

Экспериментальное моделирование посттравматического стрессового расстройства

С.С. Пюрвеев^{1, 2}, А.Г. Васильев¹, М.А. Пахомова¹

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

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство является тяжелой медико-социальной проблемой, характеризующейся хронической дисрегуляцией стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, высоким уровнем коморбидности и значительными соматическими последствиями. Ограничения клинических исследований обуславливают особую роль доклинических моделей, позволяющих изучать нейробиологические механизмы посттравматического стрессового расстройства и тестировать новые терапевтические подходы. В обзоре рассмотрены ключевые принципы валидации экспериментальных моделей (феноменологическая, конструктивная и прогностическая валидность) и проанализированы основные группы стресс-индуцированных моделей у грызунов: стресс предъявления хищника, хронической социальной изоляции, хронического непредсказуемого умеренного стресса и стресса раннего возраста. Показано, что стресс взаимодействия с хищником обладает высокой этологической и конструктивной валидностью в воспроизведении опытов экзистенциальной угрозы. Социальная изоляция и хронический непредсказуемый умеренный стресс лучше отражают аспекты хронического дистресса и депрессоподобного поведения, но частично перекрываются с моделями депрессии. Особое внимание уделено моделям временной изоляции от матери в раннем онтогенезе, которые приводят к долговременной перестройке префронтально-гиппокампадно-миндалевидных и мезокортиколимбических цепей, изменению стресс-реактивности, мотивации и склонности к аддиктивному поведению. Обсуждаются видоспецифические различия между крысами и мышами, половые эффекты и межиндивидуальная вариабельность реакций на травму. Делается вывод о необходимости комплексных мультикомпонентных моделей, интегрирующих острые травматические и хронические психогенные воздействия, с одновременно поведенческой и нейробиологической верификацией, что критично для трансляции экспериментальных данных в клиническую практику.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, хронический стресс, экспериментальные модели, нейробиология, стресс предъявления хищника, социальная изоляция, хронический непредсказуемый умеренный стресс, стресс раннего возраста

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Васильев А.Г., Пахомова М.А. Экспериментальное моделирование посттравматического стрессового расстройства. *Педиатр*. 2025;16(6):89–107. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.52.72.009>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.52.72.009>

УДК 616.89-008.441+612.8+001.891.57

Experimental models of post-traumatic stress disorder

Sarny S. Pyurveev^{1, 2}, Andrei G. Vasiliev¹, Mariya A. Pahomova¹¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Post-traumatic stress disorder is a severe medical and social problem characterized by chronic dysregulation of stress-activating and stress-limiting systems, a high level of comorbidity, and significant somatic consequences. The limitations of clinical research highlight the special role of preclinical models, which make it possible to investigate the neurobiological mechanisms of post-traumatic stress disorder and to test new therapeutic approaches. This review considers the key principles for validating experimental models (phenomenological, construct, and predictive validity) and analyzes the main groups of stress-induced models in rodents: predator exposure stress, chronic social isolation, chronic unpredictable mild stress, and early-life stress. Predator-related stress is shown to possess high ethological and construct validity in reproducing experiences of existential threat. Social isolation and chronic unpredictable mild stress better reflect aspects of chronic distress and depression-like behavior, but partially overlap with classical models of depression. Particular attention is given to models of temporary separation from the mother in early ontogeny, which lead to long-term remodeling of prefrontal–hippocampal–amygdalar and mesocorticolimbic circuits, altered stress reactivity, motivation, and vulnerability to addictive behavior. Species-specific differences between rats and mice, sex effects, and interindividual variability in responses to trauma are discussed. The review concludes that there is a need for complex, multicomponent models integrating acute traumatic and chronic psychogenic stressors, with simultaneous behavioral and neurobiological validation, which is critical for the translation of experimental findings into clinical practice.

Keywords: post-traumatic stress disorder, chronic stress, experimental models, neurobiology, predator exposure stress, social isolation, chronic unpredictable mild stress, early-life stress

To cite this article

Pyurveev S.S., Vasiliev A.G., Pahomova M.A. Experimental models of post-traumatic stress disorder. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(6):89–107. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.52.72.009>.

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это психическое расстройство, развивающееся после воздействия экстремального стрессора, связанного с угрозой жизни или целостности организма, и характеризующееся навязчивым повторным переживанием травматического события, стойким избеганием напоминаний о нем, негативными изменениями в когнитивно-эмоциональной сфере и симптомами гипервозбуждения при длительности симптоматики более одного месяца [1]. По данным эпидемиологических исследований, в течение жизни с ПТСР сталкивается до 3,9% населения, при этом большинство людей хотя бы раз подвергаются потенциально травмирующим событиям, но лишь меньшая их часть развивается в клинически выраженное расстройство; существенно более высокие показатели ПТСР отмечают у лиц, переживших вооруженные конфликты и другие формы насилия [2]. ПТСР сопровождается выраженным снижением качества жизни, ростом риска суицидального поведения, злоупотребления психоактивными веществами, кардиометаболических и других соматических нарушений, что делает его одной из значимых медико-социальных проблем современной науки. Это подчеркивает необходимость изучения механизмов ПТСР — нарушений регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дисбаланса моноаминергических и глутаматергических систем, изменений нейропластичности и воспалительных процессов в ключевых структурах мозга, таких как миндалевидное тело, гиппокамп и префронтальная кора. При этом клинические исследования ограничены этическими и методологическими факторами, а также высокой гетерогенностью травматического опыта, коморбидности и индивидуальной уязвимости [3].

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Посттравматическое стрессовое расстройство представляет собой тяжелое патологическое состояние, развивающееся в ответ на острое или повторяющееся воздействие экстремального стрессора, угрожающего физической или психологической целостности индивида [4]. Клиническая картина ПТСР характеризуется навязчивым повторным переживанием травматического события (флэшбэки, ночные кошмары), выраженной стратегией избегания стимулов, ассоциированных с психотравмой, стойкими нарушениями когнитивной сферы и эмоциональной регуляции, а также тревожностью и гипервозбудимостью [5]. ПТСР часто сопровождается тяжелыми коморбидными состояниями: по данным клинических исследований депрессивные расстройства выявляются у 66,7% пациентов, зависимости от психоактивных веществ — у 33,3%, суицидальное поведение регистрируется у 25,6%, а также диагностируются паническое расстройство

(12,8%), дистимия (10,3%) и генерализованное тревожное расстройство (10,3%) [6].

Кроме того, ПТСР является основным фактором риска развития соматических заболеваний, особенно тех органов и систем, которые наиболее вовлечены в нейрогуморальную регуляцию, а именно сердечно-сосудистой и пищеварительной. Нейроэндокринные перестройки при ПТСР способствуют увеличению риска возникновения артериальной гипертензии и язвенной болезни [7]. С позиций общественного здоровья ПТСР характеризуется не только высокой распространенностью среди различных групп населения, но и выраженным вкладом в структуру инвалидизации, временной и стойкой утраты трудоспособности. Наибольшая нагрузка приходится на лиц, подвергающихся воздействию экстремальных факторов: военнослужащих, участников локальных вооруженных конфликтов и миротворческих миссий, сотрудников экстренных служб, лиц, переживших техногенные и природные катастрофы, насилие и терроризм. В этих группах частота формирования ПТСР и сопутствующих расстройств значительно превышает показатели в общей популяции [8].

Медико-социальная значимость ПТСР обусловлена сочетанием четырех ключевых аспектов: хронического течения, высокой коморбидности, выраженного снижения качества жизни и значительных экономических потерь. ПТСР, как правило, имеет тенденцию к персистированию, особенно при поздней диагностике и отсутствии терапии. На этом фоне формируются коморбидные аффективные, тревожные и аддиктивные расстройства, что утяжеляет клиническую картину и повышает потребность в длительной психофармакотерапии и психотерапии [9, 10]. Нарушение когнитивных функций, эмоциональной регуляции и социального взаимодействия приводит к разрыву семейных и профессиональных связей, росту безработицы, социальной дезадаптации, маргинализации и криминализации части пациентов [11, 12]. Для системы здравоохранения это выражается в увеличении частоты обращений за неотложной помощью, росте числа госпитализаций, хронизации соматических заболеваний, связанных с длительной активацией стресс-реализующих систем.

