

Експериментальні дослідження

The Experimental Researches

УДК 612.821+616-009: [59.085+591-4]

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15066177>

**СПОСІБ ВІДТВОРЕННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ
УЛЬТРАЗВУКОМ РІЗНОГО ДІАПАЗОНУ**

¹Макаренко О. А., ²Ходаков І. В., ²Хромагіна Л. М., ²Мудрик Л. М.

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

²Державна установа «Інститут стоматології та
щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

**A METHOD OF REPRODUCING CHRONIC STRESS IN RATS USING
ULTRASOUND OF DIFFERENT RANGES**

¹Makarenko O.A., ²Khodakov I.V., ²Khromagina L.M., ²Mudryk L.M.

¹Odessa I.I. Mechnikov National University,

²State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery" of the
National Academy of Sciences of Ukraine

Summary/Резюме

The long-term effect of ultrasound on white rats using the ultrasonic pest repeller LS-912 "Leaven Enterprise" was investigated in the experiment. The ultrasound exposure lasted for 6 hours per day, and every 2 days the frequency changed from 30 to 65 kHz. The development of stress was assessed by testing the behavior of rats in the "open field" system on the 17th, 23rd and 46th day of the experiment by indicators of horizontal and vertical activity, "mink reflex", grooming, which were compared with the behavior of intact animals. Regular exposure to ultrasound on the 17th day caused an increase in the anxiety of rats, resulting in a 2.4-fold increase in the number of grooming. On the contrary, an increase in the overall activity of animals by 46.3 % was recorded after 23 days of experiment, indicating manifestations of fear and excitement. On the 46th day of ultrasound exposure in rats, the inhibition of both locomotor and cognitive activities was found to be almost 2-fold, which corresponds to the stage of exhaustion. Behavioral reactions in rats showed no difference between the values in the intact and experimental groups on day 66 of observation, which can be explained by habituation to sound stimuli. The presence of chronic stress in rats exposed to ultrasound was confirmed by a decrease in the organ index of the thymus and spleen and adrenal hypertrophy. The obtained data allow us to recommend the LS-912 pest repeller with a change in the ultrasound range as a very convenient and effective way to model chronic stress in laboratory rodents for the study of new anti-stress agents.

Keywords: rats, variable range ultrasound, behavioral reactions, stress

В експерименті досліджували тривалий вплив ультразвуку на білих щурів за використанням ультразвукового відлякувача шкідників LS-912 «Leaven Enterprise». Дія ультразвуку відбували по 6 годин на добу, а кожні 2 дні змінювали частоту від 30 до 65 кГц. Розвиток стресу оцінювали за допомогою тестування поведінки щурів в системі «відкрите поле» на 17-у, 23-ю та 46-у добу досліду за показниками горизонтальної та вертикальної активності, «норкового рефлексу», грумінгу, які порівнювали з

поведінкою інтактних тварин. Регулярна дія ультразвуку на 17 добу викликала підвищення тривожності щурів за зростанням кількості грумінгу у 2,4 рази. Через 23 дні досліду, навпаки, зареєстровано підвищення загальної активності тварин на 46,3 %, що вказує на прояви страху та збудження. На 46 добу дії ультразвуку у щурів встановлено пригнічення локомоторної, пізнавальної діяльності майже у 2 рази, що відповідає стадії виснаження. Поведінкові реакції у щурів на 66 добу спостереження не виявили різниці між показниками в інтактній і дослідній групах, що можна пояснити звиканням до звукових подразників. Наявність хронічного стресу у щурів, яких піддавали дії ультразвуку, підтвердили зменшення органного індексу тимусу і селезінки та гіпертрофія надниркових залоз. Отримані дані дозволяють рекомендувати відлякувач шкідників LS-912 зі зміною діапазону ультразвуку як дуже зручний і ефективний спосіб моделювання хронічного стресу у лабораторних гризунів для дослідження нових антистресових засобів.

