

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И РАЗВИТИЕ СКЛОННОСТИ К ЧРЕЗМЕРНОМУ УПОТРЕБЛЕНИЮ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ ПИЩИ У КРЫС

© Мария Евгеньевна Балакина¹, Елизавета Викторовна Дегтярева¹, Михаил Сергеевич Некрасов¹, Татьяна Викторовна Брус¹, Сарнг Саналович Пурвеев^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Сарнг Саналович Пурвеев — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: Перинатальный, особенно ранний постнатальный стресс может оказывать существенное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние развивающегося организма и приводить к развитию зависимости. Стресс в раннем возрасте может вызывать тревогу, депрессию и снижение обучаемости во взрослом возрасте. Цель настоящего исследования — изучение влияния разных видов стресса в раннем возрасте на психоэмоциональное состояние, поведение, память и на развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Исследование проводилось на потомстве крыс линии Wistar. Животные были поделены на 4 группы по 20–30 в каждой: 1-я — интактные крысята, 2-я — детеныши, отделяемые от матери на 180 минут, 3-я — отделяемые от матери на 30 минут, и 4-я группа — «неонатальный хэндлинг». Со 2-го по 12-й дни исследования крысята 2-й, 3-й и 4-й групп ежедневно подвергались воздействию соответствующего вида стресса. В возрасте 4 месяцев были проведены тесты «Открытое поле» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт», «Вынужденное плавание» и «Тест двух бутылок». По результатам тестов «Открытое поле» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт» наиболее гиперактивными, тревожными и наименее обучаемыми оказались крысы, отделяемые от матери на 180 минут. Крысы из группы «хэндлинг» имели более высокую исследовательскую активность, стрессоустойчивость и обучаемость, лучшую длительную память. По результатам теста «Вынужденное плавание» более «депрессивными» оказались крысы, отлучаемые на 30 минут. Выраженная углеводная зависимость наблюдалась у группы крыс с отлучением на 180 минут. В ходе тестов у отлучаемых на 30 минут крыс было замечено агрессивное поведение. Таким образом, стресс в раннем возрасте приводит к развитию долгосрочных последствий, таких как синдром гиперактивности, склонность к развитию депрессий, разного рода зависимостей. Это необходимо учитывать при разработке новых методов психотерапевтической и фармакологической коррекции.

Ключевые слова: поведение; стресс раннего периода жизни; переживание.

EFFECT OF EARLY POSTNATAL STRESS UPON PSYCHOEMOTIONAL STATE AND DEVELOPMENT OF EXCESSIVE CONSUMPTION OF HIGH-CARBOHYDRATE FOOD IN RATS

© Maria E. Balakina¹, Elizaveta V. Degtyareva¹, Mikhail S. Nekrasov¹, Tatyana V. Brus¹, Sarng S. Purveev^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, str. Academician Pavlova, 12

Contact information: Sarng S. Purveev — senior laboratory assistant at the Department of Pathological Physiology with a course in immunopathology. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: Perinatal, especially early postnatal stress can have a significant impact on the physical and psychoemotional state of the developing organism, and lead to the development of addiction. Stress at an early age can cause anxiety, depression, and reduced learning in adulthood. The aim of this study is to study the influence of different types of stress at an early age on the psychoemotional state, behavior, memory, and on the development of a tendency to excessive consumption of high-carbohydrate foods in rats. The study was conducted on the offspring of Wistar rats. The animals were divided into 4 groups of 20–30 in each: 1st — intact baby rats, 2nd — cubs separated from the mother for 180 minutes, 3rd — separated from the mother for 30 minutes, and 4th group «neonatal handling». From the second to the 12th day of the study, the rats of the 2nd, 3rd and 4th groups were exposed to the corresponding type of stress daily. At the age of 4 months, the tests «Open Field» and «Eight-arm radial maze», «Forced swimming» and «Two-bottle test» were performed. According to the results of the tests «Open Field» and «Eight-arm radial maze», the most hyperactive, anxious and least trainable rats were separated from their mother for 180 minutes. Rats from the «handling» group had higher research activity, stress resistance and learning ability, and better long-term memory. According to the results of the «Forced Swimming Test», the rats that were weaned for 30 minutes were more «depressed». Pronounced carbohydrate dependence was observed in a group of rats with weaning for 180 minutes. During the tests, aggressive behavior was observed in the rats weaned for 30 minutes. Thus, stress at an early age leads to the development of long-term consequences such as hyperactivity disorder, a tendency to develop depression and various addictions, this should be taken into account when developing new methods of psychotherapeutic and pharmacological correction.

Key words: behavior; perinatal stress; postnatal stress; overeating.

Под ранним постнатальным периодом понимают грудной период человека (от рождения до 1 года). Этот период очень важен для формирования индивидуума и здоровья на протяжении всей последующей жизни. Ранний постнатальный период — это критическое время для функционального развития головного мозга [40]. Термин «стресс» впервые использовал канадский физиолог Ганс Селье в 1936 году. Под стрессом Селье подразумевал «неспецифичный ответ организма на любое предъявленное ему требование» [30]. Человек сталкивается со стрессом ежедневно. Непродолжительный умеренный стресс, эустресс, является механизмом адаптации. Системы, активируемые стрессорными влияниями, направлены на сохранение гомеостаза. К сожалению, стресс не всегда имеет положительный исход. Явление разрушающего действия стресса, когда происходит срыв компенсаторных реакций, называется дистрессом. К дистрессу приводит продолжительное и сильное воздействие на организм. В своем развитии человек проходит определенные этапы, среди которых можно выделить критические периоды. В эти периоды влияние стресса особенно опасно [30, 39, 55].

