

Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н.

Ранняя социальная изоляция увеличивает агрессивность и нарушает кратковременное привыкание у крыс

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Длительная социальная изоляция в раннем онтогенезе приводит к различным изменениям поведения и когнитивной дисфункции у взрослых крыс, однако данные о нарушениях противоречивы. В настоящей работе изучены последствия ранней социальной изоляции у крыс Вистар по показателям психомоторной активности, агрессивности, тревожности, депрессивноподобного поведения, сенсомоторной реактивности и кратковременного привыкания в акустическом стартл-рефлексе. На 24-й постнатальный день крыс отлучали от матери и содержали по одной в клетке в течение девяти последующих недель. Поведение животных оценивали в возрасте одного, двух и трех месяцев. Сразу после отлучения от матери крысы опытной группы не отличались от контроля ни по одному из показателей. После четырех недель социальной изоляции крысы демонстрировали усиление агрессивности в тесте зоосоциального взаимодействия. У крыс, подвергнутых 8-недельной социальной изоляции, повышенная агрессивность сопровождалась усилением активного неагрессивного взаимодействия на фоне незначительного увеличения двигательной активности в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Ни на одном из сроков обследования крысы, содержащиеся изолированно, не отличались от контрольных животных по показателям тревожности в ПКЛ, по тревожно-фобическому уровню, который определяли в батарее тестов, и по длительности иммобильности, характеризующей депрессивность в тесте принудительного плавания. Через 8 нед. изоляции крысы увеличивали суточное потребление жидкости за счет усиления потребления сахарозы. Через 9 нед. изоляции амплитуда акустического стартл-ответа и его предстимульное торможение, характеризующее состояние сенсомоторного входа, не отличались от контрольных значений, однако кратковременное привыкание в акустическом стартл-рефлексе было нарушено. По полученным данным крыс Вистар, подвергнутых длительной социальной изоляции, можно рассматривать как модель повышенной агрессивности с признаками когнитивного дефицита по показателям неассоциативного обучения в акустическом стартл-рефлексе.

Ключевые слова: крысы; социальная изоляция; двигательная активность; агрессия; сенсомоторная реактивность; кратковременное привыкание; акустический стартл-ответ; тревожность; депрессивноподобное состояние.

Для цитирования: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 4-15.

Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Orlova I.N.

Early social isolation increases aggression and impairs a short-term habituation in acoustic startle reflex in rats

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiyskaya str., 125315 Moscow, Russia

Prolonged social isolation in early ontogeny leads to various changes in behavior and cognitive dysfunction in adult rats; however, data on the disorders are contradictory. In the present work, we studied the effects of early social isolation in Wistar rats by indices of psychomotor activity, aggression, anxiety, depression-like behavior, sensorimotor reactivity and short-term habituation of acoustic startle reflex. On the 24th postnatal day, rats were weaned from the dams and housed in individual cages for nine consecutive weeks. Animal behavior was evaluated at the age of one, two and three months. Immediately after weaning from the dam rats in the experimental group did not differ from the control on any of the indices. After four weeks of social isolation, rats showed an increased aggression in the social contact test. In rats isolated for an 8-weeks period, the increase in active non-aggressive contacts with a slight increase in motor activity in the elevated plus maze (EPM) accompanied increased aggression. At any terms of examination, isolated rats did not differ from the control in the anxiety in EPM, in the anxiety-phobic score, which is evaluated in a battery of tests, and in the duration of immobility which characterizes depression in the forced swimming test. Rats isolated for an 8-weeks period increased daily liquid intake by increasing the consumption of sucrose. After nine weeks of isolation, basal startle amplitude and prepulse inhibition that is, the characteristics of sensorimotor gating did not differ from the control, but there was a lack of short-term

Для корреспонденции: Крупина Наталья Александровна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы, e-mail: krupina-na@yandex.ru

habituation of the acoustic startle reflex. Based on the data obtained, Wistar rats subjected to prolonged social isolation can be seen as a model of increased aggression with signs of cognitive deficits by indices of non-associative learning in the acoustic startle reflex.

Keywords: rats; social isolation; locomotion; aggression; sensorimotor reactivity; short-term habituation; acoustic startle response; anxiety; depression-like behavior

For citation: *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2015 59(4) 4-15.*

For correspondence: *Krupina N.A., e-mail: krupina-na@yandex.ru*

Аффективные расстройства часто являются результатом нарушения развития нервной системы, вызванного эпигенетическими нарушениями в раннем онтогенезе (neurodevelopmental disorders) под влиянием аверсивных событий разного характера [1—3]. Эпигенетические нарушения уже в раннем периоде проявляются целым рядом изменений, включая нейроэндокринные изменения, в первую очередь, в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе (ГГА-) системе, нейроиммунные изменения, а также поведенческую дисфункцию, что ведет к нарушениям эмоционально-мотивационного поведения у взрослых животных [4—7]. Наиболее частым последствием раннего стрессирования животных является развитие отклонений в поведении по типу депрессивноподобных нарушений, повышенной тревожности и/или агрессивности, психотического состояния, а также возникновении когнитивных расстройств. По данным разных исследований, характер эмоционально-мотивационных нарушений у грызунов, подвергнутых стресс-воздействию, зависит от вида и линии животных, типа патогенного воздействия, длительности его действия, стадии онтогенеза, частоты хэндлинга [7—9]. Разработка разнообразных трансляционных моделей эмоционально-мотивационных расстройств является необходимым этапом изучения патофизиологических и молекулярно-генетических механизмов таких полиэтиологических нарушений.

К известным приемам индукции расстройств эмоционально-мотивационной сферы относится стрессирование путем изолированного содержания животных в течение нескольких недель, начиная с возраста отлучения от матери [7, 10—13]. Это патогенное воздействие сочетает в себе факторы, имеющие самостоятельное значение: изоляционный стресс и стресс в раннем периоде жизни (early-life stress), что приводит к нарушению формирования нервных цепей, обеспечивающих контроль над эмоциональными моторными реакциями со стороны лимбической системы и висцеральной коры, включающей инфраламбические и преламбические отделы медиальной префронтальной коры, а также кору островка [14]. Ранняя социальная изоляция по данным многих авторов приводит к развитию у животных гиперактивного фенотипа, повышенной агрессивности, изменений сенсомоторной реактивности, в частности, снижению предстиму-

льного торможения в акустическом стартл-рефлексе (признак развития психотического состояния), нарушению привыкания по показателю локомоций [7, 10, 15, 16]. В отношении повышенной тревожности и депрессивности данные противоречивы. Даже крысы одной линии Вистар, по одним данным, демонстрируют повышение тревожности в результате длительной социальной изоляции [15], а по другим данным [17], тревожность у них не изменяется. Есть свидетельства отсутствия статистически значимых изменений по показателю иммобильности в тесте форсированного плавания [15] и, напротив, о развитии «поведенческого отчаяния» в этом тесте без признаков агедонии (по показателям в тесте на потребление/предпочтение сахарозы) [12, 17]. Противоречивые данные об изменении когнитивной деятельности получены в тесте на пространственную память — в водном лабиринте Морриса [7, 18], однако в целом исследователи приходят к заключению о том, что социальная изоляция может изменять функционирование кортико-стриатных путей.

