



ЗООТЕХНИЯ И ВЕТЕРИНАРИЯ

Обзорная статья/Review article

УДК 57.084.1:57.026

DOI: 10.36718/1819-4036-2025-5-118-134

Юлия Александровна Успенская

Красноярский государственный аграрный университет, Красноярск, Россия

yulia.uspenskaia@mail.ru

СТРЕСС РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ФОРМ ПОВЕДЕНИЯ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Цель исследования – систематизация и обобщение накопленных в научной литературе данных о моделях раннего стресса у животных в экспериментах, что способствует пониманию сложных расстройств, связанных с ранним жизненным опытом, их профилактике и лечению. Представлены обзор сведений из источников научной литературы о моделях раннего стресса для изучения сложных форм поведения у экспериментальных животных, а также выполненные ранее собственные исследования по изучению особенностей поведения и развитию неврологической дисфункции у животных, перенесших стресс раннего периода жизни. Подробно описаны основные экспериментальные модели раннего стресса у животных: материнская депривация, позволяющая лучше понять последствия отсутствия ранней заботы, в т. ч. для человека; социальная изоляция у животных, помогающая понять, как социальная среда и взаимодействия влияют на развитие и поведение животных и какие последствия могут быть от недостатка социальных контактов; модели ограниченного ухода у животных, позволяющие исследовать влияние ранних травм и недостаточной заботы на развитие животных; воздействие физических и физиологических стрессоров на животных для понимания того, как животные адаптируются к неблагоприятным условиям и как их организмы справляются с хроническим или кратковременным стрессом. Каждая из описанных моделей применяется для анализа различных аспектов стресса, таких как его влияние на гормональные реакции, нейрохимические процессы, развитие мозга, поведение, адаптационные механизмы и эпигенетические модификации. Результаты, полученные на животных, имеют огромное значение для трансляционной медицины, предоставляя ценную информацию о биологических механизмах, лежащих в основе влияния раннего стресса на мозг и поведение, что, в свою очередь, позволяет разрабатывать методы профилактики и лечения стрессовых расстройств.

Ключевые слова: животные модели, стресс раннего периода жизни, материнская депривация, социальная изоляция, ограниченный уход, стрессоры, сложные формы поведения, неврологические дисфункции

Для цитирования: Успенская Ю.А. Стресс раннего периода жизни как модель для изучения сложных форм поведения у экспериментальных животных // Вестник КрасГАУ. 2025. № 5. С. 118–134. DOI: 10.36718/1819-4036-2025-5-118-134.

Yulia Aleksandrovna Uspenskaya

Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russia
yulia.uspenskaya@mail.ru

EARLY LIFE STRESS AS A MODEL FOR STUDYING COMPLEX BEHAVIORS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The aim of the study is to systematize and generalize the data accumulated in the scientific literature on models of early stress in animals in experiments, which will contribute to understanding complex disorders associated with early life experience, their prevention and treatment. An overview of information from scientific literature sources on models of early stress for studying complex forms of behavior in experimental animals is presented, as well as previously conducted original studies on behavioral features and development of neurological dysfunction in animals that have experienced early life stress. The main experimental models of early stress in animals are described in detail: maternal deprivation, which allows for a better understanding of the consequences of lack of early care, including for humans; social isolation in animals, which helps to understand how the social environment and interactions affect the development and behavior of animals and what consequences can be caused by a lack of social contacts; models of limited care in animals, which allow studying the effect of early trauma and insufficient care on the development of animals; the impact of physical and physiological stressors on animals to understand how animals adapt to unfavorable conditions and how their organisms cope with chronic or short-term stress. Each of the described models is used to analyze different aspects of stress, such as its impact on hormonal responses, neurochemical processes, brain development, behavior, adaptive mechanisms, and epigenetic modifications. The results obtained in animals are of great importance for translational medicine, providing valuable information on the biological mechanisms underlying the effects of early stress on the brain and behavior, which, in turn, allows the development of methods for the prevention and treatment of stress disorders.

Keywords: animal models, early life stress, maternal deprivation, social isolation, limited nesting and bedding, stressors, complex behaviors, neurological dysfunctions

For citation: Uspenskaya YuA. Early life stress as a model for studying complex behaviors in experimental animals. *Bulletin of KSAU*. 2025;(5):118-134. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2025-5-118-134.

Введение. Стресс в ранний период жизни у животных – это воздействие неблагоприятных факторов на организм в первые недели или месяцы жизни. Этот тип стресса может оказывать значительное влияние на физиологическое и поведенческое развитие животных, изменяя как их способности к адаптации, так и устойчивость к стрессу в более поздние периоды жизни [1, 2]. Последствия раннего стресса могут быть долгосрочными, включая изменения в работе эндокринной системы, нарушение регуляции уровня гормонов (например кортизола), а также связаны с поведенческими расстройствами, такими как повышенная тревожность, агрессия или сложности с обучением [3, 4]. В зависимости от интенсивности и длительности стресса он может быть либо компенсирован через адаптационные механизмы, либо привести к негативным последствиям на всю жизнь [5].

Актуальность исследований влияния стресса раннего периода жизни на животных обуслов-

лена их значимостью для понимания механизмов, лежащих в основе развития психических и физических заболеваний, а также для разработки стратегий профилактики и лечения.

Современные исследования, посвященные раннему стрессу у животных, продолжают раскрывать его глубокое влияние на развитие нервной системы и поведение. Например, недавние исследования показали, что ранний стресс может изменять экспрессию генов в мозге сильнее, чем даже травма головы. В одном из таких исследований мыши, подвергшиеся стрессу на ранних этапах жизни, демонстрировали нарушения в поведении, включая повышенную тревожность и ухудшение памяти. Это исследование также выявило изменения в нервных клетках, в частности снижение числа нейронов, связанных с регуляцией тормозных сигналов (паравальбумин-позитивных нейронов) [6]. Другое исследование показало, что у детенышей крыс, отделенных от матери, развива-

лось депрессивно-подобное поведение, а также наблюдалось нарушение различных типов памяти, включая пространственную память, память о страхе, память распознавания, рабочую память и обучение, это означает, что ранний стресс может иметь более долговременные последствия, влияя на активность генов, связанных с нейропластичностью и воспалительными процессами [7–9]. Авторы связывают данные изменения с нарушением регуляции функций гормонов стресса и нейротрансмиттеров в гиппокампе и префронтальной коре [6, 10], а также с нарушением функционального развития миндалевидного тела и префронтальной области и снижением активности нейронов в зонах мозга, ответственных за когнитивные функции [6, 11]. Кроме того, животные, пережившие стресс в раннем возрасте, часто показывают нарушения пространственного восприятия. В экспериментах с крысами было выявлено, что такие особи хуже справляются с заданиями на запоминание маршрутов и навигацию в лабиринтах, что свидетельствует о повреждениях гиппокампа – важной зоны мозга, отвечающей за пространственную ориентацию [10, 12].

Тем не менее результаты таких исследований иногда противоречивы, что объясняется различиями в генетическом фоне, дизайне экспериментов и половыми различиями среди животных. Кроме того, недостаточно изучены долгосрочные эффекты кумулятивных стрессоров в раннем возрасте на структуры мозга и поведение животных. Отсутствие стандартизации в моделях стресса раннего периода жизни на животных привело к непоследовательным результатам и актуализировало вопросы относительно трансляционной ценности общих доклинических моделей.

Цель исследования – систематизация и обобщение накопленных в научной литературе данных о моделях раннего стресса у животных в экспериментах, что способствует пониманию сложных расстройств, связанных с ранним жизненным опытом, их профилактике и лечению.