Ключові слова: щури, ультразвук різного діапазону, поведінкові реакції, стрес

Проблема розробки ефективних схем антистресової профілактики є дуже важливим та актуальним питанням для мешканців України, які нині живуть в умовах війни [6, 8]. Для рішення цього завдання, по-перше, необхідні доступні та зручні моделі стресу на лабораторних тваринах. Вони повинні імітувати природний адаптаційний синдром, що можна екстраполювати на людину, яка прибуває в стані тривалої дії стресових факторів. Сьогодні існує ряд методів моделювання хронічного стресу на тваринах, зокрема застосування больових, світлових, електричних подразників, гіпотермії, фармакологічних середників, шляхом гіпердинамії у резервуарі з водою для примусового плавання [2, 10], хронічної іммобілізації щурів у спеціальних клітках-пеналах, тощо [7, 11, 12].

До недоліків відомих моделей хронічного стресу відноситься розвиток звикання і стійкості до дії стресового чинника, зокрема й несприятливих звуків. Розвиток стійкості пов'язаний з одноманітністю фактора впродовж тривалого часу. У зв'язку з цим виникла ідея відтворення хронічного стресу у лабораторних щурів за допомогою зміни діапазону ультразвуку, що можливо при використанні відлякувача шкідників LS-912 («Leaven Enterprise», Тайвань), який дозволяє змінювати діапазон ультразвуку від 30 до 65 кГц. На нашу думку, нова частота, що змінюється кожні два дні, не дозволить

розвинути звикання і стійкості до стресового звукового чинника.

Відомо, що нейроендокринна реакція на стрес через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи спрямована на усунення або послаблення стресу, та супроводжується змінами рухових, поведінкових, когнітивних та інших функцій організму [6, 8]. Зміни стресової поведінки тварин відбувається в станах центральної нервової системи «збудження — гальмування», що укладається в шкалу стресу за Сельє «страх — тривожність — виснаження» і можна реєструвати за допомогою поведінкових тестів, зокрема тесту «відкрите поле», який дозволяє виявляти зміни у нервовій, м'язовій і вегетативній системах організму тварин при тривалій дії стресових факторів.

Мета дослідження — визначення впливу ультразвуку різних діапазонів на поведінку лабораторних щурів для запропонування моделі хронічного стресу.

Матеріали та методи

Дослідження виконували на 20 самцях лабораторних щурів лінії Вістар віком 5 місяців на початок експерименту. Тривалість експерименту — 68 діб. Щурів утримували в стандартних умовах віварію, годували комбінованим кормом з вільним доступом до питної води, згідно з правилами, що встановлені Директивою Європейського парламенту та Ради (2010/63/EU). Тварини були поділені на дві дослідні

групи по 10 щурів. Перша група — інтактна, друга група — тривалий вплив ультразвуку.

Джерелом звуку слугував ультразвуковий відлякувач шкідників LS-912 компанії «Leaven Enterprise» (Тайвань), який має діапазон випромінювання ультразвуку від 30 до 65 кГц, звуковий тиск 130 дБ, потужність 1,5 Вт, площа дії до 232 м². Обробку ультразвуком проводили 5 днів (за виключенням вихідних) по 6 годин за схемою: 2 дні — ультразвук з частотою 30 кГц, наступні 2 дні — 50 кГц, наступні 2 дні — 40 кГц, наступні 2 дні — 65 кГц. Далі схему повторювали. До ультразвуку також додавали звук чутного діапазону по 1 годині кожного дня шляхом фіксації кнопки контролю звуку на корпусі пристрою.

Поведінку тварин оцінювали за тестом «відкрите поле», який проводили на 17-ий, 23-ій, 46-ий та 66-ий дні дослідження. Терміни дослідження обрані відповідно до характеристики тривалості впливу фактору у дослідках на щурах: до 16 діб — гострий дослід, 20-24 доби — підгострий дослід, 2-3 місяці — хронічний дослід [4].

Для тесту «відкрите поле» використовували квадратну пластикову арену, яка мала 16 отворів-нірок та поділялася на фарбованими лініями на 25 однакових квадратних сегментів з розміщенням норки (отворів) по кутах сегментів. Простір навкруги поля під час тестування не освітлювався; єдиний освітлювач потужністю 50 Вт (лампа розжарювання) був встановлений на висоті 1 м над полем та. Тест проводили тільки при освітленні поверхні поля, у тиші. Щура розміщували в центральному сегменті арени та фіксували його дії 3 хвилини: перетин ліній (локомоторна горизонтальна активність), виконання стійок на задніх лапах (локомоторна вертикальна активність), обстеження отворів (занурювання голови або намагання проникнути в отвори — «норковий рефлекс»), грумінг — вмивання мордочки та чистка хутра (тривожний грумінг), сумарну кількість дій [1, 3, 9].

