

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОГО И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. Г. А. Григорьян^{1,*}, И. В. Павлова¹, М. И. Зайченко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2021 г.

После доработки 13.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

В настоящей обзорной работе описывается роль социальной изоляции в развитии тревожного и депрессивно-подобного поведения у грызунов. Показано влияние продолжительности социальной изоляции, возраста от ее начала, пола, вида и линии животного, характера используемой модели и т.д. Рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы развития тревожного и депрессивно-подобного поведения под влиянием социальной изоляции и роль в этих механизмах ГГНС, окислительного и нитрозирующего стресса, нейровоспаления, BDNF, нейрогенеза, синаптической пластичности, моноаминов. В работе приводятся данные о половых различиях в эффектах социальной изоляции, взаимодействии с другими формами стресса, а также роль обогащенной среды и других факторов в смягчении негативных последствий социальной изоляции.

Ключевые слова: социальная изоляция, тревожное и депрессивно-подобное поведение, стресс, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, тест предпочтения сахара, вынужденное плавание

DOI: 10.31857/S0044467721060058

2020 год стал годом тяжелой коронавирусной пандемии, охватившей практически весь мир, и унесшей к сегодняшнему дню уже более двух миллионов жизней. Одной из действенных рекомендаций ВОЗ для предотвращения от заражения и заболевания является социальная изоляция (СИ), которая подразумевает минимизацию социальных связей, от частичных ограничительных мер до полного локдауна (lockdown) — закрытия производственных, торговых, транспортных и иных форм общественных связей людей. Однако СИ — это не безобидное явление. Специалистам (психологам, психиатрам, социологам и др.) уже давно известно, что социальная изоляция, особенно продолжающаяся длительное время, ведет к серьезным расстройствам психического и физического здоровья человека. Социальная изоляция повышает риск смерти не меньше, чем курение и алкоголь, и больше, чем физическое бездействие и ожирение (Li, Xia, 2020). СИ нередко ведет к се-

мейным раздорам и актам внутрисемейной агрессии, прежде всего в отношении женщин (Vieira et al., 2020). Под влиянием СИ активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), усиливается симпатическая и ослабляется парасимпатическая активность, повышаются провоспалительные иммунные реакции организма. Эти процессы связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто встречаемыми состояниями при длительной социальной изоляции являются страхи, тревоги и депрессии. Механизмы возникновения этих состояний остаются мало изученными. В настоящей работе мы рассмотрим следующие аспекты проблемы: 1) СИ как модель психоэмоционального стресса, 2) молекулярно-клеточные механизмы влияния СИ на формирование тревожного и депрессивно-подобного поведения у животных, 3) половые различия в эффектах СИ, 4) взаимодействие СИ с другими

формами стресса, 5) роль факторов, смягчающих негативные последствия СИ.

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ КАК МОДЕЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Существуют различные модели психоэмоционального стресса, приводящие к тревожно-депрессивным расстройствам, фобиям и другим серьезным негативным последствиям (см. подробно обзор Григорьян, Гуляева, 2015). Модель СИ занимает среди них особое место, поскольку она связана не с нанесением индивидууму прямых физических или психических травм, а с влияниями на другой не менее важный аспект жизни – социальное общение и взаимодействие. Поскольку человек и большинство животных живут и развиваются в социальной среде, то их онтогенез (развитие и формирование органов, тканей, поведения и т.д.) находится под прямым влиянием этой среды. Некоторые животные, правда, живут в одиночестве, вступая в общение с особью другого пола только в период спаривания. Отсутствие социального общения на разных этапах жизни ведет к нарушению нормального онтогенеза, что приводит к абнормальному поведению – агрессивности, тревожно-депрессивным расстройствам, фобиям и пр. Период жизни, во время которого осуществляется СИ, очень важен, поскольку под влиянием СИ модифицируются или полностью изменяются характерные для каждой стадии развития формы общения и взаимодействия между субъектами (Shao et al., 2013). Например, СИ в раннем возрасте вызывает ослабление игрового поведения в подростковом периоде; под ее влиянием утрачиваются или ослабляются игровые компоненты в форме “кувырков”, драчливых “приколов”, “бойцовских” схваток и т.д. Поскольку социальные взаимодействия подростковых крыс и взрослых животных существенно различаются между собой поведенчески, то эти различия находят отражение в разных влияниях СИ (Walker et al., 2019; Hall et al., 1998). Однако прежде чем перейти к анализу влияний СИ на поведение, рассмотрим вкратце наиболее часто применяемые модели для оценки тревожного и депрессивно-подобного поведения.

Поведенческие модели, с помощью которых оценивают тревожное и депрессивно-подобное поведение

Для оценки тревожного и депрессивно-подобного поведения существуют разные поведенческие модели (см. обзор Григорьян, Гуляева, 2015), но наиболее часто для этой цели применяют открытое поле (ОП) и приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) (оценка тревожности), тесты предпочтения сахарозы (ТПС) и вынужденного плавания (ТВП) (оценка депрессивно-подобного поведения). В ОП тревожность оценивают по числу входов в центр и по времени нахождения в центре и на периферии ОП. Чем больше времени крысы проводят в центре и меньше на периферии ОП, тем они менее тревожные, и наоборот. Так же в ПКЛ: чем больше времени животные проводят в открытых рукавах лабиринта и чем чаще они входят в эти рукава, тем уровень тревожности у них меньше, и наоборот. С помощью ТПС оценивают способность животных воспринимать гедонические свойства сладкого раствора сахарозы. Чем меньше они пьют сахарозу по сравнению с водой, тем больше они утрачивают эти свойства (ангедония), что характерно для депрессивно-подобного состояния. В ТВП оценивают другое свойство депрессивно-подобного поведения – состояние “отчаяния”, при котором у животного утрачивается способность к сопротивлению в трудной (безвыходной) ситуации. В начале теста вынужденного плавания при помещении крысы в цилиндр с водой она плавает и пытается выбраться из цилиндра, карабкаясь по стенкам. Но наступает момент, когда животное прекращает сопротивление, перестает плавать, “зависает” в воде и проявляет только слабые движения хвостом и лапами для поддержания равновесия. По общему времени неподвижности и по моменту первого зависания судят об уровне депрессивно-подобного поведения животного. Чем раньше наступает у животного зависание и чем больше времени животное находится в неподвижном состоянии за время пробы, тем сильнее у него проявляется депрессивно-подобное поведение. Надо отметить, что в литературе имеются противоречивые мнения по поводу адекватности ТВП для оценки депрессивно-подобного поведения, но эти мнения и их критический разбор не входят в задачу настоящей работы.

Влияние СИ на уровень тревожного и депрессивно-подобного поведения

В большинстве работ СИ вызывала усиление тревожного и депрессивно-подобного поведения (Du Preez et al., 2020a; Liu et al., 2020; Chmelova et al., 2019; Zorzo et al., 2019; Ramos-Ortolaza et al., 2017; Todorovic, Filipovic, 2017; Wang et al., 2017; Amiri et al., 2015; Djordjevic et al., 2012; Zhang et al., 2012; Wallace et al., 2009; Weiss et al., 2004). Например, СИ в течение трех недель уменьшала процент выхода животных в открытые рукава ПКЛ и уменьшала двигательную активность, т.е. вызывала анксиогенное действие (Djordjevic et al., 2012). После 2-недельной изоляции взрослые крысы проводили меньше времени в светлом отсеке темно-светлой камеры (Carrier, Kabbaj, 2012). Н. Спасоевич и др. (Spasojevich et al., 2007) показали, что СИ в течение трех недель вызывает у взрослых крыс-самцов тревожное поведение, а Дж. Златкович и др. (Zlatkovic' et al., 2014) при той же продолжительности СИ наблюдали депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания и в тесте предпочтения сахарозы. Эти результаты согласуются с данными (Brenes, Fornaguera, 2009) по тесту вынужденного плавания и с данными (Carrier, Kabbaj, 2012) по тесту предпочтения сахарозы у крыс-самцов. В работе М. Хмелевой и др. (Chmelova et al., 2019) самцы и самки крыс, содержащиеся в СИ с 21-го дня жизни в течение 9 нед, проявляли тревожно-подобное поведение. Самцы мышей, социально изолированных в течение 8 нед, проявляли депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания и в тесте подвешивания за хвост, а самки — только в тесте подвешивания за хвост (Liu et al., 2020). У самок мышей в результате восьми недель СИ развивалось тревожно-подобное поведение в ПКЛ и ОП (Kumari et al., 2016). СИ вызывала уменьшение предпочтения раствора сахарозы и увеличение суммарного времени зависания в ТВП, т.е. оказывала депрессивное действие (Guarnieri et al., 2020; Holgate et al., 2017; Wang et al., 2017; Mileva, Bielajew, 2015; Takatsu-Coleman et al., 2013). Необходимо отметить, что в ряде работ не было обнаружено влияния СИ на проявления тревожного и депрессивно-подобного поведения. Так, в работе А. Горловой и др. (Gorlova et al., 2018) СИ не влияла на уровень депрессивно-подобного поведения. По мнению авторов это происходило потому, что СИ была кратковременной (1–3 нед), а для

проявления эффектов требуется не меньше трех недель социальной изоляции. Еще в одной работе (Alshammari et al., 2020) тесты в ОП, предпочтения сахарозы и вынужденного плавания после 10-дневной СИ не выявили поведенческих различий по сравнению с контрольными крысами, хотя молекулярные исследования показали, что у изолированных крыс существенно увеличиваются экспрессия Толл-рецепторов и содержание провоспалительных цитокинов в гиппокампе. Не было также поведенческих различий в ПКЛ между контрольной группой и животными, находившимися в СИ в течение 4 нед с 24-го дня жизни (Dunphy-Doherty et al., 2018). Дж. Бренес и др. (Brenes et al., 2006) высказали предположение, что для проявления эффектов СИ на тревожное и депрессивно-подобное поведение требуется не меньше двух месяцев изоляции. Это предположение, однако, противоречит данным других авторов (см. выше), которые наблюдали негативные влияния СИ при очень малой ее продолжительности (Hall, 1998). Так, например, у крыс уже через три дня после СИ повышался уровень кортикостерона, а через один день проявлялось влечение к алкоголю (Wolfgramm, Heune, 1991). Последнее обстоятельство авторы связывают с развитием тревожно-подобного поведения и попыткой снять его с помощью алкоголя. Мышам-самцам понадобилось еще меньше времени (всего 12 ч) находиться в социальной изоляции, чтобы у них проявилось депрессивно-подобное поведение и повысился уровень кортикостерона (Takatsu-Coleman et al., 2013). Ю. Гонг и др. (Gong et al., 2018) показали, что у мышей в раннем возрасте СИ в течение восьми дней вызывает депрессивно-подобное поведение по тестам подвешивания за хвост, вынужденного плавания и предпочтения сахарозы. Следовательно, негативное влияние на поведение могут оказывать как продолжительная (хроническая), так и краткосрочная (острая, от 1 до 7 дней) (Hall, 1998) социальная изоляция. Но бывают случаи, когда СИ оказывает не анксиогенное, а анксиолитическое действие (Lukkes et al., 2012; Kuleskaya et al., 2011; Pietropaolo et al., 2008; Vöikar et al., 2005). Например, ослабление тревожного поведения наблюдалось у мышей, подвергнутых СИ в возрасте трех недель продолжительностью 8 нед, особенно в том случае, когда она сочеталась с обеднением гнездового материала (Kuleskaya et al., 2011). М. Гуо и др. (Guo et al., 2004) об-

наружили, что самцы и самки мышей, находившиеся в СИ от одного до четырех месяцев, проводили меньше времени в закрытых рукавах ПКЛ по сравнению с контрольными животными, т.е. социальная изоляция у них вызывала анксиолитическое действие. Причем самцы-изолянты проводили меньше времени в закрытых рукавах ПКЛ, чем самки и контрольные животные на втором, третьем и четвертом месяце тестирования. В ряде работ под влиянием СИ наблюдались увеличение потребления раствора сахарозы (Hong et al., 2012; Yildirim et al., 2012; Brenes et al., 2020) и уменьшение общего времени зависания в ТВП (Huang et al., 2017; Voikar et al., 2005; Hong et al., 2012), т.е. имело место антидепрессивное действие. В нашей недавней работе (Павлова и др., 2021) СИ, начинавшаяся в возрасте 45 дней и продолжавшаяся в течение двух месяцев, вызывала увеличение тревожности крыс в ОП и ПКЛ. Наибольшие изменения происходили у изолированных крыс, которые в неонатальном периоде дополнительно получали подкожное введение бактериального токсина, липополисахарида (ЛПС). Тест на предпочтение сахарозы у крыс, находившихся в социальной изоляции, выявил признаки депрессивно-подобного поведения только у самок, причем в группах, которые получали дополнительный неонатальный ЛПС-стресс и без него, хотя в последнем случае выявилась тенденция к различиям с контрольными животными. В ТВП изоляция не приводила к увеличению времени зависания ни у самцов, ни у самок, т.е. в этом тесте существенного влияния на уровень депрессивно-подобного поведения не наблюдалось (Павлова и др., 2021). Различия в эффектах СИ выявлялись в зависимости от характера тестов и линии мышей (Voikar et al., 2005). Так, у мышей линий C57BL/6J и DBA/2, которые подвергались СИ в течение семи недель, начиная с 4-недельного возраста, наблюдались ослабление тревожности в светло-темной камере и усиление ее в ПКЛ. По тесту вынужденного плавания депрессивно-подобное поведение под влиянием СИ ослабевало.

Влияние СИ на поведенческие реакции в зависимости от ее продолжительности и возраста, с которого она начинается

В большинстве работ СИ начинается на 21-й–30-й дни жизни и продолжается в течение 3–8 нед (см. подробно Walker et al., 2019).

Первыми, кто сделал попытку найти “критические окна” для эффектов социальной изоляции, были Д. Эйнон и М. Морган (Einon, Morgan, 1977). Они сравнивали эффекты изоляции в разные постнатальные дни (16–25, 25–45 и 90–180) на уровень тревожности в ОП. У изолянтов всех групп латентность входа в центр ОП была больше по сравнению с контрольными животными, но различий между группами, пребывавшими разное время в изоляции, по этому показателю обнаружено не было. Наиболее выраженный и продолжительный эффект вызывала изоляция в 25-й–45-й дни. У крыс с 21-го по 35-й дни жизни начинается подростковый период (adolescence), с 35-го по 55-й день пубертатный (половое созревание), а затем наступает взрослый этап (Walker et al., 2019). В подростковый период, когда идет созревание ключевых структур – гиппокампа, миндалины, префронтальной коры и связанных нейротрансмиттерных систем, особо важную роль для крысят играют социальное взаимодействие, игровое поведение и исследовательская активность. Этот период характеризуется “социальной наградой”, к которой особенно чувствительны самцы (Walker et al., 2019). В этот же период животные оказываются более чувствительными к стрессу, чем в зрелом возрасте, что приводит в будущем к развитию у них тревожных и депрессивно-подобных расстройств, ухудшению обучения, памяти и т.д. В ответ на стресс в подростковом периоде сильнее повышается уровень кортикостерона и более реактивной является ГНС по сравнению с реакциями на стресс во взрослом организме. В отличие от взрослых животных, у которых при повторном стрессе наступает ослабление реакции, у крыс подросткового периода привыкания не происходит, а реакция на повторный стресс сохраняется еще долгое время или даже усиливается (Walker et al., 2019). Таким образом, изоляция в подростковом периоде лишает крысят социального общения, взаимодействия и игрового поведения, которые являются подготовкой для формирования защитных реакций в будущем и копуляции в пубертатном периоде.

В большинстве работ СИ в раннем подростковом периоде (21-й–28-й дни) уменьшала время пребывания в открытых рукавах ПКЛ у самцов (Skelly et al., 2015; Karkhanis et al., 2014; Chappell et al., 2013; Pritchard et al., 2013; Yorgason et al., 2013; McCool, Chappell,

2009; Weiss et al., 2004; Wright et al., 1991; Parker, 1986). Этот эффект сохранялся и после социализации животных (Wright et al., 1991). Однако в двух работах (Weintraub et al., 2010; Thorsell et al., 2006) у самцов, изолированных с 30-го дня, вызывался не анксиогенный, а анксиолитический эффект. Крысы чаще по сравнению с контрольными животными входили в открытые рукава ПКЛ. Интересно, что именно этот период совпадает с ослаблением игрового поведения у животных, размещенных в группах (Panksepp, 1981). У самок анксиогенные эффекты социальной изоляции в ПКЛ в раннем подростковом периоде не обнаруживались (Butler et al., 2014; Jahng et al., 2012; Weintraub et al., 2010; Weiss et al., 2004). Самцы, находившиеся в изоляции с 21-го по 42-й дни, меньше входили в центр ОП (анксиогенный эффект) (Lukkes et al., 2009). С другой стороны, А. Торселл и др. (Thorsell et al., 2006) у самцов, бывших в изоляции с 45-го по 130-й дни, обнаружили увеличение времени пребывания в центре ОП (анксиолитический эффект). Самки в ОП проявляли большую двигательную активность, быстрее и чаще посещали центральную зону, чем самцы (Walker et al., 2019). Таким образом, у самцов изоляция в раннем подростковом периоде как в ПКЛ, так и в ОП вызывала анксиогенные эффекты, а в позднем подростковом периоде в тех же моделях — анксиолитические эффекты (Walker et al., 2019). Но такое утверждение можно сделать с определенной оговоркой, поскольку сравнения проводились на разных линиях крыс и с влиянием социальной изоляции разной длительности.

СИ в течение шести недель в подростковом и раннем взрослом периоде (28-й–70-й дни) вызывала усиление социального поведения у самцов и самок мышей и анксиолитическое поведение у самок в ПКЛ. Напротив, СИ такой же продолжительности, но в зрелом возрасте (после 77-го дня) вызывала тревожное поведение в светло-темной камере (Rivera-Grizarry et al., 2020). Самки мышей линии C57b/129sv, которые подвергались СИ в более позднем возрасте (от 18 до 24 нед), в большей степени проявляли тревожность по сравнению с контрольными животными, содержащимися в группах. У них были также слабее выражены когнитивные функции (Arranz et al., 2009). Недавно В. Бегни и соавт. (Begni et al., 2020a) исследовали влияние СИ в зависимости от ее продолжительности и возраста, с которого ее начинали. У одной группы крыс

изоляцию проводили с 21-го по 101-й день (группа продолжительной изоляции), у второй группы с 21-го по 58-й день (группа подросткового периода) и у третьей — с 58-го по 101-й день (взрослая группа). Различия между группами отчетливо проявились по двигательной активности в ОП. Наиболее интенсивной она была у группы крыс с продолжительной изоляцией и у крыс с изоляцией во взрослом периоде. Слабее она проявилась у крыс с изоляцией в подростковом периоде. По показателю тревожности в открытом поле различий между группами крыс, находившихся в изоляции в разные возрастные периоды, не обнаружилось. СИ у крыс среднего возраста (8 мес) в течение шести недель не вызывала признаков депрессивно-подобного и тревожного поведения (Ren et al., 2015). СИ трансгенных мышей APP695/PS1-dE9 в течение трех месяцев облегчала развитие когнитивных дисфункций и аккумуляцию амилоидных бляшек в гиппокампе старых (17-месячных) трансгенных мышей, увеличивала гамма-секретазу и уменьшала экспрессию неприлизина. Кроме того, у трансгенных мышей, бывших в изоляции, наблюдались усиленная атрофия гиппокампа, потеря ассоциированных с миелином и синапсами белков и усиление нейровоспалительных реакций (Huang et al., 2015).

Таким образом, анализ поведенческих данных применительно к проявлениям тревожного и депрессивно-подобного поведения под влиянием социальной изоляции показывает роль большого числа факторов в этих влияниях. Среди них особо значимыми являются продолжительность изоляции и возраст, с которого она начинается. Из других причин, влияющих на поведение в условиях СИ, можно назвать пол (см. ниже), вид животного (у крыс и мышей результаты по СИ отличаются) и линия крыс (Painsip et al., 2011), характер используемых моделей и применяемых аппаратов (например, конструкция ОП или ПКЛ) (Павлова и др., 2021) и ряд других причин.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОГО И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Роль гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. ГГНС играет важную роль при острых и хронических стрессах и развитии тревожно-депрессивных расстройств.

В норме секреция гормонов высвобождения кортикотропина (ГВК) и аргинин/вазопрессина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса активирует секрецию АКТГ в гипофизе. АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортикостерона у животных) в коре надпочечников; кортикостерон взаимодействует со своими рецепторами во многих структурах мозга, обеспечивая через отрицательную обратную связь торможение выброса ГВК и аргинин/вазопрессина (см. подробно в обзоре Григорьяна и др., 2014). Известно, что оптимальная функция глюкокортикоидов реализуется при их умеренной концентрации, а гипо- и гиперсекреция приводят к аномальным отклонениям. Это происходит в силу разных характеристик и степени связывания двух основных типов рецепторов этих гормонов в мозге — собственно глюкокортикоидных (ГК) и минералокортикоидных (МК) рецепторов. МК-рецепторы связывают глюкокортикоиды при их умеренной концентрации в организме. Они стимулируют активность клеток в гиппокампе и влияют на поддержание базового суточного уровня глюкокортикоидов. ГК-рецепторы связывают глюкокортикоиды при их суточных пиках или при стрессах, вызывая торможение нейронов гиппокампа и регулируя через обратные тормозные механизмы реакции ГГНС на стресс. Глюкокортикоиды тормозят секрецию ГВК кортикотропина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и путем локальной мобилизации эндоканнабиноидов вызывают последующее торможение возбуждающих афферентных входов. Быстрая обратная тормозная связь прекращает высвобождение ГВК и АКТГ в течение нескольких минут, уменьшая силу стресса. О том, как функционирует ГГНС при стрессах и развитии депрессии, подробно изложено в обзоре (Григорьян и др., 2014). Приведем несколько работ, имеющих отношение к социальной изоляции, тревожно-депрессивному поведению и уровню кортикостерона в крови. В частности, А. Такацу-Колеманом и др. (Takatsu-Coleman et al., 2013) было показано, что СИ мышей в течение 12 ч вызывает депрессивно-подобное поведение в ТВП, ТПС, в тесте “подвешивания за хвост” и увеличивает уровень кортикостерона в сыворотке крови. В другой работе (Ferland, Schrader, 2011) у крыс, проживавших в паре, после удаления из клетки партнера, у оставшегося животного резко увеличивался уровень КОРТ.

Причем в ответ на острый стресс КОРТ был на таком же высоком уровне, что и у крыс, предварительно испытывавших хронический переменный стресс. В еще одной работе (Stevenson et al., 2019) после шести недель хронической изоляции у животных развивалось депрессивно-подобное поведение (ангедония) и повышался уровень КОРТ.

А. Иераци и др. (Ieraci et al., 2016) обнаружили, что, несмотря на то, что СИ вызывала тревожное (в ОП) и депрессивно-подобное поведение в тесте “подвешивания за хвост”, уровень КОРТ не увеличивался, а даже уменьшался по сравнению с контрольными мышами. У крыс, находившихся в СИ с 21-го дня в течение трех недель, развивалось тревожное поведение, оцениваемое в ряде тестов. Но примечательно то, что уровень КОРТ у них, как и у контрольных крыс, повышался после ограничительного стресса, но с той разницей, что через 2 ч этот уровень опускался ниже предстрессового уровня (Lukkes et al., 2009). У самцов, но не у самок крыс СИ вызывала усиление тревожности в ПКЛ и повышенные уровни АКТГ и КОРТ, причем во втором случае как базовые значения, так и в ответ на стресс (Weiss et al., 2004). С другой стороны, несмотря на развитие тревожного поведения в светло-темной камере и ОП под влиянием СИ, ни базовый, ни вызванный стрессом уровень КОРТ не изменялся (Schrijver et al., 2002). У самок-изоляток крыс Киото-Вистар, которые сами по себе являются моделью депрессии, наблюдался пониженный уровень КОРТ по сравнению с контрольными животными линии Вистар (Mileva et al., 2017). Подобные результаты были получены в работе (Roekner et al., 2017), в которой хроническая СИ вызывала у самок тревожное поведение и одновременно снижение уровня КОРТ в сыворотке крови. Подобные результаты объяснялись влиянием разной продолжительности изоляции и возрастом, с которого ее начинали (Serra et al., 2007). 3-недельная изоляция не изменяла уровень базового КОРТ по сравнению с его уровнем у взрослых контрольных крыс (Filipovic', Pajovic', 2009). Д. Филипович и соавт. (Filipovic et al., 2017) показали, что СИ ослабляет обратную отрицательную глюкокортикоидную регуляцию уровня секреции КОРТ. В работе (Voero et al., 2018) было обнаружено, что СИ уменьшает уровень общего КОРТ и его носителя кортикостероидно-связанного глобулина, но не влияет на свободные активные фракции

КОРТ в базовом состоянии и в ответ на острый стресс. В базовом состоянии СИ увеличивала число глюкокортикоидных рецепторов и уменьшала число минералокортикоидных рецепторов. В ответ на острый стресс у крыс, подвергавшихся СИ, длительное время сохранялись высокими уровни КОРТ, АКТГ и гормона высвобождения кортикотропина. В гиппокампе и гипоталамусе крыс, содержащихся в группе, экспрессия глюкокортикоидных рецепторов со временем возрастала, достигала пика, а затем возвращалась к базовым значениям, в то время как у социально изолированных крыс экспрессия глюкокортикоидных рецепторов не изменялась во времени (Воеро et al., 2018). В ответ на острый стресс уровень КОРТ был выше у самцов-изолянтов, чем у самок (Pisu et al., 2016), хотя в другой работе (Neck, Handa, 2019) сообщалось о более сильной реакции ГГНС у самок, чем у самцов, благодаря модуляции половыми гормонами. Базовый уровень КОРТ после 9 мес СИ не отличался от уровня КОРТ у контрольных животных, однако у самок он был выше, чем у самцов, независимо от условий содержания (Krupina et al., 2020). В нашей работе (Павлова и др., 2021) значимый прирост уровня кортикостерона наблюдался у всех групп крыс после 2-месячной СИ, что свидетельствует об их большей реактивности на стрессирующие воздействия (ТВП) по сравнению с контрольными группами.

Роль окислительного стресса. Дополнительно к нарушениям работы ГГНС СИ вызывает окислительный стресс мозга и ведет к дисрегуляции антиокислительных ферментов (Colaianna et al., 2013). Антиокислительные ферменты – цитозольная медно-цинковая супероксидная дисмутаза CuZnSOD (Chang et al., 1988) и митохондриальная марганцево-супероксидная дисмутаза (MnSOD) – катализируют переход супероксидного аниона (O_2^-) в кислород и перекись водорода (H_2O_2), которые далее теряют токсичность благодаря ферментам – каталазе (КАТ) и глутатионовой пероксидазе (GPx) (Chelikani et al., 2004). Увеличение уровня КОРТ во время хронического стресса уменьшает активность антиокислительных ферментов в мозге крыс, что указывает на прямое участие КОРТ в окислительном стрессе (Zafir, Vanu, 2009). Высокие уровни глюкокортикоидов усиливают высвобождение глутамата, приводят к кальций-зависимой активации синтазы оксида азота (NOS) и к продукции высоких

(токсичных) концентраций оксида азота (NO), вызывая тем самым нарушение функции митохондрий. Усиленная экспрессия фермента NOX2 (основной источник реактивных разновидностей кислорода, ROS) и окислительный стресс во фронтальной коре являются ранними патологическими признаками влияния СИ у крыс. Вызванный с помощью NOX2 окислительный стресс ведет к увеличению уровня глутамата и уменьшению числа парвальбуминовых позитивных тормозных нейронов. Показано, что введение ингибитора NOX, апоцинина, в период 7-недельной СИ предохраняет от негативных последствий окислительного стресса. Повышенное содержание реактивных разновидностей кислорода (ROS) тормозит антиокислительную активность фермента КАТ (Spiers et al., 2015), а высокие уровни перекиси водорода H_2O_2 инактивируют активность медно-цинковой супероксидной дисмутазы (CuZnSOD) (Halliwell, Gutteridge, 1989). Показано, что социальная изоляция в течение 8 нед уменьшает активность КАТ, GPx и общую антиокислительную способность, и в то же время увеличивает уровни перекиси водорода в префронтальной коре и гиппокампе крыс (Shao et al., 2015). Кроме того, экспрессия CuZnSOD находится под контролем NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells NF- κ B) (Meyer et al., 1993), который активируется перекисью водорода H_2O_2 (Bowie, O'Neill, 2000). Перекись водорода запускает положительную прямую связь (feed-forward) с NF- κ B, вызывая аккумуляцию токсической перекиси водорода, в результате антиокислительная активность CuZnSOD еще больше снижается. Важным компонентом неэнзиматической антиокислительной системы является глутатион. Глутатион – это основной буфер окислительно-восстановительной системы (Giustarini et al., 2004) и существенный кофактор для ряда ферментов, предохраняющих клетки от окислительного стресса. Изменения в уровне глутатиона и активности глутатионовой пероксидазы свидетельствуют об ослаблении антиокислительной защиты. СИ в течение трех недель у взрослых крыс-самцов значительно снижала содержание глутатиона в префронтальной коре (Zlatkovic' et al., 2014), а 3-недельная СИ у взрослых мышей-самцов уменьшала содержание глутатиона и активность глутатионовой пероксидазы в гиппокампе (Todorovic' et al., 2014). Это свидетельствует о том, что СИ вызывает нарушение

глутатион-зависимой защитной системы, провоцируя проокислительные эффекты в гиппокампе. Показано, что хроническая изоляция крыс в течение трех недель, которая вызывала депрессивно-подобное и тревожное поведение в тестах ТВП, ТПС и МВ (закапывание кусочков мрамора), усиливала маркеры окислительного и нитрозирующего стресса (NF-κB и COX-2) в префронтальной коре, но в меньшей степени в гиппокампе (Zlatkovic et al., 2014). Дж. Стивенсон и соавт. (Stephenson et al., 2019) обнаружили, что 6-недельная хроническая СИ, которая вызывала депрессивно-подобное поведение у желтобрюхих полевок в ТПС, усиливала метаболиты реактивных разновидностей кислорода, отражающих проявление окислительного стресса. Ежедневные введения окситоцина практически полностью предохраняли животных от негативных последствий СИ. В другой работе у крыс, которых подвергали СИ в течение трех и восьми недель, проявлялись отчетливые признаки депрессивно-подобного поведения в ТВП и тесте “подвешивания за хвост” по сравнению с контрольными животными (Mohale, Chandewar, 2012). У стрессированных животных значительно усиливались признаки окислительного стресса: увеличение окисления липидов и уменьшение уровня глутатиона, GSH, супероксидной дисмутазы, SOD и КАТ после 8 нед СИ. Более подробно о связи социальной изоляции, тревожного/депрессивно-подобного поведения и окислительного/нитрозирующего стресса смотри в обзоре (Filipovic et al., 2017).

Роль нитрозирующего стресса. Оксид азота (NO) продуцируется изоформами синтазы оксида азота (NOS). Он играет важную роль в синаптической пластичности, нейромодуляции и других физиологических функциях. Однако оверэкспрессия NO в результате повышенной активности ядерной nNOS и индуцируемой iNOS синтаз в период стресса вызывает повышенную активность глутаматных рецепторов (Ridnour et al., 2004). Дополнительно, местная селективная активация микроглии под влиянием хронического стресса у крыс ведет к высвобождению высоких концентраций оксида азота, провоцируя нитрозирующий стресс (Cassina et al., 2002). Повышенная экспрессия nNOS и iNOS в префронтальной коре в период 3-недельной СИ у взрослых крыс-самцов свидетельствует о нитрозирующем стрессе (Zlatkovic', Filipovic', 2012). Одним из стимулянтов нитрозиру-

ющего стресса в результате хронической СИ является активация ядерного фактора каппа-би (NF-κB) (Maes et al., 2007). Оксид азота вызывает усиленную регуляцию (upregulation) NF-κB (Connelly et al., 2001), а усиленная экспрессия обеих синтаз оксида азота (nNOS и iNOS) увеличивает продукцию NO, которая способствует активации NF-κB. Повышение продукции NO в результате хронической СИ может привести к активации проапоптотического сигналинга в префронтальной коре у взрослых крыс-самцов (Zlatkovic', Filipovic', 2012). Д. Филипович и соавт. (Filipovic et al., 2017) показали, что СИ в течение трех недель усиливает экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2, провоспалительный маркер) в префронтальной коре взрослых крыс-самцов (Zlatkovic' et al., 2014). Увеличение экспрессии COX-2 и iNOS связано с усиленной продукцией NF-κB (Maes et al., 2007). Активация COX-2 вызывает высвобождение дополнительных свободных радикалов и провоспалительных цитокинов (Arimoto, Bing, 2003) и активирует биосинтез простагландинов, что еще больше усиливает проокислительное состояние клетки. Простагландины сами по себе тоже могут повреждать клетки, провоцируя высвобождение глутамата из астроцитов или приводя к апоптозу (Vesce et al., 2007). Будучи экспрессированными, iNOS и COX-2 могут генерировать большое число реактивных разновидностей кислорода (ROS), которые способствуют окислению клеточных компонентов (Madrigal et al., 2003) и вовлекаются в процесс проапоптотического сигналинга в префронтальной коре. Показано, что антагонист 5-HT₃-рецепторов трописетрон способен уменьшать депрессивное влияние 4-недельной социальной изоляции у мышьяк-самцов подросткового возраста за счет снижения нитрозирующего стресса путем восстановления функции митохондрий и уменьшения уровня оксида азота в кортикальных областях (Haj-Mirzaian et al., 2016). В этой работе трописетрон смягчал негативное влияние индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) на активность митохондрий, а в комбинации со специфическим ингибитором iNOS аминогуанидином протекторный эффект трописетрона еще больше увеличивался.

Роль нейровоспаления. Одним из важных механизмов влияния СИ на развитие тревожно-депрессивного состояния является нейровоспаление. Во многих работах было показано, что СИ увеличивает содержание в мозге

провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, фактор некроза опухоли альфа) (Du Preez et al., 2020b; Todorovich et al., 2017; Wang et al., 2017) и Толл-рецепторов (Alshammari et al., 2020; 2019) в гиппокампе. Последние распознают консервативные молекулы микроорганизмов и запускают клеточные иммунные реакции. Известно, что у самцов больше Толл-4-, а у самок – Толл-7-рецепторов. Показано, что разные стрессы вызывают разные изменения в поведении и биохимических показателях. В частности, Ду Приз и соавт. (Du Preez et al., 2020a) показали у мышей различия в эффектах двух разных стрессов – хронической СИ с 42-го дня в течение 6–9 нед и ежедневных инъекций физиологического раствора за это же время. Стресс от ежедневных инъекций вызывал у мышей тревожное поведение. При этом происходило ослабление воспалительных реакций: снижение уровней TNF α and IL-4 в сыворотке крови, увеличение реактивности кортикостерона, усиление активации микроглии и уменьшение нейрональной дифференциации в зубчатой фасции гиппокампа. Напротив, длительная социальная изоляция вызывала депрессивно-подобное поведение: увеличение в сыворотке уровня TNF α , уменьшение уровня IL-10, ослабление реактивности кортикостерона и уменьшение плотности микроглии (Du Preez et al., 2020a). Последняя играет очень важную роль в иммунных и воспалительных реакциях и является одним из основных источников образования и выделения интерлейкинов. Гибель микроглии проходит через стадии активации и апоптоза. Введение миноциклина предупреждает потерю микроглии и препятствует развитию тревожного и депрессивно-подобного поведения. В работе Гонга и соавт. (Gong et al., 2018) оба активатора микроглии, ЛПС и стимулирующий фактор колонии макрофагов (M-CSF) полностью предохраняли организм от развития депрессивно-подобного поведения за счет усиленной пролиферации микроглии в гиппокампе. СИ в раннем возрасте вызывала увеличение экспрессии активационного маркера микроглии, Iba1, в гиппокампе и уменьшение экспрессии микроглиального рецептора CD200, который обеспечивает спокойное состояние микроглии (Wang et al., 2017). Участие иммунных и воспалительных реакций в эффектах СИ подтверждают данные, полученные на дрозофиле. У взрослых самцов дрозофилы, которых социально изолиро-

вали в течение четырех дней, изменялась экспрессия 90 генов, большинство из которых относятся к иммунной системе (Agrawal et al., 2020). Это косвенно указывает на связь СИ с иммунной системой и воспалением.

Роль трофических факторов, нейрогенеза и синаптической пластичности. BDNF (трофический фактор мозга) – один из наиболее важных нейротрофинов, участвующих в процессах развития мозга, включая выживаемость нейронов, их специализацию, миграцию, синаптогенез, плотность шипиков и ветвление дендритов. Уровень экспрессии BDNF под влиянием СИ зависит от продолжительности изоляции, возраста, в котором ее проводят, пола и вида животного, исследуемой структуры и других факторов. Так, СИ у самцов в подростковом возрасте (38-й–51-й дни) вызывала увеличение уровня BDNF в медиальной префронтальной коре взрослых крыс (Shao et al., 2013). 2-недельная СИ увеличивала экспрессию BDNF в медиальной префронтальной коре, но уменьшала ее в прилежащем ядре и зубчатой фасции (ЗФ) гиппокампа (Han et al., 2011). 4-недельная СИ у крыс в возрасте четырех недель увеличивала экспрессию BDNF в медиальной префронтальной коре и в областях CA1, CA2/3 гиппокампа и ЗФ (Meng et al., 2011). Изоляция в течение двух месяцев у 2-месячных крыс уменьшала уровень BDNF в гиппокампе (Scaccianoce et al., 2006). У мышей линии C57BL/6 социальная изоляция в течение трех недель, начиная с 3-месячного возраста, вызывала снижение уровня BDNF в гиппокампе, фронтальной коре, гипоталамусе и структурах среднего мозга (Berry et al., 2012). В уже упомянутой нами работе (Begni et al., 2020a) у крыс с разной продолжительностью изоляции и в разном возрасте уровень BDNF уменьшался у изолянтов всех групп по сравнению с контролем. Но уровни BDNF транскриптов, содержащих экзоны 4 и 6, были ниже только у группы крыс с продолжительной социальной изоляцией. У двух других групп, у которых изоляцию проводили в подростковый и взрослый периоды, различий между уровнем этих транскриптов по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. В работе (Chmelova et al., 2019) ни у самцов, ни у самок не было обнаружено изменений экспрессии BDNF под влиянием СИ. Уменьшение уровня BDNF под влиянием хронической СИ у мышей-самцов, которые проявляли тревожное и депрессивно-подобное поведе-

ние, наблюдалось в гиппокампе и префронтальной коре (Ieraci et al., 2016). Мыши, находившиеся после инсульта в течение двух или семи недель в состоянии СИ, проявляли депрессивное поведение и имели пониженный уровень BDNF (O'Keefe et al., 2014). Дж. Эванс и соавт. (Evans et al., 2012) обнаружили, что хроническая СИ у грызунов вызывает депрессивно-подобное и тревожное поведение, уменьшает уровень BDNF, снижает нейрогенез и концентрацию эндогенного нейростероида, аллопрегнанолон. Введение экзогенного аллопрегнанолон с момента действия хронической СИ предотвращало развитие тревожно-депрессивного поведения и нормализовало уровень BDNF и нейрогенез (Evans et al., 2012). У самок мышей под влиянием 8-недельной СИ наряду с проявлением тревожного состояния происходило увеличение экспрессии BDNF в церебральной коре (Kumari et al., 2016). Одновременно происходило усиление регуляции CREB-1 (cAMP responsive element binding protein 1) и СВР (CREB-binding protein), которые играют важную роль в транскрипции BDNF. Наоборот, активность HDAC-2 (гистондеацетилаза-2), которая отрицательно влияет на экспрессию BDNF, у изолянтов ослаблялась. Поскольку регуляция уровня BDNF находится в связке с действием Limk-1 (LIM domain kinase 1), miRNA-132 и miRNA-134, то вместе с усилением экспрессии BDNF наблюдаются также усиление экспрессии мРНК Limk-1 и miRNA-132 и уменьшение экспрессии miRNA-134 (тормозит трансляцию Limk-1). Таким образом, молекулярные изменения при тревожном поведении, обусловленные влиянием социальной изоляции, вызываются через усиление экспрессии BDNF, СВР, CREB-1, Limk-1 и miRNA-132 и ослабление экспрессии HDAC-2 и miRNA-134 в церебральной коре (Arzate-Mejía et al., 2020; Kumari et al., 2016).

Накоплено немало фактов, свидетельствующих о том, что СИ снижает нейрогенез в гиппокампе (Guarnieri et al., 2020; Liu et al., 2020; Lieberwirth et al., 2012; Ibi et al., 2008; Lu et al., 2003). Например, показано, что изоляция у взрослых мышей (самцов и самок) в течение одной недели ослабляет нейрогенез в обонятельной луковице и в вентральной части гиппокампа (Guarnieri et al., 2020). У мышей-самцов в возрасте 2.5 мес СИ в течение четырех недель изменяла нейропластичность и активность связанных с ней генов (Ieraci

et al., 2016), а СИ крыс в течение одного-двух месяцев уменьшала нейрогенез в зубчатой фации и снижала длительную посттетаническую потенциацию нейронов гиппокампа (Lu et al., 2003). В работе Уэнга и соавт. (Wang et al., 2019) хроническая СИ тоже вызывала ослабление длительной посттетанической потенциации нейронов поля CA1 гиппокампа. При этом в гиппокампе уменьшалась экспрессия протеина PSD-95 (postsynaptic density protein-95) и глутаматных рецепторов (GluA1, NR1 и NR2B) без изменений высвобождения внеклеточного глутамата и экспрессии NR2A- и GABA_A-рецепторов. Это свидетельствует о том, что СИ в раннем возрасте нарушает постсинаптические функции и изменяет взаимодействие между AMPA- и NMDA-рецепторами, влияя на пространственную память и обучение (Wang et al., 2019). Показано, что у самок крыс, находившихся в изоляции с 35-го по 55-й дни жизни, в радиальном слое дорсального гиппокампа уменьшается ветвление дендритного дерева (Chen et al., 2018). Наоборот, в вентральном отделе гиппокампа происходит усиление ветвления дендритного дерева. У нокаутных Thy-1-GFP-мышей, находившихся в СИ с 21-го дня жизни до зрелого возраста, в префронтальной коре были обнаружены тонкие недоразвитые дендритные шипики, и их количество было меньше, чем у контрольных животных. У этих же мышей слабее проявлялась длительная посттетаническая потенциация (Medendorp et al., 2018). Уменьшение ветвления апикальных/базальных дендритов и плотности шипиков в нейронах поля CA1 гиппокампа у самцов и самок мышей под влиянием СИ было обнаружено также в работе (Liu et al., 2020). Ф. Скала и др. (Scala et al., 2018) показали вовлечение гликоген-синтазы киназы 3бета (glycogen-synthase kinase 3β, GSK3β) и потенциал-зависимых натриевых каналов (Nav1.6) в регуляцию нейропластичности в условиях хронической СИ и обогащенной среды. Транскриптомные исследования в прилежащем ядре у крыс, находившихся в СИ и обогащенной среде, выявили низкие уровни GSK3β и SCN8A mRNA (sodium voltage-gated channel alpha), которые можно рассматривать как проявление защитных механизмов, связанных с ослаблением возбудимости средних шипиковых нейронов. Уровень активности GSK3β и состояние Nav1.6 отражают возбудимость средних шипиковых нейронов. Приглушение (silencing) активности GSK3β предохраняет нейроны от

абортивной пластичности в условиях СИ (Scala et al., 2018).

Роль моноаминов. Социальная изоляция уменьшала транскрипцию генов всех постсинаптических 5-НТ-рецепторов: 5-НТ(1А), 5-НТ(1В), 5-НТ(2А), 5-НТ(2С), 5-НТ(3А), 5-НТ(6) и 5-НТ(7) – в префронтальной коре и 5-НТ(1В)-, 5-НТ(2А)- и 5-НТ(2С)-рецепторов в гипоталамусе и среднем мозге. В гиппокампе вызывалась только оверэкспрессия 5-НТ(6). Различий в транскрипции гена транспортера 5-НТ по сравнению с контролем не наблюдалось (Vibancos et al., 2007). В прилежащем ядре СИ не влияла на базовый уровень внеклеточного серотонина (Howes et al., 2000), но уменьшала базовый оборот 5-НТ (Heidbreder et al., 2000). В префронтальной коре СИ также не влияла на базовый внеклеточный уровень серотонина, но уменьшала его метаболизм (Holson et al., 1988). Н.А. Крупина и др. (Крупина и др. 2019) показали, что 2-месячная изоляция крыс, начиная с раннего возраста, вызывала уменьшение уровня серотонина в гиппокампе и увеличение оборота по отношению 5-ННАА/5-НТ. 3-месячная СИ вызывала повышение уровня серотонина и снижение его оборота в миндалине. Во фронтальной коре была обнаружена тенденция к уменьшению уровня серотонина. Похожие данные получили Х. Бренес и соавт. (Brenes et al., 2020) по гиппокампу, в котором под влиянием 1-месячной СИ с раннего возраста у крыс происходило уменьшение концентрации серотонина, увеличение концентрации 5-ННАА и оборота серотонина. Ряд исследователей связывают депрессивно-подобное поведение с уменьшением уровня серотонина в мозге, а если быть точнее, то с изменением соотношения уровней серотонина/кинуренина (Ramírez et al., 2018). Авторы считают, что при сильном и/или повторяющемся стрессе происходит активация индол-2, 3-диоксигеназы (indole-2, 3-dioxygenase, IDO), энзима кинурениновых метаболических путей, который увеличивает синтез квинолиновой кислоты с ассоциированным негативным влиянием на синтез серотонина. Хинолиновая кислота активирует NMDA-рецепторы и стимулирует секрецию провоспалительных интерлейкинов (IL-6 и IL-1β). При этом повышается активность ГГНС и смещается триптофановый метаболизм в сторону продукции хинолиновой кислоты и интерлейкинов, в результате еще больше снижается синтез серотонина и консолидируется

депрессивно-подобное поведение (Ramírez et al., 2018).

В ряде работ было показано, что СИ увеличивает уровень внеклеточного дофамина (Whitaker et al., 2013; Heidbreder et al., 2000; Hall et al., 1998), но в некоторых случаях этого не происходило (Brenes, Fornaguera, 2009; Miura et al., 2002). У самцов-крыс СИ не влияла на уровень внеклеточного дофамина в прилежащем ядре (Hall et al., 1998; Howes et al., 2000; Karkhanis et al., 2014), хотя базовый оборот дофамина при этом увеличивался. Кроме того, электрическая стимуляция, электрокожное раздражение, системное введение амфетамина, этанола и кокаина увеличивали высвобождение дофамина в прилежащем ядре у самцов-изолянтов по сравнению с контрольными животными. В префронтальной коре базовый уровень дофамина под влиянием СИ не изменялся (Powell et al., 2003; Holson et al., 1998), однако оборот дофамина уменьшался. В базолатеральной миндалине СИ уменьшала базовый уровень дофамина (Karkhanis et al., 2015), но усиливала его оборот (Heidbreder et al., 2000). В противоположность изменениям 5-НТ-рецепторов под влиянием СИ, чувствительность или экспрессия дофаминовых рецепторов не изменялись (Walker et al., 2019). Хотя по последним данным (Begni et al., 2020a) были обнаружены небольшие изменения экспрессии D1- и D2-рецепторов под влиянием СИ в подростковом возрасте с трендом к уменьшению экспрессии, тогда как при СИ во взрослом возрасте наблюдалось увеличение уровня экспрессии mPFC D2-рецепторов.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о влиянии СИ на уровень и оборот серотонина и дофамина в разных структурах мозга. Это лишний раз подтверждает их важную роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств, а наблюдаемые изменения в активности и метаболизме нейротрансмиттеров, по-видимому, отражают одно из многих звеньев патогенеза, связывающих влияние СИ с этими расстройствами.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТАХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

По меньшей мере три фактора могут оказывать влияние на половые различия в эффектах социальной изоляции. Во-первых, это особенности течения нейровоспалительного процесса и активации иммунной системы.

Показано, что социальная изоляция в течение шести недель вызывает у степных полевок тревожно-подобное поведение, микроглиолиз и специфические изменения в нейронных и нейрохимических реакциях в отдельных структурах мозга в зависимости от пола животного (Dopovan et al., 2020). Более того, СИ вызывает нарушения кишечной микрофлоры (gut microbiome), которая тесно связана с ключевыми функциями мозга и поведения. Авторы полагают, что СИ изменяет кишечно-иммунно-мозговую ось в зависимости от пола животного, причем микробы кишечника, центральные глиальные клетки и нейрохимические системы в совокупности играют критическую интегративную роль в реализации негативных влияний социальной изоляции (Dopovan et al., 2020). Ранняя СИ в течение восьми дней помимо депрессивно-подобного и тревожного поведения вызывала гибель и дистрофию микроглии в гиппокампе (Gong et al., 2018). Сохранение микроглии и ее пролиферация предохраняют от развития поведенческих нарушений. Реакцию микроглии оценивают по уровню экспрессии CD200R (мембранный рецептор, который связывает гликопротеин CD200, подавляющий иммунную активность) и CX3CL1 (хемокин/фракталкин, см. подробно в обзоре Villa et al., 2016) в гиппокампе. CD200R и CX3CL1 экспрессируются на микроглии. СИ в раннем возрасте вызывает увеличение экспрессии активационного маркера микроглии (Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1) в гиппокампе и уменьшение экспрессии микроглиального рецептора CD200R, который обеспечивает спокойное состояние микроглии (Wang et al., 2017). Взаимодействие между CD200R- и CX3CL1-лигандами и соответствующими рецепторами на микроглии ведет к торможению воспалительного процесса. Поскольку стресс вызывает уменьшение CD200R и CX3CL1, то он может вызывать сенситизацию нейровоспаления посредством уменьшения нейронного торможения микроглии. Диады CD200 и CD200R и CX3CL1-CX3CR1 обеспечивают нормальное нейронно-глиальное взаимодействие (neuron-microglia crosstalk). Это взаимодействие нарушается под влиянием стресса (уменьшается CD200R и CX3CL1), в результате нейронное торможение микроглии уменьшается, последняя выходит из-под контроля, продуцирует большое число провоспалительных цитокинов, пролонгирует и усиливает воспа-

лительный процесс. После стресса у самцов усиливается активация микроглии *in vivo* и потенцируются реакции микроглии *ex vivo* на повторный стресс (Frank et al., 2007). Это свидетельствует о том, что у самцов микроглия обеспечивает высокую чувствительность к нейровоспалению. У самок микроглия не приводит к эффекту сенситизации. По-видимому, резистентность к нейровоспалительному процессу у самок в ответ на повторные стрессы осуществляется не за счет изменения реактивности микроглии, а в силу каких-то других механизмов (Fonken et al., 2018). Интересно, что у самок во время повторного стресса наблюдалось увеличение противовоспалительного интерлейкина IL-10. На этом основании высказывалось предположение, что иммунная система у самок может выполнять функцию буфера для смягчения реакций на повторный стресс через активацию противовоспалительных путей (Barrientos et al., 2019).

Второй возможной причиной для половых различий в реакциях на социальную изоляцию, как мы уже отмечали, является период жизни, во время которого осуществляется СИ, поскольку под ее влиянием модифицируются или полностью изменяются характерные для каждой стадии развития формы общения и взаимодействия между субъектами (Shao et al., 2013). Более чувствительными к изоляции раннего возраста являются самцы, которые утрачивают типичные для подросткового периода такие формы социального взаимодействия, как игровое поведение, “бойцовские” схватки, исследовательская активность и др. Самки менее чувствительны к влияниям СИ по этим показателям, что сказывается на их будущих поведенческих реакциях по сравнению с самцами. И, наконец, третьим очень важным фактором в половых различиях под влиянием СИ, вероятно, являются собственно половые гормоны. Для оценки эффектов половых гормонов часто используется модель овариоэктомии (ОЭ).

В подтверждение сказанному выше СИ в подростковом периоде, за редкими исключениями (Weintraub et al., 2010; Thorsell et al., 2006), вызывала тревожное поведение в ПКЛ и ОП у самцов, но не у самок. В работе (Pisu et al., 2016) было также показано, что СИ вызывает депрессивно-подобное поведение только у самцов. У самок такое поведение не проявлялось, возможно, благодаря защитному действию половых гормонов. Острый стресс вызывал увеличение уровня кортико-

стерона у самцов и самок социально изолированных животных, но у самцов он поднимался выше, чем у самок (Pisu et al., 2016). В то же время противоположные результаты получили С. Бурк и Г. Ней (Bourke, Neigh, 2011), которые содержали крыс в изоляции в подростковом периоде (37–49 дней), а затем тестировали у них уровни тревожного и депрессивно-подобного поведения в позднем подростковом (48–57 дней) и зрелом возрасте (96–104 дней). Оказалось, что только самки, причем как в позднем подростковом, так и во взрослом периоде проявляли тревожное и депрессивно-подобное поведение по тестам предпочтения сахарозы и вынужденного плавания, и только они имели искаженную реакцию кортикостерона на острый стресс при вынужденном плавании. Самцы, подверженные СИ в подростковом возрасте, не проявляли признаков тревожного и депрессивно-подобного поведения ни в одном из этих периодов жизни (Bourke, Neigh, 2011). Правда, надо сказать, что в отмеченной работе СИ применялась не в чистом виде, а в комбинации с ограничительным стрессом и стрессом социального поражения. Похожим образом, но при несколько иных условиях (Nishinaka et al., 2015) одновременно с отлучением от матери на 2-й–3-й неделе проводили СИ мышшей. Мышат отлучали от матери на 15-й–21-й дни жизни, помещая в индивидуальные клетки на шесть часов в день, а начиная с 21-го дня жизни уже постоянно содержали в клетках поодиночке. Другими словами, социальную изоляцию начинали до отлучения от кормящей матери и продолжали после завершения вскармливания. На девятой неделе перевязывали седалищный нерв для вызова нейропатической боли. Депрессивно-подобное поведение в ТВП на 12-й неделе жизни обнаружилось только у самок, но не у самцов. В нашей работе (Павлова и др., 2021) мы также наблюдали депрессивно-подобное поведение по тесту предпочтения сахарозы только у самок, находившихся в СИ с 45-го по 105-й дни жизни, но влияние изоляции отчетливо проявилось только в комбинации с ранним провоспалительным ЛПС-стрессом. У самцов такого поведения не наблюдалось. Причем мы не обнаружили существенных различий между самцами и самками, бывшими в условиях СИ, по уровню тревожности, хотя и те и другие имели более высокие показатели тревожности по сравнению с контрольными животными (Павлова и др., 2021).

Похожие результаты получили М. Карузо и соавт. (Caruso et al., 2017), в их опытах повторные эпизоды изоляции мышшей линии BALB/cJ в подростковом периоде, перемежавшиеся с социальной новизной в течение четырех недель, усиливали тревожность у самцов и самок, а депрессивно-подобное поведение — только у самок.

В литературе имеется немало работ, в которых показана роль ОЭ (изолированной и в комбинации с другими стрессами) в развитии тревожных и депрессивных расстройств и защитной функции эстрогенов. Ф. Ге и соавт. (Ge et al., 2020) обнаружили после ОЭ значительное увеличение микроглиальных клеток в префронтальной коре, активацию большого числа провоспалительных цитокинов и проокислительных генов. Показано, что депрессивно-подобное поведение вызывается при действии ОЭ на протяжении длительного времени (Khayum et al., 2020). Введение эстрадиола или агонистов $E\alpha\beta$ -рецепторов в гиппокамп уменьшало депрессивно-подобное поведение, вызванное ОЭ спустя 12 нед (Vastos et al., 2015). Все эти данные свидетельствуют о важной защитной функции эстрогенов в проявлениях тревожно-депрессивных расстройств. К сожалению, нам не удалось найти в литературе ни одной работы, в которой бы сочеталось влияние СИ с эффектами ОЭ. Однако в одной работе (Ramos-Ortolaza et al., 2017) исследовали взаимодействие хронической СИ с влиянием гормонов яичников на тревожное и депрессивно-подобное поведение и экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и гипоталамусе во время нормального цикла самок крыс. Животных, находившихся в СИ в течение восьми недель, тестировали в фазу диэструса (межтечка или стадия покоя с минимальным уровнем эстрогена и прогестерона), эструса (течка) и проэструса (предтечка с высоким уровнем гормонов). Оказалось, что у самок, находившихся в изоляции, уровень депрессивно-подобного поведения был выше, чем у контрольных животных, независимо от фазы цикла. Но уровень тревожного поведения был ниже в фазу течки, что сопровождалось уменьшением экспрессии ГК-рецепторов в зубчатой фасции и поле СА1 гиппокампа (Ramos-Ortolaza et al., 2017).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ С ДРУГИМИ ФОРМАМИ СТРЕССА

Поскольку организму на протяжении жизни, в том числе во время социальной изоляции, могут сопутствовать и другие стрессы (например, интоксикации, инфекции и т.д.), то важно рассмотреть, как взаимодействуют между собой эффекты разных форм стресса и каковы последствия таких взаимодействий. В ряде случаев слабые краткосрочные стрессы могут оказывать положительное влияние на последующие реакции путем “закаливания” организма. В других случаях эффекты разных стрессов могут накапливаться, и общий негативный эффект при этом усиливается. Например, у мышей, которых содержали в СИ и в группах, умеренный хронический вариационный стресс в течение шести недель вызывал повышение уровня КОРТ в ответ на острый ограничительный стресс, но только у группы крыс, испытавших социальную изоляцию (Neck et al., 2020). В том случае, когда беременным самкам вводили токсин, вызывающий воспалительную реакцию, а позже исследовали взаимодействие эффекта этого токсина с влиянием СИ у потомства в подростковом периоде, оказалось, что воспалительный процесс во время беременности не усиливал эффекты изоляции, а уменьшал их (Goh et al., 2020). У подростковых крыс с двойным стрессом в гиппокампе было больше окситоцина, чем при одиночном стрессе, что также говорит об охранительном влиянии первого стресса на второй. В работе (Sequeira-Cordero et al., 2020) хронический непредсказуемый стресс у крыс, содержащихся в СИ, изменял баланс процессов “возбуждение-торможение” и делал поведение более активным по сравнению с контрольной группой, что проявилось в повышении исследовательской активности, нацеленности на позитивное подкрепление и ослабление реакции страха. Комбинации разных стрессов в раннем детстве и во взрослом периоде не обязательно приводят к усилению второго стресса, в особенности когда негативный характер стрессов в детстве и во взрослом состоянии совпадают. При разном качестве знаков первого и повторного стрессов также не всегда получаются однонаправленные результаты (Santarelli et al., 2017). Авторы показали, что ранние вмешательства стрессового или иного характера не всегда ведут к усилению реакции на повторный стресс, и вместо усиления

эффекта может возникать устойчивость ко второму стрессу после перенесенного стресса в раннем возрасте. Самцы крыс в возрасте трех месяцев содержались в СИ и стандартных контрольных условиях (Viana Borges et al., 2019). Через месяц половина крыс каждой группы подвергалась хроническому непредсказуемому стрессу в течение 18 дней. Социальная изоляция вызывала усиление экспрессии HDAC5, уменьшение ацетилирования H3K9 и H4K12, уменьшение уровня BDNF и ослабление долгосрочной памяти. СИ вызывала тревожное поведение. Комбинация двух стрессов усиливала только экспрессию HDAC5 (Viana Borges et al., 2019). Влияние одного стресса на другой может зависеть от линии исследуемых мышей (Painsipp et al., 2011). Так, у животных линии CD1, содержащихся в группах, введение бактериального токсина ЛПС и тестирование поведения в ТВП на следующий день и через 28 дней выявили отчетливое депрессивно-подобное поведение, чего не наблюдалось у крыс, содержащихся в СИ. Наоборот, у мышей линии C57BL/6, содержащихся в СИ, наблюдалось проявление депрессивно-подобного поведения. Оно поддерживалось в течение четырех недель и проявлялось дополнительно в тесте предпочтения сахарозы. Такое же поведение наблюдалось у мышей, содержащихся в группах (Painsipp et al., 2011). Социальная изоляция в течение 2–4 нед (но не 1-й недели) усиливала эффекты введения ЛПС (10 мг/кг) у мышей в отношении “болезненного состояния”, увеличивала уровни КОРТ, цитокинов IL-6, фактора некроза опухоли альфа и IL-10. Но синергичных эффектов в отношении других стрессоров (ограничительный стресс, щипки хвоста, громкий звук) не наблюдалось (Gibb et al., 2008). У мышей с СИ в течение двух недель, с размещением их затем в группы, введение токсина *poly I:C* вызывало усиление поведенческих эффектов (“болезненное состояние”), уровней КОРТ, цитокинов IL-6, IL-10, по сравнению с изолированным введением *poly I:C* (Gandhi et al., 2007). В работе (Miura et al., 2009) мышам, которые с 21-го дня жизни содержались в условиях СИ в течение четырех недель, вводили ЛПС и измеряли содержание триптофана, серотонина и кинуренина в префронтальной коре, гиппокампе, миндалине и в дорзальных ядрах шва. Кинуренин (КИН) индуцируется ферментом индоламин 2,3-диоксигеназой (IDO) и является ключевым продуктом трип-

тофанового метаболизма. При воспалительном процессе активность смещается в сторону кинуренина, что приводит к развитию депрессивно-подобного поведения. Одиночная социальная изоляция вызывала уменьшение отношения кинуренин/серотонин в миндалине и ядрах шва. Двойной стресс (ЛПС+СИ) увеличивал отношение кинуренин/серотонин во всех структурах, за исключением ядер шва. То есть при одиночном влиянии СИ происходило смещение активности в сторону серотонина, а при двойном стрессе в сторону кинуренина (Miura et al., 2009). На поведенческом уровне это частично совпадает с нашими данными (Павлова и др., 2021), когда введение ЛПС на 3-й и 5-й дни жизни крысам, находившимся на 45-м–105-м днях в социальной изоляции, вызывало наиболее сильные отрицательные эффекты. Социальная изоляция в 6 и 28 дней усиливала провоспалительные эффекты ЛПС у мышей (Peterman et al., 2020). Комбинированное влияние 6-недельного умеренного хронического непредсказуемого стресса у мышьясамцов и затем еще в течение 6 нед влияние социальной изоляции вызывало отчетливое депрессивно-подобное поведение с усиленной реакцией микроглии в ЗФ вентрального гиппокампа и усиленной реакцией астроцитов в вентральной и дорсальной части ЗФ дорсального гиппокампа (Du Preez et al., 2020b).

РОЛЬ ФАКТОРОВ, СМЯГЧАЮЩИХ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Много лет назад мы выдвинули гипотезу, согласно которой в основе депрессивных расстройств лежит нарушение механизмов памяти (Григорьян, 2005). Память представляет собой центральное ядро функциональной системы, на котором смыкаются все остальные ее звенья, включая приток информации из окружающего мира, мотивацию, подкрепление и действия. Нормальное функционирование памяти обеспечивает адекватную работу функциональной системы, и наоборот. “Поломки” в любом звене функциональной системы приводят к нарушениям механизмов памяти, и, в конечном счете, к развитию целого ряда психопатологий, включая депрессивные расстройства (Григорьян, 2005; Григорьян, Гуляева, 2015). Исходя из высказанной нами гипотезы любое противодействие

этим “поломкам” должно поддерживать работу функциональной системы и память на нормальном уровне и предохранять организм от развития депрессивных и иных психических расстройств. Для этого должен быть обеспечен, во-первых, достаточный приток информации из внешнего мира, что в опытах на грызунах достигается с помощью обогащения окружающей среды разными стимулами и предметами. Во-вторых, необходимо усиливать мотивированность в поведении животного, что обеспечивается исследовательской активностью (новизна), игровым поведением (социальные контакты) и другими формами социального взаимодействия. Немаловажное значение имеет активность животного вообще и двигательная активность в частности. Действия не только поддерживают тонус организма на высоком уровне, но и способствуют решению задач, приводящих к полезному приспособительному результату и положительным эмоциям. В опытах на животных для обеспечения двигательной активности используют физические тренировки, бег в колесе, всевозможные предметы в пределах клетки (лесенки, картонные коробки и т.д.), облегчающие и мотивирующие движения. Рассмотрим теперь, какие в литературе имеются данные о влиянии обогащенной среды, физических упражнений, ресоциализации на поведение животных в тестах, оценивающих тревожное и депрессивно-подобное поведение, по сравнению с животными, содержащимися в стандартных условиях и социальной изоляции.

В работе (Brenes et al., 2020) крыс, начиная с 21-го дня жизни, подвергали социальной изоляции в течение одного месяца. Затем животных разделяли на группы, которые в течение еще одного месяца содержались в условиях выполнения физических упражнений (бег в колесе), обогащенной среды (ОС) и под влиянием лечения флуоксетином (ингибитор обратного захвата серотонина). СИ вызывала тревожно-подобное поведение в ОП, ангедонию в ТПС и депрессивно-подобное поведение в ТВП. Только ОС вызывала анксиолитические эффекты и снижала ангедонию. Введение флуоксетина уменьшало депрессивно-подобное поведение. Физические упражнения занимали промежуточное положение по силе влияния на исследуемые поведенческие реакции. По мнению авторов, физические упражнения и обогащенная среда являются более эффективными факторами в купирова-

нии влияний СИ, чем медикаментозное лечение флуоксетином (Brenes et al., 2020). Г. Парк и др. (Park et al., 2020) показали, что у крыс, находившихся в СИ с 21-го дня жизни в течение 6 нед, насильственные плавательные упражнения (60 мин в день, 6 дней в неделю, 6 нед подряд) ослабляли тревожное и депрессивно-подобное поведение. Упражнения плаванием подавляли апоптоз, усиливали нейрогенез и увеличивали экспрессию серотонина (Park et al., 2020). У степных полевок исследовали возможность предупреждения негативных эффектов социальной изоляции с помощью применения обогащенной среды одновременно с СИ и последовательно — вначале СИ, а затем ОС. В обоих случаях ОС препятствовала развитию тревожного поведения в ОП и ПКЛ и депрессивно-подобного поведения в ТВП. ОС была более эффективной, чем физические упражнения и хендлинг в уменьшении негативных эффектов СИ (Grippe et al., 2014; Cirulli et al., 2010). Тревожное поведение крыс в ОП и ПКЛ, у которых СИ в течение трех месяцев сочетали с физическими упражнениями (бег в колесе), проявлялось слабее, чем у крыс с СИ без физических упражнений. Последние частично восстанавливали уровни BDNF и NGF в гиппокампе, которые уменьшались под влиянием СИ (Okudan, Belviranli, 2017). В еще одной работе исследовали влияние разных условий размещения животных на тревожное и депрессивно-подобное поведение под влиянием ингибитора обратного захвата серотонина, сертралина (Yildirim et al., 2016). Особенностью работы является то, что размещение крыс в разных по размеру клетках и в разных количествах рассматривалось авторами как условие СИ (по одной крысе в клетке), стандартное размещение (по 4 крысы в клетке) и условие обогащенной среды (12 крыс в клетке). Другими словами, под ОС понималось не увеличение и разнообразие предметов обстановки, а увеличение возможностей социальных контактов и взаимодействия за счет увеличения числа животных. Через 6 нед у крыс разных групп исследовали тревожное и депрессивно-подобное поведение, а еще через неделю проводили те же тесты, но под влиянием сертралина. Оказалось, что разное размещение животных влияло на уровень депрессивно-подобного поведения, но не изменяло уровень тревожного поведения. Сертралин уменьшал уровень депрессивно-подобного поведения у крыс, прожи-

вавших в ОС и в стандартных условиях, но не в условиях социальной изоляции (Yildirim et al., 2016). Более того, крысы группы СИ пили больше сахарозы в ТПС, а сертралин еще больше усиливал у них питье сахарозы, что говорит об антидепрессивном эффекте сертралина и таком же поведении изолированных крыс (Yildirim et al., 2016). А. Мора-Галегос и Дж. Форнагуера (Mora-Callegos, Fornaguera, 2019) исследовали влияние СИ, ОС и у контрольных животных в течение одного месяца, начиная с 21-го дня жизни, на тревожное поведение в ОП и ПКЛ. Животные, содержащиеся в ОС, проявляли более низкий уровень тревожности по сравнению с другими группами крыс. В зрелом возрасте условия содержания животных изменяли на противоположные и тестировали повторно в ОП. Поведение при новых условиях содержания соответствовало больше этим новым условиям, т.е. крысы группы ОС, ранее содержащиеся в СИ, теперь стали больше проявлять эффекты ОС, нежели эффекты СИ (Mora-Callegos, Fornaguera, 2019). Совместное применение хендлинга (в данном контексте, как о приручении к рукам для снятия тревожности, но не как domestication) и ОС, и хендлинга и СИ оказывало противоположное влияние на одиночные эффекты ОС и СИ в ПКЛ и ОП (Pritchard et al., 2013). Так, начиная с 21-го дня до зрелого возраста СИ усиливала уровень тревожности по времени, проводимого крысами в открытых рукавах лабиринта; ОС с того же времени и до того же возраста уменьшала тревожность крыс. Прибавление же к условиям ОС коротких эпизодов ежедневного хендлинга в течение четырех дней увеличивало уровень тревожности у крыс группы ОС и маргинально уменьшало его у крыс группы СИ (Pritchard et al., 2013). Справедливости ради надо сказать, что ОС не всегда вызывала анксиолитические эффекты (Mileva, Bielajew, 2015; Yildirim et al., 2012), а в ряде случаев приводила даже к увеличению тревожности (Pietropaolo et al., 2006). В наших опытах (Павлова и др. 2021) у контрольных крыс ОС не оказывала существенного влияния на уровень тревожности, но вызывала слабое увеличение двигательной активности и исследовательского поведения. У самцов ЛПС-групп указанных изменений под влиянием ОС не наблюдалось, а у самок в открытом поле неожиданно увеличивался уровень тревожности. Похоже, что ОС подействовала на самок ЛПС-группы как стрессирующий

фактор, сходный с эффектом СИ. В большинстве работ по исследованию влияния ОС на поведение животные помещались в обогащенную обстановку для постоянного проживания, в нашей же работе крысы пребывали в ОС только по 20 мин и через день, что по-видимому, дало более слабый эффект, и влияние на тревожность не выявилось даже у контрольных групп. Тем не менее воздействие все же проявилось, поскольку у животных всех групп, содержащихся в ОС, вес был больше, чем у крыс в стандартных условиях, что, возможно, было связано с увеличением мышечной массы. Положительное влияние на негативные последствия СИ оказывает ресоциализация животных, но не на все отрицательные действия СИ. Особенно стойкой оказывается агрессивность, вызванная СИ, хотя дефицит социального общения под влиянием ресоциализации возвращается к нормальному уровню (Tulogdi et al., 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эксперименты на животных показывают, что социальная изоляция является сильным стрессором, а интенсивность его влияния зависит от многих факторов, особенно от продолжительности изоляции и периода жизни, в течение которого она действует. Наиболее чувствительным к социальной изоляции является ранний подростковый период, когда еще не завершено формирование основных структур и функций, включая те, которые имеют прямое отношение к системе стресса, иммунным и нейровоспалительным реакциям, гормонам, нейротрансмиттерам, внутриклеточным биохимическим процессам. Социальное общение и взаимодействие между сверстниками способствуют развитию нормального онтогенеза и адекватного поведения в зрелом возрасте, а отсутствие такого взаимодействия помимо abortивного развития соответствующих структур и функций приводит к абнормальному поведению, которое в своих крайних формах проявляется в виде тревожно-депрессивных расстройств, агрессивности, потери памяти и других психических отклонений. Но и в зрелом возрасте СИ оказывает отрицательные последствия, а в старческом возрасте просто укорачивает жизнь.

Развитие тревожно-депрессивных расстройств под влиянием социальной изоляции мало чем отличается от подобных рас-

стройств, вызываемых другими стрессами (Григорьян и др., 2014). Рассогласование начинается с нарушения работы ГНС. Конкретно, на уровне этой системы происходит усиление синтеза и выброса ГВК, АКТГ, кортикостерона и ослабление обратной отрицательной связи от влияния кортикостерона на нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Вместе с этим в мозге запускается нейровоспалительный процесс, связанный с усиленным образованием и гиперфункцией провоспалительных цитокинов, IL-1, IL-6, TNF α и других молекул. Цитокины стимулируют образование хинолиновой кислоты из триптофана. Вместе с реактивными формами азота и кислорода хинолиновая кислота способствует развитию окислительного стресса. Окислительный стресс ведет к дисрегуляции антиокислительных ферментов — цитозольной медноцинковой супероксидной дисмутазы CuZnSOD и митохондриальной марганцево-супероксидной дисмутазы (MnSOD), оба фермента катализируют переход супероксидного аниона (O_2^-) в кислород и перекись водорода (H_2O_2). Последние теряют токсичность благодаря активности ферментов каталазы (КАТ) и глутатионовой пероксидазы (GPx). Увеличение уровня КОПТ во время хронического стресса уменьшает активность антиокислительных ферментов в мозге крыс. Одновременно увеличивается внеклеточное высвобождение глутамата, ослабляется его обратный захват и резко усиливается активность НМДА-рецепторов. В конечном счете все это приводит к развитию токсического перевозбуждения, апоптозу, демиелинизации и гибели клеток. Свою лепту в развитие патологического процесса вносит также нитрозирующий стресс. Оверэкспрессия оксида азота NO в результате повышенной активности ядерной nNOS и индуцируемой iNOS синтаз в период стресса вызывает повышенную активность глутаматных рецепторов. Дополнительно, селективная активация микроглии под влиянием хронического стресса ведет к высвобождению высоких концентраций оксида азота, провоцируя нитрозирующий стресс. Параллельно происходит уменьшение количества и снижение функции трофических факторов, и прежде всего BDNF. Вместе с недостаточной нейротрофической функцией факторов роста существенно ослабляется нейрогенез. Дефицит BDNF и ослабленный нейрогенез облегчают гибель клеток гиппокампа. При этом вызываются

типические пластические перестройки в виде уменьшения выраженности шипикового аппарата, длины, ветвления и выраженности дендритного дерева и уменьшения объема гиппокампа.

Под влиянием социальной изоляции обнаруживаются существенные половые различия в поведении и биохимических маркерах. Они обусловлены неоднозначной сенситизацией нейровоспалительной системы в ответ на ранний (первичный) стресс у самцов и самок. После стресса у самцов усиливается активация микроглии *in vivo* и потенцируются реакции микроглии *ex vivo* на повторный стресс. У самок микроглия не приводит к эффекту сенситизации. Есть предположение, что иммунная система самок может выполнять функцию буфера для смягчения реакций на повторный стресс через активацию противовоспалительных путей. Важную роль в половых различиях под влиянием социальной изоляции играют половые гормоны и возраст, во время которого осуществляется СИ. Комбинирование социальной изоляции с другими стрессами приводит как к усилению, так и ослаблению влияния одного стресса на другой. Эти различия в действии совместных стрессов объясняются особенностями вида и линий животных, влиянием стрессов на разные звенья патогенеза тревожно-депрессивных расстройств или на одни и те же звенья, но противоположным образом.

Факторы, которые позволяют смягчать отрицательные последствия социальной изоляции и влияние других стрессов, следуют из целостной функциональной системы организации поведения (Григорьян, 2005). Поскольку в основе тревожно-депрессивных расстройств лежит дисрегуляция этой системы, центральным звеном которой является аппарат памяти, то коррекция поведения (памяти), а следовательно, и минимизация расстройств достигаются нормализацией работы функциональной системы. Для этого необходимы: во-первых, достаточный приток информации из внешнего мира с помощью обогащения окружающей среды разными стимулами и предметами, во-вторых, усиление мотивированности поведения животного благодаря исследовательской активности (новизна), игрового поведения (социальные контакты) и других форм социального взаимодействия. Немаловажное значение имеет двигательная активность животного. Действия

не только поддерживают тонус организма на высоком уровне, но и способствуют решению задач, приводящих к полезному приспособительному результату и положительным эмоциям. В опытах на животных для обеспечения двигательной активности используют физические тренировки (бег в колесе, плавание и др.), всевозможные предметы в клетках (лесенки, картонные коробки и т.д.), облегчающие и мотивирующие движения. В работе мы привели несколько примеров смягчающих влияний некоторых из перечисленных факторов на негативные эффекты социальной изоляции.

В заключение хотелось бы отметить, что мы еще мало знаем, как стрессы разной природы, особенно в раннем возрасте, действуют на нормально развивающиеся структуры и функции мозга, модифицируют и трансформируют их работу в патологические процессы разной направленности — от тревожно-депрессивных расстройств, шизофрении, аутизма, до болезни Альцгеймера и Паркинсона. Хотя в целом во всех этих случаях затрагиваются одни и те же механизмы, есть причины, которые направляют эти механизмы на развитие конкретных и специфических патологий. Среди этих причин тип стресса, видимо, играет не последнюю роль. В частности, лишение материнского ухода ведет к нарушению таких поведенческих реакций (латентное торможение, предымпульсное торможение), которые типичны для проявления у больных шизофренией. Депрессия, агрессивность, болезнь Альцгеймера больше ассоциируются с влиянием социальной изоляции. Известно, что в основе патогенеза многих заболеваний, вызванных ранним стрессом, лежат нарушение нормальной работы ГНС и развитие нейровоспалительного процесса. Многокрасочная картина этого процесса, с участием десятков провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, вместе со специфическими особенностями работы иммунной, гормональной, нейрохимической и других систем в каждом конкретном случае, обеспечивают канализацию патологического процесса в специфическое заболевание. Настоящее время — это время кропотливого сбора информации о специфике конкретной патологии взрослого организма, навязанной ранним стрессом, и серьезные аналитические исследования полученного материала. Мы пока еще только в начале этого пути, но можно надеяться, что будущие исследования да-

дут ответы на многие вопросы, которые сегодня пока еще остаются вопросами.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект ЭКСПАНСИЯ № 20-115-50032).

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number № 20-115-50032.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Григорьян Г.А. Память и депрессии. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005. 56 (4): 556–570.
- Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. 65 (6): 643–660.
- Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степанчиков М.Ю., Гуляева Н.В. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов и нейротрофических факторов в генезе депрессивных расстройств. Успехи физ. наук. 2014. 44 (2): 3–20.
- Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Наркевич В.Б., Наплекова П.Л., Кудрин В.С. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс, находившихся в социальной изоляции в течение двух и трех месяцев. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. 168 (11): 540–545.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71(5): 690–709.
- Agrawal P., Kao D., Chung P., Looger L. L. The neuropeptide drosulfakinin regulates social isolation-induced aggression in *Drosophila*. Exp. Biol. 2020. 223 (Pt 2): jeb207407.
- Alshammari T.K., Alghamdi H., Alkhader L.F., Alqahhtani Q., Alrasheed N.M., Yacoub H., Alnaem N., AlNakiyah M., Alshammari M.A. Analysis of the molecular and behavioral effects of acute social isolation on rats. Behav. Brain Res. 2020. 377: 112–191.
- Alshammari T.K., Alghamdi H., Green T.A., Niazy A., Alkahdar L., Alrasheed N., Alhosaini K., Alswayyed M., Elango R., Laezza F., Alshammari M.A., Yacoub H. Assessing the role of toll-like receptor in isolated, standard and enriched housing conditions. PloS One. 2019. 14 (10): e0222818.
- Amiri S., Haj-Mirzaian A., Rahimi-Balaei M., Razmi A., Kordjazay N., Shirzadian A., Ejtemaei Mehr S., Sianati H., Dehpour A.R. Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice; possible role of nitrergic system. Physiol. Behav. 2015. 145: 38–44.
- Arimoto T., Bing G. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in the substantia nigra by lipopolysaccharide causes microglial activation and neurodegeneration. Neurobiol. Dis. 2003. 12: 35–45.
- Arranz L., Giménez-Llort L., De Castro N.M., Baeza I., De la Fuente M. [Social isolation during old age worsens cognitive, behavioral and immune impairment]. Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 2009. 44 (3): 137–142.
- Arzate-Mejía R.G., Lottenbach Z., Schindler V., Jawaid A., Mansuy I.M. Long-Term impact of social isolation and molecular underpinnings. Front. Genet. 2020. 11: 589–621.
- Barrientos R.M., Brunton P.J., Lenz K.M., Pyter L., Spencer S.J. Neuroimmunology of the female brain across the lifespan: Plasticity to psychopathology. Brain Behav. Immun. 2019. 79: 39–55.
- Bastos C.P., Pereira L.M., Ferreira-Vieira T.H., Drummond L.E., Massensini A.R., Moraes M.F., Pereira G.S. Object recognition memory deficit and depressive-like behavior caused by chronic ovariectomy can be transiently recovered by the acute activation of hippocampal estrogen receptors. Psychoneuroendocrinology. 2015. 57: 14–25.
- Begni V., Sanson A., Pfeiffer N., Brandwein C., Inta D., Talbot S.R., Riva M.A., Gass P., Mallien A.S. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. PloS One. 2020a. 15 (10): e0240439.
- Berry A., Bellisario V., Capoccia S., Tirassa P., Calza A., Alleva E., Cirulli F. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. Psychoneuroendocrin. 2012. 37: 762–772.
- Bibancos T., Jardim D.L., Aneas I., Chiavegatto S. Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. Genes Brain Behav. 2007. 6 (6): 529–539.
- Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S., Paci E., Follesa P., Concas A., Porcu P., Serra M. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. Neuropharmacology. 2018. 133: 242–253.
- Bourke C.H., Neigh G.N. Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. Horm. Behav. 2011. 60 (1): 112–20.
- Bowie A., O'Neill L.A. Oxidative stress and nuclear factor kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. Biochem. Pharmacol. 2000. 59: 13–23.
- Brenes J.C., Fornaguera J., Sequeira-Cordero A. Environmental enrichment and physical exercise attenuate the depressive-like effects induced by so-

- cial isolation stress in rats. *Front. Pharmacol.* 2020. 11: 804.
- 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. 198: 199–205.
- Brenes J.C., Villagra O.R., Fornaguera J.* Factor analysis of Forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav. Brain Res.* 2006. 169 (1): 57–65.
- Butler T.R., Carter E., Weiner J.L.* Adolescent social isolation does not lead to persistent increases in anxiety-like behavior or ethanol intake in female long-evans rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. 38: 2199–2207.
- Carrier N., Kabbaj M.* Testosterone and imipramine have antidepressant effects in socially isolated male but not female rats. *Horm. Behav.* 2012. 61: 678–685.
- Caruso M.J., Kamens H.M., Cavigelli S.A.* Exposure to chronic variable social stress during adolescence alters affect-related behaviors and adrenocortical activity in adult male and female inbred mice. *Dev. Psychobiol.* 2017. 59 (6): 679–687.
- Cassina P., Peluffo H., Pehar M. et al.* Peroxynitrite triggers a phenotypic transformation in spinal cord astrocytes that induces motor neuron apoptosis. *J. Neurosci. Res.* 2002. 67: 21–29.
- Chang L.Y., Slot J.W., Geuze H.J., Crapo J.D.* Molecular immunocytochemistry of the CuZn superoxide dismutase in rat hepatocytes. *J. Cell Biol.* 1988. 107: 2169–2179.
- Chappell A.M., Carter E., McCool B.A., Weiner J.L.* Adolescent rearing conditions influence the relationship between initial anxiety-like behavior and ethanol drinking in male Long Evans rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013. 37 Suppl. 1. E394–403.
- Chelikani P., Fita I., Loewen P.C.* Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol. Life Sci.* 2004. 61: 192–208.
- Chen Y.W., Akad A., Aderogba R., Chowdhury T.G., Aoki C.* Dendrites of the dorsal and ventral hippocampal CA1 pyramidal neurons of singly housed female rats exhibit lamina-specific growths and retractions during adolescence that are responsive to pair housing. *Synapse.* 2018. 72 (7): e22034.
- Chmelova M., Balagova L., Marko M., Vrankova S., Cebova M., Jezova D., Rieicansky I., Hlavacova N.* Behavioral alterations induced by post-weaning isolation rearing of rats are accompanied by reduced VGF/BDNF/TrkB signaling in the hippocampus. *Neurochem. Int.* 2019. 104473.
- Cirulli F., Berry A., Bonsignore L.T., Capone F., D'Andrea I., Aloe L., Branchi I., Allegra E.* Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34 (6): 808–820.
- Colaiana M., Schiavone S., Zotti M. Tucci P., Morgese M.G., Bäckdahl L., Holmdahl R., Krause K.H., Cuomo V., Trabace L.* Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. 18: 1385–1399.
- Connelly L., Palacios-Callender M., Ameixa C., Moncada S., Hobbs A.J.* Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J. Immunol.* 2001. 166: 3873–3881.
- Djordjevic J., Djordjevic A., Adzic M., Radojic M.B.* Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity markers. *Neuropsychobiol.* 2012. 66 (2): 112–119.
- Donovan M., Mackey C.S., Platt G.N., Rounds J., Brown A.N., Trickey D.J., Liu Y., Jones K.M., Wang Z.* Social isolation alters behavior, the gut-immune-brain axis, and neurochemical circuits in male and female prairie voles. *Neurobiol. Stress.* 2020. 13: 100278.
- Du Preez A., Law T., Onorato D., Lim Y.M., Eiben P., Musaelyan K., Egeland M., Hye A., Zunszain P.A., Thuret S., Pariante C.M., Fernandes C.* The type of stress matters: repeated injection and permanent social isolation stress in male mice have a differential effect on anxiety- and depressive-like behaviours, and associated biological alterations. *Transl. Psychiatry.* 2020a. 10 (1): 325.
- Du Preez A., Onorato D., Eiben I., Musaelyan K., Egeland M., Zunszain P.A., Fernandes C., Thuret S., Pariante C.M.* Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav. Immun.* 2020b: S0889-1591(20)30126-4.
- Dunphy-Doherty F., O'Mahony S.M., Peterson V.L., O'Sullivan O., Crispie F., Cotter P.D., Wigmore P., King M.V., Cryan J.F., Fone K.C.F.* Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis. *Brain Behav. Immun.* 2018. 261–273.
- Einon D.F., Morgan M.J.* A critical period for social isolation in the rat. *Dev. Psychobiol.* 1977. 10: 123–132.
- Evans J., Sun Y., McGregor A., Connor B.* Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology.* 2012. 63 (8): 1315–1326.
- Ferland C.L., Schrader L.A.* Cage mate separation in pair-housed male rats evokes an acute stress corticosterone response. *Neurosci. Lett.* 2011. 489: 154–158.

- Filipović D., Todorović N., Bernardi R.E., Gass P.* Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (1): 1–20.
- Filipović D., Pajović S.B.* Differential regulation of CuZnSOD expression in rat brain by acute and/or chronic stress. *Cell Mol. Neurobiol.* 2009. 29: 673–681.
- Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B., Watkins L.R., Maier S.F.* Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav. Immun.* 2007. 21 (1): 47–59.
- Fonken L.K., Frank M.G., Gaudet A.D., D'Angelo H.M., Daut R.A., Hampson E.C., Ayala M.T., Watkins L.R., Maier S.F.* Neuroinflammatory priming to stress is differentially regulated in male and female rats. *Brain Behav. Immun.* 2018. 70: 257–267.
- Gandhi R., Hayley S., Gibb J., Merali Z., Anisman H.* Influence of poly I:C on sickness behaviors, plasma cytokines, corticosterone and central monoamine activity: moderation by social stressors. *Brain Behav. Immun.* 2007. 21 (4): 477–89.
- Ge F., Yang H., Lu W., Shi H., Chen Q., Luo Y., Liu L., Yan J.* Ovariectomy induces microglial cell activation and inflammatory response in rat prefrontal cortices to accelerate the chronic unpredictable stress-mediated anxiety and depression. *Biomed. Res. Int.* 2020. 2020: 3609758.
- Gibb J., Hayley S., Gandhi R., Poulter M.O., Anisman H.* Synergistic and additive actions of a psychosocial stressor and endotoxin challenge: Circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behav. Immun.* 2008. 22 (4): 573–589.
- Giustarini D., Rossi R., Milzani A., Colombo R., Dalle-Donne I.* S-glutathionylation: from redox regulation of protein functions to human diseases. *J. Cell Mol. Med.* 2004. 8: 201–212.
- Goh J.Y., O'Sullivan S.E., Shortall S.E., Zordan N., Piccinini A.M., Potter H.G., Fone K.C.F., King M.V.* Gestational poly (I: C) attenuates, not exacerbates, the behavioral, cytokine and mTOR changes caused by isolation rearing in a rat 'dual-hit' model for neurodevelopmental disorders. *Brain Behav. Immun.* 2020. 89: 100–117.
- Gong Y., Tong L., Yang R., Hu W., Xu X., Wang W., Wang P., Lu X., Gao M., Wu Y., Xu X., Zhang Y., Chen Z., Huang C.* Dynamic changes in hippocampal microglia contribute to depressive-like behavior induced by early social isolation. *Neuropharmacology.* 2018. 135: 223–233.
- Gorlova A.V., Pavlov D.A., Zubkov E.A., Morozova A.Y., Inozemtsev A.N., Chekhonin V.P.* Three-week isolation does not lead to depressive-like disorders in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. 165 (2): 181–183.
- Grippe A.J., Ihm E., Wardwell J., McNeal N., Scotti M.A., Moenk D.A., Chandler D.L., LaRocca M.A., Preihs K.* The effects of environmental enrichment on depressive and anxiety-relevant behaviors in socially isolated prairie voles. *Psychosom. Med.* 2014. 76 (4): 277–284.
- Guarnieri L.O., Pereira-Caxeta A.R., Medeiros D.C., Aquino N.S.S., Szawka R.E., Mendes E.M.A., Moraes M.F.D., Pereira G.S.* Pro-neurogenic effect of fluoxetine in the olfactory bulb is concomitant to improvements in social memory and depressive-like behavior of socially isolated mice. *Transl. Psychiatry.* 2020. 10 (1): 33.
- Guo M., Wu C.F., Liu W., Yang J.Y., Chen D.* Sex difference in psychological behavior changes induced by long-term social isolation in mice. *Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry.* 2004. 28 (1): 115–121.
- Haj-Mirzaian A., Amiri S., Amini-Khoei H., Rahimi-Balaei M., Kordjazy N., Olson C.O., Rastegar M., Naserzadeh P., Marzban H., Dehpour A.R., Hosseini M.J., Samiei E., Mehr S.E.* Attenuation of oxidative and nitrosative stress in cortical area associates with antidepressant-like effects of tropisetron in male mice following social isolation stress. *Brain Res. Bull.* 2016. 124: 150–63.
- Hall F.S.* Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1998. 12 (1–2): 129–162.
- Hall F.S., Huang S., Fong G.F., Pert A.J.* The effects of social isolation on the forced swim test in Fawn hooded and Wistar rats. *Neurosci. Methods.* 1998. 79 (1): 47–51.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. 1989. Oxford University Press. Oxford.
- Han X., Wang W., Xue X., Shao F., Li N.* Brief social isolation in early adolescence affects reversal learning and forebrain BDNF expression in adult rats. *Brain Res. Bull.* 2011. 86 (3–4): 173–178.
- Heck A.L., Sheng J.A., Miller A.M., Stover S.A., Bales N.J., Tan S.M.L., Daniels R.M., Fleury T.K., Handa R.J.* Social isolation alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity after chronic variable stress in male C57BL/6 mice. *Stress.* 2020. 23 (4): 457–465.
- Heck A.L., Handa R.J.* Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology.* 2019. 44 (1): 45–58.
- Heidbreder C.A., Weiss I.C., Domeney A.M., Pryce C., Homberg J., Hedou G., et al.* Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* 2000. 100: 749–768.
- Holgate J.Y., Garcia H., Chatterjee S., Bartlett S.E.* Social and environmental enrichment has different

- effects on ethanol and sucrose consumption in mice. *Brain Behav.* 2017. 7 (8): e00767.
- Holson R.R., Scallet A.C., Ali S.F., Sullivan P., Gough B.* Adrenocortical, beta-endorphin and behavioral responses to graded stressors in differentially reared rats. *Physiol. Behav.* 1988. 42: 125–130.
- Hong S., Flashner B., Chiu M., ver Hoeve E., Luz S., Bhatnagar S.* Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiol. Behav.* 2012. 105 (2): 269–275.
- Howes S.R., Dalley J.W., Morrison C.H., Robbins T.W., Everitt B.J.* Leftward shift in the acquisition of cocaine self-administration in isolation-reared rats: relationship to extracellular levels of dopamine, serotonin and glutamate in the nucleus accumbens and amygdala-striatal FOS expression. *Psychopharmacology.* 2000. 151: 55–63.
- Huang Q., Zhou Y., Liu L.Y.* Effect of post-weaning isolation on anxiety- and depressive-like behaviors of C57BL/6J mice. *Exp. Brain Res.* 2017. 235 (9): 2893–2899.
- Huang H., Wang L., Cao M., Marshall C., Gao J., Xiao N., Hu G., Xiao M.* Isolation housing exacerbates alzheimer's disease-like pathophysiology in aged APP/PS1 Mice. In: *J Neuropsychopharmacol.* 2015. 18 (7): pyu116.
- Jahng J.W., Yoo S.B., Ryu V., Lee J.H.* Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012. 30, 47–53.
- Ibi D., Takuma K., Koike H., Mizoguchi H., Tsuritani K., Kuwahara Y., Kamei H., Nagai T., Yoneda Y., Nabeshima T., Yamada K.J.* Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *Neurochem.* 2008. 105 (3): 921–932.
- Ieraci A., Mallei A., Popoli M.* Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural. Plast.* 2016: 6212983.
- Karkhanis A.N., Alexander N.J., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R.* Chronic social isolation during adolescence augments catecholamine response to acute ethanol in the basolateral amygdala. *Synapse.* 2015. 69 (8): 385–395.
- Karkhanis A.N., Locke J.L., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R.* Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. 38: 2770–2779.
- Khayum M.A., Moraga-Amaro R., Buwalda B., Koole M., den Boer J.A., Dierckx R.A.J.O., Doorduyn J., de Vries E.F.J.* Ovariectomy-induced depressive-like behavior and brain glucose metabolism changes in female rats are not affected by chronic mild stress. *Psychoneuroendocrin.* 2020. 115: 104610.
- Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N.* Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex. *Brain Sci.* 2020. 10 (11): 799.
- Kuleskaya N., Rauvala H., Voikar V.* Evaluation of social and physical enrichment in modulation of behavioural phenotype in C57BL/6J female mice. *PLoS One.* 2011. 6 (9): e24755.
- Kumari A., Singh P., Baghel M.S., Thakur M.K.* Social isolation mediated anxiety like behavior is associated with enhanced expression and regulation of BDNF in the female mouse brain. *Physiol. Behav.* 2016. 158: 34–42.
- Li H., Xia N.* The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness. *Redox. Biol.* 2020. 101585.
- Lieberwirth C., Liu Y., Jia X., Wang Z.* Social isolation impairs adult neurogenesis in the limbic system and alters behaviors in female prairie voles. *Horm. Behav.* 2012. 62 (4): 357–366.
- Liu N., Wang Y., An A.Y., Banker C., Qian Y.H., O'Donnell J.M.* Single housing-induced effects on cognitive impairment and depression-like behavior in male and female mice involve neuroplasticity-related signaling. *Eur. J. Neurosci.* 2020. 52 (1): 2694–2704.
- Lu L., Bao G., Chen H., Xia P., Fan X., Zhang J., et al.* Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp. Neurol.* 2003. 183: 600–609.
- Lukkes J.L., Engelman G.H., Zelin N.S., Hale M.W., Lowry C.A.* Post-weaning social isolation of female rats, anxiety-related behavior, and serotonergic systems. *Brain Res.* 2012. 1443: 1–17.
- Lukkes J.L., Summers C.H., Scholl J.L., Renner K.J., Forster G.L.* Early life social isolation alters corticotropin-releasing factor responses in adult rats. *Neuroscience.* 2009. 158: 845–855.
- Maes M., Mihaylova I., Bosmans E.* Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007. 28: 456–462.
- Madrigal J.L.M., Garcí'a-Bueno B., Caso J.R. Pérez-Nievas B.G., Leza J.C. et al.* Stress-induced oxidative changes in brain. *CNS Neurol. Disord. Drug-Targets.* 2006. 5: 561–568.
- Medendorp W.E., Petersen E.D., Pal A., Wagner L.M., Myers A.R., Hochgeschwender U., Jenrow K.A.* Altered behavior in mice socially isolated during adolescence corresponds with immature dendritic spine morphology and impaired plasticity in the prefrontal cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 2018. 12: 87.
- Meng Q., Li N., Han X., Shao F., Wang W.* Effects of adolescent social isolation on the expression of

- brain-derived neurotrophic factors in the fore-brain. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. 650 (1): 229–232.
- Meyer M., Schreck R., Baeuerle P. AH2O2 and antioxidants have opposite effects on activation of NF-kappa B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO J.* 1993. 12: 2005–2015.
- Mileva G.R., Rooke J., Ismail N., Bielajew C. Corticosterone and immune cytokine characterization following environmental manipulation in female WKY rats. *Behav. Brain Res.* 2017. 316: 197–204.
- Mileva G.R., Bielajew C. Environmental manipulation affects depressive-like behaviours in female Wistar-Kyoto rats. *Behav Brain Res.* 2015. 293: 208–216.
- Miura H., Shirokawa T., Isobe K., Ozaki N. Shifting the balance of brain tryptophan metabolism elicited by isolation housing and systemic administration of lipopolysaccharide in mice *Stress.* 2009. 12 (3): 206–14.
- Miura H., Qiao H., Ohta T. Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Res.* 2002. 926 (1–2): 10–17.
- Mohale D.S., Chandewar A.V. Effect of social isolation on oxidative stress and transaminase level. *Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences* 2012. 2 (15): 41–44.
- Mora-Gallegos A., Fornaguera J. The effects of environmental enrichment and social isolation and their reversion on anxiety and fear conditioning. *Behav. Processes.* 2019. 158: 59–69.
- Nishinaka T., Kinoshita M., Nakamoto K., Tokuyama S. Sex differences in depression-like behavior after nerve injury are associated with differential changes in brain-derived neurotrophic factor levels in mice subjected to early life stress. *Neurosci. Lett.* 2015. 592: 32–36.
- O'Keefe L.M., Doran S.J., Mwilambwe-Tshilobo L., Conti L.H., Venna V.R., McCullough L.D. Social isolation after stroke leads to depressive-like behavior and decreased BDNF levels in mice. *Behav Brain Res.* 2014. 260: 162–70.
- Okudan N., Belviranlı M. Long-term voluntary exercise prevents post-weaning social isolation-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience.* 2017. 60: 1–8.
- Painsipp E., Köfer M.J., Sinner F., Holzer P. Prolonged depression-like behavior caused by immune challenge: influence of mouse strain and social environment. *PLoS One.* 2011. 6 (6): e20719.
- Panksepp J. The ontogeny of play in rats. *Dev. Psychobiol.* 1981. 14: 327–332.
- Park H.S., Kim T.W., Park S.S., Lee S.J.J. Swimming exercise ameliorates mood disorder and memory impairment by enhancing neurogenesis, serotonin expression, and inhibiting apoptosis in social isolation rats during adolescence. *Exerc. Rehabil.* 2020. 16 (2): 132–140.
- Parker V.M.A. The socially isolated rat as a model of anxiety. *Neuropharmacology.* 1986. 25: 663–664.
- Peterman J.L., White J.D., Calcagno A., Hagen C., Quiring M., Paulhus K., Gurney T., Eimerbrink M.J., Curtis M., Boehm G.W., Chumley M.J. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav. Brain Res.* 2020. 379: 112366.
- Pietropaolo S., Singer P., Feldon J., Yee B.K. The post-weaning social isolation in C57BL/6 mice: preferential vulnerability in the male sex. *Psychopharmacology.* 2008. 197: 613–628.
- Pietropaolo S., Feldon J., Alleca E., Cirulli F., Yee B.K. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behav. Neurosci.* 2006. 4: 787–803.
- Pisu M.G., Garau A., Boero G., Biggio F., Pibiri V., Dore R., Locci V., Paci E., Porcu P., Serra M. Sex differences in the outcome of juvenile social isolation on HPA axis function in rats. *Neuroscience.* 2016. 320: 172–82.
- Powell S.B., Geyer M.A., Preece M.A., Pitcher L.K., Reynolds G.P., Swerdlow N.R. Dopamine depletion of the nucleus accumbens reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuroscience.* 2003. 119: 233–240.
- Pritchard L.M., Van Kempen T.A., Zimmerberg B. Behavioral effects of repeated handling differ in rats reared in social isolation and environmental enrichment. *Neurosci. Lett.* 2013. 536: 47–51.
- Ramírez L.A., Pérez-Padilla E.A., García-Oscos F., Salgado H., Atzori M., Pineda J.C. A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biomedica.* 2018. 38 (3): 437–450.
- Ramos-Ortolaza D.L., Doreste-Mendez R.J., Alvarado-Torres J.K., Torres-Reveron A. Ovarian hormones modify anxiety behavior and glucocorticoid receptors after chronic social isolation stress. *Behav. Brain Res.* 2017. 328: 115–122.
- Ren Q.G., Gong W.G., Wang Y.J., Zhou Q.D., Zhang Z.J. Citalopram attenuates tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit induced by social isolation rearing in middle-aged rats *J Mol Neurosci.* 2015. 56 (1): 145–153.
- Ridnour L.A., Thomas D.D., Mancardi D. Espey M.G., Miranda K.M., Paolocci N., Feelisch M., Fukuto J., Wink D.A. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol. Chem.* 2004. 385: 1–10.
- Rivera-Irizarry J.K., Skelly M.J., Pleil K.E. Social isolation stress in adolescence, but not adulthood, produces hypersocial behavior in adult male and

- female C57BL/6J Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2020. 14: 129.
- Roeckner A.R., Bowling A., Butler T.R.* Chronic social instability increases anxiety-like behavior and ethanol preference in male Long Evans rats. *Physiol. Behav.* 2017. 73: 179–187.
- Santarelli S., Zimmermann C., Kalideris G., Lesuis S.L., Arloth J., Uribe A., Dournes C., Balsevich G., Hartmann J., Masana M., Binder E.B., Spengler D., Schmidt M.V.* An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrin.* 2017. 78: 213–221.
- Scala F., Nenov M.N., Crofton E.J., Singh A.K., Folorunso O., Zhang Y., Chesson B.C., Wildburger N.C., James T.F., Alshammari M.A., Alshammari T.K., Elfrink H., Grassi C., Kasper J.M., Smith A.E., Hommel J.D., Lichti C.F., Rudra J.S., D'Ascenzo M., Green T.A., Laezza F.* Environmental enrichment and social isolation mediate neuroplasticity of medium spiny neurons through the GSK3 pathway. *Cell Rep.* 2018. 23 (2): 555–567.
- Scaccianoce S., Del Bianco P., Paolone G., Caprioli D., Modafferi A.M., Nencini P., Badiani A.* Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. *Behav. Brain Res.* 2006. 68: 323–325.
- Schrijver N.C., Bahr N.I., Weiss I.C., Würbel H.* Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. 73 (1): 209–224.
- Serra M., Sanna E., Mostallino M.C., Biggio G.* Social isolation stress and neuroactive steroids. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. 17: 1–11.
- Sequeira-Cordero A., Salas-Bastos A., Fornaguera J., Brenes J.C.* Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 17403.
- Shao Y., Yan G., Xuan Y., Peng H., Huang Q.J., Wu R., Xu H.* Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behav. Brain Res.* 2015. 282: 201–208.
- Shao F., Han X., Shao S., Wang W.* Adolescent social isolation influences cognitive function in adult rats. *Neural Regen. Res.* 2013. 8 (11): 1025–1030.
- Skelly M.J., Chappell A.E., Carter E., Weiner J.L.* Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood: Possible role of disrupted noradrenergic signaling. *Neuropharmacology* 2015. 97: 149–159.
- Spasojevic N., Gavrilovic L., Varagic V.V., Dronjak S.* Effects of chronic diazepam treatments on behavior on individually housed rats. *Arch. Biol. Sci.* 2007. 59: 113–117.
- Spiers J.G., Chen H-J.C., Sernia C., Lavidis N.A.* Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front. Neurosci.* 2015. 8: 456.
- Stevenson J.R., McMahon E.K., Boner W., Haussmann M.F.* Oxytocin administration prevents cellular aging caused by social isolation. *Psychoneuroendocrin.* 2019. 103: 52–60.
- Takatsu-Coleman A.L., Patti C.L., Zanin K.A., Zager A., Carvalho R.C., Borçoi A.R., Ceccon L.M., Berro L.F., Tufik S., Andersen M.L., Frussa-Filho R.J.* Short-term social isolation induces depressive-like behaviour and reinstates the retrieval of an aversive task: mood-congruent memory in male mice? *Psychiatry Neurosci.* 2013. 38 (4): 259–268.
- Thorsell A., Slawecki C.J., El Khoury A., Mathe A.A., Ehlers C.L.* The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety related behaviors in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. 83: 28–34.
- Todorović N., Filipović D.* The antidepressant- and anxiolytic-like effects of fluoxetine and clozapine in chronically isolated rats involve inhibition of hippocampal TNF- α . *Pharmacol Biochem. Behav.* 2017. 163: 57–65.
- Todorovic' N., Bos'kovic' M., Filipovic' D.* Fluoxetine failed to prevent isolation-induced changes of glutathione-dependent defense in rat hippocampus. *Physical Chemistry.* 2014. 12th International conference on fundamental and applied aspects of Physical Chemistry. 2014. 3: 1121–1124.
- Tulogdi A., Tóth M., Barsvári B., Biró L., Mikics E., Haller J.* Effects of resocialization on post-weaning social isolation-induced abnormal aggression and social deficits in rats. *Dev Psychobiol.* 2014. 56 (1): 49–57.
- Vesce S., Rossi D., Brambilla L., Volterra A.* Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. 82: 57–71.
- Viana Borges J., Souza de Freitas B., Antoniazzi V., de Souza Dos Santos C., Vedovelli K., Naziaseno Pires V., Paludo L., Martins de Lima M.N., Bromberg E.* Social isolation and social support at adulthood affect epigenetic mechanisms, brain-derived neurotrophic factor levels and behavior of chronically stressed rats. *Behav. Brain Res.* 2019. 366: 36–44.
- Vieira P.R., Garcia L.P., Maciel E.L.N.* [The increase in domestic violence during the social isolation: what does it reveals?]. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2020. 22; 23: e200033.
- Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A.* Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocrin. Rev.* 2016. 37 (4): 372–402.
- Vöikar V., Polus A., Vasar E., Rauvala H.* Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2

- mice: assessment of behavioral consequences. *Genes Brain Behav.* 2005. 4 (4): 240–52.
- Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J.* Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. 13: 66.
- Wallace D.L., Han M.-H., Graham D.L., Green T.A., Vialou V., Iñiguez S.D., Cao J.L., Kirk A., Chakravarty S., Kumar A., Krishnan V., Neve R.L., Cooper D.C., Bolaños C.A., Barrot M., McClung C.A., Nestler E.J.* CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat. Neurosci.* (2009) 12: 200–209.
- Wang B., Wu Q., Lei L., Sun H., Michael N., Zhang X., Wang Y., Zhang Y., Ge B., Wu X., Wang Y., Xin Y., Zhao J., Li S.* Long-term social isolation inhibits autophagy activation, induces postsynaptic dysfunctions and impairs spatial memory. *Exp Neurol.* 2019. 311: 213–224.
- Wang H.T., Huang F.L., Hu Z.L., Zhang W.J., Qiao X.Q., Huang Y.Q., Dai R.P., Li F., Li C.Q.* Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline. *Neurotox. Res.* 2017. 31 (4): 505–520.
- Weintraub A., Singaravelu J., Bhatnagar S.* Enduring and sex-specific effects of adolescent social isolation in rats on adult stress reactivity. *Brain Res.* 2010. 1343: 83–92.
- Weiss I.C., Pryce C.R., Jongen-Rêlo A.L., Nanz-Bahr N.I., Feldon J.* Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *J. Behav. Brain Res.* 2004. 152 (2): 279–295.
- Whitaker L.R., Degoulet M., Morikawa H.* Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning. *Neuron* 2013. 77 (2): 335–345.
- Wolffgramm J., Heyne A.* Social behavior, dominance, and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991. 38 (2): 389–399.
- Wright I.K., Upton N., Marsden C.A.* Resocialisation of isolation-reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety. *Physiol. Behav.* 1991. 50: 1129–1132.
- 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.
- Zafir A., Banu N.* Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2009. 46: 53–58.
- Zhang Y., Zu X., Luo W., Yang H., Luo G., Zhang M., Tang S.* Social isolation produces anxiety-like behaviors and changes PSD-95 levels in the forebrain. *Neurosci. Lett.* 2012. 514: 27–30.
- Zlatkovic' J., Todorovic' N., Bos'kovic' M., Pajovic' S.B., Demajo M., Filipovic' D.* Different susceptibility of prefrontal cortex and hippocampus to oxidative stress following chronic social isolation stress. *Mol. Cell. Biochem.* 2014. 393: 43–57.
- Zlatkovic' J., Filipovic' D.* Bax and B-cell-lymphoma 2 mediate proapoptotic signaling following chronic isolation stress in rat brain. *Neuroscience.* 2012. 223: 238–245.
- Zorzo C., Méndez-López M., Méndez M., Arias J.L.* Adult social isolation leads to anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of COx and c-Fos. *Behav. Brain Res.* 2019. 365: 170.

INFLUENCE OF SOCIAL ISOLATION ON DEVELOPMENT OF ANXIOUS AND DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

G. A. Grigoryan^{a, #}, I. V. Pavlova^a, and M. I. Zaichenko^a

^a *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com*

In the current review a role of social isolation in development of anxious and depressive-like behavior in rodents is described. There was shown an involvement of several factors in the effects of social isolation such as duration of isolation, age, sex, animal line characteristics, the behavioral model, and type of the equipment used, etc. The molecular-cellular mechanisms of development of the anxious and depressive-like behavior under the influence of social isolation and a role in these mechanisms of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, oxidative and nitrosative stress, neuroinflammation, BDNF, neurogenesis, synaptic plasticity and monoamines are considered. The data about sex differences in the effects of social isolation, an interaction with other types of stress and a role of the enriched environment and other factors in buffering the negative consequences of social isolation are also discussed in the paper.

Keywords: social isolation, anxious and depressive-like behavior, stress, open field, elevated plus maze, sucrose preference test, forced swimming