Особое значение ПТСР приобретает в контексте военной медицины и медицины катастроф [13]. Участие в боевых действиях и воздействие терактов сопряжены с высокой вероятностью формирования ПТСР у относительно молодых и ранее соматически благополучных лиц, находящихся в трудоспособном возрасте. Это приводит к существенным демографическим и экономическим последствиям: утрате профессионально подготовленных кадров, увеличению нагрузки на системы военной и гражданской реабилитации, необходимости длительного диспансерного наблюдения и сопровождения [14, 15]. В странах с высоким уровнем техногенных и природных рисков ПТСР также становится ключевым компонентом отдаленных последствий катастроф, определяя долгосрочную потребность

в психиатрической и психотерапевтической помощи пострадавшим и их семьям [16].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Этиологической основой ПТСР являются психотравмирующие воздействия экстремальной интенсивности, выходящие за пределы обычного жизненного опыта и воспринимаемые как непосредственная угроза жизни, физической или психологической целостности индивида. К ним относятся участие в боевых действиях, теракты, природные и техногенные катастрофы, тяжелые несчастные случаи, акты физического и сексуального насилия, а также наблюдение смерти или тяжелого ранения других людей. Однако сам по себе экстремальный стрессор не является достаточным условием формирования ПТСР: развитие расстройства определяется взаимодействием травмы с индивидуальной уязвимостью, включающей генетические и конституциональные особенности, опыт раннего стресса, характер привязанности, личностные черты (повышенная тревожность), предшествующий хронический стресс и уровень социальной поддержки [16]. Ранние травматические воздействия, включая стресс раннего возраста, за счет эпигенетической перестройки систем регуляции стресса формируют «фон уязвимости», на котором последующая психотравма во взрослом возрасте с большей вероятностью приводит к формированию хронического посттравматического состояния, а не к транзиторной адаптивной реакции [17].

С патофизиологических позиций ПТСР представляет собой состояние стойкой дезадаптации стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, характеризующееся нарушением динамики гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпатoadреналовой системы [18]. При ПТСР формируется состояние алоstaticеской перегрузки: изменяются как базальные, так и стресс-индуцированные уровни кортизола, модифицируется чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, нарушается баланс между стресс-реализующими (кортиколиберин, вазопрессин, катехоламины) и стресс-лимитирующими влияниями [19].

Ключевым звеном патогенеза ПТСР являются устойчивые нарушения в нейрональных контурах, обеспечивающих обработку эмоционально значимой информации и регуляцию поведения в условиях угрозы. На уровне мозга ПТСР ассоциировано с гиперактивностью миндалевидного комплекса, снижением функциональной активности и пластичности гиппокампа и медиальной префронтальной коры. Миндалины в условиях хронической дисрегуляции ГГН-оси и моноаминергических систем становится гиперчувствительной к сигналам угрозы, что приводит к патологическому усилению реакций страха и настороженности. Гиппокамп, чувствительный к длительному воздействию глюкокортикоидов, подвергается структурно-функцио-

нальным изменениям (снижение нейрогенеза), вследствие чего страдает контекстуализация воспоминаний о травме и способность отличать безопасные стимулы от действительно угрожающих. Медиальная префронтальная кора теряет способность эффективно тормозить миндалину и осуществлять когнитивный контроль над эмоциями, что закрепляет навязчивое повторное переживание травмы и затрудняет угасание патологических реакций страха. На этом фоне формируется дисбаланс серотонинергической, норадренергической, дофаминергической, ГАМК-ергической и глутаматергической передачи, что проявляется устойчивой тревогой, гипервозбудимостью, нарушением сна и аффективной лабильностью [19, 20]. Экстремальный стресс и хроническая дисрегуляция ГГН-оси сопровождаются активацией микроглии, увеличением продукции провоспалительных цитокинов и изменением взаимодействий нейрон — глия. Активации глии в сочетании с изменением экспрессии нейротрофических факторов (BDNF) ведет к ремоделированию нейрональных сетей, поддерживающих патологические схемы обработки информации, связанные с травматическими воспоминаниями. На системном уровне ПТСР сопровождается устойчивым смещением вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, нарушением вариабельности сердечного ритма, дисфункцией эндотелия, изменением моторики и секреции желудочно-кишечного тракта, что создает патофизиологическую основу для повышенного риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, язвенной болезни и функциональных гастроинтестинальных расстройств [20].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

В отношении экспериментальных моделей ПТСР на животных выделяют три ключевых критерия воспроизводимости [20].

1. Феноменологическая воспроизводимость (*face validity*) — модель должна воспроизводить внешние поведенческие проявления, аналогичные клинической картине ПТСР у человека.

2. Конструктивная воспроизводимость (*construct validity*) — модель обязана отражать механизмы, лежащие в основе развития расстройства, включая нейрохимические, нейроэндокринные и поведенческие изменения.

3. Прогностическая воспроизводимость (*predictive validity*) — поведенческий ответ животных в модели должен быть чувствителен к фармакологическим воздействиям, эффективным в клинической практике, что позволяет экстраполировать полученные результаты на человека.

Соответственно, экспериментальные модели ПТСР должны включать такие стрессоры, которые способны вызывать длительные поведенческие нарушения, феномено-

логически сходные с клинической картиной расстройства: повышенное возбуждение и настороженность, социальную изоляцию и снижение социального взаимодействия, когнитивные дефициты, нарушения сна и циркадных ритмов [21–23]. Важным требованием является и прогностическая валидность: ПТСР-подобные симптомы в модели должны уменьшаться под влиянием психофармакологических вмешательств с доказанной клинической эффективностью при ПТСР, что позволяет использовать модель для скрининга новых терапевтических подходов [24, 25].

Биологические основы ПТСР до конца не определены, что затрудняет формулировку строгих и полностью объективных критериев конструктивной валидности доклинических моделей. Тем не менее накопленные данные указывают на ряд нейробиологических факторов, устойчиво ассоциированных с ПТСР у людей, — измененную воспалительную сигнализацию, повышенную реактивность миндалины, нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и дисбаланс моноаминергических систем [20, 26]. Эти изменения следует целенаправленно оценивать и в потенциальных моделях на животных, рассматривая их как патофизиологические маркеры конструктивной валидности.

ПТСР представляет собой гетерогенное расстройство, характеризующееся широким спектром нарушений возбуждения, реактивности, настроения, социального функционирования и когнитивных процессов [27]. Хотя не существует животной модели, способной одновременно воспроизвести всю совокупность симптомов ПТСР, у грызунов можно количественно оценивать отдельные элементы поведенческого и физиологического фенотипа: повышенную тревожность и настороженность, нарушения сна и суточной активности, избегание и усиленный страх стимулов, ассоциированных с травмой, а также снижение мотивации к вознаграждению [28]. В последние годы предложено множество доклинических моделей травматического стресса, однако их интерпретация осложняется значительным совпадением с фенотипом депрессии: неспособность испытывать положительные эмоции, эмоциональное «оцепенение», нарушения сна и концентрации могут отражать как ПТСР, так и депрессивные расстройства [29–31]. Психосоциальный стресс и неблагоприятные события в детстве рассматриваются одновременно как факторы риска ПТСР и как предикторы депрессии [32], что подчеркивает необходимость более тонких критериев разграничения моделей.

Таким образом, одного лишь наличия сильного стрессора в экспериментальной парадигме недостаточно для уверенного отнесения модели к ПТСР-подобным: одно и то же воздействие может формировать преимущественно депрессоподобный фенотип, если не учитываются характер и динамика поведенческих и биологических изменений [33–35]. В этой связи для того, чтобы животная модель травматического стресса была действительно полезна при воспроизведении потенциально связанных с ПТСР фенотипов, предложен ряд дополнительных критериев [36].

Критерий № 1. Даже кратковременный, но экстремальный по значимости стрессор должен быть способен вызывать биологические и поведенческие последствия, сохраняющиеся после окончания воздействия и соответствующие ПТСР-подобному состоянию.

Критерий № 2. Между интенсивностью (и/или длительностью) стрессового воздействия и выраженностью ПТСР-подобных последствий должна прослеживаться воспроизводимая зависимость «доза–эффект».

Критерий № 3. Стрессор должен вызывать биологические изменения, которые сохраняются во времени или становятся более выраженными по мере удаления от травматического события, отражая переход от острой реакции к хроническому расстройству.

Критерий № 4. Вызванные стрессом биоповеденческие изменения должны обладать потенциалом двунаправленной экспрессии, то есть быть чувствительными как к усугубляющим, так и к терапевтическим воздействиям, что важно для оценки эффективности вмешательств.

Критерий № 5. В ответ на один и тот же стрессор должна наблюдаться межиндивидуальная вариабельность, позволяющая выделять условно «устойчивых» и «уязвимых» животных, что приближает модель к клинической ситуации неодинаковой восприимчивости к травме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ: ВИДОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ГРЫЗУНАМИ

Грызуны особенно полезны при экспериментальном моделировании заболеваний человека, так как обладают рядом преимуществ, которые делают их удобными для исследователей, например, простота содержания и обращения, заметное генетическое сходство с людьми, быстрое размножение и короткая продолжительность жизни [37, 38].

Хотя крысы (*Rattus Norvegicus*) и мыши (*Mus Musculus*) произошли от общего предка, жившего 12–24 миллиона лет назад, они принадлежат к разным видам, которые демонстрируют многочисленные различия в анатомии, морфологии, генетике и поведении. Особо следует отметить, что мозг крысы весит примерно в пять раз больше, чем мозг мыши [39]. В то время как крысы имеют четко определенную иерархическую систему поведения, которая находит отражение, например, при нападении, мыши обычно не демонстрируют иерархического поведения. Этот момент приобретает дополнительное значение в моделях стресса у животных, которые основаны на социальном «поражении» или нестабильных условиях содержания [40].