В настоящей работе мы предприняли попытку проанализировать последствия ранней социальной изоляции у крыс популяции Вистар по классическим поведенческим показателям для оценки психомоторной активности, тревожности и депрессивности, сопоставив их с изменениями сенсомоторной реактивности, а также когнитивной деятельности по показателю привыкания в акустическом стартл-рефлексе.

Методика

Работа выполнена на 30 белых крысах популяции Вистар, выращенных в питомнике ФГБНУ «НИИОПП». В каждом из 6 пометов после рождения оставляли по 5 особей мужского пола для выравнивания условий развития. На 24-й постнатальный день животных отделяли от матери. В группу животных, подвергнутых социальной изоляции (изолянты), и в группу контроля было включено по 15 крысят (по 3 помета). Крыс-изолянтов во время всего обследования содержали в клетках размером 36,5 x 20,5 x 14,0 см поодиночке. Крыс контрольной группы содержали по 5 особей в клетках размером 37,0 x 57,0 x 19,0 см, сохраняя целостность помета. Животные находились в стандартных условиях вива-

рия с естественной сменой освещенности и свободным доступом к пище и воде во время обследования, за исключением четырех дней, во время которых проводили тест на предпочтение/потребление сахарозы (см. ниже). Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г.

1. Оценка двигательной и исследовательской активности

Использовали автоматизированный тест открытого поля с помощью оборудования системы «Orto-Vatimex» (Columbus Instruments, США). В условиях комнатной освещенности (42 лк) определяли длину пройденного пути в сантиметрах (горизонтальная активность) и число стоек (вертикальная активность) за 3 мин наблюдения.

2. Оценка тревожноподобного поведения

2.1. Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)

Тревожность оценивали общепринятым методом в ПКЛ [19]. ПКЛ имеет четыре крестообразно расположенных рукава: два закрытых рукава (ЗР) с боковыми стенками и закрытым торцом (длина \times ширина \times высота: 43 \times 14 \times 22 см) и 2 открытых рукава (ОР), не имеющих стенок (длина \times ширина: 43 \times 14 см). ОР и ЗР расположены перпендикулярно друг другу. ПКЛ находился на высоте 70 см от пола. Центральная зона ПКЛ имеет размеры 14 \times 14 см. Освещенность над центральной зоной составляла 24 лк. Крысу помещали в центр ПКЛ мордой в сторону ОР. Для оценки поведения использовали автоматизированную видеосистему «Video-Mot2» (TSE System, Германия). В автоматическом режиме определяли следующие параметры: число заходов в ОР и ЗР, время, проведенное в ОР и ЗР, общее число заходов в рукава ПКЛ, предпочтение ОР как отношение числа заходов в ОР к общему числу заходов в рукава. Кроме того, определяли общий пробег животного и число стоек в ПКЛ. Длительность тестирования составляла 5 мин.

2.2. Комплексная оценка тревожно-фобических состояний у крыс

Использовали оригинальный метод [20], в основе которого лежит оценка выраженности поведенческих реакций у крыс по ранжированной шкале от нуля до трех баллов в батарее из 9 мягких стресс-тестов, провоцирующих видоспецифическое проявление тревожности и страха. По итогам обследования рассчитывается суммарная оценка выраженности тревожно-фобических реакций у крыс.

3. Оценка депрессивноподобного поведения

3.1. Тест принудительного плавания

Оценку поведения проводили по методу Порсолта [21] в модификации, состоявшей в том, что крыс тестировали однократно. Ранее показано, что однократное тестирование подходит для выявления депрессивноподобного состояния [22] и является более информативным, чем повторное обследование через сутки [23]. В случае классического двухдневного теста претестирование оказывает депрессогенное действие, что может затруднять интерпретацию результатов у животных с уже индуцированным другими методами депрессивноподобным состоянием. Для тестирования крыс помещали в цилиндрический пластмассовый бак (высота 47 см, внутренний диаметр 35 см), заполненный водой на высоту 35 см, температура воды составляла 25—26 °С. Фиксировали число и длительность периодов активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением и/или попыткой выбраться), пассивного плавания (слабые гребки одной-двумя лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобильности (отсутствие плавательных движений). Рассчитывали ритмологический индекс депрессивности (ИД), определяемый отношением числа самых коротких периодов иммобилизации (до 6 с) к общему числу периодов активного плавания [24]. С учетом того, что периоды иммобильности появляются, как правило, после пяти мин наблюдения, длительность тестирования составляла 10 мин.

3.2. Оценка суточного потребления жидкости и предпочтения/потребления сахарозы

На время тестирования крыс контрольной группы размещали индивидуально в клетках размером 36,5 \times 20,5 \times 14,0 см (такого же размера, как и клетки, в которых содержали крыс-изолянтов). В течение 5 дней крысам каждой группы предоставляли только сухой корм. В каждой клетке находились две поилки: одна с водопроводной водой, другая — с 10%-раствором сахарозы, которые каждый день меняли местами. После двухдневной адаптации ежесуточно с 10.00 до 12.00 в течение 3 суток измеряли суммарное потребление жидкости (сахароза + вода, г) и определяли предпочтение сахарозы воде (в процентах от общего количества выпитой жидкости). Кроме того, рассчитывали относительное потребление сахарозы в процентах от массы тела по формуле: (выпитая сахароза, г)/(масса тела, г) \times 100. На основании снижения суточного потребления жидкости судили об уровне питьевой мотивации; на основании снижения относительного потребления и предпочтения сахарозы судили о развитии гедонических нарушений, как симптома депрессивноподобного состояния [25]. Для окончательных оценок на

каждом сроке обследования использовали усредненные по трем измерениям показатели.

4. Оценка агрессивности

Зоосоциальное взаимодействие оценивали в незнакомой для крыс клетке из плексиглаза (37,0 x 57,0 x 19,0 см) в экспериментальной комнате при красном свете: освещенность над центром клетки составляла 7 лк. Оценивали поведение в парах крыс, входящих в одну группу — опытную или контрольную. Животные в парах не были знакомы друг с другом, так как были выбраны из разных пометов. Различие в весе было не более 10—15%. Перед тестированием крыс в течение двух дней содержали в клетках индивидуально. В течение 15 мин оценивали частоту и длительность активных неагрессивных и агрессивных социальных контактов. К активным неагрессивным социальным контактам относили вынюхивание, социальный груминг, залезание под или налезание на партнера, преследование, не заканчивавшееся проявлением агрессии.

К агрессивным контактам относили преследование, переходящее в агрессивное взаимодействие, атаки/драки, укусы, агрессивный груминг. Для характеристики поведения крыс в тесте зоосоциального взаимодействия использовали показатели латентности, суммарного числа и времени активных неагрессивных и агрессивных контактов.

Крыс тестировали в возрасте одного (до изоляции), двух (4 недели социальной изоляции) и трех (8 недель социальной изоляции) мес, за исключением оценки тревожно-фобического уровня, которую проводили только в возрасте одного и двух мес. На каждом сроке обследования порядок проведения тестов в каждой группе был одним и тем же: определение потребления жидкости и предпочтения/потребления сахарозы (5 дней), тест зоосоциального взаимодействия (на 3-й день одиночного содержания в клетках во время тестирования потребления жидкости и предпочтения/потребления сахарозы), 3 дня без тестирования, оценка двигательной и исследовательской активности (1 день), оценка тревожно-фобического уровня (1 день), ПКЛ (1 день), тест принудительного плавания (1 день). Общая длительность обследования каждой группы составляла 12 дней.

5. Оценка привыкания и сенсомоторной реактивности по показателям акустического стартл-рефлекса

В работе применяли модульную установку «Coulbourn Instruments» (США), сконструированную для анализа акустического стартл-ответа (АСО) одновременно у двух крыс. Животных помещали в специальные держатели — пеналы (8 x 15 см) с решетчатым верхом, которые ставили на чувствительные

к колебаниям отградуированные для величины ответа до 400 г платформы со встроенными пьезоэлектрическими акселерометрами. Платформы находились в свето- и звукоизолированной вентилируемой камере. Звуковые сигналы подавали через громкоговоритель, смонтированный в пол камеры. Тестирование проводили на фоне белого шума (70 дБ) (генератор белого шума WNG 023, Россия), интенсивность которого контролировали с помощью шумомера 8922 («AZ Instruments», Тайвань). Амплитуду АСО (пик реакции вздрагивания) определяли на микроЭВМ IBM PC/AT по максимальному напряжению, пропорциональному скорости смещения пьезоэлектрического акселерометра платформы, в течение 200-мс интервала с момента подачи сигнала и выражали в условных граммах стартл-реакции (усл. г). По результатам наших предыдущих исследований латентность АСО может изменяться при нарушениях психоэмоционального состояния [26], поэтому данный показатель, определяемый как время достижения пика реакции вздрагивания (мс), был включен в анализ. Оценку характеристик АСО и кратковременного привыкания (негативного обучения) проводили в одной экспериментальной сессии по специальной программе, включавшей последовательно 121 сигнал для оценки привыкания, и далее, без дополнительного перерыва, 40 сигналов для оценки сенсомоторной реактивности, в соответствии с методическими рекомендациями [27].

5.1. Оценка привыкания

Крысам после пятиминутного адаптационного периода предъявляли серию из акустических сигналов в виде 121 вспышки белого шума с уровнем звука 120 дБ (сверхпороговая величина раздражителя), длительностью 20 мс каждая, с крутизной нарастания, равной 2 мс. Интервал между сигналами был фиксированным и составлял 10 с. Общая длительность этой части сессии составляла 25,2 мин. Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки составляло 5 с. Для анализа данных ответы группировали в 12 блоков по 10 ответов в каждом.

Ответ на первый сигнал не учитывали из-за его большой индивидуальной вариабельности. Для каждого животного рассчитывали среднюю величину амплитуды АСО на 120 предъявленных сигналов A_{cp-120} и среднюю величину латентности Lat_{cp-120} , затем рассчитывали A_{cp} и Lat_{cp} по блокам в каждой группе.

Привыкание крыс к действию раздражителя в течение сессии оценивали по динамике снижения A_{cp} от 1-го блока к последнему. Использовали оценки изменения абсолютной величины амплитуды АСО и ее относительного снижения в динамике обследования.

Снижение амплитуды АСО рассчитывали как отношение величины A_{cp} в каждом последующем блоке к величине A_{cp} в первом блоке, в процентах. Из полученного значения величины амплитуды в блоке (в %) вычитали величину амплитуды в первом блоке, принятую за 100%, разница служила характеристикой привыкания:

$$[A_{cp}(\text{блок}_n) / A_{cp}(\text{блок}_1) * 100\%] - 100\%,$$

где n — номер блока.

В соответствии с данной формулой 0% означает отсутствие различий между A_1 и A_n , то есть отсутствие привыкания; отрицательные значения характеризуют выраженность относительного снижения АСО со временем, то есть выраженность привыкания, положительные значения или отсутствие статистически значимого относительного снижения амплитуды АСО свидетельствуют о выраженном срыве привыкания. Относительное изменение латентности АСО в процессе тестирования рассчитывали аналогично. Из анализа были исключены данные тех животных, у которых амплитуда АСО была очень низкой: критерий исключения — A_{cp} в блоке 1 меньше или равна 25,0 усл.г; так как в диапазоне АСО 1,0—25,0 усл.г не выполнялось требование линейности калибровки.

5.2. Оценка сенсомоторной реактивности

Основными характеристиками сенсомоторной реактивности в акустическом стартл-рефлексе (реакция вздрагивания) являются амплитуда ответа (A) на сильный сверхпороговый раздражитель, и так называемое предстимульное торможение (ПСТ), отражающее величину снижения ответной реакции в случае, если сильному раздражителю предшествует подпороговый сигнал той же или иной модальности. Принято считать, что A характеризует эффективность передачи сигнала в нервной цепи рефлекса, а ПСТ — эффективность сенсомоторного входа, фильтрации сигнала [27]. В настоящей работе оценивали АСО на 40 сигналов четырех типов: основной сверхпороговый стимул (120 дБ), и 3 комбинации предстимулов подпороговой величины, не достаточной для вызова реакции вздрагивания (73, 75 и 80 дБ), с последующим

основным стимулом. О величине ответа на основной сигнал судили по амплитуде $A_{осн}$, на комбинационные сигналы — по амплитуде A_x , где x — интенсивность предстимульного сигнала. Интервал между предстимулом и стимулом составлял 100 мс, интервалы между попытками были рандомизированы и составляли в среднем 15 с (от 10 до 20 с). Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки составляло 7 с. Каждый тип сигнала предъявляли по 10 раз в случайном порядке таким образом, чтобы не было двух одинаковых следующих друг за другом сигналов. Длительность этой части сессии составляла 16 мин.

Величину АСО на основной сигнал принимали за 100%. Предстимульное торможение (ПСТ) АСО, рассчитывали следующим образом:

$$\text{ПСТ}\% = 100\% - A_x/A_{осн} * 100\%.$$

Для каждого животного и затем для группы рассчитывали ПСТ по всем попыткам одного типа. Затем рассчитывали средние величины ПСТ_{ср} по трем типам сигналов с предстимулом.

После тестирования из анализа были исключены данные тех животных, у которых величина показателей не соответствовала эмпирическим критериям: 1) $A_{осн}$ была меньше 25 или больше 400 усл.г, так как в этих диапазонах не выполнялось требование линейности калибровки. Тестирование проводили однократно у крысят в возрасте полных 3 мес через неделю после окончания поведенческого обследования, что соответствовало примерно 9 неделям социальной изоляции.

6. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили по алгоритмам программы «STATISTICA For Windows 7.0». По результатам предварительной проверки гипотезы о нормальном характере распределения данных по тестам Колмогорова—Смирнова и Лиллиефорса в случае, если гипотезу не отклоняли, применяли параметрические методы анализа, если гипотезу отклоняли — непараметрические методы. В работе использовали параметрический однофакторный дисперсионный анализ One Way ANOVA, параметрический дисперсионный анализ для повтор-

Таблица 1

Вес крыс в динамике обследования

Группа	Вес крыс (г) в возрасте:		
	1 мес.	2 мес.	3 мес.
Контроль (n = 15)	92,1 ± 1,9	224,5 ± 2,8	320,5 ± 5,0
Социальная изоляция (n = 15)	96,3 ± 2,2	229,3 ± 6,7	326,3 ± 6,7

Примечание. n — число животных в группе.

ных измерений Repeated Measures ANOVA, непараметрический критерий Манна—Уитни для независимых переменных (обработка результатов в тесте принудительного плавания и в тесте зоосоциального взаимодействия). Принятый уровень значимости составлял 5%. Данные представлены в виде $M \pm S.E.M.$

Результаты и обсуждение

На протяжении всего обследования вес крыс-изолянтов не отличался от веса животных в контрольной группе (табл. 1).

Оценка двигательной и исследовательской активности

В возрасте 1 и 2 мес. крысы-изолянты не отличались от контроля по двигательной и исследовательской активности в тестах автоматизированного «открытого поля» и ПКЛ (табл. 2), однако в возрасте 3 мес. крысы, подвергнутые 8-недельной социальной изоляции, демонстрировали выраженную тенденцию к увеличению общего пробега в ПКЛ по сравнению с контролем ($F = 4,073$; $p = 0,053$; One Way ANOVA) наряду с выраженной тенденцией к увеличению скорости перемещения: у крыс-изолянтов скорость движения составляла $5,5 \pm 0,5$ см/с, а в контроле — $4,2 \pm 0,4$ см/с ($F = 4,078$; $p = 0,053$; One Way ANOVA).

Оценка тревожноподобного поведения

В тесте ПКЛ крысы-изолянты ни на одном из сроков обследования не отличались статистически значимо от контрольных крыс ни по одному из специфических показателей тревожности (табл. 3). По тревожно-фобическому уровню крысы, подвергну-

тые социальной изоляции, также не отличались от контроля.

Оценка депрессивноподобного поведения

В тесте принудительного плавания подопытные крысы не отличались от контроля по основным показателям на всех сроках обследования (табл. 4), однако через 4 недели социальной изоляции латентный период иммобильности у них был более чем на 2 мин меньше, чем в контроле.

В тесте потребления жидкости и предпочтения/потребления сахарозы сразу после отделения от матери (1 мес.) и в возрасте 2 мес. крысы-изолянты не отличались от контроля ни по одному из показателей (табл. 5). Однако через 8 недель изоляции у крыс опытной группы выявлено статистически значимое увеличение потребления жидкости на фоне выраженной тенденции к увеличению абсолютного и относительного потребления сахарозы.

Оценка агрессивности

Число и время активных неагрессивных социальных контактов у крыс опытной группы сразу после отделения от матери (возраст 1 мес.) и через 4 недели социальной изоляции (возраст 2 мес.) не отличались от контрольных значений (рис. 1), однако через 8 недель социальной изоляции (возраст 3 мес.) было выявлено статистически значимое увеличение времени таких контактов и обнаружена выраженная тенденция ($p = 0,097$ по критерию Манна—Уитни) к увеличению их числа.

Сразу после отделения от матери крысы опытной группы не отличались от контроля по числу и длительности агрессивных социальных контактов (рис. 1). Социальная изоляция в течение 4 недель приводила к статистически значимому увеличению

Таблица 2

Двигательная (пройденный путь, см) и исследовательская (вертикальные стойки, число) активность у крыс, подвергнутых социальной изоляции, и контрольных животных в возрасте 1, 2 и 3 мес. в тесте автоматизированного «открытого поля» и в приподнятом крестообразном лабиринте

Группы	Автоматизированное "открытое поле"					
	1 мес.		2 мес.		3 мес.	
	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки
Контроль	206,6 ± 28,1	20,6 ± 1,4	951,2 ± 62,8	17,1 ± 1,1	866,3 ± 75,7	13,9 ± 1,2
Социальная изоляция	190,8 ± 34,6	17,6 ± 1,6	897,5 ± 71,1	16,5 ± 1,6	861,8 ± 43,8	13,8 ± 0,9
Группы	Приподнятый крестообразный лабиринт					
	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки
	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки	Пройденный путь	Стойки
Контроль	2028,3 ± 138,5	16,3 ± 1,2	1638,5 ± 153,7	10,4 ± 1,5	1259,1 ± 126,6	8,7 ± 1,1
Социальная изоляция	2189,8 ± 120,1	14,9 ± 1,9	1891,3 ± 172,0	10,2 ± 1,4	1654,3 ± 149,4 #	10,1 ± 1,0

Примечание. # $p < 0,06$ по сравнению с соответствующим контрольным значением (по One Way ANOVA).

числа и длительности агрессивных контактов. Эффект сохранялся после 8 недель социальной изоляции.

Оценка привыкания и сенсомоторной реактивности в акустическом старт-рефлексе

При внутригрупповом сравнении анализ привыкания в динамике обследования выявил снижение абсолютной величины амплитуды АСО как в группе крыс, подвергнутых социальной изоляции [$F(11, 143) = 2,749$; $p = 0,003$, Repeated Measures ANOVA], так и в контрольной группе крыс [$F(11, 121) = 5,544$; $p < 0,001$]. Относительное снижение A_{cp} в группе крыс-изолянтов не было статистически значимым [$F(10, 130) = 1,1382$; $p = 0,339$; сравнение со значением показателя в блоке 2, так как в блоке 1 изменение всегда составляло 0%]. Однако контрольные крысы демонстрировали выраженную тенденцию к относительному снижению амплитуды АСО: $F(10, 110) = 1,776$; $p = 0,073$.

При межгрупповом сравнении крысы-изолянты не отличались от контроля по абсолютной величине A_{cp} в первом блоке (усреднение 10 первых ответов в сес-

сии по оценке привыкания): соответственно $192,3 \pm 63,4$ усл.г и $246,9 \pm 67,9$ усл.г.; $p = 0,563$ (One Way ANOVA). Однако относительное снижение A_{cp} в блоках 4, 7 и 12 в группе крыс, подвергнутых социальной изоляции, было статистически значимо меньше, чем в контроле (рис. 2А). В блоке 12 у контрольных крыс относительное снижение АСО составило $50,4 \pm 5,3\%$, тогда как у крыс-изолянтов его практически не было. Выявленная тенденция к меньшему снижению амплитуды у крыс-изолянтов отмечена в блоках 2, 3, 8 и 10.

Ни в одной из групп при внутригрупповых сравнениях не выявлено изменения абсолютной величины латентности АСО и ее относительного изменения в динамике обследования. При межгрупповом сравнении также не обнаружено различий в средних значениях абсолютной величины латентности АСО и ее относительного изменения в блоках.

По основным показателям сенсомоторной реактивности — амплитуде АСО и ПСТ при всех интенсивностях предстимула — крысы, подвергнутые социальной изоляции, не отличались от контрольных

Таблица 3

Показатели тревожности у крыс-изолянтов и контрольных животных в возрасте 1, 2 и 3 мес. в придонном крестообразном лабиринте и по результатам обследования комплексным методом оценки тревожно-фобического уровня

Показатели	Группы	
	Контроль	Социальная изоляция
1 мес.		
Время в ОР, мс	$27069,2 \pm 6842,6$	$18760,7 \pm 4552,1$
Число заходов в ОР	$3,6 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,5$
Предпочтение ОР, %	$23,1 \pm 4,5$	$13,6 \pm 2,5$
Время в ЗР, мс	$198929,9 \pm 12850,4$	$217178,9 \pm 7164,7$
Число заходов в ЗР	$9,8 \pm 0,8$	$11,0 \pm 1,2$
Общий балл тревожности	$7,3 \pm 1,0$	$8,0 \pm 0,7$
2 мес.		
Время в ОР, мс	$8701,6 \pm 2323,4$	$14014,1 \pm 3675,7$
Число заходов в ОР	$1,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,4$
Предпочтение ОР, %	$20,0 \pm 3,8$	$24,6 \pm 4,5$
Время в ЗР, мс	$259688,9 \pm 7806,7$	$242992,1 \pm 9739,3$
Число заходов в ЗР	$5,5 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,2$
Общий балл тревожности	$5,7 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,7$
3 мес.		
Время в ОР, мс	$11256,1 \pm 4211,2$	$19110,8 \pm 5106,1$
Число заходов в ОР	$1,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,6$
Предпочтение ОР, %	$14,5 \pm 3,7$	$16,5 \pm 3,8$
Время в ЗР, мс	$238562,5 \pm 12422,5$	$217288,6 \pm 14697,4$
Число заходов в ЗР	$6,2 \pm 0,8$	$7,9 \pm 1,0$
Общий балл тревожности	Не оценивали	Не оценивали

животных. Амплитуда АСО у крыс-изолянтов в ответ на 10 сверхпороговых стимулов, предъявленных в случайном порядке (см. методику), составила $104,8 \pm 21,2$ усл.г, а в контроле — $104,7 \pm 21,9$ усл. г. Величина ПСТ при разных интенсивностях предстимульного сигнала представлена на рис. 2 Б.

Выявленные изменения в поведении крыс-изолянтов следует рассматривать как результат экспериментальной социальной изоляции, так как сразу после отлучения от матери (возраст 1 мес.) различий между крысами опытной и контрольной групп ни по одному из показателей не было обнаружено.

В настоящем исследовании получены экспериментальные свидетельства стойкого влияния социальной изоляции на характер зоосоциального взаимодействия крыс. Уже через 4 недели социальной изоляции мы наблюдали усиление агрессивного поведения, сохра-

нявшееся при увеличении длительности изоляции до 2 мес., что хорошо согласуется с данными других исследователей [7, 10, 15]. Помимо этого, восьминедельная изоляция приводила также к увеличению времени активного неагрессивного взаимодействия животных, которое проходило при красном свете в незнакомой клетке. Интересно, что усиление активного социального взаимодействия у крыс-изолянтов описано ранее в условиях тестирования при яркой освещенности в незнакомой клетке, но не при красном свете в знакомой клетке [10]. Сопоставляя данные этого исследования с данными настоящей работы, можно предположить, что ключевым условием усиления активного социального взаимодействия у крыс-изолянтов может быть незнакомая обстановка, а не освещенность. Такому предположению противоречит тот факт, что у крыс, подвергнутых социальной изоляции в течение 4 недель, не наблюдали

Таблица 4

Показатели плавательного поведения у крыс-изолянтов и контрольных животных в возрасте 1, 2 и 3 мес. в тесте принудительного плавания

Показатели	Группы	
	Контроль	Социальная изоляция
1 мес.		
Длительность активного плавания, с	$218,8 \pm 21,7$	$175,0 \pm 17,3$
Длительность пассивного плавания, с	$380,2 \pm 21,4$	$418,5 \pm 17,5$
Длительность иммобильности, с	$1,0 \pm 0,6$	$6,5 \pm 2,5$
Латентный период иммобильности, с	$426,7 \pm 68,7$	$305,2 \pm 46,1$
Число периодов активного плавания	$11,2 \pm 1,6$	$10,7 \pm 1,1$
Число периодов иммобильности длительностью до 6 с	$0,8 \pm 0,4$	$3,7 \pm 1,3$
Индекс депрессивности	$0,1 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$
2 мес.		
Длительность активного плавания, с	$139,4 \pm 21,4$	$116,7 \pm 13,9$
Длительность пассивного плавания, с	$443,8 \pm 20,9$	$478,5 \pm 14,1$
Длительность иммобильности, с	$10,6 \pm 4,2$	$6,6 \pm 2,4$
Латентный период иммобильности, с	$346,8 \pm 44,6$	$211,0 \pm 22,4^*$
Число периодов активного плавания	$8,0 \pm 1,2$	$7,3 \pm 0,5$
Число периодов иммобильности длительностью до 6 с	$3,3 \pm 0,7$	$3,9 \pm 1,3$
Индекс депрессивности	$0,5 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,2$
3 мес.		
Длительность активного плавания, с	$102,3 \pm 17,4$	$68,9 \pm 8,9$
Длительность пассивного плавания, с	$491,0 \pm 17,8$	$527,6 \pm 9,5$
Длительность иммобильности, с	$6,7 \pm 2,4$	$3,5 \pm 2,0$
Латентный период иммобильности, с	$304,1 \pm 46,0$	$341,8 \pm 73,6$
Число периодов активного плавания	$6,9 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,6$
Число периодов иммобильности длительностью до 6 с	$2,4 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$
Индекс депрессивности	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$

Примечание. * $p = 0,028$ по сравнению с соответствующим контрольным значением (по U-критерию Манна—Уитни).

усиления активного неагрессивного социального взаимодействия, хотя тестирование проводили в той же обстановке и по той же схеме. В этой связи более вероятным представляется объяснение, связывающее усиление активного социального взаимодействия у крыс после 8 недель изоляции с небольшой гиперактивностью, выявленной у животных в этот период в стрессогенной обстановке ПКЛ.

В нашей работе было обнаружено абсолютное и относительное усиление потребления сахарозы (на уровне выраженной тенденции) крысами-изолянтами на фоне отсутствия различий в весе с контрольными животными, что также согласуется с данными других исследователей [7, 11, 17] и укладывается в представления об увеличении чувствительности к положительному подкреплению у социально изолированных особей.

В литературе описан такой эффект социальной изоляции, как гиперреактивность в новой обстановке [7, 12, 28, 29]. В настоящей работе получены свидетельства гиперактивности социально изолированных крыс по усилению величины и скорости пробега в стрессогенной обстановке 5-минутного обследования в ПКЛ (на уровне тенденции), но не в условиях 3-минутного обследования в автоматизированном

«открытом поле» при мягкой освещенности в небольшом открытом пространстве. Ни в том, ни в другом тесте нами не было получено данных об усилении исследовательской активности. В работе Йилдирима [17] при 5-минутном обследовании в автоматизированном «открытом поле» крыс после 7-недельной социальной изоляции также не было получено данных, подтверждающих наличие у животных гиперреактивности. При более длительном обследовании в данном тесте (30 мин) удалось выявить локомоторную гиперреактивность у крыс, подвергавшихся 12-недельной социальной изоляции [29], но у крыс, подвергавшихся 8-недельной изоляции, даже при 60-минутном тестировании не было обнаружено увеличения двигательной активности [16], хотя они демонстрировали активацию исследовательской деятельности (по числу обследованных «дырочек» и вертикальных стоек). По-видимому, длительность стрессирующего воздействия окружающей среды и время тестирования нужно учитывать при анализе эффектов социальной изоляции на поведение.

В настоящей работе нам впервые удалось обнаружить нарушение кратковременного привыкания (в течение одной сессии) в акустическом стартл-рефлексе у крыс, подвергнутых двухмесячной социальной изоля-

Таблица 5

Потребление жидкости и предпочтение/потребление сахарозы у крыс-изолянтов и контрольных животных в возрасте 1, 2 и 3 мес.

Показатели	Группы	
	Контроль	Социальная изоляция
1 мес.		
Суточное потребление жидкости	22,7 ± 1,0	24,0 ± 2,1
Суточное потребление воды	9,7 ± 1,5	10,6 ± 1,5
Суточное потребление сахарозы	12,9 ± 1,8	13,4 ± 1,8
Предпочтение сахарозы	55,7 ± 6,7	54,0 ± 5,5
Относительное потребление сахарозы	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0
2 мес.		
Суточное потребление жидкости	42,7 ± 2,1	44,8 ± 2,8
Суточное потребление воды	7,0 ± 1,7	9,7 ± 1,8
Суточное потребление сахарозы	35,7 ± 3,2	35,1 ± 3,4
Предпочтение сахарозы	81,7 ± 4,9	76,2 ± 4,8
Относительное потребление сахарозы	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0
3 мес.		
Суточное потребление жидкости	50,4 ± 2,2	63,8 ± 6,1 *
Суточное потребление воды	4,7 ± 1,1	5,4 ± 1,5
Суточное потребление сахарозы	45,8 ± 1,9	58,3 ± 6,6 #
Предпочтение сахарозы	91,1 ± 1,9	88,2 ± 3,9
Относительное потребление сахарозы	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,0 #

Примечание. * $p = 0,048$ по сравнению с соответствующим контрольным значением; # $p \leq 0,08$ (по One Way ANOVA).

дии, что расширяет спектр экспериментальных свидетельств развития дефицита неассоциативного обучения, то есть, наличия когнитивных нарушений у крыс-изолянтов. Ранее ухудшение привыкания у таких животных было продемонстрировано по другому показателю — при одночасовом тестировании двигательной активности в автоматизированном «открытом поле» [30]. В акустическом стартл-рефлексе ранее не было обнаружено нарушения кратковременного привыкания у крыс, в течение 8 недель после отлучения от матери находившихся в условиях социальной изоляции [16]. Однако помимо того, что указанное исследование проведено на крысах другой линии (Sprague-Dawley), надо иметь в виду, что авторы применяли иной подход для оценки привыкания: о нем судили не по снижению амплитуды АСО в ответ на предъявление большого числа одинаковых стимулов, а по расчету отношения A_{cp} в блоке из 6 первых после-

довательных ответов на сверхпороговый сигнал к A_{cp} в блоке из 6 заключительных ответов на такой же сигнал в сессии по оценке ПСТ.

В нашей работе, в отличие от целого ряда исследований [7, 16, 29, 30], мы не обнаружили статистически значимого дефицита ПСТ, то есть не выявили явных признаков развития психотического состояния у крыс-изолянтов, хотя снижение величины ПСТ был заметно при всех интенсивностях предстимула (рис. 2, Б), модулирующего АСО на сверхпороговый раздражитель. В большинстве перечисленных работ использовали крыс других линий, не Вистар, что само по себе может быть причиной выявленного несогласования данных [27], однако исследование Домини и соавторов [29] проведено на крысах линии Вистар. Для возможного объяснения полученных расхождений можно привлечь представления о том, что резу-

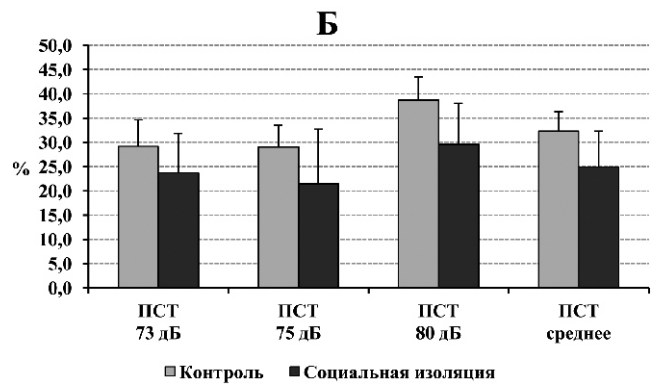
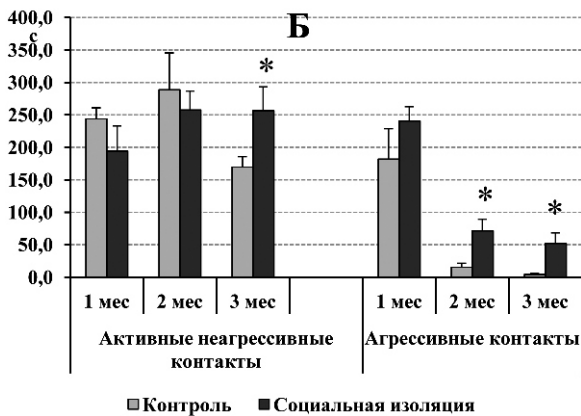
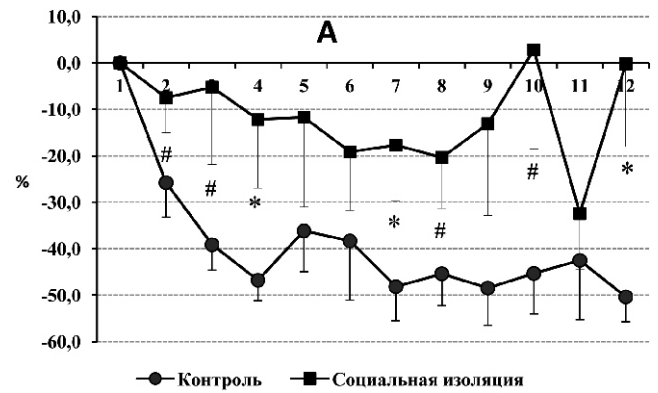
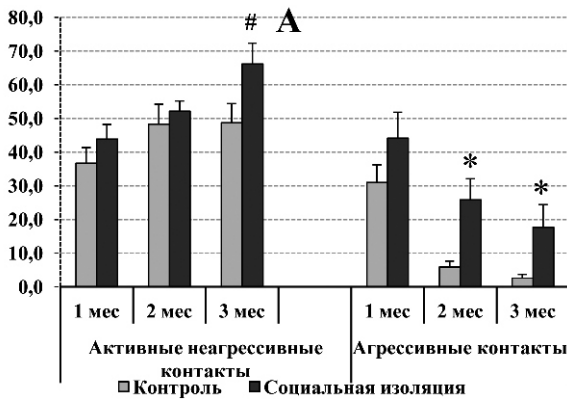


Рис. 1. Число (А) и время (Б) социальных контактов в тесте зоосоциального взаимодействия у крыс, подвергнутых социальной изоляции, в сравнении с контрольными животными. По вертикальной оси: А — число социальных контактов; Б — длительность социальных контактов (с). По горизонтальной оси — возраст крыс при обследовании: 1 мес. — сразу после отлучения от матери; 2 мес. — для крыс опытной группы соответствует 4 неделям социальной изоляции; 3 мес — для крыс опытной группы соответствует 8 неделям социальной изоляции. * $p < 0,05$; # $p < 0,1$ по сравнению с соответствующим показателем в контроле (непараметрический критерий Манна—Уитни).

Рис. 2. Динамика привыкания (А) и предстимульное торможение (Б) в акустическом стартл-рефлексе у крыс, подвергнутых социальной изоляции (9 недель), в сравнении с контрольными животными. По оси ординат: А — изменение амплитуды АСО относительно блока 1, %; Б — предстимульное торможение (ПСТ), %. По оси абсцисс: А — номера блоков; Б — ПСТ при разной интенсивности предстимульного сигнала и среднее значение ПСТ. * $p < 0,05$; # $0,06 < p < 0,1$ по сравнению с соответствующим значением в группе «Контроль» (однофакторный дисперсионный анализ One Way ANOVA).

льтаты измерения ПСТ зависят от многих методологических характеристик [27]. Кроме того, в работе Домини и соавторов [29] установлено, что величина ПСТ при повторных измерениях даже в условиях длительной 12-недельной социальной изоляции зависит от того, подвергают ли крысу поведенческому тестированию по другим показателям как до, так и после измерения ПСТ. Такое тестирование может приводить к исчезновению эффекта дефицита ПСТ у крыс-изолянтов. В нашем исследовании ПСТ изучали в объединенной сессии по оценке привыкания и ПСТ, как рекомендовано в методической работе [27]. Не исключено, что использованный подход мог повлиять на окончательную оценку величины ПСТ. Однако, в согласии с данными других исследований, мы не обнаружили увеличения амплитуды АСО у крыс-изолянтов [7, 16, 29, 30].

В настоящей работе нам не удалось получить свидетельств повышения уровня тревожности и депрессивноподобного поведения у крыс-изолянтов, что совпадает с результатами ряда исследователей [7, 15, 17]. Отсутствие признаков повышения тревожности и депрессивности в специализированных поведенческих тестах находит косвенное подтверждение в тесте зоосоциального взаимодействия: крысы-изолянты демонстрировали не снижение, а повышение длительности активного неагрессивного взаимодействия наряду с усилением агрессивности. Стоит, однако, отметить, что четырехнедельная социальная изоляция привела к снижению латентного периода появления иммобильности в тесте принудительного плавания. Этот показатель не является специфическим для характеристики депрессивноподобного поведения и имеет ценность в совокупности с другими изменениями плавательного поведения. Отсутствие изменений в характеристиках плавательного поведения в условиях аверсивной неизбежной ситуации, по мнению многих исследователей, свидетельствует о том, что длительная социальная изоляция не изменяет способности крыс преодолевать кратковременный сильный стресс [7], а снижение латентности иммобильности на одном из этапов социальной изоляции может отражать апробацию новой стратегии преодоления.

В целом, данные настоящего исследования позволяют использовать крыс Вистар, подвергнутых длительной социальной изоляции, как модель повышенной агрессивности с признаками когнитивного дефицита по показателям неассоциативного обучения в акустическом стартл-рефлексе, удобную для сравнительных патофизиологических исследований.

Работа поддержана грантом Российского Фонда Фундаментальных исследований № 15-04-08784.

References

- Gapp K., von Ziegler L., Tweedie-Cullen R.Y., Mansuy I.M. Early life epigenetic programming and transmission of stress-induced traits in mammals. *Bioessays*. 2014; 36(5): 491-502. doi: 10.1002/bies.201300116.
- Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Falkai P. The impact of nvironmental factors in severe psychiatric disorders. *Front. Neurosci*. 2014; Vol. 8. Article 19. doi: 10.3389/fnins.2014.00019
- Walker A.J., Kim Y., Price J.B., Kale R.P., McGillivray J.A., Berk M., Tye S.J. Stress, inflammation, and cellular vulnerability during early stages of affective disorders: biomarker strategies and opportunities for prevention and intervention. *Front. Psychiatry*. 2014; Vol. 5. Article 34. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00034
- Idowa G.V., Alperina E.L., Gevorgyan M.M., Zhukova E.N. Psychoneuroimmunomodulation. Aggression and immunity. *Patogenez*. 2014; 12(3): 27-32. (In Russian)
- Heim C., Plotsky P.M., Nemeroff C.B. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacol*. 2004; 29(4): 641-8.
- Cassano P., Hidalgo A., Burgos V., Adris S., Argibay P. Hippocampal upregulation of the cyclooxygenase-2 gene following neonatal clomipramine treatment (a model of depression). *Pharmacogenomics J*. 2006; 6(6): 381-7. Epub 2006 Mar 28.
- Fone K.C., Porkess M.V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008; 32: 1087-102.
- Grippe A.J., Wu K.D., Hassan I., Carter C.S. Social isolation in prairie voles induces behaviors relevant to negative affect: toward the development of a rodent model focused on co-occurring depression and anxiety. *Depress. Anxiety*. 2008; 25(6): E17-E26. doi:10.1002/da.20375.
- Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci*. 2009; 10(6): 434-45. doi: 10.1038/nrn2639.
- Wongwitdecha N., Marsden C.A. Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test. *Behav. Brain Res*. 1996a; 75(1-2): 27-32.
- Brenes J.C., Fornaguera J. Effects of environmental enrichment and social isolation on sucrose consumption and preference: associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neurosci. Lett*. 2008; 436: 278-82.
- Brenes J.C., Fornaguera J. The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behavior, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behav. Brain Res*. 2009; 165: 187-96.
- Ago Y., Takuma K., Matsuda T. The potential role of serotonin1A receptors in post-weaning social isolation-induced abnormal behaviors in rodents. *J. Pharmacol. Sci*. 2014; 125: 237-41.
- Card JP, Levitt P, Gluhovsky M, Rinaman L. Early experience modifies the postnatal assembly of autonomic emotional motor circuits in rats. *J. Neurosci*. 2005; 25: 9102-11.
- Karim A., Arslan M.I. Isolation modifies the behavioural response in rats. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull*. 2000; 26(1): 27-32.

16. Varty G.B., Paulus M.P., Braff D.L., Geyer M.A. Environmental enrichment and isolation rearing in the rat: effects on locomotor behavior and startle response plasticity. *Biol. Psychiatry*. 2000; 47: 864-73.
17. Yildirim E., Erol K., Ulupinar E. Effects of sertraline on behavioral alterations caused by environmental enrichment and social isolation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012; 101(2): 278-87. doi: 10.1016/j.pbb.2011.12.017.
18. Wongwitdecha N., Marsden C.A. Effects of social isolation rearing on learning in the Morris water maze. *Brain Res.* 1996b; 715(1-2): 119-24.
19. Walf A.A., Frye Ch.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat. Protoc.* 2007; 2: 322-8.
20. Rodina V.I., Krupina N.A., Kryzhanovskii G.N., Oknina N.B. A multiparameter method for the complex evaluation of anxiety-phobic states in rats. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 1993; 43(5): 1006-17. (In Russian)
21. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Europ. J. Pharmacol.* 1978; 47(2): 379-91.
22. Pucilowski O., Overstreet D.H. Effect of chronic antidepressant treatment on responses to apomorphine in selectively bred rat strains. *Brain Res Bull.* 1993; 32(5):471-5.
23. Kryzhanovskii G.N., Krupina N.A., Kucherianu V.G. A new model of an experimental depressive syndrome in rats induced by the systemic administration to the animals of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 1995; 45(2): 377-87. (In Russian)
24. Shchetinin E.V., Baturin V.A., Arushanian E.B., Ovanesov K.B., Popov A.V. A biorhythmologic approach to evaluating forced swimming as an experimental model of a «depressive» state. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 1989; 39(5): 958-64. (In Russian)
25. D'Aquila P.S., Newton J., Willner P. Diurnal variation in the effect of chronic mild stress on sucrose intake and preference. *Physiol. Behav.* 1997; 62(2): 421-6.
26. Krupina N.A., Orlova I.N., Lukyanova L.D. Effect of course intake of bio-active flavonoids-containing plant preparation Extralife on the level of anxiety and sensorimotor reactivity in rats. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2014; (4): 30-9. (In Russian)
27. Valsamis B., Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *J. Vis. Exp.* 2011; (55): e3446. doi: 10.3791/3446.
28. Gentsch C., Lichtsteiner M., Frischknecht H.-R., Feer H., Siegfried B. Isolation-induced locomotor hyperactivity and hypoalgesia in rats are prevented by handling and reversed by socialization. *Physiol. Behav.* 1988; 43: 13-6.
29. Domeney A., Feldon J. The disruption of prepulse inhibition by social isolation in the Wistar rat: how robust is the effect? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 59(4): 883-90.
30. Powell S.B., Swerdlow N.R., Pitcher L.K., Geyer M.A. Isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition and locomotor habituation are not potentiated by water deprivation. *Physiol. Behav.* 2002; 77: 55-64.

Поступила 06.10.15

Сведения об авторах:

Хлебникова Надежда Николаевна — канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы, e-mail: nanikh@yandex.ru

Орлова Ирина Николаевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы