

НАО «Медицинский университет Астана»
Кафедра патологической физиологии имени В.Г. Корпачева

МПК: G09B23/28

УДК: 616-092.9

Сапанова Марианна Айтугановна

**ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ
УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
КОМБИНИРОВАННЫЙ СТРЕСС**

7М10102-«МЕДИЦИНА»

Магистерская диссертация на соискание степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Тажибаева Д.С.
Рецензент:
д.м.н., профессор Айтбаева Ж.Б.
Рецензент:
д.м.н., доцент Шаймарданова Г.М.

Астана 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	7
ВВЕДЕНИЕ	11
1. НАРУШЕНИЯ АДАПТАЦИИ ПРИ ПТСР-ПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СТРАТЕГИЯ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1 Патогенез стресс-индуцированных расстройств: роль нейроэндокринных и нейропластических механизмов.....	16
1.2 Экспериментальные модели нарушений адаптации - патофизиологическое обоснование и критерии моделирования	20
1.3 Поведенческие корреляты патофизиологических изменений и методы оценки дезадаптации	22
1.4 Обогащенная среда как метод коррекции патофизиологических нарушений, механизмы компенсации.....	24
1.5 Патофизиологические мишени для реабилитации стресс- индуцированных состояний.....	28
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Объекты исследования, условия содержания	30
2.2 Формирование и характеристика экспериментальных групп	30
2.3 Экспериментальные модели комбинированного стресса.....	36
2.4 Модель обогащенной среды обитания	37
2.5 Методология регистрации и анализа поведения животных.....	38
2.6 Статистический анализ данных.....	43
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПСТР.....	46
3.1 Поведенческая реактивность и условно-рефлекторная деятельность животных с острым комбинированным постстрессовым расстройством и использованием в восстановительном периоде обогащенной среды.....	46
3.2 Поведенческая реактивность и условно-рефлекторная деятельность животных с хроническим комбинированным постстрессовым расстройством и использованием в восстановительном периоде ОС.....	58

3.3 Сравнительный анализ показателей восстановительного периода у групп животных после перенесенного острого и хронического комбинированного стресса, и применения в процессе реабилитации обогащенной среды обитания	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	90
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	92
ПРИЛОЖЕНИЯ	108

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях;
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- 3R - Replacement, Reduction, Refinement
8-OHdG - 8-hydroxy-Deoxyguanosine (8-гидроксидезоксигуанозин)
BDNF - brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)
CI confidence interval (доверительный интервал)
CORT - кортикостерон/кортизол
GAD - glutamate decarboxylase or glutamic acid decarboxylase (глутамат-декарбоксилазы мембраноассоциированной)
HO-1 - ген, кодирующий гемоксикиназа-1
IL-1 β - interleukin-1 beta (интерлейкин-1 бета)
MDA - malondialdehyde (малоновый диальдегид)
Me - медиана
mRNA - messenger Ribonucleic acid (матричная/информационная рибонуклеиновая кислота)
NGF - nerve growth factor (фактор роста нейронов)
NMDAR1 - NR1 рецептор N-метил-D-аспартата - субъединица NMDA-рецептора
NQO-1 - ген, кодирующий хинооксидоредуктаза-1
Nrf2 - factor erythroid 2-related factor 2 (фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором)
OR - odds ratio (отношение шансов)
PPAR- α - peroxisome proliferator-activated receptor alpha (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа)
SAMPL - Statistical Analyses and Methods in the Published Literature
TNF- α - tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли-альфа)
TrkB - tropomyosin receptor kinase B (тропомозиновый тирозинкиназный рецептор B)
vs - versus (против)
АФК - активная форма кислорода
ВДА - вертикальная двигательная активность
ВНД - высшая нервная деятельность
ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
ГГНО - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГДА - горизонтальная двигательная активность
ДИ - дискриминационного индекс
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ИА - индекс активности
ИР - индекс распознавания
ОКС - острый комбинированный стресс
ОП - Тест «Открытое поле»
ОС - обогащенная среда обитания
ПКЛ - приподнятый крестообразный лабиринт
ПТСР - посттравматическое стрессовое расстройство
РНО - тест «Распознавание нового объекта»

САС - симпатоадреналовая система
СУ - стандартные условия (содержания)
ХКС - хронический комбинированный стресс
ЦНС - центральная нервная система

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Распределение животных после первого этапа рандомизации	31
Таблица 2	Итоговое распределение по группам	32
Таблица 3	Характеристика экспериментальных групп исследования	35
Таблица 4	Основные параметры, изучаемые в методике «Открытое поле»	39
Таблица 5	Сравнительный анализ экспериментальных групп	45
Таблица 6	Показатели психоэмоционального поведения крыс после моделирования ОКС в тесте «Открытое поле»	46
Таблица 7	Показатели поведенческой реактивности животных в тесте «Открытое поле» через 14 дней восстановительного периода в группах ОКС	48
Таблица 8	Процентные изменения показателей поведенческой реактивности животных через 14 дней восстановительного периода в группах ОКС	48
Таблица 9	Показатели пространственно-ориентировочного рефлекса животных после ОКС и применении в восстановительном периоде элементов ОС	50
Таблица 10	Показатели дневной динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в группах ОКС	51
Таблица 11	Процент животных, затративших более 2-х дней на выработку зрительной дифференцировки в группах после ОКС	53
Таблица 12	Количество ошибочных побегов при выработке условного рефлекса зрительной дифференцировки у животных в группах после ОКС	53
Таблица 13	Время выбора верных побегов при выработке зрительной дифференцировки в группах после ОКС	54
Таблица 14	Доля животных с нарушениями воспроизведения рефлекса зрительной дифференцировки в группах после ОКС	55
Таблица 15	Показатели сохранения и воспроизведения навыка зрительной дифференцировки в группах после ОКС.....	56
Таблица 16	ДИ и ИР животных с разными условиями обитания после ОКС	57
Таблица 17	Динамика поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» до и после 30-дневного ХКС	59
Таблица 18	Показатели поведенческой реактивности животных в тесте «Открытое поле» через 14 дней восстановительного периода после ХКС	61

Таблица 19	Процентные изменения показателей поведенческой реактивности животных через 14 дней в группах после ХКС относительно интактной группы	61
Таблица 20	Показатели пространственно-ориентировочного рефлекса животных и применения в восстановительном периоде элементов ОС в группах после ХКС	63
Таблица 21	Показатели дневной динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в группах после ХКС	65
Таблица 22	Количество дней, затративших на выработку зрительной дифференцировки в группах после ХКС	66
Таблица 23	Количество ошибочных побегов в измененных пробах в группах после ХКС	66
Таблица 24	Время выбора верных побегов в выработке зрительной дифференцировки в группах после ХКС	67
Таблица 25	Доля животных с нарушениями воспроизведения рефлекса зрительной дифференцировки в группах после ХКС	68
Таблица 26	Отношение шансов (OR) успешного выполнения теста при парных межгрупповых сравнениях в группах после ХКС	68
Таблица 27	Показатели сохранения и воспроизведения навыка зрительной дифференцировки в группах после ХКС	69
Таблица 28	Сравнение групп по дискриминационному индексу (ДИ) и индексу распознавания (ИР) в группах после ХКС	69
Таблица 29	Динамика поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» после острого и хронического комбинированного стрессового воздействия	71
Таблица 30	Сравнительный анализ поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» групп в стандартных условиях восстановления	72
Таблица 31	Сравнительный анализ поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» групп в обогащенных условиях восстановления	72
Таблица 32	Сравнительные показатели выработки пространственно-двигательного стереотипа у стрессированных животных, находившихся в стандартных условиях реабилитации	75
Таблица 33	Сравнительные показатели выработки пространственно-двигательного стереотипа у стрессированных животных, находившихся в обогащенных условиях реабилитации	75

Таблица 34	Сравнительные данные условно-рефлекторной деятельности животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс при различных условиях содержания в восстановительном периоде	76
Таблица 35	Посуточная динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в экспериментальных группах животных	77
Таблица 36	Посуточная динамика выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки в экспериментальных группах животных	78
Таблица 37	Количество ошибочных побегов в исследуемых группах при выработке условного рефлекса зрительной дифференцировки	78
Таблица 38	Показатели латентности правильных побегов при выработке зрительной дифференцировки в стандартных условиях пребывания групп с острым и хроническим комбинированным стрессом	79
Таблица 39	Показатели латентности правильных побегов при выработке зрительной дифференцировки в обогащенных условиях пребывания групп с острым и хроническим комбинированным стрессом	80
Таблица 40	Доля животных с нарушениями воспроизведения навыка зрительной дифференцировки после острого и хронического комбинированного стресса и их содержания в стандартных условиях обитания	81
Таблица 41	Доля животных с нарушениями воспроизведения навыка зрительной дифференцировки после острого и хронического комбинированного стресса и их содержания в обогащенных условиях обитания	81
Таблица 42	ДИ и ИР в группах животных с реабилитацией после стресса в стандартных условиях	82
Таблица 43	ДИ и ИР в группах животных с реабилитацией после стресса в обогащенной среде	82
Рисунок 1	Блок-схема двухэтапной стратифицированной рандомизации	33
Рисунок 2	Распределение выборки по экспериментальным группам	34
Рисунок 3	Схема трехрукавного лабиринта	40
Рисунок 4	Схематическое теста «Распознавание нового объекта»..	43
Рисунок 5	Динамика параметров поведенческой реактивности животных до и после острого стрессового воздействия..	47

Рисунок 6	Оценка эффективности реабилитационных мероприятий методом процентного нормирования поведенческих показателей в группах острого стресса ..	49
Рисунок 7	Выработка пространственно- ориентировочного условного рефлекса у животных после перенесенного ОКС и различными условиями обитания после стресса	51
Рисунок 8	Дневная динамика выработки пространственно- ориентировочного рефлекса в группах острого стресса..	52
Рисунок 9	Латентность выбора верных побегов животными после острого комбинированного стресса	54
Рисунок 10	Доля животных, сохранивших навык зрительной дифференцировки в группах острого стресса	56
Рисунок 11	Динамика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» в группах острого стресса	58
Рисунок 12	Динамика поведенческих параметров до и после длительного стрессового воздействия	60
Рисунок 13	Оценка эффективности реабилитационных мероприятий методом процентного нормирования поведенческих показателей в группах хронического стресса	62
Рисунок 14	Скорость обучения навыку в группах хронического стресса	63
Рисунок 15	Процент пропущенных проб в тесте в группах хронического стресса	64
Рисунок 16	Общая латентность выбора правильной побегки в группах хронического стресса	64
Рисунок 17	Динамика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» в группах хронического стресса	70
Рисунок 18	Показатели поведенческой реактивности крыс после ОКС и ХКС в разных условиях течения восстановительного периода	74
Рисунок 19	Количество ошибочных реакций при выработке рефлекса зрительной дифференцировки при разных условиях содержания животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Современное общество сегодня сталкивается в возрастающим числом экстремальных ситуаций: от насилия и техногенных аварий до природных катастроф, военных и террористических действий. Травматический стресс, который связан с переживанием таких ситуаций, нередко оборачивается посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с потенциально травмирующим событием сталкиваются около 70% людей в течение жизни, но ПТСР в мирное время страдает около 3,9 % населения [1], и 15 % могут испытывать его отдельные симптомы [2]. Однако на фоне усложняющейся текущей геополитической обстановки, прогноз распространенности ПТСР, особенно среди уязвимых групп населения – беженцы, ветераны боевых действий, сотрудники экстренных служб – вызывает серьезную озабоченность [3]. Особенно тяжелыми являются последствия травматических переживаний, пережитых в детстве или подростковом возрасте [4]. У пострадавшего после тяжелого травматического стресса утрачивается адаптация к привычному существованию, разрушаются базисные представления о мире и о собственной личности [5]. Все чаще мы слышим от зарубежных и отечественных специалистов, что ведение пациентов с ПТСР должно сочетать в себе этиотропную и патогенетическую терапию, симптоматическое лечение и психосоциальную реабилитацию с учетом полиморфизма клинической картины [6,7]. Вместе с тем, по отношению к лицам, находящимся в состоянии ПТСР необходимо также использовать индивидуально ориентированные терапевтические действия.

Несмотря на доминирование психотерапевтических и фармакологических методов лечения ПТСР, сохраняется открытым вопрос о доступных и экономически оправданных методах коррекции, которые бы одновременно соответствовали принципам доказательной медицины и обладали бы потенциалом для внедрения в клиническую практику.

Особый интерес представляют, как доклинические, так и клинические исследования, направленные на изучение влияния окружающей среды на последствия перенесенного стресса. Установлено, обогащенная окружающая среда способна модулировать молекулярный состав крови, вызывать усиление васкуляризации капилляров головного мозга, что, в свою очередь, положительно влияет на когнитивные функции организма [8,9].

В связи с вышеописанным возникает необходимость проведения исследований по изучению влияния обогащенной среды обитания на показатели условно-рефлекторной деятельности после индукции факторов комбинированного стресса. Представляется актуальным изучение динамики поведенческих реакций, мнестической функции и обучения животных, перенесших многокомпонентный стресс в экспериментальных условиях, что может являться прототипом тяжелых экстремальных ситуаций в реальной жизни.

Цель исследования

Изучить влияние обогащенной среды обитания на восстановление показателей условно-рефлекторной деятельности экспериментальных животных после перенесенного острого и хронического комбинированного стресса.

Объект и предмет исследования

Объектом данного исследования были экспериментальные животные - беспородные белые крысы-самцы в количестве 40 особей, подвергнутые комбинированному воздействию острого и хронического стресса.

Предметом исследования служили изменения показателей условно-рефлекторной деятельности животных под влиянием обогащенной среды обитания после перенесенных стресс-индуцированных воздействий.

Задачи исследования

1. Оценить показатели поведенческих реакций животных в тесте «Открытое поле», после воздействия стресс-факторов;

2. Исследовать способность крыс к формированию устойчивого пространственно-ориентировочного рефлекса и зрительной дифференцировки визуальных раздражителей при выборе направления побегов в тесте «Трехстороннего выбора», основанном на эмоционально-положительном подкреплении;

3. Исследовать состояние кратковременной памяти животных по способности дифференцировать новый объект от знакомого в тесте «Распознавание нового объекта»;

4. Изучить показатели условно-рефлекторной деятельности экспериментальных животных при использовании элементов обогащенной среды обитания после перенесенного комбинированного стресса.

Методы исследования

1. Моделирование острого и хронического комбинированного стресса проводили с помощью сочетания физических, психоэмоциональных, сенсорных и метаболических (иммобилизация, принудительное плавание, социальная изоляция, наклонная клетка, водная и пищевая депривация) стресс-факторов;

2. Исследование поведенческих реакций (двигательная активность, тревожность и исследовательское поведение) был проведен с помощью теста «Открытое поле»;

3. Показатели условно-рефлекторной деятельности оценивались с помощью лабиринтной установки в тесте «Трехстороннего выбора»;

4. Анализ оперативной (кратковременной) памяти проводился с помощью теста «Распознавание нового объекта».

Научная новизна

Проведенное исследование представляет собой инновационную экспериментальную систему, объединяющую ключевые методологические подходы. В исследовании при формировании экспериментальных групп была использована двухэтапная стратифицированная рандомизация по уровню эмоционально-поведенческой реактивности животных. Также в работе применен новый подход к моделированию комбинированного стресса с использованием более двух стресс-факторов разной модальности, при котором вызванные поведенческие нарушения максимально приближены к травматическому стрессу. Впервые в эксперименте изучен корригирующий эффект обогащенной среды обитания на показатели поведенческих и когнитивных нарушений, зависящий от длительности предшествующего стрессорного воздействия.

Практическая значимость

1. Полученные результаты обосновывают целесообразность внедрения средовой терапии (аналогов ОС) в реабилитационные программы для пациентов с ПТСР и другими нарушениями адаптации;

2. Выявленные закономерности создают основу для дальнейшего изучения молекулярных механизмов стресс-адаптации (гормезиса) и разработки новых биомаркеров прогнозирования средовых вмешательств при различных формах стресс-индуцированных патологий;

3. Исследования ОС представляют собой оптимальную модель для трансляционной медицины, сочетая научную строгость доклинических исследований с их прямой клинической значимостью. Что крайне важно при создании практичных и доступных подходов к профилактике и лечению ПТСР.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Апробированный в исследовании метод двухэтапной стратифицированной рандомизации экспериментальных групп по исходной эмоционально-поведенческой реактивности позволил существенно повысить точность формирования выборок в исследовании стресс-индуцированных нарушений, тем самым обеспечив гомогенное распределение животных;

2. Модифицированная модель острого (72 часа) и хронического (30 дней) комбинированного стресса, сочетающая мультимодальный подход, достоверно воспроизводит комплекс поведенческих и когнитивных нарушений сходных с проявлениями ПТСР у человека;

3. Реабилитационный потенциал ОС существенно зависит от длительности предшествующего стрессорного воздействия, в течение которого средовая коррекция демонстрирует максимальную эффективность – при остром стрессе наблюдается полное восстановление когнитивных функций, тогда как при хроническом стрессе отмечается частичная компенсация с сохранением отдельных дефицитов;

4. Выявленный парадоксальный гормезис-эффект при реабилитации животных с хроническим комбинированным стрессом в условиях обогащенной средой проявляется улучшением мнестической функции и ускорением обучения условно-рефлекторным навыкам;

5. Полученные данные об эффективности средовой коррекции стресс-индуцированных нарушений создают научную основу для разработки клинических протоколов и перспективны для разработки немедикаментозных реабилитационных программ с учетом характера и длительности травматического опыта.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, содержит 43 таблиц и иллюстрирована 16 рисунками. Структура включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список содержит 204 литературных источников, из которых 163 на иностранном языке.

Апробация результатов

Основные результаты диссертации были представлены на 3 конференциях с международным участием:

1. IX Съезде Физиологов Казахстана и Средней Азии с международным участием, посвященном 60-летию НАО «Медицинский университет Астана» 20-21 июня 2024 г. с выдачей диплома о присуждении первого места;

2. Международная научно – практическая конференция, приуроченная 60-летнему юбилею НАО «Медицинский университет Астана» и посвященная памяти первого выпускника университета Академика Даленова Е.Д. «Профилактическая медицина – вектор качественного и здорового долголетия: Конференция 2024» 23-24 октября 2024 г.

3. Международный форум молодых ученых в рамках «Дней науки» в НАО «Медицинский университет Астана» 14 апреля 2025 г.

По материалам работы опубликовано 5 печатных работ:

1. Сапанова М.А., Тулеуов Т.Н., Ерланұлы Б., Халидин М.Қ. Влияние обогащенной среды обитания на поведенческую активность экспериментальных животных, перенесших комбинированный стресс // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» спец выпуск S1 2024. С. 160-161;

2. Сапанова М.А., Тажибаева Д.С., Ерментаева Л.Н., Ерланұлы Б., Халидин М.Д. Влияние обогащенной среды обитания на поведенческие реакции экспериментальных животных в тесте «открытое поле», перенесших хронический комбинированный стресс // Материалы 2-го Международного форума «Asfen.Forum, новое поколение - 2024» - Алматы: КазНМУ, 2024. С.717-718;

3. Сапанова М.А., Ерланулы Б., Халидин М.К., Куванишбаев А., Базарбаева М. Влияние обогащенной среды обитания на показатели условнорефлекторной деятельности экспериментальных животных, перенесших острый комбинированный стресс // Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука — 2024». 18-19 апреля 2024 года / СПбГПМУ, 2024. С. 941;

4. Тулеуов Т.Н., Сапанова М.А., Тажибаева Д.С. Влияние обогащенной среды обитания на выработку условных рефлексов у экспериментальных животных, перенесших хронический комбинированный стресс // Материалы годичной (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты в медицинской науке, образовании и практике» с международным участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». Душанбе – 2024. С.355-356;

5. Сапанова М.А., Тулеуов Т.Н., Ерментаева Л.Н., Ниязбекова К.К., Кабдуалиева Н.Б., Тажибаева Д.С. Влияние обогащенной среды обитания на кратковременную память экспериментальных животных, перенесших хронический комбинированный стресс // Материалы Первой Международной научно-практической конференции «Astana Medical Forum 2024: Медицина будущего - интеграция науки, образования и практики», посвященной 60-летнему юбилею НАО «Медицинский университет Астана», 14-15 октября 2024 г. Astana medicinaly zhurnaly, Special issue (123) 2024 С.118-119.

1. НАРУШЕНИЯ АДАПТАЦИИ ПРИ ПТСР-ПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЯХ И СТРАТЕГИЯ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Патогенез стресс-индуцированных расстройств: роль нейроэндокринных и нейропластических механизмов

ПТСР - психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом, основными клиническими проявлениями которого, выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флэшбеков, повторяющихся сновидений и кошмаров, что сопровождается чаще тревогой и паникой, но возможно также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности, стремлением избегать внутренние и внешние стимулы, напоминающие или ассоциирующиеся со стрессором [10].

Согласно исследованиям, пережитый травматический опыт оказывает системное негативное воздействие на организм, проявляющееся как в психической сфере (тревожность, когнитивные нарушения, эмоциональная лабильность) [11], так и на соматическом состоянии (кардиоваскулярные нарушения, эндокринные дисфункции, развитие онкологических заболеваний, метаболические изменения, иммуносупрессия) [12–15].

Однако углубленное исследование патогенетических механизмов у человека сталкивается с рядом фундаментальных ограничений, такими как этические нормы, методологическая сложность и длительный латентный период симптомов [16]. Учитывая этические ограничения при изучении патофизиологических механизмов ПТСР у человека, современная наука активно использует в качестве модели лабораторных животных, благодаря которым, исследовательские данные свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении ПТСР, некоторые патофизиологические аспекты остаются недостаточно изученными и являются предметом продолжающихся научных изысканий [17]. Однако многочисленные работы подтверждают, что в основе патогенеза лежит активация нейробиологических стресс-ассоциированных механизмов, где ведущими звеньями являются дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и нарушение регуляции симпатoadреналовой системы (САС) [18,19]. Эти системы находятся в состоянии постоянной взаимной регуляции. Ведущая роль принадлежит нейромедиаторам катехоламинам (норадреналин и дофамин), серотонину и кортизолу, которые обеспечивают быструю мобилизацию ресурсов в ответ на стресс [20]. Параллельно с катехоламинами - ГАМК-ергическая и бензодиазепиновая системы осуществляют регуляцию уровня тревожности, а эндогенные опиоиды - модулируют болевую чувствительность при стрессе. Биологическая дисрегуляция глутаматергических и ГАМК-аминовых нейромедиаторов, а также нейроэндокринных путей, играют

фундаментальную роль, вызывающие структурные и функциональные изменения мозга и приводящие к симптоматике ПТСР [21,22].

Особенностью ПТСР является нарушение физиологических механизмов угашения страха, что клинически выражается в персистирующих психопатологических реакциях, дезорганизирующих нормальную жизнедеятельность [22,23]. В интактной нервной системе прекращение угрожающего воздействия приводит к последовательному снижению выраженности нейромедиаторного ответа на страх, что обусловлено активацией тормозных механизмов префронтальной коры [24]. Тогда как в современных исследованиях механизмов страха, указывается на нейронные изменения в структурах мозга, ответственных за формирование и регуляцию страха, таких как миндалевидное тело, префронтальная кора, поясная извилина и гиппокамп, которые и формируют патологическую основу для развития стресс-ассоциированных расстройств [25]. Стойкие структурные изменения префронтальной коры, включая уменьшение ее объема и ослабление связей с лимбическими структурами зависит от тяжести травматического воздействия [26]. Эмпирические исследования свидетельствуют о выраженных дисфункциях в процессах обнаружения угрозы и регуляции эмоциональных реакций [27]. Эти изменения в нейронных цепях приводят к нарушениям функции памяти, сохранению страха и недостаточной способности подавлять его, что проявляется в изменении поведения. К основным процессам обуславливания страха в эксперименте с грызунами, при изучении поведенческой реакции, после предъявления условного стимула (акустический стимул) и безусловного стимула (удар током), было обнаружено формирование ассоциаций между условным и безусловным стимулами, которое проявлялось выраженным состоянием замирания, т. е. отсутствием какого-либо движения, кроме дыхания, и интерпретировалось как проявлением страха. Таким образом даже только при воздействии условного стимула достаточно, чтобы инициировать поведенческую реакцию страха [28,29], что проявляется флэшбеками, характеризующимися персистирующими воспоминаниями о пережитых событиях и патологической реакцией в ответ на нейтральные стимулы у людей с ПТСР [30].

Накапливаются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что эпигенетические изменения могут служить механизмом реализации взаимодействия между стрессовыми факторами и изменением структуры ДНК, активностью генов и поведением [31–33].

Было установлено, что эпигенетические модификации играют ведущую роль в формировании функциональных различий между типами клеток и важно, что они могут быть изменены под влиянием окружающей среды, особенно на раннем этапе развития [34]. В части исследований показана роль стресса, перенесенного в раннем возрасте, которая может вызывать депрессивные фенотипы уже во взрослом периоде жизни [31,35].

Обобщение литературных данных позволяет сделать вывод о том, что стрессовые факторы, перенесенные в раннем возрасте, такие как жестокое

обращение с детьми, безнадзорность, голод или насилие, детерминирует в дальнейшей жизни как появление, так и манифестацию депрессивных расстройств [35,36]. Так, перенесенные в раннем возрасте стрессы могут повлиять на созревание головного мозга и вызвать пожизненные изменения в его структуре и функционировании, которые лежат в основе патологий мозга у взрослых. Изменения в созревании нейрональных и глиальных клеток, вызванные стрессом в раннем возрасте, взаимозависимы и влияют на развитие нейронных сетей, тем самым предрасполагая мозг к развитию когнитивных и психических расстройств [37].

На примере социальной депривации, отмечалось снижение уровня BDNF и ухудшение памяти у лабораторных животных [38,39]. Психотравматическое событие значительно снижало уровень фосфорилирования нейротрофического фактора мозга (BDNF) и тропомиозинового тирозинкиназного рецептора В (TrkB) как в гиппокампе, так и в префронтальной коре, что влияет на сигнальный путь BDNF–TrkB и приводило к усилению симптомов посттравматического стрессового расстройства у крыс [40].

В экспериментах было выявлено влияние раннего провоспалительного стресса на поведенческую активность животных, который приводил к ослаблению реакций условно-рефлекторного страха [41] или демонстрировал его выраженность у взрослых крыс после введения липополисахарида (ЛПС) в раннем онтогенезе [42].

Ряд исследователей изучали архитектуру нейронных ассамблей, сформированных в условиях развития нейровоспаления, для которого определяющими стали аномалии их структурной и функциональной организации [43,43]. Нейровоспаление ухудшало нейропластичность на клеточном уровне, подавляло нейрогенез в пролиферативных зонах мозга. Дисфункциональные нарушения на молекулярном уровне проявлялись снижением эффективности работы рецепторного аппарата, тем самым нарушалась межклеточная коммуникация в целом и снижалась нейропластичность [44,45]. Таким образом можно предположить, что одним из ведущих биомаркеров стрессовых состояний является снижение уровня нейротрофических факторов, таких как фактор роста нейронов (NGF) и BDNF и, напротив, повышенный уровень воспалительных цитокинов – интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли- альфа (TNF- α), а также нарастание показателей малонового диальдегида (MDA) и маркера оксидативного повреждения ДНК 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) [46].

Известно, что при оксидативном стрессе возникает дисбаланс между продукцией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой, в результате чего стимулируются процессы перекисного окисления основных биологических молекул (липидов, белков, нуклеиновых кислот и углеводов). В итоге патологически изменяются клеточные мембраны, как следствие повышается уровень MDA, а образовавшийся супероксид и оксид азота (NO) повреждает ДНК, а также происходит нарастание уровня 8-OHdG [47–49], вызывая развитие многих патологических процессов в организме. При

оксидативном стрессе первыми страдают высокоспециализированные клетки, потребляющие много энергии. Эти клетки особенно чувствительны к даже минимальным нарушениям энергоснабжения и кислотно-щелочного баланса. К таким клеткам относятся нейроны и глиальные клетки (нервная система и органы чувств), их повреждение вызывает мультипликативное проявление расстройств функции ЦНС [50].

Анализ литературных данных позволил обнаружить корреляцию между ПТСР и морфологическими изменениями в гиппокампе и миндалевидном теле. Так, было установлено, что травматические переживания сопровождались снижением интенсивности пролиферации нейральных стволовых клеток и уменьшением объема гиппокампа и миндалины [51–54], которые должны были играть важную роль в моделировании течения и характера ПТСР. В числе исследований прослеживается связь между ПТСР и морфологией гиппокампа и миндалевидного тела, где обнаружено, что травматические переживания могут привести к уменьшению объема гиппокампа и миндалины [52–55], которые играют важную роль в моделировании ПТСР, включая обучение страху, угнетению эмоций и низкую когнитивную активность [55,56]. Снижение активности базально-латеральной миндалины при пережитом стрессе, подавляло нейрогенез гиппокампа у взрослых крыс и влияло на активность новых нейронов в контексте страха [57]. В эксперименте обнаружилось, что нарушение синаптической пластичности гиппокампа, при воздействии сигналов, связанных с травмой, проявлялось усиленным гипервозбуждением и избегающим поведением, а также когнитивными нарушениями [58]. В пользу описанных нарушений, ряд проведенных исследований предполагает, что наличие более крупной миндалины и гиппокампа может служить защитным механизмом, то есть гипертрофические изменения этих структур мозга, как большая вероятность, должны способствовать более успешной адаптации к среде после тяжелых травматических переживаний [59–61].

В исследованиях на лабораторных животных была установлена корреляционная связь между поведенческой реакцией (длительность замирания) на запах хищника и выработкой кортикостерона (ответ CORT). У животных с высоким уровнем замирания наблюдался относительно короткий ответ CORT, а у животных с низким уровнем замирания - его продукция после предаторного стресса была более продолжительной [62]. В литературных данных встречаются результаты обратной картины изменений в нейроэндокринной регуляции при постстрессовых расстройствах, где, описывается - снижение базального уровня глюкокортикоидов в сочетании с повышением чувствительности и плотности соответствующих рецепторов. Парадоксальное снижение уровня кортикостерона при одновременном усилении рецепторного ответа может объяснять характерные особенности течения посттравматических расстройств, включая измененную реактивность и нарушение адаптационных возможностей организма [63]. Такие изменения свидетельствуют о переходе стресс-реакции в качественно новую фазу, когда первоначальная гиперфункция сменяется истощением и компенсаторной

перестройкой регуляторных систем [64]. Есть предположение о том, что снижение уровня кортикостерона в крови, высокая сензитивность негативной обратной ингибиции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются предикторами развития симптомов ПТСР в остром периоде после травмирующих воздействий. Они, по всей вероятности, сопровождают выраженное перенапряжение психической и эмоциональной сфер деятельности организмов в состоянии ПТСР [65]. При моделировании предаторного стресса (10 дней по 10 минут) уровень кортизола после 14-дневного восстановительного периода в опытной группе животных продолжал оставаться значительно более сниженным по сравнению с контрольной группой [66,67]. Следовательно, снижение уровня глюкокортикоидных гормонов можно считать признанным показателем развития ПТСР.

Недостаточное количество глюкокортикоидов может провоцировать провосполительное состояние, характеризующиеся повышением экспрессии mRNA, TNF- α , IL-1 β и IL-6. Данный провосполительный ответ может быть сформирован и в ЦНС, приводя к нейровоспалению, способствующему формированию депрессивно-тревожных расстройств и нарушений памяти, особенно памяти о страхе [68].

Таким образом, исследования демонстрируют, что основные молекулярные механизмы, которые влияют на клинические проявления ПТСР, связаны со структурно-функциональными изменениями во время процессов приобретения страха.

1.2 Экспериментальные модели нарушений адаптации - патофизиологическое обоснование и критерии моделирования

Исследования стресс-ассоциированных расстройств, включая ПТСР, в значительной степени опираются на экспериментальные модели в первую очередь на различные биологические виды, включая грызунов, приматов, рыб, представителей семейства кошачьих и собак [69], благодаря которым, ученые детально изучают клеточные и молекулярные механизмы, тем самым позволяя углубить понимание патогенеза и разрабатывать новые подходы к терапии, что подтверждает важность доклинических исследований в этой области [70,71].

На сегодняшний день именно грызуны (крысы и мыши) являются ведущей экспериментальной моделью в нейробиологических исследованиях [72]. Для имитации симптомов ПТСР используются различные модели на животных (удары током, стрессовая реакция на хищника, продолжительный однократный стресс, непредсказуемый переменный стресс, стресс от ограничения свободы и стресс от социального переживания). В ряде работ особое внимание уделялось последствиям, которые возникали у испытуемых при действии изолированных или комбинированных стрессоров различной природы, что позволяло моделировать максимально реалистичные условия, в

которых может находиться человек в периоды глобальных техногенных или природных катастроф.

Выявленные нейробиологические изменения при стрессе и нарушения работы мозга, диктуют необходимость провести анализ воспроизведения стрессовых состояний в контролируемых лабораторных условиях.

В экспериментальной практике основная методологическая сложность в моделирование стрессовых состояний, заключается в существенных различиях между антропогенными стрессорами, воздействующими на человека (социально-психологического характера), и доступными экспериментальными воздействиями [73]. В современной нейронауке продолжается дискуссия о создании единой системы классификации экспериментальных подходов над лабораторными животными. Исследователи, изучающие патогенетические механизмы психогенных расстройств, ставят перед собой важную задачу в разработке адекватных экспериментальных моделей, которые бы имели высокую степень воспроизводимости результатов и были бы клинически релевантны моделируемых состояний [74].

Общеизвестные и используемые в исследованиях модели стрессовых ситуаций, можно систематизировать по ключевым параметрам [75]:

- по длительности воздействия: острые (до 72 часов) и хронические (до 40 дней эксперимента и до 120 минут одной процедуры);

- по типу стрессоров: физические (вызывающие потенциально опасные для жизни повреждения), психические (предполагающие ожидание боли, дискомфорта или страха);

- по количеству стрессоров: единичные (воздействие одним стрессором) и комбинированные (воздействие двумя и более стрессорами, либо одновременно, либо чередуя).

В настоящее время одной из стандартных моделей экспериментального ПТСР является хищнический стресс (предаторный стресс), разработанный Cohen и Zohar [76]. Он воспроизводит избирательный страх грызунов перед хищником и его запахом, генетически обусловленным ходом эволюции. В дальнейшем данный способ стрессирования был усовершенствован Tseilikman V. с коллегами [77]. Предаторный стресс не приводит к физическим травмам: животные, для поведения, связанного с выживанием, используют обонятельную сенсорную систему. Эксперимента осуществлялся путем воздействия запахом мочи хищника (например, кошки).

Также легковоспроизводимым в экспериментальных условиях стрессором является фактор «социальной» изоляции, путем содержания животных в отдельных клетках, без какого-либо контакта с сородичами, либо отсаживание детенышей от матери в раннем онтогенезе. Данная методика подтверждена во многих исследованиях, приводя у крыс ряд поведенческих и физиологических изменений, имитирующих симптомы ПТСР [78]. ПТСР и суицидальное поведение, воспроизводимые на моделях с социальной изоляцией животных, открыло новые возможности в поиске биомаркеров, которые оказались бы характерными для этих состояний [79,80]. К примеру, в

доклинических исследованиях в структурах гиппокампа было обнаружено гиперметилирование рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором альфа (PPAR- α), усиливающее нейровоспаление, лежащее в основе возникновения агрессивных форм поведения лабораторных животных [81].

В развитии стрессовой реакции существенную роль играют физические факторы, одним из наиболее значимых является иммобилизация. Длительная или повторяющееся обездвиживание может привести к хроническому стрессу, который связан с рядом неблагоприятных последствий для здоровья, включая поведенческие фенотипы, имитирующие симптоматику ПТСР. В исследованиях было установлено, что иммобилизационный стресс вызывает нейрохимические изменения в мозге, включая усиление окислительного стресса, снижение антиоксидантов и обострение нейровоспаления (38). Иммобилизационный стресс в моделях на животных выступает в качестве экспериментальной парадигмы, обеспечивающей понимание патофизиологических механизмов ПТСР. На этом основании появляется возможность разработки правильных, патогенетически обоснованных терапевтических стратегий, рекомендованных для профилактики и лечения указанных расстройств [82]. Стресс с помощью обездвиживания имитирует ключевые аспекты травмы, такие как ограничение подвижности, беспомощность и угроза жизни [83,84]. Животные, подвергшиеся иммобилизационному стрессу, проявляют изменения в поведении, нейрохимии и физиологии, которые аналогичны симптомам ПТСР [85,86].

В качестве этиологически релевантной для изучения ПТСР-подобных реакций у животных также используют модель принудительного плавания [82]. Данная модель вызывает стойкую реакцию, характеризующуюся повышенной поведенческой активностью, сопровождаемую выраженной тревожностью и когнитивными нарушениями, дополненным длительным угнетением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [87,88].

1.3 Поведенческие корреляты патофизиологических изменений и методы оценки дезадаптации

Оценка поведенческих реакций составляет основу экспериментального изучения нарушений ЦНС у модельных животных. Методы оценки поведения лабораторных животных достаточно разнообразны, каждый из которых включает множество варибельных экспериментальных протоколов в зависимости от поставленных исследователем целей и задач, при этом критически важным остается понимание методологических основ этих подходов, их возможностей и ограничений.

В экспериментальной нейронауке подходы к оценке поведенческих реакций у лабораторных животных могут быть систематизированы в следующие категории:

1) Методы оценки тревожности - тесты, направленные на изучение тревожноподобного поведения и стресс-реактивности, включая оценку как врожденных, так и приобретенных форм тревожности.

К ним относятся: Тёмно-светлая камера (Light-dark exploration box) используется в нейробиологических и психофармакологических исследованиях для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности [89].

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ, Elevated Plus Maze, EPM) – это так называемый золотой стандарт в исследовании тревожности у лабораторных грызунов. ПКЛ позволяет количественно оценивать уровень тревожности животных, методика основана на врожденной поведенческой дихотомии между исследовательской активностью (стремление к изучению открытых рукавов) и избегающим поведением (предпочтение закрытых защищенных зон) [90].

Тест закапывания шариков (Marble Burying Test) представляет собой широко применяемую поведенческую методику для оценки компульсивно-подобного поведения у грызунов, моделирующего обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) у человека, которая позволяет количественно оценить компульсивные проявления (количество закопанных шариков, латентный период начала закапывания, продолжительность поведения), в исследованиях количества закопанных шариков и интенсивность закапывающего поведения коррелирует с повышенной тревожностью [91].

Тест «Открытое поле» (Open Field Test, OFT) является классической методикой для комплексной оценки поведения грызунов в условиях новой среды и одним из наиболее востребованных инструментов в поведенческой нейробиологии. Этот тест позволяет исследовать широкий спектр поведенческих параметров, отражающих эмоциональное состояние и адаптационные возможности животных. К основным оцениваемым показателям относятся локомоторная активность (общее пройденное расстояние, скорость передвижения), исследовательское поведение (частота вставания на задние лапы, обследование норок), эмоциональная реактивность (латентность выхода в центр, дефекация/уринация, замирание) [92,93].

2) Методы для оценки когнитивных функций (память, обучение) - различные типы лабиринтов, среди которых широко используют водный лабиринт Морриса (Morris water maze) - золотой стандарт оценки пространственной памяти [94]; радиальный лабиринт (Radial maze) - изучение рабочей памяти и стратегий поиска [95]; Т-лабиринт и Y-лабиринт (T-maze, Y-maze) - тестирование альтернативного выбора [96,97]; лабиринт Барнес (Barnes Maze) – так называемая сухая альтернатива водному лабиринту [98]. Лабиринтные тесты оценивают уровень влияния на организм какого-либо стрессирующего или повреждающего фактор. Основные принципы методики состоят в том, что тестируемое животное сначала нужно обучить определенному навыку, с подкреплением или без него, на протяжении определенного времени, а затем проверить его пространственную память, то есть фаза обучения характеризуется активным формированием

пространственных ассоциаций, а в фазу тестирования навыка оценивается сохранение и воспроизведение его [98]. С помощью лабиринтных тестов также можно выявить не только нарушения когнитивных функций при различных патологических состояниях, но и изучать фундаментальные механизмы нейропластичности, что и делает их незаменимыми в современных нейробиологических исследованиях.

3) Методы для оценки социальности - данная методика базируется на фундаментальных поведенческих особенностях грызунов – это социофилия, то есть врождённое стремление к социальным контактам, а также неофилия - предпочтение новых социальных стимулов знакомым. Трёхкамерный социальный тест (Three chamber sociability test) [99] и тест на распознавание нового объекта [100] - Оба теста базируются на предпочтении нового стимула, но различаются по типу предъявляемых стимулов и исследуемым функциям. К оцениваемым параметрам относится латентность выбора, то есть время первого контакта и длительность взаимодействия с социальным или несоциальным стимулами.

Данная классификация позволяет оптимизировать исследовательский процесс стресс-индуцированной нейропластичности. Особую ценность это приобретает при моделировании посттравматических расстройств, где комбинация тестов тревожности, когнитивных и социальных тестов позволяет воспроизвести комплексный фенотип патологических состояний.

1.4 Обогащенная среда как метод коррекции патофизиологических нарушений, механизмы компенсации

Концепция обогащения окружающей среды зародилась из наблюдений за животными в неволе. В 40-50-х годах прошлого века Harlow H. F. и его коллеги показали, что у макак-резусов, выращенных в скудной среде с ограниченным сенсорным и социальным стимулами, формировалось аномальное поведение, такое как пассивность, стереотипии, самоповреждение и агрессия. Это привело к предположению о том, что для здорового физического и психического развития животных необходима более обогащенная среда [101–103].

В это же период D. Nebb предположил, что богатая среда с разнообразными стимулами и возможностями для обучения необходима для здорового развития мозга и поведения. В его исследовании говорилось, что крысы, перенесенные из лаборатории в домашнюю среду в раннем возрасте, демонстрировали улучшенные когнитивные способности по сравнению с крысами, оставшимися в лабораторных условиях [104].

Пионерами исследований влияния ОС на некоторые биохимические и морфологические показатели организма животных считаются Rosenzweig, Renner, Bennett, Diamond, которые с группой ученых в 60-х годах 20 века обнаружили эмпирические свидетельства того, что взросление в обогащенной среде влияет на активность фермента холинэстеразы, увеличивает объем коры

головного мозга и содержит на 25% больше синапсов [105]. В 70-х годах они приходят к выводу о том, что количество синапсов уменьшалось при переводе животных в стандартные лабораторные условия, хотя также оставалось статистически значимым [106,107].

Uylings Н.В. в своих работах доказывает, что возрастной фактор не влияет на увеличение коры головного мозга, тогда как длительный период (не менее 30 дней) нахождения животных в ОС играет ключевую роль в нейрогенезе [108].

По мере углубления научных пониманий в генетике была сформулирована теория о том, что наиболее яркие проявления фенотипа обусловлены взаимодействием генов со средой обитания, то есть окружающая среда регулирует выраженность наследуемого признака. Данное положение в последующем нашло отражение в работах Loehlin, J. C. [109]. Томас Бошард и Давид Ликкен своими исследованиями [110] на близнецах, по существу, положили начало для изучения влияния среды обитания и фенотипа на развитие личности. Исследования, основанные на наблюдении за разлученными близнецами и усыновленными разными приемными родителями, продемонстрировали роль факторов окружающей среды, их значительное влияние, а также их вклад в широкий спектр психологических характеристик, развитие интеллекта и риск развития расстройств психического здоровья человека.

Результаты исследований в XX веке послужили толчком для проведения многочисленных экспериментов, которые продолжают расширять наше понимание роли обогащенной среды в развитии и функционировании мозга.

На сегодняшний день не существует универсального протокола по моделированию обогащенной среды обитания и в каждой исследовательской лаборатории могут применяться различные концепции обогащения. Однако есть общие аспекты, которые соблюдаются и были изначально определены еще в работе Rosenzweig [111]: большие клетки с одновременным пребыванием до 8-10 особей с целью их социальной и сенсорной стимуляции; дополнительные конструкции в виде тоннелей, лесенок, колес для бега – для увеличения уровня физической нагрузки; дополнительные предметы из разных материалов в разных частях клетки с их заменой или перестановкой – для эффекта новизны и когнитивной стимуляции. Таким образом, обогащенная среда обитания представляет собой динамически изменяющуюся среду, включающую как социальные, так и несоциальные детерминанты. Эти факторы, воздействуя на различные нейронные сети, модулируют нейробиологические процессы и улучшают когнитивные функции.

Экспериментальные исследования на животных моделях убедительно доказывали, что воздействие ОС значительно влияет на анатомию, физиологию и биохимию центральной нервной системы. ОС способствует благоприятным изменениям в нейрональных структурах и функциях. Было обнаружено увеличение объема первичной зрительной коры и коры мозжечка у животных, подвергавшихся воздействию обогащенной среды, а также более быстрое обучение визуальным стимулам [112,113]. Это сопровождалось

преждевременным связыванием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), усилением транскрипционной активности BDNF и глутамат-декарбоксилазы мембраноассоциированной (GAD65) и растворенной (GAD67), которые кодируют BDNF и ферменты, участвующие в синтезе ГАМК - основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС).

В опытах с использованием кратковременного применения слуховых стимулов возникала активация нейрогенеза в слуховой коре, а в сочетании с ОС проявлялся еще более выраженный эффект такого влияния на мозг, который состоял в анксиолитическом действии, вызывавшем снижение тревожности у экспериментальных животных [114].

Экспериментальные исследования показали, что ОС может способствовать постишемической нейроваскулярной реорганизации, одновременно индуцируя нейрогенез и ангиогенез, что приводило к улучшению когнитивных функций после ишемического инсульта. В таких условиях животные демонстрировали лучшие результаты в тестах на распознавание объектов и лабиринты [115–117].

В ряде исследований было обнаружено усиление процесса образования новых нейронов в гиппокампе посредством изменений баланса локального возбуждающего и тормозного постсинаптического потенциала [118–120]. При этом увеличение двигательной активности способствовало росту нейронов и синаптических связей. Кроме того, было установлено, что физическая активность грызунов, живущих в среде с обогащением стимулирует пролиферацию и выживание нейрональных предшественников зубчатой извилины гиппокампа [121]. Заслуживает внимания и тот факт, что характерные различия были выявлены при изучении влияния физических нагрузок на уровень пролиферации и пластичности гиппокампа у животных различного пола. Так, количество даблкортин позитивных клеток (DCX+) нейронов увеличилось в зубчатой извилине самок, при этом у самцов таких изменений не наблюдалось, т.е. уровень нейрогенеза гиппокампа у взрослых крыс после содержания в условиях ОС был повышен у самок [122], доказывая важную роль полового диморфизма в формировании адаптивных и защитно-компенсаторных механизмов при действии на организм стрессоров различной природы.

Вместе с тем, были предприняты начальные попытки по изучению влияния ОС на адаптивные механизмы, которые возникали у объектов исследования, что явилось бы доказательной предпосылкой для патогенетического обоснования потенциальных терапевтических эффектов ОС при лечении постстрессовых расстройств.

Согласно исследованиям, среда обитания, богатая сенсорными и когнитивными стимулами, способствует реверсированию поведенческих и биохимических изменений, вызванных оксидативным стрессом [123].

В эксперименте на грызунах моделировали социальный стресс, который был вызван отсутствием матери в раннем возрасте или материнской депривацией. При таких обстоятельствах у детенышей наблюдались поведенческие проявления, сходные с симптомами ПТСР. Кроме того,

последствия также характеризовались меньшим социальным взаимодействием с сородичами в будущем и депрессивным состоянием в периоде половозрелости. В то время как ОС снижала уровень депрессии у потомства животных, лишенных материнской заботы, способствуя увеличению активности гистондеацетилазы (HDAC), играющие важную роль в регуляции экспрессии генов и фермента ДНК-метилтрансферазы, участвующего в метилировании ДНК, тем самым влияя на экспрессию генов [124,125]. Отмечалось, что социальная буферизация оказывает свое положительное влияние через эпигенетические механизмы. Считается, что эти изменения могут модифицировать экспрессию генов, регулирующих стрессовые реакции, что, в свою очередь, способствует смягчению негативных последствий стресса [38,39].

Согласно данным литературы, путь обогащения среды обитания животных, перенесших ранний провоспалительный стресс позволял получить результаты, характерные для оптимизации памяти и процесса обучения. В экспериментальных условиях достигали ускорения выработки рефлексов избегания и улучшения решения пространственных задач, в которых как раз проявлялись в способности к обучению и формированию долговременного следа памяти [126–128].

В то же время, было установлено, что ОС активирует транскрипционный фактор Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) в гиппокампе крыс, который ингибирует окислительный стресс, инициируя транскрипцию матричной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) нескольких антиоксидантных генов, включая гены, кодирующие гемоксигеназу-1 (HO-1) и хиноноксидоредуктаза-1(NQO-1), что подтверждалось повышением уровня mRNA HO-1 и NQO-1 [129].

Данные о том, что крайне неблагоприятные условия проживания в среде обитания влияют на развитие психических расстройств, напротив, могут явиться свидетельством того, что именно воссозданная ОС способна смягчить поведение, подобное ПТСР. Путем регулирования ацетилирования гистонов в гиппокампе и миндалевидном теле достигалось снижение восприимчивости к ПТСР уже во взрослом возрасте [130]. Использование в эксперименте искусственно обогащенной окружающей среды способствовало угасанию памяти о страхе, существенному улучшению навыков пространственного обучения. Как оказалось, на поверхности клеток произошло уменьшение количества NR1 рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR1), что было характерно для нейропротекторного эффекта действия, посредством предотвращения чрезмерной активации NMDA-рецепторов и связанной с ней нейротоксичности [131]. Существуют также данные о том, что ОС в сочетании с фармакологическими препаратами устраняла поведенческие девиации и молекулярные изменения, возникшие в процессе моделирования ПТСР у мышей [132].

Таким образом, было получено достаточно результатов, свидетельствующих о позитивном влиянии ОС на морфофункциональное состояние ЦНС животных, которые были подвержены действию

стрессогенных факторов. Эти выводы основывались на данных экспериментов, в которых было показано увеличение веса мозга, усиление нейрогенеза и роста дендритов, повышение пластичности синаптических структур [133,134].

1.5 Патофизиологические мишени для реабилитации стресс-индуцированных состояний

Общий вывод состоит в том, что, не смотря на имеющиеся сведения о патогенезе ПТСР, как правило, исследованного при изолированном влиянии отдельных стрессоров, тем не менее необходимость всестороннего изучения эффектов одновременного воздействия множества этиотропных факторов, вызывающих развитие острого или хронического комбинированного стресса, продолжает оставаться весьма актуальной проблемой современной медицинской науки и практики. Использование моделей ПТСР, основанных на применении в экспериментальных условиях комбинированных стрессоров, поможет лучше имитировать сложность человеческого опыта, который становится особенно тяжким в ситуациях катастроф техногенного, природного или военного происхождения.

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов стрессовых расстройств, а также с момента появления диагноза ПТСР, научные достижения, содействующие выздоровлению этой категории пострадавших за последние десятилетия, не претерпели существенных изменений.

Мы полагаем, что в ближайшие годы должен приобрести приоритетный характер комплекс исследований, направленный на преодоление масштабной эпидемии ПТСР, вызванных глобальными катаклизмами. Человеческое сообщество строго нуждается в исследовании проблем отягощенных форм комбинированного стресса. Это позволит выявить новые механизмы, позволяющие научно обосновать и внедрить в практику меры оптимизации результатов профилактики и лечения указанной категории лиц. Кроме того, разработка рекомендаций может способствовать преодолению основных барьеров, с которыми сталкивается большинство систем здравоохранения различных стран при массовом поражении гражданского населения.

Таким образом, можно прийти к заключению о том, что изучение ОС как метода лечения и профилактики ПТСР имеет ряд научных преимуществ:

1. Моделирование условий, позволяющих имитировать многие аспекты естественной среды обитания животных, в результате исследователь имеет возможность изучать эффекты ОС при ПТСР в ситуациях, приближенных к реальным.

2. Многофакторность вмешательства, которое предполагает подключение множества факторов ОС, имеющих сигнальное значение, таких как социальное взаимодействие, физическая активность и когнитивная

стимуляция. Это позволяет изучать синергетические эффекты подобных воздействий на проявления ПТСР.

3. Низкий риск вреда, поскольку применение ОС является неинвазивным вмешательством с ничтожным риском побочных эффектов, что делает его привлекательным вариантом для профилактики и лечения ПТСР, особенно для уязвимых популяций, таких как дети и пожилые люди.

4. Распространение актуальной информации, которая может способствовать повышению осведомленности о ПТСР и его лечении.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования, условия содержания

Проведение эксперимента было одобрено Локальным этическим комитетом НАО «МУА». Исследования соответствуют основным требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях и Рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Эксперимент был проведен на половозрелых самцах беспородных белых крыс в количестве 40 особей, в возрасте 4-6 месяцев, с исходной массой тела 220–280 гр. Решение о применении в настоящей работе указанных объектов основано на их широком использовании в нейрофизиологических исследованиях, доступности животных, а также хорошо изученной физиологии [135]. Использование самцов позволило минимизировать влияние вариабельности, обусловленной половыми циклами.

После перевода в лабораторию для эксперимента, животные в течение 7 дней прошли акклиматизацию, что позволило стабилизировать их физиологические реакции, привыкнуть к исследователю и новому месту содержания. В течение этого периода ежедневно проводился визуальный осмотр крыс для мониторинга их клинического состояния, с целью обеспечить отбор только здоровых объектов для эксперимента.

Грызуны содержались в стандартных условиях вивария в металлических решетчатых клетках из нержавеющей стали размером 55×95×55 см. Температура воздуха поддерживалась в пределах от +18 до +21 °С, относительная влажность – 50-70%. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно. Каких-либо существенных отклонений этих параметров в период акклиматизации и в ходе эксперимента не произошло. Животные содержались в условиях циркадианного ритма с 12-часовым периодом день/ночь.

Кормовую основу составлял комбинированный гранулированный корм (кормосмесь) для кормления лабораторных животных. Доступ к пище и воде был свободным, подача корма осуществлялась в гастроремкость, а воды – через навесную поилку с прямым металлическим носиком. Инвентарь, использующийся для кормления и поения животных, проходил ежедневную мойку и дезинфекцию.

2.2 Формирование и характеристика экспериментальных групп

С целью формирования гомогенных групп, с сопоставимым уровнем эмоционально-поведенческой реактивности, лабораторные животные,

отвечающие критериям включения в исследование, после 7-дневной адаптации были рандомизированы в экспериментальные группы методом двухэтапной стратификации [136]. Первый этап – pre-test, используя результаты теста «Открытое поле», где оценивались локомоторная активность, уровень тревожности и исследовательская деятельность, животные были предварительно разделены по уровню эмоционально-поведенческой реактивности - по методу Коплик Е.В. был рассчитан индекс активности (ИА) [137]. Данный показатель вычисляли как отношение суммы количества пересечений периферических и центральных квадратов, совершённых стоек, а также обследованных отверстий - к сумме латентных периодов первого движения. На основании значений ИА, согласно методики, животные классифицируются как:

- пассивные (ИА = 0,32-0,98) – характеризующиеся, как низко-устойчивые к стрессовым воздействиям
- амбивалентные (ИА = 1,24-2,26) – умеренно-устойчивые
- активные (ИА = 2,95-4,64) – устойчивые к стрессу

Результаты первого этапа и распределения по группам отражены в таблице 1.

Таблица 1- Распределение животных после первого этапа рандомизации

Группы	ИА (Me (Q1-Q3))	Количество (n)
Пассивные	0,71 (0,44-0,94)	10
Амбивалентные	2,02 (1,74-2,65)	16
Активные	3,63 (3,26-4,22)	14

На втором этапе, в целях минимизации влияния индивидуальных различий в исходном уровне на результаты дальнейшего эксперимента, - из сформированных гомогенных групп, крысы были блочно рандомизированы в экспериментальные группы с использованием генератора случайных чисел. Это гарантировало равномерное попадание каждого животного из групп стресс-устойчивости, исключая систематические ошибки, связанные с преднамеренным или непреднамеренным смещением. Таким образом, были сформированы шесть групп (таблица 2):

Таблица 2 - Итоговое распределение по группам

№ пп	Группа	Низко-устойчивые (n (%))	Умеренно-устойчивые (n (%))	Стресс-устойчивые (n (%))	Всего (n)
1	Интактная	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	9
2	ОСО	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	9
3	ОКС+СУ	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	6
4	ОКС+ОС	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	6
5	ХКС+СУ	1 (20 %)	2 (40%)	2 (40%)	5
6	ХКС+ОС	1 (20 %)	2 (40%)	2 (40%)	5

Примечание - для интактной и обогащённой групп из каждой страты случайным образом отбиралось по 3 крысы, что обеспечило баланс по исходному уровню стресс-устойчивости. Оставшиеся животные были равномерно распределены в группы острого и хронического стресса, где допустим дисбаланс из-за риска потерь

Наглядного этапы формирования экспериментальных групп, отражающие последовательность и критерии распределения, представлены в блок-схеме (рисунок 1), а распределение по группам отражены в диаграмме (рисунок 2).

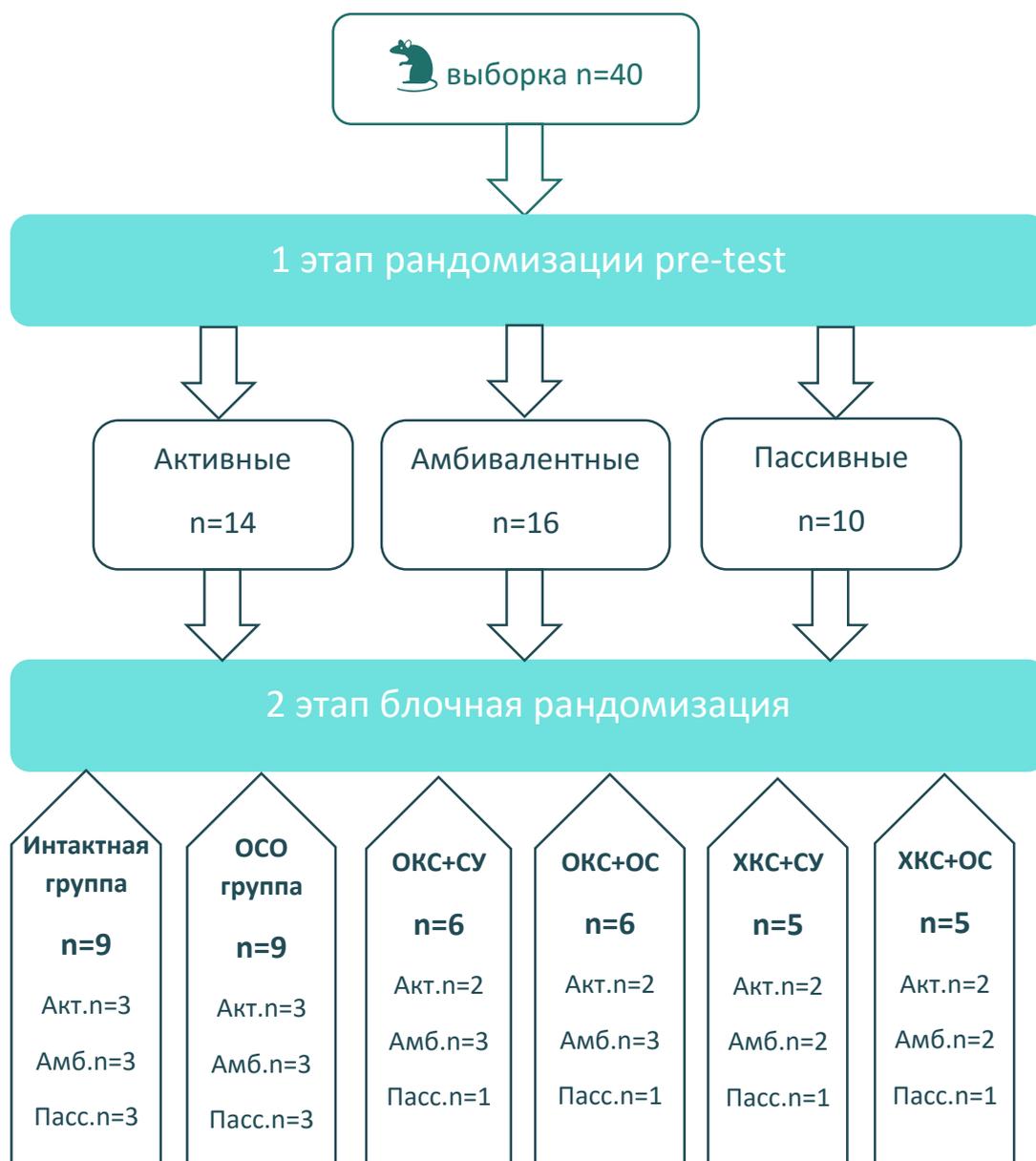


Рисунок 1 - Блок-схема двухэтапной стратифицированной рандомизации

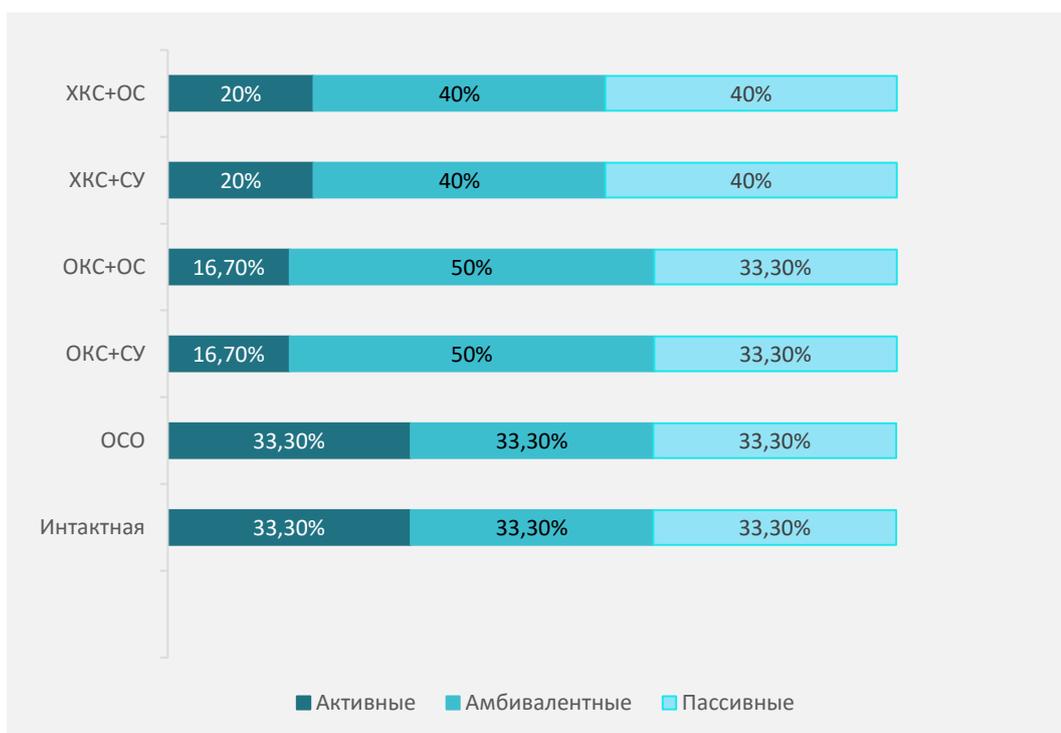


Рисунок 2 - Распределение выборки по экспериментальным группам

Детальное описание каждой экспериментальной группы с указанием их ключевых характеристик представлено в таблице 3.

Таблица – 3 Характеристика экспериментальных групп исследования

Группа	Описание	Стресс-индукция	Содержание	Назначение:
Интактная группа	Интактная	Отсутствие любых стрессовых процедур	Стандартные условия	Референсный контроль для оценки базовых поведенческих и когнитивных показателей
Обогащенная среда без стресса	ОСО	Отсутствие стрессовых процедур	Обогащенная среда	Контроль специфичности эффектов обогащенной среды
Острый комбинированный стресс+ стандартные условия	ОКС+СУ	Однократное комбинированное воздействие	Стандартные условия	Активный контроль для оценки базовых поведенческих и когнитивных показателей после острого стресса
Острый комбинированный стресс+ стандартные условия	ОКС+ОС	Однократное комбинированное воздействие	Обогащенная среда	Оценка реабилитационного потенциала ОС при остром стрессе
Хронический комбинированный стресс+ стандартные условия	ХКС+СУ	Множественное повторяющееся воздействие	Стандартное содержание	Активный контроль для оценки базовых поведенческих и когнитивных показателей после хронического стресса
Хронический комбинированный стресс+ стандартные условия	ХКС+ОС	Множественное повторяющееся воздействие	Обогащенная среда	Оценка реабилитационного потенциала ОС при хроническом стрессе

Таким образом этапы организации эксперимента - от исходного отбора животных до финального распределения по группам, - соответствуют современным требованиям доклинических исследований и гарантировали строгое соблюдение принципов рандомизации, позволили минимизировать систематические ошибки, что явилось критическим для валидности полученных и их интерпретации. Это особенно важно в контексте доклинических протоколов, и их последующего трансляционного потенциала.

2.3 Экспериментальные модели комбинированного стресса

Разработанная модель стрессовой индукции строго соответствует международным этическим принципам «3R» (Replacement, Reduction, Refinement), закрепленными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». В соответствии с классификацией стресс-воздействий, как эквивалента токсикологических исследований, рекомендовано, при использовании грызунов, формировать не менее 4-х групп и не более 6-10 особей каждого пола в группе [138,139]. В настоящем исследовании были использованы две модели комбинированного стресса: острый комбинированный стресс (ОКС) и хронический комбинированный стресс (ХКС), имитирующие многофакторный характер, лежащий в основе ПТСР, что позволило более адекватно воспроизвести сложный характер травматического опыта у людей [140]. Для индукции комбинированного стресса у животных использовали комплекс психотравмирующих факторов: иммобилизация, социальная изоляция, водная и пищевая депривация, условия неустойчивого положения, а также индуцированные состояния беспомощности и дефицита мотивации [141].

Моделирование острого комбинированного стресса

Для изучения влияния ОКС на когнитивную пластичность была разработана 72-часовая модель, включающая три взаимодополняющих стрессорных фактора [142,143]:

1. Иммобилизационный стресс: - животные помещались в индивидуальные пластиковые пеналы (длина 22 см, диаметр 6 см) на 12 часов в сутки (с 20:00 до 08:00) для минимизации циркадных нарушений. Данный параметр соответствует стандартным протоколам иммобилизационного стресса [144];

2. Социальная изоляция - в течение 72-часового экспериментального периода крысы содержались в индивидуальных клетках без визуального, тактильного и акустического контакта с сородичами, что соответствует критериям социального стресса [145];

3. Пищевая и водная депривация - ограничение доступа к пище и воде осуществлялось циклически - 16 часов депривации (с 20:00 до 12:00) с последующим 8-часовым минимальным доступом к водным ресурсам. Данный режим предотвращал критическое обезвоживание, но поддерживал стрессовый статус [146,147].

Комбинация данных стрессоров была выбрана на основании результатов исследований, демонстрирующих синергетический эффект, а также, необходимостью моделирования комплексного стрессового воздействия, максимально приближенного к реальным экстремальным условиям, и возможностью дифференцированной оценки каждого компонента стресса [148].

Моделирование хронического комбинированного стресса

Разработанная 30-дневная модель хронического комбинированного стресса [149] релевантно воспроизводит ключевые аспекты ПТСР, включая нейроэндокринные нарушения, избегающее поведение и когнитивные дефициты. В настоящем исследовании модель хронического комбинированного стресса (ХКС), включающая следующие компоненты:

1. Доминирующий стрессор – иммобилизация - ежедневно крыс помещали в индивидуальные пластиковые пеналы (размеры 22×6 см) на 3 часа в сутки (с 9:00 до 12:00 ч.) [150].

2. Три дополнительных стрессора:

- принудительное плавание: 5 минут при $15\pm 1^{\circ}\text{C}$; животное по одному помещали в цилиндр с водой, диаметром от 20 см, высотой от 40 см [151];

- наклонная клетка: 45° на 2 часа (вестибулярный и пространственный стресс) [152]

- депривация: 24 часа без воды + 48 часов без пищи (метаболический стресс).

Для предотвращения адаптации использовалась рандомизированная последовательность из трех дополнительных стрессоров (по таблице случайных чисел).

2.4 Модель обогащенной среды обитания

В разработанной в данном исследовании модели обогащенной среды (ОС) были созданы условия для комплексной стимуляции экспериментальных животных (визуальной, тактильной, двигательной, акустической). В наших условиях создание подобной среды предполагало включение разнообразных предметов, повышающих двигательную активность (беговые колеса, туннели, гамаки), что, согласно данным [153], способствует активации нейронов моторной коры через спонтанные формы поведения (погоня, бег, прыжки). Были также использованы мультисенсорные стимулы: визуальные (разноцветные объекты), тактильные (элементы различной текстуры), акустические (игрушки со звуковыми эффектами, [154]. По данным ряда авторов, такая организация обеспечивает полимодальную сенсорную интеграцию (зрительную, проприоцептивную, слуховую) [155]. Кроме того, моделирование в нашем эксперименте ОС предусматривало включение и социального компонента с применением увеличенной площади содержания, повышенной численностью особей, что создавало оптимальные условия для информационного обмена и эмоциональной коммуникации между животными [156]. Описанный подход позволил комплексно исследовать влияние обогащенной среды на когнитивные функции и социальное поведение.

2.5 Методология регистрации и анализа поведения животных

Для комплексного подхода оценки поведенческих реакций у животных был разработан экспериментальный дизайн доклинического исследования *in vivo*, направленный на изучение воздействия обогащенной среды обитания у лабораторных животных в условиях комбинированного стрессового воздействия на когнитивные показатели и динамику ассоциативного обучения. Комплексный подход оценки поведенческих реакций включал как количественный, так и качественный анализ данных, полученных посредством специально подобранных поведенческих тестов.

Для оценки психоэмоционального статуса животных использовали тест «Открытое поле» (ОП). Анализ пространственного обучения и когнитивных стратегий проводили с помощью лабиринтной установки. Исследование мнестических функций и неофобических реакций осуществляли методом теста «Распознавание нового объекта» (РНО).

Метод исследования индивидуальных поведенческих паттернов в тесте «Открытое поле»

Методика «Открытое поле» (ОП) [157] – это классический поведенческий тест, используемый в экспериментальной психологии и нейробиологии для оценки двигательной активности, тревожности и исследовательского поведения у животных.

Установка ОП представляет собой круглую арену диаметром 1 метр, высота стенки 40 сантиметров, пол арены расчерчен на квадратные сектора со стороной 15 см, в углу каждого сектора проделаны отверстия диаметром 2 см. За 24 часа до тестирования животные содержались в сформированных группах без внешних воздействий. Арену устанавливали в тихом помещении, рядом с ареной монтировалась видеокамера. После размещения животного в центре арены исследователь покидал помещение, фиксируя данные исключительно посредством видеозаписи и в течение 7 мин регистрировал длительность и последовательность всех демонстрируемых крысой поведенческих актов.

В ходе тестирования регистрировались следующие параметры:

1. Локомоторная активность (общее количество пересеченных квадратов арены - горизонтальная двигательная активность (ГДА))
2. Индикаторы тревожности (время замирания в неподвижной позе, общее количество актов дефекаций и уринаций, короткий и длительный грумминг)
3. Исследовательское поведение (количество вертикальных стоек – вертикальная двигательная активность (ВДА), количество исследованных отверстий (норковый рефлекс))

Основные изучаемые параметры и их интерпретация представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Основные параметры, изучаемые в методике «Открытое поле»

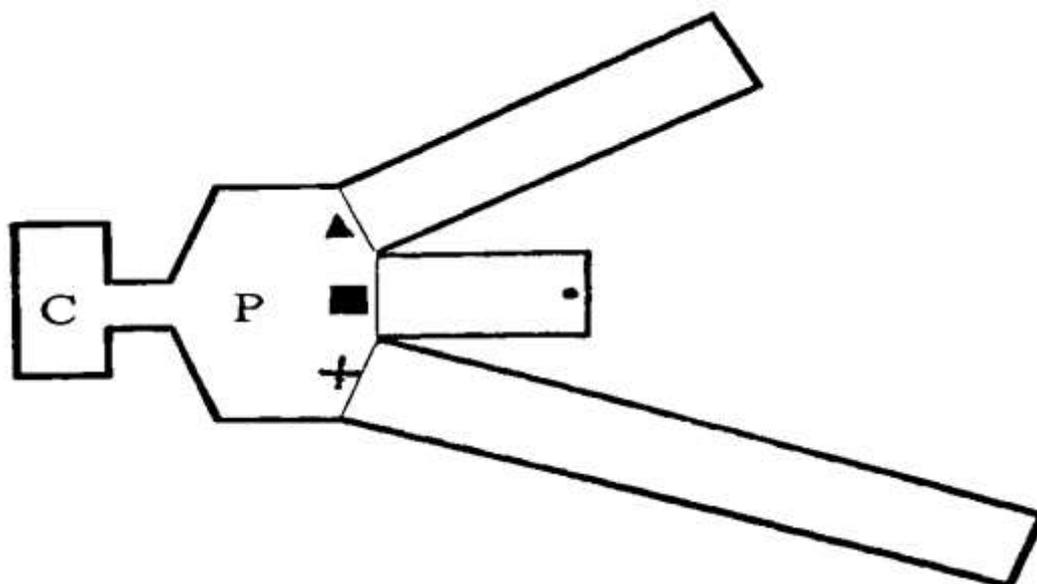
№ пп	Категория	Параметр	Изучаемые признаки	Интерпретация
1	Двигательная активность	ГДА	Количество пересеченных квадратов арены и кружения	Высокая активность указывает на низкий уровень стресса
2	Тревожность	Замирание	Отсутствие движений (кроме дыхательных) продолжительностью ≥ 2 с	Индексы эмоциональности, указывающие на уровень тревожности
		Дефекации/уринация	Количество актов дефекаций и уринаций	
		Грумминг	Количество умываний и чистки шерсти	
3	Исследовательская деятельность	Норковый рефлекс	Обнюхивание и/или засовывание мордочки внутрь отверстия	Высокая исследовательская активность коррелирует с низкой тревожностью и когнитивной гибкостью
		ВДА	Стойка на задних лапах	

Изучение пространственно-ориентировочного рефлекса и зрительной дифференцировки с применением трехрукавного лабиринта в тесте «Трехстороннего выбора»

Исследование высшей нервной деятельности (ВНД) проводилось с использованием трехрукавного лабиринта по методу Григоряна Г.Е. (1989), модифицированный Стольбергом А.М. (1991) с визуальными стимулами. Методика включала два последовательных этапа:

- выработка пространственно-ориентировочного условного рефлекса (базовое обучение).
- дифференцировочное обучение с изменением позиции зрительных стимулов (оценка когнитивной гибкости).

Лабиринт представляет собой конструкцию высотой 10 см, с соединенными между собой элементами: стартовая площадка (размеры 25x25 см.) оснащена подвижной дверцей, которую исследователь открывает в начале пробы, распределитель (размеры 40x20 см) - зона выбора, то есть место разделения на 3 рукава; рукава разной длины коридоры (30 см, 60 см, 90 см) с закрытыми подвижными белыми шторками с обозначенными на них геометрическими фигурами (квадрат, треугольник, крест) черного цвета. Схема лабиринтной установки представлена на рисунке (рисунок 3).



С – стартовая площадка
 Р - распределитель

Рисунок 3 - Схема трехрукавного лабиринта

Этап 1 - лабораторные животные проходили обучение в трехрукавном лабиринте с целью формирования устойчивого пространственно-ориентировочного рефлекса. Процедура включала следующие ключевые элементы:

- подготовка животных: за 48 часов до начала тестирования проводилась контролируемая депривация воды (свободный доступ к пище, но отсутствие воды);

- структура тестирования: эксперимент проводился через день, каждый день эксперимента состоял из 10 отдельных проб с интервалом 1-2 минуты между ними. В начале каждой пробы животное помещалось в стартовую площадку, после 5-секундной паузы открывалась дверца в коридор выбора, животное имело 180 секунд для принятия решения: при заходе в рукав с квадратом (целевой стимул) получало вознаграждение – поилка с водой в течение 5 секунд; при выборе рукава с треугольником или крестом - мягко возвращалось в стартовую зону без подкрепления; при отсутствии выбора в течение 180 секунд - проба считалась пропущенной. Положение целевого рукава было постоянным для каждой особи;

Критерии оценки и научения: фиксировался каждый выбор рукава, от общего числа совершённых проб, рассчитывались:

- количество дней до выработки навыка
- процент для правильных побегов до выработки навыка в пробах с выбором рукава
- процент ошибочных побегов в пробах с выбором рукава
- процент пропущенных проб (без выбора рукава)

- латентность для правильных выборов
- латентность для ошибочных выборов

Латентность реакции рассчитывалась в секундах от открытия дверцы до полного захода в рукав (исключая пропущенные пробы).

Критерий успешного обучения - животное считалось научившимся, когда достигало $\geq 80\%$ правильных выборов (минимум 8 из 10 проб) в течение двух последовательных дней эксперимента, при максимальном количестве 12 дней эксперимента.

Все процедуры проводились в стандартизированных условиях с контролем внешних переменных: после каждого животного все поверхности обрабатывались 70% этанолом для устранения запаховых меток, ежедневное взвешивание для оценки состояния гидратации, проверка потребления воды в домашних клетках, за 24 часа до следующего дня эксперимента доступ к воде прекращался.

Этап 2 – зрительная дифференцировка (переключение стимулов) - оценка когнитивной гибкости и способности к переучиванию в условиях изменения значимого стимула.

Тестирование проводилось после успешного завершения 1 этапа (выработка устойчивого пространственно-ориентировочного рефлекса) Каждый день состоял из 10 проб, как на 1 этапе, в 4-ю, 7-ю и 9-ю попытки происходило изменение позиций рукавов: рукав с квадратом (целевой стимул) перемещался в 4-ю попытку в правую латеральную позицию, в 7-ю – в левую, в 9-ю – в исходную центральную позицию. Положение рукавов с треугольником и крестом также изменялось. В остальных пробах (1-3, 5-6, 8, 10) сохранялось исходное расположение стимулов. Критерий оценки и усвоения навыка, как и на первом этапе – это $\geq 80\%$ правильных выборов в течение 2 последовательных дней, при максимальном количестве 5 дней эксперимента. Критерии оценки:

- количество дней выработки навыка
- ошибки выбора в критических пробах (4, 7, 9);
- общая латентность верных побегов
- латентность в измененных пробах

Этап 3 - для оценки долговременного сохранения навыка через 14 дней содержания в домашних клетках (стандартные условия или обогащенные когнитивными стимулами) проводилось повторное тестирование по протоколу второго этапа. Сохранность рефлекса констатировалась при достижении $\geq 80\%$ правильных выборов в первый день при максимальном количестве 3 дней эксперимента. Критерий оценки были количество дней выбора верных проб до возврата к критерию $\geq 80\%$ и скорость восстановления навыка – латентность выбора верных проб.

Тест «Распознавание нового объекта»

Методика РНО была впервые предложена в 1988 году Ennaceur A. и Delacour J. [158] как тест для оценки оперативной памяти у грызунов на основе их естественного интереса к новым объектам.

Тестирование проводилось в две сессии, по 5 минут каждая, в домашней клетке животных. Первая сессия «ознакомительная» - два одинаковых объекта (металлические цилиндры черного цвета) разместили равноудаленно друг от друга и от стенок клетки. Крысу выпускали в клетку и в течение 5 мин она исследовала объекты. Далее крысу вынимали из клетки и через один час - во втором этапе один из знакомых объектов заменялся на незнакомый (пирамида из пластика желтого цвета). Фиксировалось время обнюхивания и изучения каждого объекта (нос на расстоянии ≤ 2 см или касание лапами): на первой сессии – каждого из одинаковых объектов; во второй сессии - время исследования знакомого и нового объекта; пассивное сидение рядом или перелазание через объект не засчитывалось. Оценка способности отличать новый объект от знакомого и вычисляется по формуле дискриминационного индекса (ДИ):

$$\text{ДИ} = \frac{T_{\text{н}} - T_{\text{з}}}{T_{\text{н}} + T_{\text{з}}} * 100\%$$

где $T_{\text{н}}$ - время исследования нового объекта

$T_{\text{з}}$ - время исследования знакомого объекта

Интерпретация ДИ:

ДИ > 0%: Крыса предпочитает новый объект (нормальная память).

ДИ \approx 0%: Нет предпочтений (нарушение памяти или отсутствие узнавания).

ДИ < 0%: Предпочтение знакомого объекта (аномальное поведение).

Дополнительно рассчитывался индекс распознавания (ИР):

$$\text{ИР} = \frac{T_{\text{н}}}{T_{\text{н}} + T_{\text{з}}} * 100\%$$

где $T_{\text{н}}$ - время исследования нового объекта

$T_{\text{з}}$ - время исследования знакомого объекта

Вариантом нормы является ИР > 50% , то есть новый объект исследуется дольше.

Схема обеих сессий эксперимента представлена на рисунке 4.

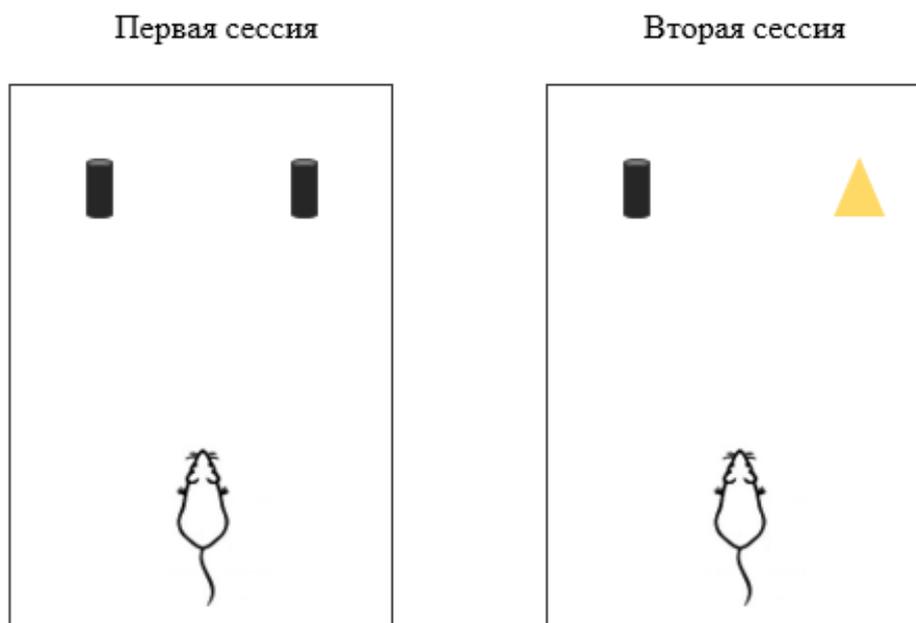


Рисунок 4 – Схематическое теста «Распознавание нового объекта»

Описанные методы направлены на изучение влияния стресса и обогащенной среды на тревожноподобное поведение, пространственную и оперативную память.

2.6 Статистический анализ данных

Обработка данных выполнена в соответствии с рекомендациями руководства SAMPL (Statistical Analyses and Methods in the Published Literature) для описания методов статистического анализа в научных исследованиях [159].

Проверка нормальности распределения количественных данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (уровень значимости $p < 0,05$) с учетом небольшого объема выборки ($n < 50$). Визуальная оценка гистограмм и Q-Q графиков также подтвердила отсутствие нормального распределения, что исключило применение параметрических тестов.

Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3), как рекомендовано для данных с ненормальным распределением.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличается от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В случае выявления статистически значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой Бонферрони для учета множественного тестирования.

В данной работе U-критерий Манна-Уитни применялся для сравнения количественных показателей двух независимых групп, где распределение

отличалось от нормального, а для сравнения двух связанных выборок использовался W-критерий Вилкоксона.

Для сравнения качественных показателей применялись методы непараметрической статистики. В случае, если ожидаемые частоты в одной из ячеек таблицы сопряженности находились в диапазоне от 5 до 9, использовалась корректировка на непрерывность. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемая частота была меньше 5, анализ проводился с помощью точного критерия Фишера.

Для обеспечения научной достоверности все расчеты и анализ данных выполнялся в IBM SPSS Statistics Version 20. Настройки анализа включали: двусторонний уровень значимости $\alpha=0,05$, точные вычисления для малых выборок, автоматическое исключение пропущенных значений попарно. Вторичная проверка расчетов, табличное представление результатов и построение графических материалов осуществлялись в Microsoft Excel 365 с использованием встроенных функций статистического анализа и визуализации.

Принципы сравнительного анализа

Для проверки гипотез использовали:

1. Сравнение исходных и постстрессовых показателей (W-критерий Вилкоксона) – валидация модели стресса;
2. Сравнение трех ключевых групп интактная vs «стресс+стандартные условия» vs «стресс+обогащенная среда» (критерий Краскела-Уоллиса) – оценка эффективности ОС;
3. Контроль специфичности ОС «обогащенная среда без стрессового воздействия» vs интактные животные (U-критерий Манна-Уитни).

Для систематизации подходов к анализу данных была разработана схема сравнения экспериментальных групп, которая представлена в таблице 5:

Таблица – 5 Сравнительный анализ экспериментальных групп

Категория анализа	Сравниваемые группы	Статистический метод*
Сравнение исходных и постстрессовых показателей	Исходные показатели групп стрессирования до и после стресса	W-критерий Вилкоксона
Нормализация функций и терапевтический потенциал ОС	Интактная vs стресс+СУ vs стресс+ОС (отдельно для ОКС и ХКС)	Критерий Краскела-Уоллиса**
Анализ зависимости эффективности ОС от длительности стресса	ОКС+ОС vs ХКС+ОС	U-критерий Манна-Уитни
Влияние ОС на поведение и когнитивные функции в отсутствие стрессового воздействия	Интактная + ОСО	U-критерий Манна-Уитни
Сравнение частот сохранения навыка	Все экспериментальные группы	Для таблиц 3×2 – обобщенный тест Фишера с симуляцией Монте-Карло Для таблиц 2×2 – стандартный тест Фишера

Примечание: * для значимых различий рассчитана величина эффекта:

$\epsilon^2 = Z^2/(n-1)$ (для Манна-Уитни и Вилкоксона)

$\epsilon^2 = (H - k + 1)/(n - k)$ (для Краскела-Уоллиса), для $df = k-1 = 2$ и $\alpha=0,05$ критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$

** При значимом результате ($p < 0.05$) — попарные сравнения методом Данна с поправкой Бонферрони

Интактная группа служила референсным контролем, а группы стресс+стандартные условия (как для острого, так и для хронического стресса) выступали в качестве активного контроля для выявления специфических эффектов обогащенной среды.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПСТР

3.1 Поведенческая реактивность и условно-рефлекторная деятельность животных с острым комбинированным постстрессовым расстройством и использованием в восстановительном периоде обогащенной среды

В настоящем разделе изложены экспериментальные данные, демонстрирующие эффекты обогащенной среды (ОС) на изменение поведенческой и условно-рефлекторной деятельности животных, перенесших 72-часовое комбинированное стрессовое воздействие.

3.1.1 Динамика показателей поведенческой реактивности экспериментальных животных после моделирования острого комбинированного стресса

В рамках исследования для оценки психоэмоционального статуса экспериментальных животных после 72-часового воздействия стрессогенных факторов был проведен поведенческий анализ в тесте «Открытое поле». Полученные показатели представлены в сводной таблице результатов (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели психоэмоционального поведения крыс после моделирования ОКС в тесте «Открытое поле»

Параметр	До стрессирования (n=12) (Me(Q1-Q3))	После стрессирования (n=12) (Me(Q1-Q3))	P
ГДА	72,5 (43,25-94,75)	25 (10,00-33,25)	0,002
Замирание (с)	26,5 (11,75-38,00)	125,5 (107,5-160,25)	0,002
Грумминг	1 (0,25-2,00)	1 (0,5-2)	0,007
Дефекаций/уринаций	1 (0-1,00)	1 (0-1,00)	0,027
Норковый рефлекс	9 (8,25-10,75)	9 (8,5-10,5)	0,005
ВДА	4,5 (2-7)	4,5 (2-7)	0,003

Анализ результатов собственных исследований позволил выявить следующие характерные изменения поведенческой реактивности животных после перенесенного 72-часового стрессорного воздействия. Так, у крыс изучаемой группы были выявлены существенные изменения показателей освоения территорий ОП. По сравнению с исходными данными после перенесенного острого комбинированного стресса происходило значительное снижение ГДА. Исследуемый параметр уменьшился в 2,9 раза ($p=0,002$) при одновременном увеличении времени замирания в 4,7 раза ($p=0,002$). Количество актов грумминга оставалось на прежнем уровне, однако продемонстрировало статистически значимое изменение ($p=0,007$). Показатели дефекации/уринации также сохранили значения, приравненные к исходу при значимом $p=0,027$. В пределах

исходных значений оставались показатели норкового рефлекс и ВДА, то есть количественных изменений в постстрессовом периоде не обнаруживалось, но показали статистически значимые различия ($p=0,005$ и $p=0,003$ соответственно). На диаграмме (рисунок 5) отображены изменения параметров исследовательской активности животных в тесте «открытого поля» после моделирования острого стресса комбинированного характера.

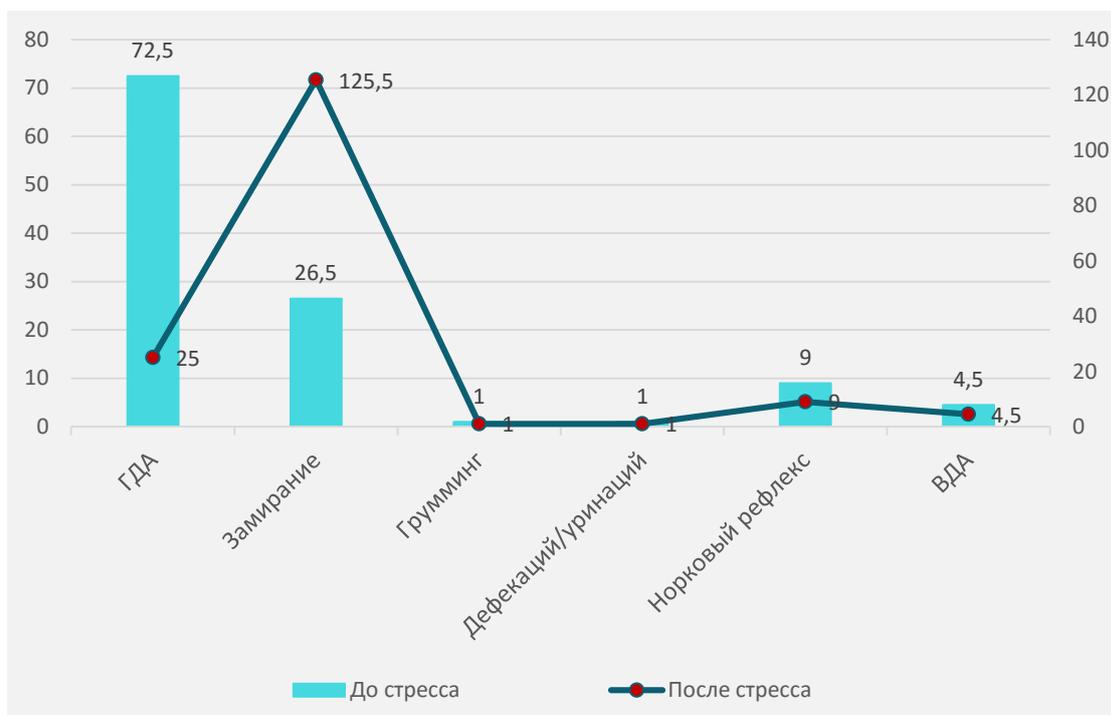


Рисунок 5 - Динамика параметров поведенческой реактивности животных до и после острого стрессового воздействия

3.1.2 Поведенческая реактивность животных в восстановительном периоде после перенесенного острого комбинированного стрессового воздействия

По истечении 14 суток реабилитационного периода, было выполнено комплексное тестирование поведенческих реакций в стандартизированной установке ОП с сопоставлением результатов контрольной и опытной групп с интактными животными (таблица 7).

Таблица 7 – Показатели поведенческой реактивности животных в тесте «Открытое поле» через 14 дней восстановительного периода в группах ОКС

Параметр	Интактные (n=9) (Me(Q1–Q3))	ОКС+СУ (n=6) (Me(Q1– Q3))	ОКС+ОС (n=6) (Me(Q1–Q3))	p
ГДА	56 (28–99,5)	51(42–71)	73,5 (67,25–79,5)	0,260
Замирание	21 (4,5–1)	56,5 (19,5–88,25)	19,5 (12–38,75)	0,295
Грумминг	0 (0–1)	2 (0,75–2,25)	1 (0–1,25)	0,136
Дефекаций/ уринаций	0 (0–1)	1 (0,75–2,25)	1 (0–1,25)	0,081
Норковый рефлекс	10 (4,5–18)	4 (2,75–5,25)	5,5 (5–7,25)	0,059
ВДА	4 (0,5–7,5)	2 (0,75–3,25)	3 (1,75–5)	0,402

Спустя 14 дней после моделирования ОКС в группах с различными условиями выполнения экспериментов статистический анализ не выявил достоверных различий по всем исследуемым параметрам ($p > 0,05$)

Однако для более объективной оценки степени восстановления поведенческих функций после реабилитации был применен метод сравнительного процентного анализа, при котором медианные значения всех исследуемых параметров были нормированы относительно соответствующих показателей интактной группы, принятой за 100% (таблица 8).

Таблица – 8 Процентные изменения показателей поведенческой реактивности животных через 14 дней восстановительного периода в группах ОКС

Параметр	ОКС+СУ (n=6)	ОКС+ОС (n=6)
ГДА	91%	131%
Замирание	269%	93%
Норковый рефлекс	40%	55%
ВДА	50%	75%

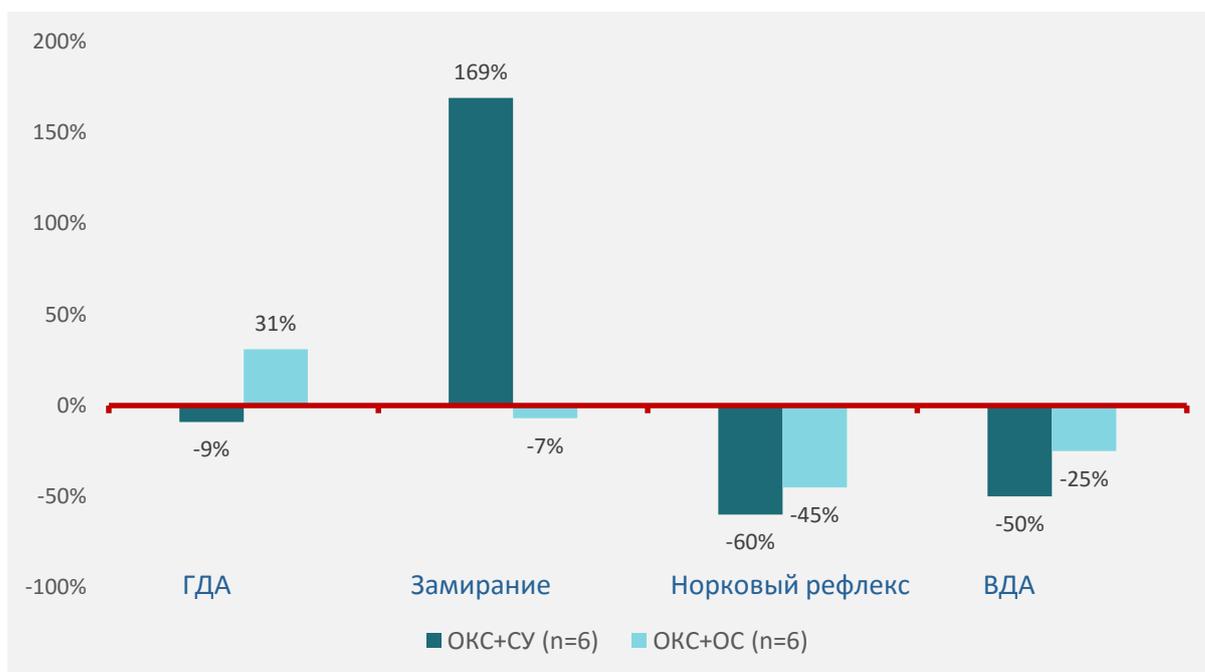
Примечание -

1. За 100% приняты медианные значения интактной группы (n=9)
2. Показатели грумминга и дефекации исключены из анализа из-за нулевых значений в интактной группе

При анализе медианных значений параметров поведенческой реактивности экспериментальных крыс были выявлены определенно значимые тенденции. Учитывая, что изучаемые показатели интактной группы были приняты за 100%, то в контрольной группе животных без применения в восстановительном периоде элементов ОС было отмечено снижение ГДА на 9% при одновременном увеличении в 2,7 раза времени замирания. Кроме того, у крыс исследуемой группы изменилась динамика исследовательского поведения. Так, происходило обоюдное снижение уровня норкового рефлекса и вертикальной двигательной активности на 60% и 50% соответственно.

В опытной группе, содержащейся в обогащенной среде, зафиксировано увеличение ГДА на 31% относительно интактных животных. Время замирания практически нормализовалось, составив 93% от референсных значений. Показатели исследовательской активности (норковый рефлекс и ВДА) восстановились до 55% и 75% соответственно.

Для наглядного представления динамики изменений поведенческих показателей была построена нормированная диаграмма (рисунок 6)



Примечание – сплошной линией обозначен базовый уровень интактных животных, принятый за 100%

Рисунок 6 - Оценка эффективности реабилитационных мероприятий методом процентного нормирования поведенческих показателей в группах острого стресса

3.1.3 Выработка пространственно-ориентировочного рефлекса и зрительной дифференцировки в восстановительном периоде после перенесенного ОКС

Для выявления нарушений ВНД, аналогичных ПТСР, и последующего контроля эффективности реабилитации применялась модель условно-рефлекторного обучения. В рамках исследования проведен сравнительный анализ пространственно-ориентировочных реакций и способности к зрительной дифференцировке у животных после 14-дневного восстановительного периода, которые содержались как в стандартных условиях, так и в условиях обогащенной среды после перенесенного острого комбинированного стресса. Выбор указанных когнитивных параметров обусловлен их высокой чувствительностью к стресс-индуцированным изменениям и способностью отражать эффективность различных режимов постстрессовой реабилитации.

В таблице 9 представлены ключевые показатели эффективности обучения пространственно-ориентировочному рефлексу в трех группах животных: интактной, контрольной (ОКС+СУ) и опытной (ОКС+ОС)

Таблица 9 - Показатели пространственно-ориентировочного рефлекса животных после ОКС и применении в восстановительном периоде элементов ОС

Показатели	Интактная n=9 (Me(Q1-Q3))	ОКС+СУ n=6 (Me(Q1-Q3))	ОКС+ОС n=6 (Me(Q1-Q3))	p
Дней до критерия	8 (7-10)	8 (5-8)	5 (4-6)	0,023*
% верных выборов	100 (75-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	0,095
% ошибочных выборов**	0 (0-21)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,095
% пропущенных проб	60 (20-90)	55 (0-80)	50 (10-80)	0,835
Латентность выбора общий (с)	75 (34-106)	91 (57-117)	74 (44-121)	0,558
Латентность выбора правильный (с)	60 (20-98)	85 (57-106)	61 (42-106)	0,164
Примечание – * пост-хок тест Данна: ОКС+ОС в сравнении с интактной группой p=0,018, N=7,577 (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$), $\varepsilon^2=0,31$ ** Для «% верных/ошибочных»: 0 = <1%				

Анализ результатов с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (N=7,577, p=0,023) с величиной эффекта $\varepsilon^2=0,31$ выявил между группами наличие значимых различий в продолжительности обучения, что соответствует сильному влиянию вмешательства. Ключевые параметры распределения, такие как медиана, межквартильный размах и крайние значения временных показателей убедительно свидетельствуют о том, что в зависимости от условий эксперимента способность к обучению и приобретению устойчивых условно-рефлекторных навыков животные демонстрируют по-разному (графическое представление на рисунке 7).

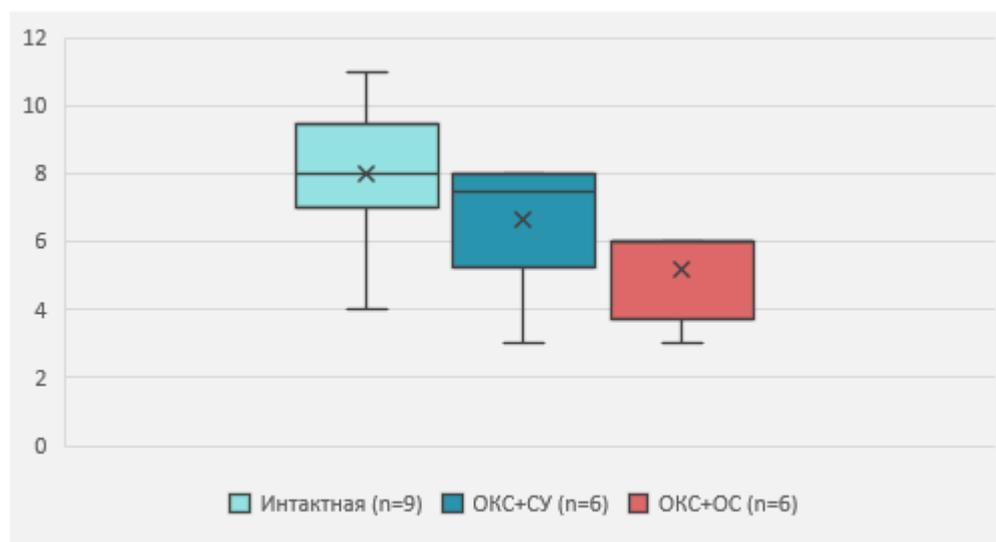


Рисунок 7 - Выработка пространственно- ориентировочного условного рефлекса у животных после перенесенного ОКC и различными условиями обитания после стресса

Согласно полученным данным, крысы опытной группы (ОКC+ОС) достигали критерия обученности с показателями $\geq 80\%$ правильных направлений побегов быстрее, чем интактная (5 (4–6) против 8 (5–8) дней, $p=0,018$).

На этапе завершения обучения, к 12 дню эксперимента, все группы достигли 100% верных выборов побегов, без значимых межгрупповых различий ($p=0,095$), при этом в интактной группе отмечался более широкий разброс показателей на начальных этапах процента верных выборов побегов (75–100%). По остальным показателям (латентность, процент ошибок и пропущенных проб) межгрупповые различия отсутствовали ($p>0,05$).

Однако анализ сроков, необходимых для выработки пространственно-ориентировочного рефлекса (таблица 10, рисунок 8) позволил выявить особенности формирования навыка в группах животных с разными условиями проведения эксперимента.

Таблица 10 – Показатели дневной динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в группах ОКC

Группа	3 дня до критерия	6 дней до критерия	9 дней до критерия	p (K-W test)
Интактная (n=9)	0 %	22 %	78 %	0,368
ОКC+СУ (n=6)	17 %	33 %	100 %	
ОКC+ОС (n=6)	17 %	100 %	-	

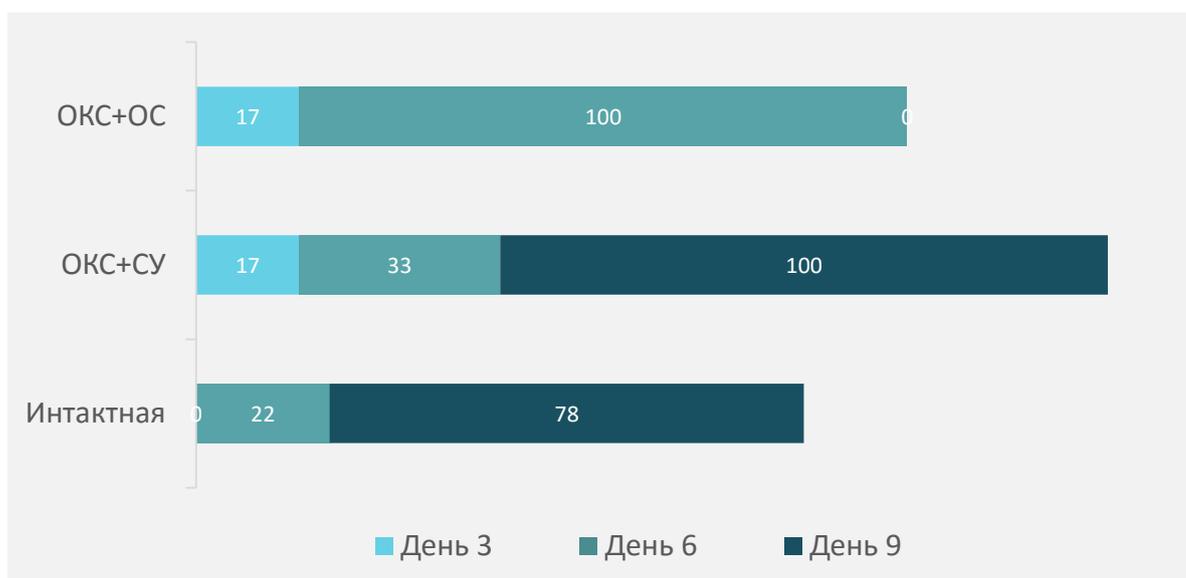


Рисунок 8 - Дневная динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в группах острого стресса

Опытная группа (ОКС+ОС) выделялась наиболее быстрым усвоением навыка: 17% животных выполнили критерий к 3-му дню, а к 6-му дню все опытные крысы (100%) достигли успеха. Группа контроля (ОКС+СУ) показала ускоренное обучение по сравнению с интактной, но в отличие от опытной лишь на 9-ый день все животные (100%) достигли критерия обученности. Обращал на себя внимание тот факт, что интактная группа демонстрировала замедленный темп прогрессирования и к 3-му дню ни одно животное не достигло критерия обученности, к 6-му дню навык пространственной ориентировки приобрели лишь 22% исследуемых крыс и только к 9-му дню большинство (78%) освоило задание.

На втором этапе выполнения эксперимента у этих же животных выработывали навыки зрительной дифференцировки. Для достижения поставленной цели в используемой для выработки рефлексов установке осуществляли смену расположений коридоров. Положение коридора со шторкой с соответствующим зрительным символом, за которой было скрыто водное подкрепление, меняли в пробах 4, 7 и 9. В этот момент животные попадали в ситуацию регламентированного (предпочтительного) выбора и исполнения «рассудочного» действия, требовавшего отказа от ранее усвоенной пространственной поведенческой стратегии и ориентированием исключительно на зрительный стимул.

Изучение результатов опытов позволило установить, что большая часть животных из каждой группы достигали критерия выработки рефлекса зрительной дифференцировки за 2 дня эксперимента. Существенных различий между группами по количеству животных, которым для обучения потребовалось более 2 дней не обнаруживалось ($p = 0,489$).

В таблице 11 показан процент животных в каждой группе, которым потребовалось больше, чем 2 дня, для усвоения навыка.

Таблица - 11 Процент животных, затративших более 2-х дней на выработку зрительной дифференцировки в группах после ОКС

Группа	Количество животных	Процент от общего числа группы	p (K-W test)
Интактная (n=9)	1	11,11%	0,489
ОКС+СУ (n=6)	1	16,67%	
ОКС+ОС (n=6)	0	0%	

Анализ других показателей при выработке условного рефлекса зрительной дифференцировки, в частности, по количеству ошибочных реакций при выполнении проб 4, 7, 9 не выявил достоверных различий между исследуемыми группами. При этом экспериментальные животные, вне зависимости от распределения по группам, совершали не более 5% ошибочных реакций от общего числа побегов с выбором ($p=0,848$) (таблица 12).

Таблица 12 – Количество ошибочных побегов при выработке условного рефлекса зрительной дифференцировки у животных в группах после ОКС

Группа	Количество ошибок в 4,7,9 пробах	Me (Q1-Q3)	p (K-W test)
Интактная (n=9)	10 (5,3 %)	0 (0-1)	0,848
ОКС+СУ (n=6)	7 (5,0 %)	0 (0-1)	
ОКС+ОС (n=6)	4 (3,3 %)	0 (0-1)	

В связи с отсутствием варибельности ошибок ($Me = 0$), дальнейший анализ по этому показателю не представлялся информативным. Последовательное изучение динамики выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки, тем не менее позволило обнаружить отличия между группами. Они касались временных параметров рефлекса, а именно латентности при выборе направления передвижений в условиях смены зрительных стимулов (пробы 4, 7, 9) (рисунок 9).

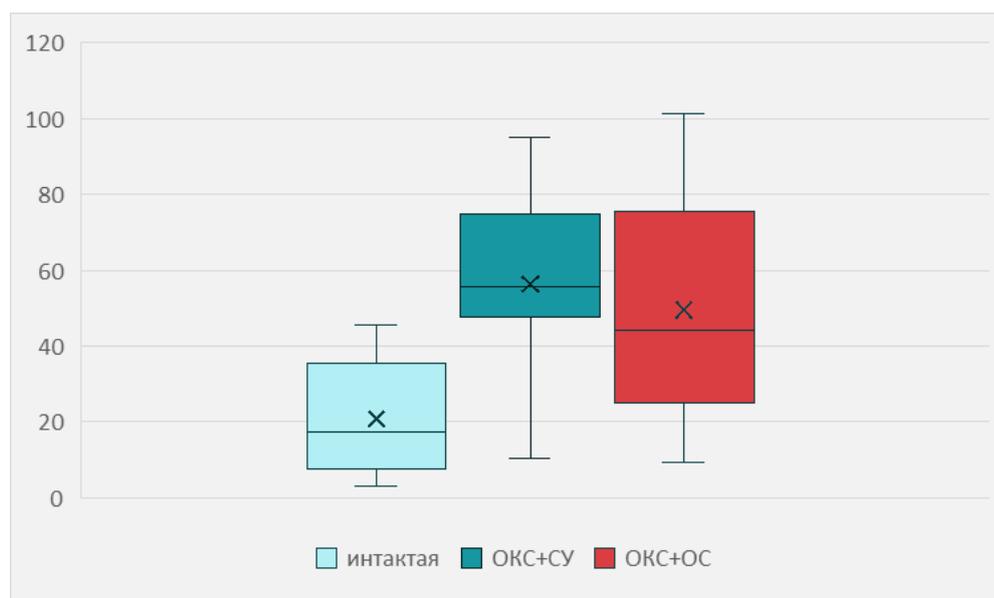


Рисунок 9 - Латентность выбора верных побегов животными после острого комбинированного стресса

В таблице (таблица 13) приведены данные по показателю латентного времени, которое демонстрировали экспериментальные животные из разных групп в процессе выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки.

Таблица 13 – Время выбора верных побегов при выработке зрительной дифференцировки в группах после ОКС

Группа	Общая латентность верных побегов (с) (Me (Q1–Q3))	Латентность в измененных пробах при верных побегках (Me (Q1–Q3))
Интактная (n=9)	23 (10,5–32,5)	30 (16–51)
ОКС+СУ (n=6)	55,5 (48–71)	64 (31–106)
ОКС+ОС (n=6)	44 (25–75,25)	26 (19–44)
p (K-W test)	0,015*	0,028**
H	17,966	7,160
ε^2	0,89	0,29

Примечание – * пост-хок тест Данна: ОКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=0,007$, а с ОКС+СУ $p=1,0$ (ОКС+СУ в сравнении с интактной группой $p < 0,001$); ** пост-хок тест Данна: ОКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=1,0$, а с ОКС+СУ $p=0,046$ (ОКС+СУ в сравнении с интактной группой $p=0,079$)

При детальном изучении полученных данных были обнаружены межгрупповые различия по времени латентности при выборе правильных побегов в пробах. Критерий Краскела-Уоллиса показал значимые различия как для общей латентности верных проб ($H=17,966$, $p=0,015$, $\varepsilon^2=0,89$), так и для

латентности в пробах с изменением зрительного стимула ($N=7,160$, $p=0,028$, $\varepsilon^2=0,29$), что указывало на выраженное влияние на оба исследуемых параметра условий, в которых находились объекты изучения. Согласно тесту Данна значимые различия общей латентности верных проб наблюдались между группами ОКС+СУ и интактной группой (55,5 (48-71) против 23 (10,5-32,5), $p<0,001$), тогда как в пробах со сменой зрительных сигналов между группами ОКС+СУ и интактной подобные различия уже не выявлялись ($p=0,079$).

Группа ОКС+ОС по показателю общей латентности занимала промежуточное положение. Статистически значимые различия выявлялись при сравнении с интактной группой (44 (25–75,25) против 23 (10,5-32,5), $p=0,007$), тогда как с группой ОКС+СУ существенных различий не обнаруживалось ($p=1,0$). В измененных пробах медианная латентность в группе ОКС+ОС составила 26 (19–43,75), что было достоверно ниже, чем в группе ОКС+СУ ($p=0,046$), но не отличалось от интактной ($p=1,0$).

Оценка долговременного сохранения навыка зрительной дифференцировки проводилась через 14 дней после выработки рефлекса. До проведения тестирований с целью воспроизведения ранее выработанного рефлекса зрительной дифференцировки животные содержались в домашних клетках (стандартные условия для ОКС+СУ и обогащенные когнитивными стимулами для ОКС+ОС), а проведение теста осуществлялось по протоколу второго этапа.

Изучение результатов опытов показало, что не все животные оказались способными к воспроизведению ранее приобретенного навыка зрительной дифференцировки с демонстрацией критерия $\geq 80\%$ верных проб после 14 дней вынужденного перерыва (таблица 14).

Таблица – 14 Доля животных с нарушениями воспроизведения рефлекса зрительной дифференцировки в группах после ОКС

Группа	Количество не сохранивших навык (n)	Процент от общего числа группы (%)	p (тест Фишера)
Интактная (n=9)	3	33,3%	0,417*
ОКС+СУ (n=6)	2	33,3%	
ОКС+ОС (n=6)	0	0%	

Примечание: * Попарные сравнения (ОКС+ОС vs Интактная: $p = 0,505$; ОКС+ОС vs ОКС+СУ: $p = 0,242$ (тренд $p < 0,25$); ОКС+СУ vs Интактная: $p = 1,0$).

Анализ сохранения навыка через 14 дней после обучения выявил, что в группе ОКС+ОС ни одно животное не утратило способности к выученному рефлексу (0%), тогда как в группах интактная и ОКС+СУ доля таких животных составила 33,3% (3 из 9 и 2 из 6 особей соответственно). Однако точный тест Фишера не подтвердил статистической значимости этих различий ($p = 0,417$ для

общего сравнения трех групп). Также попарные сравнения этих групп не достигли уровня значимости (ОКС+ОС vs ОКС+СУ $p=0,242$; ОКС+ОС vs интактная $p = 0,505$; ОКС+СУ vs интактная $p = 1,0$).

Для наглядного представления динамики сохранения навыка между группами была построена диаграмма (рисунок 10), на которой четко прослеживается сохранение навыка в группе ОКС+ОС (100%), визуально превосходя показатели ОКС+СУ и интактной группы (по 66,7%), что соответствует выявленному ранее тренду ($p=0,242$).

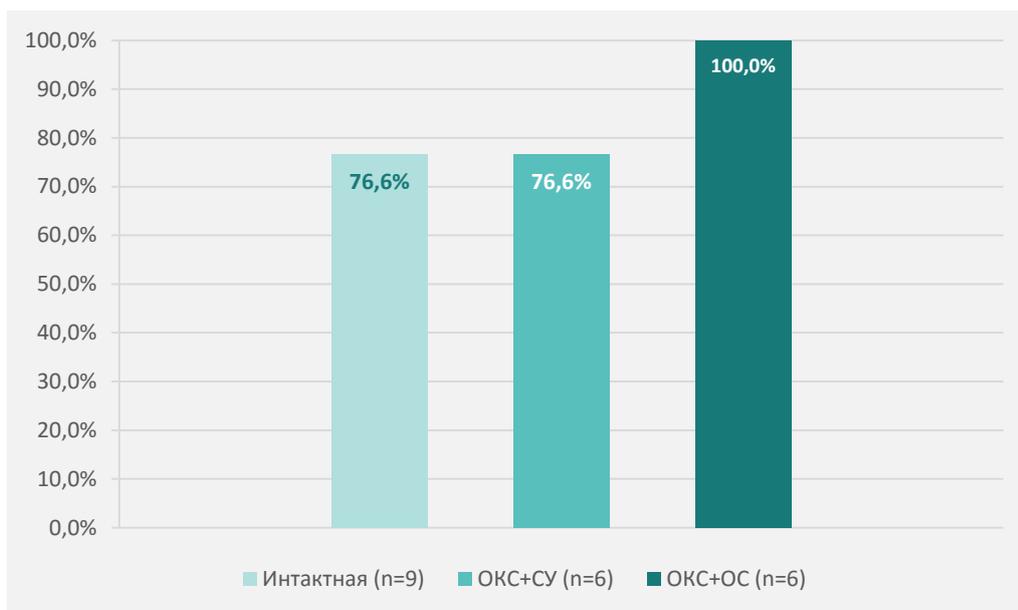


Рисунок 10. Доля животных, сохранивших навык зрительной дифференцировки в группах острого стресса

Между тем, различия по группам, в которых животные тестировались на воспроизведение ранее приобретенного навыка зрительной дифференцировки по количеству дней достижения критерия обученности и показателям латентности верных проб не определялись. Они отсутствовали как на уровне всей выборки, так и среди подгрупп животных, сохранивших навык (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели сохранения и воспроизведения навыка зрительной дифференцировки в группах после ОКС

Группы	Дней до критерия Ме (Q1-Q3)	Общая латентность верных проб (с) Ме (Q1-Q3)
Интактная (n=9)	2 (2-3)	39 (0-58)
ОКС+СУ (n=6)	2 (2-2)	36,25 (0-79)
ОКС+ОС (n=6)	2 (1-2)	33 (19,25-63)
p (K-W test)	0,948	0,956

Таким образом, отсутствие значимых различий ($p = 0,948$ для дней до критерия и $p = 0,956$ для латентности) свидетельствует о том, что все группы демонстрировали сходную динамику обучения.

3.1.4 Поведенческая реактивность и показатели оперативной памяти животных, перенесших ОКС

Ниже детально рассмотрены ключевые поведенческие параметры и определены статистические различия в оценке оперативной памяти крыс по прошествии 14-дней с начала восстановительного периода после перенесенного ОКС с использованием метода «РНО» (таблица 16).

Таблица – 16 ДИ и ИР животных с разными условиями обитания после ОКС

Группа	ДИ (%) (Me(Q1–Q3))	ИР, % (Me(Q1–Q3))
Интактная (n=9)	67,5 (49-75)	84 (74,5-87)
ОКС+СУ (n=6)	29 (5-55)	65 (52-77)
ОКС+ОС (n=6)	78 (55-96)	89 (78-98)
p (K-W test)*	0,018	0,018
N*	8,045	8,045

Примечание - * критерий Краскела-Уоллиса: $N = 8,045$, $p = 0,018$ (для ДИ и ИР); пост-хок тесты (попарные сравнения) интактная vs ОКС+СУ $p=0,155$, Интактная vs ОКС+ОС $p=0,797$, ОКС+ОС vs ОКС+СУ $p=0,016$

Критерий Краскела-Уоллиса выявил значимые различия между группами для обоих параметров $N=8,045$, $p=0,018$ (для ДИ и ИР). В группе ОКС+ОС показатели ДИ и ИР достигают уровня интактной группы ($p=0,797$), тогда как в группа ОКС+СУ показала значимые различия с опытной группой ($p=0,016$). Визуально на диаграмме (рисунок 11) обращал на себя внимание тот факт, что группа ОКС+ОС продемонстрировала наилучшие показатели ДИ и ИР, их значения оказались близкими к группе интактных животных, но достоверно выше, чем в группе ОКС+СУ (по ДИ $p=0,016$). Критерий ИР более, чем в 2,5 раза превышал таковые показатели контрольной группы, что подтверждалось со статистически значимыми различиями ($p=0,016$).

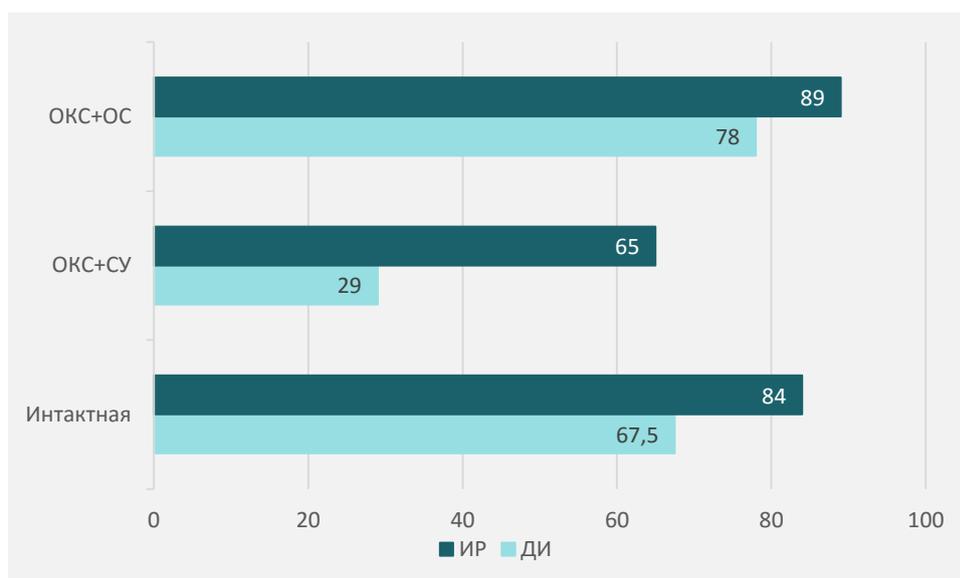


Рисунок 11- Динамика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» в группах острого стресса

3.2 Поведенческая реактивность и условно-рефлекторная деятельность животных с хроническим комбинированным постстрессовым расстройством и использованием в восстановительном периоде ОС

В разделе будут представлены данные, отражающие влияние ОС на показатели поведенческой реактивности и условно-рефлекторной деятельности лабораторных животных, подвергшихся длительному комбинированному стрессовому воздействию.

3.2.1 Динамика показателей поведенческой реактивности экспериментальных животных после моделирования хронического комбинированного стресса

Для оценки психоэмоционального состояния экспериментальных животных после 30-дневного воздействия стрессовых факторов в ходе исследования был выполнен поведенческий анализ с использованием теста «Открытое поле». Результаты представлены в сводной таблице данных (таблица 17).

Таблица 17 - Динамика поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» до и после 30-дневного ХКС

Параметр	До стрессирования (n=10) (Me (Q1-Q3))	После стрессирования (n=10) (Me (Q1-Q3))	p
ГДА	80 (40,5-95,25)	27 (16,5-32)	0,005
Замирание	18 (10,5-36,75)	136 (107-151,75)	0,005
Грумминг	1 (0-1,25)	2 (1,75-3)	0,018
Дефекаций/уринаций	0,5 (0-2)	2 (2-3)	0,017
Норковый рефлекс	12 (8,75-15,5)	5 (3-6,25)	0,005
ВДА	5 (3,75-6,25)	1 (1-2)	0,005

Проведенный анализ параметров поведенческой реактивности выявил значительные изменения в психоэмоциональном статусе крыс после 30-дневного воздействия хронического комбинированного стресса (ХКС). В постстрессовом периоде наблюдалось выраженное угнетение общей двигательной активности. Об этом свидетельствовало достоверное снижение ГДА. Если в исходном состоянии число пересеченных квадратов на арене ОП составляло 80 (40,5 - 95,25), то после моделирования ХКС: 27 (16,5 – 32) ($p = 0,005$). Кроме того, у этих животных почти в 7 раз увеличилось время замирания с 18 (10,5 – 36,75) до 136 (107 – 151,75, $p = 0,005$), значимо возросло ($p = 0,018$) количество эпизодов грумминга и по сравнению с начальным периодом исследования составило 2 (1,75-3) против 1 (0-1,25), также увеличилась частота дефекаций/уринаций ($p = 0,017$). В противоположность выявленным тенденциям животные из групп исследования демонстрировали достоверное снижение показателей норкового рефлекса ($p = 0,005$) и ВДА ($p = 0,005$).

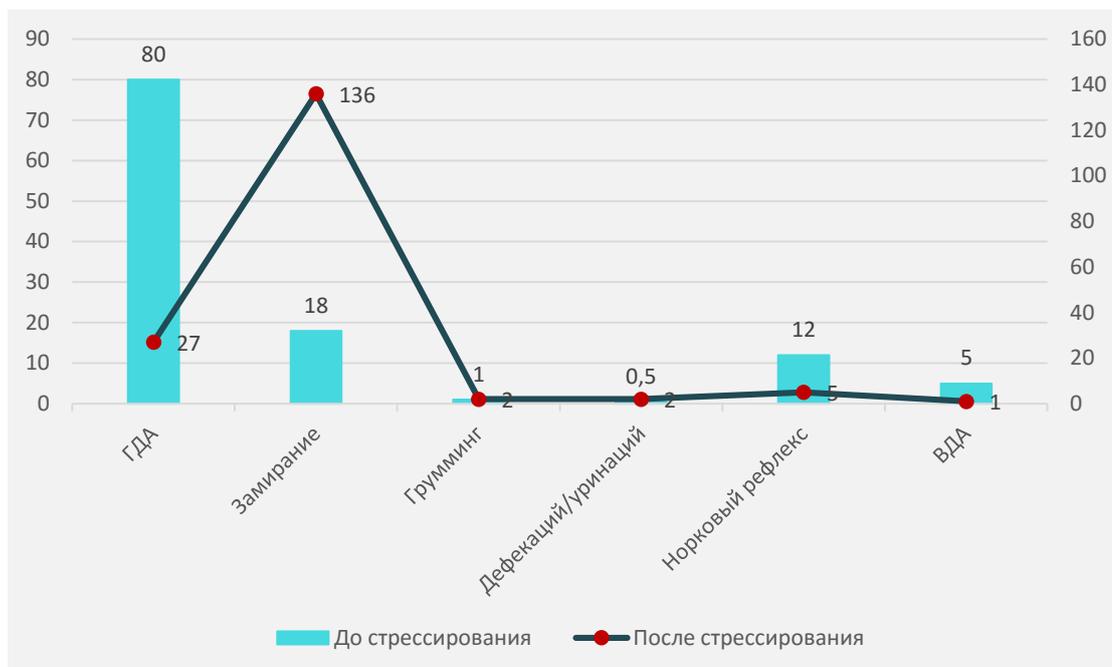


Рисунок 12 - Динамика поведенческих параметров до и после длительного стрессового воздействия

Из представленной диаграммы (рисунок 12) видно, что все исследуемые показатели, отражающие поведенческие и эмоциональные реакции на стресс, демонстрирует значительные изменения. Это подтверждалось статистически значимыми различиями по всем исследованным критериям ($p < 0,05$).

Выявленная динамика показателей поведенческой реактивности характеризовалась значительным снижением двигательной, ориентировочно-исследовательской активности, что свидетельствовало об усилении эмоционального напряжения отрицательного характера, значительном преобладании тревожности и развитием неофобий.

3.2.2 Исследование индивидуальных поведенческих реакций в тесте «Открытое поле»

После индукции хронического стресса животные проходили 14-дневную реабилитацию при различных условиях их содержания: контрольная группа пребывала в стандартных условиях ($n=5$), опытная – в обогащенной среде ($n=5$). По аналогии с ранее описанной методикой для групп острого стресса, животные с хроническим стрессом после 14 дней реабилитации прошли полное тестирование в «Открытом поле», с последующим сопоставлением данных между контрольной и опытной групп с интактными животными (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели поведенческой реактивности животных в тесте «Открытое поле» через 14 дней восстановительного периода после ХКС

Параметр	Интактные (n=9)	ХКС+СУ (n=5)	ХКС+ОС (n=5)	р
ГДА	56 (28–99,5)	39 (32,5-49)	62 (49,5-76)	0,264
Замирание	21 (4,5–1)	50 (41-65,5)	30 (20-68,5)	0,230
Грумминг	0 (0–1)	1 (0-2)	1 (0-1)	0,708
Дефекаций/ уринаций	0 (0–1)	1 (0-1)	0 (0–1)	0,638
Норковый рефлекс	10 (4,5–18)	10 (7,5-16,5)	14 (12-19,5)	0,342
ВДА	4 (0,5–7,5)	5 (2,5-4,5)	6 (5-7)	0,171

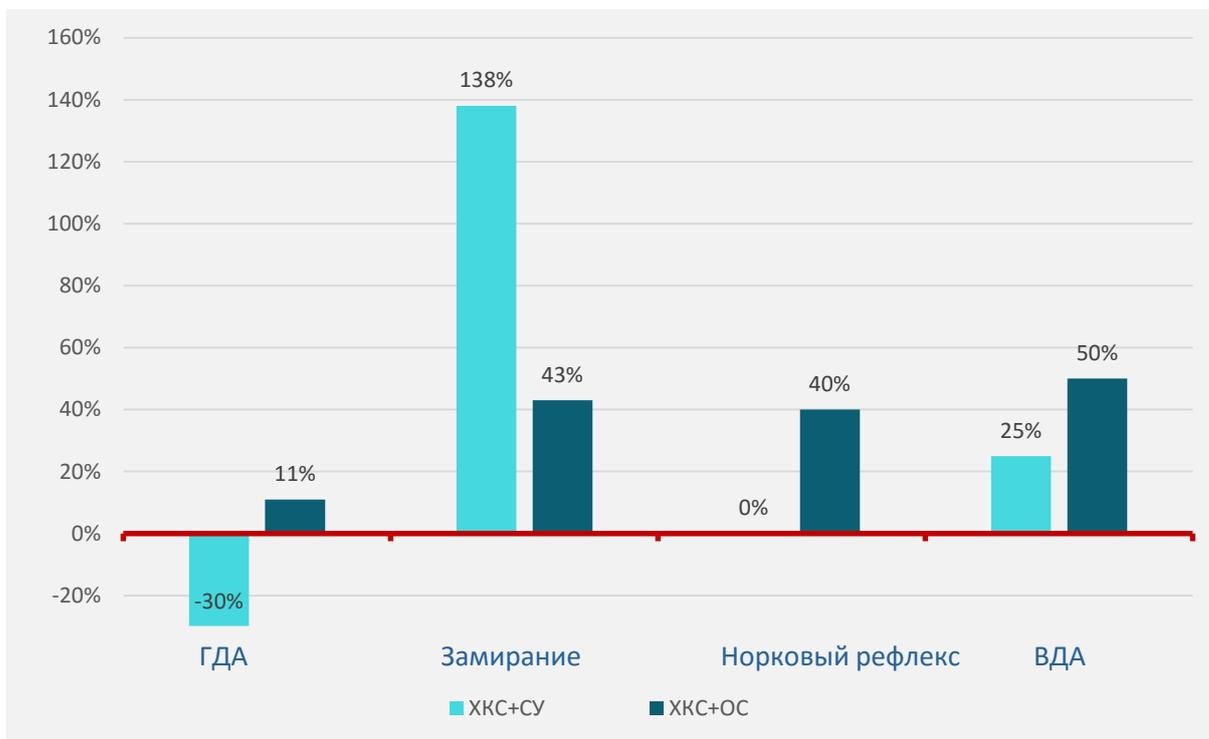
Через 14-дней с момента начала восстановительного периода и содержанием экспериментальных животных в различных средовых условиях, изучался их эмоционально-поведенческий статус. Анализ полученных результатов не выявил достоверных различий между группами ($p > 0,05$ для всех параметров). Однако контроль медианных значений и межквартильных размахов позволил обнаружить определенные тенденции. Результаты наблюдений представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Процентные изменения показателей поведенческой реактивности животных через 14 дней в группах после ХКС относительно интактной группы

Параметр	ХКС+СУ (n=6)	ХКС+ОС (n=6)
ГДА	70%	111%
Замирание	238 %	143%
Норковый рефлекс	100 %	140%
ВДА	125 %	150%
Примечание -		
1. За 100% приняты медианные значения интактной группы (n=9)		
2. Показатели грумминга и дефекации исключены из анализа из-за нулевых значений в интактной группе		

В этом случае использовался известный прием, по которому показатели интактной группы были приняты за 100%. Согласно полученным результатам, в группе животных, перенесших ХКС с использованием в восстановительном периоде ОС ГДА превысила интактные значения на 11%, тогда как группа ХКС+СУ не достигла уровня референсных значений и продемонстрировала лишь 70% от интактной группы. Замирание в обеих группах было выше, чем в интактной, но в группе ХКС+ОС увеличилось лишь на 43% против 138% в ХКС+СУ. Вместе с тем оказалось, что норковый рефлекс и ВДА в обеих стрессированных группах превышают интактных животных (особенно выражено в ХКС+ОС – выше 40% и 50% соответственно).

Для лучшего восприятия трансформации поведенческих индикаторов применена нормированная диаграмма (рисунок 13).



Примечание – сплошной линией обозначен базовый уровень интактных животных, принятый за 100%

Рисунок 13 – Оценка эффективности реабилитационных мероприятий методом процентного нормирования поведенческих показателей в группах хронического стресса

3.2.3 Выработка пространственно-ориентировочного рефлекса и исследование зрительной дифференцировки

Для оценки реабилитационного потенциала обогащенной среды, для групп хронического стресса, использовали те же когнитивные тесты, что и при исследовании острого стресса.

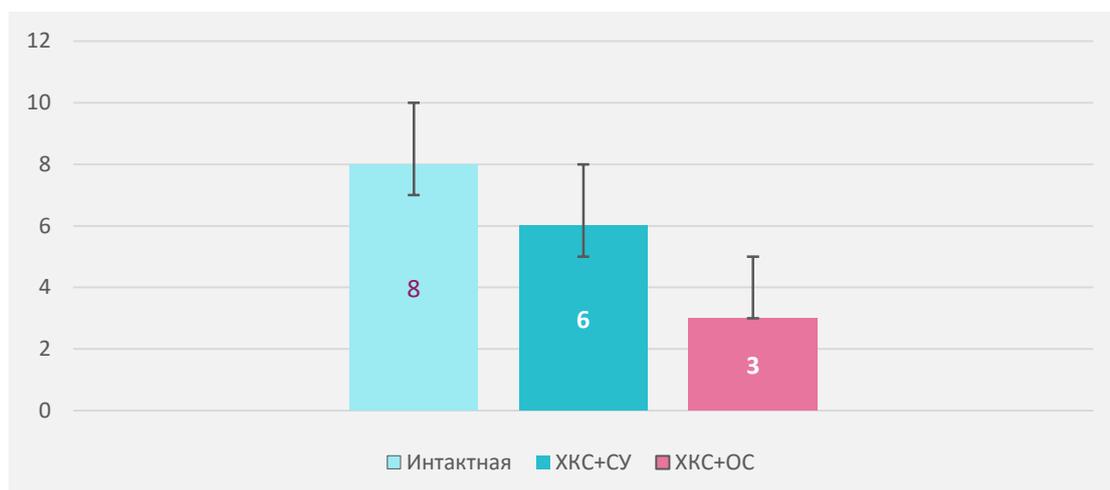
В таблице 20 приведены основные параметры освоения пространственно-ориентировочного рефлекса у животных трех экспериментальных групп: интактной, контрольной (ХКС+СУ) и опытной (ХКС+ОС).

Таблица 20 - Показатели пространственно-ориентировочного рефлекса животных и применения в восстановительном периоде элементов ОС в группах после ХКС

Показатели	Интактная n=9	ХКС+СУ n=5	ХКС+ОС n=5	p
Дней до критерия	8 (7–10)	6 (5–8)	3 (3–5)	0,010*
% верных побегов	100 (75–100)	100 (80–100)	90 (80–100)	0,717
% ошибочных побегов**	0 (0–21)	0 (0–17)	10 (0–16)	0,852
% пропущенных проб	60 (20–90)	30 (0–60)	0 (0–30)	p<0,001***
Латентность выбора общий (с)	75 (34–106)	89 (29–127)	65 (49–87)	0,008****
Латентность выбора правильный (с)	60 (20–98)	67 (56–97)	49 (29–73)	0,051

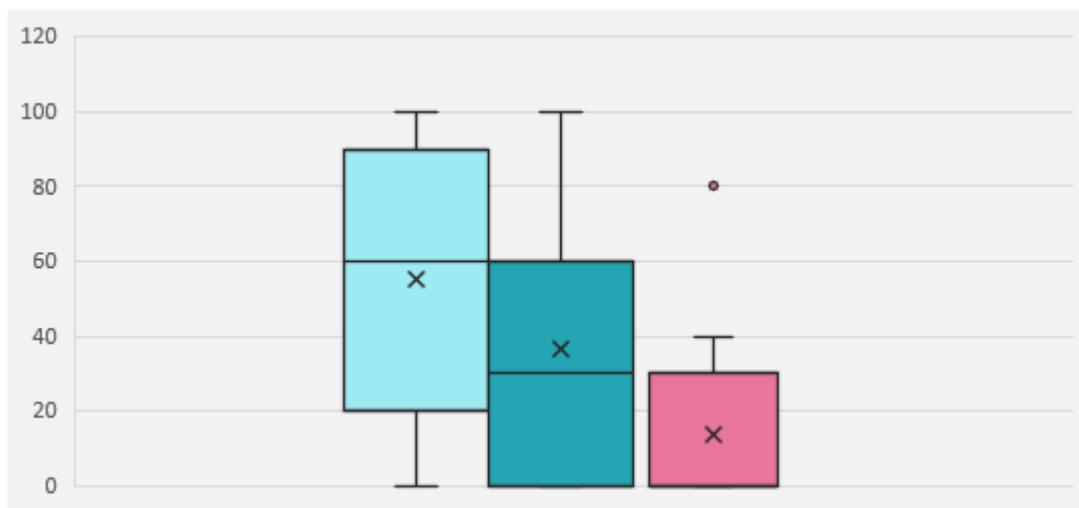
Примечание – * пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой p=0,008, N(2)=9,114 (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$), $\varepsilon^2=0,44$
 ** Для «% верных/ошибочных»: 0 = <1%
 *** пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой p<0,001, N(2)=19,641 (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$), $\varepsilon^2=1,10$
 **** пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой p=0,997: ХКС+УС vs интактная p=0,006; N(2)=9,626 (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$), $\varepsilon^2=0,47$

Для наглядного представления выявленных закономерностей были построены следующие графики (рисунки 14,15,16).



Примечание - ХКС+ОС vs интактная p=0,008, $\varepsilon^2=0,44$

Рисунок 14 - Скорость обучения навыку в группах хронического стресса



Примечание - ХКС+ОС vs интактная $p < 0,001$, $\epsilon^2 = 1,10$

Рисунок 15 - Процент пропущенных проб в тесте в группах хронического стресса

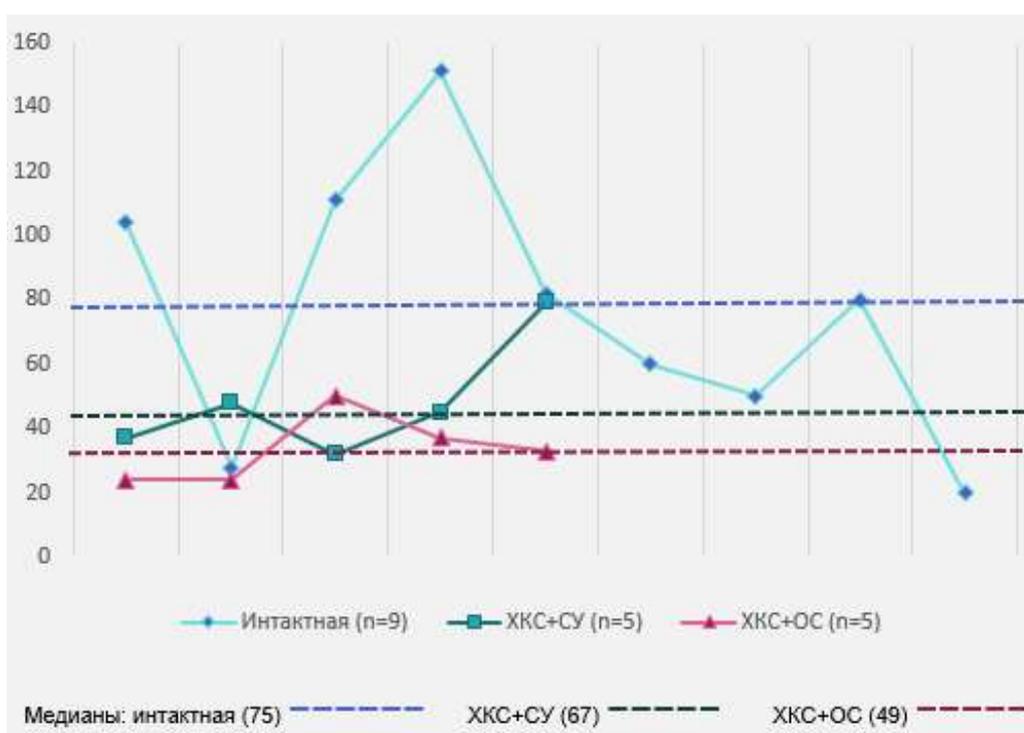


Рисунок 16 – Общая латентность выбора правильной побежки в группах хронического стресса

Таким образом, статистически значимые различия были выявлены по трем ключевым параметрам. Как показано на рисунке 14, группа ХКС+ОС продемонстрировала достоверно более высокую скорость обучения по сравнению с интактными животными ($p=0,008$), достигая критерия обучения в

2,7 раза быстрее (3 (3-5) против 8 (7-10) соответственно). Столбцы диаграммы с четко обозначенными межквартильными размахами визуально подтверждают надежность этих различий, что согласуется с большой величиной эффекта ($\epsilon^2=0,44$). Ключевой момент второго графика (рисунок 15), где отражена динамика пропущенных проб, в том, что группа ХКС+ОС совершала достоверно меньше количество пропущенных проб по сравнению с интактной группой (0% против 60% соответственно; $p<0,001$), при этом величина эффекта достигла максимального значения ($\epsilon^2=1,10$). И наконец, как следует из графического представления результатов различия в латентности, рисунок 16 иллюстрирует большее время в принятии решения выбора коридора в группе ХКС+УС на 19% (75 сек. vs 89 сек. ($p=0,006$, $\epsilon^2=0,47$ — большой эффект)) относительно интактной, тогда как группа ХКС+ОС не показала статистической значимости с интактной ($p=0,997$).

В точности выполнения побегов по показателям процента верных и ошибочных побегов различий между группами не выявлено ($p=0,717$ и $p=0,852$, соответственно), а для правильных побегов в выборе различия были на уровне тенденции ($p=0,051$).

В группах хронического стресса, на этапе завершения обучения все животные также достигли 100% верных выборов побегов. Анализ дневной динамики (таблица 21) выявил статистически значимые различия формирования навыка.

Таблица 21 – Показатели дневной динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в группах после ХКС

Группа	3 дня до критерия	6 дней до критерия	9 дней до критерия	p (K-W test)
Интактная (n=9)	0 %	22 %	78 %	0,010*
ХКС+СУ (n=5)	0 %	80 %	80 % **	
ХКС+ОС (n=5)	60%	100 %	-***	

Примечание – * пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=0,008$, $N(2)=9,114$ (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$), $\epsilon^2=0,44$;
 ** отсутствие вариабельности для ХКС+СУ в точке «9 дней до критерия» обусловлено тем, что животные не продемонстрировали изменения в выполнении задания;
 *** отсутствие данных для ХКС+ОС в точке «9 дней до критерия», так как животные уже достигли требуемого уровня выполнения задания

Статистически значимые различия были обнаружены между группами ($p=0,010$), а попарное сравнение групп показало, что ХКС+ОС достоверно превосходила интактную группу ($p=0,008$) с большой величиной эффекта ($\epsilon^2=0,44$). Опытная группа (ХКС+ОС) выделялась наиболее стремительным освоением навыка: 60% животных выполнили критерий к 3-му дню, а к 6-му дню все (100%) достигли успеха. Группа контроля (ХКС+СУ) не показала значимых

различий ни по сравнению с интактной ($p=0,681$) ни с опытной группой ХКС+ОС ($p=0,333$).

На втором этапе эксперимента в исследовании зрительной дифференцировки, была выявлена статистическая значимость в количестве дней, затраченных животными на выработку навыка ($p=0,028$) (таблица 22).

Таблица 22 - Количество дней, затративших на выработку зрительной дифференцировки в группах после ХКС

Группа	Количество дней до критерия (Me (Q1-Q3))	p (K-W test)	H	ε^2
Интактная (n=9)	2 (2-3)	0,028*	7,117**	0,98
ХКС+СУ (n=5)	3 (2-3)			
ХКС+ОС (n=5)	3 (2,5-3,5)			

Примечание – * пост-хок тест Данна (попарное сравнение): ХКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=0,031$, с группой ХКС+СУ $p=1,0$, а интактная с ХКС+СУ $p=0,322$
 **H(2)= (критическое значение $\chi^2 \approx 5,99$)

Животные из интактной группы обучались быстрее (Me = 2 дня), чем группа ХКС+СУ (Me = 3 дня), но различия между ними не достигли значимости ($p = 0,322$). ХКС+ОС показала промежуточные результаты (Me = 2 дня), но значимо отличалась от интактной группы ($p=0,031$). Сильный эффект различий между группами подтверждается $\varepsilon^2=0,98$ ($>0,14$), а критическое значение χ^2 (для $df=2$) $\approx 5,99$, таким образом $H=7,117$ превышает его, что указывает на значимость результатов.

Частота ошибочных побегов в 4, 7, 9 пробах с выбором коридоров в экспериментальных группах не выявила статистической значимости ($p=0,613$) (таблица 23).

Таблица 23 – Количество ошибочных побегов в измененных пробах в группах после ХКС

Группа	Количество ошибок в 4,7,9 пробах	Me (Q1-Q3)	p (K-W test)
Интактная (n=9)	10 (5,3 %)	0 (0-1)	0,613
ХКС+СУ (n=5)	9 (7,8 %)	1 (0-1)	
ХКС+ОС (n=5)	12 (9,7 %)	1 (0-1)	

Статистически значимые различия при анализе данных были обнаружены в латентности исследуемых побегов (таблица 24).

Таблица 24 – Время выбора верных побегов в выработке зрительной дифференцировки в группах после ХКС

Группа	Общая латентность верных побегов (сек.) (Me (Q1-Q3))	Латентность в измененных пробах при верных побегах (сек.) (Me (Q1-Q3))
Интактная (n=9)	23 (10,5-32,5)	30 (16–51,5)
ХКС+СУ (n=5)	90 (81–96)	101 (63–120,5)
ХКС+ОС (n=5)	53 (37–87)	82 (61–107)
p (K-W test)	0,003*	0,006**
H	11,930	10,263
ϵ^2	0,62	0,52

Примечание – * пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=0,120$, а с ХКС+СУ $p=0,783$ (ХКС+УС в сравнении с интактной группой $p=0,003$); ** пост-хок тест Данна: ХКС+ОС в сравнении с интактной группой $p=0,045$, а с ХКС+СУ $p=1,0$ (ХКС+СУ в сравнении с интактной группой $p=0,015$)

Интактная группа показала наименьшую латентность (23 (10,5-32,5) сек), что достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной и опытной группах ($p = 0,003$), при попарном сравнении статистическая значимость наблюдалась между ХКС+УС и интактной группой ($p = 0,003$), а группа ХКС+ОС в сравнении с интактной значимость не обнаружена ($p=0,120$), также, как и с ХКС+СУ ($p=0,783$).

При анализе латентности в измененных пробах также обнаружены статистически значимые межгрупповые различия ($p = 0,006$). При парном сравнении интактная группа показала значимые различия с контрольной ($p = 0,015$) и опытной ($p=0,045$), но между данными групп латентность не варьировалась ($p=1,0$).

Статистическая значимость результатов подтверждается превышением критического значения критерия (H = 11,930 для общего показателя и 10,263 для измененных проб), с большим размером эффекта ($\epsilon^2=0,62$ и $\epsilon^2=0,52$) в исследуемых показателях латентности.

Для оценки долговременного сохранения навыка зрительной дифференцировки у животных, перенесших хронический стресс, использовали тот же протокол, что и для группы с острым стрессом (тестирование через 14 дней после выработки рефлекса с перестановкой коридоров). Условия содержания до теста соответствовали экспериментальным группам (стандартные или обогащенные). Результаты показали, что не все животные сохранили навык и продемонстрировали критерий $\geq 80\%$ верных проб. (таблица 25).

Таблица – 25 Доля животных с нарушениями воспроизведения рефлекса зрительной дифференцировки в группах после ХКС

Группа	Количество не сохранивших навык (n)	Процент от общего числа группы (%)	p (тест Фишера)
Интактная (n=9)	3	33,3%	0,097*
ХКС+СУ (n=5)	3	60%	
ХКС+ОС (n=5)	0	0%	

Примечание: * Попарные сравнения (ХКС+ОС vs Интактная: p = 0,25; ХКС+ОС vs ОКС+СУ: p = 0,07; ОКС+СУ vs Интактная: p = 0,35).

Анализ долговременного сохранения навыка выявил выраженные различия между группами. Так, в интактной группе 33,3% животных не справились с заданием, тогда как в группе ХКС+СУ этот показатель составил 60%, и напротив, в группе ХКС+ОС все животные сохранили навык (0% ошибок). Хотя тест Фишера не показал статистической значимости (p = 0,097), попарные сравнения выявили тренд к различиям между группами ХКС+ОС и ХКС+СУ (p = 0,07). Для объективной оценки степени влияния факторов был определен размер эффекта через показатель отношения шансов (OR), данные которого представлены в таблице 26.

Таблица – 26 Отношение шансов (OR) успешного выполнения теста при парных межгрупповых сравнениях в группах после ХКС

Группы сравнения	OR	95% CI	p-value
ХКС+ОС vs ХКС+СУ	15,4	(0,8; ∞)	0,07
ХКС+ОС vs интактная	4,1	(0,2; ∞)	0,25
ХКС+СУ vs интактная	0,27	(0,03; 2,1)	0,35

Примечание: для парных сравнений используем точный тест Фишера с поправкой Холдэйна (из-за "0" в группе ХКС+ОС)

Тест Фишера выявил тенденцию к различиям между группами (p=0,097). В парных сравнениях группа ХКС+ОС демонстрировала достоверно более высокие шансы сохранения навыка по сравнению с ХКС+СУ (OR=15,4, p=0,07), несмотря на отсутствие строгой статистической значимости. При этом в группе ХКС+СУ шансы успешного выполнения теста в 3,7 раза ниже по сравнению с интактной группой (OR = 0,27, p = 0,35)

Результаты анализа как по скорости достижения критерия обучения, так и по временным характеристикам выполнения задания, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между экспериментальными группами (таблица 27).

Таблица - 27 – Показатели сохранения и воспроизведения навыка зрительной дифференцировки в группах после ХКС

Группы	Дней до критерия Me (Q1-Q3)	Общая латентность верных проб (с) Me (Q1-Q3)
Интактная (n=9)	2 (2-3)	39 (9-58)
ХКС+СУ (n=5)	2	52 (11-79)
ХКС+ОС (n=5)	1 (1-2)	42 (12-76)
p (K-W test)	0,358	0,523

Анализ скорости обучения (количество дней до достижения критерия) и эффективности выполнения задачи (общая латентность верных проб) не выявил статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$), однако наблюдались некоторые тенденции, так группа ХКС+ОС демонстрировала более быстрое обучение по сравнению с интактной и группой ХКС+СУ, также в группе ХКС+СУ отмечалась наибольшая медианная латентность верных проб (52 с), что на 33% выше, чем в интактной группе (39 с), а с ХКС+ОС на 20% выше, тогда как сравнение интактной и ХКС+ОС разница была лишь 8%.

3.2.4 Анализ исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта»

В данном разделе подробно будут проанализированы основные показатели рабочей памяти животных и их статистически значимые различия (таблица 28).

Таблица – 28 Сравнение групп по дискриминационному индексу (ДИ) и индексу распознавания (ИР) в группах после ХКС

Группа	ДИнд., % (Me(Q1-Q3))	ИР, % (Me(Q1-Q3))
Интактная (n=9)	68 (49-75)	84 (75-87)
ХКС+СУ (n=5)	13 (1-38)	57 (50-69)
ХКС+ОС (n=5)	69 (27-79)	84 (63-90)
p (K-W test)*	0,043	0,043
H	6,275	6,275
Примечание - * критерий Краскела-Уоллиса: $H = 6,275$, $p = 0,043$, (для ДИ и ИР); пост-хок тесты (попарные сравнения) интактная vs ХКС+СУ $p = 0,05$, Интактная vs ХКС+ОС $p = 1,0$, ХКС+ОС vs ХКС+СУ $p = 0,148$, $\epsilon^2 = 0,27$		

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия ($p = 0,043$) между группами по обоим показателям — ДИ и ИР. В интактной группе зафиксированы наиболее высокие значения, выявив статистическую значимость с группой ХКС+СУ на уровне $p = 0,05$, а группа ХКС+ОС не показала значимых отличий от интактной группы ($p = 1,0$) и ХКС+СУ ($p = 0,148$).

На диаграмме (рисунок 17) в группе ХКС+ОС показатели ДИ (69%) и ИР (84%) практически идентичны значениям интактной группы (68% и 84% соответственно), визуальное совпадение столбцов и их подтверждает отсутствие статистически значимых различий ($p=1,0$). В группа ХКС+СУ наблюдается выраженное снижение обоих показателей от интактной со статистической значимостью $p=0,05$, а с опытной различия незначимы $p=0,148$.

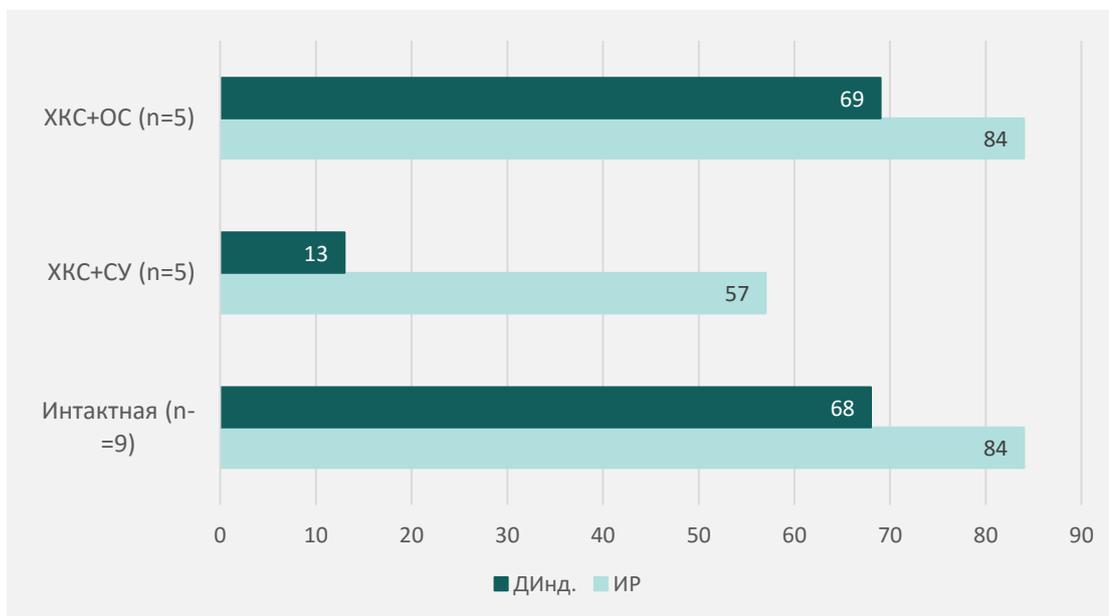


Рисунок 17 - Динамика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» в группах хронического стресса

Полученные результаты, описанные в данном разделе, показывают, что в группе ОКС+ОС наблюдались статистически значимые изменения показателей, характеризующих улучшение состояния поведенческой реактивности животных.

Можно предположить, что обогащение среды обитания предметами, которые по-разному влияют на анализаторные системы организма и создают условия для переключения внимания экспериментальных животных от обстоятельств пережитого стресса. В свою очередь, это может оказаться важным для активации механизмов адаптации к новым, не несущим опасности для жизни и здоровья условиям обитания.

3.3 Сравнительный анализ показателей восстановительного периода у групп животных после перенесенного острого и хронического комбинированного стресса, и применения в процессе реабилитации обогащенной среды обитания

В настоящем разделе в сравнительном аспекте будут проанализированы данные о динамике показателей эмоционально-поведенческой реактивности и условно-рефлекторной деятельности экспериментальных животных с использованием множества элементов обогащения среды обитания с целью оптимизации реабилитационного процесса после перенесенного острого и хронического комбинированного стресса.

3.3.1 Выраженность стресс-индуцированных нарушений показателей эмоционально-поведенческой реактивности экспериментальных животных после острого и хронического комбинированного стресса

Для сравнительного анализа психоэмоционального состояния подопытных животных после воздействия острых и хронических стрессовых факторов в исследовании был проведен поведенческий тест «Открытое поле». Полученные данные представлены в сводной таблице 29.

Таблица 29 - Динамика поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» после острого и хронического комбинированного стрессового воздействия

Параметр	Острый стресс (n=12) (Me(Q1-Q3))	Хронический стресс (n=10) (Me(Q1-Q3))	p-value
ГДА	25 (10,00-33,25)	27 (16,5-32)	0,722
Замирание	125,5 (107,5-160,25)	136 (107-151,75)	0,974
Грумминг	1 (0,5-2)	2 (1,75-3)	0,140
Дефекаций/уринаций	1 (0-1,00)	2 (2-3)	0,674
Норковый рефлекс	9 (8,5-10,5)	5 (3-6,25)	0,582
ВДА	4,5 (2-7)	1 (1-2)	0,051

Анализ материалов, приведенных в данной таблице показал, что достоверных различий между группами животных по большинству сравниваемых основных параметров эмоционально-поведенческой реактивности после моделирования острого и хронического комбинированного стресса - не выявлялось.

Вместе с тем, учитывая, что в ранее выполненных сравнениях (до и после стресса) были получены демонстративно значимые изменения ($p < 0,05$) практически по всем исследуемым показателям, то это подтверждает валидность примененных методик изучения.

3.3.2 Динамика показателей эмоционально-поведенческой реактивности животных после острого и хронического комбинированного стресса и реабилитацией в стандартных и обогащенных условиях обитания

После 14-дневного периода реабилитации в стандартных и обогащенных условиях обитания животных, перенесших варианты острого и хронического комбинированного стресса, подвергли повторному тестированию в «Открытом поле». Полученные результаты были использованы для проведения сравнительного анализа показателей эмоционально-поведенческой реактивности в исследуемых группах (таблица 30, 31).

Таблица 30 – Сравнительный анализ поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» групп в стандартных условиях восстановления

Параметр	ОКС+СУ (n=6) (Me(Q1–Q3))	ХКС+СУ (n=5) (Me(Q1–Q3))	Δ %	p-value
ГДА	51(42–71)	39 (32,5-49)	24% ↓	0,170
Замирание	56,5 (19,5–88,25)	50 (41-65,5)	12,5% ↓	1,000
Грумминг	2 (0,75–2,25)	1 (0-2)	50% ↓	0,286
Дефекаций/ уринаций	1 (0,75–2,25)	1 (0-1)	0%	0,191
Норковый рефлекс	4 (2,75–5,25)	10 (7,5-16,5)	150% ↑	0,006*
ВДА	2 (0,75–3,25)	5 (2,5-4,5)	150% ↑	0,093

Таблица 31 – Сравнительный анализ поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» групп в обогащенных условиях восстановления

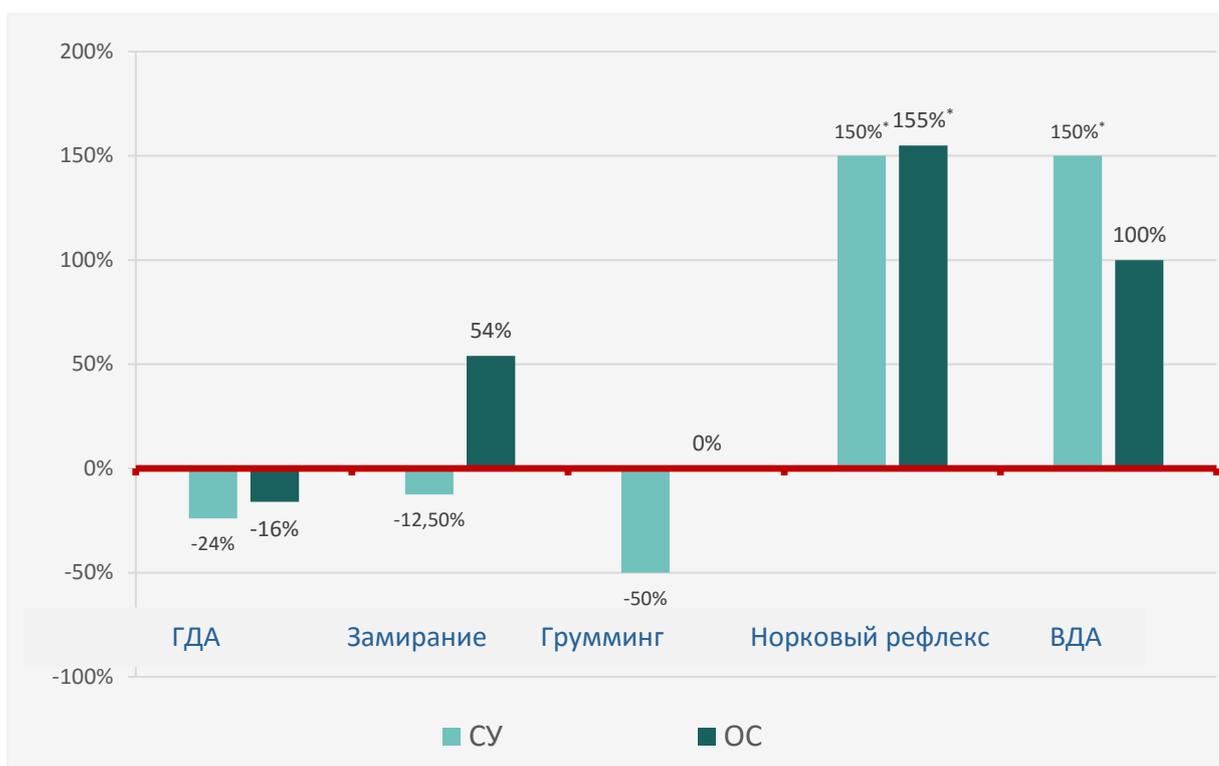
Параметр	ОКС+ОС (n=6) (Me(Q1–Q3))	ХКС+ОС (n=5) (Me(Q1–Q3))	Δ %	p-value
ГДА	73,5 (67,25–79,5)	62 (49,5-76)	16% ↓	0,201
Замирание	19,5 (12–38,75)	30 (20-68,5)	54% ↑	0,200
Грумминг	1 (0–1,25)	1 (0-1)	0%	0,609
Дефекаций/ уринаций	1 (0–1,25)	0 (0–1)	0%	0,313
Норковый рефлекс	5,5 (5–7,25)	14 (12-19,5)	155% ↑	0,006*
ВДА	3 (1,75–5)	6 (5-7)	100% ↑	0,015*

В ходе анализа были обнаружены статистически значимые различия в динамике изменений параметров эмоционально-поведенческой реактивности животных после разных видов комбинированного стресса. При любых условиях содержания животные, испытывавшие хронический стресс проявляли значительно более высокий уровень исследовательской активности. Число обследованных норок (норковый рефлекс) в указанных группах варьировало от 10 (7,5 – 16,5) до

14 (12,5 – 19,5), что было достоверно больше, чем у животных после острого стресса ($p=0,006$ в обеих группах).

Достаточно неожиданные изменения обнаружились при изучении показателя времени замирания у животных с хроническим стрессом и с условием их реабилитации в обогащенной среде. Медианный параметр составил 30 с (20-68,5) против группы острого стресса, в которой медианное время замирания равнялось 19,5 с (12-38,75), то есть произошло увеличение значений изучаемого показателя на 54%.

Пребывание животных в стандартных условиях способствовало формированию обратных тенденций: оказалось, что показатель замирания у групп с хроническим стрессом снизился примерно на 12,5% и составлял 50 с (41-65,5), тогда как у экспериментальных крыс после острого стресса он становился равным 56,5 с (19,5-88,25). Изучение показателя ГДА в восстановительном периоде после ОКС и ХКС вне зависимости от условий содержания животных не выявило достоверных различий между группами наблюдений ($p=0,201$ в обогащенной среде и $p=0,170$ - в стандартных условиях). Вместе с тем, пребывание животных в обогащенной среде после перенесенного хронического комбинированного стресса способствовало снижению уровня ГДА на 16% в сравнении с группой крыс, у которых моделировали острое стрессовое расстройство. В то же время у животных, которые находились в стандартных условиях содержания различия по данному показателю носили более выраженный характер, и доля снижения составила 23,5%. Для визуализации этих закономерностей построена диаграмма (рисунок 18).



Примечание - сплошной линией обозначен уровень животных групп острого стресса, принятый за 100%
 * $p < 0,05$

Рисунок 18 - Показатели поведенческой реактивности крыс после ОКС и ХКС в разных условиях течения восстановительного периода

3.3.3 Сравнительная характеристика показателей выработки пространственно-двигательного рефлекса и зрительной дифференцировки в группах животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс

В таблицах 32, 33 приведены основные показатели выработки пространственно-двигательного рефлекса у животных экспериментальных групп, испытавших влияние различных средовых условий на динамику восстановительного периода после перенесенного острого и хронического комбинированного стресса.

Таблица 32 - Сравнительные показатели выработки пространственно-двигательного стереотипа у стрессированных животных, находившихся в стандартных условиях реабилитации

Показатели	ОКС+СУ n=6 (Me (Q1-Q3))	ХКС+СУ n=5 (Me (Q1-Q3))	p-value
Дней до критерия	8 (5–8)	6 (5–8)	0,537
% верных побегов	100 (100–100)	100 (80–100)	0,195
% ошибочных побегов*	0 (0-0)	0 (0-17)	0,195
% пропущенных проб	55 (0–80)	30 (0–60)	<0,001**
Латентность выбора общий (сек.)	91 (57–117)	89 (29–127)	0,135
Латентность выбора правильных побегов (сек.)	85 (57–106)	67 (56–97)	<0,001***

Примечание – * Для «% верных/ошибочных»: 0 = <1%
 ** Z=-3,752, $\epsilon^2=0,22$
 *** Z=-6,570, $\epsilon^2=0,66$

Таблица 33 - Сравнительные показатели выработки пространственно-двигательного стереотипа у стрессированных животных, находившихся в обогащенных условиях реабилитации

Показатели	ОКС+ОС n=6 (Me (Q1-Q3))	ХКС+ОС n=5 (Me (Q1-Q3))	p-value
Дней до критерия	5 (4–6)	3 (3–5)	0,177
% верных побегов	100 (100–100)	90 (80–100)	0,004*
% ошибочных побегов**	0 (0-0)	10 (0-16)	0,004***
% пропущенных проб	50 (10–80)	0 (0–30)	0,003****
Латентность выбора общий (сек.)	74 (44–121)	65 (49–87)	0,359
Латентность выбора правильных побегов (сек.)	61 (42–106)	49 (29–73)	0,013

Примечание – * Z=-2,890 $\epsilon^2=0,18$ (средний размер эффекта)
 ** Для «% верных/ошибочных»: 0 = <1%
 *** Z=2,890; $\epsilon^2=0,18$ (средний размер эффекта)
 **** Z=-2,477; $\epsilon^2=0,13$ (средний размер эффекта)

Поведенческие показатели между группами, содержащиеся в стандартных и обогащенных условиях, были проанализированы и систематизированы в сводной таблице (таблица 34).

Таблица 34 - Сравнительные данные условно-рефлекторной деятельности животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс при различных условиях содержания в восстановительном периоде

Показатели	ОКС+СУ vs ХКС+СУ n=11	ОКС+ОС vs ХКС+ОС n=11
Дней до критерия	Нет статистически значимых различий (p=0,537)	Наблюдается тенденция к более быстрому обучению в группе ХКС+ОС
% верных побегов	Нет различий между группами (p=0,195)	Достоверно выше в группе ОКС+ОС (p=0,004; $\epsilon^2=0,18$)
% ошибочных побегов	Нет различий между группами (p=0,195)	Достоверно ниже в группе ОКС+ОС (p=0,004; $\epsilon^2=0,18$)
% пропущенных проб	Достоверно выше в группе ОКС+СУ (p<0,001; $\epsilon^2=0,22$)	Снижение количества пропущенных проб в группе ХКС+ОС (p=0,003; $\epsilon^2=0,19$)
Латентность выбора общий (сек.)	Нет различий между группами (p>0,05)	
Латентность выбора правильных побегов (сек.)	Быстрее в группе ХКС+СУ (p<0,001; $\epsilon^2=0,66$)	Выше в группе ХКС+ОС (p=0,013; $\epsilon^2=0,13$)

Из результатов, представленных в таблице следует, что характер и выраженность влияния факторов среды обитания на выработку пространственно-двигательного стереотипа существенно отличались в зависимости от типа перенесенного стрессового воздействия.

Наиболее демонстративные различия определялись в группе животных после перенесенного ОКС и применения в реабилитационном периоде ОС. Они значительно легче справлялись с задачей выбора правильного направления побегов (p=0,004; $\epsilon^2=0,18$), здесь также наблюдалось достоверное уменьшение числа ошибочных побегов (p=0,004; $\epsilon^2=0,18$), чем это происходило с крысами, находящимися в состоянии ХКС с использованием для ускорения их восстановительного процесса элементов ОС. Статистически значимое снижение количества пропущенных проб было выявлено в группе животных с хроническим стрессом (p=0,003; $\epsilon^2=0,19$), что свидетельствовало об умеренном эффекте действия ОС. Время латенции или скорость принятия верных решений при правильном выборе коридора с подкреплением существенно возрастало в группах хронического стресса вне зависимости от условий их содержания в восстановительном периоде (стандартные условия – p < 0,001; $\epsilon^2=0,66$ и обогащенная среда -p=0,013; $\epsilon^2=0,13$ соответственно).

Одним из важнейших критериев выработки условного пространственно-ориентировочного рефлекса является 100-процентная успешность воспроизведения навыка животными при их нахождении (размещении) в экспериментальной установке в различные сроки исследования.

Таблица 35 – Посуточная динамика выработки пространственно-ориентировочного рефлекса в экспериментальных группах животных

Группа	3 дня до критерия	6 дней до критерия	9 дней до критерия	p-value
ОКС+СУ (n=6)	17 %	33 %	100 %	0,537
ХКС+СУ (n=5)	0 %	80 %	80 %	
ОКС+ОС (n=6)	17 %	100 %	-	0,177
ХКС+ОС (n=5)	60%	100 %	-	

Как видно из таблицы 35, то к 3 суткам показатели выработки пространственно-ориентировочного рефлекса оказались минимальными во всех исследуемых группах, они варьировали от 0% до 17% и были далеки от достижения критерия выработки устойчивого пространственно-ориентировочного стереотипа поведения. В то же время, животные, перенесшие ОКС и ХКС и прошедшие реабилитацию в условиях обогащенной среды обитания на 6 сутки наблюдений, были уже исключены из опыта, так как в этот период они уже достигли 100% безошибочной воспроизводимости рефлекса, то есть максимальных показателей успешной выработки навыка пространственного ориентирования.

Животные с ОКС и пребыванием в восстановительном периоде в СУ обитания достигли 100% результативности лишь к 9 дню исследования, что свидетельствовало о пролонгированном формировании адаптивных реакций, затрудняющем их приспособление к условиям обитания. Своеобразная динамика выработки пространственно-ориентировочного стереотипа поведения была также выявлена в группе животных с ХКС+СУ. На начальном этапе эксперимента наблюдалась фаза выраженной латентности, за которой к 6 дню последовал резкий скачок результативности с демонстрацией 80% успеха при выработке данного навыка и дальнейшей задержкой изучаемого параметра (80%) на уровне плато к 9 дню исследования.

На втором этапе эксперимента при изучении данных по количеству дней, затраченных на выработку условного рефлекса зрительной дифференцировки статистических различий между всеми сравниваемыми группами обнаружены не были (таблица 36).

Таблица 36 - Посуточная динамика выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки в экспериментальных группах животных

Группа	Количество дней до критерия (Me (Q1-Q3))	p-value
ОКС+СУ (n=6)	2 (2-2,5)	0,429
ХКС+СУ (n=5)	3 (2-3)	
ОКС+ОС (n=6)	3 (2-3,5)	0,126
ХКС+ОС (n=5)	3 (2,5-3,5)	

В целом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что скорость восстановления когнитивных функций существенно не различается в группах животных, которым независимо от типа перенесенного стресса в реабилитационном периоде были созданы стандартные или обогащенные условия содержания.

При изучении других параметров, характеризующих динамику выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки, было установлено, что количество ошибочных побегов в 4, 7, 9 пробах с выбором коридоров, отмеченных соответствующим зрительным сигналом, имели следующую тенденцию (таблица 37).

Таблица 37 – Количество ошибочных побегов в исследуемых группах при выработке условного рефлекса зрительной дифференцировки

Группа	Количество ошибок в 4,7,9 пробах	Процент ошибок	p
ОКС+СУ (n=6)	7	5,0	0,347
ХКС+СУ (n=5)	9	7,8	
ОКС+ОС (n=6)	4	3,3	0,030*
ХКС+ОС (n=5)	12	9,7	

Примечание – * $Z=2,253$; $\varepsilon^2=0,46$

Несмотря на то, что животные в группах, перенесших ХКС и моделирование в восстановительном периоде различных условий среды обитания при выработке навыка зрительной дифференцировки совершали не более 10% ошибочных побегов, а в каждой группе с ОКС около 5%, тем не менее установились определенные тенденции. Так, находившаяся в стандартных условиях группа с ХКС совершила ошибочных реакций на 56% больше, чем группа с ОКС, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,347$). В других обстоятельствах с размещением опытных крыс после стресса в обогащенную среду было выявлено, что процент ошибочных реакций в группе

с ОКС оказался в 3 раза меньше, чем в группе с ХКС (3,3% vs 9,7%, $p = 0,030$), в свою очередь это подтверждалось размером эффекта $\varepsilon^2 = 0,46$ (сильный эффект).

Для наглядного представления этих результатов на рисунке 19 представлена диаграмма.

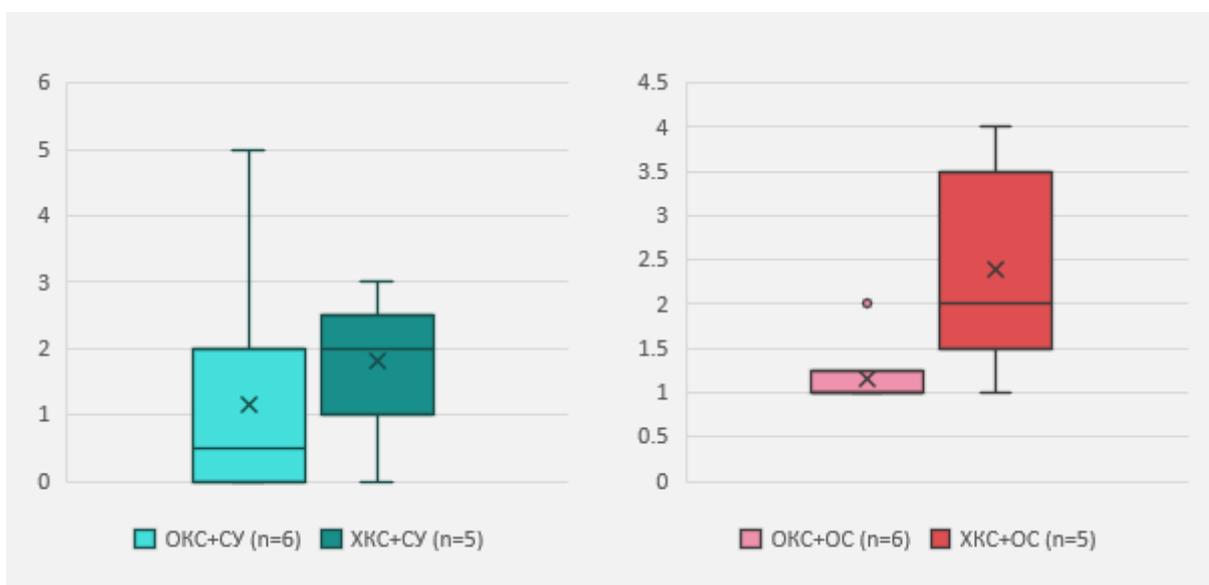


Рисунок 19 - Количество ошибочных реакций при выработке рефлекса зрительной дифференцировки при разных условиях содержания животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс

Дальнейший анализ динамики выработки условного рефлекса зрительной дифференцировки в исследуемых группах показал, что статистически значимые различия обнаруживались в показателях латентности (скорости принятия решений) правильно выполненных побегов в направлении коридоров с соответствующими графическими символами (таблица 34).

Таблица 38 – Показатели латентности правильных побегов при выработке зрительной дифференцировки в стандартных условиях пребывания групп с острым и хроническим комбинированным стрессом

Группа	Общая латентность верных побегов (с) (Me (Q1-Q3))	Латентность в измененных пробах при верных побегах (с) (Me (Q1-Q3))
ОКС+СУ (n=6)	55,5 (48–71)	64 (31–106)
ХКС+СУ (n=5)	90 (81–96)	101 (63–120,5)
p	0,030	0,537
Z	-2,191	-0,732
ε^2	0,44*	0,05**

Примечание – * размер эффекта – сильный

** размер эффекта – слабый

Согласно полученным данным, моделирование хронического комбинированного стресса у экспериментальных животных с последующим их размещением в периоде восстановления в стандартные средовые условия, неблагоприятно отражалось на показателях латенции, то есть на времени избегания со стартовой площадки установки для выработки условных рефлексов. При обучении навыку зрительной дифференцировки у крыс из этой группы происходило замедление и ухудшение скорости принятия решений. Так, были обнаружены статистически значимые различия в показателях общей латентности ($p=0,030$, размер эффекта $\varepsilon^2=0,44$). В то же время, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях скорости принятия решений при выборе направлений побегов в сторону измененных рукавов коридоров ($p=0,537$), тем не менее медианные значения латентности в группе ХКС+СУ были на 36,6% выше по сравнению с группой ОКС+СУ.

В группах, проходивших восстановление в обогащенной среде, наблюдалась аналогичная тенденция: крысы с острым стрессом демонстрировали лучшие результаты в сложных условиях (при смене коридоров), тогда как хронический стресс достоверно увеличивал латентный период выхода со стартовой площадки ($p=0,009$), характеризуя тем самым снижение скорости принятия решений в 3 раза (таблица 39).

Таблица 39 – Показатели латентности правильных побегов при выработке зрительной дифференцировки в обогащенных условиях пребывания групп с острым и хроническим комбинированным стрессом

Группа	Общая латентность верных побегов (с) (Me (Q1-Q3))	Латентность в измененных пробах при верных побегах (с) (Me (Q1-Q3))
ОКС+ОС (n=6)	44 (25–75,25)	26 (19–44)
ХКС+ОС (n=5)	53 (37–87)	82 (61–107)
p	0,537*	0,009
Z	-0,730	-2,556
ε^2	0,05	0,59
Примечание - * размер эффекта – сильный		
** размер эффекта – слабый		

Показатели воспроизведения зрительной дифференцировки у животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс с их содержанием в соответствующих средах (стандартные и обогащенные) спустя 14 дней после выработки рефлекса представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Доля животных с нарушениями воспроизведения навыка зрительной дифференцировки после острого и хронического комбинированного стресса и их содержания в стандартных условиях обитания

Группа	Количество не сохранивших навык (n)	Процент от общего числа группы (%)		p (тест Фишера)
ОКС+СУ (n=6)	2	33,3%		
ХКС+СУ (n=5)	3	60%		

Оценка возможности животных к долговременному сохранению условно-рефлекторного навыка зрительной дифференцировки через 14 дней после обучения не выявила достоверных различий между группами ОКС+СУ и ХКС+СУ. При этом количество животных, утративших способность к воспроизведению ранее приобретенного рефлекса зрительной дифференцировки в исследуемых группах соответственно составляло 33,3% и 60% ($p = 0,545$).

Иная картина обнаруживалась при изучении способности животных к воспроизведению ранее приобретенного навыка зрительной дифференцировки у животных, перенесших различные виды комбинированного стресса и их размещении с целью реабилитации в обогащенные условия обитания. Данные представлены в таблице 41.

Таблица – 41 Доля животных с нарушениями воспроизведения навыка зрительной дифференцировки после острого и хронического комбинированного стресса и их содержания в обогащенных условиях обитания

Группа	Количество не сохранивших навык (n)	Процент от общего числа группы (%)	
ХКС+ОС (n=5)	0	0%	
ОКС+ОС (n=6)	0	0%	

Анализ результатов показал, что все животные из обеих групп, размещенные в постстрессовом периоде в обогащенную среду обитания через 14 дней после выработки зрительной дифференцировки, полностью воспроизводили ранее приобретенный условно-рефлекторный навык. Это указывало на позитивное влияние обогащенной среды обитания на течение восстановительных процессов после перенесенных тяжелых видов комбинированного стресса. В этом случае проявилась высокая эффективность множественного влияния различных факторов обогащенной среды обитания (зрительных, тактильных, двигательных) на анализаторные системы организма, что стало полезным для сохранения и улучшения когнитивных функций животных независимо от типа стресса.

3.3.4 Сравнительная характеристика исследовательского поведения в тесте «Распознавание нового объекта» у животных с острым и хроническим комбинированным стрессом, и реабилитацией в стандартных и обогащенных условиях обитания

Для проведения сравнительного анализа исследовательского поведения и состояния рабочей памяти животных, перенесших острый и хронический комбинированный стресс, и реабилитацию в различных условиях обитания были использованы показатели ДИ и ИР (таблица 42, таблица 43).

Таблица – 42 ДИ и ИР в группах животных с реабилитацией после стресса в стандартных условиях

Группа	ДИ, % (Me(Q1–Q3))	ИР, % (Me(Q1–Q3))
ОКС+СУ (n=6)	29 (5-55)	65 (52-77)
ХКС+СУ (n=5)	13 (1-38)	57 (50-69)
p	0,537	0,537
Z*	-0,730	-0,730
ε^2	0,05	0,05

Таблица – 43 ДИ и ИР в группах животных с реабилитацией после стресса в обогащенной среде

Группа	ДИ, % (Me(Q1–Q3))	ИР, % (Me(Q1–Q3))
ОКС+ОС (n=6)	78 (55-96)	89 (78-98)
ХКС+ОС (n=5)	69 (27-79)	84 (63-90)
p	0,247	0,247
Z*	-1,278	-1,278
ε^2	0,15	0,15

В стандартных условиях обе группы показывают схожие низкие результаты ($p=0,537$), умеренная дискриминация (29% vs 13%) и средний уровень распознавания (65% vs 57%), что подтверждается минимальным эффектом ($\varepsilon^2=0,05$).

Обогащенная среда существенно повысила показатели у обеих групп, но несмотря на отсутствие статистической значимости ($p = 0,247$), разница в медианах (78% vs. 69% для ДИ; 89% vs. 84% для ИР) и большой размер эффекта $\varepsilon^2 = 0,15$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В текущей нестабильной обстановке геополитических разногласий, социально-экономических потрясений, локальных вооруженных конфликтов, возросшей террористической активности, а также на фоне роста частоты природных и антропогенных катастроф, население Земли испытывает сверхэкстремальное воздействие на эмоциональный статус людей. В результате возникают тяжелые и длительные психически травмирующие последствия и масштабно распространяются посттравматическестрессовые расстройства (ПТСР) [160–162].

Проблема ПТСР остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. По данным ВОЗ, около 70% населения планеты сталкивается с событиями травмирующего характера, но официально диагностируется ПТСР только у небольшого числа, примерно у 3,9-5,6 %. Особую сложность представляет высокая коморбидность данной патологии с другими расстройствами [163,164], кроме того симптоматика ПТСР маскируется под другими соматическими заболеваниями и поведенческими расстройствами [165–167]. Многие люди сознательно откладывают обращение к специалистам из-за страха или стигматизации [168,169], а также недоверия к системе здравоохранения и низкой осведомленности [170–172].

Все эти факторы требуют комплексного подхода к диагностике и поиску эффективных стратегий в оказании помощи. Группы повышенного риска - комбатанты, жертвы техногенных и природных катастроф, спасатели, свидетели ДТП («вина выжившего») [173,174], для которых необходимы специализированные программы профилактики и реабилитации, требующие междисциплинарного доказательного подхода. На сегодняшний день поиск методов реабилитации ПТСР не ограничивается только психотерапией и фармакотерапией [175], особую важность приобретает разработка доступных вмешательств, которые могли бы применяться не только психиатрами и клиническими психологами, но и специалистами по реабилитации и даже самими пациентами.

В этом контексте особый интерес представляет исследование обогащенной среды обитания в доклинических моделях, как важный мост между фундаментальными науками и клинической практикой.

Анализ современных подходов к моделированию ПТСР в доклинических исследованиях выявил, что большинство исследований ограничиваются 1-2 стресс-факторами [176,177], что не полностью воспроизводит расстройства, после перенесенной травмирующей ситуации.

Большинство опубликованных работ о влиянии ОС после перенесенного стресс-индуцированного состояния [112,113,115,117], изучают эффекты однородных стрессоров, тем самым, не воспроизводя многокомпонентного травматического воздействия, который характерен для травматического стресса.

Также одной из методологических проблем, которая может ставить под сомнение результаты поведенческих реакций в доклинических исследованиях – это отсутствие рандомизации по исходному уровню тревожности и стресс-реактивности [178]. Учитывая описанные недостатки в имеющихся исследованиях, весьма важным становится изучение влияния ОС с проведением рандомизации животных и релевантным моделированием ПТСР методом более 2-х различных типов стресс-факторов, но со строгим соблюдением этических норм и принципов 3-R.

В связи с поставленными задачами был проведен эксперимент на 40 белых беспородных крысах-самцах, которые были распределены на 6 групп путем двухэтапной стратификации по устойчивости к стрессовым воздействиям [137]:

1) интактные животные (без стрессового влияния, стандартные условия содержания);

2) ОСО (без стрессового влияния, обогащенные условия содержания);

3) ОКС+СУ (однократное комбинированное стрессовое воздействие, стандартные условия содержания);

4) ОКС+ОС (однократное комбинированное стрессовое воздействие, обогащенные условия содержания)

5) ХКС+СУ (многократно повторяющееся комбинированное стрессовое воздействие, стандартные условия содержания);

6) ХКС+ОС (многократно повторяющееся комбинированное стрессовое воздействие, обогащенные условия содержания);

В данном исследовании изучалось влияние ОС на восстановление поведенческих реакций и когнитивных функций у животных после воздействия различных стресс-индуцированных факторов, моделирующих нарушения, сходные с ПТСР. Как показали результаты исследования, животные, содержащиеся в условиях обогащенной среды, демонстрировали качественно иные поведенческие характеристики по сравнению с группой, содержащейся в стандартных условиях после стрессового воздействия.

Анализ поведенческих показателей в тесте «Открытое поле» подтверждает, что выбранные протоколы острого (72 часа) и хронического (30 дней) комбинированного стресса соответствуют критериям валидных экспериментальных моделей и находят подтверждение в актуальных научных публикациях [179]. Снижение двигательной активности и исследовательского поведения, а также увеличение критериев тревожности в группах острого и хронического стресса демонстрируют типичную стресс-ассоциированную поведенческую картину [180] и позволяет рассматривать их в качестве разработки потенциальных коррекционных стратегий.

Проведенное экспериментальное исследование позволило комплексно проанализировать влияние разных средовых условий на восстановление лабораторных животных после стрессового воздействия. В тесте ОП, было установлено, что ОС способствовала повышению общей двигательной активности как после острого, так и после хронического стресса по отношению к контрольным группам (стандартные условия), так и по отношению к

интактным животным. Так после острого комбинированного стресса ГДА было выше на 44% в группе ОКС+ОС относительно ОКС+СУ и на 31% относительно интактных особей ($p=0,260$). Группа ХКС+ОС продемонстрировала результаты в сравнении с контрольной (ХКС+СУ) выше на 41%, а интактной - на 11% ($p=0,264$). В то же время при сравнении ГДА, в одинаковых средах, но при разных стресс-факторах показало, что стандартные условия содержания обеспечивало лишь частичное восстановление, приближая показатели двигательной активности группы ОКС+СУ к интактной, а относительно ХКС+СУ продемонстрировала результаты выше на 24% ($p=0,170$). Эффективность ОС также варьирует в зависимости от типа стрессового воздействия - хронический стресс вызывал более тяжелые последствия, количество пересеченных секторов в группе ХКС+ОС относительно ОКС+ОС было на 16% выше ($p=0,170$).

Показатели тревожности, в частности время замирания, демонстрировали выраженную зависимость от типа стрессового воздействия, так в группе ОКС+ОС данный показатель был на 54% ниже, чем в ХКС+ОС, что согласуется с современными исследованиями [181,182]. Полученные данные подтверждают, что хронический стресс вызывает более устойчивые нарушения эмоционального состояния, труднее поддающиеся коррекции с помощью обогащенной среды [183,184].

Результаты исследования интактных групп убедительно демонстрируют, что ОС сама по себе оказывает значительное стимулирующее воздействие на исследовательское поведение, что подтверждается достоверным увеличением норкового рефлекса на 140% ($p=0,004$, $\varepsilon^2=0,43$) и ВДА на 325% ($p=0,004$, $\varepsilon^2=0,43$). Но выявленный дихотомический характер изменений исследовательского поведения от типа стрессового воздействия, позволил установить следующие закономерности. В контрольной и опытной группах острого стресса результаты были в два раза ниже, чем в интактной (норковый рефлекс $p=0,059$, ВДА $p=0,402$). В то время как, группах хронического стресса, напротив, зафиксирована выраженная исследовательская гиперактивность, а при сравнении ХКС+ОС с ОКС+ОС выявлены статистически достоверные различия и достоверный рост норкового рефлекса на 155%, ($p=0,006$) и ВДА на 100% ($p=0,015$). Обнаруженный феномен стресс-индуцированной исследовательской гиперактивности при хроническом воздействии согласуются с современными представлениями о фазных изменениях стресс-реактивности и нейробиологических механизмах острого и хронического стресса [185,186].

Процессы обучения и формирования памяти составляют когнитивную основу адаптивного поведения и играют ключевую роль в эволюционном развитии и поддержании жизнедеятельности биологических организмов. Являясь базовыми нейрокогнитивными функциями, они лежат в основе сложных форм высшей нервной деятельности и оказывают существенное влияние на формирование поведенческих стратегий и психоэмоциональных реакций. В исследовании была применена лабиринтная методика обучения (тест

«трехстороннего выбора»), для комплексного изучения влияния ОС на процессы когнитивного восстановления после стрессовых воздействий. Пространственно-ориентировочное поведение, регистрируемое в лабиринтном тесте, является ключевым маркером эффективности реабилитации, что объясняется его доказанной чувствительностью к нейробиологическим изменениям при стрессе и объективностью количественной оценки реабилитационных вмешательств [187,188].

Результаты лабиринтного тестирования показали, что ОС достоверно ускоряет процесс обучения как после острого стресса, где животные в ОС достигали критерия обучения в лабиринте за 5 дней против 8 дней в стандартных условиях (СУ) и интактной группе ($p=0,023$), так и после хронического стресса, у которых эффект был еще более выраженным - 3 дня в группе ХКС+ОС против 6 дней в ХКС+СУ ($p=0,010$). При этом в группе ХКС+ОС наблюдалось значительное снижение пропущенных проб (0% против 60% в интактной группе, $p<0,001$), что свидетельствует о восстановлении исследовательской активности и снижении стресс-индуцированной тревожности в условиях лабиринта.

В то же время лабиринтный тест выявил различия в эффективности ОС в зависимости от типа стрессового воздействия. Динамика обучения, хотя различия не достигли статистической значимости ($p=0,177$), было обнаружено, что группа ХКС+ОС продемонстрировала тенденцию к более быстрому освоению навыка (3 дня) по сравнению с ОКС+ОС (5 дней) и данный результат может свидетельствовать о более выраженном компенсаторном потенциале обогащенной среды при хроническом стрессе. Количество пропущенных проб было значимо ниже в группе ХКС+ОС (0%) по сравнению с ОКС+ОС (50%) ($p=0,003$), что указывает на более выраженное влияние ОС на мотивационные процессы при хроническом стрессе. Также латентность правильных выборов была ниже в группе ХКС+ОС (49 с) по сравнению с ОКС+ОС (61 с) ($p=0,013$). Приведенные результаты указывают на улучшение пространственной навигации, и подтверждает гипотезу некоторых исследований, что умеренный хронический стресс вызывает активацию цитопротекторных систем, а в сочетании с ОС создает оптимальные условия для реализации адаптационного потенциала [189,190].

Однако снижение % верных выборов (90% против 100%) в ХКС+ОС ($p=0,004$), может говорить о частично сохраняющихся нарушениях пространственной памяти после хронического стресса [191,192].

Даже в СУ наблюдались некоторые признаки спонтанного восстановления, группы демонстрировали меньше пропущенных проб в лабиринте, так ХКС+СУ показала вдвое меньше пропущенных проб (30%), чем интактные животные (60%), а в группе ОКС+СУ разница с интактными была минимальна (55% против 60%). Это указывает, что хронический стресс, вопреки ожиданиям, может активировать определенные компенсаторные механизмы [193,194], хотя и в меньшей степени, чем обогащенная среда.

Анализ динамики формирования когнитивных навыков выявил разнонаправленные эффекты стрессовых воздействий в зависимости от типа обучения. Если при выработке пространственно-ориентировочного навыка группы хронического стресса показывали лучшие результаты по сравнению с группами острого стресса, то при переходе к задаче зрительной дифференцировки наблюдалась иная картина. На втором этапе исследования статистическая обработка данных не обнаружила достоверных различий ($p > 0,05$) во временных параметрах освоения навыка зрительной дифференцировки между группами с разным типом стрессового воздействия (острый/хронический) и условиями содержания (стандартные/обогащенные). Однако детальный анализ временных характеристик выполнения задачи (латентность верных реакций) позволил выявить следующие значимые закономерности. В группе ОКС+СУ было обнаружено достоверное увеличение латентности ($M_e = 55,5$ с, $p < 0,001$) по сравнению с интактной группой ($M_e = 23$ с), и у животных группы ОКС+ОС этот показатель был значимо выше, ($M_e = 44$ с, $p = 0,018$). Но наиболее выраженное замедление реакции, особенно в стандартных условиях было при хроническом стрессе (ХКС+СУ $M_e = 90$ с, $p = 0,003$). В обогащённой среде (ХКС+ОС) латентность снижалась ($M_e = 53$ с), но оставалась выше, чем у интактных животных ($p = 0,045$). Таким образом при анализе латентности в сравнениях влияния типа стрессового воздействия было обнаружено, что группа ХКС+СУ показала достоверно более высокую латентность, чем ОКС+СУ (90 с vs. $55,5$ с, $p = 0,030$, $\varepsilon^2 = 0,44$), что подтверждает более сильное негативное влияние хронического стресса на скорость обработки информации. Тогда как обогащенная среда одинаково нивелировала последствия хронического и острого комбинированного стресса ($p = 0,537$). Однако в изменённых пробах группа ОКС+ОС показала результаты выше, чем в интактной (26 с vs. 30 с) и значимо выше, чем ХКС+ОС, которая сохраняла заметно более медленную реакцию (82 с vs. 26 с, $p = 0,009$, $\varepsilon^2 = 0,59$).

Проведенное исследование демонстрирует, что усложненные условия тестирования (измененные пробы) обладают большей чувствительностью к стресс-индуцированным нарушениям, и более наглядно демонстрирует модулирующую роль обогащенной среды, тем самым выявляя скрытые когнитивные дефициты. Четко прослеживается, что тип стрессового воздействия определяет характер когнитивных нарушений, так хронический стресс вызывает более выраженные нарушения, особенно в скорости принятия решений при восстановлении в стандартных условиях, тогда как острый стресс приводит к менее значительным когнитивным дефицитам. Корректирующее влияние ОС оказывает компенсаторное действие, степень которого зависит от типа стресса, если при остром стрессе наблюдается практически полное восстановление когнитивных функций, то при хроническом стрессе компенсация носит частичный характер. Что подтверждают предыдущие исследования [195,196].

Проведенный анализ долговременного сохранения навыка зрительной дифференцировки через 14 дней после обучения обнаружил следующие ключевые закономерности. В обеих группах с обогащенной средой (ОКС+ОС и

ХКС+ОС) наблюдалось 100% сохранение навыка, что значительно превосходит показатели групп, содержащихся в интактных и стандартных условиях. Этот эффект проявлялся независимо от типа стрессового воздействия (острый или хронический). Интактные животные демонстрировали уровень сохранения навыка (66,7%), сопоставимый с группой острого стресса в стандартных условиях, а группа ХКС+СУ показала тенденцию к худшему сохранению навыка - 40 % сохранивших навык.

Эти результаты подтверждаются данными сравнительного анализа интактных групп (СУ vs. ОС), подтверждая ее положительное влияние на обучение и активность, достижение критерия обучения и увеличивая вовлеченность животных в выполнение задачи (меньший процент пропущенных проб ($p < 0,05$)). Эти данные согласуются с большинством проводимых исследований изучения влияния обогащенной среды [197–199].

Тест «распознавания новых объектов» также исследует обучение и память. Проведенный сравнительный анализ показателей ДИ и ИР выявил следующие закономерности. Как острый, так и хронический стресс значительно снижали показатели рабочей памяти у животных в стандартных условиях содержания: группа ОКС+СУ: ДИ=29%, ИР=65% (против 67,5% и 84% в интактной группе) и группа ХКС+СУ: ДИ=13%, ИР=57%. Различия между стрессовыми группами в стандартных условиях не достигали статистической значимости ($p = 0,537$). Однако протективное действие обогащенной среды, был продемонстрирован в группах ОС, так животные ОКС+ОС показывала наилучшие результаты (ДИ=78%, ИР=89%), но и ХКС+ОС также демонстрировали восстановление показателей (ДИ=69%, ИР=84%), однако при отсутствии статистической значимости ($p = 0,247$), отмечался средний размер эффекта ($\epsilon^2 = 0,15$). Таким образом демонстрируя, что после острого стресса ОС обеспечивала полное восстановление функций, а после хронического стресса – частичное восстановление [200,201].

Таким образом полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что обогащенная среда позволяет не только компенсировать стресс-индуцированные нарушения, но и в ряде случаев превосходить исходные (интактные) показатели.

На основании полученных данных также можно предположить наличие гормезис-эффекта при хроническом стрессе в сочетании с обогащенной средой (ОС), что проявляется в парадоксальном улучшении некоторых когнитивных показателей [202–204].

ВЫВОДЫ

1. Разработанные протоколы острого (72 часа) и хронического (30 дней) комбинированного стресса соответствуют критериям достоверных экспериментальных моделей, что позволяет изучать их влияние на поведение и когнитивные функции.

2. ОС способствует значительному восстановлению после стресса, нормализуя двигательную активность, исследовательское поведение и когнитивные функции.

3. Острый стресс вызывает временные и обратимые нарушения, тогда как хронический стресс приводит к более устойчивым изменениям, особенно в эмоциональной сфере. При этом в некоторых случаях хронический стресс может вызывать парадоксальный гормезис-эффект, улучшая освоение пространственных задач в сочетании с ОС.

4. Сложные когнитивные задачи (например, лабиринтные тесты) эффективно выявляют скрытые дефициты, подтверждая их информативность в оценке когнитивных функций. Кроме того, долговременное сохранение навыков обучения после ОС и сокращение латентности ответов свидетельствуют о ее положительном влиянии на пластичность мозга.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования, посвященные изучению влияния обогащенной среды на динамику восстановительных процессов после перенесенного тяжелого острого и хронического комбинированного стресса, представляют собой идеальную модель для трансляционной медицины, сочетая в себе научную строгость доклинических исследований с четкой клинической релевантностью. Этот подход особенно важен для разработки доступных методов профилактики и коррекции ПТСР, которые могли бы применяться широким кругом специалистов. На наш взгляд, исследования, посвященные данной проблеме, становятся особенно актуальными в период, когда мир испытывает глобальные человеческие катастрофы с угрожающим распространением ПТСР. В настоящей работе концептуально разрешены вопросы о дифференцированном влиянии острого и хронического стресса на закономерности изменений эмоционально-поведенческой реактивности и когнитивных функции опытных животных. Результаты наших исследований доказали, что ОС не только компенсирует стресс-индуцированные нарушения, но и потенцирует адаптационные механизмы (гормезис-эффект).

Полученные в настоящей работе научные результаты, патогенетически обосновывают принципы и рекомендации по медико-социальной реабилитации категории людей, пострадавших от множественного воздействия факторов комбинированного стресса, проявляющего себя в чрезвычайных ситуациях, то есть в условиях природных, техногенных или военных катаклизмов. Предлагаемые мероприятия, безусловно, должны иметь долгосрочный характер и включать в себя государственные программы, обеспечивающие активную социализацию этих лиц. Комплексный подход должен предполагать наиболее полное восстановление и компенсацию утраченного психофизического здоровья. В этом контексте для данной категории пострадавших, немаловажное значение, может иметь возмещение, в том числе, понесенного материального урона, а также предоставление возможности выбора региона расселения, с обеспечением занятости в привычной сфере деятельности или оказании поддержки в приобретении новых специальностей, которые могли бы обеспечить достойный уровень жизни таких людей. Это позволило бы преуменьшить риски потери (части) трудового потенциала населения государств в связи с возникновением у них хронических ПТСР, которые в свою очередь, могут быть основой для возникновения и развития многообразного спектра соматических заболеваний.

Таким образом, результаты настоящих исследований являются научным обоснованием более широкого внедрения и использования в практическом здравоохранении средовой терапии (аналогов ОС) в реабилитации лиц, перенесших тяжелые стрессовые расстройства (ПТСР, депрессия, тревожные состояния). Кроме того, полученные данные могут явиться основой для разработки новых и перспективных направлений экспериментально-

клинических исследований в области изучения молекулярно-генетических механизмов гормезиса у лиц с различными формами ПТСР.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Charlson F, Van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10194):240-248. doi:10.1016/S0140-6736(19)30934-1
2. Merriman C, Norman P, Barton J. Psychological correlates of PTSD symptoms following stroke. *Psychology, Health & Medicine*. 2007;12(5):592-602. doi:10.1080/13548500601162747
3. Маланчева Е. Факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства. *Вестник магистратуры*. 2022;(11-2 (134)):83-84.
4. Padun MA. Complex PTSD: Psychotherapy of Prolonged Traumatization. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2021;29(3):69-87. doi:10.17759/cpp.2021290306
5. Tarabrina NV, Hazhiev IS. Post-traumatic stress and protective-coping behavior among the population living in conditions of prolonged emergency. *Experimental Psychology (Russia)*. 2015;8(3):215-226. doi:10.17759/exppsy.2015080318
6. Sukiasyan SG, Soldatkin VA, Snedkov EV, Tadevosyan MYa, Kosenko VG. Combat-related posttraumatic stress disorder: the historical evolution of concept from “irritable heart syndrome” to “psycho-organic disorder.” *Z nevrologicheskoi i psichiatricheskoi nauki im SS Korsakova*. 2019;119(6):144. doi:10.17116/jnevro2019119061144
7. Maercker A, Cloitre M, Bachem R, et al. Complex post-traumatic stress disorder. *The Lancet*. 2022;400(10345):60-72. doi:10.1016/S0140-6736(22)00821-2
8. М.В. Богомолова, Т.Н. Тихомирова. Влияние обогащенной образовательной среды. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*, // 2007. Т. 4, № 3. С. 149–157.
9. Григорьян Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы пластических перестроек, вызванных обогащением среды. Влияние на обучение и память. *Нейрохимия*. 2021;38(3):205-220. doi:10.31857/S1027813321030055
10. Vasileva AV, Karavaeva TA, Radionov DS. Post-Traumatic Stress Disorder Psychotherapy - Integrating the Experience of an Emergency. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2023;31(3):47-68. doi:10.17759/cpp.2023310303
11. Lindholdt L, Labriola M, Andersen JH, Kjeldsen MMZ, Obel C, Lund T. Perceived stress among adolescents as a marker for future mental disorders: A prospective cohort study. *Scand J Public Health*. 2022;50(3):412-417. doi:10.1177/1403494821993719
12. Bartsch CJ, Nordman JC. Promises and Pitfalls of NMDA Receptor Antagonists in Treating Violent Aggression. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:938044. doi:10.3389/fnbeh.2022.938044
13. Nordman JC, Summers C, Ball K. Editorial: The impact of chronic stress on neuroplasticity and abnormal behavior. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1208351. doi:10.3389/fnbeh.2023.1208351

14. Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S41-S47. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.015
15. Mersha AG, Tollosa DN, Bagade T, Eftekhari P. A bidirectional relationship between diabetes mellitus and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2022;162:110991. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110991
16. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;13(10):1161-1169. doi:10.1038/nn.2647
17. Ressler KJ. Translating Across Circuits and Genetics Toward Progress in Fear- and Anxiety-Related Disorders. *AJP*. 2020;177(3):214-222. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20010055
18. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*. 1999;46(9):1192-1204. doi:10.1016/S0006-3223(99)00219-X
19. Bryant RA. Posttraumatic Stress Disorder. In: *The Science of Cognitive Behavioral Therapy*. Elsevier; 2017:319-336. doi:10.1016/B978-0-12-803457-6.00013-1
20. Bremner JD, Pearce B. Neurotransmitter, neurohormonal, and neuropeptid function in stress and PTSD. In: Bremner JD, ed. *Posttraumatic Stress Disorder*. 1st ed. Wiley; 2016:179-232. doi:10.1002/9781118356142.ch9
21. Wisłowska-Stanek A, Lehner M, Tomczuk F, et al. The role of the dorsal hippocampus in resistance to the development of posttraumatic stress disorder-like behaviours. *Behavioural Brain Research*. 2023;438:114185. doi:10.1016/j.bbr.2022.114185
22. Schneider BL, Ghoddoussi F, Charlton JL, et al. Increased Cortical Gamma-Aminobutyric Acid Precedes Incomplete Extinction of Conditioned Fear and Increased Hippocampal Excitatory Tone in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(17):1614-1624. doi:10.1089/neu.2015.4190
23. Graham BM, Milad MR. The Study of Fear Extinction: Implications for Anxiety Disorders. *AJP*. 2011;168(12):1255-1265. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11040557
24. Зайченко МИ, Маркевич ВА, Григорьян ГА. Реактивация и реконсолидация памяти в оборонительном и пищевом инструментальном поведении. *Усп физ наук*. 2020;51(1):87-102. doi:10.31857/S0301179820010099
25. Dbiec J, LeDoux J. The Amygdala and the Neural Pathways of Fear. In: LeDoux JE, Keane T, Shiromani P, eds. *Post-Traumatic Stress Disorder*. Humana Press; 2009:23-38. doi:10.1007/978-1-60327-329-9_2
26. Admon R, Leykin D, Lubin G, et al. Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping*. 2013;34(11):2808-2816. doi:10.1002/hbm.22100
27. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2459-2469. doi:10.1056/NEJMra1612499

28. Maren S, Quirk GJ. Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(11):844-852. doi:10.1038/nrn1535
29. Pape HC, Pare D. Plastic Synaptic Networks of the Amygdala for the Acquisition, Expression, and Extinction of Conditioned Fear. *Physiological Reviews.* 2010;90(2):419-463. doi:10.1152/physrev.00037.2009
30. Conte C, Baldi E, Bucherelli C, Di Vito R, Petri D, Traina G. Modulation of synapse-related gene expression in the cerebellum and prefrontal cortex of rats subjected to the contextual fear conditioning paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory.* 2023;203:107776. doi:10.1016/j.nlm.2023.107776
31. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2019;102:139-152. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
32. Wang HT, Huang FL, Hu ZL, et al. Early-Life Social Isolation-Induced Depressive-Like Behavior in Rats Results in Microglial Activation and Neuronal Histone Methylation that Are Mitigated by Minocycline. *Neurotox Res.* 2017;31(4):505-520. doi:10.1007/s12640-016-9696-3
33. Karen C, Rajan KE. Social Behaviour and Epigenetic Status in Adolescent and Adult Rats: The Contribution of Early-Life Stressful Social Experience. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(3):371-385. doi:10.1007/s10571-019-00655-x
34. Rahman MF, McGowan PO. Cell-type-specific epigenetic effects of early life stress on the brain. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):326. doi:10.1038/s41398-022-02076-9
35. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-348. doi:10.1038/nm.2270
36. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology.* 2010;52(7):671-690. doi:10.1002/dev.20494
37. Aniol V, Manolova A, Gulyaeva N. Early Life Events and Maturation of the Dentate Gyrus: Implications for Neurons and Glial Cells. *IJMS.* 2022;23(8):4261. doi:10.3390/ijms23084261
38. Viana Borges J, Souza de Freitas B, Antoniazzi V, et al. Social isolation and social support at adulthood affect epigenetic mechanisms, brain-derived neurotrophic factor levels and behavior of chronically stressed rats. *Behavioural Brain Research.* 2019;366:36-44. doi:10.1016/j.bbr.2019.03.025
39. Rostami S, Haghparast A, Fayazmilani R. The downstream effects of forced exercise training and voluntary physical activity in an enriched environment on hippocampal plasticity in preadolescent rats. *Brain Research.* 2021;1759:147373. doi:10.1016/j.brainres.2021.147373
40. Katrinli S, Zheng Y, Gautam A, et al. PTSD is associated with increased DNA methylation across regions of HLA-DPB1 and SPATC1L. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2021;91:429-436. doi:10.1016/j.bbi.2020.10.023

41. Tchessalova D, Tronson NC. Memory deficits in males and females long after subchronic immune challenge. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2019;158:60-72. doi:10.1016/j.nlm.2019.01.003
42. Брошевицкая НД, Павлова ИВ, Зайченко МИ, Онуфриев МВ, Моисеева ЮВ, Григорьян ГА. Половые различия в оборонительном поведении взрослых крыс в ответ на ранний нейровоспалительный стресс. *Ж высш нерв деят-сти*. 2020;70(2):259-276. doi:10.31857/S0044467720020057
43. Mottahedin A, Ardalan M, Chumak T, Riebe I, Ek J, Mallard C. Effect of Neuroinflammation on Synaptic Organization and Function in the Developing Brain: Implications for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:190. doi:10.3389/fncel.2017.00190
44. Кудряшова И, Степаничев М, Гуляева Н. Неонатальный провоспалительный стресс и созревание межклеточной коммуникации в гиппокампе. *Журнал высшей нервной деятельности им ИП Павлова*. 2019;69(6):680-699.
45. Bravo-Tobar ID, Fernández P, Sáez JC, Dagnino-Subiabre A. Long-term effects of stress resilience: Hippocampal neuroinflammation and behavioral approach in male rats. *J Neurosci Res*. 2021;99(10):2493-2510. doi:10.1002/jnr.24902
46. Syafrita Y, Amir D, Susanti R, Fadhilah I. Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression. *Dementia & Neuropsychologia*. 2020;14:41-46.
47. Elsayed WM, Abdel-Gawad EHA, Mesallam DI, El-Serafy TS. The relationship between oxidative stress and acute ischemic stroke severity and functional outcome. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;56:1-6.
48. Haritha B, Sangeetha B. Malondialdehyde levels in ischemic stroke. *IOSRJDMS*. 2020;19(5):36-41.
49. Gildikov D. Oxidative stress in animals: a pathophysiological's view. *Russian veterinary journal*. 2020;2020(4):10-18. doi:10.32416/2500-4379-2020-4-10-18
50. Jelinek M, Jurajda M, Duris K. Oxidative Stress in the Brain: Basic Concepts and Treatment Strategies in Stroke. *Antioxidants*. 2021;10(12):1886. doi:10.3390/antiox10121886
51. Del Casale A, Ferracuti S, Barbetti AS, et al. Grey Matter Volume Reductions of the Left Hippocampus and Amygdala in PTSD: A Coordinate-Based Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Neuropsychobiology*. 2022;81(4):257-264. doi:10.1159/000522003
52. Phillips RD, De Bellis MD, Brumback T, et al. Volumetric trajectories of hippocampal subfields and amygdala nuclei influenced by adolescent alcohol use and lifetime trauma. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):154. doi:10.1038/s41398-021-01275-0
53. VanTieghem M, Korom M, Flannery J, et al. Longitudinal changes in amygdala, hippocampus and cortisol development following early caregiving adversity. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2021;48:100916.
54. Zhang L, Lu L, Bu X, et al. Alterations in hippocampal subfield and amygdala subregion volumes in posttraumatic subjects with and without posttraumatic stress disorder. *Human brain mapping*. 2021;42(7):2147-2158.

55. Prajapati SK, Krishnamurthy S. Development and treatment of cognitive inflexibility in sub-chronic stress–re-stress (SRS) model of PTSD. *Pharmacol Rep.* 2021;73(2):464-479. doi:10.1007/s43440-020-00198-9
56. Ben-Zion Z, Fine NB, Keynan NJ, et al. Neurobehavioral moderators of post-traumatic stress disorder (PTSD) trajectories: study protocol of a prospective MRI study of recent trauma survivors. *European journal of psychotraumatology.* 2019;10(1):1683941.
57. Kirby ED, Friedman AR, Covarrubias D, et al. Basolateral amygdala regulation of adult hippocampal neurogenesis and fear-related activation of newborn neurons. *Mol Psychiatry.* 2012;17(5):527-536. doi:10.1038/mp.2011.71
58. Torrisi SA, Lavanco G, Maurel OM, et al. A novel arousal-based individual screening reveals susceptibility and resilience to PTSD-like phenotypes in mice. *Neurobiology of Stress.* 2021;14:100286. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100286
59. Ben-Zion Z, Fine NB, Keynan NJ, et al. Neurobehavioral moderators of post-traumatic stress disorder (PTSD) trajectories: study protocol of a prospective MRI study of recent trauma survivors. *European Journal of Psychotraumatology.* 2019;10(1):1683941. doi:10.1080/20008198.2019.1683941
60. Ben-Zion Z, Shany O, Admon R, et al. Neural responsivity to reward versus punishment shortly after trauma predicts long-term development of posttraumatic stress symptoms. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging.* 2022;7(2):150-161.
61. Koch SBJ, Van Ast VA, Kaldewaij R, et al. Larger dentate gyrus volume as predisposing resilience factor for the development of trauma-related symptoms. *Neuropsychopharmacol.* 2021;46(7):1283-1292. doi:10.1038/s41386-020-00947-7
62. Dopfel D, Perez PD, Verbitsky A, et al. Individual variability in behavior and functional networks predicts vulnerability using an animal model of PTSD. *Nat Commun.* 2019;10(1):2372. doi:10.1038/s41467-019-09926-z
63. Yehuda R. Risk and Resilience in Posttraumatic Stress Disorder. Published online 2004.
64. Yehuda R. Neuroendocrine alterations in PTSD. *European Neuropsychopharmacology.* 2001;6:80. doi:10.1016/0924-977X(96)87671-1
65. Sukiasyan S. Представления о патогенезе ПТСР (обзор концепций). In: ; 2015:301-336.
66. Кондашевская МВ. Сравнительный анализ гормональных и поведенческих изменений в моделях посттравматического стрессового расстройства и остром стрессе. *Российский физиологический журнал им ИМ Сеченова.* 2019;105(7):879-887.
67. Lapshin MS, Kondashevskaya MV, Epishev VV, Patochkina NA. Pathogenesis of Post-Traumatic Stress Disorder, Therapeutic Targets. *Uspehi fiziologičeskikh nauk.* 2023;54(1):55-69. doi:10.31857/S0301179823010058
68. Li H, Su P, Lai TKY, et al. The glucocorticoid receptor–FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Investigation.* 2020;130(2):877-889. doi:10.1172/JCI130363

69. Albayrak ZS, Vaz A, Bordes J, et al. Translational models of stress and resilience: An applied neuroscience methodology review. *Neuroscience Applied*. 2024;3:104064. doi:10.1016/j.nsa.2024.104064
70. Rasmusson AM, Pineles SL. Neurotransmitter, Peptide, and Steroid Hormone Abnormalities in PTSD: Biological Endophenotypes Relevant to Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(7):52. doi:10.1007/s11920-018-0908-9
71. Du J, Zhu M, Bao H, et al. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;56(15):2560-2578. doi:10.1080/10408398.2013.876960
72. Barroca NCB, Della Santa G, Suchecki D, García-Cairasco N, Umeoka EH de L. Challenges in the use of animal models and perspectives for a translational view of stress and psychopathologies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;140:104771. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104771
73. Jaggi AS, Bhatia N, Kumar N, Singh N, Anand P, Dhawan R. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol Sci*. 2011;32(6):993-1005. doi:10.1007/s10072-011-0770-6
74. Koert A, Ploeger A, Bockting CLH, et al. The social instability stress paradigm in rat and mouse: A systematic review of protocols, limitations, and recommendations. *Neurobiology of Stress*. 2021;15:100410. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100410
75. Patel D, Kas MJ, Chattarji S, Buwalda B. Rodent models of social stress and neuronal plasticity: Relevance to depressive-like disorders. *Behavioural Brain Research*. 2019;369:111900. doi:10.1016/j.bbr.2019.111900
76. Cohen H, Zohar J. An Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder: The Use of Cut-Off Behavioral Criteria. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1032(1):167-178. doi:10.1196/annals.1314.014
77. Tseilikman V, Dremencov E, Maslennikova E, et al. Post-Traumatic Stress Disorder Chronification via Monoaminooxidase and Cortisol Metabolism. *Horm Metab Res*. 2019;51(09):618-622. doi:10.1055/a-0975-9268
78. Zhu Y, Zhang L, Zhou X, Li C, Yang D. The impact of social distancing during COVID-19: A conditional process model of negative emotions, alienation, affective disorders, and post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2021;281:131-137. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.004
79. Locci A, Pinna G. Social isolation as a promising animal model of PTSD comorbid suicide: neurosteroids and cannabinoids as possible treatment options. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2019;92:243-259.
80. Locci A, Pinna G. Stimulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α by N-palmitoylethanolamine engages allopregnanolone biosynthesis to modulate emotional behavior. *Biological psychiatry*. 2019;85(12):1036-1045.
81. Matrisciano F, Pinna G. PPAR- α Hypermethylation in the Hippocampus of Mice Exposed to Social Isolation Stress Is Associated with Enhanced Neuroinflammation and Aggressive Behavior. *IJMS*. 2021;22(19):10678. doi:10.3390/ijms221910678

82. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):132. doi:10.1038/s41398-020-0806-x
83. Bilash SM, Bilash VP, Koptev MM, et al. Stress-protected effect of torasemide in acute immobilization stress in Rats. Published online 2021.
84. Prokudina ES, Maslov LN, Naryzhnaya NV, et al. The role of the autonomic nervous system in stress cardiomyopathy. *Bull sib med*. 2021;20(3):88-94. doi:10.20538/1682-0363-2021-3-88-94
85. Торопова КА, Ивашкина ОИ, Анохин КВ. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. *Журнал высшей нервной деятельности им И П Павлова*. Published online 2021. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:244081730>
86. Daws SE, Jamieson S, De Nijs L, et al. MicroRNA regulation of persistent stress-enhanced memory: This article has been corrected since Advance Online Publication and a correction is also printed in this issue. *Mol Psychiatry*. 2020;25(5):965-976. doi:10.1038/s41380-019-0432-2
87. Albrecht A, Ben-Yishay E, Richter-Levin G. Behavioral profiling reveals an enhancement of dentate gyrus paired pulse inhibition in a rat model of PTSD. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2021;111:103601. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2021.103601>
88. Li Y, Dong Y, Yang L, et al. Transcranial photobiomodulation prevents PTSD-like comorbidities in rats experiencing underwater trauma. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):270. doi:10.1038/s41398-021-01389-5
89. Campos-Cardoso R, Godoy LD, Lazarini-Lopes W, et al. Exploring the light/dark box test: Protocols and implications for neuroscience research. *Journal of Neuroscience Methods*. 2023;384:109748. doi:10.1016/j.jneumeth.2022.109748
90. Figueiredo Cerqueira MMD, Castro MML, Vieira AA, et al. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*. 2023;9(4):e14522. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14522
91. Santana-Santana M, Bayascas JR, Giménez-Llort L. Sex-Dependent Signatures, Time Frames and Longitudinal Fine-Tuning of the Marble Burying Test in Normal and AD-Pathological Aging Mice. *Biomedicines*. 2021;9(8):994. doi:10.3390/biomedicines9080994
92. Rusch E, Bovi MF, Martinelli EC, et al. Effects of Three Consecutive Days of Morphine or Methadone Administration on Analgesia and Open-Field Activity in Mice with Ehrlich Carcinoma. *j am assoc lab anim sci*. 2021;60(3):349-356. doi:10.30802/AALAS-JAALAS-20-000053
93. Levy DR, Hunter N, Lin S, et al. Mouse spontaneous behavior reflects individual variation rather than estrous state. *Current Biology*. 2023;33(7):1358-1364.e4. doi:10.1016/j.cub.2023.02.035
94. Chernyuk DP, Bol'shakova AV, Vlasova OL, Bezprozvanny IB. Possibilities and Prospects of the Behavioral Test "Morris Water Maze." *J Evol Biochem Phys*. 2021;57(2):289-303. doi:10.1134/S0022093021020113

95. Kohler J, Mei J, Banneke S, Winter Y, Endres M, Emmrich JV. Assessing spatial learning and memory in mice: Classic radial maze versus a new animal-friendly automated radial maze allowing free access and not requiring food deprivation. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:1013624. doi:10.3389/fnbeh.2022.1013624
96. d'Isa R, Comi G, Leocani L. Apparatus design and behavioural testing protocol for the evaluation of spatial working memory in mice through the spontaneous alternation T-maze. *Sci Rep.* 2021;11(1):21177. doi:10.1038/s41598-021-00402-7
97. Cleal M, Fontana BD, Ranson DC, et al. The Free-movement pattern Y-maze: A cross-species measure of working memory and executive function. *Behav Res.* 2021;53(2):536-557. doi:10.3758/s13428-020-01452-x
98. Rodríguez Peris L, Scheuber MI, Shan H, Braun M, Schwab ME. Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. *Behavioural Brain Research.* 2024;458:114730. doi:10.1016/j.bbr.2023.114730
99. Rein B, Ma K, Yan Z. A standardized social preference protocol for measuring social deficits in mouse models of autism. *Nat Protoc.* 2020;15(10):3464-3477. doi:10.1038/s41596-020-0382-9
100. Bafana S. Exploring Novel Object Recognition and Spontaneous Location Recognition Machine Learning Analysis Techniques in Alzheimer's Mice. Published online 2023. doi:10.48550/ARXIV.2312.06914
101. Harlow H, Uehling H, Maslow A. Comparative behavior of primates. I. Delayed reaction tests on primates from the lemur to the orang-outan. *Journal of Comparative Psychology.* 1932;13(3):313.
102. Harlow HF. Studies in Discrimination Learning By Monkeys: III. Factors Influencing The Facility Of Solution Of Discrimination Problems By Rhesus Monkeys. *The Journal of General Psychology.* 1945;32(2):213-227. doi:10.1080/00221309.1945.10544728
103. Harlow HF. Analysis of discrimination learning by monkeys. *Journal of Experimental Psychology.* 1950;40(1):26.
104. Hebb DO. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory.* 1. issued in paperback. Routledge; 2012.
105. Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *J of Comparative Neurology.* 1964;123(1):111-119. doi:10.1002/cne.901230110
106. Diamond MC, Rosenzweig MR, Bennett EL, Lindner B, Lyon L. Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. *J Neurobiol.* 1972;3(1):47-64. doi:10.1002/neu.480030105
107. Bennett E, Rosenzweig M, Diamond M, Morimoto H, Hebert M. Effects of successive environments on brain measures☆. *Physiology & Behavior.* 1974;12(4):621-631. doi:10.1016/0031-9384(74)90212-1
108. Uylings HBM, Kuypers K, Diamond MC, Veltman WAM. Effects of differential environments on plasticity of dendrites of cortical pyramidal neurons in adult rats. *Experimental Neurology.* 1978;62(3):658-677. doi:10.1016/0014-4886(78)90276-5
109. Loehlin JC. Partitioning environmental and genetic contributions to behavioral development. *American Psychologist.* 1989;44(10):1285.

110. Lykken DT, Bouchard Jr TJ, McGue M, Tellegen A. Heritability of interests: a twin study. *Journal of applied psychology*. 1993;78(4):649.
111. Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry and anatomy: A replication and extension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1962;55(4):429-437. doi:10.1037/h0041137
112. Bibollet-Bahena O, Tissier S, Ho-Tran S, Rojewski A, Casanova C. Enriched environment exposure during development positively impacts the structure and function of the visual cortex in mice. *Sci Rep*. 2023;13(1):7020. doi:10.1038/s41598-023-33951-0
113. Van Der Geest JN, Spoor M, Frens MA. Environmental Enrichment Improves Vestibular Oculomotor Learning in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:676416. doi:10.3389/fnbeh.2021.676416
114. Flores-Gutiérrez E, Cabrera-Muñoz EA, Vega-Rivera NM, Ortiz-López L, Ramírez-Rodríguez GB. Exposure to Patterned Auditory Stimuli during Acute Stress Prevents Despair-Like Behavior in Adult Mice That Were Previously Housed in an Enriched Environment in Combination with Auditory Stimuli. *Neural Plasticity*. 2018;2018:1-14. doi:10.1155/2018/8205245
115. Zhan Y, Li MZ, Yang L, et al. The three-phase enriched environment paradigm promotes neurovascular restorative and prevents learning impairment after ischemic stroke in rats. *Neurobiology of Disease*. 2020;146:105091. doi:10.1016/j.nbd.2020.105091
116. Zhang Y, Xu D, Qi H, et al. Enriched environment promotes post-stroke neurogenesis through NF- κ B-mediated secretion of IL-17A from astrocytes. *Brain Research*. 2018;1687:20-31. doi:10.1016/j.brainres.2018.02.030
117. Deng YH, Dong LL, Zhang YJ, Zhao XM, He HY. Enriched environment boosts the post-stroke recovery of neurological function by promoting autophagy. *Neural Regen Res*. 2021;16(5):813. doi:10.4103/1673-5374.297084
118. Shixing X, Xueyan H, Yuan R, Wei T, Wei W. Enriched environment can reverse chronic sleep deprivation-induced damage to cellular plasticity in the dentate gyrus of the hippocampus. *Translational Neuroscience*. 2023;14(1):20220280. doi:10.1515/tnsci-2022-0280
119. Wang H, Xu X, Xu X, Gao J, Zhang T. Enriched Environment and Social Isolation Affect Cognition Ability via Altering Excitatory and Inhibitory Synaptic Density in Mice Hippocampus. *Neurochem Res*. 2020;45(10):2417-2432. doi:10.1007/s11064-020-03102-2
120. Wu XM, Ji MH, Yin XY, et al. Reduced inhibition underlies early life LPS exposure induced-cognitive impairment: Prevention by environmental enrichment. *Int Immunopharmacol*. 2022;108:108724. doi:10.1016/j.intimp.2022.108724
121. Vinogradova AV, Smirnova PA, Yakovchuk ZY, Tuchina OP. The role of physical activity in the processes of neurogenesis in the hippocampus. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2022;20(4):22-27. doi:10.29296/24999490-2022-04-04

122. Vinogradova A, Sysova M, Smirnova P, et al. Enriched Environment Induces Sex-Specific Changes in the Adult Neurogenesis, Cytokine and miRNA Expression in Rat Hippocampus. *Biomedicines*. 2023;11(5). doi:10.3390/biomedicines11051341
123. Réus GZ, Abitante MS, Manosso LM, et al. Environmental Enrichment Rescues Oxidative Stress and Behavioral Impairments Induced by Maternal Care Deprivation: Sex- and Developmental-Dependent Differences. *Mol Neurobiol*. 2023;60(12):6757-6773. doi:10.1007/s12035-021-02588-3
124. Borba LA, Broseghini LDR, Manosso LM, et al. Environmental enrichment improves lifelong persistent behavioral and epigenetic changes induced by early-life stress. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;138:107-116. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.04.008
125. Huang H, Wang Q, Guan X, et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: A comparison between different periods. *Behavioural Brain Research*. 2021;411:113389. doi:10.1016/j.bbr.2021.113389
126. Zaichenko MI, Sidorina VV, Grigoryan GA. The influence of enriched environment on learning and memory in the Morris water maze in rats with acute and chronic pro-inflammatory stress. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni IP Pavlova*. 2024;74(5):621-631. doi:10.31857/S0044467724050061
127. Landolfo E, Cutuli D, Decandia D, Balsamo F, Petrosini L, Gelfo F. Environmental Enrichment Protects against Neurotoxic Effects of Lipopolysaccharide: A Comprehensive Overview. *IJMS*. 2023;24(6):5404. doi:10.3390/ijms24065404
128. Corredor K, Duran JM, Herrera-Isaza L, et al. Behavioral effects of environmental enrichment on male and female wistar rats with early life stress experiences. *Frontiers in Physiology*. 2022;13. doi:10.3389/fphys.2022.837661
129. Zhang X, Yuan M, Yang S, et al. Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment and inhibits neuroinflammation and oxidative stress by activating Nrf2-ARE pathway. *International Journal of Neuroscience*. 2021;131(7):641-649.
130. Xu H, Li B, Li L, et al. Environmental enrichment mitigates PTSD-like behaviors in adult male rats exposed to early life stress by regulating histone acetylation in the hippocampus and amygdala. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;155:120-136. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.067
131. Tapias V, Moschonas EH, Bondi CO, et al. Environmental enrichment improves traumatic brain injury-induced behavioral phenotype and associated neurodegenerative process. *Experimental neurology*. 2022;357:114204.
132. Hosseini L, Sadigh-Eteghad S, Farajdokht F, et al. Synergistic effects of combined therapy with cerebrolysin and enriched environment on anxiety-like behavior and spatial cognitive deficits in posttraumatic stress disorder-like mouse model. *Behavioural Pharmacology*. 2023;34(4):197-205.
133. Malone SG, Shaykin JD, Stairs DJ, Bardo MT. Neurobehavioral effects of environmental enrichment and drug abuse vulnerability: An updated review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2022;221:173471. doi:10.1016/j.pbb.2022.173471

134. Manosso LM, Broseghini LDR, Campos JMB, et al. Beneficial effects and neurobiological aspects of environmental enrichment associated to major depressive disorder and autism spectrum disorder. *Brain Research Bulletin*. 2022;190:152-167. doi:10.1016/j.brainresbull.2022.09.024
135. Barroca NCB, Della Santa G, Suchecki D, García-Cairasco N, Umeoka EH de L. Challenges in the use of animal models and perspectives for a translational view of stress and psychopathologies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;140:104771. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104771
136. Belyakov VI, Gromova DS, Popova NR, Myakisheva UV. Modern methods for studying rodent behavior in model biomedical studies (Problem review). *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(4). doi:10.51871/2588-0500_2022_06_04_1
137. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. Published online 2002. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23118943&ysclid=maqeysksqo320536560>
138. Sneddon LU, Halsey LG, Bury NR. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *Journal of Experimental Biology*. 2017;220(17):3007-3016. doi:10.1242/jeb.147058
139. Maestri E. The 3Rs Principle in Animal Experimentation: A Legal Review of the State of the Art in Europe and the Case in Italy. *BioTech*. 2021;10(2):9. doi:10.3390/biotech10020009
140. Whitaker AM, Gilpin NW, Edwards S. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behavioural Pharmacology*. 2014;25(5 and 6):398-409. doi:10.1097/FBP.0000000000000069
141. Dirven BCJ, Negwer M, Botan A, et al. The Neural Blueprint of Stress Susceptibility: Brain-wide neuronal activity associated with the consequences of stress. Published online September 27, 2024. doi:10.1101/2024.09.27.615412
142. Tyurenkov IN, Bagmetova VV, Chernysheva YuV, Borodin DD. A Depressive State in Rats in Chronic Combined Stress Induced by Combined Stresses of Different Modalities. *Neurosci Behav Physiol*. 2015;45(5):542-549. doi:10.1007/s11055-015-0108-6
143. Hutchinson KM, McLaughlin KJ, Wright RL, et al. Environmental enrichment protects against the effects of chronic stress on cognitive and morphological measures of hippocampal integrity. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2012;97(2):250-260. doi:10.1016/j.nlm.2012.01.003
144. Abraham WC, Mason-Parker SE, Irvine GI, Logan B, Gill AI. Induction and activity-dependent reversal of persistent LTP and LTD in lateral perforant path synapses in vivo. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2006;86(1):82-90. doi:10.1016/j.nlm.2005.12.007
145. Guven EB, Pranic NM, Unal G. The differential effects of brief environmental enrichment following social isolation in rats. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2022;22(4):818-832. doi:10.3758/s13415-022-00989-y
146. Xu H, Li B, Li L, et al. Environmental enrichment mitigates PTSD-like behaviors in adult male rats exposed to early life stress by regulating histone

- acetylation in the hippocampus and amygdala. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;155:120-136. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.07.067
147. Shilpa BM, Bhagya V, Harish G, Bharath MS, Rao BS. Environmental enrichment ameliorates chronic immobilisation stress-induced spatial learning deficits and restores the expression of BDNF, VEGF, GFAP and glucocorticoid receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;76:88-100. doi:https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.025
148. Brand J, McDonald SJ, Gawryluk JR, Christie BR, Shultz SR. Stress and traumatic brain injury: An inherent bi-directional relationship with temporal and synergistic complexities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023;151:105242. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105242
149. Wei J, Zhong P, Qin L, Tan T, Yan Z. Chemicogenetic Restoration of the Prefrontal Cortex to Amygdala Pathway Ameliorates Stress-Induced Deficits. *Cerebral Cortex*. 2018;28(6). doi:10.1093/cercor/bhx104
150. Chakraborty P, Chattarji S. Timing is everything: differential effects of chronic stress on fear extinction. *Psychopharmacology*. 2019;236(1):73-86. doi:10.1007/s00213-018-5053-y
151. Molteni R, Calabrese F, Cattaneo A, et al. Acute Stress Responsiveness of the Neurotrophin BDNF in the Rat Hippocampus is Modulated by Chronic Treatment with the Antidepressant Duloxetine. *Neuropsychopharmacol*. 2009;34(6):1523-1532. doi:10.1038/npp.2008.208
152. Zoladz PR, Diamond DM. Predator-based psychosocial stress animal model of PTSD: Preclinical assessment of traumatic stress at cognitive, hormonal, pharmacological, cardiovascular and epigenetic levels of analysis. *Experimental Neurology*. 2016;284:211-219. doi:10.1016/j.expneurol.2016.06.003
153. Clarke J, Langdon KD, Corbett D. Early Poststroke Experience Differentially Alters Periinfarct Layer II and III Cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(4):630-637. doi:10.1038/jcbfm.2013.237
154. Li J, Li X, Liu H, et al. Effects of music stimulus on behavior response, cortisol level, and horizontal immunity of growing pigs. *Journal of Animal Science*. 2021;99(5):skab043. doi:10.1093/jas/skab043
155. Walsh RN, Cummins RA. Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes. *Psychological Bulletin*. 1975;82(6):986-1000. doi:10.1037/0033-2909.82.6.986
156. Kempermann G. Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(4):235-245. doi:10.1038/s41583-019-0120-x
157. Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 1934;18(3):385-403. doi:10.1037/h0071444
158. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*. 1988;31(1):47-59. doi:10.1016/0166-4328(88)90157-X

159. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *International Journal of Nursing Studies*. 2015;52(1):5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
160. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(3):216-222.
161. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. In: *Fear and Anxiety*. Routledge; 2013:22-34.
162. Karam EG, Friedman MJ, Hill ED, et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. *Depression and anxiety*. 2014;31(2):130-142.
163. Brady KT, McCauley JL, Back SE. The Comorbidity of Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) and Substance Use Disorders. In: el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M, Baldacchino AM, eds. *Textbook of Addiction Treatment*. Springer International Publishing; 2021:1327-1339. doi:10.1007/978-3-030-36391-8_93
164. Rosen V, Ortiz NF, Nemeroff CB. Double Trouble: Treatment Considerations for Patients with Comorbid PTSD and Depression. *Curr Treat Options Psych*. 2020;7(3):258-274. doi:10.1007/s40501-020-00213-z
165. Fischer S, Ali N, Feneberg AC, Mewes R, Nater UM. Does childhood trauma impact daily psychobiological stress in somatic symptom disorder? An ambulatory assessment study. *Front Psychiatry*. 2022;13:954051. doi:10.3389/fpsy.2022.954051
166. Orzechowska A, Maruszewska P, Gałęcki P. Cognitive Behavioral Therapy of Patients with Somatic Symptoms—Diagnostic and Therapeutic Difficulties. *JCM*. 2021;10(14):3159. doi:10.3390/jcm10143159
167. Lunkenheimer F, Garatva P, Steubl L, Baumeister H. Prevalence and incidence of post-traumatic stress disorder and symptoms in people with chronic somatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1107144. doi:10.3389/fpsy.2023.1107144
168. Al-Delaimy WK, Ramanathan V, Sánchez Sorondo M, eds. *Health of People, Health of Planet and Our Responsibility: Climate Change, Air Pollution and Health*. Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-31125-4
169. Lynch RJ. The cost of professional helping in higher education. *New Drctns for Student Srvcs*. 2022;2022(177):69-80. doi:10.1002/ss.20416
170. Nester MS, Hawkins SL, Brand BL. Barriers to accessing and continuing mental health treatment among individuals with dissociative symptoms. *European Journal of Psychotraumatology*. 2022;13(1):2031594. doi:10.1080/20008198.2022.2031594
171. Saladino V, Auriemma V, Campinoti V. Healthcare Professionals, Post-traumatic Stress Disorder, and COVID-19: A Review of the Literature. *Front Psychiatry*. 2022;12:795221. doi:10.3389/fpsy.2021.795221
172. Price K, Nelson BD, Macias-Konstantopoulos WL. Understanding Health Care Access Disparities Among Human Trafficking Survivors: Profiles of Health Care

- Experiences, Access, and Engagement. *J Interpers Violence*. 2021;36(21-22):NP11780-NP11799. doi:10.1177/0886260519889934
173. Naushad VA, Bierens JJ, Nishan KP, et al. A Systematic Review of the Impact of Disaster on the Mental Health of Medical Responders. *Prehosp Disaster med*. 2019;34(6):632-643. doi:10.1017/S1049023X19004874
174. Maral P. Risk Factors of Posttraumatic Stress Disorder That Arises From an Earthquake Disaster. 2019;(4).
175. Vasileva AV, Karavaeva TA, Radionov DS. Post-Traumatic Stress Disorder Psychotherapy - Integrating the Experience of an Emergency. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2023;31(3):47-68. doi:10.17759/cpp.2023310303
176. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):132. doi:10.1038/s41398-020-0806-x
177. Торопова КА, Ивашкина ОИ, Анохин КВ. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. *Ж высш нерв деят-сти*. 2021;71(6):735-759. doi:10.31857/S0044467721060113
178. Belyakov VI, Gromova DS, Popova NR, Myakisheva UV. MODERN METHODS FOR STUDYING RODENT BEHAVIOR IN MODEL BIOMEDICAL STUDIES (PROBLEM REVIEW). *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(4). doi:10.51871/2588-0500_2022_06_04_1
179. Becker M, Pinhasov A, Ornoy A. Animal Models of Depression: What Can They Teach Us about the Human Disease? *Diagnostics*. 2021;11(1):123. doi:10.3390/diagnostics11010123
180. Zhu LJ, Liu MY, Li H, et al. The Different Roles of Glucocorticoids in the Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity. Homberg J, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97689. doi:10.1371/journal.pone.0097689
181. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726. doi:10.3390/cells12232726
182. Liu H, Huang X, Xu J, et al. Dissection of the relationship between anxiety and stereotyped self-grooming using the Shank3B mutant autistic model, acute stress model and chronic pain model. *Neurobiology of Stress*. 2021;15:100417. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100417
183. Rojas-Carvajal M, Sequeira-Cordero A, Brenes JC. Neurobehavioral Effects of Restricted and Unpredictable Environmental Enrichment in Rats. *Front Pharmacol*. 2020;11:674. doi:10.3389/fphar.2020.00674
184. Brenes JC, Fornaguera J, Sequeira-Cordero A. Environmental Enrichment and Physical Exercise Attenuate the Depressive-Like Effects Induced by Social Isolation Stress in Rats. *Front Pharmacol*. 2020;11:804. doi:10.3389/fphar.2020.00804
185. Knauff K, Waldron A, Mathur M, Kalia V. Perceived chronic stress influences the effect of acute stress on cognitive flexibility. *Sci Rep*. 2021;11(1):23629. doi:10.1038/s41598-021-03101-5

186. Pryce CR, Feldon J. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003;27(1-2):57-71. doi:10.1016/S0149-7634(03)00009-5
187. Quillfeldt JA. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. In: Andersen ML, Tufik S, eds. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer International Publishing; 2016:271-311. doi:10.1007/978-3-319-11578-8_17
188. Roysommuti S, Wyss JM. Brain-Derived Neurotrophic Factor Potentiates Entorhinal-Dentate but not Hippocampus CA1 Pathway in Adult Male Rats: A Mechanism of Taurine-Modulated BDNF on Learning and Memory. In: Schaffer SW, El Idrissi A, Murakami S, eds. *Taurine 12*. Vol 1370. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2022:369-379. doi:10.1007/978-3-030-93337-1_35
189. Schmidt MV, Scharf SH, Liebl C, et al. A novel chronic social stress paradigm in female mice. *Hormones and Behavior*. 2010;57(4-5):415-420. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.01.010
190. Crofton EJ, Zhang Y, Green TA. Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;49:19-31. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.11.017
191. Van Der Kooij MA, Jene T, Treccani G, et al. Chronic social stress-induced hyperglycemia in mice couples individual stress susceptibility to impaired spatial memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(43). doi:10.1073/pnas.1804412115
192. Leake J, Zinn R, Corbit LH, Fanselow MS, Vissel B. Engram Size Varies with Learning and Reflects Memory Content and Precision. *J Neurosci*. 2021;41(18):4120-4130. doi:10.1523/JNEUROSCI.2786-20.2021
193. Furman O, Tsoory M, Chen A. Differential chronic social stress models in male and female mice. *Eur J of Neuroscience*. 2022;55(9-10):2777-2793. doi:10.1111/ejn.15481
194. Gellner AK, Voelter J, Schmidt U, et al. Molecular and neurocircuitry mechanisms of social avoidance. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(4):1163-1189. doi:10.1007/s00018-020-03649-x
195. Carboni L. Peripheral Biomarkers in Animal Models of Major Depressive Disorder. *Disease Markers*. 2013;35:33-41. doi:10.1155/2013/284543
196. McEwen BS. Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism*. 2015;64(3):S2-S10. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.029
197. Zajac MS, Pang TYC, Wong N, et al. Wheel running and environmental enrichment differentially modify exon-specific BDNF expression in the hippocampus of wild-type and pre-motor symptomatic male and female Huntington's disease mice. *Hippocampus*. 2010;20(5):621-636. doi:10.1002/hipo.20658
198. Novati A, Nguyen HP, Schulze-Hentrich J. Environmental stimulation in Huntington disease patients and animal models. *Neurobiology of Disease*. 2022;171:105725. doi:10.1016/j.nbd.2022.105725
199. Cordner ZA, Marshall-Thomas I, Boersma GJ, Lee RS, Potash JB, Tamashiro KKK. Fluoxetine and environmental enrichment similarly reverse chronic social stress-

- related depression- and anxiety-like behavior, but have differential effects on amygdala gene expression. *Neurobiology of Stress*. 2021;15:100392. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100392
200. Alves-dos-Santos L, Resende LDS, Chiavegatto S. Susceptibility and resilience to chronic social defeat stress in adolescent male mice: No correlation between social avoidance and sucrose preference. *Neurobiology of Stress*. 2020;12:100221. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100221
201. Venzala E, García-García AL, Elizalde N, Tordera RM. Social vs. environmental stress models of depression from a behavioural and neurochemical approach. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(7):697-708. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.05.010
202. Kim SA, Lee YM, Choi JY, Jacobs DR, Lee DH. Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures. *Environmental Pollution*. 2018;233:725-734. doi:10.1016/j.envpol.2017.10.124
203. Kyriazis M, ed. *Frontiers in Aging Science*. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS; 2016. doi:10.2174/97816810833531160101
204. Erofeeva EA, Gelashvili DB, Rozenberg GS. The Modern Concept of Hormesis: Overview of the Issue and Significance for Ecology. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2023;143(6):553-564. doi:10.31857/S0042132423060030

ПРИЛОЖЕНИЕ А



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ
Локальды Биотикалық комитеті

Решение ЛКБ НАО МУА №17

Заседание № 17

Дата 26.11.2024 г.

Название протокола: Влияние обогащенной среды обитания на показатели условно-рефлекторной деятельности экспериментальных животных, переносших комбинированный стресс					
Основной исследователь:		Сапанова Марианна Айтугановна, магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский Университет Астана» НАО «Медицинский университет Астана»			
Рассмотренные элементы		Приложены ✓	Не приложены		
Первичное рассмотрение					
Решение:		Одобрено с рекомендациями			
№	Голосование членов ЛКБ	решение			
		О	Рек	ПР	НР
1	Рахметова Венера Саметовна		✓		
2	Камалбекова Гульнара Маратовна		✓		
3	Жусупова Гульзира Кенжеевна		✓		
4	Дербисалина Гульмира Ахмадиновна		✓		
5	Фурсов Роман Александрович		✓		
6	Мукатова Ирина Юрьевна		✓		
7	Базарова Анна Викентьевна				
8	Сливкина Наталья Владимировна		✓		
9	Жусупова Гульнара Даргеровна		✓		
10	Базарова Гульмира Сеиловна		✓		
11	Курмалаев Азамат Сыйнович				
12	Долгов Алексей Алексеевич				
13	Шукирбекова Алма Боранбековна		✓		
14	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович		✓		
15	Бураев Галымжан Бауыржанович		✓		
16	Шарапатов Ержан Ақділдаұлы		✓		
17	Зулхажы Айгул Зулхажыевна		✓		
18	Мажитова Жанна Сабитбековна		✓		
19	Байгалиева Бахыт Мадениетовна		✓		

Примечание: О - Одобрено; Рек - Одобрено с рекомендациями; ПР - Повторное рассмотрение; НР - Не рекомендовано

Обсуждение:

1. В протоколе исследования указано количество животных — 40 крыс, в то время как в аннотации упоминается 60 крыс. Это несоответствие вызывает вопросы относительно целостности и согласованности данных, что может повлиять на достоверность результатов. Рекомендуется уточнить количество животных, участвующих в эксперименте, и внести соответствующие корректировки в документы.
2. В справке о состоянии производственных помещений для проведения исследований на лабораторных животных подписал исследователь. Однако, согласно общим требованиям, данную справку должен подписывать директор или уполномоченное лицо Вивария. Это важно для обеспечения стандартов и безопасности проведения экспериментов. Рекомендуется пересмотреть процесс подписания документов и обеспечить их соответствие установленным нормам.

3. В документе указано, что в рацион крыс включены отваренные кости. Необходимо уточнить, как это согласуется с общепринятыми стандартами кормления лабораторных животных. Кормление крыс костями может не только привести к рискам для здоровья животных, но и вызвать дополнительные этические вопросы.

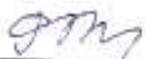
4. В описании методов исследования отсутствуют конкретные параметры и способы измерения показателей, что затрудняет оценку точности и достоверности результатов. Например, необходимо детализировать, каким образом будет оцениваться «снижение эмоционально-поведенческой реактивности» и какие именно методики будут использоваться для этого. Рекомендуется добавить в методологию четкие критерии и инструменты для оценки поведенческих реакций.

5. В документации не указано, как будет осуществляться процесс завершения эксперимента и вывод животных. Необходимо прописать процедуры, касающиеся гуманного обращения с животными после завершения всех тестов, включая возможные методы реабилитации или возвращения в естественную среду (если это возможно).

Принятое решение:

Одобрить проведение исследования с рекомендациями внести в рабочий порядок изменения и дополнения в материалы исследования.

Подпись:



Председатель ЛКБ НАО МУА
д.м.н., проф. Рахметова В.С.



Секретарь ЛКБ НАО МУА
Дузезханова Г.Н.