Кроме того, крысы и мыши также различаются в том, как они справляются со стрессом: несколько исследований показали, что модели стресса с участием мышей требуют сравнительно более жестких стрессоров, чтобы вызывать поведение, подобное тревоге или депрессии, чем модели стресса у крыс [41]. Таким образом, при разработке

моделей ПТСР на животных очень важно учитывать специфические для вида реакции на стрессоры.

Модель № 1. Стресс, вызванный экспозицией хищником (Predator-based stress, PBS)

Модели стресса, вызванного экспозицией хищника, акцентирующие экологическую валидность, предусматривают экспозицию грызунов естественным хищникам либо их обонятельным меткам. К данному комплексу протоколов относятся: 1) стресс при непосредственном присутствии хищника; 2) психосоциальный стресс, опосредованный его присутствием; 3) ольфакторная экспозиция, основанная на запахах хищника [16].

Встреча с природными хищниками, такими как кошки, змеи, хорьки, вызывает у крыс и мышей высокий уровень страха и стресса, за которым следуют длительные поведенческие и эндокринные реакции [22]. Таким образом, хищники и связанные с хищником стимулы, такие как запах мочи хищника, являются высокоэффективными инструментами для индукции травмы на животных моделях. Например, змеи являются естественным хищником грызунов и были «первыми и самыми стойкими хищниками» ранних млекопитающих. Стресс, вызванный хищником, представляет собой мощную модель для изучения нейробиологических, поведенческих и физиологических изменений у грызунов. Данный метод используется для имитации ситуаций, угрожающих жизни, с целью исследования адаптивных и патологических реакций и стресс-ассоциированных рас-

стройств, включая ПТСР, тревожные расстройства и нарушения памяти (рис. 1).

Различные модели стресса, вызванного хищником, позволяют анализировать острую и хроническую реакцию на угрожающие стимулы, оценивая изменения на поведенческом, физиологическом и нейрохимическом уровнях (табл. 1). [21].

Прямое столкновение с хищником

Принцип методики. Метод заключается в непосредственном помещении крысы в зону, где находится хищник (например, кошка, хорек, змея), но с применением защитных механизмов, исключающих физический контакт. Основная цель методики — вызвать у крысы выраженный страх, приближенный к естественной реакции на опасность [42].

Реализация. Крыса помещается в защищенную металлическую или пластиковую камеру с сетчатыми стенками, которая предотвращает непосредственное нападение хищника. В экспериментальный ареал выпускается хищник, который демонстрирует естественное поведение: нюхает, проявляет охотничий интерес, пытается добраться до крысы. Экспозиция длится от 5 до 20 минут, после чего крыса возвращается в безопасную клетку для наблюдения за постстрессовыми эффектами.

Нахождение в клетке с запахом хищника

Принцип методики. Метод основан на использовании химических следов хищника для стимуляции врожденного страха у крысы. Эти следы представляют собой

Таблица 1. Модели стресса у грызунов, вызванного хищником

Table 1. Models of predator-induced stress in rodents

Стрессор / Stressor	Описание методики / Description of the methodology	Поведенческая реакция / Behavioral reaction
Непосредственная экспозиция животного реальному хищнику / Direct exposure of an animal to a real predator	Крыса помещается в клетку с живым хищником (например, кошка, змея) без физического контакта / The rat is placed in a cage with a live predator (e.g., a cat or a snake) without physical contact	Фризинг, избегающее поведение, повышение уровня кортикостерона / Freezing, avoidance behavior, increased corticosterone levels
Нахождение в клетке с запахом хищника / Being in a cage with the scent of a predator	Крыса находится в клетке, предварительно обработанной фекалиями или мочой хищника / The rat is placed in a cage previously treated with predator feces or urine	Фризинг, тревожное поведение, исследовательское подавление / Freezing, anxiety-like behavior, suppression of exploratory activity
Акустическая стимуляция сигналами хищника / Acoustic stimulation by predator signals	Воспроизведение звуков хищников (рычание, шипение) без физического контакта / Playback of predator sounds (growling, hissing) without physical contact	Повышение тревожности, повышение уровня кортикостерона / Increased anxiety, elevated corticosterone levels
Визуальный контакт с хищником / Visual contact with a predator	Крыса помещается в прозрачную камеру, позволяющую видеть хищника / The rat is placed in a transparent chamber that allows visual contact with the predator	Фризинг, усиленная настороженность, снижение исследовательской активности / Freezing, heightened vigilance, reduced exploratory activity
Visual contact with a predator / Visual contact with a predator	Используется механическое устройство, имитирующее нападение хищника / A mechanical device is used to simulate a predator attack	Физическая реакция избегания, паническое поведение / Active escape responses, panic-like behavior
Воздействие следов жизнедеятельности хищника / Impact of predator activity traces	Крыса подвергается воздействию субстратов (опилки, ткань), содержащих запах хищника / The rat is exposed to substrates (bedding, fabric) containing predator odor	Фризинг, избегание зоны с запахом хищника / Freezing, avoidance of the predator-odor zone



Рис. 1. Этап моделирования стресса предъявления хищника

Fig. 1. Predator presentation stress modeling stage

биологические маркеры (моча, шерсть, слюна, экскременты), которые содержат феромоны, вызывающие тревожные реакции [22].

Реализация. В экспериментальную камеру добавляют предметы, насыщенные запахами хищников (например, кусочки ткани с шерстью кошки, опилки с мочой хорька). Крысу помещают в камеру на 15–30 минут, при этом у животного нет физического контакта с хищником. Анализируются тревожные реакции крысы.

Акустическая стимуляция сигналами хищника

Принцип методики. Крысы имеют хорошо развитый слух и способны распознавать хищные звуки, такие как рычание кошек, крики хищных птиц, шипение змей. Данный метод использует аудиостимуляцию для вызова реакции страха.

Реализация. В экспериментальной среде включаются записи звуков хищников на частоте 15–25 кГц. Крысы подвергаются звуковому воздействию в течение 5–15 минут. Анализируется поведение (замирание, избегание, бегство).

Преимущества модели

- Высокое этологическое и конструктивное соответствие: хорошо моделирует опыт экзистенциальной угрозы (угроза жизни), близкий к ключевому триггеру ПТСР.
- Быстрая индукция травмы: острый стрессор, позволяющий получать длительные постстрессовые эффекты при относительно коротком воздействии.
- Гибкость протоколов (прямой контакт без физического воздействия, запах хищника, акустические стимулы), что упрощает подбор интенсивности и «дозы» стрессора.
- Хорошая моделируемость оси «травма → память страха/настороженность/избегание», что важно для исследований механизмов закрепления патологической обработки угрозы.

Недостатки модели

- Вариабельность реакции (межиндивидуальная и зависящая от вида/линии/пола), что требует стратификации «уязвимые/устойчивые» и повышает требования к дизайну и мощности.
- Сложная стандартизация: разные хищники/запахи/условия экспозиции дают различную интенсивность и профиль эффектов.

- Этическая нагрузка (сильный стрессор, требующий жесткого контроля процедур и критериев прекращения воздействия).

Модель № 2. Социальная изоляция (Social isolation)

Хронический стресс является основным экологическим фактором риска возникновения психических расстройств. Особенно стресс в раннем возрасте, такой как разлука с матерью или социальная изоляция, ставит под угрозу развитие мозга и может способствовать психическим заболеваниям [21, 43].

Дефицит социальной среды во время развития нервной системы имеет значение, например, при расстройствах аутистического спектра, синдроме дефицита внимания / гиперактивности и шизофрении [44]. Было высказано предположение, что социальный опыт и отношения могут влиять на дофаминергическую функциональность [45]. Подтверждая это предположение, подверженность детей жестокому обращению или нестабильным семейным ситуациям связана с повышенной дофаминергической функциональностью в полосатом теле во взрослом возрасте, а также с дисбалансом возбуждающих / тормозящих нейротрансмиттеров, которые могут лежать в основе некоторых когнитивных дисфункций [46, 47].

Длительная социальная изоляция вызывает соответствующие поведенческие и физиологические нарушения у лабораторных животных, включая гиперлокомоцию (повышенное перемещение в пространстве), тревожное поведение, агрессию, когнитивные изменения и нейроэндокринные изменения. Мыши, подвергшиеся воздействию социальной изоляции в течение 3–4 недель, демонстрируют повышенные контекстуальные реакции страха и нарушенное угасание страха [48, 49].

Преимущества модели

- Хорошо отражает хронический психосоциальный дистресс и долгосрочные сдвиги в поведении (тревожность, агрессия, когнитивные изменения).
- Трансляционность к «социальным» факторам риска (дефицит социального окружения/социальная депривация).
- Операционно проста: не требует сложного оборудования; легко внедряется как фон уязвимости или компонент комбинированных моделей.

Недостатки модели

- Перекрывается с моделями депрессии/негативной аффективности, поэтому без специализированных ПТСР-эндпоинтов (избегание, нарушение угасания страха и т.п.) специфичность низкая.
- Изменение двигательной активности/агрессии может искажать результаты поведенческих тестов (особенно социальные).

Модель № 3. Хронический непредсказуемый умеренный стресс

Модель хронического непредсказуемого стресса (Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS) является одной

из наиболее широко используемых методик в исследованиях хронического стресса у лабораторных животных. Основная особенность CUMS — это постоянное воздействие на животное стрессовых факторов, которые варьируют по типу, интенсивности и времени появления. Такая методика приближает лабораторные условия к реальным ситуациям, в которых животные (и люди) сталкиваются с непредсказуемыми стрессорами, не имея возможности адаптироваться [50].

Принцип методики

Метод CUMS основан на хроническом воздействии слабых, но вариативных стрессоров на протяжении нескольких недель. Главный аспект модели — непредсказуемость, которая препятствует адаптации организма к стрессу, вызывая устойчивые физиологические и поведенческие изменения (табл. 2).

Преимущества модели

- Моделирует длительную алоstaticкую перегрузку за счет непредсказуемости и вариативности стрессоров, что приближает парадигму к реальным условиям хронического дистресса.
- Модель для «системных» эффектов: удобна для оценки нейроэндокринных, поведенческих и соматических компонентов хронического стресса (включая циркадную дисрегуляцию).
- Масштабируемость протокола: стрессоры и длительности можно комбинировать и дозировать, формируя разные профили нагрузки.

Недостатки модели

- Низкая специфичность к ПТСР: CUMS традиционно тесно связан с депрессоподобными исходами; риск интерпретировать депрессию/ангедонию как ПТСР-подобное состояние.
- Проблемы воспроизводимости между лабораториями: различия в «наборе стрессоров», их порядке и интенсивности существенно меняют фенотип.
- Высокая трудоемкость и требования к дисциплине протокола (календарь стрессоров, ночные/циркадные воздействия, контроль условий).
- Наличие множества смешивающих факторов (сон, метаболизм, терморегуляция), способных изменять поведенческие показатели независимо от воздействия травматического стрессора.

Модель № 4. Стресс в раннем возрасте (Early life stress)

Стресс в раннем возрасте неизменно связан с изменением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНС) и вегетативной нервной системы. Эти системы имеют решающее значение для содействия как психологическим, так и мотивированным и поведенческим реакциям на факторы окружающей среды, особенно на экологические угрозы и вызовы. Изменения, наблюдаемые в периферических физиологических системах, играют важную роль в облегчении адаптивных реакций на угрозы и вызовы, что приводит к негативным последствиям для

Таблица 2. Стрессоры, используемые в модели хронического непредсказуемого умеренного стресса

Table 2. Stressors used in the chronic unpredictable mild stress model

Тип стресса / Stress type	Описание методики / Methodology Description	Длительность воздействия / Exposure duration/
Иммобилизация / Immobilization	Крысу помещают в пенал, ограничивающий ее движения / The rat is placed in a restrainer that limits its movement	1–2 часа / 1–2 hours
Нахождение в холодной воде / Being in cold water	Животное помещают в холодную воду (10–15 °C) без возможности выбраться / The animal is placed in cold water (10–15 °C) without the possibility of escape	5–10 минут / 5–10 minutes
Изменение цикла освещения / Changing the lighting cycle	Неожиданные изменения в ритме день/ночь / Unexpected changes in the day/night rhythm	12–24 часа / 12–24 hours
Наклон клетки / Tilt of animal cage	Клетка наклоняется на 30–45° / The cage is tilted at an angle of 30–45°	4–12 часов / 4–12 hours
Перемещение в новую клетку / Moving an animal to a new cage	Крыса перемещается в другую клетку с разными условиями (сетка вместо подстилки, отсутствие укрытия) / The rat is transferred to another cage with different conditions (wire mesh instead of bedding, lack of shelters)	1–3 часа / 1–3 hours
Социальная изоляция / Social isolation	Полная или частичная изоляция от других крыс / Complete or partial isolation from other rats	24 часа / 24 hours
Мокрая подстилка / Wet bedding	Подстилка в клетке увлажняется / The bedding in the cage is moistened	6–12 часов / 6–12 hours
Циркадная дисрегуляция / Circadian dysregulation	Включение сильного освещения в темный период / Exposure to bright light during the dark phase	6–12 часов / 6–12 hours
Шумовое воздействие / Noise impact	Включение звуков (например, хаотичный белый шум, громкая музыка) / Exposure to sounds (e.g., chaotic white noise, loud music)	30 минут — 2 часа / 30 minutes — 2 hours
Экспозиция запахом хищника / Predator scent exposure	В клетку помещается ткань, пропитанная запахами хищников / Fabric soaked with predator odors is placed in the cage.	30–60 минут / 30–60 minutes

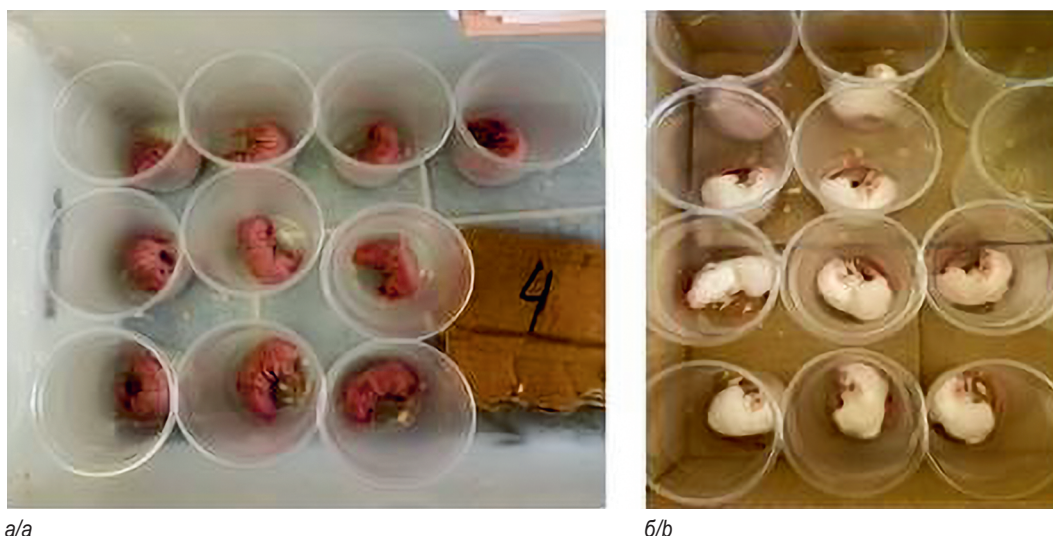


Рис. 2. Процедура 180-минутной изоляции потомства: а — выводок в индивидуальных пластиковых контейнерах на 3-и сутки постнатального периода; б — выводок в индивидуальных пластиковых контейнерах на 10-е сутки постнатального периода

Fig. 2. 180-minute offspring isolation procedure: a — brood in individual plastic containers on the 3rd day postnatal; b — brood in individual plastic containers on the 10th day postnatal

психического и физического здоровья после воздействия стресса [51]. Действие стрессоров в раннем онтогенезе на периферические системы реагирования в ответ на стресс является результатом изменения нейронной пластичности в цепях, являющихся неотъемлемой частью стрессовых реакций, включая префронтальную кору, гиппокамп, миндалину и полосатые цепи [52, 53]. Частный пример изоляции выводка от матери представлен на рисунке 2.

Стрессовые воздействия на ранних этапах онтогенеза нарушают формирование префронтально-гиппокампально-миндалевидных связей, играющих ключевую роль в нейрогуморальной регуляции стресс-реакции. Объем и организация синаптических контактов определяют пластичность центральной нервной системы (ЦНС) и, соответственно, характер адаптационного ответа: при воздействии стрессора это проявляется в формировании специфического паттерна вегетативных реакций и активации гипоталамуса с последующим выбросом кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и глюкокортикостероидов [54].

Синаптические связи между префронтальной корой, гиппокампом и миндалиной играют ключевую роль в регуляции эмоций, самоконтроля, памяти и процессов обучения, обеспечивая координацию нейрогуморального ответа на стресс. Нарушение созревания этих структур при воздействии стрессоров в раннем онтогенезе сопровождается устойчивыми структурными и функциональными изменениями. Показано, что у грызунов, подвергавшихся жестокому материнскому обращению или многократному разлучению с матерью в раннем возрасте, отмечается снижение дендритной древовидности нейронов префронтальной коры и гиппокампа, что отражает уменьшение синаптической плотности и потенциала пластичности данных структур [55].

Недавние исследования указывают, что ранний стресс оказывает избирательное влияние и на дофаминергическую

систему, участвующую в регуляции мотивации и обработке вознаграждения [54]. Морфологические и функциональные работы на экспериментальных животных демонстрируют, что значимые стрессовые воздействия в критические периоды онтогенеза ассоциированы с перестройкой мезокортико-лимбических цепей, включающих вентральное полосатое тело (прежде всего, прилежащее ядро), префронтальную кору и миндалину, то есть структуры, классически связанные с мотивацией и поиском вознаграждения [55]. Многократное разлучение потомства грызунов с матерью приводит к изменению количества дофаминергических нейронов и глиальных элементов, замедлению репаративно-регенераторных процессов и нарушению дофаминергической сигнализации в вентральной области покрышки и черной субстанции во взрослом возрасте [47]. Кроме того, модификация материнского ухода ассоциирована с ослаблением функциональных связей между префронтальной корой и хвостатым ядром, а также со структурными и функциональными изменениями в прилежащем ядре, что сопровождается усилением ангедониеподобного поведения и изменением чувствительности к вознаграждению (как в сторону гипер-, так и гипочувствительности) [41]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что пластичные полисинаптические цепи, объединяющие миндалину, префронтальную кору и структуры стриатума, формируют нейрональный субстрат эмоционального и социального научения, в том числе поведенческих реакций на стресс [10], и их ранняя дезорганизация предрасполагает к неадаптивным паттернам поведения и повышенному риску психических нарушений в дальнейшем.

Мозг новорожденного отличается особенно высокой чувствительностью к влиянию среды на фоне чрезвычайно быстрого темпа роста в первые два года жизни: объем коркового и подкоркового серого вещества существенно

увеличивается к возрасту около двух лет, после чего скорость прироста снижается [56]. Топологическая организация основных структурных сетей белого вещества к моменту рождения уже в общих чертах сформирована [57], однако ассоциативные проводящие пути продолжают интенсивно созревать в постнатальном периоде, сопровождаясь активной миелинизацией [56]. Показано, что характеристики материнской заботы и семейной среды связаны с когнитивными и лингвистическими показателями, а также с социально-эмоциональными аспектами высшей нервной деятельности ребенка [58, 59]. Имеющиеся эмпирические данные и теоретические модели позволяют предполагать, что влияние материнского ухода на психическое здоровье ребенка в значительной мере опосредовано через воздействие на развитие мозга в раннем возрасте [60]. Идентификация областей мозга и функциональных сетей, чье созревание тесно связано с качеством ранней заботы, имеет принципиальное значение для понимания механизмов, посредством которых нарушения материнского ухода и материнская депривация повышают риск социальной дезадаптации, психических и соматических расстройств. Влияние отлучения от матери в раннем онтогенезе и ассоциированных с ней психологических состояний, вероятно, выходит далеко за пределы ЦНС и через устойчивую дисрегуляцию нейроэндокринных и вегетативных систем распространяется на широкий спектр органов и систем, формируя многокомпонентные отдаленные последствия для здоровья.

В одном из экспериментальных исследований [61] новорожденных самок крыс линии Sprague–Dawley подвергали временной изоляции от матери в раннем онтогенезе: потомство разлучали с матерью на 4 часа ежедневно с 2-го по 21-й дни жизни. Начиная с 37-го дня жизни часть животных в течение 15 дней получала имипрамин (30 мг/кг, внутривентрикулярно) или агматин (40 мг/кг, внутривентрикулярно). Морфофункциональный анализ репродуктивной системы выявил снижение маркеров овариального резерва при парадоксальном увеличении количества примордиальных фолликулов у животных, подвергавшихся временной изоляции от матери в раннем онтогенезе. При этом применение трициклического антидепрессанта имипрамина сопровождалось дополнительным снижением овариального резерва и усилением атрезии части примордиальных фолликулов, тогда как введение агматина, рассматриваемого как условный нейромедиатор с модулирующим действием, способствовало сохранению маркеров овариального резерва [61].

В проспективном клиническом исследовании с участием 57 пар «мать–младенец» с различными вариантами девиантного материнского поведения с использованием методов нейровизуализации было показано, что особенности материнского ухода ассоциированы со снижением общего объема серого вещества у ребенка [62]. Негативное и неадекватное взаимодействие матери коррелировало с более низким общим объемом серого вещества, а временная изоляция от матери в раннем онтогенезе — с уменьшением

объема правого гиппокампа в последующем возрасте, что указывает на то, что различные аспекты взаимодействия «мать–дítě» связаны с разными нейрональными эффектами и дифференциально влияют на созревание структур головного мозга [62].

Воздействие стрессоров в раннем возрасте, и прежде всего дефицит социально-эмоционального взаимодействия, связанный с временной изоляцией от матери в раннем онтогенезе, оказывает выраженное влияние на формирование центральных стресс-регулирующих систем. Наиболее уязвимыми оказываются экстрагипоталамические структуры лимбической системы, включая ядро ложа терминальной полоски (BNST), участвующее в обработке информации, связанной со страхом, тревогой и агрессией [63]. В англоязычной литературе для обозначения совокупности таких неблагоприятных воздействий используется устойчивый термин *early life adversity* (ELA), включающий физическое, сексуальное и эмоциональное насилие, физическое и эмоциональное пренебрежение, хронические заболевания, разлуку с семьей, последствия стихийных бедствий и несчастных случаев, а также свидетельство актов жестокого насилия [64]. Одним из наиболее устойчивых и экспериментально воспроизводимых вариантов ELA в доклинических исследованиях является временная изоляция потомства от матери в раннем онтогенезе, моделируемая у грызунов. Классический протокол временной изоляции от матери для грызунов был предложен еще в середине XX века и до настоящего времени широко используется [65]. В типичном варианте потомство ежедневно отделяют от матери на 1–8 часов в течение первых двух постнатальных недель, что совпадает с критическим периодом бурного созревания лимбико-префронтальных сетей. Попытки стандартизировать возраст начала и окончания изоляции, а также ее суточную и суммарную длительность лишь частично снижают вариабельность поведенческих эффектов, которая остается высокой [66]. Систематические обзоры и метаанализы показывают, что у потомства грызунов после временной изоляции от матери не выявляется последовательного и однозначного усиления избегающе-тревожного поведения во всех протоколах и видах [67]. Тем не менее достаточно согласованно описано формирование депрессоподобного и ангедониеподобного фенотипа: сниженная способность к стресс-копингу в тесте принудительного плавания и тесте подвешивания за хвост, уменьшение стремления к вознаграждению в тесте предпочтения сахарозы у мышей и крыс.

Выраженность и направленность поведенческих изменений при ELA-моделях зависят от целого ряда факторов: биологического вида, пола, линии животных, длительности ежедневной изоляции, общей продолжительности периода разлуки с матерью, условий содержания в промежутках между эпизодами изоляции [68, 69]. Это во многом объясняет неоднородность получаемых в разных исследованиях результатов, но одновременно подчеркивает чувствительность моделей раннего стресса к тонким изменениям

экспериментального дизайна. Комбинированные протоколы, в которых временная изоляция от матери сочетается с дополнительными стрессорами (ограничение гнезда, нестабильные условия содержания, ранняя социальная изоляция), рассматриваются как кумулятивные варианты ELA и, как правило, приводят к более выраженному усилению депрессоподобного поведения и повышению избегающе-тревожных реакций [70, 71]. При этом большинство работ указывает, что временная изоляция от матери в неонатальном периоде формирует более стойкие и пролонгированные нейробиологические и поведенческие последствия по сравнению с изоляцией в более поздние сроки онтогенеза, которая, как правило, влияет преимущественно на социальное поведение и мотивацию к вознаграждению [72–74].

В контексте ПТСР модели раннего жизненного стресса следует рассматривать не как прямой экспериментальный аналог расстройства, а как инструмент формирования фона уязвимости, на котором последующая травматизация во взрослом возрасте приводит к более стойкому и тяжелому ПТСР-подобному фенотипу. Длительная перестройка префронтально-гиппокампадно-миндалевидных и мезокортиколимбических цепей, вызванная ELA, задает измененную стресс-реактивность, нарушает механизмы эмоционального и социального научения и тем самым создает патофизиологическую «почву» для последующего развития стресс-ассоциированных расстройств.

Преимущества модели

- Высокая конструктивная релевантность как «фактор уязвимости»: ранняя неблагоприятная среда формирует долговременную перестройку стресс-реактивности и лимбико-префронтальных/мезокортиколимбических цепей.
- Долгосрочные последствия: удобна для исследований траектории от раннего периода к взрослому фенотипу (мотивация, награда, ангедония, эмоциональная регуляция).

Недостатки модели

- Не является прямой моделью ПТСР, а скорее моделирует фон риска; без последующей травматизации может давать неспецифические депрессо-/тревожные фенотипы.
- Очень высокая вариабельность эффектов: зависит от вида, пола, линии, длительности и режима разлучения, условий содержания между эпизодами, качества материнского ухода и др.
- Сложности стандартизации и интерпретации: метааналитически не всегда выявляется устойчивое усиление тревожности; эффекты могут быть разнонаправленными по чувствительности к вознаграждению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ экспериментальных моделей посттравматического стрессового расстройства демонстрирует, что ПТСР следует рассматривать не как единичное событие или

изолированный феномен, а как результат многоэтапного патофизиологического процесса, в который последовательно вовлекаются ранние неблагоприятные воздействия, хронический психосоциальный дистресс и острые травматические эпизоды. Ни одна из существующих моделей — ни стресс экспозиции хищника, ни социальная изоляция, ни хронический непредсказуемый умеренный стресс, ни модель ранней изоляции от матери — не обладает универсальной валидностью и не воспроизводит в полной мере весь спектр клинко-патофизиологических проявлений ПТСР.

Концептуально оправданным представляется переход от поиска «золотой» модели ПТСР к многоуровневому конструкту, в котором различные модели рассматриваются как взаимодополняющие элементы единой патофизиологической архитектуры. Ранняя временная изоляция от матери формирует долговременную перестройку префронтально-гиппокампадно-миндалевидных и мезокортиколимбических цепей, задавая фон измененной стресс-реактивности и мотивации. Хронические умеренные стрессоры поддерживают состояние алоstaticкой перегрузки и дисрегуляции ГН-оси, тогда как острый травматический эпизод, моделируемый, в частности, через взаимодействие с хищником, инициирует закрепление патологических схем обработки угрозы и памяти страха. В совокупности это позволяет воспроизвести не только поведенческий фенотип ПТСР, но и ключевые нейробиологические звенья его патогенеза.

Перспективным направлением развития является создание комбинированных, «каскадных» моделей, в которых ранние неблагоприятные воздействия, хронический стресс и острая травма задаются в биологически обоснованной последовательности, с параллельной оценкой поведенческих, нейроэндокринных, нейровизуализационных и молекулярных маркеров. Такой подход позволяет не только повысить конструктивную и феноменологическую воспроизводимость экспериментальных моделей, но и приблизить их к реальным клиническим сценариям, где ПТСР формируется на фоне длительно существующей уязвимости и коморбидных расстройств.

В этом контексте экспериментальная нейробиология ПТСР должна смещаться от описательной к патогенетически ориентированной схеме, в которой модели изначально проектируются под проверку конкретных гипотез о нарушении стресс-реактивности, нейропластичности, дофаминергической и пептидергической передачи, нейровоспаления и системной соматоневроэндокринной дисрегуляции. Интеграция данных, полученных на разных уровнях организации — от поведения до молекулярных изменений, — создает основу для разработки таргетных фармакологических и немедикаментозных вмешательств и повышает шансы успешной трансляции экспериментальных результатов в клиническую практику, в том числе в области профилактики и коррекции последствий раннего жизненного стресса и травматических событий.

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 ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding. The study was conducted under the State Assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine, FGWG-2025-0020, "Search for Molecular Targets for Pharmacological Intervention in Addictive and Neuroendocrine Disorders Aimed at Developing New Pharmacologically Active Compounds Acting on CNS Receptors".

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbu C., Purgato M., Abdulmalik J. et al. Efficacy of psychosocial interventions for mental health outcomes in low-income and middle-income countries: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(2):162–172. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30511-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30511-8).
2. Benish S.G., Quintana S., Wampold B.E. et al. Culturally adapted psychotherapy and the legitimacy of myth: a direct-comparison meta-analysis. *J Counsel Psychol*. 2011;58(3):279–289. <https://doi.org/10.1037/a0023626>.
3. Catani C., Adenauer H., Keil J. et al. Pattern of cortical activation during processing of aversive stimuli in traumatized survivors of war and torture. *Europ Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(6):340–351. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0006-4>.
4. Baroni M., Frumento S., Cesari V. et al. Unconscious processing of subliminal stimuli in panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:136–151. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.023>.
5. Schöner J., Heinz A., Endres M. et al. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *J Cel Mol Med*. 2017;21(10):2248–2256. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13104>.
6. Погодина М.Г., Косенко В.Г., Агеев М.И. и др. Особенности личностных характеристик и уровня дистресса у лиц, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством с коморбидными психическими расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(2):22–25.
7. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Elkind M.S.A. et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation*. 2015;132(4):251–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014492>.
8. Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В. и др. Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(5):710–719.
9. Григорьян Г.А., Павлова И.В., Зайченко М.И. и др. Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в модельных экспериментах на животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(6):760–784. <https://doi.org/10.31857/S0044467721060058>.
10. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е. и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона. *Педиатрия*. 2022;13(1):25–34. <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>.
11. Бычков Е.Р., Карпова И. В., Цикунов С. Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс. *Педиатрия*. 2021;12(6):35–42. <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>.
12. 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;6(2):27–37.
13. Лебедев А.А., Бессолова Ю.А., Ефимов Н.С. и др. Самостимуляция латерального гипоталамуса пороговой силой тока вызывает эмоциональное переключение в условиях пищевой самодепривации у сытых крыс: роль орексиновой и дофаминергической систем мозга. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021;19(4):417–429. <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>.
14. Shin K.M., Chang H.Y., Cho S.M. et al. Avoidance symptoms and delayed verbal memory are associated with post-traumatic stress symptoms in female victims of sexual violence. *J Affect Disord*. 2015;184:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.051>.
15. Степанчиков М.Ю., Недогреева О.А., Климанова М.А. и др. Хронический стресс, вызванный содержанием в условиях дефицита гнездового материала в раннем постнатальном пери-

- оде, оказывает влияние на поведение и стресс-реактивность самцов крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(3):370–386. <https://doi.org/10.31857/S0044467721030096>.
16. Кожадей Е.В., Васильев А.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами: дефиниции, современные представления, патофизиологические механизмы, факторы риска, диагностика. *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(4):74–84. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.84.68.009>.
17. Whitaker A.M., Gilpin N.W., Edwards S. et al. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):398–409. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000069>.
18. Kokou-Kpolou C.K., Moukouta C.S., Masson J. et al. Correlates of grief-related disorders and mental health outcomes among adult refugees exposed to trauma and bereavement: a systematic review and future research directions. *J Affect Disord*. 2020;267:171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.026>.
19. Price M., Kearns M., Houry D. et al. Emergency department predictors of posttraumatic stress reduction for trauma-exposed individuals with and without an early intervention. *J Consult Clin Psychol*. 2014;82(2):336–341. <https://doi.org/10.1037/a0035537>.
20. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*. 1984;83(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>.
21. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А. и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSA1A в структурах мозга. *Вопросы наркологии*. 2022;11-12(213):44–66.
22. Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Холова Г.И. и др. Дифференциальное влияние ПТСР-подобного или депрессивно-подобного состояния самцов крыс перед спариванием на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы половозрелых потомков. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(9):1114–1124. <https://doi.org/10.31857/S0869813922090114>.
23. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023;21(3):255–262. <https://doi.org/10.17816/RCF562841>.
24. 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. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
25. Пюрвеев 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;21(1):69–78. <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>.
26. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K.C. et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(11):769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>.
27. Berardi A., Trezza V., Campolongo C. et al. Modeling specific phobias and posttraumatic stress disorder in rodents: the challenge to convey both cognitive and emotional features. *Rev Neurosci*. 2012;23(5-6):645–657. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0054>.
28. Daskalakis N.P., Yehuda R., Diamond D.M. et al. Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1895–1911. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.006>.
29. Cohen H., Zohar J., Matar M. et al. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(6):463–473. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01909-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01909-1).
30. Торопова К.А., Ивашкина О.И., Анохин К.В. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(6):735–759. <https://doi.org/10.31857/S0044467721060113>.
31. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. и др. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс. *Вопросы наркологии*. 2020;187(4):24–44. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобическое состояние у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(3):38–47. <https://doi.org/10.17816/RCF15338-47>.
33. Григорьян Г.А., Павлова И.В., Зайченко М.И. Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в модельных экспериментах на животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(6):760–784. <https://doi.org/10.31857/S0044467721060058>.
34. Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В. и др. Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021;71(5):710–719. <https://doi.org/10.31857/S004446772105004X>.
35. Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Миронова В.И. и др. Гормональные и поведенческие характеристики пренатально стрессированных самок крыс в экспериментальной модели депрессии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(8):873–883.
36. Yehuda R., Antelman S.M. et al. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1993;33(7):479–486. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90001-t](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90001-t).

37. Cohen H., Kozlovsky N., Alona C. et al. Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Europharmacology*. 2012;62(2):715–724. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.023>.
38. Cohen H., Matar M. A., Buskila D. et al. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates post-traumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(8):708–717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.025>.
39. Bodnar C.N., Roberts K.N., Higgins E.K. et al. A systematic review of closed head injury models of mild traumatic brain injury in mice and rats. *J Neurotrauma*. 2019;36(11):1683–1706. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6127>.
40. Verbitsky A., Dopfel D., Zhang N. et al. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):132. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0806-x>.
41. Netser S., Meyer A., Magalnik H. et al. Distinct dynamics of social motivation drive differential social behavior in laboratory rat and mouse strains. *Nat Commun*. 2020;11(1):5908. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19569-0>.
42. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г. и др. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023;21(4):329–338. <https://doi.org/10.17816/RCF568121>.
43. Fone K.C., Porkess M.V. et al. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1087–1102. <https://doi.org/10.1016/j.neubio.2008.03.003>.
44. Лебедев А.А., Пюрвеев 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;109(8):1080–1093. <https://doi.org/10.31857/S086981392308006X>.
45. Пюрвеев С.С., Сизов В.В., Лебедев А.А. и др. Регистрация изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при стимуляции зоны вентральной области покрышки, раздражение которой вызывает и реакцию самостимуляции. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(10):1316–1328. <https://doi.org/10.31857/S0869813922100107>.
46. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сизов В.В., и др. Социальная изоляция вызывает аддиктивное поведение и увеличение выброса дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2024;74(4):471–485. <https://doi.org/10.31857/S0044467724040083>.
47. Egerton A., Valmaggia L.R., Howes O.D. et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.005>.
48. Лизунов А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С. и др. Участие Bdnf, Ntrk2 и Pi3k в механизмах компульсивного переедания после действия психогенных стрессоров в онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(2):179–189. <https://doi.org/10.17816/RCF625676>.
49. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А. и др. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49–58. <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>.
50. Курко О.Д., Иноземцева Л.С., Глазова Н.Ю. и др. Эффекты хронического непредсказуемого стресса и острой низкодозовой эндотоксемии у крыс Wistar Han и Sprague Dawley. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020;70(1):86–103. <https://doi.org/10.31857/S0044467720010086>.
51. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R. et al. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):97–106. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.448>.
52. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Влияние анторекса, нового антагониста рецепторов орексина, на компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(1):67–73. <https://doi.org/10.17816/RCF622939>.
53. Faren D.S., Tottenham N.C. Effects of early life stress on amygdala and striatal development. *Dev Cogn Neurosci*. 2016;19:233–247. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.04.005>.
54. Пюрвеев С.С., Деданишвили Н.С., Сексте Э.А. и др. Влияние стресса ранней материнской депривации на экспрессию OX1R в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(2):153–162. <https://doi.org/10.17816/RCF622940>.
55. Zoladz P.R., Park C.R., Halonen J.D. et al. Differential expression of molecular markers of synaptic plasticity in the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala in response to spatial learning, predator exposure, and stress-induced amnesia. *Hippocampus*. 2012;22(3):577–589. <https://doi.org/10.1002/hipo.20922>.
56. Gilmore J.H., Shi F., Woolson S.L. et al. Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cereb Cortex*. 2012;22(11):2478–2485. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr327>.
57. Dubois J., Dehaene-Lambertz G., Kulikova S. et al. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neurosci*. 2014;276:48–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044>.
58. Borairi S., Fearon P., Madigan S. et al. A mediation meta-analysis of the role of maternal responsivity in the association between socioeconomic risk and children's language. *Child Dev*. 2021;92(6):2177–2193. <https://doi.org/10.1111/cdev.13695>.

59. Fearon R.P., Bakermans-Kranenburg M.J., Van Ijzendoorn M.H. et al. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev.* 2010;81(2):435–456. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01405.x>.
60. Cesari V., Frumento S., Leo A. et al. Functional correlates of subliminal stimulation in posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;337:175–185. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.047>.
61. Васильев А.Г., Власов Т.Д., Галагудза М.М. и др. Патофизиология. Типовые патологические процессы и состояния. СПб.: СПбГПМУ; 2023. 640 с.
62. Önel T., Arıcıoğlu F., Yıldırım E. et al. The effect of maternal separation stress-induced depression on ovarian reserve in Sprague Dawley Rats: The possible role of imipramine and agmatine through a mTOR signal pathway. *Physiol Behav.* 2023;269:114270. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114270>.
63. Lyons-Ruth K., Ahtam B., Li F.H. et al. Negative versus withdrawn maternal behavior: Differential associations with infant gray and white matter during the first 2 years of life. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(12):4572–4589. <https://doi.org/10.1002/hbm.26401>.
64. Halladay L.R., Herron S.M. et al. Lasting impact of postnatal maternal separation on the developing BNST: Lifelong socioemotional consequences. *Neuropharmacology.* 2023;225:109404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109404>.
65. Waters R.C., Gould E. et al. Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models. *Front Syst Neurosci.* 2022;16:860847. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.860847>.
66. Ader R., Tatum R., Beels C.C. Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals: I. Age of separation from the mother and susceptibility to gastric ulcers in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1960;53(5):446–454. <https://doi.org/10.1037/h0044570>.
67. Millstein R.A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety-and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(1):3–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003>.
68. Murthy S., Gould E. How early life adversity influences defensive circuitry. *Trends Neurosci.* 2020;43(4):200–212. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.001>.
69. Thornton J.L., Everett N.A., Webb P. et al. Adolescent oxytocin administration reduces depression-like behaviour induced by early life stress in adult male and female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;110:110279. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110279>.
70. He T., Guo C., Wang C. et al. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav.* 2020;10(3):e01526. <https://doi.org/10.1002/brb3.1526>.
71. Sun X., Zhang Y., Li X. et al. Early-life neglect alters emotional and cognitive behavior in a sex-dependent manner and reduces glutamatergic neuronal excitability in the prefrontal cortex. *Front Psychiatry.* 2021;11:572224. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.572224>.
72. Montalvo-Ortiz J.L., Bordner K.A., Carlyle B.C. et al. The role of genes involved in stress, neural plasticity, and brain circuitry in depressive phenotypes: Convergent findings in a mouse model of neglect. *Behav Brain Res.* 2016;315:71–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.010>.
73. Novoa J., Rivero C.J., Pérez-Cardona E.U. et al. Social isolation of adolescent male rats increases anxiety and K⁺-induced dopamine release in the nucleus accumbens: Role of CRF-R1. *Europ J Neurosci.* 2021;54(3):4888–4905. <https://doi.org/10.1111/ejn.15345>.
74. Potrebic M., Pavković Ž., Lončarević-Vasiljković N. et al. Altered hedonic, novelty-, stress-and D-amphetamine-induced response due to social isolation in peripuberty. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;108:110186. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110186>.

REFERENCES

1. Barbu C., Purgato M., Abdulmalik J. et al. Efficacy of psychosocial interventions for mental health outcomes in low-income and middle-income countries: an umbrella review. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(2):162–172. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30511-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30511-8).
2. Benish S.G., Quintana S., Wampold B.E. et al. Culturally adapted psychotherapy and the legitimacy of myth: a direct-comparison meta-analysis. *J Counsel Psychol.* 2011;58(3):279–289. <https://doi.org/10.1037/a0023626>.
3. Catani C., Adenauer H., Keil J. et al. Pattern of cortical activation during processing of aversive stimuli in traumatized survivors of war and torture. *Europ Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(6):340–351. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0006-4>.
4. Baroni M., Frumento S., Cesari V. et al. Unconscious processing of subliminal stimuli in panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:136–151. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.023>.
5. Schöner J., Heinz A., Endres M. et al. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *J Cel Mol Med.* 2017;21(10):2248–2256. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13104>.
6. Pogodina M.G., Kosenko V.G., Ageev M.I. et al. Personality characteristics and distress level in individuals with PTSD and comorbid mental disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2019;29(2):22–25. (In Russian).
7. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Elkind M.S.A. et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation.* 2015;132(4):251–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014492>.
8. Gavrilov V.V., Onufriev M.V., Moiseeva Yu.V. et al. Chronic social stresses of isolation and crowding differently affect instrumental behavior learning and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2021;71(5):710–719. (In Russian).

9. Grigoryan G.A., Pavlova I.V., Zaichenko M.I. Influence of social isolation on development of anxious and depressive-like behavior in experimental animal models. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(6):760–784. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467721060058>.
10. Vetlugin E.A., Bychkov E.R., Abrosimov M.E. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):25–34. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED13125-34>.
11. Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G. 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. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>.
12. Balakina M.E., Degtyareva E.V., Nekrasov M.S. 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. (In Russian).
13. Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S. et al. Lateral hypothalamic self-stimulation with threshold current intensity induces emotional overeating in self-deprivation paradigm in well-fed rats: Role of orexin and dopaminergic systems of the brain. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):421–429. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF194421-429>.
14. Shin K.M., Chang H.Y., Cho S.M. et al. Avoidance symptoms and delayed verbal memory are associated with post-traumatic stress symptoms in female victims of sexual violence. *J Affect Disord*. 2015;184:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.051>.
15. Stepanichev M.Yu., Nedogreeva O.A., Klimanova M.A. et al. Chronic stress induced by housing under the limited bedding and nesting conditions during early postnatal ontogeny affects behavior and stress-responsiveness in male rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(3):370–386. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467721030096>.
16. Kozhadev E.V., Vasilyev A.G. Post-traumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth: definitions, modern concepts, pathophysiological mechanisms, risk factors, diagnosis. *Russian Biomedical Research*. 2024;8(4):74–84. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.84.68.009>.
17. Whitaker A.M., Gilpin N.W., Edwards S. et al. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5-6):398–409. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000069>.
18. Kokou-Kpolou C.K., Moukouta C.S., Masson J. et al. Correlates of grief-related disorders and mental health outcomes among adult refugees exposed to trauma and bereavement: a systematic review and future research directions. *J Affect Disord*. 2020;267:171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.026>.
19. Price M., Kearns M., Houry D. et al. Emergency department predictors of posttraumatic stress reduction for trauma-exposed individuals with and without an early intervention. *J Consult Clin Psychol*. 2014;82(2):336–341. <https://doi.org/10.1037/a0035537>.
20. Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*. 1984;83(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>.
21. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing GHSR1A expression in cerebral structures. *Voprosy Narkologii*. 2022;11-12(213):44–66. (In Russian).
22. Ordian N.E., Pivina S.G., Kholova G.I. et al. Differential effect of male rat's PTSD-like or depression-like status before mating on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of adult offspring. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(9):1114–1124. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922090114>.
23. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(3):255–262. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF562841>.
24. 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. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402–1413.
25. Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S. 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. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>.
26. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K.C. et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(11):769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>.
27. Berardi A., Trezza V., Campolongo C. et al. Modeling specific phobias and posttraumatic stress disorder in rodents: the challenge to convey both cognitive and emotional features. *Rev Neurosci*. 2012;23(5-6):645–657. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0054>.
28. Daskalakis N.P., Yehuda R., Diamond D.M. et al. Animal models in translational studies of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1895–1911. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.006>.
29. Cohen H., Zohar J., Matar M. et al. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(6):463–473. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01909-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01909-1).
30. Toropova K.A., Ivashkina O.I., Anokhin K.V. Posttraumatic stress disorder: theoretical framework and animal models. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(6):735–759. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467721060113>.
31. Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Voprosy Narkologii*. 2020;187(4):24–44. (In Russian). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24.
32. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Yakushina N.D. et al. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-

- fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):38–47. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF15338-47>.
33. Grigoryan G.A., Pavlova I.V., Zaychenko M.I. Influence of social isolation on development of anxious and depressive-like behavior in experimental animal models. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(6):760–784. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467721060058>.
34. Gavrilov V.V., Onufriev M.V., Moiseeva Y.V. et al. Chronic social stresses of isolation and crowding differently affect instrumental behavior learning and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2021;71(5):710–719. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S004446772105004X>.
35. Ordyan N.E., Pivina S.G., Mironova V.I. et al. Hormonal and behavior characteristics of prenatal stressed female rats in experimental model of depression. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(8):873–883. (In Russian).
36. Yehuda R., Antelman S.M. et al. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1993;33(7):479–486. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90001-t](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90001-t).
37. Cohen H., Kozlovsky N., Alona C. et al. Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Europharmacology*. 2012;62(2):715–724. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.023>.
38. Cohen H., Matar M.A., Buskila D. et al. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;64(8):708–717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.025>.
39. Bodnar C.N., Roberts K.N., Higgins E.K. et al. A systematic review of closed head injury models of mild traumatic brain injury in mice and rats. *J Neurotrauma*. 2019;36(11):1683–1706. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6127>.
40. Verbitsky A., Dopfel D., Zhang N. et al. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):132. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0806-x>.
41. Netser S., Meyer A., Magalnik H. et al. Distinct dynamics of social motivation drive differential social behavior in laboratory rat and mouse strains. *Nat Commun*. 2020;11(1):5908. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19569-0>.
42. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G. et al. Psychic trauma causes increased impulsivity in a model of gambling addiction by altering dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):329–338. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF568121>.
43. Fone K.C., Porkess M.V. et al. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1087–1102. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.003>.
44. 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. *Russian Journal of Physiology*. 2023;109(8):1080–1093. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S086981392308006X>.
45. 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. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(10):1316–1328. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922100107>.
46. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sizov V.V. et al. Social isolation induces addictive behavior and increases dopamine release in the nucleus accumbens in response to stimulation of the reward zone. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2024;74(4):471–485. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467724040083>.
47. Egerton A., Valmaggia L.R., Howes O.D. et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.005>.
48. Lizunov A.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S. et al. Involvement of Bdnf, Ntrk2 and Pi3k in the mechanism of binge eating after psychogenic stressors in ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):179–189. (In Russian). <https://doi.org/10.1016/10.17816/RCF625676>.
49. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A. et al. Increased mRNA ghrelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):49–58. <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>.
50. Kurko O.D., Inozemtseva L.S., Glazova N.Y. et al. Effects of chronic unpredictable stress and acute low-dose endotoxemia on Wistar Han and Sprague Dawley rats. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2020;70(1):86–103. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467720010086>.
51. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R. et al. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):97–106. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.448>.
52. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Effect of anorex, a new antagonist of orexin receptors, on binge eating in rats caused by weaning from the mother in early ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):67–73. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF622939>.
53. Fareri D.S., Tottenham N.C. Effects of early life stress on amygdala and striatal development. *Dev Cogn Neurosci*. 2016;19:233–247. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.04.005>.
54. Pyurveev S.S., Dedanishvili N.S., Sekste E.A. et al. Early stress in maternal deprivation affects the expression of OX1R in the limbic system of the brain and contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):153–162. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/RCF622940>.

55. Zoladz P.R., Park C.R., Halonen J.D. et al. Differential expression of molecular markers of synaptic plasticity in the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala in response to spatial learning, predator exposure, and stress-induced amnesia. *Hippocampus*. 2012;22(3):577–589. <https://doi.org/10.1002/hipo.20922>
56. Gilmore J.H., Shi F., Woolson S.L. et al. Longitudinal development of cortical and subcortical gray matter from birth to 2 years. *Cereb Cortex*. 2012;22(11):2478–2485. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr327>
57. Dubois J., Dehaene-Lambertz G., Kulikova S. et al. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neurosci*. 2014;276:48–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044>
58. Borairi S., Fearon P., Madigan S. et al. A mediation meta-analysis of the role of maternal responsivity in the association between socioeconomic risk and children's language. *Child Dev*. 2021;92(6):2177–2193. <https://doi.org/10.1111/cdev.13695>
59. Fearon R.P., Bakermans-Kranenburg M.J., Van Ijzendoorn M.H. et al. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev*. 2010;81(2):435–456. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01405.x>
60. Cesari V., Frumento S., Leo A. et al. Functional correlates of subliminal stimulation in posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;337:175–185. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.047>
61. Vasiliev A.G., Vlasov T.D., Galagudza M.M. et al. Pathophysiology. Typical pathological processes and conditions. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2023. 640 p. (In Russian).
62. Önel T., Arıcıoğlu F., Yıldırım E. et al. The effect of maternal separation stress-induced depression on ovarian reserve in Sprague Dawley Rats: The possible role of imipramine and agmatine through a mTOR signal pathway. *Physiol Behav*. 2023;269:114270. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114270>
63. Lyons-Ruth K., Ahtam B., Li F.H. et al. Negative versus withdrawn maternal behavior: Differential associations with infant gray and white matter during the first 2 years of life. *Hum Brain Mapp*. 2023;44(12):4572–4589. <https://doi.org/10.1002/hbm.26401>
64. Halladay L.R., Herron S.M., et al. Lasting impact of postnatal maternal separation on the developing BNST: Lifelong socioemotional consequences. *Neuropharmacology*. 2023;225:109404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109404>
65. Waters R.C., Gould E. et al. Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models. *Front Syst Neurosci*. 2022;16:860847. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.860847>
66. Ader R., Tatum R., Beels C.C. Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals: I. Age of separation from the mother and susceptibility to gastric ulcers in the rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1960;53(5):446–454. <https://doi.org/10.1037/h0044570>
67. Millstein R.A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety-and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobeh Rev*. 2007;31(1):3–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003>
68. Murthy S., Gould E. How early life adversity influences defensive circuitry. *Trends Neurosci*. 2020;43(4):200–212. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.001>
69. Thornton J.L., Everett N.A., Webb P. et al. Adolescent oxytocin administration reduces depression-like behaviour induced by early life stress in adult male and female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;110:110279. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110279>
70. He T., Guo C., Wang C. et al. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav*. 2020;10(3):e01526. <https://doi.org/10.1002/brb3.1526>
71. Sun X., Zhang Y., Li X. et al. Early-life neglect alters emotional and cognitive behavior in a sex-dependent manner and reduces glutamatergic neuronal excitability in the prefrontal cortex. *Front Psychiatry*. 2021;11:572224. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.572224>
72. Montalvo-Ortiz J.L., Bordner K.A., Carlyle B.C. et al. The role of genes involved in stress, neural plasticity, and brain circuitry in depressive phenotypes: Convergent findings in a mouse model of neglect. *Behav Brain Res*. 2016;315:71–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.010>
73. Novoa J., Rivero C.J., Pérez-Cardona E.U. et al. Social isolation of adolescent male rats increases anxiety and K+-induced dopamine release in the nucleus accumbens: Role of CRF-R1. *Europ J Neurosci*. 2021;54(3):4888–4905. <https://doi.org/10.1111/ejn.15345>
74. Potrebić M., Pavković Ž., Lončarević-Vasiljković N. et al. Altered hedonic, novelty-, stress-and D-amphetamine-induced response due to social isolation in peripuberty. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;108:110186. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110186>

ОБ АВТОРАХ

* **Сарнг Саналович Пюрвеев**, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; научный сотрудник лаборатории общей фармакологии, Институт экспериментальной медицины; адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Sarng S. Pyurveev**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; researcher of the Laboratory of General Pharmacology, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russia. ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

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

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский центр, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Andrei G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Mariya A. Pahomova, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.