Стресс в раннем возрасте ускоряет долгосрочные изменения функциональных свойств, лежащих в основе эмоционального восприятия, и, следовательно, может изменить реакцию на стресс в более позднем возрасте [7, 8, 21, 22, 28]. Исследование патофизиологических механизмов расстройств, связанных со стрессом раннего возраста, таких как депрессия, тревога, синдром гиперактивности, а также развития различного рода пристрастий и зависимостей и их взаимосвязь друг с другом, носит научно-практический характер.

Обнаружено, что перинатальный стресс, подобно депрессии, оказывает существенное влияние как на физическое, так и на эмоциональное состояние развивающегося организма и может привести к формированию зависимости. Стресс в раннем возрасте, например жестокое обращение, также может вызывать тревогу и депрессию уже во взрослом возрасте [40, 43, 45, 48, 51]. Исследователи изучали влияние жестокого обращения в раннем возрасте: сексуальное и физическое насилие, общий семейный и родительский стресс (бедность, частые переезды, госпитализации, массовая иммиграция), который приводит к повреждению структур в системе вознаграждения мозга, вследствие чего может развиться зависимость [6, 15, 23, 40, 50]. По данным исследований, ранний стресс затрудняет лечение от наркозависимости [53, 54]. Нейробиологические последствия раннего постнатального стресса также связаны с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [37, 41, 42, 52]. Стресс в ранний постнатальный период может вызвать множество причин — от критических до незначительных. Психическое здоровье во взрослом возрасте во многом обусловлено факторами, воздействующими в раннем постнатальном периоде. Неполноценность семьи, дефицит внимания, ссоры в семье, стресс матери, недостаточное или избыточное питание, неблагополучие в семье, нарушенная экологическая обстановка и многое другое негативно влияет на развитие ребенка [3, 22, 25, 26]. Послеродовая депрессия матери — очень распространенное явление в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения она встречается у каждой шестой молодой матери. Послеродовая депрессия может быть связана с нарушениями сна ребенка, неадекватным грудным вскармливанием [38].

У крыс ранним постнатальным периодом считается время от рождения до 21-го дня жизни. Моделирование раннего постнатального стресса (РПС) на животных широко используется: модели стресса позволяют оценить влияние РПС на последующую работу взрослого организма, на физическое и психическое развитие детей [22]. При анализе литературы по психофизиологическим последствиям стресса мы столкнулись с проблемой невозможности сравнения результатов исследований. Данная проблема возникла из-за использования исследователями разных моделей раннего постнатального стресса. Даже одна модель может иметь множество разновидностей, что усложняет выбор оптимальной модели стрессирования.

Существуют разнообразные модели с депризацией отношений мать–детеныш и без депривации. Модели с депризацией отношений мать–детеныш (с отлучением от матери) делятся на острый стресс (лишение матери на 24 часа и более) и хронический (нарушение гнездования с изменением материнской заботы; ежедневное отделение от матери на 1–3 часа и более; низкая материнская забота; раннее отлучение от матери; жестокое обращение с детенышами). Лишение матери на 24 часа является опасным методом, так как детеныши могут погибнуть от гипотермии или голода [4, 14, 22, 32, 35, 36].

Более распространенным методом моделирования раннего постнатального стресса является ежедневное отлучение от матери на различные промежутки времени от 15 до 180 минут со второго постнатального дня, но также используются и другие временные рамки [5, 10, 20]. Отлучение от матери на 15–30 минут является физиологичным, так как в природе мать ухаживает за добычей на это время [19]. Самки с низкой материнской заботой могут ухаживать и на более длительное время. В связи с этим чаще всего используется модель отлучения от матери на 180 минут.

К моделям без депривации отношений мать–детеныш относятся: экспозиция запаха хищника (психологический стресс), низкая социальная активность (изоляция животных), фармакологические модели (наиболее изученные модели с введением глюкокортикостероидов и липополисахарида) [22, 31, 49].

В англоязычной литературе встречается модель «хэнд-линга», при которой снижается стресс-ответ, тревожность и эмоциональная реактивность животных [11].

Еще в XX веке Селье установил ряд однотипных изменений при стрессе у лабораторных животных: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и лимфатических узлов, возникновение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Важным патофизиологическим аспектом стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатoadреналовой системы через рецепторы периферической нервной системы. Кортикотропные клетки передней доли гипофиза и меланотропные клетки средней доли гипофиза синтезируют прогормон — проопиомеланокортин, при расщеплении которого образуются адренкортикотропный гормон (АКТГ) и β -эндорфин.

АКТГ стимулирует выделение глюкокортикоидов (ГК), в частности кортизола и кортикостерона (основной глюкокортикоид у крыс). β -эндорфин, наряду с другими опиоидными пептидами опиоидергической стресс-лимитирующей системы, обеспечивает ограничение повреждающего действия стресс-реализующей системы. Наряду с ГК и катехоламинами (КА) при стрессорном влиянии выделяются соматотропный гормон (СТГ), усиливающий анаболические процессы в тканях, T_3 и T_4 , ускоряющие основной обмен. Важно отметить перmissive действие глюкокортикоидов на катехоламины, выделяющиеся моментально в ответ на стресс. Будучи липофильным гормоном, кортизол легко проникает в клетки-мишени и связывается с рецепторным белком, в комплексе с которым активирует транскрипцию отдельных участков ДНК. Многие эффекты кортизола уже давно известны: увеличивает ЧСС, кровяное давление, снижает потребление глюкозы клетками (контринсулярное действие), повышает уровень свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме, оказывает мощный противовоспалительный эффект за счет активации синтеза липокортина-1 и многое другое. Тем не менее исследователи продолжают открывать новые влияния кортизола. Так, ученые из Центра химии ощущений Монелля (Monell Chemical Senses Center) обнаружили снижение экспрессии гена *Tas1R3* при чрезмерном действии ГК, что, предположительно, приводит к снижению чувствительности к сладкому вкусу при стрессе [33, 34, 46, 47]. При этом человек все больше потребляет сладкое, от чего у него возникает углеводная зависимость, которая является одной из предпосылок сахарного диабета 2-го типа (СД2). За последние 10 лет СД2 вышел на 7-ю позицию в рейтинге причин смерти в мире. Долгое время считалось, что СД2 болеют в основном взрослые, но в последнее время эту патологию начали все чаще выявлять в педиатрической практике. Интересно и то, что механизм развития углеводной зависимости нейробиологически идентичен механизму развития как алкогольной, так и наркотической зависимости, что требует детального изучения в будущем.

Углеводная зависимость также приводит к ожирению. Вопрос прогрессирования ожирения при стрессе, «заедания проблем» в современном мире стоит остро. По данным на 2019 год Всероссийского центра изучения общественного мнения, 8% россиян постоянно пребывают в стрессе. В 2019 году были опубликованы данные о потенциально перспективном методе лечения ожирения и психических расстройств, связанных со стрессом, путем блокирования белка FKBP51, который связывается с рецепторами кортизола в гипоталамусе и нарушает регуляцию по принципу отрицательной обратной связи [44].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние разных моделей стресса раннего возраста на психоэмоциональное поведение, память и развитие чрезмерного употребления высокоуглеводной пищи у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными. Для исследования были получены 10 беременных крыс линии Wistar, которые прошли двухнедельный карантин. Животные имели индивидуальные клетки и достаточное количество подстилки для гнездования, не были ограничены в еде и воде, что исключало возможность перинатального стрессирования. Непосредственно в эксперименте участвовали 104 детеныша.

Были использованы две модели раннего постнатального стресса: отлучение от матери и «хэндлинг». Со 2-го по 12-й дни постнатального периода ежедневно с интервалом в 24 часа крысята подвергались стрессированию. Эксперимент проводился в вечернее время в связи с повышением активности крыс. Животные были поделены на 4 группы: 1-я — интактные крысята ($n=26$); 2-я — детеныши, отделяемые от матери на 180 минут ($n=31$); 3-я — отделяемые от матери на 30 мин ($n=21$) и 4-я группа «неонатальный хэндлинг» ($n=26$).

Крысята из группы «хэндлинг» по 15 минут находились в руках по одному, не соприкасаясь друг с другом, после чего возвращались к матери [9]. При отлучении от матери крысята также были изолированы друг от друга. Зрительный контакт с матерью был исключен. В ходе первого этапа эксперимента смертность составила 11,5%.

В возрасте 28 дней по 10 самцов из каждой группы были отсажены от матери для проведения поведенческих тестов. В возрасте 4–5 месяцев были проведены тесты «Открытое поле», «Восьмирукавный радиальный лабиринт», «Вынужденное плавание» и «Тест двух бутылок» [17, 24, 27].

С помощью теста «Открытое поле» оценивают поведение грызунов в новых условиях. Тест позволяет определить отклонения в моторной сфере (тремор, шаткость походки), уровень эмоционально-поведенческой реактивности (наличие реакций замирания, актов груминга, дефекаций и уринаций) и ориентировочно-исследовательской активности (т.е. горизонтальная, вертикальная двигательная активность и обследование отверстий). С помощью данного теста можно выявить депрессивность и тревожность животного [1, 10]. Оценка результатов проводится по критериям объективно и отражается количественно. Установка «открытое поле» состояла из круглой арены диаметром 97 см с расчерченным на квадраты полом, в нем отверстия — «норки». Животное помещали в центр поля и наблюдали за ним в течение 4 минут, при оценке результатов учитывалось значение за каждую минуту и высчитывалось среднее арифметическое. Оценивались следующие показатели: горизонтальная (ГДА) и вертикальная (ВДА) двигательные активности, уринации (У), дефекации (Д), груминг (Г), замирания (З) и исследование отверстий (ИО). ГДА оценивалась по переходу животного из одного квадрата в другой всеми лапами. ВДА учитывалась при подъеме на две

задние лапы или опору на стенку. Уровень уринации и дефекации считается индексом «эмоциональности» животного. Груминг бывает короткий — это быстрые круговые движения лап вокруг носа, и длительный — умывание области глаз, заведение лап за уши и переход на умывание всей головы, лап, боков, туловища и хвоста. Замиранием мы считали обездвиживание животного на срок более 5 секунд. Обследование отверстий представляет собой обнюхивание краев отверстий или засовывание головы внутрь отверстий «по глаза» [24, 29].

В тесте «Восьмирукавный радиальный лабиринт» оценивались длительная пространственная память и способность к обучению [13, 27]. Каждый рукав лабиринта имел две дверки, отделяющие центр, рукав и сахар для пищевого подкрепления на конце. Тестирование проводилось 2 раза в день с перерывом в 60 минут 6 дней подряд с перерывом на 5-й день тестирования. Так оценивалась долговременная память.

Само тестирование состоит из нескольких этапов.

1-й этап — привыкание — крыса исследует весь лабиринт в течение 5 минут с доступом к сахару с последующим закрытием всех дверей на 30 секунд, так повторяется 3 раза.

2-й этап — тест, состоящий из 5-минутной тренировки с закрытием четырех центральных дверей и 5-минутного тестирования с закрытием четырех конечных дверей тех рукавов, которые были изучены крысой в период тренировки.

3-й этап — повторение 2-го этапа через 60 минут [13].

Оценка проводилась по формуле:

Средний балл памяти = $\frac{\text{Количество корректных входов} - \text{Количество некорректных входов}}{\text{Количество корректных входов} + \text{Количество некорректных входов}}$,

где корректный вход — это однократный выбор каждого рукава без повторных заходов, а некорректный вход — повторное посещение рукава. Посещением рукава считался заход минимум на 1/3 рукава. Сравнивались средние значения по группам [13].

«Тест двух бутылок» отражает чувствительность рецепторов T1R1+T1R3 животных к сладкому вкусу. По результатам теста можно спрогнозировать вероятность развития углеводной зависимости. В возрасте 6 недель крысам каждой группы в течение суток был предоставлен выбор: пить воду или 20% раствор сахарозы. Оценка результатов производилась по формуле: $N = V_1/V_2 \times 100\%$, где V_1 — раствор сахарозы; V_2 — объем выпитой за сутки жидкости; N — процентное отношение выпитого раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости.

С помощью теста «Вынужденное плавание» можно оценить депрессивность крыс. Установка представляет собой стеклянный цилиндр высотой 46 см и диаметром 21 см. Цилиндр заполнялся водой на 3/4 так, чтобы крыса не касалась хвостом дна. В ходе эксперимента оценивалось время иммобильности (пассивного плавания) за 10 минут, что отражало выраженность депрессивного состояния. При оценке результатов сравнивалось среднее время по группе [24, 27].

Статистический анализ полученных результатов проводился при уровне статистической значимости $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования получены следующие результаты: двигательная активность и исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» (табл. 1) — в группе «Отлучение на 30 минут» увеличен показатель вертикальной двигательной активности (рис. 1). Полученные данные указывают на активную поисковую составляющую поведения животных. Обнаружено, что у отлученных на 180 минут крыс отмечается высокий показатель горизонтальной двигательной активности с почти двукратным уменьшением вертикальной активности, что может указывать на двигательно-гиперактивный тип поведения (рис. 2). Увеличение показателя двигательной актив-

ности можно расценивать как признак повышения стрессированности животных и страха [13].

В таблице 2 представлены данные об эмоциональном поведении крыс в тесте «Открытое поле». Показатели груминга и замирания наибольшие у отлученных на 180 минут, что указывает на их тревожность и сходится с мнением авторов [18, 21]. У этой группы также наблюдалось двукратное увеличение количества замираний и снижение количества дефекаций. Полученные результаты могут указывать на сниженную эмоциональность животных. В сравнении с ними группа «хэндлинг» оказалась вовсе без проявлений тревожности, хотя в работе В.С. Геворкян (2017) были получены противоположные данные [10]. Стресс-реактивность у этой группы повышается, как и у В.С. Геворкян [10]. Группа «хэндлинг» показала самые высокие результаты дефекаций и уринаций, что является индексом эмоциональности животных [2].

Тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт» считается эффективным и достоверным методом оценки пространственной

Таблица 1

Двигательное и исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Вертикальная двигательная активность, штук	15,3 ± 3,4	19,1 ± 4,8	23,5 ± 3,1	13,7 ± 1,6
Горизонтальная двигательная активность, штук	17,6 ± 1,58	18,35 ± 2,34	19,23 ± 2,6	28,1 ± 4,54
Исследование отверстий, штук	1,9	3	1	0,7

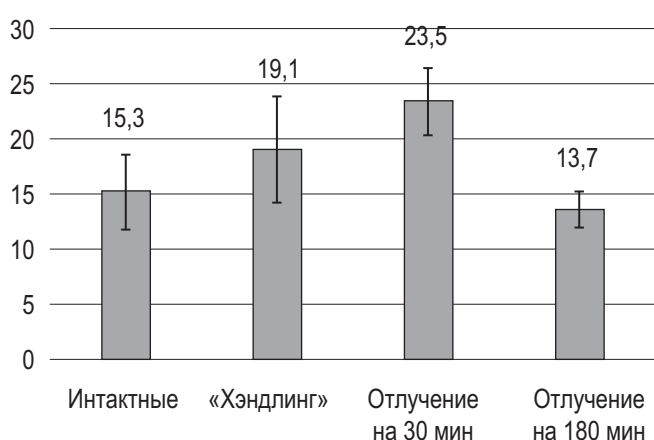


Рис. 1. Изменения вертикальной двигательной активности (количество вертикальных стоек, штук) у крыс с разными видами стресса раннего возраста при уровне статистической значимости ($p = 0,05$)



Рис. 2. Изменения горизонтальной двигательной активности (количество горизонтальных стоек, штук) у крыс с разными видами стресса раннего возраста при уровне статистической значимости ($p = 0,05$)

Таблица 2

Эмоциональное поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Уринации, штук	1	1,5	0,3	0,4
Дефекации, штук	2	5	0,5	0,4
Груминг, частота	2	4,5	6	9
Замиранья, частота	1	0	0,5	2,5

памяти лабораторных животных [16]. Согласно полученным результатам, на второй день тестирования у интактных и отлученных от матери на 180 минут крыс средний балл памяти уменьшился, что соответствует ранее полученным результатам [12]. В дальнейшем средний балл памяти уменьшался в группах отлучения, что может свидетельствовать о негативном влиянии РПС на формирование центров памяти (табл. 3). На прежнем уровне к 6-му дню исследования вернулся средний балл памяти интактных крыс, а в группе «хэндлинг» результаты улучшились, что говорит о положительном влиянии «хэндлинга» в ранний постнатальный период на память. В дальнейшем мы планируем осуществить поиск методов оптимизации данного теста с целью уменьшения затрат времени на проведение эксперимента и автоматизации.

Отлучаемые от матери на 180 минут крыс показали самый высокий результат: $N=90\%$. Значительно меньший результат показали крысы, отлучаемые на 30 минут: $N=75\%$ (табл. 4). Такая разница может быть обусловлена физиологичностью отлучения от матери на 30 минут с целью поиска пищи в естественных условиях. Доля раствора сахарозы в группе «хэндлинга» составила 60% от выпитой жидкости, что близко к результату интактной группы: $N=55\%$. В предшествующих работах замечено более длительное сохранение стресс-индуцированного уровня глюкокортикоидов после стресса [10]. В другом исследовании доказано влияние ГК на снижение чувствительности к сладкому вкусу, что приводит к углеводной зависимости [44]. Группа крыс, отлученных на 180 минут, более зависима от сладкого в связи с более длительным и сильным стрессом.

По результатам теста «Вынужденное плавание» дольше всего в состоянии иммобильности провели крысы, отлученные на 30 минут, что отражает их депрессивное состояние (табл. 5). Мы заметили также агрессивное поведение этой группы во время проведения тестов. В работе М.А. Сомотруевой и соавт. развивалась депрессия у отлученных на 180 минут животных [29]. Однако в нашем случае у отлученных на 180 минут крыс депрессия не наблюдалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс в раннем постнатальном периоде (отлучение крыс от матери со 2-го по 12-й дни постнатального периода ежедневно с интервалом 24 часа на 180 минут) может приводить к появлению гиперактивности, характеризующейся усиленной двигательной активностью, снижением исследовательской активности, эмоциональности и способности к обучению. У этих животных также повышается риск возникновения углеводной зависимости. Депрессия со вспышками агрессии может быть воспроизведена у крыс отлучением от матери на 30 минут в ранний постнатальный период. В экспериментальной группе «хэндлинг» наблюдалось улучшение обучаемости и повышение эмоциональности.

Таким образом, стресс в раннем возрасте приводит к развитию долгосрочных последствий, таких как синдром гиперактивности, склонность к развитию депрессий, разного рода зависимостей. Это необходимо учитывать при разработке новых методов психотерапевтической и фармакологической коррекции.

Таблица 3

Результаты теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Показатель теста	День тестирования	Группы животных			
		интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Средний балл памяти	1	0,085	-0,335	0,305	0,75
	2	-0,64	-0,165	0,4	-0,29
	3	-0,8	0	-0,07	-0,3
	4	-0,185	-0,3	0,1	-0,56
	6	-0,035	0,185	-0,115	-0,31

Таблица 4

Результаты «Теста двух бутылок»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Выпитый раствор сахарозы от общего объема потребленной за сутки жидкости, %	55	60	75	90

Таблица 5

Результаты теста «Вынужденное плавание»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Время иммобильности, с	53	190	540	425



ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцева И.В., Драволлина О.А., Кривов В.О. и др. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(5): 37–49.
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Методы оценки неврологических нарушений в эксперименте. Вестник ВГМУ. 2018; 4.
3. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–7.
4. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Беляева И.В. и др. Влияние сочетанного действия пренатального метаболического синдрома и применения различных доз глюкокортикоидов при беременности на потомство (экспериментальное исследование). Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8(1): 66–7.
5. Буткевич И.П. Особенности влияния стресса в перинатальный период развития на адаптивное поведение и пренатальное действие антидепрессантов у крыс подросткового возраста. Медицина: теория и практика. 2019; 4: 114–5.
6. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния бупропиона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крыс в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина. Педиатр. 2014; 5(1): 90–96. DOI: 10.17816/PED5190–96.
7. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. Наркология. 2020; 19(5): 38–43.
8. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С. и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020; 18(2): 123–30.
9. Гарданова Ж.Р. Особенности влияния психоэмоционального стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(1): 24–8.
10. Геворкян В.С. Исследование воздействия одних и тех же стресс-факторов на поведение крыс разных видов и линий. Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 2017; 15(1).
11. Гербек Ю.Э. Влияние неонатального хэндлинга на поведение и стресс-ответ у крыс, селекционируемых по реакции на человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016; 20(2): 145–54.
12. Голибродо В.А., Перепелкина О.В., Лильп И.Г., Полетаева И.И. Поведение мышей, селектированных на когнитивный признак, в тесте на гипонеофагию. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014; 64(6): 639.
13. Горина Я.В. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей. Сибирское медицинское образование. 2016; 5: 46–51.
14. Гостюхина А.А., Самошина Т.А., Светлик М.В. и др. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления. Бюллетень сибирской медицины. 2016; 15(3): 16–23.
15. Захарова Л.А. Перинатальный стресс в программировании мозга и патогенезе психоневрологических заболеваний. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2015; 1: 17.
16. Иноземцев А.Н. Анализ природы следа памяти в условиях реакции пассивного избегания. Вестник Московского университета. 2013; 1: 3–7.
17. Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л. Сравнение тестов «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса» при оценке пространственной памяти у экспериментальных животных в ходе нейроповеденческого тестирования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2(2): 62–9.
18. Исенгулова А.А. Особенности динамики соматического развития и формирования поведенческих актов у крыс линии Вистар при периодическом длительном удалении из гнезда в период молочного вскармливания. Журнал высшей нервной деятельности. 2009; 59(5): 610–5.
19. Калужев А.В. Анализ груминга в нейробиологических исследованиях: нейрогенетика, нейрофармакология и экспериментальные модели стресса. Нейронауки. 2006; 4: 14–8.
20. Калужев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза. Нейронауки. 2006; 1: 46–56.
21. Кудряшова И.В., Степанов М.Ю., Гуляева Н.В. Неонатальный провоспалительный стресс и созревание межклеточной коммуникации в гиппокампе. Журнал высшей нервной деятельности. 2019; 69(6): 680–99.
22. Малиновская Н.А. Стресс раннего периода жизни: последствия для развития головного мозга. Журнал высшей нервной деятельности. 2016; 6(6): 643–68.
23. Меркулов В.М., Климова Н.В., Меркулова Т.И. Глюкокортикоидный рецептор: транслокация из цитоплазмы в ядра, хроматин и внутриядерные шаперонные циклы. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015; 19 (3): 255.
24. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ. 2007; 70.
25. Морозова Е.А., Мадякина А.А. Современные представления о происхождении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью — психиатрия или неврология? Русский журнал детской неврологии. 2011; 6(3): 3–8.
26. Пизова Н.В. Что такое синдром дефицита внимания и гиперактивности? Медицинский Совет. 2013; 1–1: 60–4.
27. Пюрвеев С.С., Балакина М.Е., Дегтярева Е.В. Методы оценки влияния перинатального стресса на когнитивные способности и тревожность. Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. 2020; 3(1): 379.
28. Пюрвеев С.С., Беляева И.В., Брус Т.В. и др. Влияние сочетанного действия больших доз глюкокортикоидов и пренатальной патологии беременности на потомство. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8(1): 301–2.
29. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения. Естественные науки. 2009; 2 (27): 140–52.

30. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. под общ. ред. Е.М. Крепса. М.: Прогресс; 1979.
31. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8(4): 78–85.
32. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции. Клиническая патофизиология. 2017; 23(3): 66–72.
33. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 11–7.
34. Шевченко Ю.Л., Новиков В.С., Шанин В.Ю. и др. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Санкт-Петербург. 2000; 384 с.
35. Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Современные экспериментальные модели депрессии. Биомедицина. 2013; 1.
36. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. J Affect Disord. 2018; 225: 18–31.
37. Danese A., J Lewis S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? Neuropsychopharmacology. 2017; 42(1): 99–114.
38. Garthus-Niegel S., Horsch A., Bickle Graz M. et al. The prospective relationship between postpartum PTSD and child sleep: A 2-year follow-up study. J Affect Disord. 2018; 241: 71–9. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.067. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30098473.
39. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2017; 46(6): 912–22.
40. Guo J. et al. Depression among migrant and left-behind children in china in relation to the quality of parent-child and teacher-child relationships. PLoS ONE. 2015;10:e0145606. DOI: 10.1371/journal.pone.0145606.
41. Harrison E.L., Baune B.T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. Transl. Psychiatry. 2014; 4: 1–18.
42. Häusl A.S., Balsevich G., Gassen N.C., Schmidt M.V. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. Mol Metab. 2019; 29: 170–81.
43. Holubová A., Lukášková I., Tomášová N. et al. Early Postnatal Stress Impairs Cognitive Functions of Male Rats Persisting Until Adulthood. Front Behav Neurosci. 2018; 12: 176.
44. Hahle A., Merz S., Meyners C., Hausch F. The Many Faces of FKBP51. Biomolecules. 2019; 9(1): 35.
45. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. Clin Epigenetics. 2015; 7: 122.
46. Lee A.A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. Nutrients. 2017; 9(7): 653.
47. Rockwell Parker M., Dianna Feng, Brianna Chamuris, Robert F. Margolskee Expression and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in type 2 taste receptor cells. Neuroscience Letters. 2014; 571: 72–7.
48. Posner J., Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2020; 395(1022): 450–62.
49. Sadeghimahalli F., Zardooz H., Golchoobian R. Early postnatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and reduced insulin sensitivity in adult rats. Endocr Regul. 2019; 53(4): 213–20.
50. Spratt E.G. et al. The effects of early neglect on cognitive, language, and behavioral functioning in childhood. Psychology (Irvine) 2012; 3: 175–82. DOI: 10.4236/psych.2012.32026.
51. Teissier A., Le Magueresse C., Olusakin J. et al. Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. Mol Psychiatry. 2020; 25(6): 1159–74.
52. Tselikman V., Dremencov E., Tselikman O. et al. Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes. Stress. 2020; 23(1): 1–12. DOI: 10.1080/10253890.2019.1641080. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322459.
53. Vannan A., Powell G.L., Scott S.N., Pagni B.A., Neisewander J.L. Animal models of the impact of social stress on cocaine use disorders. Int. Rev. Neurobiol. 2018; 140: 131–69. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.07.005.
54. White A.M. et al. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. Subst. Abuse. 2004; 25: 53–9. DOI: 10.1300/J465v25n01_08.
55. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2017; 208: 634–45.

REFERENCES

1. Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O. i dr. Eksperimental'noye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u krysov. [Experimental modeling of postoperative cognitive disorders in rats]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016; 13(5): 37–49. (in Russian)
2. Bon' Ye.I., Maksimovich N.Ye. Metody otsenki nevrologicheskikh narusheniy v eksperimente. [Experimental methods for evaluating neurological disorders]. Vestnik VGMU. 2018; 4. (in Russian)
3. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga [Correction of hepatic dysfunction in the extensive deep burn model]. Pедиатр. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
4. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Belyayeva I.V. i dr. Vliyaniye sochetannogo deystviya prenatal'nogo metabolicheskogo sindroma i primeneniya razlichnykh doz glyukokortikoidov pri beremennosti na potomstvo (eksperimental'noye issledovaniye) [Influence of the combined action of prenatal metabolic syndrome and the use of various doses of glucocorticoids during pregnancy on offspring (experimental study)]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2020; 8(1): 66–7. (in Russian)
5. Butkevich I.P. Osobennosti vliyaniya stressa v perinatal'nyy period razvitiya na adaptivnoye povedeniye i prenatal'noye deystviye



- antidepressantov u kryssadolescentnogo vozrasta [Features of the influence of stress during the perinatal period of development on adaptive behavior and prenatal action of antidepressants in adolescent rats]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4: 114–5. (in Russian)
6. Butkevich I.P., Shimaraeva T.N., Mihajlenko V.A. Prenatal'nye vliyaniya buspirona i stressa na povedencheskie reakcii u raznopol'nykh kryssat v period ontogeneza s ponizhennym urovnem mozgovogo serotoninina [Prenatal effects of buspirone and stress on behavioral responses in heterosexual rat pups during ontogenesis with a reduced level of brain serotonin]. *Pediatr*. 2014; 5(1): 90–96. DOI: 10.17816/PED5190–96 (in Russian)
7. Bychkov Ye.R., Karpova I.V., Kryukov A.S. i dr. Obmen monoaminov v prilozhashchem yadre i striatume pri aktivatsii polozhitel'nykh i otritsatel'nykh emotsiogennykh zon lateral'nogo gipotalamusa u kryss. [Exchange of monoamines in the nucleus accumbens and striatum upon activation of positive and negative emotiogenic zones of the lateral hypothalamus in rats]. *Narkologiya*. 2020; 19(5): 38–43. (in Russian)
8. Bychkov Ye.R., Lebedev A.A., Yefimov N.S. i dr. Osobennosti вовлечения дофаминергической i серотонинергической систем мозга v polozhitel'nyye i otritsatel'nyye emotsional'nyye sostoyaniya u kryss. [Features of the involvement of the dopaminergic and serotonergic systems of the brain in positive and negative emotional states in rats]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2020; 18(2): 123–30. (in Russian)
9. Gardanova ZH.R. Osobennosti vliyaniya psikoemotsional'nogo stressa vo vremya beremennosti na formirovaniye pishchevogo povedeniya u rebenka [Features of the influence of psychoemotional stress during pregnancy on the formation of eating behavior in a child]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2016; 3(1): 24–8. (in Russian)
10. Gevorkyan V.S. Issledovaniye vozdeystviya odnikh i tekh zhe stress-faktorov na povedeniye kryss raznykh vidov i liniy. [Study of the effect of the same stress factors on the behavior of rats of different species and strains]. *Elektronnaye nauchnoye izdaniye Al'manakh Prostranstvo i Vremya*. 2017; 15(1). (in Russian)
11. Gerbek Yu.E. Vliyaniye neonatal'nogo khendlinga na povedeniye i stress-otvet u kryss, selektsioniruyemykh po reaksii na cheloveka [Influence of neonatal handling on behavior and stress response in rats selected for response to humans]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2016; 20(2): 145–54. (in Russian)
12. Golibrodov V.A., Perepelkina O.V., Lil'p I.G., Poletayeva I.I. Povedeniye myshey, selektirovannykh na kognitivnyy priznak, v teste na giponeofagiya [Behavior of mice selected for a cognitive trait in the hyponeophagia test]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2014; 64(6): 639. (in Russian)
13. Gorina Ya.V. Vos'mirukavnyy radial'nyy labirint kak instrument dlya otsenki prostranstvennogo obucheniya i pamyati u myshey. [Eight-arm radial maze as a tool for assessing spatial learning and memory in mice]. *Sibirskoye meditsinskoye obrazovaniye*. 2016; 5: 46–51. (in Russian)
14. Gostyukhina A.A., Chamoshchina T.A., Svetlik M.V. i dr. Povedencheskaya aktivnost' kryss v «otkrytom pole» posle svetovoy ili temnovoy deprivatsiy i fizicheskogo pereutomleniya [Behavioral activity of rats in the «open field» after light or dark deprivation and physical fatigue]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2016; 15(3): 16–23. (in Russian)
15. Zakharova L.A. Perinatal'nyy stress v programmirovaniy mozga i patogeneze psikhonevrologicheskikh zabolevaniy [Perinatal stress in brain programming and the pathogenesis of neuropsychiatric diseases]. *Izvestiya rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya*. 2015; 1: 17. (in Russian)
16. Inozemtsev A.N. Analiz prirody sleda pamyati v usloviyakh reaktivnoy passivnoy izbeganiya [Analysis of the nature of the memory trace under conditions of the passive avoidance reaction]. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. 2013; 1: 3–7. (in Russian)
17. Iptyshev A.M., Gorina Ya.V., Lopatina O.L. Sravneniye testov «Vos'mirukavnyy radial'nyy labirint» i «Vodnyy labirint Morrisa» pri otsenke prostranstvennoy pamyati u eksperimental'nykh zivotnykh v khode neyropovedencheskogo testirovaniya [Comparison of the «Eight-arm radial maze» and «Morris water maze» tests in the assessment of spatial memory in experimental animals during neurobehavioral testing]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 2(2): 62–9. (in Russian)
18. Isengulova A.A. Osobennosti dinamiki somaticheskogo razvitiya i formirovaniya povedencheskikh aktov u kryssat linii vistar pri periodicheskom dlitel'nom udalenii iz gnezda v period molochnogo vskarmlivaniya [Features of the dynamics of somatic development and the formation of behavioral acts in Wistar rat pups with periodic long-term removal from the nest during milk feeding]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2009; 59(5): 610–5. (in Russian)
19. Kaluyev A.V. Analiz gruminga v neyrobiologicheskikh issledovaniyakh: neyrogenetika, neyrofarmakologiya i eksperimental'nyye modeli stressa [Analysis of grooming in neurobiological research: neurogenetics, neuropharmacology and experimental stress models]. *Neyronauki*. 2006; 4: 14–8. (in Russian)
20. Kaluyev A.V. Printsipy eksperimental'nogo modelirovaniya trevozhno-depressivnogo patogeneza [Principles of experimental modeling of anxiety-depressive pathogenesis]. *Neyronauki*. 2006; 1: 46–56. (in Russian)
21. Kudryashova I.V., Stepanichev M.Yu., Gulyayeva N.V. Neonatal'nyy provospalitel'nyy stress i sozrevaniye mezhkлеточноy kommunikatsii v gippokampe. [Neonatal pro-inflammatory stress and the maturation of intercellular communication in the hippocampus]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2019; 69(6): 680–99. (in Russian)
22. Malinovskaya N.A. Stress rannego perioda zhizni: posledstviya dlya razvitiya golovnogogo mozga [Early life stress: implications for brain development]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2016; 6(6): 643–68. (in Russian)
23. Merkulov V.M., Klimova N.V., Merkulova T.I. Glyukokortikoidnyy retseptor: translokatsiya iz tsitoplazmy v yadra, khromatin i vnutriyadernyye shaperonnyye tsikly [Glucocorticoid receptor: translocation from the cytoplasm to the nucleus, chromatin and intranuclear chaperone cycles]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2015; 19 (3): 255. (in Russian)

24. Metodika i metodologiya fiziologicheskogo eksperimenta [Technique and methodology of the physiological experiment]. Materialy dlya spetskursa. Ucheb.-metod. posobiye dlya studentov kafedry fiziologii cheloveka i zhivotnykh biologicheskogo fakul'teta BGU. 2007; 70. (in Russian)
25. Morozova Ye.A., Madyakina A.A. Sovremennyye predstavleniya o proiskhozhdenii sindroma defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu — psikiatriya ili nevrologiya? [Current views on the origin of attention deficit hyperactivity disorder — psychiatry or neurology?] *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2011; 6(3): 3–8. (in Russian)
26. Pizova N.V. Chto takoye sindrom defitsita vnimaniya i giperaktivnosti? [What is attention deficit hyperactivity disorder?] *Medit-sinskiy Sovet*. 2013; 1–1: 60–4. (in Russian)
27. Pyurveyev S.S., Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V. Metody otsenki vliyaniya perinatal'nogo stressa na kognitivnyye sposobnosti i trevozhnost' [Methods for assessing the impact of perinatal stress on cognitive abilities and anxiety]. *Fundamental'nyye osnovy innovatsionnogo razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2020; 3(1): 379. (in Russian)
28. Pyurveyev S.S., Belyayeva I.V., Brus T.V. i dr. Vliyaniye sochetan-nogo deystviya bol'shikh doz glyukokortikoidov i prenatal'noy patologii beremennosti na potomstvo [Influence of the combined action of high doses of glucocorticoids and prenatal pathology of pregnancy on the offspring]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2020; 8(1): 301–2. (in Russian)
29. Samotruyeva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Eksperimental'nyye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. *Yestestvennyye nauki*. 2009; 2 (27): 140–52. (in Russian)
30. Sel'ye G. Stress bez distressa [Stress without distress]. *Per. s angl. pod obshch. red. Ye.M. Krepsa*. Moskva: Progress Publ.; 1979. (in Russian)
31. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krysa s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaksol [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
32. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Dinamika pokazateley krasnoy krovi u krysa s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni i voz-mozhnosti yeye korrektsii [Dynamics of indicators of red blood in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017; 23(3): 66–72. (in Russian)
33. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya dis-funktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krysa i metody yeye korrektsii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
34. Shevchenko YU.L., Novikov V.S., SHanin V.YU. i dr. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogeneza, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic]. *Sankt-Peterburg*. 2000; 384 s. (in Russian)
35. Yauzina N. A., Komleva Yu. K., Salmina A. B. i dr. Sovremennyye eksperimental'nyye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina*. 2013; 1. (in Russian)
36. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018; 225: 18–31.
37. Danese A., J Lewis S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(1): 99–114.
38. Garthus-Niegel S., Horsch A., Bickle Graz M. et al. The prospective relationship between postpartum PTSD and child sleep: A 2-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2018; 241: 71–9. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.067. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30098473.
39. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(6): 912–22.
40. Guo J. et al. Depression among migrant and left-behind children in china in relation to the quality of parent-child and teacher-child relationships. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0145606. DOI: 10.1371/journal.pone.0145606
41. Harrison E.L., Baune B.T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. *Transl. Psychiatry*. 2014; 4: 1–18.
42. Häusl A.S., Balsevich G., Gassen N.C., Schmidt M.V. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Mol Metab*. 2019; 29: 170–81.
43. Holubová A., Lukášková I., Tomášová N. et al. Early Postnatal Stress Impairs Cognitive Functions of Male Rats Persisting Until Adulthood. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12: 176.
44. Hahle A., Merz S., Meyners C., Hausch F. The Many Faces of FKBP51. *Biomolecules*. 2019; 9(1): 35.
45. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics*. 2015; 7: 122.
46. Lee A.A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients*. 2017; 9(7): 653.
47. Rockwell Parker M., Dianna Feng, Brianna Chamuris, Robert F. Margolskee Expression and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in type 2 taste receptor cells. *Neuroscience Letters*. 2014; 571: 72–7.
48. Posner J., Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020; 395(1022): 450–62.
49. Sadeghimahalli F., Zardooz H., Golchoobian R. Early postnatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and reduced insulin sensitivity in adult rats. *Endocr Regul*. 2019; 53(4): 213–20.
50. Spratt E.G. et al. The effects of early neglect on cognitive, language, and behavioral functioning in childhood. *Psychology (Irvine)* 2012; 3: 175–82. DOI: 10.4236/psych.2012.32026.
51. Teissier A., Le Magueresse C., Olusakin J. et al. Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(6): 1159–74.
52. Tseilikman V., Dremencov E., Tseilikman O. et al. Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-

- related psychopathological processes. *Stress*. 2020; 23(1): 1–12. DOI: 10.1080/10253890.2019.1641080. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322459.
53. Vannan A., Powell G.L., Scott S.N., Pagni B.A., Neisewander J.L. Animal models of the impact of social stress on cocaine use disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 140: 131–69. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.07.005.
54. White A.M. et al. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. *Subst. Abuse*. 2004; 25: 53–9. DOI: 10.1300/J465v25n01_08.
55. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 208: 634–45.