Объекты и методы. Сведения из источников научной литературы о моделях раннего стресса для изучения сложных форм поведения у экспериментальных животных, а также выполненные ранее собственные исследования по изучению особенностей поведения и развитию

неврологической дисфункции у животных, перенесших стресс раннего периода жизни.

Результаты и их обсуждение. Известно, что ранний стресс у животных оказывает значительное влияние на их поведение, здоровье и развитие нервной системы, являясь фактором риска формирования тревожности у потомства и снижения когнитивных функций в более поздние периоды жизни [13]. Важную роль в этом процессе играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (НРА), которая регулирует реакцию на стресс [14–16]. Воздействие стресса в раннем возрасте может изменить работу этой системы, делая животных более восприимчивыми к стрессу в будущем, или, напротив, способствовать развитию устойчивости к неблагоприятным условиям [17–19].

Животные, пережившие стресс в молодом возрасте, часто демонстрируют изменения в поведении, такие как повышенная тревожность, агрессия или нарушения когнитивных способностей [20, 21]. Эти изменения могут быть связаны с изменениями в гормональной регуляции, уровнем нейромедиаторов серотонина и дофамина, играющих важную роль в регуляции настроения и мотивации, уровнем кортизола и нарушениями в развитии мозга, особенно в зонах, ответственных за регуляцию эмоций и принятие решений, таких как гиппокамп и миндалина [22, 23]. Кроме того, такой вид стресса является одним из самых мощных факторов, влияющих на нейрогенез и поведение в течение последующей жизни [24]. При этом сниженный нейрогенез в гиппокампе связывают с отрицательными эмоциями и депрессивно-подобным поведением, реализация которого связана в том числе с изменением уровней нейротрофинов, в частности нейротрофического фактора мозга (BDNF), стимулирующего и поддерживающего развитие нейронов [25–28].

Влияние стресса на животных также зависит от характера и длительности стрессовых факторов. Кратковременный стресс может привести к адаптации и повышению устойчивости в будущем, что называют «гормезис» (стрессовая адаптация). Это биологическое явление, при котором низкие или умеренные уровни воздействия стресса оказывают положительное влияние на организм. У животных гормезис может проявляться как повышение устойчивости к пос-

ледующему стрессу, улучшение иммунных функций, а также увеличение продолжительности жизни. Например, кратковременные стрессы, такие как ограничение питания или физической активности, могут стимулировать адаптационные механизмы, укрепляющие организм и его способность справляться с неблагоприятными условиями. Этот процесс является важным компонентом эволюционной адаптации и выживания в изменчивой среде. Однако хронический или экстремальный стресс, напротив, может привести к патологиям как психологического, так и физического характера, включая снижение иммунной функции и развитие метаболических расстройств.

Кроме того, важен социальный контекст: животные, выращенные в социально изолированных условиях или без надлежащей заботы, проявляют более выраженные негативные по-

следствия раннего стресса. Социальная поддержка и контакты с матерью или сородичами могут смягчить влияние раннего стресса и способствовать нормализации поведенческих и физиологических реакций.

Исследования стресса раннего периода у животных очень важны для понимания аналогичных процессов у человека, так как механизмы стресса и его последствия могут быть схожими. Более того, этические ограничения на проведение исследований с участием людей подчеркнули необходимость надежных и прочных моделей животных, которые исследователи могут использовать для выявления соответствующих нейробиологических процессов. Ввиду этого разрабатываются различные экспериментальные модели раннего стресса у животных. В настоящее время можно выделить 4 основные модели (рис. 1).

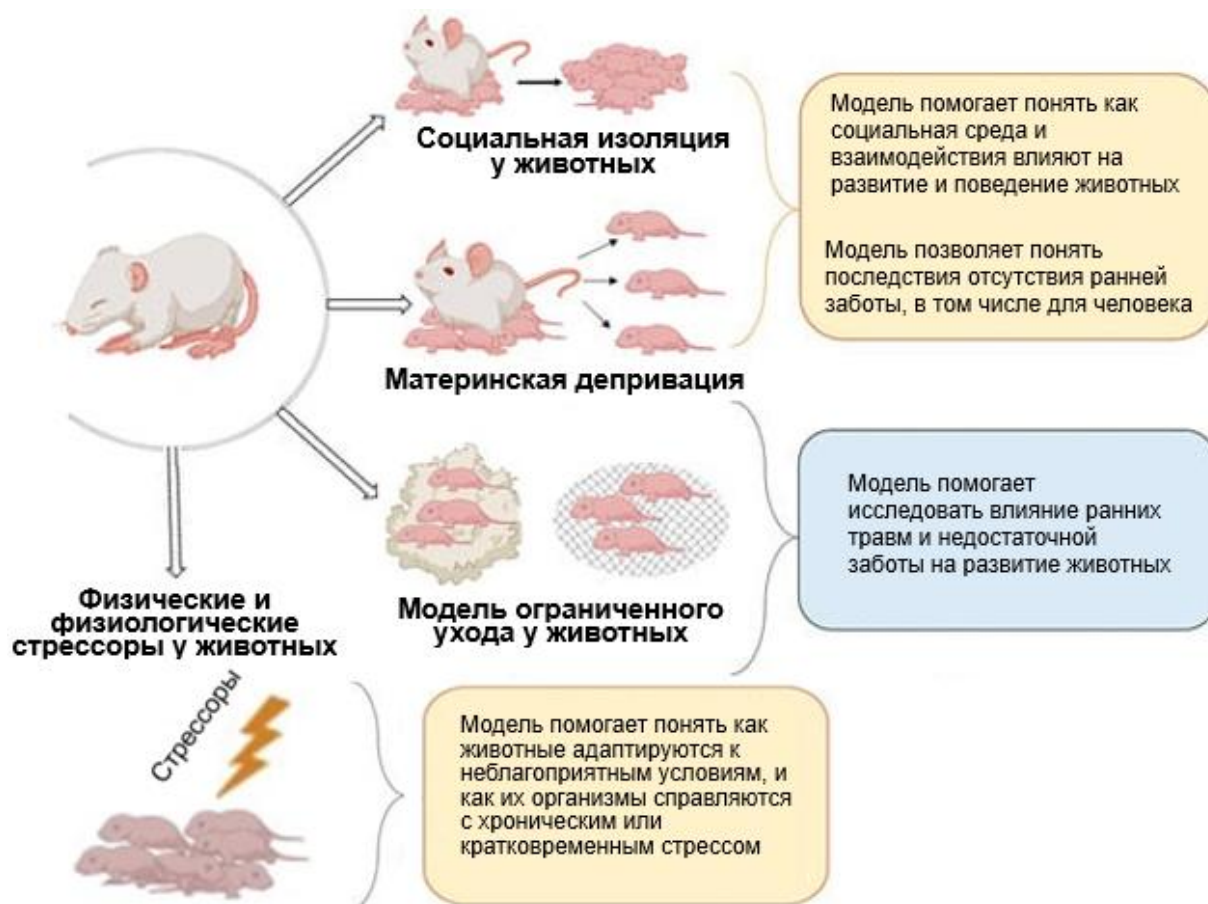


Рис. 1. Основные модели стресса раннего периода жизни на животных для изучения долгосрочных последствий неблагоприятного опыта в раннем возрасте
Basic animal models of early life stress for studying the long-term effects of adverse early life experiences

1. Материнская депривация – это экспериментальная модель, в которой детенышей разлучают с матерью на определенное время, чтобы вызвать стресс и изучить его влияние на развитие. Этот метод моделирует экстремальные условия, такие как отсутствие заботы или ухода, и часто используется для анализа изменений в поведении и физиологии животных. Так, результаты многочисленных исследований показали, что детеныши крыс, разлученные с матерью на несколько часов ежедневно в течение первых двух недель жизни, демонстрируют повышенную тревожность, напоминающую депрессивное состояние у людей, нарушения социального поведения, изменения в уровнях гормонов стресса, таких как кортикостерон, и изменения в развитии мозга, включая уменьшение объема гиппокампа, ответственного за память и эмоциональную регуляцию, а также снижение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, которые играют важную роль в регуляции стрессовой реакции [25, 29]. Снижение их экспрессии может привести к нарушению обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышенной реакции на стресс [30–35]. Действительно, в наших экспериментах при оценке развития и нейропсихологического статуса экспериментальных животных выявлены значимые изменения физического развития крысят при стрессе раннего периода жизни, проявления неврологического дефицита и тенденция к увеличению когнитивной дисфункции при стрессе до 42-го дня постнатального развития [36]. У животных с социальным стрессом в раннем периоде жизни возникали нарушения сложных форм поведения в виде дисфункции социального распознавания, отмечались признаки неприятия новой пищи и ранние проявления признаков эмоциональной лабильности и тревожности [37, 38].

