

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16125-34>

EDN: FVQVXZ

Ранний постнатальный стресс временной изоляции от матери у крысят способствует развитию у них тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте

С.С. Пюрвеев^{1,2}, М.С. Некрасов¹, А.Г. Васильев¹, Н.С. Деданишвили¹, Н.А. Лужнов^{2,3}, Р.В. Кораблев¹, А.В. Васильева¹, А.М. Максютя¹, А.Р. Авдеева¹, Т.Е. Лебедева¹, А.А. Кравцова¹, А.Ю. Бодрова², Ш.А. Ибрагимова², А.А. Лебедев^{2,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество. При этом этиология депрессии до сих пор остается малоизученной.

Цель — изучить влияние временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на проявление тревожности и депрессивности у крыс во взрослом возрасте.

Материалы и методы. В работе в качестве модели раннего постнатального стресса применена модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе (со 2-го по 12-й послеродовой день). Сформированы две экспериментальные группы: контрольная ($n=20$) и «временная изоляция от матери в раннем онтогенезе» ($n=20$). На 90-й день жизни с использованием пакета поведенческих тестов анализировали влияние раннего постнатального стресса на развитие тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте у крыс. Поведение изучали с помощью следующих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест принудительного плавания Порсолта, двухбутылочный тест.

Результаты. Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых временной изоляции от матери в раннем онтогенезе, наблюдалось снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта, и увеличивалось время пребывания в закрытых рукавах относительно контроля, что можно оценить как повышение уровня тревожности животных. В тесте Порсолта у группы временной изоляции от матери в раннем онтогенезе было увеличено время иммобилизации относительно контрольной группы животных. Согласно двухбутылочному тесту на предпочтение сахарозы в группе временной изоляции от матери в раннем онтогенезе было снижение предпочтения раствора сахарозы, что свидетельствует о развитии ангедонии.

Вывод. Стрессовое воздействие в виде временной изоляции от матери крысят в возрасте 2–12 дней после рождения в период активной фазы формирования и становления структур головного мозга, отвечающих за психоэмоциональное поведение, приводит к их дисрегуляции и является предиктором развития тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте.

Ключевые слова: ранний постнатальный стресс; временная изоляция от матери в раннем онтогенезе; тревожность; депрессия.

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Васильев А.Г., Деданишвили Н.С., Лужнов Н.А., Кораблев Р.В., Васильева А.В., Максютя А.М., Авдеева А.Р., Лебедева Т.Е., Кравцова А.А., Бодрова А.Ю., Ибрагимова Ш.А., Лебедев А.А. Ранний постнатальный стресс временной изоляции от матери у крысят способствует развитию у них тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте // Педиатр. 2025. Т. 16. № 1. С. 25–34. DOI: 10.17816/PED16125-34 EDN: FVQVXZ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED16125-34>

EDN: FVQVXZ

Early postnatal maternal temporary isolation stress in rats contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in adulthood

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov¹, Andrei G. Vasiliev¹, Nikolai S. Dedanishvili¹, Nikita A. Luzhnov^{2,3}, Rodion V. Korablev¹, Anna V. Vasilieva¹, Adelina M. Maksyuta¹, Anastasia R. Avdeeva¹, Tatiana E. Lebedeva¹, Aleftina A. Kravtsova¹, Anastasiya Yu. Bodrova², Shuanet A. Ibragimova², Andrei A. Lebedev^{2,4}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³ Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴ Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive disorders are becoming increasingly prevalent and represent a significant social issue with heavy economic implications.

AIM: To study the effects of maternal temporary isolation during early ontogenesis on the development of anxiety and depressive symptoms in adult rats.

MATERIALS AND METHODS: The study employed a maternal temporary isolation model as a form of early postnatal stress (from postnatal days 2 to 12). Two experimental groups were formed: a control group ($n=20$) and an “early maternal temporary isolation” group ($n=20$). On the 90th day of life, a behavioral test battery was used to assess the impact of early postnatal stress on the development of anxiety-depressive symptoms. The behavioral tests included the elevated plus maze, the Porsolt forced swim test, and the sucrose preference test.

RESULTS: Behavioral testing in the elevated plus maze revealed that rats exposed to early maternal temporary isolation showed reduced time spent in the open arms and increased time in the closed arms compared to the control group, indicating heightened anxiety levels. In the Porsolt test, the early isolation group demonstrated increased immobility time compared to the control group. In the sucrose preference test, the early isolation group exhibited reduced sucrose solution preference, indicative of anhedonia.

CONCLUSION: Stress exposure during early ontogenesis, a critical period for the development and maturation of brain structures responsible for psychoemotional behavior, can lead to their dysregulation and serves as a predictor for the development of anxiety-depressive symptoms in adult rats.

Keywords: early postnatal stress; maternal temporary isolation during early ontogenesis; anxiety; depression.

To cite this article

Pyurveev SS, Nekrasov MS, Vasiliev AG, Dedanishvili NS, Luzhnov NA, Korablev RV, Vasilieva AV, Maksyuta AM, Avdeeva AR, Lebedeva TE, Kravtsova AA, Bodrova AY, Ibragimova ShA, Lebedev AA. Early postnatal maternal temporary isolation stress in rats contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in adulthood. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):25–34. DOI: 10.17816/PED16125-34 EDN: FVQVXZ

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 264 млн человек во всем мире страдают от депрессии [22]. Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество [17].

Основными симптомами депрессивного расстройства являются подавленное настроение (снижение мотивации или безнадежность), ангедония (снижение способности получать удовольствие от еды, социальных контактов), анергия, раздражительность, трудности с концентрацией внимания, нарушения сна, аппетита и познавательной деятельности, а также склонность к суициду [17]. К сожалению, хронический и изнурительный характер депрессии осложняет прогноз многих хронических заболеваний и усугубляет ситуацию с заболеваемостью и инвалидностью в мире [20]. При этом этиология депрессии до сих пор остается малоизученной. Считается, что в возникновении депрессии участвуют генетические факторы (около 40%), а также факторы внешней среды (в частности, стрессовые события) [20, 23]. Стрессовые события могут вызывать ряд психологических и физиологических изменений, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы.

Стресс в раннем возрасте ускоряет долгосрочные изменения функциональных свойств, лежащих в основе эмоционального восприятия и, следовательно, может изменить реакцию на стресс в более позднем возрасте [7–9, 13, 28]. Исследование патофизиологических механизмов расстройств, связанных со стрессом раннего возраста, лежащих в основе депрессивного синдрома, носит научно-практический характер. Под ранним постнатальным периодом понимают грудной период человека (от рождения до 1 года) [14]. Этот период очень важен для формирования индивидуума и здоровья на протяжении всей последующей жизни. Ранний постнатальный период — это критическое время для функционального развития головного мозга [6]. Грызуны — один из наиболее полезных видов для изучения социального поведения. У крыс ранним постнатальным периодом считается время от рождения до 21-го дня жизни.

Стресс в раннем возрасте, такой как депривация и сепарация от матери, иммобилизация, социальная изоляция, может приводить к изменениям в поведении и нейрохимической активности крыс [2, 10, 24]. Это может сказываться на их эмоциональном и социальном поведении, а также на их стрессовых ответах. Крысы, пережившие воздействие раннего стресса, могут проявлять сниженный интерес к разнообразным видам стимуляции и изменения в социальном взаимодействии, что соответствует некоторым симптомам, которые наблюдаются у людей с депрессией [27]. Кроме того, исследования показывают,

что стресс в раннем возрасте может вызывать изменения в нейрохимической системе крыс, включая снижение уровня серотонина, повышение уровня кортизола и изменение активности гиппокампа — участка мозга, связанного с регуляцией настроения [18].