На 68 день дослідження визначали масу

тіла щурів, після чого здійснювали евтаназію під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли тимус, селезінку та надниркові залози для визначення маси, органного індексу (OI) — співвідношення маси органу (мг) до маси тіла (г). Визначення OI дозволяє виявити нейроендокринні та імунопов'язані ефекти стресової реакції [6, 8].

Отримані результати дослідження представлені як середні арифметичні зі стандартними помилками. Порівняння між показниками інтактної групи і групи щурів, яких піддавали дії звуку, здійснювали за допомогою t-критерію Стюдента. Вірогідно різними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Визначення горизонтальної локомоції щурів за кількістю перетину ліній на 17 добу впливу ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону не виявило суттєвих змін цього показника поведінки щурів. Вертикальна рухова активність за кількістю стійок на цьому терміні спостереження також не змінилася (табл. 1).

Показник «норкового рефлексу» за кількістю обстежених отворів щурами характеризує їхню орієнтовно-дослідницьку поведінку, що свідчить про здатність тварин проявляти пізнавальну активність — заглядати в отвори. Загальна кількість обстежених отворів щурами, яких піддавали звуковому впливу, також не змінювалася на 17 добу спостереження (табл. 1).

Визначення активності щурів на 17 день впливу ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону виявило тільки суттєве підвищення кількості грумінгу в 2,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на збільшення рівня їх тривожності (табл. 1). Відомо, що емоційна напруга під час експерименту корелює з частотою грумінгу — частим і коротким за часом «умиванням» [3]. Прояви вегетативних реакцій у вигляді частоти грумінгу відносяться до маркерів емоційного стану тва-

Таблиця 1

Показники поведінки щурів за тестом «відкрите поле» на тлі впливу
ультразвуку впродовж 66 днів

Групи тварин	Показники				Сума усіх поведінкових дій
	Перетин ліній	Стійки	Обстеження отворів	Грумінг	
Інтактна	17 день дослідіу				
	31,9 ± 3,10	5,7 ± 0,4	10,4 ± 1,0	0,5 ± 0,04	48,5 ± 4,5
Ультразвук	30,8 ± 3,0	6,4 ± 0,5	9,4 ± 0,8	1,2 ± 0,09 $p < 0,05$	47,8 ± 4,0
Інтактна	23 день дослідіу				
	22,9 ± 2,29	4,0 ± 0,38	5,5 ± 0,52	0,4 ± 0,03	32,8 ± 3,15
Ультразвук	28,8 ± 2,45	5,5 ± 0,53	12,7 ± 0,76 $p < 0,001$	1,0 ± 0,10 $p < 0,05$	48,0 ± 4,22 $p < 0,05$
Інтактна	46 день дослідіу				
	16,4 ± 1,46	1,4 ± 0,13	6,5 ± 0,51	0	24,3 ± 2,33
Ультразвук	6,9 ± 0,58 $p < 0,05$	1,6 ± 0,14	3,9 ± 0,33 $p < 0,05$	0,3 ± 0,05	12,7 ± 1,15 $p < 0,05$
Інтактна	66 день дослідіу				
	6,9 ± 0,72	1,5 ± 0,13	3,5 ± 0,29	0,1 ± 0,01	11,7 ± 1,0
Ультразвук	9,0 ± 0,94	1,6 ± 0,15	3,8 ± 0,36	0,1 ± 0,01	14,5 ± 1,12

Примітка: p — вірогідність відмінності від показників інтактної групи.

рин, тобто відображає спроби щурів подолати емоційний стрес або конфліктну ситуацію [5, 13].