Другие исследования, проведенные на макаках-резусах, доказали, что длительная разлука с матерью приводит к глубоким нарушениям в социальных взаимодействиях, повышенной агрессии и проблемам с ранжированием в иерархии. Это связано с потерей навыков, необходимых для адаптации в социальную среду. Также было показано, что такие стрессы могут изменять поведение на долгосрочной основе, влияя на когнитивные функции и социальное поведение во взрослом возрасте [39, 40].

Известно, что для молодых животных, особенно в первые недели жизни, материнская забота и стабильность окружающей среды крайне важны для нормального развития. Любое нарушение этой стабильности может вызвать стресс. При этом такая форма стресса раннего периода жизни, как хендлинг (ручное взятие, перемещение и другие манипуляции с лабораторными животными человеком), может даже оказывать положительное влияние, например снижая уровень стресса в дальнейшем. Действительно, хендлинг мышей C57Bl/6 (15 мин один раз в день со 2-го по 14-й постнатальный день) оказал положительное влияние на социальное поведение у самцов и самок и снизил тревожность у самцов, подтверждая гипотезу о том, что кратковременное отделение детенышей от их матерей (хендлинг), которое можно рассматривать как умеренный стресс, может привести к будущим положительным изменениям в поведении [3]. Этот феномен объясняется тем, что кратковременное отделение активизирует у матери определенные гормональные и нейробиологические процессы, которые усиливают ее материнский инстинкт, в результате чего детеныши получают больше материнской заботы, что положительно сказывается на их развитии.

Интересно, что многочисленные эксперименты продемонстрировали различные эффекты разлуки с матерью на тревожное и депрессивное поведение в таких тестах, как «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» или «вынужденное плавание», у разных линий мышей: линия C57Bl/6, по-видимому, наиболее устойчива к стрессу по сравнению с другими линиями, такими как линия Balb/c, которая по своей природе более тревожна [10].

В целом данная экспериментальная модель позволяет лучше понять последствия отсутствия ранней заботы, в т. ч. для человека, так как подобные явления могут наблюдаться у детей, лишенных родительского ухода, что делает эту модель особенно значимой в нейробиологии и психологии.

2. Социальная изоляция у животных – это модель, при которой молодняк содержится отдельно от сородичей, что вызывает нарушение социальных взаимодействий и стресс. Эта модель часто используется для изучения влияния социального стресса на развитие, поведение и

физиологию животных. Социально изолированные животные часто демонстрируют изменения в уровне гормонов, таких как кортизол, что свидетельствует о хроническом стрессе. У них наблюдаются изменения в структуре и функциях мозга, особенно в областях, отвечающих за эмоции и социальное взаимодействие, таких как миндалевая и префронтальная кора [41, 42]. Кроме того, социальная изоляция может приводить к снижению иммунной функции, увеличивая уязвимость к инфекциям и заболеваниям [43].

В опытах показано, что социальная изоляция в раннем возрасте крыс и мышей приводит к повышенной тревожности, агрессии и снижению социальных навыков. У таких животных наблюдаются изменения в уровне гормонов стресса и нейротрансмиттеров, таких как дофамин и серотонин, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что влияет на их когнитивные функции и поведение [44, 45]. Показано, что ранняя социальная изоляция у крыс приводит к повышенной тревожности в тестах на открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте, коррелирующей с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и изменениями в экспрессии генов, связанных с нейропластичностью. В других экспериментах с макаками, которые подвергались социальной изоляции в детстве, также обнаружены серьезные нарушения в поведении. Эти животные демонстрировали повышенную агрессивность, склонность к самоагрессии и нарушение социальных связей. Социально изолированные обезьяны испытывали трудности в адаптации к нормальному социальному окружению, проявляли признаки депрессии и тревоги [10, 46]. В исследованиях на попугаях, подвергшихся социальной изоляции, было обнаружено, что отсутствие контактов с сородичами приводило к стрессу, который выражался в самоповреждении, ухудшении вокализации и социальных навыков [47].

Современные исследования уделяют внимание эпигенетическим механизмам, посредством которых социальная изоляция может оказывать долгосрочное воздействие на организм. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, могут изменять экспрессию генов в ответ на воздействие окружающей среды, включая социальный

стресс. Например, исследования показывают, что социальная изоляция у животных приводит к изменениям в метилировании генов, связанных с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и нейропластичностью, что может объяснить долгосрочные поведенческие и физиологические последствия социальной изоляции [48].

Важно отметить, что влияние социальной изоляции зависит от различных факторов, включая продолжительность изоляции, возраст начала изоляции, генетическую предрасположенность и наличие обогащенной среды после периода изоляции. Исследования показывают, что предоставление обогащенной среды, включающей социальное взаимодействие и физическую активность, может частично компенсировать негативные последствия социальной изоляции.

Использование данной модели помогает понять, как социальная среда и взаимодействия влияют на развитие и поведение животных и какие последствия могут быть от недостатка социальных контактов.

3. Модели ограниченного ухода за животными – это экспериментальные подходы, в которых мать предоставляет потомству ограниченное внимание или заботу. Ограниченный уход может привести к изменениям в нейропластичности мозга, особенно в гиппокампе и миндалевом, что влияет на развитие когнитивных и эмоциональных навыков. У животных, подвергнутых ограниченному уходу, часто наблюдаются повышенные уровни гормонов стресса и нарушенные социальные взаимодействия. Примером ограниченного ухода может быть ограниченный доступ к пище, когда мать ограничивает время кормления, что вызывает у детенышей стресс. Так, исследования показывают, что это приводит к повышенной тревожности и нарушениям в поведении у крыс. Кроме того, может быть ограничен физический контакт. Эксперименты с грызунами продемонстрировали, что чем меньше матери проводят времени с детенышами, тем выше уровень кортикостерона у детенышей, следствием чего может стать изменение их реакции на стресс в будущем [49, 50].

Другим примером данной модели, используемой для моделирования социального стресса, является ограничение гнездового материала у грызунов (limited bedding and nesting) [13, 51].

Эта модель имитирует неблагоприятные условия окружающей среды в раннем постнатальном периоде, создавая ситуацию, когда у матери-грызуна недостаточно материалов для строительства гнезда, что, в свою очередь, влияет на качество материнского ухода и развитие потомства. В таких условиях самки тратят больше времени на поиск и манипулирование доступным материалом, что снижает время, уделяемое уходу за потомством (груминг, кормление, обогрев). Недостаток гнездового материала приводит к ухудшению терморегуляции детенышей, делая их более уязвимыми к переохлаждению. Неспособность построить полноценное гнездо вызывает стресс и тревогу у матери, что также отражается на ее поведении по отношению к потомству. Так, в таких экспериментах крысы, лишенные нормального ухода из-за отсутствия материалов для гнезда у матери, проявляли признаки депрессивного поведения и когнитивные дефициты во взрослом возрасте [35]. Важным выводом этих исследований является связь раннего стресса с изменениями в нейропластичности и поведении [10].

Интересно, что в последнее время стали появляться исследования, связывающие ограничение гнездового материала с изменениями в составе микробиоты и метаболических процессах в кишечнике, что коррелирует с повышенной уязвимостью к воспалительным заболеваниям кишечника во взрослом возрасте. При этом важно понимать, что дефицит гнездового материала влияет на микробиоту не напрямую, а через ряд опосредующих факторов, таких как изменения в материнском поведении (снижение груминга, кормления), изменения в микроклимате гнезда (температура, влажность) и активация стрессовых систем у потомства, что, в свою очередь, подчеркивает связь между ранним стрессом, микробиотой и здоровьем кишечника. Изменения в микробиоте кишечника новорожденных животных, вызванные ограничением гнездового материала, могут иметь решающее значение для регуляции постнатальных реакций на стресс, поведенческих изменений и развития нервной системы [52, 53].

Примечательно, что описанные модели являются относительно простыми в реализации и позволяют изучать влияние раннего стресса, связанного с условиями окружающей среды, на

развитие и поведение. Они также более экологически валидны, чем некоторые другие модели раннего стресса, такие как разлучение с матерью, что помогает исследовать влияние ранних травм и недостаточной заботы на развитие, особенно в контексте психических и поведенческих расстройств.

4. Физические и физиологические стрессоры у животных – это экспериментальные модели, в которых молодые животные подвергаются различным неблагоприятным воздействиям физического или физиологического характера. Эти модели используются для изучения влияния раннего стресса на развитие, поведение, нейрохимию и физиологию животных. Примерами физических и физиологических стрессоров являются ограничение подвижности (иммобилизация), термальный стресс (воздействие экстремальных температур), гипоксия (недостаток кислорода), ограничение питания (недостаток пищи или воды), болевая стимуляция (например уколы или небольшие электрические разряды) и др. [50, 54, 55].

Так, для иммобилизации животных помещают в устройства, ограничивающие их движение на определенное время (например новорожденных крысят фиксируют в специальных трубках на 15 мин в день в течение первой недели жизни, в результате чего у них изменяется экспрессия кортикостероидных рецепторов мозга и повышается уровень кортикостерона, происходят изменения в развитии нервной системы, усиливается тревожность во взрослом возрасте). Для создания холодового или теплового стресса животных помещают в условия пониженной или повышенной температуры (например мышей содержат при температуре 4 °C на протяжении нескольких часов в раннем возрасте, что сопровождается активацией стресс-реакции в результате повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и увеличения уровня кортикостерона, изменением метаболизма и терморегуляции и нарушением поведения, в частности поиском убежища, повышением тревожности). Для создания гипоксии новорожденных животных помещают в камеру с пониженным содержанием кислорода на определенное время ежедневно, что проявляется нарушением развития мозга, изменениями в сосудистой системе, повышением вос-

приимчивости к нейродегенеративным заболеваниям [36, 37]. Для ограничения питания животным временно или постоянно снижают количество доступной пищи или воды для моделирования стрессовых ситуаций, связанных с голоданием (например в экспериментах с детенышами обезьян предоставляли только 70 % от необходимого суточного рациона, что сопровождалось замедлением роста, изменением метаболизма, нарушениями в обучении в результате снижения когнитивных функций, уменьшением размера мозга, увеличением уровня агрессии и повышенным риском развития метаболических расстройств в зрелом возрасте). Для болевой стимуляции животных подвергают слабым болевым стимулам (например крысам производили небольшие уколы иглой или инъекции формалина в раннем возрасте, что вызывало повышение чувствительности к боли, изменения в поведении в виде усиления реакций активного избегания [56] и активации условно-рефлекторного реагирования на страх у крыс из-за повышенной тревожности [57]).

Физические и физиологические стрессоры широко используются в лабораторных исследованиях для понимания того, как животные адаптируются к неблагоприятным условиям и как их организмы справляются с хроническим или кратковременным стрессом.

В последние десятилетия для изучения вопросов воздействия стресса раннего периода жизни на развитие организма, его адаптационные механизмы и здоровье в последующие периоды онтогенеза в качестве модельных экспериментальных животных наряду с лабораторными используются и сельскохозяйственные животные, такие как свиньи, овцы и коровы, которые занимают особое место благодаря своим биологическим и физиологическим особенностям, сходным с человеческими [58]. Например, свиньи имеют сходные с людьми особенности развития мозга, эндокринной и нервной систем, что позволяет использовать их для изучения нейробиологических механизмов стресса. Овцы и коровы также предоставляют уникальные возможности для исследования воздействия стресса, поскольку их поведение и физиология сходны с человеческими в контексте социальной и экологической адаптации.

Известно, что сельскохозяйственные животные часто подвергаются стрессовым воздействиям в процессе ухода, транспортировки, а также в условиях тесного содержания на фермах. Исследования показывают, что стресс в раннем возрасте может существенно повлиять на дальнейшее развитие, здоровье и поведение животных. Стресс в период раннего развития может нарушить нормальную работу гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, что приводит к изменениям в гормональной регуляции и адаптационных механизмах. Это может вызывать долговременные изменения в когнитивной и эмоциональной сфере, а также повышенную восприимчивость к заболеваниям. Одним из ярких примеров являются исследования на свиньях, которые показали, что стресс в период неонатальной жизни, связанный с недостатком материнской заботы, может привести к изменению уровня кортизола, гормона стресса, а также повлиять на развитие мозга, поведенческую реакцию и иммунную систему [58, 59]. Кроме того, у свиней, подвергшихся стрессу в раннем возрасте, наблюдается сниженная способность к стрессоустойчивости в зрелом возрасте, что выражается в повышенной тревожности, агрессивности и нарушениях в пищеварении при стрессе, в частности более частом возникновении синдрома раздраженного кишечника [60].

Исследования на сельскохозяйственных животных позволяют не только глубже понять механизмы стресса и адаптации, но и имеют важное практическое значение. Важно, что эти исследования могут быть использованы для разработки рекомендаций по улучшению условий содержания животных на фермах, снижению стресса при транспортировке и уходе, а также для оптимизации методов ветеринарной помощи и профилактики заболеваний. Например, результаты таких исследований могут способствовать разработке более гуманных и эффективных методов ухода за животными, уменьшению стресса, вызванного социальной изоляцией или жестким обращением, что способствует повышению их здоровья и продуктивности.

Каждая из описанных моделей применяется для анализа различных аспектов стресса, таких как его влияние на гормональные реакции, нейрохимические процессы, развитие мозга, поведение, адаптационные механизмы и эпигенети-

ческие модификации. Гормональные сдвиги оценивают в первую очередь по повышению уровней гормонов стресса (кортикостерон у грызунов, кортизол у приматов). Нейрохимические изменения определяют по колебаниям в уровнях нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин и норадреналин. Поведенческие изменения у животных, подвергшихся воздействию стресса, оценивают по наличию тревожности, агрессивности, депрессивно-подобного поведения, нарушениям когнитивных функций (обучаемости и памяти). Адаптационные процессы изучают по изменениям иммунной системы (снижение иммунитета, повышенная восприимчивость к заболеваниям). Эпигенетические модификации оценивают по долгосрочным изменениям в экспрессии генов, связанных со стрессом и поведением, что важно для изучения наследуемости поведенческих и физиологических черт.