Цель исследования — изучение влияния временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на проявления тревожности и депрессивности у крыс во взрослом возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и этическими стандартами Российской Федерации по содержанию и обращению с лабораторными животными.

Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Работу проводили на выводке. Для его получения самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках ($40 \times 50 \times 20$ см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили взятие вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе использовали 40 крыс-самцов (5 пометов), были сформированы две экспериментальные группы: интактный контроль ($n=20$) и материнская депривация ($n=20$).

Модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе (MD)

Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [6, 28]. После MD и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [28].

Поведение животных оценивали на 90-й постнатальный день с помощью пакета поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест принудительного плавания Порсолта, двухбутылочный тест [1].

Тест приподнятого крестообразного лабиринта. Поведение крыс исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над

полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест принудительного плавания Порсолта. Он основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, то есть как поведение отчаяния. Животных помещали в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой при температуре 25°C, на 5 мин. За сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из авersive стрессорной ситуации, но затем оставляли эти попытки и зависали в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности такого состояния по данному тесту — длительность неподвижности, а именно сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

Двухбутылочный тест. Использование теста отражает чувствительность рецепторов T1R1+T1R3 животных к сладкому вкусу. По результатам теста можно спрогнозировать вероятность развития ангедонии. Крысам каждой группы в течение суток был предоставлен выбор: пить воду или 10% раствор сахарозы. Оценку результатов производили по формуле: $N = V_1/V_2 \times 100\%$, где V_1 — раствор сахарозы; V_2 — объем выпитой за сутки жидкости; N — процентное отношение выпитого раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости [1, 11].

Статистическая обработка полученных материалов

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prism 8.1. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения

контрольной и экспериментальных групп использовали t -критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых временной изоляции от матери в раннем онтогенезе, наблюдалось статистически значимое снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы, что можно оценить как повышение уровня тревожности. При этом статистически достоверно увеличилось время пребывания в закрытых рукавах лабиринта ($p \leq 0,05$) относительно контроля (табл. 1).

В тесте Порсолта в качестве показателя депрессии было принято время полной иммобильности (рис. 1). Другими словами, большее время неподвижности означает более высокое депрессивное состояние, в то время как меньшее время неподвижности показывает более низкое депрессивное состояние. Результаты показали, что временная изоляция от матери в раннем онтогенезе приводила к значительному увеличению времени иммобилизации относительно контрольной группы животных ($p < 0,001$).

По результатам двухбутылочного теста на предпочтение сахарозы ранняя временная изоляция от матери приводит к развитию ангедонии (невозможность испытывать удовольствие). Подтверждением данного состояния было снижение предпочтения раствора сахарозы ($56,33 \pm 2,73\%$, $p < 0,01$) по сравнению с крысами из контрольной группы ($75,67 \pm 2,35\%$) (рис. 2)

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании получены доказательства, подтверждающие влияние временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на тревожно-депрессивное поведение у половозрелых крыс линии Вистар. У млекопитающих материнская забота — необходимое условие выживания детенышей, так как мать является основным источником пищи, тепла и безопасности для своего потомства [4, 6, 12]. Получение надлежащего уровня материнской заботы — это ключевой фактор для развития социальных навыков детенышей [15]. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что потеря родительской заботы из-за смерти одного или обоих

Таблица 1. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после временной изоляции от матери в раннем онтогенезе

Table 1. Animal behavior in the Elevated Crossed Maze test after temporary isolation from the mother in early ontogeny

Время / Time	Контроль / Control	Временная изоляция от матери в раннем онтогенезе / Maternal deprivation
Открытый рукав / Open arm	18,57±8,16	10,69±0,86*
Закрытый рукав / Enclosed arm	215,68±23,78	269,38±13,13*

Примечание. * $p < 0,05$ — значимыми отличия по сравнению с контрольной группой. Время нахождения в рукавах лабиринта выражено в секундах; $M \pm m$.
Note. * $p < 0.05$, significantly different from control group. Time in maze arms is expressed in seconds; $M \pm m$.

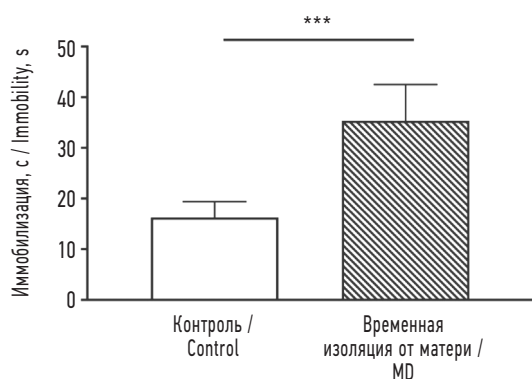


Рис. 1. Время иммобильности животных в тесте Порсолта после временной изоляции от матери в раннем онтогенезе. *** $p < 0,001$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. Время иммобильности выражено в секундах; $M \pm m$.

Fig. 1. Immobility time of animals in the Porsolt test after temporary isolation from the mother during early ontogeny. *** $p < 0.001$, significant differences compared with the control group; immobility time is expressed in seconds; $M \pm m$.

родителей являются основными факторами риска развития когнитивных расстройств и нарушения регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в подростковом и взрослом возрасте [13, 29]. В крупном эпидемиологическом исследовании выявлено, что потеря матери в результате несчастных случаев и убийств оказывает большее влияние на молодых мужчин, чем на женщин, и что смерть родителей в более раннем возрасте (от 0 до 5 лет) значительно повышает риск развития депрессии [1]. Это способствовало включению в наше исследование крыс-самцов.

Крысы-самцы с высоким уровнем кортикостерона особенно чувствительны к развитию затяжного депрессивноподобного поведения после воздействия раннего стресса. Кроме того, у них наблюдаются нейро-иммунологические изменения во взрослом возрасте, такие как повышенная экспрессия TNF- α в гиппокампе, активация микроглии и экспрессия miR-342 [16].

Исследователями применялась модель временной изоляции от матери в раннем онтогенезе в качестве модели стресса в раннем возрасте, во взрослом же возрасте в качестве стрессора использовали системное введение липополисахаридов. В ходе поведенческих тестов у животных до введения липополисахаридов было выявлено депрессивно-тревожное поведение и ухудшение памяти. Семидневное введение липополисахаридов взрослым крысам индуцировало аналогичные изменения поведения и активацию микроглии, экспрессию провоспалительных цитокинов и повышенную экспрессию Jmjd3 *in vitro* [30].

Время стрессового гипореактивного периода является чрезвычайно важной фазой развития, которая длится с 4-го до 14-го дня постнатального периода и характеризуется нечувствительностью надпочечников к своему трофическому гормону гипофиза кортикотропину и к большинству стрессовых факторов, что

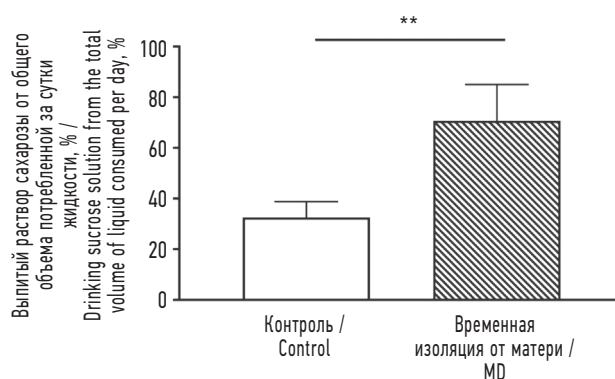


Рис. 2. Тест предпочтения сахарозы. ** $p < 0,01$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; $M \pm m$.

Fig. 2. Sucrose preference test. ** $p < 0.01$, significant differences compared to the control group; $M \pm m$.

обеспечивает поддержание низкого и стабильного уровня кортикостерона, необходимого для правильного развития мозга [26].

Такие формы материнского поведения, как вылизывание/груминг и кормление, ответственны за подавление секреции кортикотропина и кортикостерона. Непосредственное влияние материнской депривации на базальную, стрессовую и индуцированную адренотропным гормоном секрецию кортикостерона зависит от возраста детенышей. Так, например, на 3-й день постнатального периода, то есть до начала стрессового гипореактивного периода, 24-часовая депривация приводит к небольшому увеличению базального и стрессового, но не индуцированного адренотропным гормоном уровня кортикостерона, тогда как на 11-й день постнатального периода, в период стрессовой гипореактивности депривация приводит к очень сильному ответу кортикостерона на все вызовы [3, 5, 19].

Долгосрочные последствия 24-часовой временной изоляции от матери в раннем онтогенезе на 9-й день постнатального периода демонстрировали повышенное тревожно-депрессивное поведение и уклонение от общения в тесте социального расследования у крыс-подростков, в то время как у взрослых самцов наблюдались поведенческие изменения, напоминающие симптомы шизофрении [21]. Изменения были обнаружены и в моноаминергической системе головного мозга крыс, что проявлялось увеличением дофаминергического тонуса и концентрацией дофамина и серотонина в миндалине [25].

Выводы

1. Стрессовое воздействие в виде временной изоляции от матери крысят в возрасте 2–12 дней после рождения в период активной фазы формирования и становления структур головного мозга, отвечающих

за психоэмоциональное поведение, приводит к их дисрегуляции и развитию тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте у крыс.

2. Предложенная модель раннего постнатального стресса, вызывающая ангедонию в тесте на предпочтение сахарозы и повышение времени иммобильности в тесте Порсолта, может использоваться для воспроизведения депрессивноподобного состояния во взрослом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (№ 17/05 от 14.10.2022).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (No. 17/05 dated 2022 Oct 14).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37. EDN: АВЕСРН
2. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния бупропиона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крысят в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина // Педиатр. 2014. Т. 5, № 1. С. 90–96. doi: 10.17816/PED5190-96 EDN: SFWHDJ
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriatal системах головного мозга крыс // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 EDN: VFATQN
4. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186. EDN: NRLWIX
5. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В., и др. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах // Российские биомедицинские исследования. 2022. Т. 7, № 1. С. 44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007 EDN: QEFGQF
6. Деданишвили Н.С., Дегтярева Е.В., Помигалова А.М. Анализ различных моделей когнитивных нарушений у крыс // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 888–889. EDN: BDIGKJ
7. Деданишвили Н.С., Помигалова А.М., Безруков Д.Д., и др. Стресс раннего возраста как фактор риска хронической алкоголизации. Методы фармакологической коррекции // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 810–811. EDN: XNZQOP
8. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. Санкт-Петербург: Речь, 2005. 400 с. EDN: QLJVQB
9. Лебедев А.А., Пюреев С.С., Сексте Э.А., и др. Исследование участия грелина в механизмах игровой зависимости у крыс после воздействия психогенных стрессоров в раннем онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т. 109, № 8. С. 1080–1093. doi: 10.31857/S086981392308006X EDN: FCMBCJ
10. Лебедев А.А., Пюреев С.С., Сексте Э.А., и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга // Вопросы наркологии. 2022. № 11–12. С. 44–66. EDN: SSLSSZ
11. Пюреев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21, № 1. С. 69–78. doi: 10.17816/RCF21169-78 EDN: GJBYUN
12. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33. EDN: PWKOLR
13. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77. EDN: UGQSZJ
14. Berg L., Rostila M., Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study // J Child Psychol Psychiatry. 2016. Vol. 57, № 9. P. 1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560
15. Branchi I., Curley J.P., D'Andrea I., et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels // Psychoneuroendocrinology. 2013. Vol. 38, № 4. P. 522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010
16. Brás J.P., Guillot de Suduiraut I., Zanoletti O., et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation

and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood // *Brain Behav Immun*. 2022. Vol. 99. P. 397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018

17. Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: A health technology assessment // *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017. Vol. 17, N 15. P. 1–167.

18. Lee J., Chi S., Lee M.-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 18. ID 10051. doi: 10.3390/ijms221810051

19. Levine S., Huchton D.M., Wiener S.G., Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat // *Dev Psychobiol*. 1991. Vol. 24, N 8. P. 547–558. doi: 10.1002/dev.420240803

20. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications // *Neurosci Bull*. 2021. Vol. 37, N 6. P. 863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3

21. Loi M., Koricka S., Lucassen P.J., Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis // *Front Endocrinol*. 2014. Vol. 5. ID 13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013

22. Lorigooini Z., Boroujeni S.N., Sayyadi-Shahraki M., et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress // *Behav Neurol*. 2021. Vol. 1. ID 8817309. doi: 10.1155/2021/8817309

23. Norkeviciene A., Gocentienė R., Sestokaite A., et al. A systematic review of candidate genes for major depression // *Medicina*. 2022. Vol. 58, N 2. ID 285. doi: 10.3390/medicina58020285

24. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A., et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation // *J Evol Biochem Physiol*. 2022. Vol. 58, N 5. P. 1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295

25. Rentesi G., Antoniou K., Marselos M., et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 244. P. 29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040

26. Rosenfeld P., Suchecki D., Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development // *Neurosci Biobehav Rev*. 1992. Vol. 16, N 4. P. 553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4

27. Song J., Kim Y.-K. Animal models for the study of depressive disorder // *CNS Neurosci Ther*. 2021. Vol. 27, N 6. P. 633–642. doi: 10.1111/cns.13622

28. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis // *J Evol Biochem Physiol*. 2023. Vol. 59, N 4. P. 1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316

29. Tofoli S.M.C., Von Werne Baes C., Martins C.M.S., Jurueña M. Early life stress, HPA axis, and depression // *Psychol Neurosci*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008

30. Wang R., Wang W., Xu J., et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats // *Exp Neurol*. 2020. Vol. 328. ID 113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254

REFERENCES

1. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian biomedical research*. 2021;6(2):27–37. EDN: ABECPH

2. Butkevich IP, Shimarayeva TN, Mikhaylenko VA. Prenatal effects of buspirone and stress on behavioral reactions in rat pups of different sexes during period of ontogeny with low level of brain serotonin. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(1):90–96. doi: 10.17816/PED5190-96 EDN: SFWHDJ

3. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 EDN: VFATQN

4. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Bulletin of the Saint Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2009;4(4):183–186. EDN: NRLWIX

5. Vasiliev AG, Morozova KV, Brus TV, et al. The role of homocystein metabolic disorders in pathological processes. *Russian biomedical research*. 2022;7(1):44–59. doi: 10.56871/1453.2022.70.70.007 EDN: QEGGFQ

6. Dedanishvili NS, Degtyareva EV, Pomigalova AM. Analysis of different models of cognitive impairment in rats. *Forcipe*. 2022;5(S3):888–889. EDN: BDIGKJ (In Russ.)

7. Dedanishvili NS, Pomigalova AM, Bezrukov DD, et al. Early life stress as a risk factor for chronic alcoholization. Methods of pharmacological correction. *Forcipe*. 2022;5(S3):810–811. EDN: XNZQOP (In Russ.)

8. Isaev DN. *Emotional stress. Psychosomatic and somatopsychic disorders in children*. Saint Petersburg: Speech; 2005. 400 p. EDN: QLJVQB (In Russ.)

9. Lebedev AA, Purveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Russian journal of physiology*. 2023;109(8):1080–1093. doi: 10.31857/S086981392308006X EDN: FCMBCJ

10. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sekste EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing ghrelin expression in cerebral structures. *Journal of addiction problems*. 2022;(11–12):44–66. EDN: SSLSSZ

11. Pyurveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. doi: 10.17816/RCF21169-78 EDN: GJBUYN

12. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasiliev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. EDN: PWKOLR

13. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. EDN: UGQSZJ

14. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(9):1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560

15. Branchi I, Curley JP, D'Andrea I, et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(4):522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010

16. Brás JP, Guillot de Suduiraut I, Zanoletti O, et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and

inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood. *Brain Behav Immun.* 2022;99:397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018

17. Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: A health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(15):1–167.

18. Lee J, Chi S, Lee M-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10051. doi: 10.3390/ijms221810051

19. Levine S, Huchton DM, Wiener SG, Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol.* 1991;24(8):547–558. doi: 10.1002/dev.420240803

20. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull.* 2021;37(6):863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3

21. Loi M, Koricka S, Lucassen PJ, Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis. *Front Endocrinol.* 2014;5:13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013

22. Lorigooini Z, Boroujeni SN, Sayyadi-Shahraki M, et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress. *Behav Neurol.* 2021;1:8817309. doi: 10.1155/2021/8817309

23. Norkeviciene A, Gocentiene R, Sestokaite A, et al. A systematic review of candidate genes for major depression. *Medicina.* 2022;58(2):285. doi: 10.3390/medicina58020285

24. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(5):1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295

25. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res.* 2013;244:29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040

26. Rosenfeld P, Suchecki D, Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992;16(4):553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4

27. Song J, Kim Y-K. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(6):633–642. doi: 10.1111/cns.13622

28. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the Involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol.* 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316

29. Tofoli SMC, Von Werne Baes C, Martins CMS, Jurueña M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci.* 2011;4(2):229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008

30. Wang R, Wang W, Xu J, et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats. *Exp Neurol.* 2020;328:113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254

ОБ АВТОРАХ

***Сарнг Саналович Пюрвеев**, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Михаил Сергеевич Некрасов, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Николай Сергеевич Деданишвили, студент VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Sarnig S. Pyurveev**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; Research Associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Mikhail S. Nekrasov, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9434-1433; eLibrary SPIN: 8704-2209; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Nikolai S. Dedanishvili, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Никита Алексеевич Лужнов, студент VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0008-0628-4389;
e-mail: Nik.luzhnov.01@mail.ru

Родион Владимирович Кораблев, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038;
e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Анна Валентиновна Васильева, ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

Аделина Михайловна Максютя, студентка VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0003-2043-8125;
e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru

Анастасия Руслановна Авдеева — студентка VI курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0004-3037-4545;
e-mail: anastas-avdeeva@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Лебедева, ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-5494-6095;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Алефтина Алексеевна Кравцова, канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Анастасия Юрьевна Бодрова, лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0009-0001-9107-9871;
e-mail: nastya.namanchuk.00@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikita A. Luzhnov, 6th year Student of the Pediatric Faculty of Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia; laboratory research assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0008-0628-4389;
e-mail: Nik.luzhnov.01@mail.ru

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0004-5754-8437;
eLibrary SPIN: 4969-6038;
e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Anna V. Vasilieva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2356-1552; eLibrary SPIN: 5333-0144; e-mail: a-bondarenko@yandex.ru

Adelina M. Maksyuta, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2043-8125; e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru

Anastasia R. Avdeeva, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-3037-4545; e-mail: anastas-avdeeva@mail.ru

Tatiana E. Lebedeva, Assistant Professor, Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhey, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-5494-6095; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Aleftina A. Kravtsova, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Anastasiya Yu. Bodrova, Research Laboratory Assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-9107-9871; e-mail: nastya.namanchuk.00@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Шуанет Абакаргаджиевна Ибрагимова, лаборант-исследователь отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-3709-7993; e-mail: Fatima.ibragimova.1981@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Shuanet A. Ibragimova, Research Laboratory Assistant, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-3709-7993; e-mail: Fatima.ibragimova.1981@mail.ru

Andrei A. Lebedev, PhD, Dr. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru