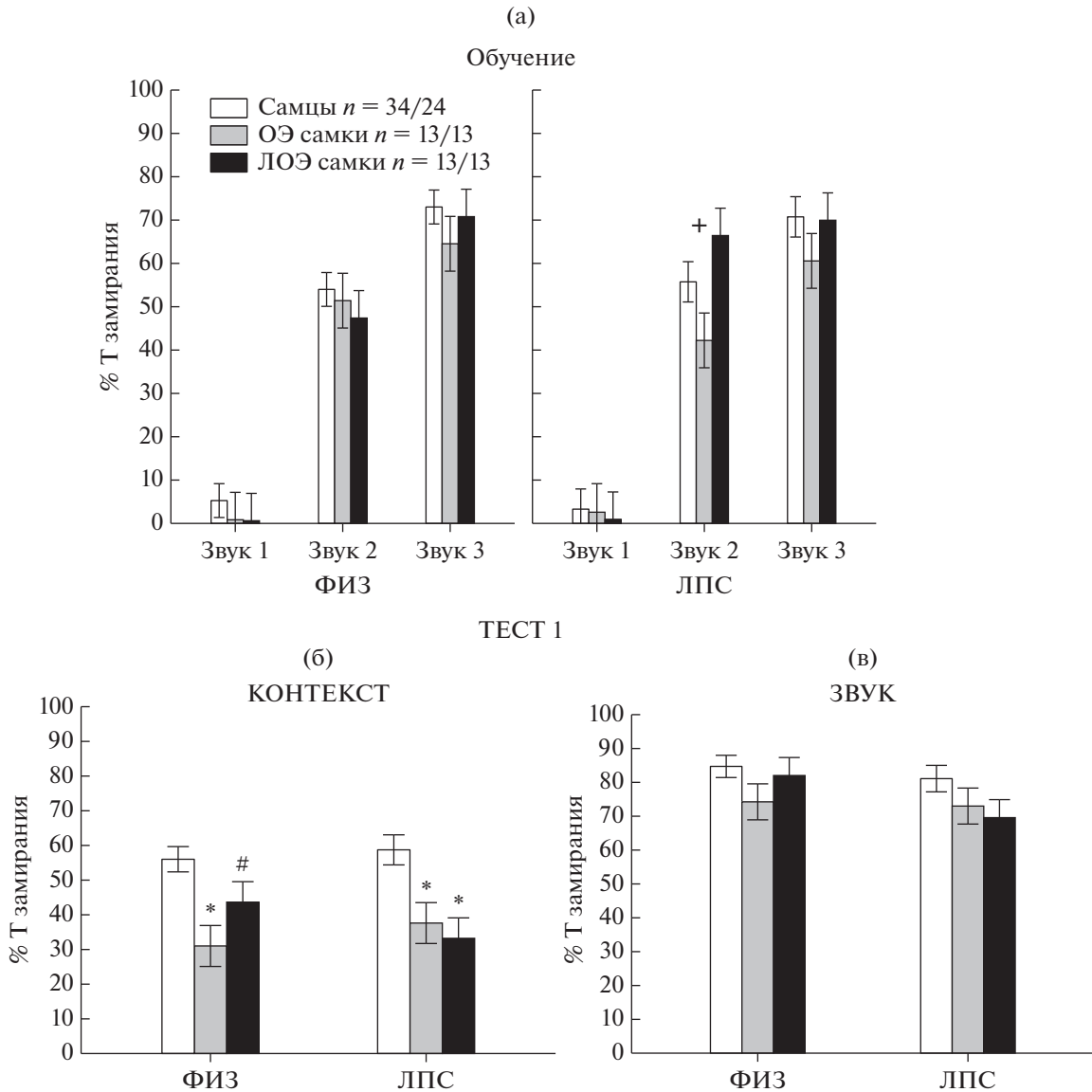


Рис. 2. Влияние овариоэктомии на выработку и проявление условнорефлекторного страха в Тесте 1. (а) – процент времени замирания при действии 1–3 звука при обучении. (б) – процент времени замирания в ответ на предъявление контекста в Тесте 1. (в) – процент времени замирания в ответ на звук в Тесте 1. ОЭ – овариоэктомированные самки, ЛОЭ – ложноовариоэктомированные самки. ФИЗ – группа крыс с введением физиологического раствора в раннем онтогенезе, ЛПС – группа крыс с введением ЛПС. n – число крыс в группе ФИЗ/ЛПС. * – статистически значимые различия ($p < 0.05$, One Way ANOVA, post-hoc анализ) между самцами и самками, # – тенденция ($0.05 \leq p < 0.1$). + – различия ($p < 0.05$) между ОЭ и ЛОЭ самками.

Fig. 2. The effect of ovariectomy on the acquisition and expression of conditioned fear in Test 1. (а) – the percentage of freezing time during the action of 1–3 sounds during training. (б) – percentage of freezing time in response to the presentation of context in Test 1. (в) – percentage of freezing time in response to sound in Test 1. ОЭ – ovariectomized females, ЛОЭ – sham-ovariectomized females. ФИЗ – a group of rats with the introduction of saline in early ontogenesis, ЛПС – a group of rats with the introduction of LPS. n – the number of rats in the ФИЗ/ЛПС group. * – statistically significant differences ($p < 0.05$, One Way ANOVA, post-hoc analysis) between males and females, # – trend ($0.05 \leq p < 0.1$). + – differences ($p < 0.05$) between ОЭ and ЛОЭ females.

пами ОЭ и ЛОЭ самок не было обнаружено. Таким образом, несмотря на некоторые трудности в процессе обучения, все крысы, как показал Тест 1, успешно выработали реакцию условнорефлекторного страха на звук, в ответ

на контекст страх у самок ОЭ и ЛОЭ групп проявлялся в меньшей степени, чем у самцов.

Влияние овариоэктомии на угашение условнорефлекторного страха. При угашении реакции страха были обнаружены существенные

различия по времени замирания на звуковые сигналы между самцами, ОЭ и ЛОЭ самками, как при первом сеансе угашения (фактор ПОЛ $F_{2.1030} = 39.83, p = 0.000$), так и во втором ($F_{2.1040} = 51.39, p = 0.000$) (рис. 3 (а), (в)). Взаимодействие факторов ПОЛ \times ГРУППА проявлялось как в первом сеансе угашения ($F_{2.1030} = 2.77, p = 0.049$), так и во втором ($F_{2.1040} = 8.65, p = 0.000$). При этом самки ЛОЭ группы, судя по post-hoc анализу, во время 1 и 2 сеансов угашения замирали меньшее время, чем самцы и ОЭ самки, как в ФИЗ, так и ЛПС группах (рис. 3 (а), (в)). ОЭ самки в ФИЗ группе во время первого и второго сеансов угашения замирали на большее время ($p < 0.05$), чем самцы. ОЭ самки в ЛПС группе во время первого сеанса замирали на такое же время, как самцы, во время второго — на меньшее время, чем самцы ($p < 0.05$) (рис. 3 (а), (в)). Фактор № звука оказывал существенное влияние на время замирания при первом ($F_{9.1030} = 6.8, p = 0.000$) и втором сеансе угашения ($F_{9.1040} = 2.5, p = 0.008$), во втором сеансе наблюдалось взаимодействие факторов ПОЛ \times № звука ($F_{18.1040} = 2.31, p = 0.001$). Анализ динамики угашения показал (рис. 3 (б), (г)), что во время первого сеанса угашения различия по времени замирания между крысами разного пола появлялись преимущественно в конце, после пятого применения звука, а во время второго сеанса могли наблюдаться все время, начиная со второго применения звука. Таким образом, ОЭ самки в процессе угашения реакции условнорефлекторного страха на звук испытывали существенные трудности по сравнению с ЛОЭ самками, и угашение у них проходило значительно медленнее. Данные о более быстром угашении рефлекса у ЛОЭ самок по сравнению с самцами соответствуют ранее полученным данным на неоперированных самках (Брошевицкая и соавт., 2020).

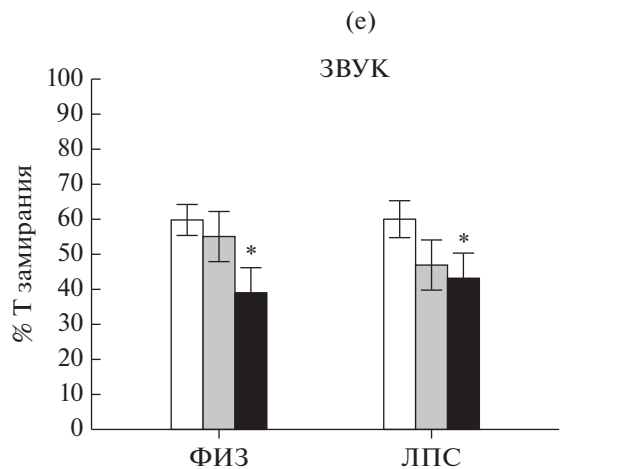
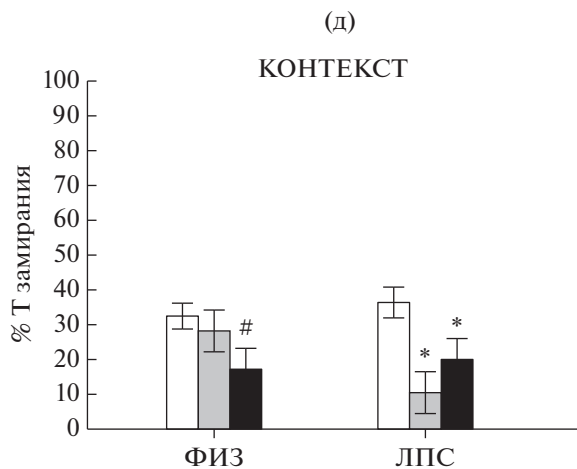
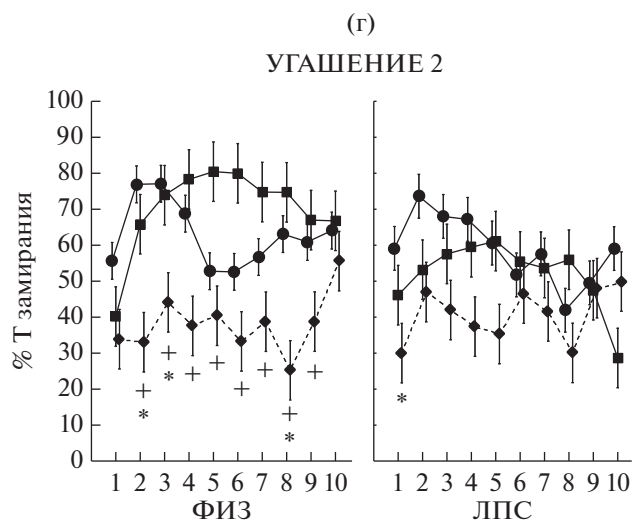
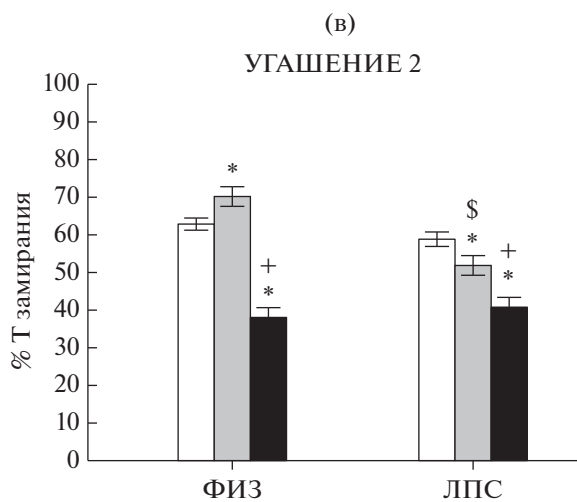
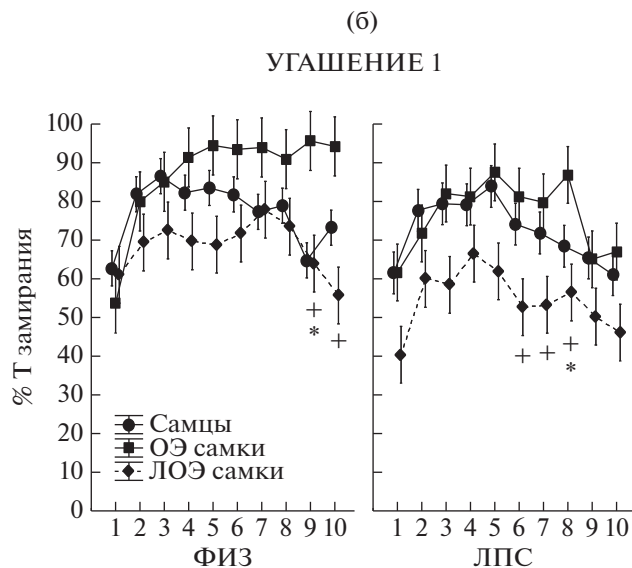
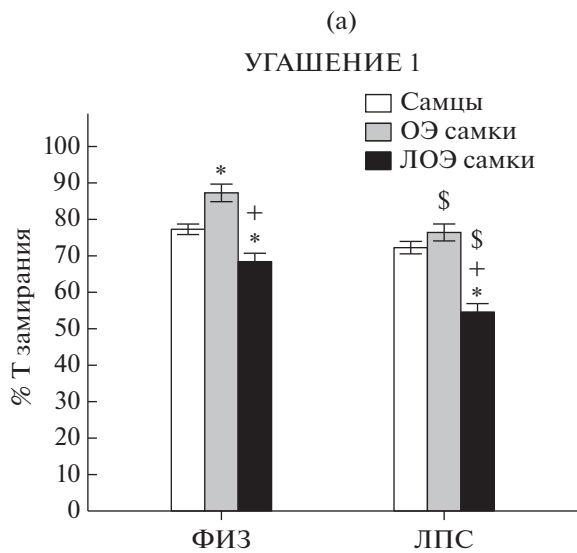
В процессе угашения наблюдались различия между крысами ФИЗ и ЛПС группы (фактор ГРУППА в первом сеансе $F_{1.1030} = 32.80, p = 0.000$, во втором сеансе $F_{1.1040} = 11.43, p = 0.001$). Так, при первом сеансе угашения ОЭ и ЛОЭ самки ЛПС группы замирали меньшее время, чем аналогичные животные ФИЗ группы (рис. 3 (а)), т.е. угашение у них было более успешным. При втором сеансе угашения ОЭ самки ЛПС группы также замирали меньшее время, чем аналогичные животные ФИЗ группы (рис. 3 (в)). Более быстрое угашение рефлекса у самок ЛПС

группы по сравнению с ФИЗ группой отмечалось ранее (Брошевицкая и соавт., 2020).

В Тесте 2 через 24 часа после последнего сеанса угашения фактор ПОЛ оказывал влияние на время замирания в ответ на звук ($F_{2.104} = 4.86, p = 0.009$) и на контекст ($F_{2.104} = 6.88, p = 0.002$), однако, судя по post-hoc анализу, различий между ОЭ и ЛОЭ самками во времени замирания уже не наблюдалось как в ответ на звук (рис. 3 (е)), так и на контекст (рис. 3 (д)). По сравнению с самцами ЛОЭ самки замирали меньше на контекст и на звук, в ФИЗ группе были менее выраженные различия (тенденция), чем в ЛПС группе. Время замирания у ОЭ самок не отличалось от замирания самцов в ответ на звук, в ответ на контекст в ЛПС группе было меньше, чем у самцов. Таким образом, в Тесте 2 различия по уровню замирания между ОЭ и ЛОЭ самками были не выражены в отличие от процесса угашения, значения по замиранию в ответ на звук у ОЭ самок занимали промежуточное положение между самцами и ЛОЭ самками.

Влияние овариоэктомии на обучение в водном лабиринте Морриса. Анализ графиков на рис. 4 (а)–(г) показал, что в начале обучения с 1 по 5 опыты проходило значительное изменение многих анализируемых параметров во всех группах, в конце (6–9 опыт) изменения были менее выраженными, т.е. наблюдался выход на плато. Наличие такой динамики позволило провести анализ по суммарным данным с 6 по 9 опыт (рис. 4 (д)–(з)). В конце обучения наблюдались различия между группами самцов, ОЭ и ЛОЭ самок, что видно как при анализе по отдельным дням (рис. 4 (а)–(г)), так и по суммарным данным (рис. 4 (д)–(з)). В табл. 1 приведены результаты сопоставления групп крыс, различающихся по полу, с 6 по 9 дни с помощью Kruskal–Wallis критерия.

В конце обучения в группе ФИЗ у ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ самками была меньше латентность достижения платформы (рис. 4 (а), (д)), меньше проплываемая дистанция (рис. 4 (б), (е)), больше доля попыток с отысканием платформы (рис. 4 (в), (ж)), ниже процент времени плавания в периферической зоне лабиринта (рис. 4 (г), (з)). По всем этим параметрам ОЭ самки не отличались от самцов. В то же время ЛОЭ самки по сравнению с самцами достигали платформы с большей латентностью (рис. 4 (а), (д)), проплывали большую дистанцию (рис. 4 (б), (е)) и большее время проводили в перифериче-



ской зоне лабиринта (рис. 4 (г), (з)), что соответствует ранее полученным данным о больших трудностях у самок по сравнению с самцами при решении пространственных задач (Зайченко и соавт., 2022). В ФИЗ группе скорость плавания у ОЭ и ЛОЭ самок была меньше, чем у самцов.

В ЛПС группе различия между самцами, ОЭ и ЛОЭ самками были менее выражены (табл. 1). Введение ЛПС в раннем онтогенезе оказало существенное влияние на поведение самцов и ОЭ самок. Ранее наблюдали ухудшение обучения у самцов, но не самок под влиянием раннего провоспалительного стресса (Зайченко и соавт., 2022). У самцов и ОЭ самок ЛПС группы по сравнению с ФИЗ группой была больше латентность достижения платформы (рис. 4 (д)), проплываемая дистанция (рис. 4 (е)) и время нахождения на периферии лабиринта (рис. 4 (з)), у ОЭ самок была меньше доля попыток с отысканием платформы (рис. 4 (ж)). Различия в поведении ОЭ и ЛОЭ самок в группе ЛПС не были обнаружены. Различия в поведении самцов и ЛОЭ самок хотя и сохранялись, но были менее выраженные, чем в группе ФИЗ. У ЛОЭ самок по сравнению с самцами была больше латентность (рис. 4 (д)), больше время нахождения на периферии лабиринта (рис. 4 (з)), меньше доля попыток с отысканием платформы (рис. 4 (ж)). Скорость плавания у ОЭ и ЛОЭ самок была ниже, чем у самцов в группе ЛПС.

Тестирование на десятый день с отсутствующей платформой показало (рис. 5 (а)), что в ФИЗ группе все животные проводили большой процент времени в целевом квадранте (32–40%), различий между группами разного

пола не было обнаружено. В группе ЛПС наблюдались различия между крысами разного пола ($F_{2,45} = 4.69, p = 0.014$). ЛОЭ самки ЛПС группы проводили меньше времени в целевом квадранте, чем самцы ($p < 0.05$). У ОЭ самок в группе ЛПС было меньше время в целевом квадранте по сравнению с группой ФИЗ. Латентность достижения зоны (рис. 5 (б)), где при обучении располагалась платформа, различалась у крыс разного пола (фактор ПОЛ $F_{2,84} = 12.50, p = 0.000$). Кроме того, наблюдалось взаимодействие факторов ПОЛ \times Группа ($F_{2,84} = 3.54, p = 0.033$). В ФИЗ группе у ЛОЭ самок латентность была больше, чем у самцов и ОЭ самок, что соответствует закономерностям, полученным на 6–9 день при обучении. В ЛПС группе у самцов латентность увеличивалась по сравнению самцами ФИЗ группы, различий между полами не наблюдалось.

Таким образом, ОЭ в группе ФИЗ улучшала обучение самок, делая их такими же успешными в решении пространственной задачи, как самцы. Ранний провоспалительный стресс оказывал сходное влияние на самцов и ОЭ самок, ухудшая многие показатели обучения.

Влияние овариоэктомии на рабочую память в лабиринте Морриса. В тесте на рабочую память с ежедневной сменой местоположения платформы различия в проплываемой дистанции и латентности между крысами разного пола наблюдались только в ФИЗ группе (табл. 1). При этом у ЛОЭ крыс значения дистанции и латентности были больше, чем у самцов (рис. 5 (в), (г)) на протяжении всех проб. Значения данных показателей у ОЭ крыс не отличались от самцов. Между ОЭ и

Рис. 3. Влияние овариоэктомии на угашение условнорефлекторного страха. (а) – усредненный процент времени замирания в ответ на звуковые стимулы в первом сеансе угашения, (в) – во втором сеансе. (б) и (г) – процент времени замирания в зависимости от номера звукового стимула в первом и втором сеансах угашения соответственно. (д) – процент времени замирания в ответ на предъявление контекста в Тесте 2, (е) – в ответ на звук в Тесте 2. ОЭ – овариоэктомированные самки, ЛОЭ – ложноовариоэктомированные самки. ФИЗ – группа крыс с введением физиологического раствора в раннем онтогенезе, ЛПС – группа крыс с введением ЛПС. * – статистически значимые различия ($p < 0.05$, Factorial ANOVA, post-hoc анализ) между самцами и самками, # – тенденция ($0.05 \leq p < 0.1$). + – различия между ОЭ и ЛОЭ самками, \$ – различия внутри пола между ФИЗ и ЛПС группами ($p < 0.05$).

Fig. 3. The effect of ovariectomy on the extinction of conditioned fear. (a) – the average percentage of freezing time in response to sound stimuli in the first session of extinction, (b) – in the second session. (b) and (d) – the percentage of freezing time depending on the number of the sound stimulus in the first and second sessions of extinction, respectively. (d) – the percentage of freezing time in response to the presentation of the context in Test 2, (e) – in response to the sound in Test 2. ОЭ – ovariectomized females, ЛОЭ – sham ovariectomized females. ФИЗ – a group of rats with the introduction of saline in early ontogenesis, ЛПС – a group of rats with the introduction of LPS. * – statistically significant differences ($p < 0.05$, Factorial ANOVA, post-hoc analysis) between males and females, # – trend ($0.05 \leq p < 0.1$). + – differences between ОЭ and ЛОЭ females, \$ – differences within sex between ФИЗ and ЛПС groups ($p < 0.05$).

Таблица 1. Сопоставление с помощью теста Kruskal–Wallis различных показателей поведения при поиске скрытой платформы в лабиринте Морриса у самцов, ОЭ и ЛОЭ самок в конце обучения (6–9 опыты) и при тестировании рабочей памяти

Table 1. Comparison of various behavior indicators when searching for a hidden platform in the Morris maze in males, ОЭ and ЛОЭ females at the end of training (6–9 days) and when testing working memory using the Kruskal–Wallis test

	Показатель поведения	Группа ФИЗ	Группа ЛПС	
Обучение (6–9 день)	Латентность	$H(2, n = 400) = 51.22, p = 0.000$	$H(2, n = 384) = 10.94, p = 0.004$	
	Дистанция	$H(2, n = 400) = 47.40, p = 0.000$	–	
	% Т на периферии	$H(2, n = 397) = 85.88, p = 0.000$	$H(2, n = 382) = 20.99, p = 0.000$	
	Отыскание платформы	$H(2, n = 400) = 5.65, p = 0.049$	$H(2, n = 384) = 6.85, p = 0.033$	
	Скорость	$H(2, n = 400) = 32.02, p = 0.000$	$H(2, n = 384) = 10.21, p = 0.006$	
Тестирование рабочей памяти	Дистанция	1 попытка	$H(2, n = 195) = 18.09, p = 0.000$	–
		2 попытка	$H(2, n = 195) = 16.36, p = 0.000$	–
		3 попытка	$H(2, n = 195) = 14.39, p = 0.002$	–
		4 попытка	$H(2, n = 195) = 15.56, p = 0.000$	–
	Латентность	1 попытка	$H(2, n = 195) = 14.01, p = 0.001$	–
		2 попытка	$H(2, n = 195) = 12.93, p = 0.002$	–
		3 попытка	$H(2, n = 195) = 8.42, p = 0.015$	–
		4 попытка	$H(2, n = 195) = 9.44, p = 0.009$	–

Примечание: прочерк “–” статистически незначимые различия между крысами разного пола.
Note: dash “–” statistically insignificant differences between rats of different sexes.

ЛОЭ самками различия наблюдались только при первых попытках, у ОЭ самок дистанция и латентность были меньше, чем у ЛОЭ самок. К четвертой попытке различия между ОЭ и ЛОЭ самками исчезали, все самки успешно находили платформу с небольшой латентностью. В ЛПС группе различий между крысами разного пола не наблюдалось, у всех животных к 4 попытке сокращались дистанция и латентность. О сохранной рабочей памяти, как известно, свидетельствует градиент падения показателей от предыдущей попытки к последующей, наиболее важен градиент

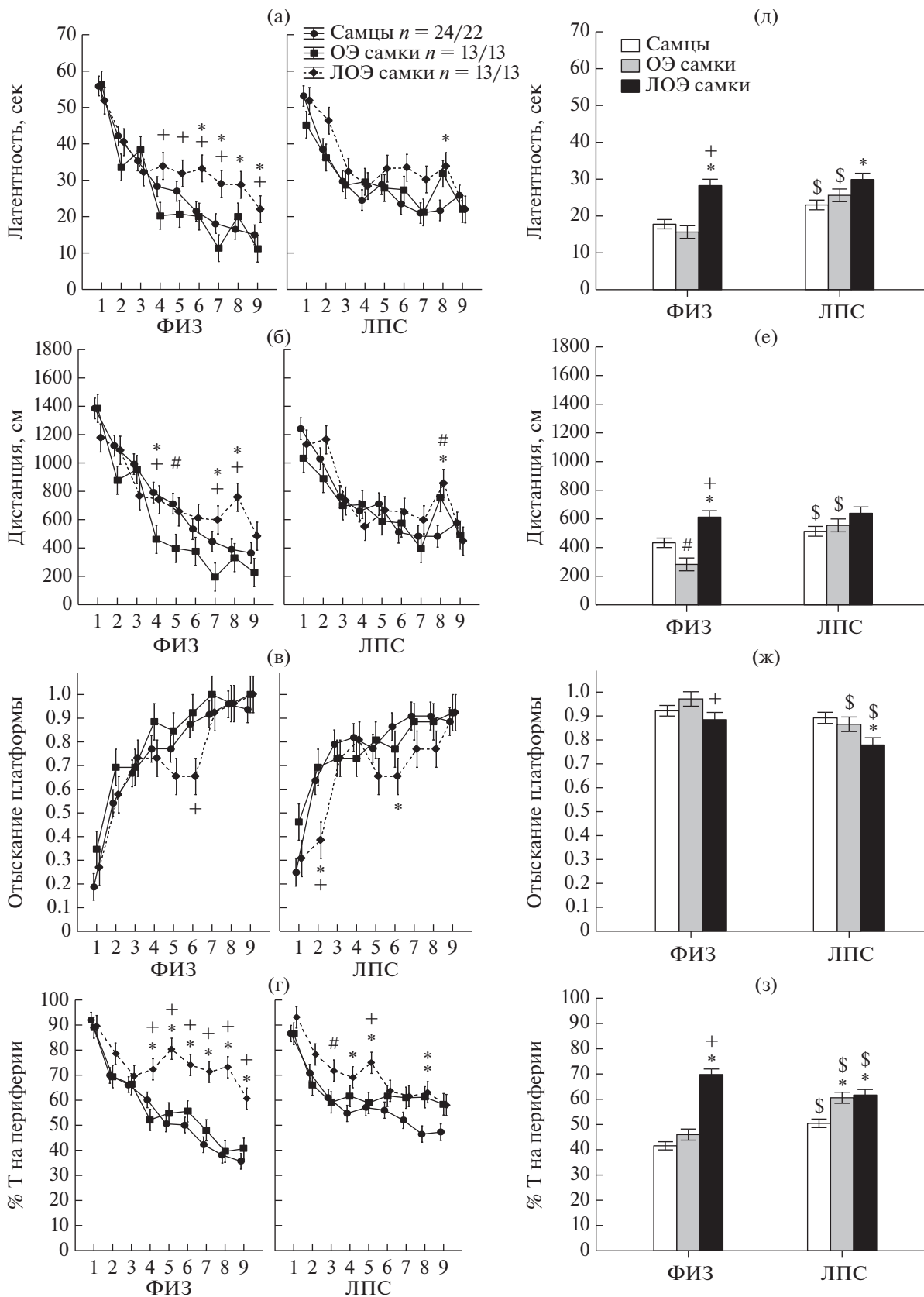
при переходе от первой ко второй попытке. Поскольку градиенты не отличались у ОЭ и ЛОЭ самок, можно заключить, что ОЭ не повлияла на рабочую память. Большая латентность и дистанция у ЛОЭ самок на первых попытках может быть связана с преобладающей у них стратегией поиска платформы на периферии лабиринта.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В наших опытах ОЭ в возрасте 35 дней вызывала существенное увеличение массы тела

Рис. 4. Влияние овариэктоми на обучение крыс в водном лабиринте Морриса. (а)–(г) – изменение различных показателей поведения в зависимости от дня обучения. (д)–(з) – усредненные показатели поведения крыс в конце обучения (6–9 день). По оси абсцисс на (а)–(г) – день обучения, группа крыс; на (д)–(з) – группа крыс. ОЭ – овариэктомированные самки, ЛОЭ – ложноовариэктомированные самки. ФИЗ – группа крыс с введением физиологического раствора в раннем онтогенезе, ЛПС – группа крыс с введением ЛПС. n – число крыс в группе ФИЗ/ЛПС. * – статистически значимые различия между самцами и самками, + – различия между ОЭ и ЛОЭ самками ($p < 0.05$ Kruskal–Wallis критерий, Multiple comparison of mean ranks for all groups). \$ – различия внутри пола между ФИЗ и ЛПС группами ($p < 0.05$, Mann–Whitney U -критерий).

Fig. 4. The effect of ovariectomy on the training of rats in the Morris water maze. (a)–(g) – changes in various indicators of behavior depending on the day of training. (d)–(z) – average indicators of rat behavior at the end of training (6–9 days). On the abscissa axis on (a)–(g) – day of training, a group of rats; on (d)–(z) – a group of rats. ОЭ – ovariectomized females, ЛОЭ – sham ovariectomized females. ФИЗ – a group of rats with the introduction of saline in early ontogenesis, ЛПС – a group of rats with the introduction of ЛПС. n – the number of rats in the ФИЗ/ЛПС group. * – statistically significant differences between males and females, + – differences between ОЭ and ЛОЭ females ($p < 0.05$ Kruskal–Wallis test, Multiple comparison of mean ranks for all groups). \$ – differences within gender between ФИЗ and ЛПС groups ($p < 0.05$, Mann–Whitney U test).



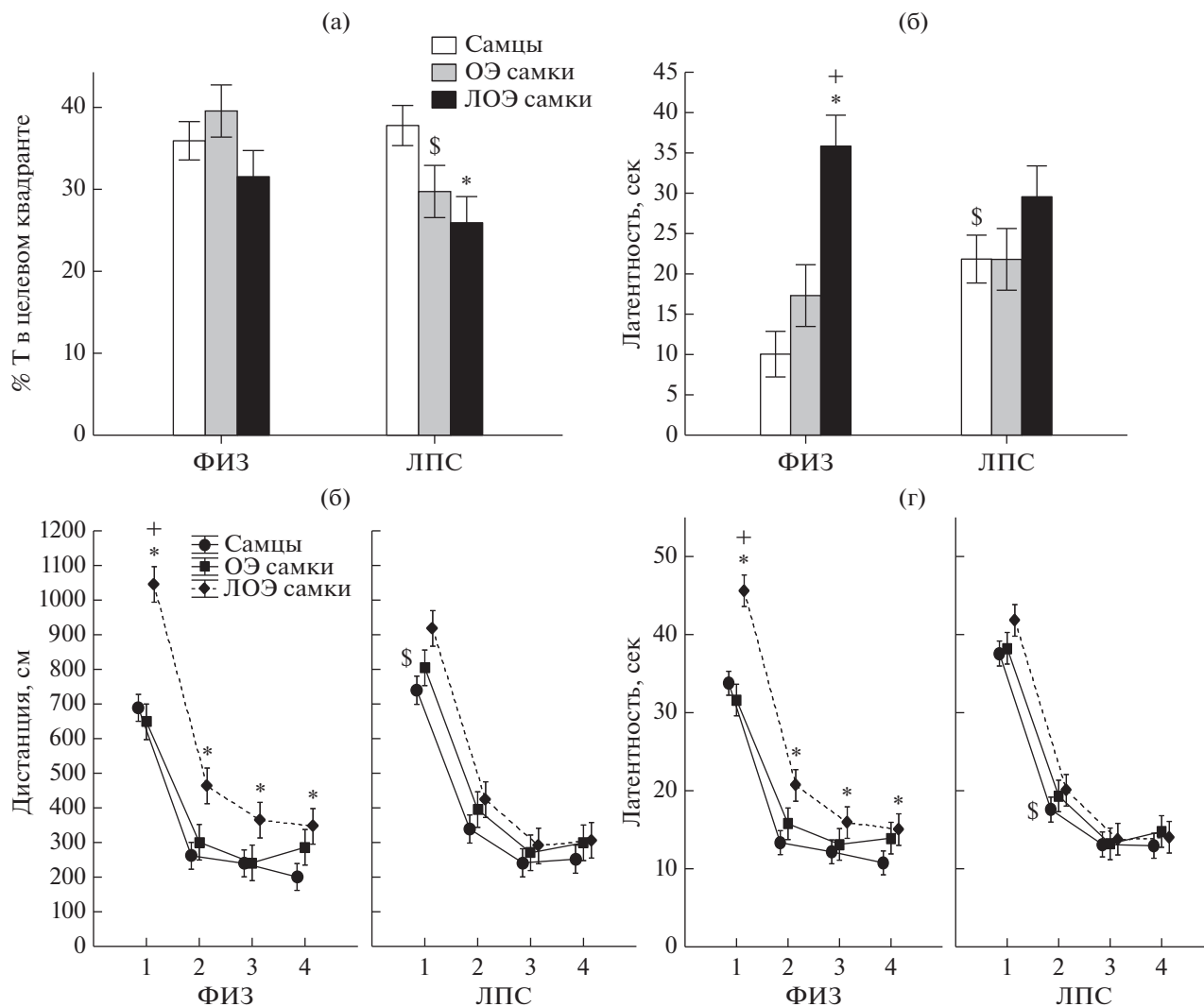


Рис. 5. Влияние овариоэктоми на показатели поведения в тесте на 10 день с убранной платформой (а), (б) и при тестировании на рабочую память в экспериментах с ежедневной сменой местоположения платформы (в), (г). По оси абсцисс на (а), (б) – группа крыс, на (в), (г) – номер попытки. По оси ординат на (в), (г) – показатель поведения на данной попытке, усредненный по четырем дням тестирования. ОЭ – овариоэктомированные самки, ЛОЭ – ложноовариоэктомированные самки. ФИЗ – группа крыс с введением физиологического раствора в раннем онтогенезе, ЛПС – группа крыс с введением ЛПС. * – статистически значимые различия между самцами и самками, + – различия между ОЭ и ЛОЭ самками, \$ – различия внутри пола между ФИЗ и ЛПС группами ($p < 0.05$, на (а) и (б) – Factorial ANOVA, post-hoc анализ, на (в) и (г) – Kruskal-Wallis критерий, Multiple comparison of mean ranks for all groups, Mann-Whitney U -критерий).

Fig. 5. The effect of ovariectomy on behavior indicators in the test on day 10 with the platform removed (а), (б) and when testing for working memory in experiments with daily change of the platform location (в), (г). On the abscissa axis on (а), (б) – a group of rats, on (в), (г) – the number of attempts. On the ordinate axis by (в), (г) – an indicator of behavior on this attempt, averaged over four days of testing. ОЭ – ovariectomized females, ЛОЭ – sham ovariectomized females. ФИЗ – a group of rats with the introduction of saline in early ontogeny, ЛПС – a group of rats with the introduction of LPS. * – statistically significant differences between males and females, + – differences between ОЭ and ЛОЭ females, \$ – differences within sex between ФИЗ and ЛПС groups ($p < 0.05$, on (а) and (б) Factorial ANOVA, post-hoc analysis, on (в) and (г) – Kruskal-Wallis test, Multiple comparison of mean ranks for all groups, Mann-Whitney U test).

крыс по сравнению с ЛОЭ животными. В три месяца вес ОЭ самок занимал промежуточное положение между весом самцов и ЛОЭ самок. Эти результаты полностью согласуются

с данными литературы (Ge et al., 2020; Khayum et al., 2020), которые свидетельствуют о тормозном влиянии эстрогенов на прирост массы тела самок. Данные об изменении

веса тела после ОЭ могут служить подтверждением успешности проведенной операции по удалению яичников.

ОЭ оказывала разное влияние на поведение крыс в двух экспериментальных задачах — при выработке и угашении условнорефлекторного страха и при обучении в водном лабиринте поиску скрытой платформы. При выработке условнорефлекторного страха на контекст и сигнал только в группе ЛПС наблюдались трудности в процессе обучения у ОЭ самок по сравнению с группой ЛОЭ, в тесте через 24 часа различия исчезали, что может свидетельствовать о сохранности процесса консолидации памяти. Полученные данные о сходном проявлении страха в тесте 1 у ОЭ и ЛОЭ самок согласуются с данными литературы об отсутствии различий по уровню замирания в ответ на контекст и сигнал у ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ (McDermott et al., 2015) или интактными самками на стадии эструса-проэструса (Kashefi, Rashidy-Pour, 2014). В другой модели условнорефлекторного страха со стержнем, через который наносились электрокожные раздражения, можно было наблюдать множественные проявления страха, включающие в себя не только замирание, но и уменьшение времени нахождения около стержня и числа контактов с ним, закапывания стержня и др. (Gervais et al., 2014). При этом после обучения ОЭ самки показали меньшее проявление страха на сигнал, чем контрольные самки. В нашей работе при предъявлении контекста как ОЭ, так и ЛОЭ самки замирали меньше, чем самцы, что согласуется с ранее полученными данными о половых различиях в проявлении страха на контекст (Maren et al., 1994; Daviu et al., 2014; Colon et al., 2018). Время замирания при действии звука не отличалось у самцов и самок. Меньшее время замирания на контекст связано, по-видимому, с меньшим уровнем тревожности у самок, чем у самцов. Проведенный ранее корреляционный анализ обнаружил связь между уровнем тревожности и временем замирания на контекст после обучения (Павлова и соавт., 2015). ОЭ, осуществляемая в подростковом возрасте, не приводила к увеличению уровня тревожности в наших опытах (Павлова и соавт., 2022).

Наибольшее влияние ОЭ оказала на угашение условнорефлекторного страха. При этом время замирания в процессе угашения у самок ОЭ группы было больше, чем у ЛОЭ группы, самки ЛПС группы угашали быст-

рее, чем самки ФИЗ группы. Как было ранее показано, существуют половые различия в угашении страха, у самок угашение протекает гораздо быстрее, чем у самцов (Павлова и соавт., 2020; Daviu et al., 2014), хотя у самок возможно и самопроизвольное восстановление страха (Matsuda et al., 2015; Park et al., 2017). Наши данные о большем времени замирания у ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ самками в процессе угашения подтверждают данные литературы о дефиците угашения страха у ОЭ крыс по сравнению с интактными самками на стадии проэструса (Parrish et al., 2019) или по сравнению с ложнооперированными самками (Gupta et al., 2001). Кроме того, известно, что введение ОЭ самкам эстрадиола облегчало угашение и способствовало консолидации памяти об угашении (Zeidan et al., 2011; Chang et al., 2009; Graham, Scott, 2018; Graham, Daher, 2016). Большую роль в эффектах эстрадиола на угашение страха играют бета-рецепторы эстрогена, но не альфа-рецепторы, что было показано с введением агонистов данных рецепторов (Chang et al., 2009). Угашению может способствовать не только эстроген, но и прогестерон, вырабатываемый в яичниках. Инъекция прогестерона перед угашением страха самкам во время стадии метэструса (низкий уровень эстрогена и прогестерона) способствовала консолидации памяти об угашении (Milad et al., 2009), впоследствии было показано, что эффект прогестерона на угашение сильно зависит от временных интервалов введения (Graham, Daher, 2016). Полученные нами данные о замедлении угашения условнорефлекторного страха у ОЭ самок могут, по-видимому, объяснить увеличение у женщин в постменопаузе числа посттравматических стрессовых расстройств, при которых наблюдаются существенные трудности с угашением страха.

Относительно механизма действия эстрадиола при ускорении угашения известно следующее. Большая роль отводится NMDA рецепторам глутамата, активация которых необходима для улучшения функциональной пластичности. Введение антагониста NMDA рецептора (MK801) блокировало ускорение угашения страха после системного введения эстрадиола у ОЭ крыс, а введение агониста (D-циклосерина) способствовало угашению страха у ОЭ крыс, подобно действию эстрадиола (Graham, Scott, 2018). Показано, что высокий эндогенный уровень эстрадиола или активация бета-рецепторов к эстрогену улуч-

шает глутаматергическую передачу и синаптическую пластичность в инфраламбической области медиальной префронтальной коры, в структуре, имеющей большое значение для выработки и консолидации памяти об угашения страха (Galvin, Ninan, 2014). Согласно современным представлениям о механизмах угашения страха, проекции нейронов инфраламбической коры, оканчивающиеся на тормозных вставочных нейронах миндалины, способны подавлять активность в центральной миндалине и уменьшать, таким образом, проявления страха при угашении (Cover et al., 2014). О том, что эстрадиол способен менять активность вентромедиальной префронтальной коры, говорят и другие факты. Так, введение агониста бета-рецепторов эстрогена после выработки угашения способствовало консолидации памяти об угашении и увеличивало экспрессию *c-Fos* генов в вентромедиальной префронтальной коре и снижало экспрессию данных генов в миндалине (Zeidan et al., 2011). На женщинах с помощью магнитно-резонансного сканера было показано, что при высоком эндогенном уровне эстрадиола наблюдается активация префронтальной коры и высокая скорость угашения страха (Zeidan et al., 2011). Кроме того, эстроген способен оказывать влияние на активность нейронов латерального и базального ядра миндалины. Во время стадии проэструс, когда наблюдается наиболее высокий уровень эстрогена и наибольшая скорость угашения страха на сигнал, у нейронов латерального ядра наблюдался сдвиг возбуждительно-тормозного баланса в сторону тормозных реакций (Blume et al., 2017).

ОЭ оказала значительное влияние на обучение крыс в водном лабиринте Морриса в наших опытах, причем влияние отличалось в группах ФИЗ и ЛПС. В лабиринте Морриса проявились половые различия в обучении у самцов и ЛОЭ самок из ФИЗ группы, что подтвердило данные, ранее полученные на самцах и интактных самках (Зайченко и соавт., 2022; Snihur et al., 2008). ЛОЭ самки из ФИЗ группы испытывали трудности при обучении, латентность достижения платформы и проплываемая дистанция у них были больше, чем у самцов, для них даже в конце обучения была более характерна стратегия поиска платформы около стенок лабиринта (тигмотаксис). ОЭ самки из ФИЗ группы отличались от ЛОЭ самок, и были также успешны как самцы, т.е. ОЭ облегчила обучение самок

в ФИЗ группе. Как известно, доминирующий тигмотаксис больше проявляется у самок и характерен для эгоцентрической стратегии поиска платформы, которая основана на запоминании траектории движения и ориентации на внутрिलाбиринтные стимулы (Koss, Frick, 2017). Аллоцентрическая стратегия, более характерная для самцов, основана на ориентации по внешним стимулам, расположенным вне бассейна. Можно предположить, что большая успешность ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ самками была связана с тем, что ОЭ самки поменяли стратегию поиска платформы, тигмотаксис у ОЭ самок был менее выражен, чем у ЛОЭ животных. Эти данные подчеркивают роль эстрогенов в выборе стратегии поиска платформы в водном лабиринте Морриса.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии ОЭ на пространственное обучение. Ранее после ОЭ либо не наблюдали изменений в обучении в лабиринте Морриса (Tao et al., 2020; Simpkins et al., 1997; Li et al., 2014), либо видели ухудшение обучения (Sarkaki et al., 2008; Monteiro et al., 2005; Feng et al., 2004) и дефицит пространственной памяти в тесте с убранной платформой (Simpkins et al., 1997), либо ухудшение рабочей памяти в тесте с ежедневной перестановкой платформы (Tao et al., 2020). В меньшем числе работ, как и в наших опытах, наблюдали более успешное обучение в лабиринте Морриса ОЭ самок по сравнению с интактными животными (Daniel et al., 1999; Chesler, Juraska, 2000). Подтверждают наши результаты о положительном влиянии ОЭ на пространственное обучение данные литературы о том, что введение эстрадиола ОЭ самкам приводит к ухудшению обучения в лабиринте Морриса (Snihur et al., 2008; Daniel, Lee, 2004). Ухудшение обучения в пространственной задаче наблюдали также при совместном введении эстрогена и прогестерона ОЭ самкам (Chesler, Juraska, 2000). Эстроген, как известно, оказывает в целом положительное влияние на функционирование гиппокампа, ключевой структуры для пространственного обучения. Эстрадиол влияет на пластичность нейронов и нейрогенез в гиппокампе, которые связаны с гиппокамп-зависимым обучением и памятью (Cover et al., 2014). Эстрадиол увеличивает плотность синапсов и шипиков в поле CA1 гиппокампа и увеличивает длительную потенциацию. Введение эстрогена приводит к увеличению числа возбуждительно-

ных синапсов на дендритах пирамидных клеток поля СА1 гиппокампа и уменьшению объема глиальных клеток (Chesler, Juraska, 2000). При повышенном уровне эстрогена увеличивается индукция длительной потенциации в поле СА1 в ответ на стимуляцию коллатералей Шаффера. Негативное влияние эстрогенов на выполнение пространственной задачи в литературе связывают с влиянием гормонов на внегиппокампальные структуры, либо со слишком высокой синаптической активностью собственно гиппокампа (Chesler, Juraska, 2000; Daniel et al., 1999).

В группе ЛПС, судя по нашим данным, ухудшалось обучение в лабиринте Морриса не только у самцов, но и ОЭ самок. У этих крыс по сравнению с ФИЗ группой была больше латентность достижения платформы и дистанция, а также время плавания на периферии лабиринта. Ранее ухудшение обучения в лабиринте Морриса после раннего провоспалительного стресса наблюдали только у самцов, но не у интактных самок (Зайченко и соавт., 2022). Ухудшение гиппокамп-зависимого пространственного обучения и долгосрочной памяти в водном лабиринте Морриса у ЛПС группы может быть связано с нарушениями функции гиппокампа за счет развития нейровоспалительного процесса, который подавляет нейротрофическую функцию факторов роста (BDNF и других) и нейрогенез (Gulyaeva, 2019; Григорьян и др., 2014). Дефицит BDNF и ослабленный нейрогенез способствуют уменьшению числа клеток гиппокампа. При этом вызываются пластические перестройки в виде уменьшения шипикового аппарата, длины и ветвления дендритного дерева. Влияние ЛПС на пластические перестройки в гиппокампе может приводить к ухудшению обучения в лабиринте Морриса. На переживающих срезах гиппокампа в поле СА1 крыс 17–33-дневного возраста после неонатального введения ЛПС был обнаружен дефицит длительной потенциации, что авторы связывают с ослаблением афферентного притока к нейронам гиппокампа (Kudryashova et al., 2019). В другой работе у крыс самцов, получавших ЛПС, также происходило значительное уменьшение длительной потенциации гиппокампа (Zubareva et al., 2020). При этом авторы связывают эти изменения с разной экспрессией субъединиц AMPA- и NMDA-рецепторов.

ЛПС практически не ухудшал обучение у ЛОЭ самок, по-видимому, из-за того, что

эстроген, выделяющийся из сохранных яичников, выполнял защитную роль при развитии нейровоспалительного процесса. Известно, что эстрогены способны оказывать противовоспалительное влияние, ускоряя протекание воспалительного процесса в сторону его деактивации, большая роль при этом отводится противовоспалительному IL-4 (Villa et al., 2015). Эстрогены также могут затормозить выработку провоспалительных цитокинов (Najjar et al., 2018).

Тестирование на рабочую память с ежедневной сменой местоположения платформы в нашей работе не выявило серьезных нарушений обучения у ОЭ самок по сравнению с ЛОЭ самками. Большая дистанция и латентность достижения платформы была характерна для ЛОЭ самок по сравнению с ОЭ самками на первых попытках, на последующих попытках различия исчезали. Возможно, к увеличению дистанции и латентности у ЛОЭ самок приводила доминирующая стратегия поиска платформы на периферии лабиринта.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об уменьшении половых различий между самцами и ОЭ самками как при угашении условнорефлекторного страха, так и при обучении в пространственной задаче. Ранний провоспалительный стресс оказывал влияние сходным образом на самцов и ОЭ самок, что наиболее четко видно при обучении в лабиринте Морриса.

ВЫВОДЫ

1. ОЭ, проведенная в подростковом возрасте (35 дней), приводила к увеличению веса взрослых самок на 20.6–21.8% по сравнению с ЛОЭ самками.
2. ОЭ у крыс после раннего провоспалительного стресса затрудняла выработку условнорефлекторного страха на звук. Однако в тесте через 24 часа после обучения не наблюдалось различий в уровне замирания у ОЭ и ЛОЭ самок. У крыс ФИЗ группы обучения не менялось после ОЭ.
3. ОЭ замедляла угашение условнорефлекторного страха на звук по сравнению с ЛОЭ самками у крыс ЛПС и ФИЗ групп.
4. Контрольные самки ФИЗ группы после ОЭ успешнее обучались поиску скрытой платформы в лабиринте Морриса по сравнению с ЛОЭ самками, при этом у них было меньше время плавания на периферии лаби-

ринта, меньше дистанция и латентный период нахождения платформы. У ОЭ самок в ФИЗ группе уменьшались половые различия с самцами в обучении. Ранний провоспалительный стресс оказывал существенное влияние на ОЭ самок и самцов, затрудняя обучение в лабиринте Морриса, что проявлялось в увеличении латентности, дистанции и времени плавания на периферии лабиринта.

5. Не было выявлено влияния ОЭ на рабочую память крыс в ФИЗ и ЛПС группах в тесте с ежедневной сменой местоположения платформы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Григорьян Г.А. Половые различия в оборонительном поведении взрослых крыс в ответ на ранний нейровоспалительный стресс. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П.Павлова. 2020.70(2): 261–278.
- Григорьян Г.А. Овариоэктомию как модель тревожно-депрессивных расстройств. Нейрохимия. 2022. 39(1): 1–14.
- Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, и нейротрофических факторов в генезе депрессивных расстройств. Успехи физ. наук. 2014. 44(2): 3–20.
- Зайченко М.И., Шаркова А.В., Павлова И.В., Григорьян Г.А. Половые различия во влиянии раннего провоспалительного стресса на обучение и память взрослых крыс в водном лабиринте Морриса. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72(2): 222–238.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В. Половые различия в тревожности и оборонительном поведении крыс Вистар. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2020. 70(2): 243–258.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Влияние овариоэктомию на тревожно-депрессивное поведение самок крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72(2): 277–292.
- Павлова И.В., Рысакова М.П. Проявление тревожности крыс Вистар при выработке условнорефлекторного страха. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2015. 65(6): 720–734.
- Azizi-Malekabadi H., Hosseini M., Pourganji M., Zabihhi H., Saeedjalali M., Anaieigoudari A. Deletion of ovarian hormones induces a sickness behavior in rats comparable to the effect of lipopolysaccharide. Neurol. Res. Int. 2015.627642.
- Blume S.R., Freedberg M., Vantrease J.E., Chan R., Padival M., Record M.J., DeJoseph M.R., Urban J.H., Rosenkranz J.A. Sex- and estrus-dependent differences in rat basolateral amygdala. J. Neurosci. 2017. 37(44): 10567–10586.
- Chang Y.J., Yang C.H., Liang Y.C., Yeh C.M., Huang C.C., Hsu K.S. Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear extinction in rats through estrogen receptor beta. Hippocampus. 2009. 19(11): 1142–1150.
- Chesler E.J., Juraska J.M. Acute administration of estrogen and progesterone impairs the acquisition of the spatial morris water maze in ovariectomized rats. Horm. Behav. 2000. 38(4): 234–242.
- Colon L., Odynocki N., Santarelli A., Poulos A.M. Sexual differentiation of contextual fear responses. Learn. Mem. 2018. 25(5): 230–240.
- Cover K.K., Maeng L.Y., Lebrón-Milad K., Milad M.R. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. Transl. Psychiatry. 2014. 4(8): e422.
- Daniel J.M., Lee C.D. Estrogen replacement in ovariectomized rats affects strategy selection in the Morris water maze. Neurobiol. Learn Mem. 2004. 82(2): 142–149.
- Daniel J.M., Roberts S.L., Dohanich G.P. Effects of ovarian hormones and environment on radial maze and water maze performance of female rats. Physiol. Behav. 1999. 66: 11–20.
- Daviu N., Andero R., Armario A., Nadal R. Sex differences in the behavioral and hypothalamic-pituitary-adrenal response to contextual fear conditioning in rats. Horm. Behav. 2014. 66(5): 713–723.
- Feng Z., Cheng Y., Zhang J. Long-term effects of melatonin or 17 beta-estradiol on improving spatial memory performance in cognitively impaired, ovariectomized adult rats. J. Pineal. Res. 2004. 37(3): 198–206.
- Galvin C., Ninan I. Regulation of the mouse medial prefrontal cortical synapses by endogenous estradiol. Neuropsychopharmacology. 2014. 39: 2086–2094.
- Ge F., Yang H., Lu W., Shi H., Chen Q., Luo Y., Liu L., Yan J. Ovariectomy induces microglial cell activation and inflammatory response in rat prefrontal cortices to accelerate the chronic unpredictable stress-mediated anxiety and depression. Biomed. Res. Int. 2020. 2020: 3609758.
- Gervais N.J., Jacob S., Brake W.G., Mumby D.G. Modulatory effect of 17- β estradiol on performance of ovariectomized rats on the Shock-Probe test. Physiol. Behav. 2014. 131: 129–135.
- Graham B.M., Daher M. Estradiol and progesterone have opposing roles in the regulation of fear extinction in female rats. Neuropsychopharmacology. 2016. 41(3): 774–780.

- Graham B.M., Scott E.* Effects of systemic estradiol on fear extinction in female rats are dependent on interactions between dose, estrous phase, and endogenous estradiol levels. *Horm. Behav.* 2018. 97: 67–74.
- Gulyaeva N.V.* Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage. *Neurochem. Res.* 2019. 44(6): 1306–1322.
- Gupta R.R., Sen S., Diepenhorst L.L., Rudick C.N., Maren S.* Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear conditioning and hippocampal long-term potentiation (LTP) in rats(1). *Brain Res.* 2001. 888(2): 356–365.
- Iwasa T., Matsuzaki T., Tungalagsuvd A., Munkhzaya M., Kawami T., Kato T., Kuwahara A., Yasui T., Irahara M.* Effects of ovariectomy on the inflammatory responses of female rats to the central injection of lipopolysaccharide. *J. Neuroimmunol.* 2014a. 277(1–2): 50–56.
- Karisetty B.C., Maitra S., Wahul A.B., Musalamadugu A., Khandelwal N., Guntupalli S., Garikapati R., Jhansyranani T., Kumar A., Chakravarty S.* Differential effect of chronic stress on mouse hippocampal memory and affective behavior: Role of major ovarian hormones. *Behav. Brain Res.* 2017. 318: 36–44.
- Kashefi A., Rashidy-Pour A.* Effects of corticosterone on contextual fear consolidation in intact and ovariectomized female rats. *Neurobiol. Learn Mem.* 2014. 114: 236–241.
- Khaleghi M., Rajizadeh M.A., Bashiri H., Kohlmeier K.A., Mohammadi F., Khaksari M., Shabani M.* Estrogen attenuates physical and psychological stress-induced cognitive impairments in ovariectomized rats. *Brain Behav.* 2021. 11(5): e02139.
- Khayum M.A., Moraga-Amaro R., Buwalda B., Koole M., den Boer J.A., Dierckx R.A.J.O., Doorduyn J., de Vries E.F.* Ovariectomy-induced depressive-like behavior and brain glucose metabolism changes in female rats are not affected by chronic mild stress. *J. Psychoneuroendocrinology.* 2020. 115: 104610.
- Koss W.A., Frick K.M.* Sex differences in hippocampal function. *Journal of Neuroscience Research.* 2017. 95: 539–562.
- Kudryashova I.V., Tishkina A.O., Gulyaeva N.V.* Neonatal proinflammatory stress and deficit of induction of long-term potentiation in the hippocampus in rats: gender differences. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2019. 49(9): 1118–1126.
- Li L.H., Wang Z.C., Yu J., Zhang Y.Q.* Ovariectomy results in variable changes in nociception, mood and depression in adult female rats. *PLoS One.* 2014. 9(4): e94312.
- Maren S., De Oca B., Fanselow M.S.* Sex differences in hippocampal long-term, potentiation (LTP) and Pavlovian fear conditioning in rats: positive correlation between LTP and contextual learning. *Brain. Res.* 1994. 661(1–2): 25–34.
- Matsuda S., Matsuzawa D., Ishii D., Tomizawa H., Sutoh C., Shimizu E.* Sex differences in fear extinction and involvements of extracellular signal-regulated kinase (ERK). *Neurobiol. Learn Mem.* 2015. 123: 117–124.
- McDermott C.M., Liu D., Ade C., Schrader L.A.* Estradiol replacement enhances fear memory formation, impairs extinction and reduces COMT expression levels in the hippocampus of ovariectomized female mice. *Neurobiol. Learn Mem.* 2015. 118: 167–177.
- Milad M.R., Igoe S.A., Lebron-Milad K., Novales J.E.* Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. *Neuroscience.* 2009. 164: 887–895.
- Mirshekar M., Abrari K., Goudarzi I., Rashidy-Pour A.* Systemic administrations of β -estradiol alleviate both conditioned and sensitized fear responses in an ovariectomized rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol. Learn Mem.* 2013. 102: 12–19.
- Monteiro S.C., Matté C., Bavaresco C.S., Netto C.A., Wyse A.T.S.* Vitamins E and C pretreatment prevents ovariectomy-induced memory deficits in water maze. *Neurobiol. Learn Mem.* 2005. 84(3): 192–199.
- Najjar F., Ahmad M., Lagace D., Leenen F.H.H.* Sex differences in depression-like behavior and neuroinflammation in rats post-MI: role of estrogens. *Am.J.Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. 315(5): H1159–H1173.
- Park C.H.J., Ganella D.E., Kim J.H.* Juvenile female rats, but not male rats, show renewal, reinstatement, and spontaneous recovery following extinction of conditioned fear. *Learn. Mem.* 2017. 24(12): 630–636.
- Parrish J.N., Bertholomey M.L., Pang H.W., Speth R.C., Torregrossa M.M.* Estradiol modulation of the renin-angiotensin system and the regulation of fear extinction. *Transl. Psychiatry.* 2019. 9(1): 36.
- Puga-Olguín A., Rodríguez-Landa J.F., Rovirosa-Hernández M.J., Germán-Ponciano L.J., Caba M., Meza E., Guillén-Ruiz G., Olmos-Vázquez O.J.* Long-term ovariectomy increases anxiety- and despair-like behaviors associated with lower Fos immunoreactivity in the lateral septal nucleus in rats. *Behav. Brain Res.* 2019. 360: 185–195.
- Sarkaki A., Amani R., Badavi M., Safahani M., Aligholi H.* Effect of ovariectomy on reference memory version of Morris water maze in young adult rats. *Iran. Biomed. J.* 2008. 12(2): 123–128.
- Simpkins J.W., Green P.S., Gridley K.E., Singh M., de Fiebre N.C., Rajakumar G.* Role of estrogen replace-

- ment therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* 1997. 103(3A): 19S–25S.
- Snihur A.W.K., Hampson E., Cain D.P.* Estradiol and corticosterone independently impair spatial navigation in the Morris water maze in adult female rats. *Behav. Brain Res.* 2008. 187(1): 56–66.
- Takuma K., Mizoguchi H., Funatsu Y., Hoshina Y., Himeno Y., Fukuzaki E., Kitahara Y., Arai S., Ibi D., Kamei H., Matsuda T., Koike K., Inoue M., Nagai T., Yamada K.* Combination of chronic stress and ovariectomy causes conditioned fear memory deficits and hippocampal cholinergic neuronal loss in mice. *Neuroscience.* 2012. 207: 261–273.
- Takuma K., Mizoguchi H., Funatsu Y., Kitahara Y., Ibi D., Kamei H., Matsuda T., Koike K., Inoue M., Nagai T., Yamada K.* Placental extract improves hippocampal neuronal loss and fear memory impairment resulting from chronic restraint stress in ovariectomized mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2012. 120(2): 89–97.
- Tao X., Yan M., Wang L., Zhou Y., Wang Z., Xia T., Liu X., Pan R., Chang Q.* Effects of estrogen deprivation on memory and expression of related proteins in ovariectomized mice. *Ann. Transl. Med.* 2020. 8(6): 356.
- Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A.* Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocrin. Rev.* 2016. 37(4): 372–402.
- Wang Y., Xu Y., Sheng H., Ni X., Lu J.* Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. *Behav. Brain Res.* 2016. 307: 18–24.
- Wu B., Song Q., Zhang Y., Wang C., Yang M., Zhang J., Han W., Jiang P.* Antidepressant activity of ω -3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: role of neuroinflammation and microglial polarization. *Lipids Health Dis.* 2020. 19(1): 4.
- Zeidan M.A., Igoe S.A., Linnman C., Vitalo A., Levine J.B., Klibanski A., Goldstein J.M., Milad M.R.* Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biological Psychiatry.* 2011. 70: 920–927.
- Zubareva O.E., Postnikova T.Y., Grifluk A.V., Schwarz A.P., Smolensky I.V., Karepanov A.A., Vasilev D.S., Veniaminova E.A., Rotov A.Y., Kalemenev S.V., Zaitsev A.V.* Exposure to bacterial lipopolysaccharide in early life affects the expression of ionotropic glutamate receptor genes and is accompanied by disturbances in long-term potentiation and cognitive functions in young rats. *Brain Behav. Immun.* 2020. 90: 3–15.

THE EFFECT OF OVARIECTOMY ON THE LEARNING OF RATS IN NORMAL AND AFTER EARLY PROINFLAMMATORY STRESS

I. V. Pavlova^{a, #}, M. I. Zaichenko^a, N. D. Broshevitskaya^a, V. V. Sidorina^a,
A. V. Sharkova^a, and G. A. Grigoryan^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: pavlovmf@mail.ru*

The effects of ovariectomy (OE) of females aged 35 days on acquisition and extinction of a conditioned fear and learning in the Morris water maze in adult rats were studied. The behavior of OE females was compared with that of males and sham operated females. The effects of ovariectomy were compared between a group of animals that received the early proinflammatory stress (the bacterial lipopolysaccharide on the 3rd and 5th postnatal days, LPS group) and a control group that received administration of saline (SAL group). The OE partly hindered the development of conditioned fear to sound in the LPS group and slowed down the extinction of fear in both the SAL and LPS groups compared to the sham operated females. The ovariectomy in the SAL group improved acquisition in the Morris water maze of females compared to sham operated females, making them as successful in solving the spatial problem as males. The early pro-inflammatory stress had a similar effect on both males and OE females and impaired many learning indexes in the Morris water maze. The OE did not affect the working memory in testing with a daily change of a platform position. According to many indexes, the sexual differences in behavior of the OE females and males were smoothed out. The OE females were more susceptible to the influence of early pro-inflammatory stress than sham-operated controls.

Keywords: ovariectomy, acquisition and extinction of conditioned fear, Morris water maze, early pro-inflammatory stress

УДК 577.112.657.026

ВЛИЯНИЕ ФРАГМЕНТА АКТГ₁₅₋₁₈ И ЕГО АНАЛОГА АКТГ₁₅₋₁₈PRO-GLY-PRO НА ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОГО СТРЕССОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ© 2022 г. Д. М. Манченко¹, Н. Ю. Глазова², Е. А. Себенцова², Л. А. Андреева², О. В. Долотов^{1,2}, А. А. Каменский¹, Н. Ф. Мясоедов², Н. Г. Левицкая¹, *¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия²Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*e-mail: nglevitskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 29.11.2021 г.

После доработки 21.01.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Тетрапептид KKRR, соответствующий последовательности АКТГ₁₅₋₁₈, является самым коротким фрагментом, который с высоким сродством связывается с рецептором АКТГ, не активирует этот рецептор и препятствует связыванию с ним молекулы целого гормона, следовательно, проявляет свойства антагониста рецептора АКТГ. Целью работы было изучение влияния пептида АКТГ₁₅₋₁₈ (KKRR) и его аналога АКТГ₁₅₋₁₈PGP на поведение крыс Wistar в норме и после острого стресса, вызванного неизбежным электроболевым раздражением. Было показано, что исследованные пептиды не влияют на уровень тревожности белых крыс в норме. Предварительное введение АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг) и его аналога АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 и 250 мкг/кг) приводит к снижению тревожности и уменьшению выброса кортикостерона у крыс, перенесших однократное электроболевое раздражение. Выраженность и длительность антистрессорных эффектов препарата АКТГ₁₅₋₁₈PGP значительно превышает выраженность и длительность эффектов его природного прототипа.

Ключевые слова: фрагменты АКТГ, АКТГ₁₅₋₁₈PGP, острый стресс, электроболевое раздражение, тревожность, кортикостерон, крысы

DOI: 10.31857/S0044467722040074

ВВЕДЕНИЕ

Стрессогенное воздействие вызывает в организме человека и животных каскад нейрохимических реакций, приводящих, в частности, к повышению толерантности к боли и изменению поведения. В ответ на действие стрессора повышается уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси, происходит активация различных нейротрансмиттерных систем мозга. В развитие стрессорного ответа вовлечены опиоидная, серотонинергическая, дофаминергическая, ГАМК-ергическая и другие системы (O'Connor et al., 2000). ГГА-ось является важнейшим звеном в реализации реакции организма на стрессор. В ответ на воздействие клетки гипоталамуса выделяют кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует секрецию адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ воздействует на кору надпочеч-

ников, что приводит к быстрому увеличению продукции кортикостероидов (Розен, 1994). Выброс в кровь кортикостероидов индуцирует генерализованную реакцию, способствующую приспособлению организма к изменениям окружающей среды. Однако очень интенсивная и/или продолжительная стрессорная реакция может стать патогенетической основой для различных заболеваний (депрессия, тревожность и посттравматические стрессовые расстройства) (Schwabe, 2017; Floriou-Servou et al., 2021). У животных, перенесших стрессорное воздействие, наблюдается снижение исследовательской активности, увеличение уровня тревожности и страха (Pijlman, Van Ree, 2002).

АКТГ является единственным пептидом, обладающим выраженной кортикотропной активностью (Raffin-Sanson et al., 2003). По своей структуре и происхождению АКТГ от-

носится к семейству меланокортинов (МС), которое также включает в себя меланоцит-стимулирующие гормоны (α -, β - и γ -МСГ). МС образуются из общего белка предшественника – проопиомеланокортина (Gantz, Fong, 2003; Yang, Harmon, 2020). Молекулы МС филогенетически очень древние и характеризуются высокой степенью консервативности (Catania, Lipton, 1993; Costa et al., 2005). В настоящее время выделено 5 типов рецепторов МС: МС1R – МС5R. Все МСR являются семидоменными трансмембранными рецепторами, сопряженными с G-белками (Starowicz, Przewlocka, 2003; Fridman et al., 2017). Все эндогенные МС содержат в своей структуре общую последовательность – фармакофор HFRW, соответствующий фрагменту АКТГ₆₋₉, который необходим для связывания с МСR (Starowicz, Przewlocka, 2003; Davis et al., 2019). Все эндогенные МС способны связываться со всеми меланокортиновыми рецепторами за исключением меланокортинового рецептора 2-го типа (МС2R). Единственным известным эндогенным лигандом МС2R является молекула АКТГ (Catania et al., 2004; Yang, Harmon, 2020). МС2R представлены на мембранах клеток коры надпочечников в виде гексамерного комплекса, состоящего из двух молекул рецептора и четырех молекул адапторных белков MRAP (melanocortin receptor-associated protein), которые обеспечивают транспорт МС2R к мембране клетки и проведение сигнала от АКТГ (Gallo-Payet et al., 2017; Ghaddhab et al., 2017; Clark, Chan, 2019). Связывание АКТГ с МС2R стимулирует аденилатциклазу, которая вызывает увеличение продукции сАМР в клетке, что приводит к активации протеинкиназы А, которая индуцирует экспрессию ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов (Catania et al., 2004; Gallo-Payet et al., 2017).

Как и для всех МСR, для активации МС2R необходимо присутствие в структуре пептида фармакофора HFRW (смысловой последовательности). Эта последовательность имеется как в АКТГ, так и во всех МСГ. Тем не менее для МС2R высокоспецифичным лигандом является только АКТГ, но не МСГ, что предполагает наличие в молекуле АКТГ другого, специфичного только для МС2R, участка связывания. Исследования показали, что МС, в которых отсутствует последовательность ККRR (АКТГ₁₅₋₁₈), лишены кортикотропной активности (Fridman et al., 2017). За-

мена в молекуле АКТГ₁₋₂₄ одной из четырех аминокислот в последовательности ККRR на аланин приводила к резкому падению кортикотропной активности гормона (Costa et al., 2005). Последовательность ККRR была определена как адресная, необходимая для специфического связывания АКТГ с МС2R (Ghaddhab et al., 2017; Gallo-Payet et al., 2017). Активация МС2R требует взаимодействия между двумя фармакофорами гормона (HFRW и ККRR) и соответствующими им местами связывания на рецепторе (Ghaddhab et al., 2017; Davis et al., 2019; Yang, Harmon, 2020). Сайт связывания фармакофора HFRW формируется трансмембранными доменами ТМ2, ТМ3 и ТМ6, а фармакофора ККRR – ТМ4/5 и внеклеточной петлей ЕС2 (Davis et al., 2019). Предполагается, что внеклеточная часть МС2R может образовывать структуру, закрывающую сайт связывания фармакофора HFRW. Взаимодействия с белком MRAP и фармакофором ККRR вызывают конформационные изменения рецептора, приводящие к открытию этого сайта (Fridman et al., 2017). Таким образом, для активации МС2R необходимы обе последовательности: связывание адресной последовательности ККRR с рецептором позволяет смысловой последовательности HFRW взаимодействовать с МС2R и активировать его (Gallo-Payet et al., 2017).

Исследования показали, что тетрапептид ККRR (АКТГ₁₅₋₁₈) является самым коротким фрагментом, который с высоким сродством связывается с МС2R, препятствует связыванию целой молекулы гормона с рецептором и не стимулирует продукцию сАМР, т.е. является антагонистом МС2R (Kovalitskaya et al., 2007; Ковалицкая и др., 2008). Эксперименты *in vivo* показали, что введение пептида ККRR за сутки до стрессогенного воздействия предотвращает стресс-вызванное возрастание уровня кортикостерона у крыс (Садовников и др., 2009). Однако исследования влияния этого пептида на поведение животных не проводились. Существенным недостатком природных МС является малая продолжительность их действия. Ранее было показано, что присоединение последовательности, обогащенной пролином, к природным пептидам, обладающим нейротропной активностью, приводит к увеличению выраженности действия и пролонгации их эффектов (Ашмарин и др., 1997; Kolomin et al., 2011). Это позволило предположить, что присоединение

последовательности Pro-Gly-Pro к природному фрагменту АКТГ₁₅₋₁₈ приведет к увеличению выраженности его эффектов.

Целью представленной работы было изучение эффектов пептида АКТГ₁₅₋₁₈ (KKRR) и его аналога АКТГ₁₅₋₁₈PGP. Исследовалось влияние этих пептидов на уровень тревожности крыс в норме, а также на изменения поведения, болевой чувствительности и содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс, перенесших острое стрессогенное воздействие (неизбегаемое электроболевое раздражение).

МЕТОДИКА

Работа выполнена на крысах Wistar массой 200–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария с соблюдением 12-часового светового режима (искусственное освещение с 9–00 до 21–00) и со свободным доступом к воде и пище. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента от 22.09.2010 г.

В работе были использованы пептиды KKRR (АКТГ₁₅₋₁₈) и KKRRPGP (АКТГ₁₅₋₁₈PGP), синтезированные в Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”. Пептиды вводили внутривенно в водном растворе из расчета 1 мл/кг массы тела, АКТГ₁₅₋₁₈ — в дозе 250 мкг/кг, АКТГ₁₅₋₁₈PGP — в дозах 50 и 250 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентный объем дистиллированной воды в соответствующие сроки.

Было проведено 5 независимых серий экспериментов. В первой серии исследовали влияние пептидов на показатели поведения крыс в норме. Было использовано 4 группы крыс (12 крыс в каждой группе): группа “Контроль” (животные получали инъекции растворителя в соответствующее время); группа “АКТГ₁₅₋₁₈–250”, группа “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–50” и группа “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–250” (крысы получали инъекции соответствующего пептида в указанной дозе). Через 60 мин после введения препаратов изучали поведение животных в тесте ПКЛ, а через 24 часа после инъекции — в тесте “О-образный лабиринт”.

В остальных сериях экспериментов (2–5) изучали влияние пептидов на последствия

острого стресса. В каждой серии было использовано по 5 групп крыс: группа “Контроль” (животные получали инъекции растворителя в соответствующее время и не подвергались стрессогенному воздействию), группа “Стресс” (крысы получали инъекции растворителя в соответствующее время и подвергались неизбежному электроболовому раздражению), группа “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс”, группа “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–50 + Стресс” и группа “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–250 + Стресс” (крысы получали инъекции соответствующего пептида в указанной дозе и подвергались неизбежному электроболовому раздражению).

Во второй и третьей сериях экспериментов оценивали влияние пептидов на изменения поведения, вызванные стрессогенным воздействием. Препараты вводили за 30 мин или за 20 часов до начала стрессогенного воздействия соответственно. Через 30 мин после окончания действия стрессора оценивали поведение крыс в тесте ПКЛ, а через 24 ч — в тесте “О-образный лабиринт”. В каждой группе в каждой серии было по 14 крыс. В четвертой серии экспериментов изучали влияние пептидов на стресс-вызванное изменение болевой чувствительности. Пептиды вводили за 30 мин до начала действия стрессора. В каждой группе было по 10 крыс. В пятой серии экспериментов оценивали влияние пептидов на содержание кортикостерона в сыворотке крови. Пептиды вводили за 20 ч до стресса. В каждой группе было по 7–8 крыс.

Модель острого стрессогенного воздействия. В качестве стрессогенного воздействия использовали неизбежное электроболевое раздражение. Крыс индивидуально помещали в экспериментальную камеру с решетчатым полом, соединенным с электро-стимулятором ЭСЛ-1. Электрическое раздражение наносили в течение 10 мин (10 сек тока с интервалом 20 сек) при частоте 200 Гц и длительности импульса 0.5 мсек. Напряжения варьировались от 60 до 100 В в зависимости от появления вокализации. Крысы контрольной группы оставались в домашней клетке.

Для оценки уровня тревожности крыс использовали тесты “Приподнятый крестообразный лабиринт” и “О-образный лабиринт”.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Экспериментальная камера лабиринта (НПК “Открытая Наука”, Россия) состоит из четырех расходящихся из центра

рукавов (длина рукавов — 50 см, ширина — 15 см, высота стенок — 30 см). Два противоположных рукава закрыты с 3 сторон стенками и затемнены (10 лк); два других открыты и ярко освещены (450 лк). Лабиринт устанавливали на высоте 80 сантиметров от пола. Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут визуально регистрировали время нахождения в открытых и закрытых рукавах лабиринта, количество заходов в открытые и закрытые рукава, суммарное число заходов в рукава лабиринта, число стоек и свешиваний с открытых рукавов.

Тест “О-образный лабиринт”. Лабиринт (НПК “Открытая Наука”, Россия) представляет собой замкнутый круговой коридор шириной 10 см и диаметром 105 см, размещенный на высоте 70 см от пола. Лабиринт разделен на 4 равных сектора, 2 противоположных сектора закрыты с боков стенками (высота 28 см), а два других открыты. Тестирование проводилось при равномерном неярком освещении (50 лк). В начале тестирования крысу помещали в закрытый сектор, далее в течение 5 мин визуально регистрировали латентный период выхода из закрытого сектора, время, проведенное в открытых секторах, число заходов в открытый сектор, число свешиваний и стоек.

Тест “Сдавливание задней лапы”. Величину болевого порога крыс до и после стресса измеряли в тесте “Сдавливание задней лапы”, в котором болевым раздражителем служит равномерно нарастающее давление на заднюю конечность. Измерение проводилось с помощью анальгезиметра фирмы “Ugo Basile” (Италия). Уровень болевой чувствительности определяли по величине давления на конечность в момент отдергивания лапы. Давление измерялось в условных единицах прибора, одна условная единица соответствует увеличению нагрузки на 20 г/см². Максимальная нагрузка на конечность составляла 25 условных единиц. До введения препаратов проводили три измерения исходной болевой чувствительности. При анализе результатов для вычисления фоновой болевой чувствительности исходные значения усредняли. После окончания стрессогенного воздействия проводили 4 измерения болевой чувствительности с интервалом 15 мин. При статистической обработке данных для каждого животного при каждом измерении вычисляли изменение болевой чувствительности относительно фоновых значений.

Измерение уровня кортикостерона в сыворотке крови. Пробу крови брали из боковой хвостовой вены животных в объеме около 100 мкл. Для предотвращения образования тромбов в игле перед забором крови шприц промывали раствором цитрата натрия. Пробы крови выдерживали 20 мин при 37°C, затем 60 мин при 4°C. Далее пробы центрифугировали 10 мин при 5000 оборотах и отбирали сыворотку. В дальнейшем в образцах сыворотки определяли уровень кортикостерона с помощью набора для определения кортикостерона в биологических жидкостях (Corticosterone EIA Kit, Catalog № ADI-900-097, Enzo). Уровень кортикостерона измеряли за 30 мин до (базовый уровень) и через 10 и 45 мин после окончания стрессогенного воздействия. При статистической обработке данных для каждого животного при каждом измерении вычисляли изменение уровней кортикостерона относительно исходного уровня.

Статистическая обработка данных. Обработка результатов производилась с помощью пакета статистических программ “Statistica-10”. Для каждой выборки проводили оценку нормальности распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение выборок соответствовало нормальному, для оценки результатов использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA). При сравнении базового уровня кортикостерона применяли однофакторный ANOVA для фактора ГРУППА, при оценке изменений болевого порога и изменений уровня кортикостерона — ANOVA для повторных измерений для факторов ГРУППА и ВРЕМЯ ИЗМЕРЕНИЯ. В случае достоверного влияния выбранных факторов или их взаимодействия проводили post hoc анализ с использованием критерия Фишера (Fisher LSD test). В случае ненормального распределения отличия между группами оценивали с помощью критерия Краскела–Уоллеса, с последующим применением *U*-критерия Манна–Уитни (оценка поведения крыс в тестах ПКЛ и “О-образный лабиринт”). Данные на рисунках представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего для нормально распределенных данных или в виде медианы и интерквартильного размаха с минимумом и максимумом значений при ненормальном распределении данных в выборках. Отличия считали достоверными при $p < 0.05$.

Таблица 1. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на уровень тревожности крыс
Table 1. Effects of АСТН₁₅₋₁₈ and АСТН₁₅₋₁₈PGP on the anxiety level in rats

Группа/Показатель	Контроль	АКТГ ₁₅₋₁₈ 250 мкг/кг	АКТГ ₁₅₋₁₈ PGP 50 мкг/кг	АКТГ ₁₅₋₁₈ PGP 250 мкг/кг	H (3, N = 48); (p)
Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (через 1 ч после введения)					
Время в открытых рукавах	15.0 (1.0; 41.0)	11.5 (7.5; 45.0)	27.5 (8.0; 39.5)	14.5 (0.0; 39.5)	1.52 (0.68)
Время в закрытых рукавах	251.5 (198.5; 264.5)	248.0 (201.0; 267.0)	229.5 (198.0; 257.5)	250.5 (233.5; 293.0)	0.52 (0.91)
Заходы в открытые рукава	1.0 (0.5; 3.0)	1.0 (1.0; 2.5)	2.0 (1.0; 2.5)	1.0 (0.0; 3.0)	0.42 (0.94)
Заходы суммарные	8.0 (5.0; 10.0)	6.0 (3.5; 8.0)	7.5 (4.5; 10.0)	5.0 (2.0; 9.0)	2.80 (0.42)
Свешивания	2.0 (1.0; 4.0)	4.5 (2.0; 6.0)	2.5 (1.0; 2.5)	2.5 (0.0; 5.5)	2.19 (0.50)
Стойки	9.0 (7.5; 12.0)	8.0 (6.5; 10.5)	10.0 (9.5; 13.0)	11.0 (9.5; 12.0)	4.97 (0.17)
Тест “О-образный лабиринт” (через 24 ч после введения)					
ЛП захода	57.5 (16; 300)	81.5 (33.5; 210)	57.5 (20.0; 274)	52.0 (15.0; 162)	0.55 (0.91)
Время в открытых секторах	15.0 (0.0; 64.5)	14.5 (7.5; 31.0)	13.5 (2.0; 51.0)	24.5 (6.0; 42.0)	0.22 (0.97)
Заходы в открытые сектора	1.5 (0.0; 6.0)	1.0 (1.0; 3.0)	1.0 (0.5; 6.0)	2.0 (1.0; 4.0)	0.30 (0.96)
Свешивания	1.0 (0.0; 3.5)	1.0 (0.0; 2.0)	2.0 (0.5; 3.5)	1.0 (0.0; 3.5)	1.90 (0.60)
Стойки	7.0 (5.0; 10.5)	7.0 (5.0; 10.0)	10.0 (6.5; 12.0)	8.0 (5.5; 11.0)	1.48 (0.69)

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Число крыс в каждой группе $n = 12$.
 The data are shown as median and interquartile range. $n = 12$ rats/group.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на поведение животных в норме

В первой серии опытов для оценки влияния пептидов на уровень тревожности и исследовательскую активность крыс через 60 мин после введения препаратов изучалось поведение животных в тесте ПКЛ, а через 24 часа после инъекции – в тесте “О-образный лабиринт”. Нами не было выявлено значимого влияния фактора ГРУППА для параметров поведения животных в данных тестах (критерий Краскела–Уоллеса– $H < 4.8$; $p > 0.15$; табл. 1).

Влияние пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения поведения

Во второй и третьей сериях экспериментов нами исследовалось влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и

АКТГ₁₅₋₁₈PGP на изменения поведения животных, вызванные стрессогенным воздействием.

Во второй серии опытов пептиды вводили за 30 мин до начала стрессогенного воздействия. Через 30 мин после стресса изучали поведение крыс в тесте ПКЛ. Применение критерия Краскела–Уоллеса выявило статистически значимые отличия между группами по таким показателям, как время, проведенное в открытых и закрытых рукавах, число заходов в открытые рукава, суммарное число заходов в рукава и число свешиваний с открытых рукавов лабиринта ($H(4, N = 70) > 10.0$; $p < 0.04$). Не было отмечено значимых различий между группами по числу стоек ($H = 1.3$; $p = 0.86$). Дальнейший анализ показал, что в группе “Стресс” время, проведенное в закрытых рукавах, было статистически значимо больше, а суммарное число заходов в

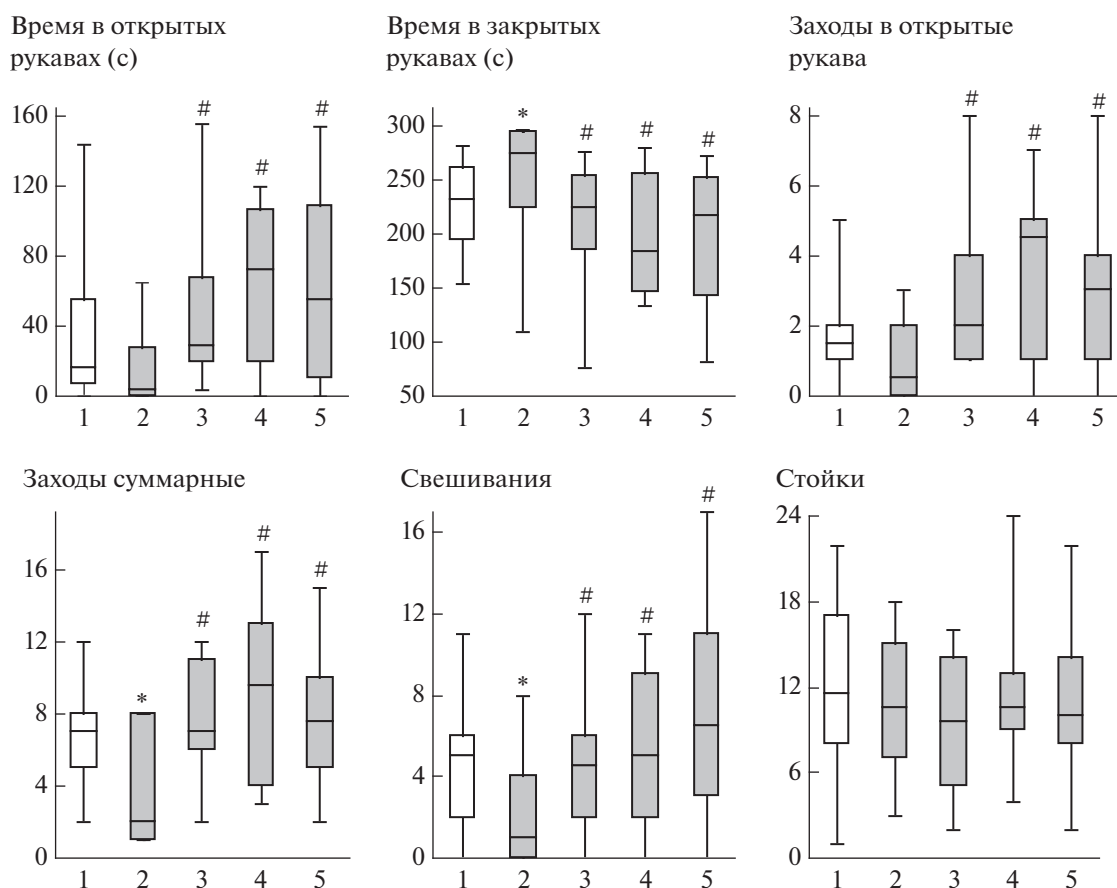


Рис. 1. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения поведения крыс в тесте “Приподнятый крестообразный лабиринт” через 30 мин после окончания электрошокового раздражения. Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 30 мин до стресса. В каждой группе по 14 крыс. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и минимального и максимального значений. Статистически значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы Стресс – # ($p < 0.05$).

Fig. 1. Effects of ACTH₁₅₋₁₈ and ACTH₁₅₋₁₈PGP on stress-induced behavioral alterations in elevated plus maze 30 min after acute foot shock. Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈ (250 μg/kg); 4 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 μg/kg); 5 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (250 μg/kg). The peptides were administrated 30 min before stress. $n = 14$ rats/group. The data are shown as median and interquartile range with minimum and maximum values. Significant differences vs Control marked * ($p < 0.05$); differences vs Stress – # ($p < 0.05$).

рукава лабиринта и число свешиваний с открытых рукавов лабиринта было значимо меньше, чем в группе “Контроль” ($p < 0.05$) (рис. 1). Во всех группах крыс, получавших инъекции пептидов до стрессогенного воздействия, значимых отличий от группы “Контроль” отмечено не было ($p > 0.10$). В группах “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс”, “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–50 + Стресс” и “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–250 + Стресс” время, проведенное в закрытых рукавах, было статистически значимо меньше, а время в открытых рукавах, число заходов в открытые рукава, суммарное число заходов в рукава и число свешиваний – значи-

мо больше, чем в группе “Стресс” ($p < 0.01$) (рис. 1). Значимых различий между группами “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс”, “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–50 + Стресс” “АКТГ₁₅₋₁₈PGP–250 + Стресс” зарегистрировано не было ($p > 0.30$).

Через 24 часа после стрессогенного воздействия крыс тестировали в О-образном лабиринте. Критерий Краскела–Уоллиса выявил статистически значимые различия между группами по таким показателям, как время, проведенное в открытых секторах, число заходов в открытые сектора и число свешиваний ($H(4, N = 70) > 19.0$; $p < 0.001$), а также изменение латентного периода (ЛП)

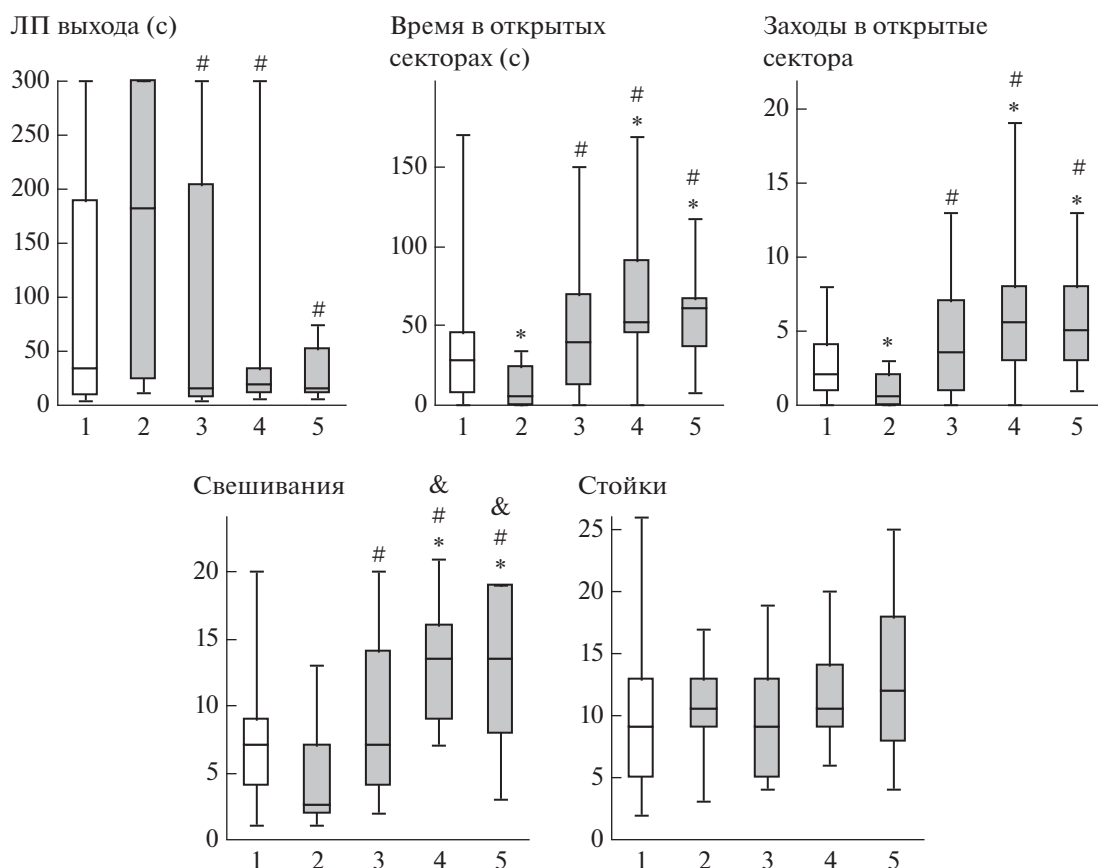


Рис. 2. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения поведения крыс в тесте “О-образный лабиринт” через 24 часа после окончания электрошокового раздражения. Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 30 мин до стресса. В каждой группе по 14 крыс. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и минимального и максимального значений. Статистически значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы Стресс – # ($p < 0.05$), от группы Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$).

Fig. 2. Effects of ACTH₁₅₋₁₈ and ACTH₁₅₋₁₈PGP on stress-induced behavioral alterations in O-maze test 24 h after acute foot shock. Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈ (250 µg/kg); 4 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 µg/kg); 5 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (250 µg/kg). The peptides were administrated 30 min before stress. $n = 14$ rats/group. The data are shown as median and interquartile range with minimum and maximum values. Significant differences vs Control marked * ($p < 0.05$); differences vs Stress – # ($p < 0.05$); differences vs Stress + ACTH₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$).

захода в открытый сектор на уровне тенденции ($H = 8.93$; $p = 0.063$). По числу стоек значимых различий между группами отмечено не было ($H = 2.4$; $p = 0.67$). В группе “Стресс” время в открытых секторах и число заходов в открытые сектора было статистически значимо меньше ($p < 0.025$), а ЛП захода в открытый сектор и число свешиваний были снижены на уровне тенденции ($p < 0.065$) по сравнению с группой “Контроль” (рис. 2). Во всех группах крыс, получавших инъекции пептидов до стрессогенного воздействия, время, проведенное в открытых секторах, число заходов в открытые сектора и число свешива-

ний было статистически значимо больше, чем в группе “Стресс” ($p < 0.02$). В группах животных, получавших инъекцию пептида АКТГ₁₅₋₁₈PGP в обеих дозах, время, проведенное в открытых секторах, число заходов в открытые сектора и свешиваний статистически значимо превышало соответствующие значения в группе “Контроль” ($p < 0.04$). Кроме того, число свешиваний в этих группах было значимо больше, чем в группе “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс” ($p < 0.05$).

Таким образом, использованное стрессогенное воздействие приводило к увеличению уровня тревожности животных как через

30 мин, так и через 24 часа после окончания стресса. Введение пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ или АКТГ₁₅₋₁₈РGP за 30 мин до стресса снижало стресс-вызванную тревожность у крыс в тестах ПКЛ и “О-образный лабиринт”. Кроме того, в группах крыс, получавших инъекции АКТГ₁₅₋₁₈РGP в обеих дозах, через сутки после стресса уровень тревожности был снижен относительно группы “Контроль”. Следовательно, при введении за 30 мин до стресса исследуемые пептиды нормализовали уровень тревожности у крыс, перенесших стресс.

В третьей серии экспериментов для оценки длительности действия АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈РGP изучали эффекты пептидов при введении за 20 часов до стресса. Через 30 мин после окончания стрессогенного воздействия оценивали уровень тревожности животных в тесте ПКЛ. Использование критерия Краскела–Уоллиса показало статистически значимые различия между группами по таким показателям, как время, проведенное в закрытых рукавах, суммарное число заходов в рукава, число стоек и свешиваний ($H(4, N = 70) > 10.2; p < 0.04$). По времени в открытых рукавах и числу заходов в открытые рукава значимых отличий отмечено не было ($H < 6.4; p > 0.17$). В группе “Стресс” время в закрытых рукавах было статистически значимо больше, а суммарное число заходов в рукава, число стоек и свешиваний значимо меньше, чем в группе “Контроль” ($p < 0.03$) (рис. 3). Введение пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг) и АКТГ₁₅₋₁₈РGP (50 мкг/кг) не оказывало влияния на эффекты стресса. В группе крыс, получавших АКТГ₁₅₋₁₈РGP в дозе 250 мкг/кг, отмечалось статистически значимое снижение суммарного числа заходов в рукава и числа стоек по сравнению с группой “Контроль” ($p < 0.02$), остальные показатели в этой группе значимо от контроля не отличались ($p > 0.10$). Значимых различий показателей поведения между группами крыс, подвергавшихся стрессогенному воздействию, не наблюдалось ($p > 0.10$).

Через 24 часа после стресса оценивали поведение крыс в тесте “О-образный лабиринт”. Применение критерия Краскела–Уоллиса выявило значимые различия между группами по таким показателям, как ЛП захода в открытый сектор, время в открытых секторах и число заходов в открытые сектора ($H(4, N = 65) > 17.2; p < 0.002$). Различий по числу стоек и свешиваний отмечено не было

($H < 5.0; p > 0.29$). Дальнейший анализ не выявил значимых отличий показателей поведения крыс группы “Стресс” от контрольных животных ($p > 0.12$) (рис. 4). Параметры поведения крыс, получавших до стресса инъекцию АКТГ₁₅₋₁₈, не отличались от соответствующих значений в группах “Контроль” и “Стресс” ($p > 0.16$). В группе “АКТГ₁₅₋₁₈РGP–50 + Стресс” время, проведенное в открытых секторах, было статистически значимо больше ($p = 0.04$), а число заходов в открытые сектора было увеличено на уровне тенденции ($p = 0.09$) по сравнению с группой “Контроль”. В группе “АКТГ₁₅₋₁₈РGP–250 + Стресс” ЛП захода в открытый сектор был статистически значимо меньше, а число заходов в открытые сектора значимо больше, чем в группе “Контроль” ($p < 0.04$). Кроме того, в группах крыс, которым вводили АКТГ₁₅₋₁₈РGP в обеих дозах, отмечалось статистически значимое снижение ЛП захода в открытый сектор, а также увеличение времени в открытых секторах и числа заходов в открытые сектора по сравнению с группами “Стресс” и “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс” ($p < 0.01$).

Таким образом, в данной серии экспериментов нами было зарегистрировано увеличение уровня тревожности крыс через 30 мин после стрессогенного воздействия. Кроме того, в группе крыс, перенесших стресс, отмечалось снижение исследовательской активности, о чем свидетельствует уменьшение числа стоек и суммарного числа заходов в рукава относительно показателей контрольной группы. Введение исследуемых пептидов за 20 часов до стресса не оказывало влияния на поведение крыс через 30 мин после воздействия. В этой серии экспериментов нами не было зарегистрировано отставленных изменений поведения у крыс группы “Стресс”, хотя показатели поведения в группах “Стресс” и “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс” были несколько ниже контрольных значений. У крыс группы “Контроль” в тесте “О-образный лабиринт” наблюдался довольно высокий уровень тревожности. Можно предположить, что на таком фоне эффекты стрессогенного воздействия были менее выражены. Введение пептида АКТГ₁₅₋₁₈ за 20 часов до стресса не оказывало влияния на поведение крыс в тесте “О-образный лабиринт”. В группах животных, которым вводили АКТГ₁₅₋₁₈РGP в обеих дозах, отмечалось снижение уровня тревожности как относительно группы “Кон-

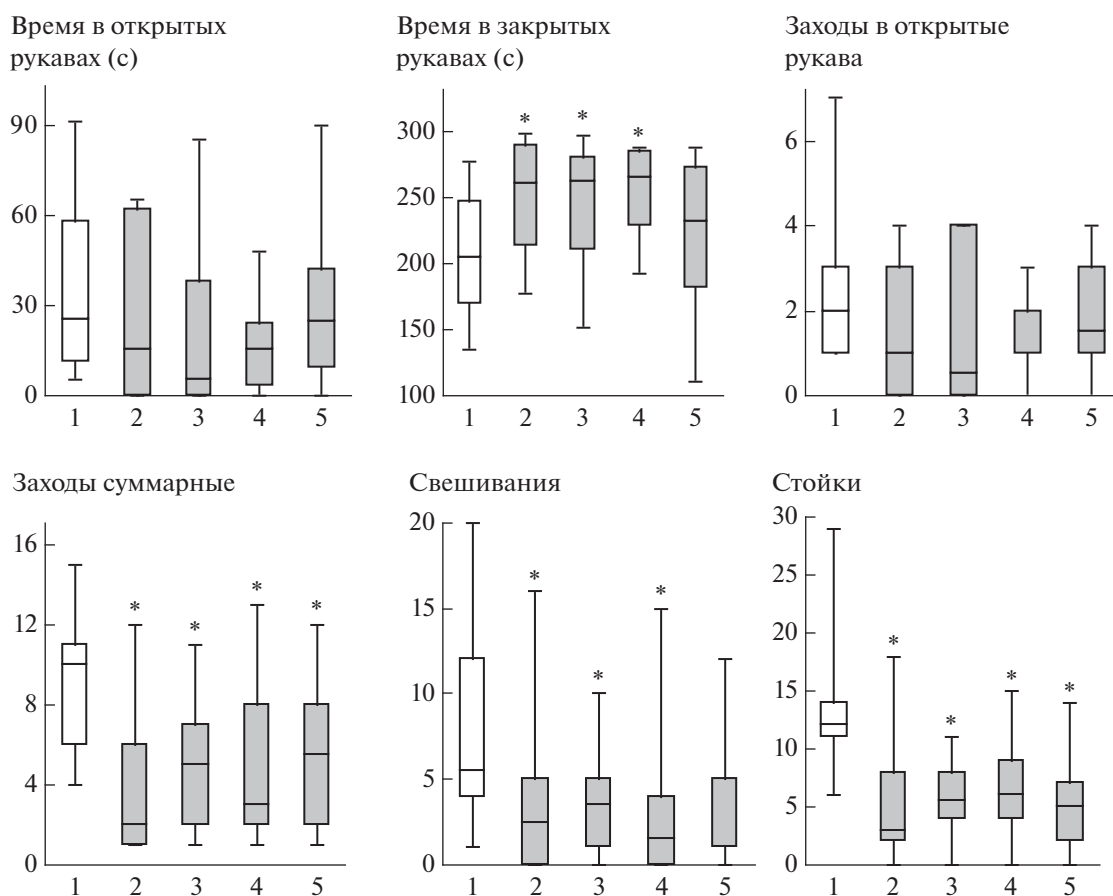


Рис. 3. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения поведения крыс в тесте ПКЛ через 30 мин после окончания электрошокового раздражения. Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 20 ч до стресса. В каждой группе по 14 крыс. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и минимального и максимального значений. Статистически значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$).

Fig. 3. Effects of ACTH₁₅₋₁₈ and ACTH₁₅₋₁₈PGP on stress-induced behavioral alterations in elevated plus maze 30 min after acute foot shock. Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈ (250 µg/kg); 4 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 µg/kg); 5 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (250 µg/kg). The peptides were administrated 20 h before stress. $n = 14$ rats/group. The data are shown as median and interquartile range with minimum and maximum values. Significant differences vs Control marked * ($p < 0.05$).

троль”, так и по сравнению с группой “Стресс”. Следовательно, при введении за 20 часов до стресса пептид АКТГ₁₅₋₁₈PGP проявляет анксиолитическую активность.

Влияние пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения болевой чувствительности

В четвертой серии экспериментов изучали влияние пептидов на изменение болевой чувствительности, вызванное стрессогенным воздействием. Пептиды вводили за 30 мин до начала воздействия, величину болевой порога измеряли через 5, 20, 35 и 50 мин после

окончания электрошокового раздражения. Применение ANOVA для повторных измерений выявило статистически значимое влияние факторов ГРУППА ($F_{4,45} = 2.75, p = 0.039$) и ВРЕМЯ ИЗМЕРЕНИЯ ($F_{6,270} = 21.01, p < 0.00001$), а также значимое взаимодействие этих факторов ($F_{24,270} = 2.11, p < 0.002$). Дальнейший анализ показал статистически значимое повышение болевой порога во всех группах крыс, перенесших стресс, как относительно фоновых значений ($p < 0.001$), так и по сравнению с группой “Контроль” ($p < 0.01$) через 5 мин после окончания стресса (рис. 5). Таким образом, у крыс, перенесших электрошоковое раздражение, отмечается

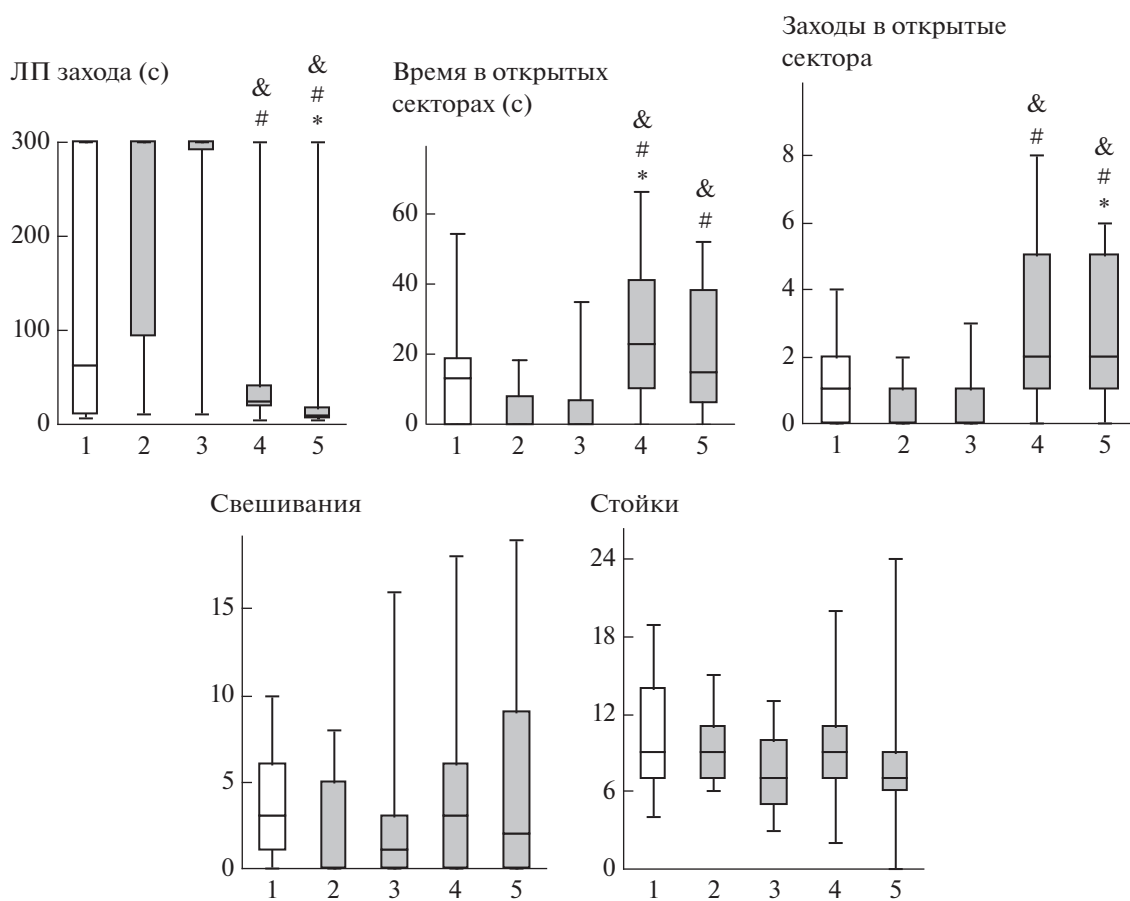


Рис. 4. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения поведения крыс в тесте “О-образный лабиринт” через 24 часа после окончания электрошолевого раздражения. Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 20 ч до стресса. В каждой группе по 14 крыс. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и минимального и максимального значений. Статистически значимые отличия от контроля отмечены * ($p < 0.05$), от группы Стресс – # ($p < 0.05$), от группы Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$).

Fig. 4. Effects of АСТН₁₅₋₁₈ and АСТН₁₅₋₁₈PGP on stress-induced behavioral alterations in O-maze test 24 h after acute foot shock. Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + АСТН₁₅₋₁₈ (250 µg/kg); 4 – Stress + АСТН₁₅₋₁₈PGP (50 µg/kg); 5 – Stress + АСТН₁₅₋₁₈PGP (250 µg/kg). The peptides were administered 20 h before stress. $n = 14$ rats/group. The data are shown as median and interquartile range with minimum and maximum values. Significant differences vs Control marked * ($p < 0.05$); differences vs Stress – # ($p < 0.05$); differences vs Stress + АСТН₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$).

стресс-вызванная анальгезия. Введение исследуемых пептидов не влияло на изменение болевой чувствительности, вызванное стрессом.

Влияние пептидов АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения уровня кортикостерона в крови

При изучении влияния исследуемых пептидов на базовый уровень кортикостерона и изменения содержания кортикостерона, вызванные стрессогенным воздействием, препараты вводили за 20 ч до стресса. Измерения

уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс проводили за 30 мин до начала и через 10 и 45 мин после окончания стрессогенного воздействия. Оценка базового уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс не выявила значимого влияния фактора ГРУППА на этот показатель ($F_{4,32} = 1.10, p = 0.37$). Применение ANOVA для повторных измерений продемонстрировало статистически значимое влияние факторов ГРУППА ($F_{4,32} = 4.49, p = 0.005$) и ВРЕМЯ ИЗМЕРЕНИЯ ($F_{2,64} = 4.50, p = 0.042$), взаимодействия факторов отмечено не было ($F_{4,32} = 0.68, p = 0.64$).

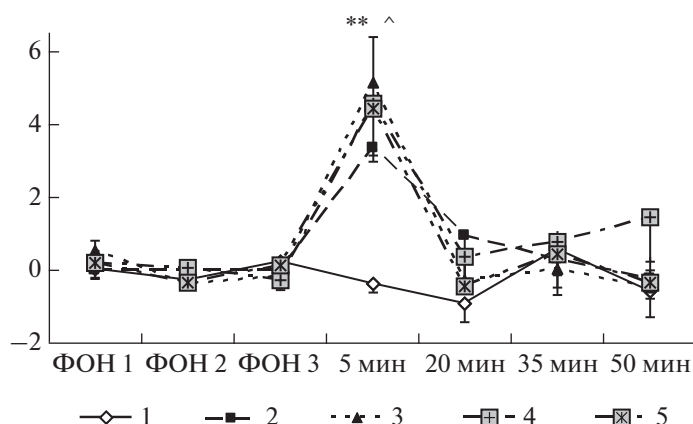


Рис. 5. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения болевой чувствительности крыс в тесте отдергивания задней лапы. По оси абсцисс – время после окончания стресса (мин), по оси ординат – изменение болевого порога относительно фоновых значений (условные единицы прибора). Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 30 мин до стресса. В каждой группе по 10 крыс. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего. Статистически значимые отличия от контроля отмечены ** ($p < 0.01$), от фоновых значений – ^ ($p < 0.001$).

Fig. 5. Effects of ACTH₁₅₋₁₈ and ACTH₁₅₋₁₈PGP on stress-induced analgesia in the paw-withdrawal test. The X-axis – the time after stress termination (min), the Y-axis – changes in pain threshold relatively the baseline values (conventional units). Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈ (250 μ g/kg); 4 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 μ g/kg); 5 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (250 μ g/kg). The peptides were administrated 30 min before stress. $n = 10$ rats / group. The data are shown as mean \pm standard error of means. Significant differences vs Control marked ** ($p < 0.01$), differences vs baseline value – ^ ($p < 0.001$).

В группе “Контроль” не было отмечено значимого изменения содержания кортикостерона относительно фоновых значений ($p > 0.10$) (рис. 6). У крыс группы “Стресс” через 10 и 45 мин после окончания воздействия наблюдалось статистически значимое увеличение содержания кортикостерона относительно исходного уровня ($p < 0.005$), кроме того, через 45 мин содержание кортикостерона у этих животных было значимо выше, чем в группе “Контроль” ($p = 0.01$). В группе “АКТГ₁₅₋₁₈–250 + Стресс” содержание кортикостерона через 10 мин после стресса превышало фоновые значения на уровне тенденции ($p = 0.07$), при этом значимых отличий уровня гормона у крыс этой группы от контроля и группы «Стресс» отмечено не было ($p > 0.18$). В группах животных, получавших инъекции АКТГ₁₅₋₁₈PGP в обеих дозах, содержание кортикостерона после стресса не отличалось от фоновых значений ($p > 0.10$). Также не было зарегистрировано значимых отличий между этими группами и группой “Контроль” ($p > 0.12$). При этом уровень кортикостерона в группах крыс, которым вводили АКТГ₁₅₋₁₈PGP в обеих дозах, был статистически значимо ниже, чем в группе “Стресс” через 10 ($p < 0.04$) и 45 мин ($p < 0.001$) после

стресса. Следовательно, использованное электроболевое воздействие вызывает увеличение содержания кортикостерона в сыворотке крови. Введение тетрапептида АКТГ₁₅₋₁₈ за 20 часов до стресса незначительно ослабляло стресс-вызванный выброс кортикостерона. Инъекции АКТГ₁₅₋₁₈PGP в обеих дозах приводили к снижению до контрольных значений содержания кортикостерона в крови крыс, перенесших электроболевое раздражение. Кроме того, уровни кортикостерона в группе крыс, получавших инъекции АКТГ₁₅₋₁₈PGP, через 45 мин после стресса были статистически значимо ниже, чем в группе животных, которым вводили АКТГ₁₅₋₁₈.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе проведено исследование влияния фрагмента АКТГ₁₅₋₁₈ (тетрапептида KKRR) и его нового аналога АКТГ₁₅₋₁₈PGP на поведение крыс в норме, а также на стресс-вызванные изменения поведения, болевой чувствительности и уровня кортикостерона у белых крыс. Проведенные эксперименты показали, что введение АКТГ₁₅₋₁₈ в дозе 250 мкг/кг или АКТГ₁₅₋₁₈PGP в дозах 50 и 250 мкг/кг не

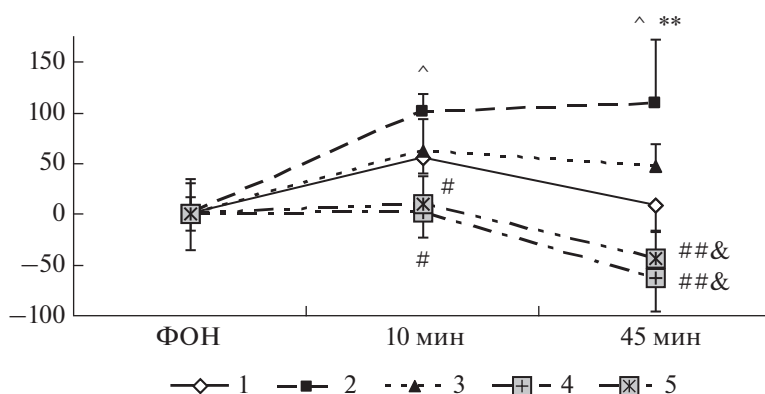


Рис. 6. Влияние АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP на стресс-вызванные изменения содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс. По оси абсцисс – время после окончания стресса (мин), по оси ординат – изменение уровней кортикостерона относительно фоновых значений (нг/мл). Группы крыс: 1 – Контроль; 2 – Стресс; 3 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ (250 мкг/кг); 4 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (50 мкг/кг); 5 – Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈PGP (250 мкг/кг). Пептиды вводили за 20 ч до стресса. В каждой группе по 7–8 крыс. Данные представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего. Статистически значимые отличия от контроля отмечены ** ($p < 0.01$), от группы стресс – # ($p < 0.05$) и ## ($p < 0.01$), от группы Стресс + АКТГ₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$), от фоновых значений – ^ ($p < 0.001$).

Fig. 6. Effects of ACTH₁₅₋₁₈ and ACTH₁₅₋₁₈PGP on stress-induced changes in serum corticosterone levels. The X-axis – the time after stress termination (min), the Y-axis – changes in corticosterone levels relatively the baseline values (ng/mL). Groups of rats: 1 – Control; 2 – Stress; 3 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈ (250 µg/kg); 4 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 µg/kg); 5 – Stress + ACTH₁₅₋₁₈PGP (250 µg/kg). The peptides were administrated 20 h before stress. $n = 7-8$ rats/group. The data are shown as mean ± standard error of means. Significant differences vs Control marked ** ($p < 0.01$); differences vs Stress – # ($p < 0.05$) and ## ($p < 0.01$); differences vs Stress + ACTH₁₅₋₁₈ – & ($p < 0.05$); differences vs baseline value – ^ ($p < 0.001$).

приводит к изменению параметров поведения крыс в тесте ПКЛ через 1 час и тесте “О-образный лабиринт” через 24 часа после внутрибрюшинного введения. Следовательно, как природный фрагмент, так и его аналог в исследованных дозах не влияют на уровень тревожности животных в норме.

Многочисленные исследования показали, что острые стрессогенные воздействия различной природы могут вызывать у животных снижение исследовательской активности и увеличение тревожности (Pijlman, Van Ree, 2002; Zhang et al., 2019). Используемое нами электроболевое раздражение также приводило к увеличению уровня тревожности животных в тесте ПКЛ через 30 мин после окончания стресса и в тесте “О-образный лабиринт” через 24 часа после стресса. Пептиды АКТГ₄₋₁₀ и АКТГ₁₅₋₁₈PGP в исследуемых дозах при введении за 30 мин до стрессогенного воздействия оказывали антистрессорное действие – ослабляли как острые, так и отставленные изменения поведения животных, вызванные электроболевым раздражением. При этом введение АКТГ₁₅₋₁₈PGP не только ослабляло стресс-вызванные изменения поведения, но и снижало уровень тре-

вожности крыс, перенесших стресс, относительно контрольных значений. То есть АКТГ₁₅₋₁₈PGP оказывал антистрессорное и анксиолитическое действие.

При введении за 20 часов до электроболевого раздражения исследуемые пептиды не влияли на поведение крыс в ПКЛ через 30 мин после стресса – во всех группах крыс, перенесших стресс, отмечался повышенный уровень тревожности. Однако следует отметить, что у крыс, получавших АКТГ₁₅₋₁₈PGP в дозе 250 мкг/кг, увеличение тревожности было менее выражено – время, проведенное в закрытых рукавах, и число свешиваний не отличались от контрольных значений. При оценке отставленных изменений поведения в О-образном лабиринте в этой серии не было выявлено статистически значимых эффектов стресса. Введение пептида АКТГ₁₅₋₁₈ за 20 ч до стресса не оказывало влияния на поведение крыс в тесте “О-образный лабиринт”. Крысы, получавшие инъекции АКТГ₁₅₋₁₈PGP в обеих дозах, демонстрировали сниженный уровень тревожности по сравнению с другими экспериментальными группами. Следовательно, при введении за 20 ч до стресса пептид АКТГ₁₅₋₁₈ не влияет на стресс-вызванные

изменения поведения, а его аналог АКТГ₁₅₋₁₈ PGP оказывает анксиолитическое действие.

Хорошо известно, что острое стрессорное воздействие приводит к снижению реакции организма на болевые стимулы, развивается стресс-вызванная анальгезия (СВА). При действии стрессора активируются нисходящие тормозные пути, которые модулируют передачу болевой информации (Uchiyama et al., 2022). В развитии СВА участвуют различные нейромедиаторы, такие как опиоиды, эндоканнабиноиды, серотонин, дофамин, гистамин, ГАМК, глутамат и др. Специфические системы нейромедиаторов, опосредующие СВА, определяются характером, продолжительностью и интенсивностью стрессора (Butler, Finn, 2009; Atwal et al., 2020). В данном исследовании оценка болевой чувствительности животных показала, что использованное электроболевое раздражение приводит к повышению болевого порога у крыс через 5 мин после окончания стрессогенного воздействия. Введение исследуемых пептидов не приводило к достоверному изменению выраженности стресс-вызванной анальгезии у крыс.

Наши эксперименты также показали, что введение АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈ PGP за 20 ч до стресса, вызванного электроболевым раздражением, ослабляет стресс-вызванный выброс кортикостерона. При этом эффекты гептапептида были более выражены, чем эффекты АКТГ₁₅₋₁₈. Известно, что как увеличение уровня кортикостерона, вызванное стрессогенным воздействием, так и введение экзогенного кортикостерона приводят к возрастанию тревожности животных (Kutiyawalla et al., 2011; Frahm et al., 2020). Вероятно, зарегистрированные нами анксиолитические эффекты АКТГ₁₅₋₁₈ и его аналога связаны с подавлением выброса кортикостерона под действием острого стресса.

Согласно данным литературы, синтетический пептид KKRR, соответствующий фрагменту АКТГ₁₅₋₁₈, проявляет свойства антагониста MC2R (Ковалицкая и др., 2008). Также было показано, что введение этого тетрапептида за сутки до стрессогенного воздействия предотвращает возрастание уровня кортикостерона в надпочечниках и плазме крови крыс, вызванное холодным и тепловым шоком (Садовников и др., 2009). В наших экспериментах введение АКТГ₁₋₂₄ и его аналога АКТГ₁₅₋₁₈ PGP приводило к снижению выбро-

са кортикостерона, вызванного электроболевым раздражением. Данные литературы и полученные нами результаты позволяют рассматривать эти пептиды как вероятные антагонисты MC-рецепторов второго типа, опосредующих влияние АКТГ на надпочечники. Можно предположить, что зарегистрированные нами антистрессорные эффекты АКТГ₁₅₋₁₈ и его синтетического аналога АКТГ₁₅₋₁₈ PGP связаны с влиянием этих пептидов на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси.

ВЫВОДЫ

1. Тетрапептид АКТГ₁₅₋₁₈ (KKRR) и его аналог АКТГ₁₅₋₁₈ PGP при однократном внутривенном введении снижают стресс-вызванную тревожность крыс в тестах “Приподнятый крестообразный лабиринт” и “О-образный лабиринт”.
2. Введение АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈ PGP перед стрессогенным воздействием не влияет на стресс-вызванную анальгезию.
3. Введение АКТГ₁₅₋₁₈ и АКТГ₁₅₋₁₈ PGP за 20 ч до электроболевого раздражения приводит к снижению стресс-вызванного выброса кортикостерона.
4. Выраженность и длительность антистрессорных эффектов АКТГ₁₅₋₁₈ PGP значительно превышают выраженность и длительность эффектов его природного прототипа.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (№ 121032300071-8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Ясина Т.В. Ноотропный аналог адренкортикотропина 4-10-Семакс (15-летний опыт разработки и изучения). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 1997. 47(3): 420–430.
- Ковалицкая Ю.А., Колобов А.А., Кампе-Немм Е.А., Золотарев Ю.А., Юровский В.В., Садовников В.Б., Липкин В.М., Наволоцкая Е.В. Синтетический пептид KKRR, соответствующий фрагменту 15–18 адренкортикотропного гормона чело-

- века, является его антагонистом. Журн. Биоорг. химия. 2008. 34(1): 29–35.
- Розен В.Б.* Основы эндокринологии. М.: Изд-во МГУ, 1994.
- Садовников В.Б., Сажин А.И., Золотарев Ю.А., Наволоцкая Е.В.* Стресс-протекторное действие синтетического пептида KKRR, соответствующего фрагменту 15–18 адренокортикотропного гормона человека. Журн. Биоорг. химия. 2009. 35(1): 25–29.
- Atwal N., Winters B.L., Vaughan C.W.* Endogenous cannabinoid modulation of restraint stress-induced analgesia in thermal nociception. J. Neurochem. 2020. 152(1): 92–102.
- Butler R.K., Finn D.P.* Stress-induced analgesia. Prog. Neurobiol. 2009. 88(3): 184–202.
- Catania A., Lipton J.M.* α -Melanocyte stimulating hormone in the modulation of host reactions. Endocrine Reviews. 1993. 14(5): 564–576
- Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M.* Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation. Pharmacol. Rev. 2004. 56(1): 1–29
- Clark A.J.L., Chan L.* Stability and turnover of the ACTH receptor complex. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. 10: 491.
- Davis P.E., Wilkinson E.C., Dores R.M.* Identifying Common Features in the Activation of Melanocortin-2 Receptors: Studies on the *Xenopus tropicalis* Melanocortin-2 Receptor. International Journal of Molecular Sciences. 2019. 20(17): 4166.
- Floriou-Servou A., von Ziegler L., Waag R., Schläppi C., Germain P.L., Bohacek J.* The acute stress response in the multiomic era. Biol Psychiatry. 2021. 89(12): 1116–1126.
- Frahm K.A., Williams A.A., Wood A.N., Ewing M.C., Mattila P.E., Chuan B.W., Guo L., Shah F.A., O'Donnell C.P., Lu R., DeFranco D.B.* Loss of CREBRF reduces anxiety-like behaviors and circulating glucocorticoids in male and female mice. Endocrinology. 2020. 161(11): bqaa163.
- Fridmanis D., Roga A., Klovinis J.* ACTH receptor (MC2R) specificity: what do we know about underlying molecular mechanisms? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2017. 8: 13.
- Gallo-Payet N., Martinez A., Lacroix A.* Editorial: ACTH Action in the Adrenal Cortex: From Molecular Biology to Pathophysiology. Front Endocrinol (Lausanne). 2017. 8: 101.
- Gantz I., Fong T.M.* The melanocortin system. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. 284: E468–E474.
- Ghaddhab C., Vuissoz J.M., Deladoëy J.* From Bioinactive ACTH to ACTH Antagonist: The Clinical Perspective. Front. Endocrinol. 2017. 8: 17.
- Kolomin T., Shadrina M., Andreeva L., Slominsky P., Limborska S., Myasoedov N.* Expression of inflammation-related genes in mouse spleen under tuftsin analog Selank. Regul. Pept. 2011. 170(1–3): 18–23.
- Kovalitskaya Y.A., Zolotarev Y.A., Kolobov A.A., Sadovnikov V.B., Yurovsky V.V., Navolotskaya E.V.* Interaction of ACTH synthetic fragments with rat adrenal cortex membranes. J. Pept. Sci. 2007. 13(8): 513–518.
- Kutiyanawalla A., Terry A.V. Jr., Pillai A.* Cysteamine attenuates the decreases in TrkB protein levels and the anxiety/depression-like behaviors in mice induced by corticosterone treatment. PLoS One. 2011. 6(10): e26153.
- O'Connor T.M., O'Halloran D.J., Shanahan F.* The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. Q.J.M. 2000. 93(6): 323–333.
- Pijlman F.T., van Ree J.M.* Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. Behav. Brain Res. 2002. 136(2): 365–373.
- Raffin-Sanson M.L., de Keyser Y., Bertagna X.* Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: From physiology to pathological conditions. Eur J Endocrinol. 2003. 149: 79–90.
- Schwabe L.* Memory under stress: from single systems to network changes. Eur J Neurosci. 2017. 45(4): 478–489.
- Starowicz K., Przewlocka B.* The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception. Life Sci. 2003. 73(7): 823–847.
- Uchiyama S., Yoshihara K., Kawanabe R., Hatada I., Koga K., Tsuda M.* Stress-induced antinociception to noxious heat requires α_{1A} -adrenaline receptors of spinal inhibitory neurons in mice. Mol. Brain. 2022. 15(1): 6.
- Yang Y., Harmon C.M.* Molecular determinants of ACTH receptor for ligand selectivity. Mol Cell Endocrinol. 2020. 503: 110688
- Zhang W.J., Cao W.Y., Huang Y.Q., Cui Y.H., Tu B.X., Wang L.F., Zou G.J., Liu Y., Hu Z.L., Hu R., Li C.Q., Xing X.W., Li F.* The Role of miR-150 in stress-induced anxiety-like behavior in mice. Neurotox. Res. 2019. 35(1): 160–172.

EFFECTS OF FRAGMENT ACTH₁₅₋₁₈ AND ITS ANALOG ACTH₁₅₋₁₈PGP ON THE CONSEQUENCES OF THE ACUTE STRESS EXPOSURE

D. M. Manchenko^a, N. Yu. Glazova^b, E. A. Sebentsova^b, L. A. Andreeva^b, O. V. Dolotov^{a, b}, A. A. Kamensky^a, N. F. Myasoedov^b, and N. G. Levitskaya^{a, #}

^a*Lomonosov Moscow State University, Biology faculty, Moscow, Russia*

^b*Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia*

[#]*e-mail: nglevitskaya@gmail.com*

Tetrapeptide KKRR, corresponding to the fragment ACTH₁₅₋₁₈, is the shortest fragment that binds to the ACTH receptor with high affinity, does not activate this receptor and prevents the binding of the whole hormone molecule, therefore, exhibits the properties of an ACTH receptor antagonist. The aim of the work was to study the effects of the peptide ACTH₁₅₋₁₈ (KKRR) and its analogue ACTH₁₅₋₁₈PGP on the animal behavior in normal conditions and after acute stress induced by inescapable electric foot-shock. It has been shown that the peptides do not affect the anxiety level of Wistar rats in the norm. Pretreatment with ACTH₁₅₋₁₈ (250 µg/kg) and its analog ACTH₁₅₋₁₈PGP (50 and 250 µg/kg) significantly decreases anxiety level in rats exposed to the acute electric foot-shock and attenuates stress-induced changes in serum corticosterone. The magnitude and duration of the anti-stress effects of the peptide ACTH₁₅₋₁₈PGP significantly exceeds the magnitude and duration of the effects of its natural prototype.

Keywords: ACTH fragments, ACTH₁₅₋₁₈PGP, acute stress, electric foot-shock, anxiety, corticosterone, rat

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612

**РАЗЛИЧИЯ ЭЭГ ПРИ ВОСПРИЯТИИ СВОЕГО И ЧУЖОГО ЛИЦА:
ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К АНАЛИЗУ ДАННЫХ ЭЭГ**© 2022 г. Г. В. Портнова^{1, 2, *}, Л. Б. Окнина¹, Е. Л. Машеров³, А. А. Слезкин⁴, В. В. Подлепич³¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия²ФГБОУ ВО “Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина”, Москва, Россия³ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО “МИРЭА – Российский технологический университет”, Москва, Россия

*e-mail: caviter@list.ru

Поступила в редакцию 20.07.2021 г.

После доработки 09.12.2021 г.

Принята к публикации 20.12.2021 г.

В данной статье представлено исследование различий в восприятии своего и чужого лица при помощи комплексного подхода к анализу данных ЭЭГ. Была разработана парадигма, в ходе которой здоровым добровольцам предлагались серии предварительно обработанных и унифицированных фотографий своего и чужого лица. Для анализа данных были использованы метод вызванных потенциалов, метод анализа спектральной мощности ЭЭГ, а также нелинейные показатели ЭЭГ, такие как фрактальная размерность, частота огибающей и Hjorth complexity. Было выявлено, что при восприятии своего лица по сравнению с чужим больше мощность медленноволновой активности, а также меньше мощность альфа- и бета-ритмов, меньше амплитуда компонента P100, больше амплитуда позднего позитивного компонента, а также больше значения всех исследуемых нелинейных параметров ЭЭГ. Полученные результаты и примененные техники анализа данных ЭЭГ будут использованы в дальнейшем для исследования патологии самоидентификации у пациентов с поражениями головного мозга.

Ключевые слова: ЭЭГ, свое лицо, ВП, спектральная мощность ЭЭГ, фрактальная размерность

DOI: 10.31857/S0044467722030091

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие общества, пожалуй, впервые сталкивает человека с ситуацией, когда его лицо становится важным звеном рутинных действий, начиная с разблокировки смартфона и оплаты покупки банковской картой и заканчивая выявлением нарушителей закона. Благодаря технологическому прогрессу человек все чаще сталкивается не с зеркальным отображением своего лица, как в совсем недавнем прошлом, а с необходимостью распознавания своего лица в том виде, в котором его видят другие люди. С учетом вышесказанного восприятие своего лица приобретает все большее значение как с социальной и эмоционально-личностной точки зрения, так и с позиции когнитивного процесса.

Несмотря на значимость проблемы, до сих пор нет четкого понимания морфологической и нейрофизиологических основ восприятия своего лица (Keenan et al., 1999; Lewis, Brooks-Gunn, 1979). В частности, результаты фМРТ-исследований в зависимости от применяемого подхода часто расходятся в локализации структур мозга, ответственных за распознавание своего лица. Так, по одним данным в этот процесс в большей степени вовлечены структуры правого полушария, тогда как по данным других исследователей выраженной межполушарной асимметрии в процессе узнавания своего лица не обнаружено (Fink et al., 2005; Keenan et al., 2003). Среди областей мозга, участвующих в процессе узнавания своего лица, наиболее часто регистрируется активность в области поясной извилины, префронтальной, островковой и

нижнетеменной областей (Nyberg et al., 1996). По другим данным, помимо лимбической системы (миндалины, поясная извилина, гиппокамп) наблюдается доминирующая активация самых разных корковых (зрительная, нижневисочная, верхневисочная, префронтальная кора), а также подкорковых мозговых структур (мозжечок, хвостатое ядро, таламус) (Дубынин И.А., 2007; Platek et al., 2004).

Аналогичная тенденция обнаружена в области электрофизиологических и поведенческих исследований. В зависимости от направленности исследования авторы склонны концентрироваться на тех или иных компонентах процесса восприятия своего лица. В частности, подавляющим числом исследователей были изучены когнитивные процессы, сопровождающие узнавание своего лица. Было обнаружено, что данный процесс обычно сопровождается большим произвольным и произвольным вниманием и характеризуется лучшим узнаванием своего лица по сравнению с другими лицами (Devue et al., 2009; Gray et al., 2009). Другие исследования также показали, что скорость опознания собственного лица выше, чем скорость опознания лиц знакомых и незнакомых людей (Tong, Nakayama, 1999; Pannese, Hirsch, 2011; Keenan et al., 2003; Herwig, 2012; Quinn, 2019). При исследовании эмоционально-личностного компонента восприятия своего лица были получены и данные, свидетельствующие о вовлечении эмоций в процесс анализа. Так, исследования в области айтрекинга показали, что лица, обладающие внешним сходством с испытуемым, вызывают более сильный эффект слежения по сравнению с непохожими (Hung, Hunt, 2012), при этом для опознания своего лица требуется меньше информации по сравнению с чужим. В частности, при распознавании своего лица человеку достаточно взглянуть на верхнюю часть лица, тогда как при восприятии лица другого человека требуется анализ всего лица (Chakraborty, Chakrabarti, 2018). Предъявление своего лица как дополнительного стимула за счет его высокой значимости для испытуемого (Heinisch et al., 2011) способствовало более эффективному решению когнитивных задач, для которых необходима активация нейронных сетей, связанных с вниманием (Brédart et al., 2006; Gray et al., 2009), памятью и восприятием (Sui, Humphreys, 2013; Porciello et al., 2016), при котором задействуются не

только когнитивные функции, связанные с узнаванием лиц, но и запускаются процессы, связанные с эмоционально-личностными и мотивационными компонентами восприятия (Chakraborty, Chakrabarti, 2018).

В нашем исследовании мы использовали комплексный подход к анализу данных и включили метод вызванных потенциалов (ВП), исследование спектральной мощности ЭЭГ и нелинейные методы анализа данных ЭЭГ (Portnova, Atanov, 2018a). Данный подход к методам анализа был основан на уже полученных ранее вышеописанных данных о восприятии лиц и применимости методов анализа ЭЭГ для выделения психических состояний, предположительно задействованных при восприятии своего лица.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В эксперименте приняли участие 34 здоровых взрослых добровольца (28.5 ± 7.2 лет, 16 мужчин, 18 женщин). Все испытуемые были праворукими, в анамнезе ни у кого из обследуемых не было черепно-мозговой травмы, неврологических и психических расстройств. Испытуемые не принимали психотропных лекарств, а также в течение двух дней до начала исследования не принимали алкоголя. Испытуемые женского пола были приглашены на исследование в первую фазу менструального цикла (с 4-го по 12-й день). Все испытуемые были ознакомлены с планом эксперимента и подписали письменное согласие на участие в исследовании.

Стимулы

Перед исследованием каждый доброволец прошел фотографирование. Фотографии с целью стандартизации были обработаны в программе Photoshop. Финальный вариант фотографии с разрешением 3200/1800 pс был центрирован, предъявлялся на экране монитора в монохромном формате на черном фоне. Пример нативной и обработанной фотографии представлен на рис. 1.

Процедура

Испытуемый сидел в кресле в изолированном помещении. Каждому испытуемому было предъявлено 240 подготовленных фотографий, из них 90 своих, 150 чужих. Длитель-

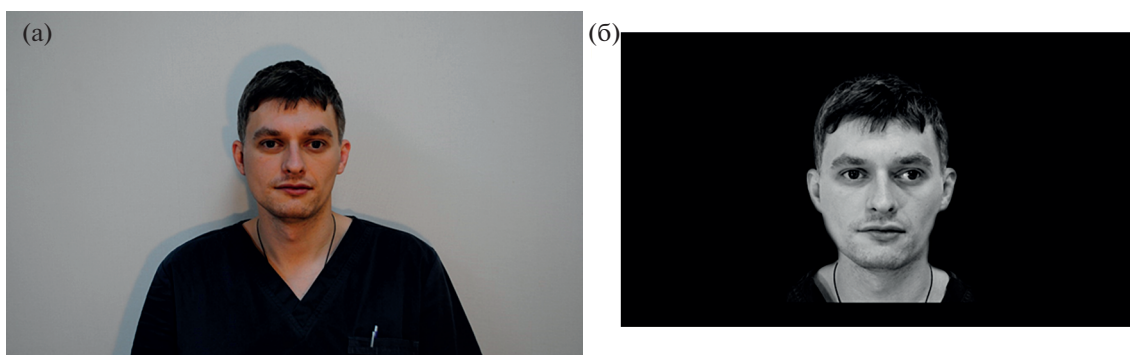


Рис. 1. Пример нативной и обработанной фотографии в прямой проекции (выбрана фотография одного из соавторов, который участвовал в тестовой части исследования).

Fig. 1. An example of native and processed photographs in frontal projection (one of the co-authors who participated in the pilot study).

ность предъявления составляла 0.5 сек, пауза между предъявлениями составляла 2–3 сек. Через 1 сек после начала предъявления стимула (или через 500 мсек после его окончания) появлялось задание: испытуемого просили нажатием кнопки оценить, было ли лицо своим или чужим.

Регистрация данных

Запись ЭЭГ проводилась прибором Нейрон-Спектр 4/р Нейрософт, Россия, г. Иваново, 19 электродов устанавливались по международной схеме 10–20%. Верхний фильтр составлял 75 Гц, нижний – 0.5 Гц. Фильтр сетевой наводки составлял 50 Гц, частота дискретизации – 500 Гц. Референты – A1, A2.

Анализ данных

Предобработка. Запись ЭЭГ для каждого испытуемого включала 2 минуты фоновой записи с открытыми и закрытыми глазами и около 20 минут ЭЭГ с предъявлением зрительной стимуляции. Запись ЭЭГ была очищена от глазодвигательных, ЭКГ- и мышечных артефактов при помощи Метода независимых компонент (Independent Component Analysis) с использованием EEGLab. После этого все данные были подвергнуты визуальному анализу и оставшиеся артефакты были удалены вручную (не более 5 сек фоновой записи и не более 1% от записи ЭЭГ, содержащей метки).

Полученные данные были разбиты на фрагменты в соответствии с типом предъявляемого стимула (метки Presentation). Дальнейший анализ данных ЭЭГ включал в себя

именно эти фрагменты. Для подсчета линейных и нелинейных параметров ЭЭГ использовались интервалы в 1 сек (0.5 сек – предъявление самого стимула + 0.5 сек – ответ): 90 1-секундных интервалов для своего лица и 150 – для чужого. Для сравнения с фоновой записью был использован фрагмент ЭЭГ длительностью 120 секунд, разбитый на фрагменты по 1 сек для каждого испытуемого.

Анализ спектральной мощности ЭЭГ

Анализ мощности ритмов ЭЭГ проводился с использованием программного обеспечения Matlab (MathWorks, USA). Быстрое преобразование Фурье (Fast Fourier Transform (FFT)) использовалось для анализа спектров мощности исследуемых фрагментов ЭЭГ. ЭЭГ-спектр оценивался для каждого исследуемого состояния. Полученные спектры мощности усредняли с шагом 1 Гц в интервале от 2 до 20 Гц (2–3 Гц, 3–4 Гц, ... 19–20 Гц). Для анализа использовались логарифмированные показатели мощности.

Анализ нелинейных показателей ЭЭГ

Фрактальная размерность. Фрактальная размерность D_2 рассчитывалась для всего диапазона частот (2–20 Hz). Математический расчет фрактальной размерности D_2 производился при помощи метода Хигучи (Higuchi, 1988), основанного на переходе от исходной последовательности к последовательностям, полученным децимацией, то есть взятием каждого k -го наблюдения. При этом для каждого выбранного значения k формируется k таких независимых рядов, отличающихся

сдвигом начальной точки. Для каждого из них вычисляется длина кривой, определяемая как сумма абсолютных значений разностей отсчетов данных, нормированная к длине исходной кривой, вычисляется среднее арифметическое полученных таким образом длин по всем взятым k рядам, давая усредненную оценку длины $L(k)$. Для рядов, имеющих фрактальную размерность D , используется функция $L(k) \sim k^{-D}$. Для оценивания величины D используется линейная регрессия зависимости величины $\log(L(k))$ от $\log(k)$.

Частота огибающей. Мы рассчитали огибающую сигнала ЭЭГ при помощи преобразования Гильберта (Médli, 1992; Hu, Zhang, 2019) и проанализировали частоту огибающей в диапазоне частот 2–20 Гц. Для подсчета частоты огибающей по Гильберту сначала рассчитывалось преобразование Гильберта $y(t)$ функции $x(t)$, которое задается следующей формулой (Van Zaen, 2010):

$$y(t) = \frac{1}{\pi} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \left(\int_{t-1/\varepsilon}^{t-\varepsilon} \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau + \int_{t+\varepsilon}^{t+1/\varepsilon} \frac{x(\tau)}{t-\tau} dt \right).$$

Огибающая вычислялась как

$$A(t) = \sqrt{x^2(t) + y^2(t)}$$

и подвергалась преобразованию Фурье для расчета ее спектра. При этом средняя частота огибающей по Гильберту будет рассчитываться следующим образом (Oweis, Abdulhay, 2011):

$$\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^k a(i) f^2(i)}{\sum_{i=1}^k a(i) f(i)}.$$

Эта частота (\bar{f}) представляет собой среднюю частоту с использованием мгновенной информации (частота f и амплитуда a в интервале от 1 до k).

Hjorth complexity. Мы рассчитали параметр Hjorth complexity (Hjorth (1975) для диапазона 2–20 Гц:

$$\text{Hjorth complexity} = \frac{\text{mobility}(y'(t))}{\text{mobility}(y(t))}, \text{ mobility} = \frac{\sqrt{\text{var}(y'(t))}}{\sqrt{\text{var}(y(t))}}, \text{ где } y(t) \text{ — это сигнал ЭЭГ, а } y'(t) \text{ — вариабельность сигнала ЭЭГ.}$$

Анализ ВП

Для анализа вызванных потенциалов (ВП) использовался открытый источник программы EEGlab. Для анализа использовали интервал от 200 мс перед предъявлением стимула до 1000 мсек после предъявления стимула. При помощи Matlab для каждого испытуемого отдельно были выделены следующие компоненты ВП: P100, P300 и N400 и поздний позитивный компонент, далее индивидуальные значения амплитуд и латентностей выделенных компонент использовались для статистического анализа. На рис. 2 представлен ВП для предъявления двух типов картинок: своего и чужого лица.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.

Индивидуальные значения амплитуды и латентности компонентов ВП, а также других параметров ЭЭГ сравнивались между предъявлениями своего и чужого лица при помощи t -критерия Стьюдента, т.к. все группы данных прошли тест на нормальное распределение. Нормальность распределения данных была посчитана при помощи теста Колмогорова–Смирнова (значения составили от $d = 0.22469$, $p > 0.20$, до $d = 0.09697$, $p > 0.20$) и W -теста Шапиро–Уилка (значения составили от $p = 0.137$ до $p = 0.81015$). С учетом того, что использовалось 4 метода анализа данных, порог значимости был выставлен равным 0.0125, при этом в тексте указан средний показатель t -критерия по электродам, для которых были обнаружены значимые различия с учетом коррекции на множественное сравнение. Для того чтобы решить проблему множественного сравнения в связи с 19-канальной записью ЭЭГ, выполнялась коррекция при помощи пермутационного теста (500 пермутаций) для t -критерия Стьюдента. Программа была разработана в среде Matlab и имела следующие характеристики (аналогично используемым в тулбоксе Fieldtriptoolbox, Matlab): clusteralpha = 0.05; alpha = 0.05; minnbchan = 2; numrandomization = 500.

Мы не интерпретировали данные, в которых значимые различия или корреляции были обнаружены меньше, чем по 2 соседним электродам. Все описанные ниже результаты были подтверждены при помощи пермутационного кластерного анализа.

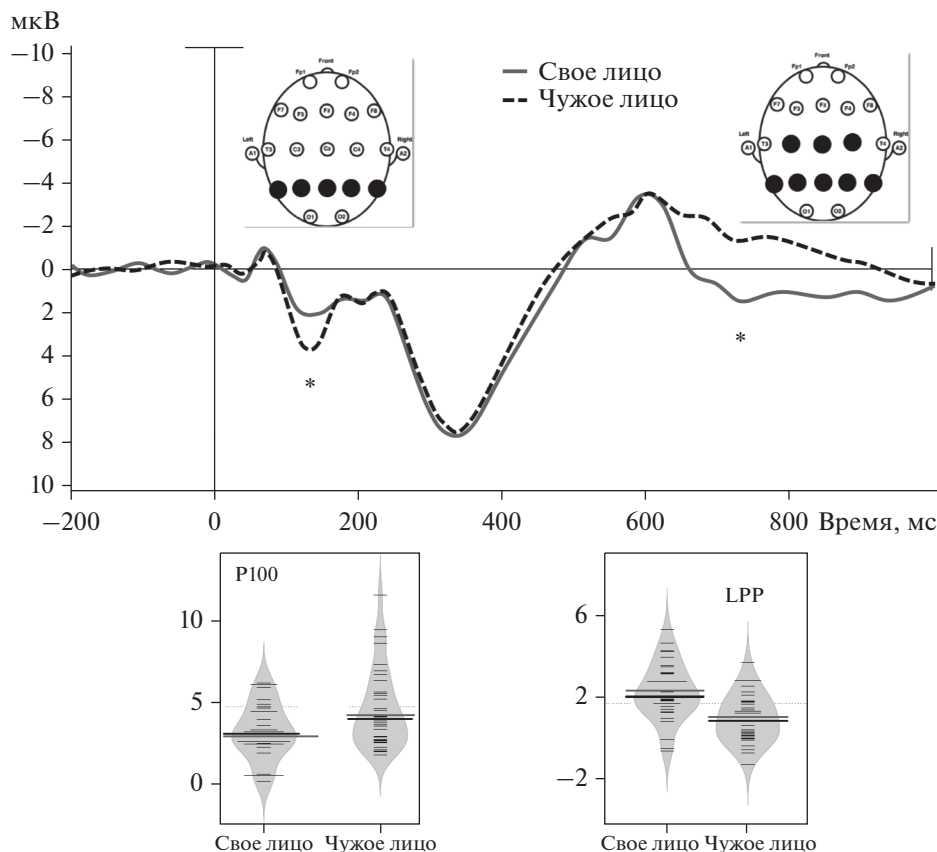


Рис. 2. ВП при предъявлении своего и чужих лиц с картами значимых различий с учетом поправки FWE. Изображенный ВП построен для электрода Pz. Под графиком ВП представлены индивидуальные значения амплитуд P100 и LPP для каждого испытуемого (усреднены по электродам, для которых обнаружены значимые различия). Черная толстая линия – медиана, темно-серая толстая линия – среднее.

Fig. 2. ERP for own and other faces with maps of significant differences between these stimuli, taking into account the FWE correction. The depicted ERP was built for the Pz site. Under the ERP plot, the individual values of the P100 and LPP amplitudes for each subject are presented (averaged over the electrodes for which significant differences were found). The black thick line is median, the dark gray thick line is mean.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Компоненты и амплитуда ВП

При предъявлении своего и чужих лиц у всех испытуемых была выявлена схожая структура ВП. Средние показатели амплитуд и латентностей компонентов P100, P300 и N400 и поздний позитивный компонент представлены в таблице 1.

Выявлены следующие значимые различия в амплитудах и латентностях компонентов ВП между предъявлением своего и чужого лица.

Амплитуда позднего позитивного компонента была значимо больше для предъявления своего лица по сравнению с чужими ($t = 3.88, p = 0.0002, t = 3.76, p = 0.0003$). Ампли-

туда компонента P100 была также меньше при предъявлении своего лица по сравнению с чужим ($t = 3.26, p = 0.0012$).

Спектральная мощность ЭЭГ

При предъявлении своего лица по сравнению с чужим было обнаружено значимое увеличение мощности дельта ритма (2–4 Гц) в теменно-затылочных областях ($t = 3.22, p = 0.0012$). Мощность альфа-ритма 8–12 Гц была значимо меньше при предъявлении своего лица по сравнению с чужим, в центральных областях ($t = -4.09, p = 0.0005$). Мощность бета-ритма в диапазоне 15–20 Гц также была значимо меньше при предъявлении сво-

Таблица 1. Латентности и амплитуды выделенных компонентов ВП (на примере электрода Pz)
Table 1. Latencies and amplitudes of ERPs' components (depicted from the Pz site)

Стимул	P100		P300	
	Амплитуда	Латентность	Амплитуда	Латентность
Свое лицо	3.8 ± 0.7	138 ± 6.9	9.9 ± 1.3	355 ± 9.7
Чужое лицо	4.5 ± 0.6	127 ± 5.6	7.8 ± 0.8	328 ± 7.09
Стимул	N400		LPP	
	Амплитуда	Латентность	Амплитуда	Латентность
Свое лицо	2.6 ± 0.8	575 ± 19.8	1.4 ± 0.9	708 ± 22.8
Чужое лицо	2.1 ± 0.9	568 ± 11.3	-1.3 ± 1.1	711 ± 21.3

его лица по сравнению с чужим ($t = -3.08, p = 0.0059$; рис. 3).

размерность (ФР), сложность сигнала (Hjorth complexity) преимущественно в теменных областях, больше справа ($t = 3.25, p = 0.0012$; $t = -3.02, p = 0.006$). Кроме того, при предъявлении своего лица по сравнению с чужим частота огибающей в центральных, теменных и фронтальных областях была значимо больше ($t = 4.1, p = 0.00006$; рис. 4).

Нелинейные показатели ЭЭГ

При предъявлении своих лиц (по сравнению с чужими) значимо увеличивались показатели вариабельности ЭЭГ: фрактальная

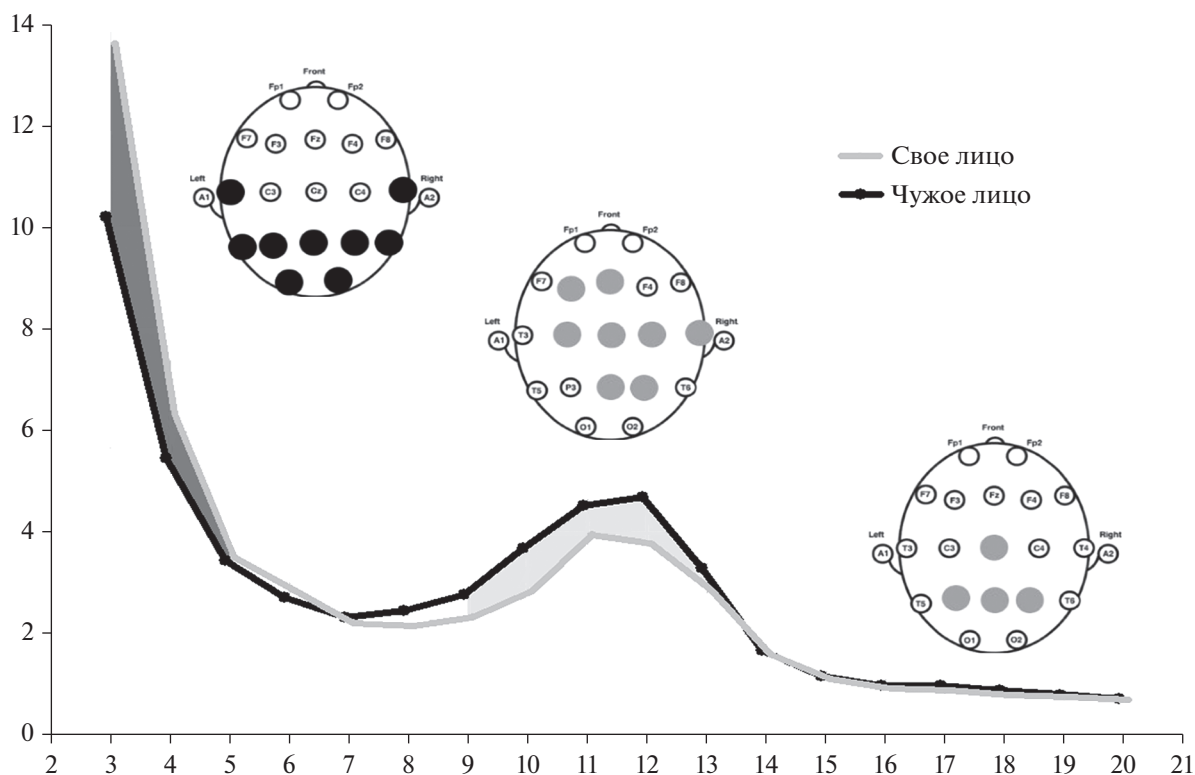


Рис. 3. Мощность ритмической активности при предъявлении своего и чужих лиц и локализация значимых различий. График построен для электрода Pz.

Fig. 3. The power spectrum density for own and other faces with maps of significant differences. The graph was built for the Pz site.

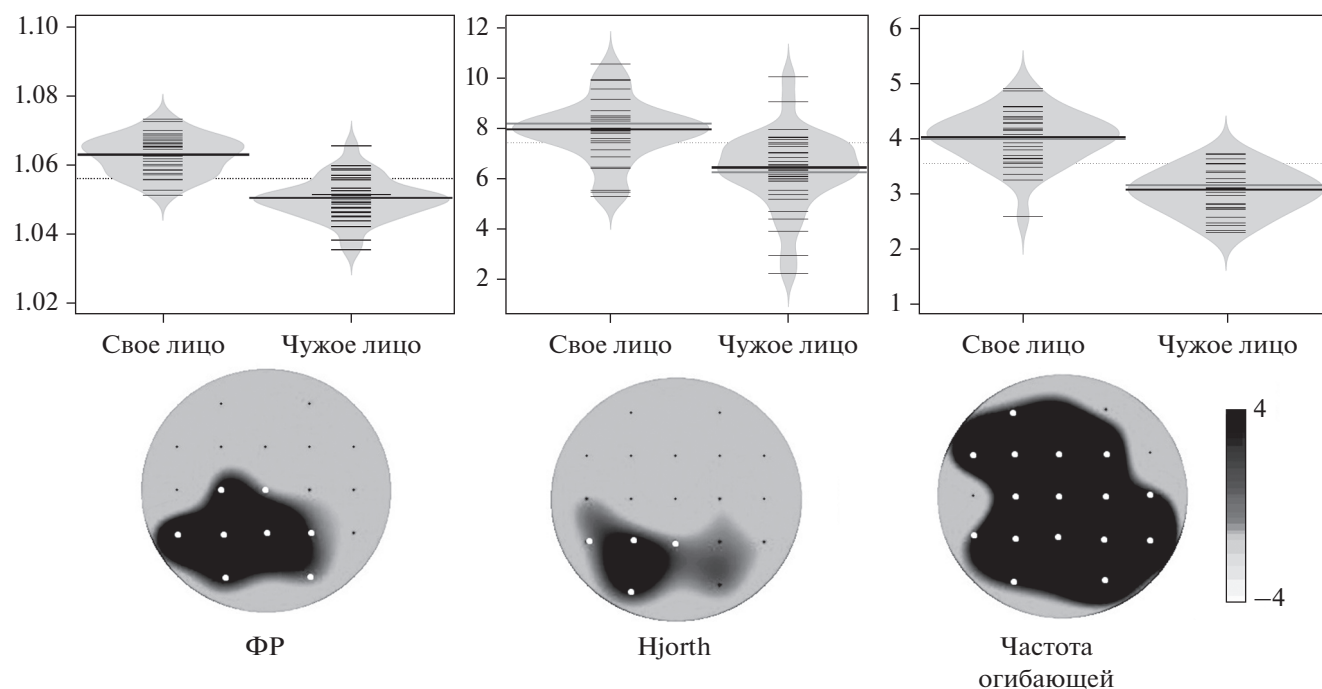


Рис. 4. Карты различий между своим и чужим лицом для показателя фрактальной размерности (ФР), Hjorth complexity (Хьерд) и частоты огибающей. Шкала отображает значения T -критерия для каждого электрода. Белые точки означают значимые различия с учетом поправки Бонферрони ($p < 0.002$). Над картами различий представлены показатели ФР, Хьерд и частоты огибающей для каждого испытуемого (усреднение по электродам, для которых обнаружены значимые различия). Черная толстая линия – медиана, темно-серая толстая линия – среднее.

Fig. 4. Maps of differences between own and other face for the fractal dimension, Hjorth complexity and envelope frequency. The scale displays the T -score values for each electrode. White dots indicate significant differences adjusted for the Bonferroni correction ($p < 0.002$). Above the maps of differences the individual values of FR, Hjorth and the frequency of the envelope (averaging over the electrodes for which significant differences were found). The black thick line is median, the dark gray thick line is mean.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные при помощи различных методов анализа ЭЭГ данные позволили увидеть изменения ЭЭГ при предъявлении своего лица по сравнению с чужим. Можно предположить, что выявленные изменения являются отражением различных психических процессов. Так, в ходе исследования при предъявлении своего лица было характерно увеличение мощности медленноволновой активности на частоте 2–4 Гц и одновременно уменьшение мощности альфа- и бета-ритма. Данные литературы свидетельствуют о том, что подобное соотношение дельта-, альфа- и бета-ритма связано с обработкой эмоционально значимой информации в зрительной модальности и сопровождается анализом малейших изменений в лицевой мимике (Balconi, Lucchiari, 2006).

Другие исследователи обнаружили, что описанное выше соотношение мощностей

ритмов связано с восприятием преимущественно неприятных зрительных стимулов (Marox, 2001; Güntekin, 2017; Knyazev, 2009). Кроме того, увеличение медленноволновой активности в сочетании с уменьшением мощности бета-ритма, как было показано ранее (Harrewijn, Van der Molen, Westenberg, 2016), связано с анализом стимулов, вызывающих социальную тревожность у испытуемого, а наблюдаемое соотношение альфа- и бета-ритмов – с анализом собственного лица (Alzueta et al., 2020).

Результаты нелинейного анализа данных ЭЭГ показали, что при предъявлении своего лица по сравнению с чужим характерно увеличение показателей variability всех исследуемых параметров: частоты огибающей, фрактальной размерности и параметра сложности по Hjorth complexity – преимущественно в теменных областях. Данные пара-

метры ранее показали устойчивую связь с эмоциональными состояниями, и их значимые изменения наблюдались при восприятии эмоционально-значимых стимулов разных модальностей (Portnova et al., 2021). Также показано, что увеличение фрактальной размерности сопровождало переживание эмоции, аффекта, чувства эмпатии и прочих эмоциональных реакций (Hagerhall, 2015; Portnova, Atanov, 2018; Bornas, 2013; Portnova, 2018). Увеличение параметра Hjorth complexity, отражающего сложность сигнала ЭЭГ, у здоровых добровольцев коррелировало с ощущением угрозы при предъявлении звука (Portnova, 2020; Zhang, 2019). Увеличение частоты огибающей ЭЭГ, согласно предшествующим данным, сопровождало восприятие стимулов, так или иначе связанных с восприятием эмоциональных состояний других людей (смех, плач, интонации) (Portnova, Atanov, 2018).

Анализ данных ВП при предъявлении своего лица по сравнению с чужим выявил сочетание уменьшения амплитуды компонента P100 и увеличения амплитуды позднего позитивного компонента. Результаты анализа вызванной активности свидетельствуют о том, что узнавание своего лица требует меньше внимания к объекту (Luck et al., 1998), т. е. свое лицо легче узнается. Увеличение амплитуды позднего позитивного компонента также свидетельствует о меньшей активности процессов произвольного внимания при узнавании своего лица (David et al., 2006), но также и о большем вовлечении эмоциональных процессов (Renfroe, 2016; Usler, 2020). Снижение внимания при этом не означает снижение всей когнитивной активности, напротив, выявленное нами сочетание изменений ранних и поздних компонентов ВП свидетельствует о том, что восприятие своего лица сопровождается большим произвольным вниманием (Devue et al., 2009), а также большей активностью как долговременной, так и кратковременной памяти (Morgan, 2008; Pascalis, 1998; Meijer, 2007).

Таким образом, комплексный анализ данных позволил нам увидеть значительно больше психических процессов, задействованных при восприятии своего лица, что совпадает с результатами нейровизуализационных исследований, свидетельствующих об участии разнообразных корковых и подкорковых

структур (Platek et al., 2005; Kaplan, 2008). Результаты нашего исследования свидетельствуют об изменениях ЭЭГ, соответствующих восприятию эмоционально значимого стимула, который носит негативный оттенок и так или иначе связан с чувством угрозы и социальной тревожностью. Эти данные хорошо объясняются с точки зрения понятия “theory of mind” (Astington, 2005), т. е. способности человека проецировать свои мысли и чувства на других людей, а также необходимость понять чужие мысли и чувства, проецируя их на себя. Поэтому восприятие своего лица среди других вызывает у человека в той или иной степени беспокойство и необходимость анализа социальной ситуации, в которой он видит свое лицо. Значимость такого стимула, как свое лицо, также не оставляет вопросов. Для нас важно все, что связано с нашим “Я” как на личностном, так и на телесном уровнях. Поэтому не удивительно, что свое лицо быстрее распознается и требует меньше концентрации внимания (Luck et al., 1994) для его узнавания. Результаты нашего исследования также позволяют предположить, что восприятие своего лица по сравнению с другими лицами запускает ряд других когнитивных процессов, связанных с процессами категоризации, а также мотивационными и оценочными процессами (Hugenberg, 2013).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении комплексного анализа было обнаружено, что при восприятии своего лица по сравнению с чужим наблюдается увеличение мощности медленноволновой активности и снижение мощности альфа- и бета-ритмов, уменьшение амплитуды компонента P100, а также увеличение амплитуды позднего позитивного компонента и нелинейных показателей ЭЭГ. Сравнение различных параметров ЭЭГ позволило подтвердить и суммировать полученные ранее данные о том, что процесс узнавания своего лица требует меньшей концентрации внимания, однако при этом запускает ряд других психических процессов, связанных с актуализацией воспоминаний, эмоциональными переживаниями, мотивацией, тревожностью и оценкой социальной ситуации. Полученные результаты и примененные техники анализа

данных ЭЭГ будут использованы в дальнейшем для исследования патологии самоидентификации у пациентов с поражением головного мозга. Исследование процессов, лежащих в основе узнавания своего лица, также позволит расширить диапазон технических возможностей идентификации лиц с учетом индивидуальных особенностей каждого человека.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дубынин И.А.* Анализ вызванных потенциалов на знакомые и незнакомые лица с помощью искусственных нейронных сетей. Вестник БГУ. 2007. 4: 42–50.
- Astington J.W., Baird J.A. (Eds.).* Why language matters for theory of mind. Oxford University Press, 2005.
- Alzueta E., Melcón M., Jensen O., Capilla A.* The ‘Narcissus Effect’: Top-down alpha-beta band modulation of face-related brain areas during self-face processing. NeuroImage. 2020. 213: C. 116754.
- Balconi M., Lucchiari C.* EEG correlates (event-related desynchronization) of emotional face elaboration: a temporal analysis. Neurosci. Lett.. 2006. 392(1–2): 118–123.
- Bornas X., Tortella-Feliu M., Balle M., Llabrés J.* Self-focused cognitive emotion regulation style as associated with widespread diminished EEG fractal dimension. Int. J. Psychol. 2013. 48(4): 695–703.
- Brédart S., Delchambre M., Laureys S.* Short article: One’s own face is hard to ignore. Q J Exp Psychol (Hove). 2006. 59(1): 46–52.
- Chakraborty A., Chakrabarti B.* Looking at my own face: visual processing strategies in self–other face recognition. Front. Psychol. 2018. 9: 121.
- David O., Kiebel S.J., Harrison L.M., Mattout J., Kilner J.M., Friston K.J.* Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. NeuroImage. 2006. 30(4): 1255–1272.
- Devue C., Van der Stigchel S., Brédart S., Theeuwes J.* You do not find your own face faster; you just look at it longer. Cognition. 2009. 111(1): 114–122.
- Fink B., Grammer K., Mitteroecker P., Gunz P., Schaefer K., Bookstein F. L., Manning J.T.* Second to fourth digit ratio and face shape. Proc. Royal Soc. B. 2005. 272(1576): 1995–2001.
- Fink G., Markowitsch H., Reinkemeier M., Bruckbauer T., Kessler J., Heiss W.* Cerebral representation of One’s own Past: Neural networks involved in autobiographical memory. J Neurosci. 1996. 16: 4275–4282.
- Gray K.L., Adams W.J., Garner M.* The influence of anxiety on the initial selection of emotional faces presented in binocular rivalry. Cognition. 2009. 113(1): 105–110.
- Güntekin B., Femir B., Gölbaşı B.T., Tülay E., Başar E.* Affective pictures processing is reflected by an increased long-distance EEG connectivity. Cogn Neurodyn. 2017. 11(4): 355–367.
- Hagerhall C.M., Laike T., Kuller M., Marcheschi E., Boydston C., Taylor R.P.* Human physiological benefits of viewing nature: EEG responses to exact and statistical fractal patterns. Nonlinear Dynamics Psychol. 2015. 19(1): 1–12.
- Harrewijn A., Van der Molen M.J.W., Westenberg P.M.* Putative EEG measures of social anxiety: Comparing frontal alpha asymmetry and delta–beta cross-frequency correlation. Cogn Affect Behav Neurosci. 2016. 16(6): 1086–1098.
- Herwig U., Kaffenberger T., Schell C., Jäncke L., Brühl A.B.* Neural activity associated with self-reflection. BMC Neurosci. 2012. 13(1): 52.
- Higuchi T.* Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. Physica D. 1988. 31(2), 277–283.
- Hjorth B.* An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. Electroencephalogr. clin. neurophysiol. 1975. 39(5): 526–530.
- Hu L., Zhang Z. (ed.).* EEG signal processing and feature extraction. Singapore: Springer Singapore, 2019. 1–437.
- Hugenberg K., Wilson J.P., See P.E., Young S.G.* Towards a synthetic model of own group biases in face memory. Visual Cognition. 2013. 21(9–10): 1392–1417.
- Hungr C.J., Hunt A.R.* Rapid communication: Physical self-similarity enhances the gaze-cueing effect. Q J Exp Psychol (Hove). 2012. 65(7): 1250–1259.
- Kaplan J.T., Aziz-Zadeh L., Uddin L.Q., Iacoboni M.* The self across the senses: an fMRI study of self-face and self-voice recognition. Soc Cogn Affect Neurosci. 2008. 3(3): 218–223.
- Knyazev G.G., Slobodskoj-Plusnin J.Y., Bocharov A.V.* Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. Neuroscience. 2009. 64(4): 1588–1600.
- Levy I., Hasson U., Avidan G., Hendler T., Malach R.* Centr-periphery organization object areas. Nat. Neurosci. 2001. 4(5): 533–539.

- Lewis M., Brooks-Gunn J.* Toward a theory of social cognition: The development of self. *New Dir Child Adolesc Dev.* 1979. 4: 1–20.
- Luck S.J.* Neurophysiology of selective attention. *Attention.* 1998. 1: 257–295.
- Marox E., Rodríguez H., Yañez G., Bernal J., Rodríguez M., Fernández T., Silva J., Reyes A., Guerrero V.* Broad band spectral measurements of EEG during emotional tasks. *Int. J. Neurosci.* (2001). 108(3–4): 251–279.
- Marten K., Psarakos S.* Evidence of self-awareness in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). Ed. Parker S.T., Mitchell R., Boccia M. *Self-awareness in Animals and Humans: Developmental Perspectives.* Cambridge University Press. 1995. 361–379.
- Médl A., Flotzinger D., Pfurtscheller G. (October).* Hilbert-transform based predictions of hand movements from EEG measurements P ANN INT IEEE EMBS. 1992. 6: 2539–2540.
- Meijer E. H., Smulders F.T., Merckelbach H.L., Wolf A.G.* The P300 is sensitive to concealed face recognition. *Int J Psychophysiol.* 2007. 66(3): 231–237.
- Morgan H.M., Klein C., Boehm S.G., Shapiro K.L., Linden D.E.* Working memory load for faces modulates P300, N170, and N250r. *J. Cogn. Neurosci.* 2008. 20(6): 989–1002.
- Nyberg L., McIntosh A., Cabeza R., Nilsson L., Houle R., Tulving E.* Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data: ensemble inhibition during episodic memory retrieval. *J. Neurosci.* 1996. 16: 3753–3759.
- Oweis R.J., Abdulhay E.W.* Seizure classification in EEG signals utilizing Hilbert-Huang transform. *Biomed. Eng. Online.* 2011. 10(1): 1–15.
- Quinn P.C., Lee K., Pascalis O.* Face processing in infancy and beyond: The case of social categories. *Annu. Rev. Psychol.* 2019. 70: 165–189.
- Pannese A., Hirsch J.* Self-face enhances processing of immediately preceding invisible faces. *Neuropsychologia.* 2011. 49(3): 564–573.
- Pascalis O., De Haan M., Nelson C.A., De Schonen S.* Long-term recognition memory for faces assessed by visual paired comparison in 3- and 6-month-old infants. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1998. 24(1): 249.
- Paxinos G., Mai J.K.* *The Human Nervous System*, 2nd ed. Elsevier Academic Press, Amsterdam: Boston. 2004.
- Portnova G.V.* Lack of a sense of threat and higher emotional lability in patients with chronic microvascular ischemia as measured by non-linear EEG parameters. *Front. Neurol.* 2020. 11: 122.
- Platak S.M., Raines D.M., Gallup Jr. G.G., Mohamed F.B., Thomson J.W., Myers T.E., Panyavin I.S., Levin S.L., Davis J.A., Fonteyn L.C.M., Arigo D.R.* Reactions to children's faces: Males are more affected by resemblance than females are, and so are their brains. *Evol. Hum. Behav.* 2004. 25(6): 394–405.
- Porciello G., Daum M.M., Menghini C., Brugger P., Lenggenhager B.* Not that heart-stopping after all: visuo-cardiac synchrony does not boost self-face attribution. *PLoS One.* 2016. 11(8): e0160498.
- Portnova G.V., Maslennikova A.V., Zakharova N.V., Martynova O.V.* The Deficit of Multimodal Perception of Congruent and Non-Congruent Fearful Expressions in Patients with Schizophrenia: The ERP Study. *Brain Sciences.* 2021. 11(1): 96.
- Portnova G.V., Atanov M.S.* Nonlinear EEG parameters of emotional perception in patients with moderate traumatic brain injury, coma, stroke and schizophrenia. *AIMS neuroscience.* 2018a. 5(4): 221.
- Portnova G.V., Tetereva A., Balaev V., Atanov M., Skiteva L., Ushakov V., Ivanitsky A., Martynova O.* Correlation of BOLD signal with linear and nonlinear patterns of EEG in resting state EEG-informed fMRI. *Front. Hum. Neurosci.* 2018b. 11: 654.
- Renfroe J.B., Bradley M.M., Sege C.T., Bowers D.* Emotional modulation of the late positive potential during picture free viewing in older and young adults. *Plos one.* 2016. 11(9): e0162323.
- Sui J., Humphreys G.W.* The boundaries of self face perception: Response time distributions, perceptual categories, and decision weighting. *Visual Cognition.* 2013. 21(4): 415–445.
- Tong F., Nakayama K.* Robust representations for faces: evidence from visual search. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1999. 25(4): 1016.
- Uslar E., Foti D., Weber C.* Emotional reactivity and regulation in 5- to 8-year-old children: An ERP study of own-age face processing. *Int J Psychophysiol.* 2020. 156: 60–68.
- Van Zaen J., Uldry L., Duchêne C., Prudat Y., Meuli R.A., Murray M.M., Vesin J.M.* Adaptive tracking of EEG oscillations. *J. Neurosci. Methods.* 2010. 186(1): 97–106.
- Zeineh M.M., Engel S.A., Thompson P.M., Bookheimer S.Y.* Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science.* 2003. 299: 577–580.

PERCEPTION OF OWN AND ANOTHER FACE: MULTIANALYSIS APPROACH OF EEG DATA

G. V. Portnova^{a, b,*}, L. B. Oknina^a, E. L. Masherov^c, A. A. Slezkin^d, V. V. Podlepich^e

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

^b*State Institute of the Russian Language named after A.S. Pushkin, Moscow, Russia*

^c*National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

^d*MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia*

^e*e-mail: caviter@list.ru*

This article presents a study of differences in the perception of own and another face using an integrated approach to the analysis of EEG data. Healthy volunteers were offered a series of pre-processed and unified photographs of their own and another face. We used variable methods of EEG analysis: evoked potentials (ERP), the method of analyzing the spectral power of the EEG, as well as nonlinear EEG indicators such as fractal dimension, envelope frequency and Hjorth complexity. It was found that during perception of own face compared to another face, the power of slow-wave activity was higher, the power of alpha and beta rhythms was lower, the amplitude of the P100 component was lower, the amplitude of the late positive component was higher, and the values of all investigated nonlinear parameters of EEG were higher. The obtained results and applied techniques for analyzing EEG data will be used in the future to study the pathology of self-identification in patients with brain lesions.

Keywords: EEG, own face, ERP, EEG spectral power, fractal dimension