Для понимания долгосрочных последствий неблагоприятных условий в раннем периоде жизни для идентификации и характеристики aberrантных моделей поведения важно отме-

тить, что большинство животных участвуют в специфичных для вида социальных взаимодействиях и в случае стрессовых условий в раннем возрасте демонстрируют долгосрочные изменения в социальном поведении, начиная от снижения взаимодействия с сородичами до избыточной агрессивности, так как ювенильный период является периодом формирования у всех видов животных и, как доказано, особенно чувствительным к стрессовым воздействиям [29]. Модели на животных продемонстрировали сходства между видами при стрессе раннего периода жизни. У социальных животных эти воздействия в раннем возрасте приводят к изменениям социального поведения, которые в конечном итоге способствуют снижению порога агрессивных реакций на протяжении всей последующей жизни. У некоторых беспозвоночных, где для выживания требуется сотрудничество, лишение ранних социальных взаимодействий способствует общей смертности, что еще раз подчеркивает серьезные последствия для социальной интеграции (рис. 2).



Рис. 2. Неблагоприятные условия в раннем возрасте и их последствия у взрослых особей
The long-term consequences of early-life stress in animals

Заключение. Стресс раннего периода жизни – феномен, лежащий в основе длительных изменений пластичности мозга, вызванных воздействием стрессовых факторов, действующих в раннем постнатальном онтогенезе. Исследования влияния стресса раннего периода жизни на животных играют ключевую роль в понимании фундаментальных механизмов, лежащих в основе формирования психических и физиологических нарушений. Эти исследования помогают выяснить, как стресс на ранних стадиях развития может приводить к долговременным изменениям в мозге и поведении, включая когнитивные, эмоциональные нарушения и изменения в социальной адаптации, а также как эти эффекты могут передаваться на следующее поколение через эпигенетические механизмы.

Все модели стресса раннего периода жизни, хотя и различаются по методологии, направлены на изучение влияния раннего стресса на развитие. Результаты, полученные на животных, не всегда напрямую применимы к человеку, но они предоставляют ценную информацию

о биологических механизмах, лежащих в основе влияния раннего стресса на мозг и поведение, что, в свою очередь, позволяет разрабатывать методы профилактики и лечения стрессовых расстройств. Понимание этих процессов важно не только для ветеринарии и зоологии, но и для медицины человека, поскольку многие механизмы стресса сходны между видами. Результаты исследований позволяют разрабатывать новые препараты, тестировать их эффективность и безопасно применять в экспериментах. Это особенно актуально в контексте поиска средств для лечения хронического стресса, тревожности и депрессии и обнаружения новых молекулярных лекарственных мишеней для персонализированного лечения.

Таким образом, исследования стресса раннего периода жизни на животных имеют огромное значение для науки и трансляционной медицины, помогая понять природу психических и физических заболеваний и разрабатывать методы их лечения.

Список источников

1. Lyons D.M., Parker K.J., Schatzberg A.F. Animal models of early life stress: implications for understanding resilience // *Developmental Psychobiology*. 2010. Vol. 52, № 7. P. 616–624. DOI: 10.1002/dev.20500. EDN: NZCDKL.
2. Fogelman N., Canli T. Early life stress, physiology, and genetics: a review // *Front Psychol*. 2019. Vol. 10. P. 1668. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01668.
3. Bondar N.P., Lepeshko A.A., Reshetnikov V.V. Effects of early-life stress on social and anxiety-like behaviors in adult mice: sex-specific effects // *Behav Neurol*. 2018. Vol. 2018. P. 1538931. DOI: 10.1155/2018/1538931. EDN: VDMICH.
4. Choe J.Y., Jones H.P. Methods for modeling early life stress in rodents // *Methods Mol Biol*. 2025. Vol. 2868. P. 205–219. DOI: 10.1007/978-1-0716-4200-9_11.
5. Santarelli S., Zimmermann C., Kalideris G., et al. An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 78. P. 213–221. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.021.
6. Shin H.S., Choi S.M., Lee S.H., et al. A novel early life stress model affects brain development and behavior in mice // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 5. P. 4688. DOI: 10.3390/ijms24054688. EDN: EOCAXX.
7. Alves J., de Sá Couto-Pereira N., de Lima R.M.S., et al. Effects of early life adversities upon memory processes and cognition in rodent models // *Neuroscience*. 2022. Vol. 497. P. 282–307. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.04.023.
8. Peña C.J., Smith M., Ramakrishnan A., et al. Early life stress alters transcriptomic patterning across reward circuitry in male and female mice // *Nat Commun*. 2019. Vol. 10, № 1. P. 5098. DOI: 10.1038/s41467-019-13085-6.
9. Girenti M.J., Pothula S., Newton S.S. Stress and its impact on the transcriptome // *Biol Psychiatry*. 2021. Vol. 90, № 2. P. 102–108. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.12.011. EDN: IFQUPL.

10. Murthy S., Gould E. Early life stress in rodents: animal models of illness or resilience? // *Front Behav Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 157. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00157.
11. VanTieghem M.R., Tottenham N. Neurobiological programming of early life stress: functional development of amygdala-prefrontal circuitry and vulnerability for stress-related psychopathology // *Curr Top Behav Neurosci.* 2018. Vol. 38. P. 117–136. DOI: 10.1007/7854_2016_42.
12. Saavedra L.M., Hernández-Velázquez M.G., Madrigal S., et al. Long-term activation of hippocampal glial cells and altered emotional behavior in male and female adult rats after different neonatal stressors // *Psychoneuroendocrinology.* 2021. Vol. 126. P. 105164. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105164. EDN: FFQQDF.
13. Molet J., Maras P.M., Avishai-Eliner S., et al. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress // *Dev Psychobiol.* 2014. Vol. 56, № 8. P. 1675–1688. DOI: 10.1002/dev.21230.
14. Huang L.T. Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms // *Front Mol Neurosci.* 2014. Vol. 7. P. 1–15. DOI: 10.3389/fnmol.2014.00008.
15. Čater M., Majdič G. How early maternal deprivation changes the brain and behavior? // *Eur J Neurosci.* 2022. Vol. 55, № 9-10. P. 2058-2075. DOI: 10.1111/ejn.15238.
16. Van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure // *Front Cell Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 87. DOI: 10.3389/fncel.2017.00087. EDN: YGOSUG.
17. Lapp H.E., Champagne F.A. Rodent models for studying the impact of variation in early life mother-infant interactions on mood and anxiety. In: Harro J, editor. *Psychiatric vulnerability, mood, and anxiety disorders. Tests and models in mice and rats/ Humana Press (United States).* 2022. P. 309–328. DOI: 10.1007/978-1-0716-2748-8_15.
18. Nishi M. Effects of early-life stress on the brain and behaviors: implications of early maternal separation in rodents // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, № 19. P. 7212. DOI: 10.3390/ijms21197212. EDN: YCLGJY.
19. Suchecki D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology // *J Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 30, № 7. P. e12610. DOI: 10.1111/jne.12610.
20. Campos A.C., Fogaça M.V., Aguiar D.C., et al. Animal models of anxiety disorders and stress // *Braz J Psychiatry.* 2013. Vol. 35, № 2. P. S101–S111. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1139.
21. He T., Guo C., Wang C., et al. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice // *Brain Behav.* 2020. Vol. 10, № 3. P. e01526. DOI: 10.1002/brb3.1526. EDN: KOVRSH.
22. Успенская Ю.А., Горина Я.В., Лопатина О.Л., и др. Миндалины головного мозга: контроль эмоций и особенности метаболизма глюкозы // *Успехи физиологических наук.* 2017. Т. 48, № 3. С. 45–55. EDN: YZMCLZ.
23. Успенская Ю.А. Особенности регуляции миндалиной головного мозга эмоциональных процессов у животных. В сб.: XV Международная научно-практическая конференция «Наука и образование: опыт, проблемы, перспективы развития». Красноярск, 2017. Ч. 2. С. 218–222. EDN: ZBYFFJ.
24. Salmina A.B., Uspenskaya Yu.A., Panina Yu.A., et al. Changes in the population of immature neurons in the piriform cortex of experimental animals studies in the long-term period after early life stress // *Cell Tiss Biol.* 2023. Vol. 17, № 4. P. 420–427. DOI: 10.1134/S1990519X23040119. EDN: FNIPPH.
25. Adzic M., Djordjevic J., Mitic M., et al. The contribution of hypothalamic neuroendocrine, neuroplastic and neuroinflammatory processes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in female and male rats: involvement of glucocorticoid receptor and C/EBP- β // *Behav Brain Res.* 2015. Vol. 291. P. 130–139. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.05.029.
26. Korosi A., Naninck E.F., Oomen C.A., et al. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior // *Behav Brain Res.* 2012. Vol. 227, № 2. P. 400–409. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.07.037.

27. Lajud N., Torner L. Early life stress and hippocampal neurogenesis in the neonate: sexual dimorphism, long term consequences and possible mediators // *Front Mol Neurosci*. 2015. Vol. 8. P. 1–10. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00003.
28. Cattane N., Vernon A.C., Borsini A., et al. Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside: molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022. Vol. 58. P. 55–79. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.02.002. EDN: NGKXXZ.
29. Parise L.F., Burnett C.J., Russo S.J. Early life stress and altered social behaviors: a perspective across species // *Neurosci Res*. 2025. Vol. 211. P. 65–74. DOI: 10.1016/j.neures.2023.11.005. EDN: XEJCEU.
30. Biswas B., Eapen V., Morris M.J., et al. Combined effect of maternal separation and early-life immune activation on brain and behaviour of rat offspring // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, № 2. P. 197. DOI: 10.3390/biom14020197. EDN: EJIRCY.
31. Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition // *Pharmacol Rep*. 2013. Vol. 65, № 6. P. 1451–1461. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71505-6. EDN: SPXAAN.
32. Aguggia J.P., Suarez M.M., Rivarola M.A. Early maternal separation: neurobehavioral consequences in mother rats // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 248. P. 25–31. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.03.040.
33. Benmhammed H., Hayek S.E., Berkik I., et al. Animal models of early-life adversity // *Methods Mol Biol*. 2019. Vol. 2011. P. 143–161. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_10.
34. Alves R.L., Portugal C.C., Summavielle T., et al. Maternal separation effects on mother rodents' behaviour: a systematic review // *Neurosci Biobehav Rev*. 2020. Vol. 117. P. 98–109. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.008. EDN: GPRQFJ.
35. Schmidt M.V., Wang X.-D., Meijer O.C. Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? // *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. Vol. 214, № 1. P. 131–140. DOI: 10.1007/s00213-010-2096-0. EDN: WXPDIS.
36. Успенская Ю.А., Малиновская Н.А., Волкова В.В., и др. Особенности развития неврологической дисфункции после перинатальной гипоксии головного мозга и стресса раннего периода жизни у экспериментальных животных // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. № 5 (95). С. 49–54. EDN: UMTYDL.
37. Малиновская Н.А., Успенская Ю.А., Панина Ю.А., и др. Нарушение сложных форм поведения у животных, перенесших перинатальную гипоксию и стресс раннего периода жизни // *Неврологический вестник*. 2015. Т. 47, № 4. С. 40–47. EDN: VCVBLD.
38. Herzberg M.P., Gunnar M.R. Early life stress and brain function: activity and connectivity associated with processing emotion and reward // *Neuroimage*. 2020. Vol. 209. P. 116493. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116493. EDN: TUBRGJ. EDN: TUBRGJ.
39. Wooddell L.J., Kaburu S.S.K., Murphy A.M., et al. Rank acquisition in rhesus macaque yearlings following permanent maternal separation: the importance of the social and physical environment // *Dev. Psychobiol*. 2017. Vol. 59, № 7. P. 863–875. DOI: 10.1002/dev.21555.
40. Meyer J.S., Hamel A.F. Models of stress in nonhuman primates and their relevance for human psychopathology and endocrine dysfunction // *ILAR J*. 2014. Vol. 55, № 2. P. 347–360. DOI: 10.1093/ilar/ilu023.
41. Dutcher E.G., Lopez-Cruz L., Pama E.A.C., et al. Early-life stress biases responding to negative feedback and increases amygdala volume and vulnerability to later-life stress // *Transl Psychiatry*. 2023. Vol. 13. P. 81. DOI: 10.1038/s41398-023-02385-7.
42. Sarro E.C., Sullivan R.M., Barr G. Unpredictable neonatal stress enhances adult anxiety and alters amygdala gene expression related to serotonin and GABA // *Neuroscience*. 2014. Vol. 258. P. 147–161. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.064. EDN: SRIXOJ.

43. Speranza L., Filiz K.D., Lippiello P., et al. Enduring neurobiological consequences of early-life stress: insights from rodent behavioral paradigms // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12, № 9. P. 1978. DOI: 10.3390/biomedicines12091978. EDN: CYXFDM.
44. Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Alchinova I.B., et al. Effects of maternal separation and subsequent stress on behaviors and brain monoamines in rats // *Brain Sci*. 2023. Vol. 13, № 6. P. 956. DOI: 10.3390/brainsci13060956. EDN: PPRIMZ.
45. Veenema A.H. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? // *Front Neuroendocrinol*. 2009. Vol. 30, № 4. P. 497–518. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.03.003. EDN: XWXQCJ.
46. Howell B.R., Grand A.P., McCormack K.M., et al. Early adverse experience increases emotional reactivity in juvenile rhesus macaques: relation to amygdala volume // *Dev Psychobiol*. 2014. Vol. 56, № 8. P. 1735–1746. DOI: 10.1002/dev.21237.
47. Cussen V.A., Mench J.A. The relationship between personality dimensions and resiliency to environmental stress in Orange-winged Amazon parrots (*Amazona amazonica*), as indicated by the development of abnormal behaviors // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 6. P. e0126170. DOI: 10.1371/journal.pone.0126170.
48. McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat Neurosci*. 2009. Vol. 12. P. 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270.
49. Davis L.K., Bolton J.L., Hanson H., et al. Modified limited bedding and nesting is a model of early-life stress that affects reproductive physiology and behavior in female and male Long-Evans rats // *Physiol Behav*. 2020. Vol. 224. P. 113037. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113037. EDN: CPTPHK.
50. Schöner J., Heinz A., Endres M., et al. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models // *J Cell Mol Med*. 2017. Vol. 21, № 10. P. 2248–2256. DOI: 10.1111/jcmm.13161.
51. Walker C.-D., Bath K.G., Joels M., et al. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential // *Stress*. 2017. Vol. 20, № 5. P. 421–448. DOI: 10.1080/10253890.2017.1343296. EDN: VALUUB.
52. Jašarević E., Howerton C.L., Howard C.D., et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156. P. 3265–3276. DOI: 10.1210/en.2015-1177.
53. Zhu J., Zhong Z., Shi L., et al. Gut microbiota mediate early life stress-induced social dysfunction and anxiety-like behaviors by impairing amino acid transport at the gut // *Gut Microbes*. 2024. Vol. 16, № 1. P. 2401939. DOI: 10.1080/19490976.2024.2401939. EDN: THSMWM.
54. Prusator D.K., Andrews A., Greenwood-Van Meerveld B. Neurobiology of early life stress and visceral pain: translational relevance from animal models to patient care // *Neurogastroenterol Motil*. 2016. Vol. 28, № 9. P. 1290–1305. DOI: 10.1111/nmo.12862.
55. Waters R.C., Gould E. Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models // *Front Syst Neurosci*. 2022. Vol. 16. P. 860847. DOI: 10.3389/fnsys.2022.860847. EDN: YTTFOY.
56. Ririe D.G., Eisenach J.C., Martin T.J. A painful beginning: early life surgery produces long-term behavioral disruption in the rat // *Front. Behav Neurosci*. 2021. Vol. 15. P. 630889. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.630889. EDN: FDVLOC.
57. Quinn J.J., Skipper R.A., Claflin D.I. Infant stress exposure produces persistent enhancement of fear learning across development // *Dev Psychobiol*. 2013. Vol. 56, № 5. P. 1008–1016. DOI: 10.1002/dev.21181.
58. Gimsa U., Brückmann R., Tuchscherer A., et al. Early-life maternal deprivation affects the mother-offspring relationship in domestic pigs, as well as the neuroendocrine development and coping behavior of piglets // *Front Behav Neurosci*. 2022. Vol. 16. P. 980350. EDN: JZRXBO.

59. Brückmann R., Tuchscherer M., Tuchscherer A., et al. Early-life maternal deprivation predicts stronger sickness behaviour and reduced immune responses to acute endotoxaemia in a pig model // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, № 15. P. 5212. DOI: 10.3390/ijms21155212. EDN: HHPLLB.
60. Medland J.E., Pohl C.S., Edwards L.L., et al. Early life adversity in piglets induces long-term upregulation of the enteric cholinergic nervous system and heightened, sex-specific secretomotor neuron responses // *Neurogastroenterol Motil*. 2016. Vol. 28, № 9. P. 1317–1329. DOI: 10.1111/nmo.12828.

References

1. Lyons DM, Parker KJ, Schatzberg AF. Animal models of early life stress: implications for understanding resilience. *Dev Psychobiol*. 2010;52(7):616-624. DOI: 10.1002/dev.20500. EDN: NZCDKL.
2. Fogelman N, Canli T. Early life stress, physiology, and genetics: a review. *Front Psychol*. 2019;10:1668. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01668.
3. Bondar NP, Lepeshko AA, Reshetnikov VV. Effects of early-life stress on social and anxiety-like behaviors in adult mice: sex-specific effects. *Behav Neurol*. 2018;2018:1538931. DOI: 10.1155/2018/1538931. EDN: VDMICH.
4. Choe JY, Jones HP. Methods for modeling early life stress in rodents. *Methods Mol Biol*. 2025;2868:205-219. DOI: 10.1007/978-1-0716-4200-9_11.
5. Santarelli S, Zimmermann C, Kalideris G, et al. An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:213-221. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.021.
6. Shin HS, Choi SM, Lee SH, et al. A novel early life stress model affects brain development and behavior in mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4688. DOI: 10.3390/ijms24054688. EDN: EOCAXX.
7. Alves J, de Sá Couto-Pereira N, de Lima RMS, et al. Effects of early life adversities upon memory processes and cognition in rodent models. *Neuroscience*. 2022;497:282-307. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.04.023.
8. Peña CJ, Smith M, Ramakrishnan A, et al. Early life stress alters transcriptomic patterning across reward circuitry in male and female mice. *Nat Commun*. 2019;10(1):5098. DOI: 10.1038/s41467-019-13085-6.
9. Girgenti MJ, Pothula S, Newton SS. Stress and its impact on the transcriptome. *Biol Psychiatry*. 2021;90(2):102-108. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.12.011. EDN: IFQUPL.
10. Murthy S, Gould E. Early life stress in rodents: animal models of illness or resilience? *Front Behav Neurosci*. 2018;12:157. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00157.
11. VanTieghem MR, Tottenham N. Neurobiological programming of early life stress: functional development of amygdala-prefrontal circuitry and vulnerability for stress-related psychopathology. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;38:117-136. DOI: 10.1007/7854_2016_42.
12. Saavedra LM, Hernández-Velázquez MG, Madrigal S, et al. Long-term activation of hippocampal glial cells and altered emotional behavior in male and female adult rats after different neonatal stressors. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;126:105164. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105164. EDN: FFQQDF.
13. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, et al. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Dev Psychobiol*. 2014;56(8):1675-1688. DOI: 10.1002/dev.21230.
14. Huang LT. Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:1-15. DOI: 10.3389/fnmol.2014.00008.
15. Čater M, Majdič G. How early maternal deprivation changes the brain and behavior? *Eur J Neurosci*. 2022;55(9-10):2058-2075. DOI: 10.1111/ejn.15238.

16. Van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:87. DOI: 10.3389/fncel.2017.00087. EDN: YGOSUG.
17. Lapp HE, Champagne FA. Rodent models for studying the impact of variation in early life mother-infant interactions on mood and anxiety. In: Harro J, editor. *Psychiatric vulnerability, mood, and anxiety disorders. Tests and models in mice and rats.* Humana Press, 2022. P. 309-328. DOI: 10.1007/978-1-0716-2748-8_15.
18. Nishi M. Effects of early-life stress on the brain and behaviors: implications of early maternal separation in rodents. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7212. DOI: 10.3390/ijms21197212. EDN: YCLGJY.
19. Suchecki D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(7):e12610. DOI: 10.1111/jne.12610.
20. Campos AC, Fogaça MV, Aguiar DC, et al. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz J Psychiatry.* 2013;35(2):S101-11. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1139.
21. He T, Guo C, Wang C, et al. Effect of early life stress on anxiety and depressive behaviors in adolescent mice. *Brain Behav.* 2020;10(3):e01526. DOI: 10.1002/brb3.1526. EDN: KOVRSH.
22. Uspenskaya YuA, Gorina YaV, Lopatina OL, et al. The amygdala: emotion control and glucose metabolism features. *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2017;48(3):45-55. (In Russ.). EDN: YZMCLZ.
23. Uspenskaya YuA. Regulation features of emotional processes in animals by the amygdala. In: XV Mezhdunaradnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya. «Nauka i obrazovanie: opyt, problemy, perspektivy razvitiya». Krasnojarsk, 2017. Ch. 2. P. 218–222. (In Russ.). EDN: ZBYFFJ.
24. Salmina AB, Uspenskaya YuA, Panina YuA, et al. Changes in the population of immature neurons in the piriform cortex of experimental animals studies in the long-term period after early life stress. *Cell Tiss Biol.* 2023;17(4):420-427. DOI: 10.1134/S1990519X23040119. EDN: FNIPPH.
25. Adzic M, Djordjevic J, Mitic M, et al. The contribution of hypothalamic neuroendocrine, neuroplastic and neuroinflammatory processes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in female and male rats: Involvement of glucocorticoid receptor and C/EBP- β . *Behav Brain Res.* 2015;291:130-139. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.05.029.
26. Korosi A, Naninck EF, Oomen CA, et al. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior. *Behav Brain Res.* 2012;227(2):400-409. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.07.037.
27. Lajud N, Torner L. Early life stress and hippocampal neurogenesis in the neonate: sexual dimorphism, long term consequences and possible mediators. *Front Mol Neurosci.* 2015;8:1-10. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00003.
28. Cattane N, Vernon AC, Borsini A, et al. Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside: molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;58:55-79. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.02.002. EDN: NGKXXZ.
29. Parise LF, Burnett CJ, Russo SJ. Early life stress and altered social behaviors: a perspective across species. *Neurosci Res.* 2025;211:65-74. DOI: 10.1016/j.neures.2023.11.005. EDN: XEJCEU.
30. Biswas B, Eapen V, Morris MJ, et al. Combined effect of maternal separation and early-life immune activation on brain and behaviour of rat offspring. *Biomolecules.* 2024;14(2):197. DOI: 10.3390/biom14020197. EDN: EJIRCY.
31. Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmac. Rep.* 2013;65(6):1451-1461. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71505-6. EDN: SPXAAN.
32. Aguggia JP, Suarez MM, Rivarola MA. Early maternal separation: neurobehavioral consequences in mother rats. *Behav Brain Res.* 2013;248:25-31. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.03.040.
33. Benmhammed H, Hayek SE, Berkik I, et al. Animal models of early-life adversity. *Methods Mol Biol.* 2019;2011:143-161. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_10.

34. Alves RL, Portugal CC, Summavielle T, et al. Maternal separation effects on mother rodents' behaviour: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;117:98-109. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.008. EDN: GPRQFJ.
35. Schmidt MV, Wang XD, Meijer OC. Early life stress paradigms in rodents: potential animal models of depression? *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214(1):131-140. DOI: 10.1007/s00213-010-2096-0. EDN: WXPDIS.
36. Uspenskaya YuA, Malinovskaya NA, Volkova VV, et al. Development of neurological deficit after perinatal hypoxia and early life stress in laboratory animals. *Siberian medical review.* 2015;5:49-54. (In Russ.). EDN: UMTYDL.
37. Malinovskaya NA, Uspenskaya JuA, Panina JuA, et al. Complex behavior alterations in animals, which underwent perinatal hypoxia or early life stress. *Neurology bulletin.* 2015;47(4):40-47. (In Russ.). EDN: VCVBLD.
38. Herzberg MP, Gunnar MR. Early life stress and brain function: activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *Neuroimage.* 2020;209:116493. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116493. EDN: TUBRGJ. EDN: TUBRGJ.
39. Wooddell LJ, Kaburu SSK, Murphy AM, et al. Rank acquisition in rhesus macaque yearlings following permanent maternal separation: the importance of the social and physical environment. *Dev Psychobiol.* 2017;59(7):863-875. DOI: 10.1002/dev.21555.
40. Meyer JS, Hamel AF. Models of stress in nonhuman primates and their relevance for human psychopathology and endocrine dysfunction. *ILAR J.* 2014;55(2):347-360. DOI: 10.1093/ilar/ilu023.
41. Dutcher EG, Lopez-Cruz L, Pama EAC, et al. Early-life stress biases responding to negative feedback and increases amygdala volume and vulnerability to later-life stress. *Transl Psychiatry.* 2023;13:81. DOI: 10.1038/s41398-023-02385-7.
42. Sarro EC, Sullivan RM, Barr G. Unpredictable neonatal stress enhances adult anxiety and alters amygdala gene expression related to serotonin and GABA. *Neuroscience.* 2014;258:147-161. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.064. EDN: SRIXOJ.
43. Speranza L, Filiz KD, Lippiello P, et al. Enduring neurobiological consequences of early-life stress: insights from rodent behavioral paradigms. *Biomedicines.* 2024;12(9):1978. DOI: 10.3390/biomedicines12091978. EDN: CYXFDM.
44. Mavrenkova PV, Khlebnikova NN, Alchinova IB, et al. Effects of maternal separation and subsequent stress on behaviors and brain monoamines in rats. *Brain Sci.* 2023;13(6):956. DOI: 10.3390/brainsci13060956. EDN: PPRIMZ.
45. Veenema AH. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(4):497-518. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.03.003. EDN: XWXQCJ.
46. Howell BR, Grand AP, McCormack KM, et al. Early adverse experience increases emotional reactivity in juvenile rhesus macaques: relation to amygdala volume. *Dev Psychobiol.* 2014;56(8):1735-1746. DOI: 10.1002/dev.21237.
47. Cussen VA, Mench JA. The relationship between personality dimensions and resiliency to environmental stress in Orange-winged Amazon parrots (*Amazona amazonica*), as indicated by the development of abnormal behaviors. *PLoS One.* 2015;10(6):e0126170. DOI: 10.1371/journal.pone.0126170.
48. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12:342-348. DOI: 10.1038/nn.2270.
49. Davis LK, Bolton JL, Hanson H, et al. Modified limited bedding and nesting is a model of early-life stress that affects reproductive physiology and behavior in female and male Long-Evans rats. *Physiol Behav.* 2020;224:113037. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113037. EDN: CPTPHK.
50. Schöner J, Heinz A, Endres M, et al. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *J Cell Mol Med.* 2017;21(10):2248-2256. DOI: 10.1111/jcmm.13161.

51. Walker CD, Bath KG, Joels M, et al. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. *Stress*. 2017;20(5):421-448. DOI: 10.1080/10253890.2017.1343296. EDN: VALUUB.
52. Jašarević E, Howerton CL, Howard CD, et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*. 2015;156:3265-3276. DOI: 10.1210/en.2015-1177.
53. Zhu J, Zhong Z, Shi L, et al. Gut microbiota mediate early life stress-induced social dysfunction and anxiety-like behaviors by impairing amino acid transport at the gut. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2401939. DOI: 10.1080/19490976.2024.2401939. EDN: THSMWM.
54. Prusator DK, Andrews A, Greenwood-Van Meerveld B. Neurobiology of early life stress and visceral pain: translational relevance from animal models to patient care. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(9):1290-1305. DOI: 10.1111/nmo.12862.
55. Waters RC, Gould E. Early life adversity and neuropsychiatric disease: differential outcomes and translational relevance of rodent models. *Front Syst Neurosci*. 2022;16:860847. DOI: 10.3389/fnsys.2022.860847. EDN: YTTFOY.
56. Ririe DG, Eisenach JC, Martin TJ. A painful beginning: early life surgery produces long-term behavioral disruption in the rat. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:630889. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.630889. EDN: FDVLOC.
57. Quinn JJ, Skipper RA, Claflin DI. Infant stress exposure produces persistent enhancement of fear learning across development. *Dev Psychobiol*. 2013;56(5):1008-1016. DOI: 10.1002/dev.21181.
58. Gimsa U, Brückmann R, Tuchscherer A, et al. Early-life maternal deprivation affects the mother-offspring relationship in domestic pigs, as well as the neuroendocrine development and coping behavior of piglets. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:980350. EDN: JZRXBO.
59. Brückmann R, Tuchscherer M, Tuchscherer A, et al. Early-life maternal deprivation predicts stronger sickness behaviour and reduced immune responses to acute endotoxaemia in a pig model. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5212. DOI: 10.3390/ijms21155212. EDN: HHPLLb.
60. Medland JE, Pohl CS, Edwards LL, et al. Early life adversity in piglets induces long-term upregulation of the enteric cholinergic nervous system and heightened, sex-specific secretomotor neuron responses. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(9):1317-1329. DOI: 10.1111/nmo.12828.

Статья принята к публикации 02.04.2025 / The article accepted for publication 02.04.2025.

Информация об авторах:

Юлия Александровна Успенская, профессор кафедры внутренних незаразных болезней, акушерства и физиологии сельскохозяйственных животных, доктор биологических наук, доцент

Information about the authors:

Yulia Aleksandrovna Uspenskaya, Professor at the Department of Internal Non-Communicable Diseases, Obstetrics and Physiology of Farm Animals, Doctor of Biological Sciences, Associate professor