Загальна сума усіх поведінкових дій щурів, яких піддавали дії ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону впродовж 17 діб, була такою ж як у інтактних тварин. А суттєве збільшення кількості тривожного грумінгу на цьому етапі свідчить про наявність тривоги — першої стадії адаптаційного синдрому за Сельє.

На 23 день впливу ультразвуку визначили достовірне збільшення «норкового рефлексу», тобто кількості обстеження отворів на 130,9 % ($p < 0,001$) та рівня частоти грумінгу на 150,0 % ($p < 0,05$). Це говорить про активацію орієнтовно-дослідної поведінки та підвищення тривожності, відповідно. Горизонтальна та вертикальна рухова активність щурів на цьому терміні спостереження не змінилася. За сумою усіх поведінкових дій на 23 добу звукового впливу у щурів відмічено гіперактивність — на 46,3 % ($p < 0,05$), що вказує на надмірне їх збудження та прояви страху, тобто поведінку щурів можна

охарактеризувати як стадію резистентності за Сельє.

Дослідження поведінки щурів на 46 добу встановило суттєве зменшення кількості перетинів ліній, тобто зниження горизонтальної рухової активності на 57,9 % у тварин, яких піддавали дії ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону ($p < 0,05$, табл. 1). Також у цих щурів відбулося зменшення «норкового рефлексу», тобто кількості обстеження отворів на 40,0 % ($p < 0,05$), що

свідчить про гальмування пізнавальної активності на тлі впливу ультразвуку. Трохи збільшилась частота грумінгу при його відсутності у інтактних тварин на цьому етапі дослідження. Підсумок кількості усіх поведінкових дій показав їхнє зменшення майже у 2 рази ($p < 0,05$).

Так, на 46 добу впливу ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону на тварин зареєстровано суттєве зниження рухової та орієнтовно-дослідницької активності. Низькою руховою активністю тварин дослідники пояснюють низьку емоційну реактивність — гальмування центральної нервової системи, підвищення рівня стресованості, що можна охарактеризувати за Сельє як стадію виснаження.

Визначення поведінкових реакцій у щурів в тесті «відкрите поле» на 66 добу дослідження не виявило різниці між всіма досліджуваними показниками в інтактній і дослідній групах. Таку відсутність відмінності поведінки можна пояснити розвитком стійкості та звикання до дії ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону на цьому терміні

дослідження. Зміни фізіологічних та поведінкових реакцій на хронічний стрес можуть бути пов'язані з адаптацією до них гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Коли часто і тривало повторюється той самий стресор, відповідь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи зазнає десенсибілізації або стає стабільною.

Що стосується інтактних щурів, то аналіз результатів табл. 1 показує зменшення горизонтальної, вертикальної активності, «норкового рефлексу» та сумарної кількості усіх дій у цих тварин на кожному наступному терміні тестування, що можна пояснити звиканням до знаходження щурів у «відкритому полі» і відсутністю усіх видів активності.

Для встановлення наявності хронічного стресу у щурів під впливом ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону проводили визначення органних індексів (ОІ) імунотропних органів і надниркових залоз. Як показано у табл. 2 дія ультразвуку викликала зменшення ОІ тимусу — на 47,9 %, селезінки — на 26,5 %. Стрес-індукована атрофія тимусу та селезінки є відомим фактом та підтверджує наявність тривалої стресової реакції у щурів під впливом дії ультразвуку у комбінації зі звуком чутного діапазону.

Навпаки, ОІ надниркових залоз у щурів під впливом ультразвуку впродовж 68 днів збільшився на 88,7 %, що можна пояснити активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка виконує основну нейроендокринну реакцією на стрес (табл. 2).

Таким чином, за 46 днів впливу ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону на лабораторних щурів за допомогою відлякувача шкідників LS-912 вдалося моде-

лювати стресову реакцію та визначити усі стадії адаптаційного синдрому за Сельє. Відомо, що автор пропонував виділяти три стадії стресу: реакція тривоги, стадія резистентності (адаптації) та виснаження. У нашому досліді стадія тривоги зареєстровано на 17 добу, стадія резистентності — на 26 добу і стадія виснаження — на 46 день дії ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону. На останньому терміні досліді (66 день) встановлено звикання щурів до дії усіх частот ультразвуку, а також до звуку чутного діапазону. Ганс Сельє запропонував ідею про формування неспецифічної відповіді на дію стресових факторів будь-якого генезу через вироблення корою надниркових залоз тих самих гормонів, завдяки яким організм адаптується до стресора. При цьому тривала дія стресового фактора на тлі недостатності адаптаційного потенціалу організму викликає функціональне виснаження, яке супроводжується суттєвим зниженням резистентності, що веде до розвитку багатьох захворювань.

Отримані результати дослідження дозволяють запропонувати використання відлякувача шкідників LS-912 зі зміною діапазону ультразвуку кожні 2-3 дні як модель хронічного стресу у лабораторних щурів. Пристрій є дуже зручним і при його дії не потребує маніпуляцій з кожною твариною, як це відбувається при моделюванні стресу шляхом гіпердинамії, іммобілізації або введення ліків [7, 10-13]. Така зручність і безпека експериментатора є безперечною перевагою над існуючими моделями хронічного стресу.

Таблиця 2

Органні індекси імунотропних органів і надниркових залоз щурів при хронічному стресі та після його профілактики

Групи щурів	Органний індекс органів, мг/100 г маси		
	тимус	селезінка	надниркові залози
Інтактна	30,5 ± 2,8	421,3 ± 25,7	15,1 ± 1,2
Хронічний стрес	15,9 ± 1,3 <i>p</i> < 0,001	309,7 ± 17,6 <i>p</i> < 0,002	28,5 ± 1,9 <i>p</i> < 0,001

Примітка: *p* — вірогідність відмінності від показників інтактної групи.

Висновки

1. Ультразвук змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону викликав у щурів стадію тривоги на 17 добу (за підвищенням кількості грумінгу у 2,4 рази), стадію резистентності — на 26 добу (за збільшенням «норкового рефлексу» на 130,9 %, рівня частоти грумінгу на 150,0 %, загальної активності тварин на 46,3 %) і стадію виснаження на 46 день (за зниженням горизонтальної рухової активності на 57,9 %, кількості обстеження отворів на 40,0 %, кількості усіх поведінкових дій — майже у 2 рази).
2. Визначення поведінкових реакцій у щурів в тесті «відрите поле» на 66 добу досліду не виявило різниці між всіма досліджуваними показниками в інтактній і дослідній групах, що можна пояснити розвитком стійкості та звикання до дії ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону на цьому терміні дослідження.
3. Ультразвук змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону викликав у щурів зменшення органного індексу тимусу на 47,9 %, селезінки — на 26,5 % поряд зі збільшенням органного індексу надниркових залоз на 88,7 %.
4. Рекомендувати застосування відлякувача шкідників LS-912 як модель хронічного стресу у лабораторних гризунів для дослідження ефективності нових антистресових препаратів та схем впродовж до 46 днів.

References / Література

1. Антіпова Р.В., Комісова Т.Є, Сак А.Є. Особливості поведінкових реакцій самців щурів у тесті «відкрите поле» при аліментарному надходженні жирів різного походження. Біорізноманіття, екологія та експериментальна біологія. 2020. Том 22, №1. С.9-20.
2. Вплив іммобілізаційного стресу на стан здоров'я щурів у експерименті / О. В. Ніколаєва та ін. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017. Вип. 2. С. 145-148.
3. Грабовська С. В. Нейрофізіологічні реакції на дію низьких доз хлорпірифосу у щурів і їх

потомства. — Дисертація на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук (доктора філософії) за спеціальністю 03.00.13 — фізіологія людини і тварин — ЛНУ ім. Івана Франка, Львів, 2018. 132 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова — К.: Авіцена, 2001. С.91.
5. Зінов'єва М.Л., Карпезо Н.О., Линчак О.В. Особливості поведінкових реакцій самок і самців щурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014. № 5. С.45-49.
6. Наугольник Л. Б. Психологія стресу: підручник. Львів: Львівський державний університет внутрішніх справ, 2015. 324 с.
7. Нетихайло Л.Н. Механізми розвитку і роль змін метаболічних процесів в легенях при гострому стресі: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 «Патологічна фізіологія». Одеса, 2000. 17 с.
8. Овчаренко О. Ю. Психологія стресу та стресових розладів: навч. посіб. Київ: Університет «Україна», 2023. 266 с.
9. Поведінкові реакції щурів при ентеробіозі / А. В. Савотченко та ін. Фізіол. журн. 2019, Т. 65, № 1. С. 20-25.
10. Пшиченко В.В., Чернов В.С. Вплив хронічного стресу на морфометричні показники пінеальних клітин щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2018. Вип. 4, Т. 2 (147). С.298-300.
11. Спосіб моделювання підвищеної чутливості щурів до хронічного стресу: пат. 127604 Україна. МПК G09B23/28 (2006.01) / Білець М.В., Омельченко О.Є., Весніна Л.Е., Мамонтова Т.В.; заявл. 19.03.2018; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15. 6 с.
12. Спосіб моделювання хронічного стресу у експериментальних тварин різних вікових груп: пат. на винахід 125623 Україна. МПК G09B23/28; опубл. 04.05.2022, Бюл. № 18. 5 с.
13. Oliver Sturman, Pierre-Luc Germain & Johannes Bohacek. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. The International Journal on the Biology of Stress. 2018. Vol. 21, No. 5. P. 443-452.

References

1. Antipova R.V., Komisova T.E., Sak A.E. Peculiarities of behavioral reactions of male rats in the "open field" test with dietary intake of fats of different origins. Biodiversity, ecology and experimental biology. 2020. Vol. 22, No. 1. P.9-20.

2. The influence of immobilization stress on the health of rats in the experiment / O. V. Nikolaeva et al. Current problems of transport medicine. 2017. Vol. 2. P. 145-148.
3. Grabovska S. V. Neurophysiological reactions to the action of low doses of chlorpyrifos in rats and their offspring. — Dissertation for the degree of candidate of biol. Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 03.00.13 — Human and Animal Physiology — Ivan Franko Lviv National University, Lviv, 2018. 132 p.
4. Preclinical studies of medicinal products (methodological recommendations) / edited by: Corresponding Member of the Academy of Medical Sciences of Ukraine O.V. Stefanova — Kyiv: Avicenna, 2001. P.91.
5. Zinoviev M.L., Karpezo N.O., Lynchak O.V. Peculiarities of behavioral reactions of female and male rats under subchronic exposure to 7-hydroxycoumarin. Modern problems of toxicology, food and chemical safety. 2014. No. 5. P.45-49.
6. Naugolnik L. B. Psychology of stress: textbook. Lviv: Lviv State University of Internal Affairs, 2015. 324 p.
7. Netykhaylo L. N. Mechanisms of development and the role of changes in metabolic processes in the lungs during acute stress: author's abstract of dissertation ... candidate of medical sciences: 14.03.04 "Pathological physiology". Odessa, 2000. 17 p.
8. Ovcharenko O. Yu. Psychology of stress and stress disorders: teaching aids. Kyiv: University "Ukraine", 2023. 266 p.
9. Behavioral reactions of rats in enterobiasis / A. V. Savotchenko et al. Physiological journal. 2019, Vol. 65, No. 1. P. 20-25.
10. Pshichenko V.V., Chernov V.S. The influence of chronic stress on morphometric indicators of pineal cells of rats. Bulletin of problems of biology and medicine. 2018. Issue 4, Vol. 2 (147). P.298-300.
11. Method of modeling increased sensitivity of rats to chronic stress: patent 127604 Ukraine. MPK G09B23/28 (2006.01) / Bilets M.V., Omelchenko O.E., Vesnina L.E., Mamontova T.V.; application 03/19/2018; publ. 08/10/2018, Bull. No. 15. 6 p.
12. Method of modeling chronic stress in experimental animals of different age groups: patent for invention 125623 Ukraine. IPC G09B23/28; published 04.05.2022, Bul. No. 18. 5 p.
13. Oliver Sturman, Pierre-Luc Germain & Johannes Bohacek. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. The International Journal on the Biology of Stress. 2018. Vol. 21, No. 5. P. 443-452.

*Вперше надійшла до редакції 28.12.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*