

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546155>

# Поведенческий фенотип мышей линии C57Bl/6, перенёсших буллинг в инфантильном возрасте

Д.М. Кузьмина, Н.А. Еремеева, Н.А. Щелчкова, И.В. Мухина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** По данным ЮНЕСКО за 2018 год, каждый третий школьник оказывается вовлечённым в травлю. Для изучения влияния социальных конфликтов на состояние нервной системы используется модель хронического социального стресса, разработанная К. Мичеком и коллегами, однако исследование последствий хронического социального стресса на животных препубертатного возраста не проводилось.

**Цель исследования** — изучить влияние хронического социального стресса в инфантильном возрасте на поведенческий фенотип мышей линии C57Bl/6 в раннем и отдалённом периодах.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись самцы мышей линии C57Bl/6 ( $n=48$ ). Для моделирования буллинга был выбран хронический социальный стресс в инфантильном возрасте, моделировавшийся с 20- по 29-й дни постнатального развития (ПР) по схеме «резидент–интродер». Мыши были разделены на две подгруппы для исследования ранних (31–35-й дни ПР, соответствующие инфантильному возрасту) и отдалённых (57–74-й дни ПР, соответствующие взрослому возрасту) последствий хронического социального стресса. Для поведенческого фенотипирования использовали следующие тесты: «Открытое поле», трёхкамерный тест Кроули, тест «Новый объект», условный рефлекс пассивного избегания, «Лабиринт Барнс».

**Результаты.** Моделирование хронического социального стресса в инфантильном возрасте (модель буллинга) у мышей приводило к изменению поведенческого фенотипа в инфантильном и взрослом возрасте. Поведенческий фенотип после перенесённого буллинга в инфантильном возрасте характеризовался повышенными социальной активностью и распознаванием, высокой тревожностью, сниженной двигательной и ориентировочно-исследовательской активностью, нарушением распознавания неживых объектов, но хорошими показателями обучения, рабочей и долговременной памяти. Во взрослом возрасте поведенческий фенотип мышей сохранял высокую тревожность, низкий уровень ориентировочно-исследовательской активности, хорошие показатели обучения и памяти, а также демонстрировал ухудшение социального распознавания в тесте Кроули при сохранности распознавания неживых объектов.

**Заключение.** Установлено, что при моделировании буллинга на мышах хронический социальный стресс в инфантильном возрасте вызывает нарушения поведенческого фенотипа как в инфантильном возрасте, так и при взрослении. Особенностью поведенческого фенотипа мышей после буллинга явилось повышение тревожности и социальной изолированности на фоне сохранения способности к обучению и памяти.

**Ключевые слова:** буллинг; социальное поражение; поведение; память; обучение.

## Как цитировать:

Кузьмина Д.М., Еремеева Н.А., Щелчкова Н.А., Мухина И.В. Поведенческий фенотип мышей линии C57Bl/6, перенёсших буллинг в инфантильном возрасте // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 353–367. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546155>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546155>

# Behavioral phenotype of C57Bl/6 mice that endured bullying during infant age period

Daria M. Kuzmina, Nina A. Ereemeeva, Natalia A. Schelchkova, Irina V. Mukhina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** According to UNESCO data for 2018, every third student is involved in bullying. To study the impact of social conflicts on the state of the nervous system the K. Michek model of chronic social stress was used, but the study of the effects of chronic social stress on prepubertal animals has not been conducted.

**THE AIM:** To analyze the effect of chronic stress in infant age period to the behavioral phenotype of C57Bl/6 mice in early and long-term periods.

**MATERIALS AND METHODS:** The objects of the study were male C57Bl/6 mice ( $n=48$ ). For bullying modeling we chose chronic social stress in infant age period from 20 to 29 postnatal day (P20–P29) according to the “resident–intruder” scheme. Mice were divided into two subgroups to study the early (P31–P35, infant age period) and long-term (P57–P74, adulthood) consequences of chronic social stress. For the behavioral phenotyping we used the following tests: “open field” test, three-chamber social test, object recognition test, passive avoidance task and Barnes maze.

**RESULTS:** Bullying modeling led to the changes in the behavioral phenotype both in infant age and in adulthood. The behavioral phenotype in infant age period was characterized by increased social activity and recognition, high anxiety, decreased locomotor and exploratory activity, impaired recognition of inanimate objects, but good characteristics of learning, working and long-term memory. In adulthood, the behavioral phenotype of mice retained high anxiety, low level of exploratory activity, good learning and memory characteristics, decline in social recognition in three-chamber test, while the recognition of inanimate objects was preserved at the same level.

**CONCLUSION:** Chronic social stress in infant age in a mouse model of bullying causes disruption of the behavioral phenotype in infant and adult age. Features of the behavioral phenotype of mice after bullying were an increase in anxiety and social isolation against the background of the ability to learn and good memory.

**Keywords:** bullying; social defeat; behavior; memory; learning.

## To cite this article:

Kuzmina DM, Ereemeeva NA, Schelchkova NA, Mukhina IV. Behavioral phenotype of C57Bl/6 mice that endured bullying during infant age period. *Genes & cells*. 2023;18(4):353–367. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc546155>

Received: 14.07.2023

Accepted: 07.10.2023

Published online: 26.10.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные наблюдения показывают, что в развитии ментальных расстройств факторы окружающей среды, такие как детская травма, играют наибольшую роль [1]. Проведённый в 2019 году метаанализ показал, что среди лиц до 18 лет, переживших какой-либо длительный стресс, депрессия встречается в 2,0–2,5 раза чаще, чем среди тех, кто не испытывал подобного стресса в раннем возрасте [2, 3]. К факторам риска в данном случае относятся сексуальное, эмоциональное и физическое насилие, в том числе домашнее насилие и смерть члена семьи [3].

По данным ЮНЕСКО за 2018 год, каждый третий школьник оказывается вовлечённым в травлю. Самый высокий процент детей и подростков, страдающих от травли, фиксируется в странах Африки (42,7–48,2%) и Ближнего Востока (41,1%), самый низкий — в Армении (3,5%), Швеции и Греции (5,5%). Для России этот показатель составляет 25,0% [4].

Буллинг (травлей) называют целенаправленное повторяющееся агрессивное поведение, характеризующееся дисбалансом сил между обидчиками (агрессорами) и жертвами. Кроме того, ключевыми элементами буллинга считаются физическая, вербальная или психологическая атака/запугивание; намерение вызвать страх и/или причинить вред жертве; повторение агрессивных действий для достижения желаемого эффекта [5]. Буллинг является одной из основных проблем школьной среды, поскольку влияет на физическое и психическое здоровье учащихся. Проявляться он может в виде физического, психологического (вербального), эмоционального и сексуального насилия [6].

Проблемы, вызываемые травлей, разделяют на три типа: проблемы с учёбой, проявляющиеся в детском и подростковом возрасте; проблемы со здоровьем, возникающие в тот же период; любые проблемы, возникающие во взрослом возрасте [2]. Жертвы травли страдают от тревожности, депрессии, головных и абдоминальных болей, проблем со сном, ночных кошмаров; их успеваемость снижается, наблюдаются хронические проблемы с посещаемостью. Долгосрочные последствия включают низкую самооценку, недостаток учебных достижений и сниженную психосоциальную адаптацию. Показано, что 20% убийств, связанных со школой, совершалось жертвами травли. Травля пагубно действует и на её зачинщиков [5, 7]: они плохо приспосабливаются к школьным условиям и демонстрируют сниженную успеваемость, чаще вступают в открытые конфронтации и прибегают к ношению оружия в школу. Вырастают, агрессоры демонстрируют антисоциальное поведение; жестокость по отношению к партнёрам; проблемы с трудоустройством; склонность к преступлениям, употреблению алкоголя и наркотиков. Важно отметить, что для обеих сторон травля также связана с проявлением суицидальных наклонностей [5].

Буллинг является эволюционным механизмом, позволяющим устанавливать иерархию в социальных группах [8]; сходство социальной организации у млекопитающих разных отрядов позволяет изучать социальные явления с помощью животных моделей; так, подобно людям, социальными являются грызуны — мыши и крысы, и на их физиологическое состояние способны влиять члены социальной группы, к которой они принадлежат [9]. Для изучения влияния социальных конфликтов, в частности буллинга, на состояние нервной системы используется модель хронического социального стресса, разработанная Клаусом Мичеком и коллегами и первоначально представлявшая собой тест на агрессию для крыс. Впоследствии модель стали использовать как метод моделирования депрессии у грызунов — крыс и мышей [10]. Модель широко используется для стрессирования взрослых самцов животных. В работе [11] проводили исследования на самцах мышей пубертатного возраста (35 дней) и показали эффективность данной парадигмы для моделирования депрессии, а в работе [12] — на взрослых самках. Однако исследование последствий хронического социального стресса на животных препубертатного возраста не проводилось.

**Цель исследования** — изучить влияние хронического социального стресса в инфантильном возрасте на поведенческий фенотип мышей линии C57Bl/6 в раннем и отдалённом периодах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объект исследования

Объектом исследования являлись самцы мышей линии C57Bl/6 ( $n=48$ ). Обращение с животными соответствовало руководству «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press)», межгосударственному стандарту ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Работа была одобрена локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Животные содержались в условиях SPF-вивария при температуре  $20\pm 2$  °C и влажности 60%, цикл свет/темнота составлял 12/12 ч, доступ к воде и пище был постоянным.

Дизайн исследования одобрен на заседании биоэтической комиссии Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 01 от 27.02.2023).

### Моделирование хронического социального стресса

С целью моделирования буллинга в эксперименте подбирали условия, характерные для данного феномена. В качестве основного фактора при выборе модели

выступало наличие ежедневного физического и психологического воздействия на испытуемого со стороны более агрессивного представителя того же сообщества. Исходя из этого была выбрана модель социального поражения по схеме «резидент–интродер» [13], предполагающая физическую и психологическую угрозу со стороны резидента, направленную на интродера, попавшего на чужую территорию. Помимо этого, данная модель удовлетворяет остальным критериям буллинга, так как её схема предполагает дисбаланс сил между агрессором и жертвой, намерение агрессора причинить вред жертве, повторение агрессивных действий. Испытуемых животных, выступавших в качестве интродеров, содержали в домашней клетке с матерью и однопомётниками до окончания периода моделирования. В качестве резидентов использовали самцов мышей линии C57Bl/6, достигших половозрелости. Резиденты содержались в индивидуальных клетках в течение 7 дней до начала моделирования.

Моделирование хронического социального стресса осуществляли с 20-й по 29-й дни постнатального развития интродеров. Ежедневно каждого интродера помещали в домашнюю клетку к выбранному резиденту так, чтобы в течение двух последовательно идущих дней пары «резидент–интродер» не повторялись. В течение первых 3 мин эксперимента контролировали наличие физического контакта между животными, во время которого более крупный и агрессивный резидент нападал на интродера. По прошествии 10 мин животных отделяли друг от друга прозрачной перфорированной пластиковой перегородкой, позволявшей видеть, слышать, чувствовать запах друг друга и контактировать за счёт вибрисс ещё в течение 30 мин.

Контроль эксперимента осуществляли путём тестирования животных интактной группы того же возраста и пола.

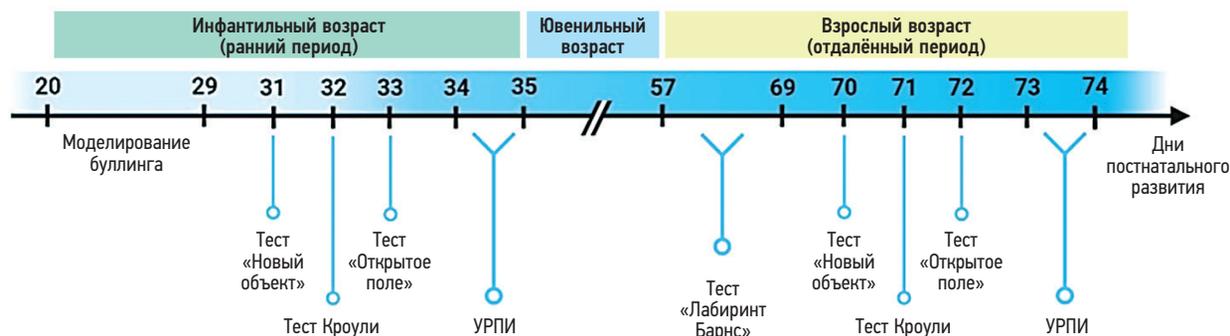
## Схема эксперимента

Схема эксперимента приведена на рис. 1. Для поведенческого фенотипирования экспериментальных и интактных животных разделили на две подгруппы: ранние

последствия исследовали в инфантильном возрасте, изучение отдалённых последствий хронического социального стресса проводили по достижении животными взрослого возраста. Поведенческие тесты были упорядочены во времени от наименее стрессогенных к наиболее стрессогенным: «Лабиринт Барнс», «Новый объект», тест Кроули, «Открытое поле», формирование условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Во всех тестах, кроме УРПИ, перемещения экспериментального животного фиксировали на камеру и анализировали с помощью программного обеспечения Smart Video Tracking System v. 3.0 (Panlab, Испания).

**Тест «Открытое поле».** Тест проводили в ярком свете в установке из непрозрачного пластика размером 45×45×40 см (Panlab, Испания). Животное в течение 5 мин исследовало арену, которая была разделена на 2 зоны (центр и периферия). Фиксировали перемещения животного, а также поведенческие акты, такие как груминг, замирание, вертикальные стойки, принюхивание.

**Исследование социального поведения в тесте Кроули.** Исследование проводили в приглушённом свете в установке, которая представляла собой бокс размерами 60×42×22 см, разделённый прозрачными перегородками с дверцами на три отсека (Panlab, Испания). Тестируемое животное имело возможность свободно перемещаться между отсеками на всех этапах. В крайних отсеках располагались проволочные цилиндры для размещения мышей. После ознакомления с установкой проводили этап тестирования социальной активности, для этого в левый цилиндр помещали животное, незнакомое исследуемому, того же пола и линии, правый цилиндр оставался пустым. На следующем этапе для изучения формирования социальной памяти в правый цилиндр помещали другое незнакомое животное, при этом животное в левом цилиндре считалось уже знакомым. Этапы тестирования длились по 5 мин, перерыв между этапами составлял 10 мин. Регистрировали время, проведённое экспериментальным животным во взаимодействии с животными в цилиндрах.



**Рис. 1.** Схема эксперимента по исследованию влияния хронического социального стресса в инфантильном возрасте на модели мышей линии C57Bl/6. УРПИ — условный рефлекс пассивного избегания.

**Fig. 1.** Experiment scheme of studying the effect of chronic social stress in infantile age period in the model of C57Bl/6 mice.

**Тест «Новый объект».** Тестирование проводили в установке «Открытое поле» (Panlab, Испания) в приглушённом свете. После этапа привыкания животное помещали в установку, где в течение 7 мин оно изучало два идентичных объекта. Спустя 1 ч на этапе тестирования один из объектов заменяли на новый, отличающийся по форме и цвету. Регистрировали общее время контактов тестируемого животного с каждым из объектов.

**Формирование условного рефлекса пассивного избегания.** Камера установки для исследования УРПИ (Panlab, Испания) состояла из ярко освещённого и тёмного отсеков с полом из металлических прутьев, разделённых гильотинной дверцей. На этапе обучения животное помещали в освещённый отсек, затем под влиянием «норкового рефлекса» мышь переходила в тёмный отсек и получала электрокожное раздражение через металлические прутья пола (50 Гц, 1,5 мА в течение 1 с). Через 24 ч на этапе тестирования животное вновь помещали в освещённый отсек и фиксировали латентный период перехода в тёмный отсек камеры. Подача электрокожного раздражения, положение дверцы между отсеками, а также время перехода из одного отсека в другой контролировали с помощью программы Shutavoid v. 1.8.03 (Panlab, Испания).

**Тест «Лабиринт Барнс».** Пространственную память мышей исследовали в установке «Лабиринт Барнс» (НПК «Открытая наука», Россия), представляющей собой платформу с 40 отверстиями, одно из которых ведёт в убежище, а остальные закрыты заглушками. Платформа ярко освещалась, тестирование сопровождалось белым шумом (70 Дб) для создания мотивации поиска убежища. Фаза обучения занимала 10 дней, в каждый из которых проводили по 2 сессии поиска убежища. После двухдневного перерыва на 13-й день эксперимента проводили тестирование формирования долговременной памяти, для чего убежище извлекали из установки и животному предлагали найти закрытое отверстие, где ранее был вход в убежище. На обоих этапах регистрировали количество ошибочных проверок закрытых отверстий и латентный период нахождения убежища.

## Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных, полученных в результате экспериментов, проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.3.1.471 (GraphPad, США). Использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с применением апостериорного критерия Тьюки для множественных попарных сравнений. При статистической обработке результатов теста «Лабиринт Барнс» на 13-й день эксперимента выполняли тест на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Поскольку в группах отсутствовало нормальное распределение, анализ различий между группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Результаты представлены

в виде средних и ошибок среднего ( $M \pm SEM$ ). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

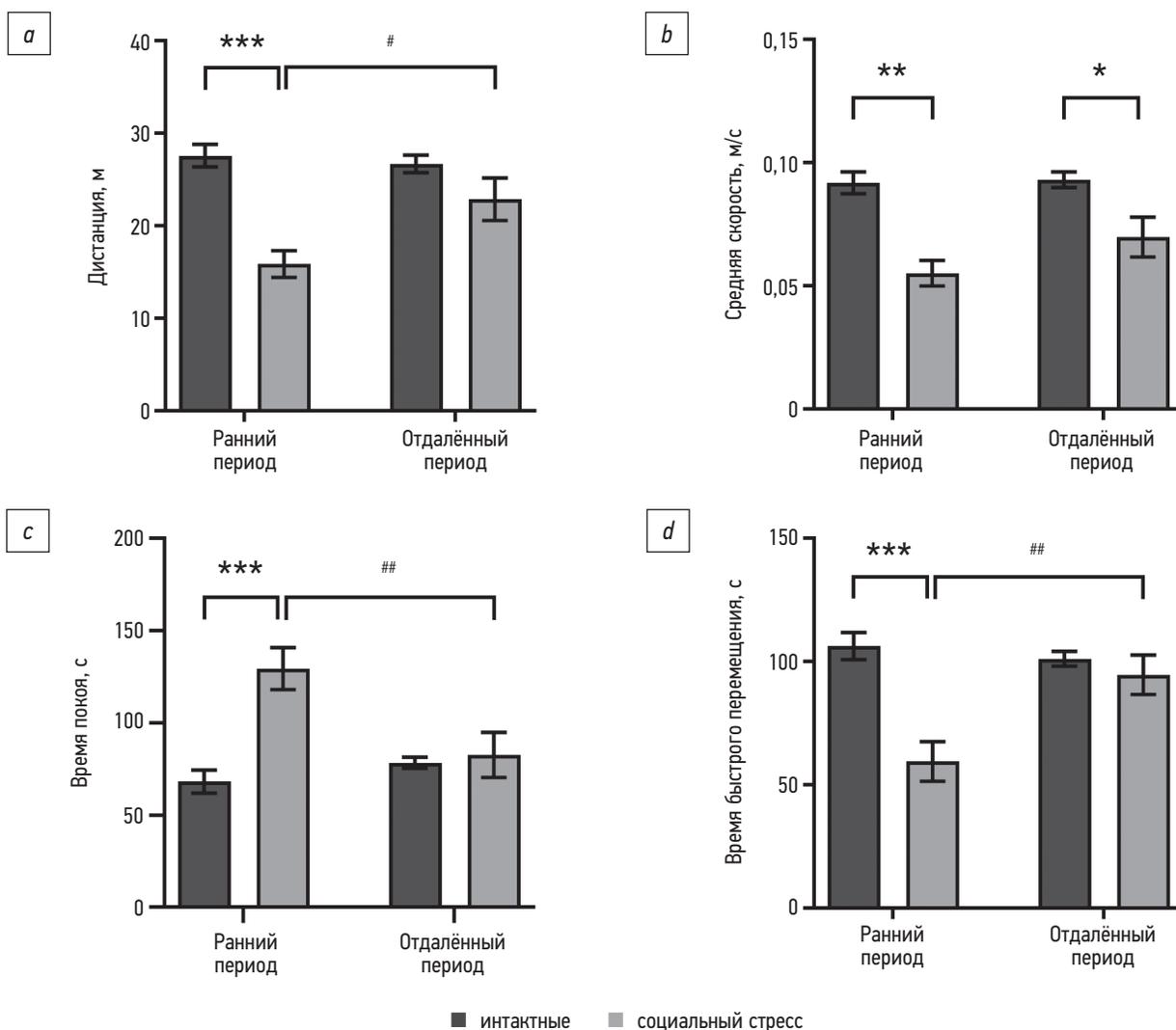
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исследование базовой активности в тесте «Открытое поле»

Исследование общей двигательной активности в тесте «Открытое поле» показало, что мыши линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса демонстрировали снижение двигательной активности в раннем периоде, что проявлялось в статистически значимом уменьшении общей дистанции, пройденной за 5 мин тестирования ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2, *a*), и средней скорости передвижения ( $p = 0,0001$ ) (рис. 2, *b*). При этом анализ характера перемещения животных в экспериментальной установке показал, что экспериментальные мыши больше времени находились на месте, чем перемещались с высокой скоростью: установлено статистически значимое увеличение времени покоя ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2, *c*) и снижение времени быстрого движения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2, *d*) при сравнении с интактной группой. В отдалённом периоде можно судить о возвращении уровня активности к норме: пройденная дистанция статистически значимо увеличилась по сравнению с показателями раннего периода ( $p = 0,0153$ ), средняя скорость движения была снижена по сравнению с интактной группой ( $p = 0,0213$ ), однако среднее значение имело тенденцию к увеличению относительно показателей раннего периода. Соотношение времени покоя и быстрого перемещения также вернулось к показателям интактной группы: длительность покоя статистически значимо снизилась ( $p = 0,0033$ ), а длительность быстрого движения — увеличилась ( $p = 0,0030$ ) по сравнению с показателями раннего периода.

Анализ количества входов и времени, проведённого в центре арены, показал, что мыши после социального стресса проявляли повышенную тревожность в раннем периоде: количество входов в центр арены (рис. 3, *a*) и время, проведённое в ярко освещённой зоне (рис. 3, *b*), статистически значимо снижены по сравнению с показателями интактной группы ( $p = 0,0012$  и  $p = 0,0001$  соответственно). При этом в отдалённом периоде количество выходов в центр арены статистически значимо увеличилось ( $p = 0,0007$ ), но общее время, проведённое в центре, оставалось достоверно меньше данного показателя интактной группы ( $p = 0,0062$ ). Следовательно, экспериментальные животные во взрослом возрасте продолжали демонстрировать тревожное состояние, так как их выходы в центр арены становились более многочисленными, но непродолжительными.

Состояние повышенной тревожности подтверждалось и результатами анализа суммарной длительности



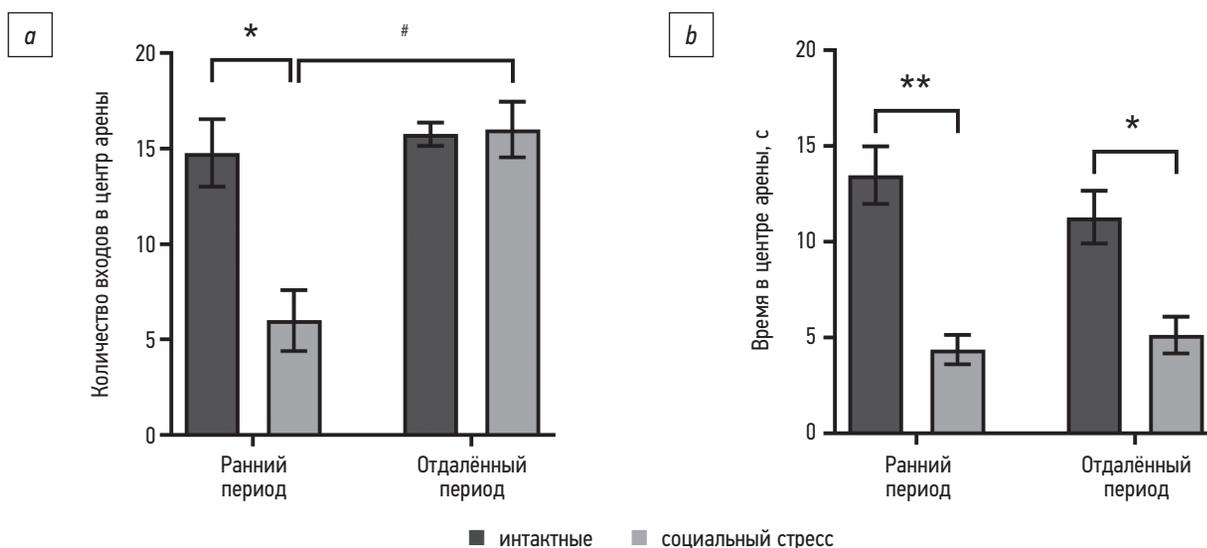
**Рис. 2.** Общая двигательная активность мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте в тесте «Открытое поле»: *a* — дистанция, пройденная животным за время теста; *b* — средняя скорость; *c* — общее время покоя; *d* — общее время быстрого перемещения; \*, \*\*, \*\*\* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$  соответственно); #, ## статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно).

**Fig. 2.** The general motor activity of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period in the “open field” test: *a* — distance during the test; *b* — mean speed; *c* — resting time; *d* — fast movement time; \*, \*\*, \*\*\* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.0001$  respectively), #, ## a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$  respectively).

актов груминга и замириания. В раннем периоде после стресса животные инфантильного возраста демонстрировали статистически значимое увеличение времени груминга ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4, *a*) и суммарной длительности замираний ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4, *b*). В отдалённом периоде время, затрачиваемое на груминг взрослыми мышами, статистически значимо снижалось по сравнению с инфантильным возрастом ( $p < 0,0001$ ) и приближалось к значениям интактной группы. В то же время суммарная длительность реакции замириания во взрослом возрасте также статистически значимо снижалась по сравнению с ранним периодом ( $p < 0,0001$ ), но сохраняла тенденцию к увеличению по сравнению с животными интактной группы. Следовательно, эти данные коррелируют

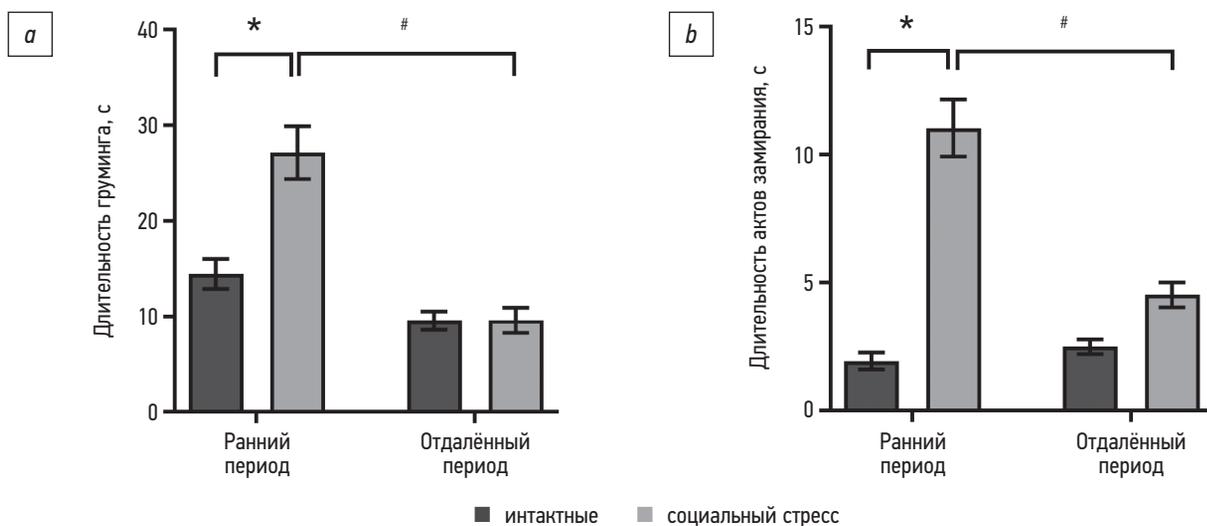
с показателями нахождения в центре арены: тревожность экспериментальных животных снижалась к отдалённому периоду, но не достигала уровня нормы.

Анализ исследовательской активности в тесте «Открытое поле» показал статистически значимое уменьшение количества вертикальных стоек ( $p = 0,0035$ ) (рис. 5, *a*) и актов принюхивания ( $p < 0,0001$ ) (рис. 5, *b*) в раннем периоде после моделирования буллинга. В отдалённом периоде наблюдалась незначительная тенденция к увеличению количества вертикальных стоек, но среднее значение оставалось сниженным по отношению к показателю интактной группы. Количество актов принюхивания статистически значимо выросло по сравнению с ранним периодом ( $p = 0,0005$ ), однако при этом среднее



**Рис. 3.** Количество входов в центр арены (а) и время, проведённое в центре арены (б), в тесте «Открытое поле» у мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте; \*, \*\* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответственно); # статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 3.** The number of entries to the center (a) and time in the center of arena (b) in the “open field” test of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period; \*, \*\* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$  respectively); # a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0.001$ ).



**Рис. 4.** Суммарная длительность актов груминга (а) и актов замирания (б) в тесте «Открытое поле» мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте; \* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,0001$ ); # статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,0001$ ).

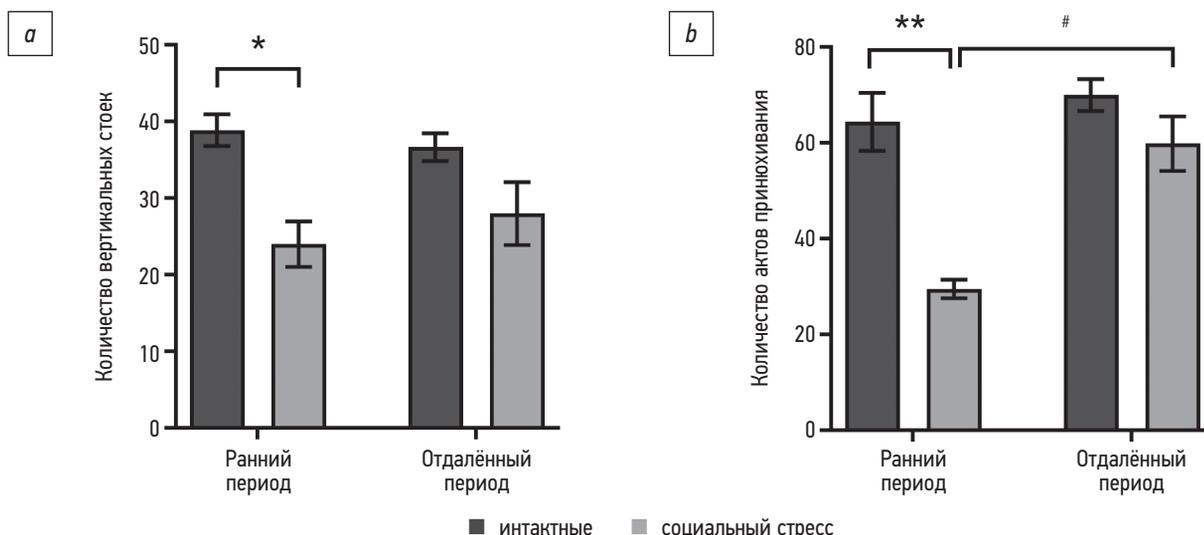
**Fig. 4.** Total duration of grooming (a) and freezing reaction (b) arena in the “open field” test of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period; \* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.0001$ ); # a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0.0001$ ).

значение по данному показателю осталось ниже, чем контрольное.

### Исследование социального поведения в тесте Кроули

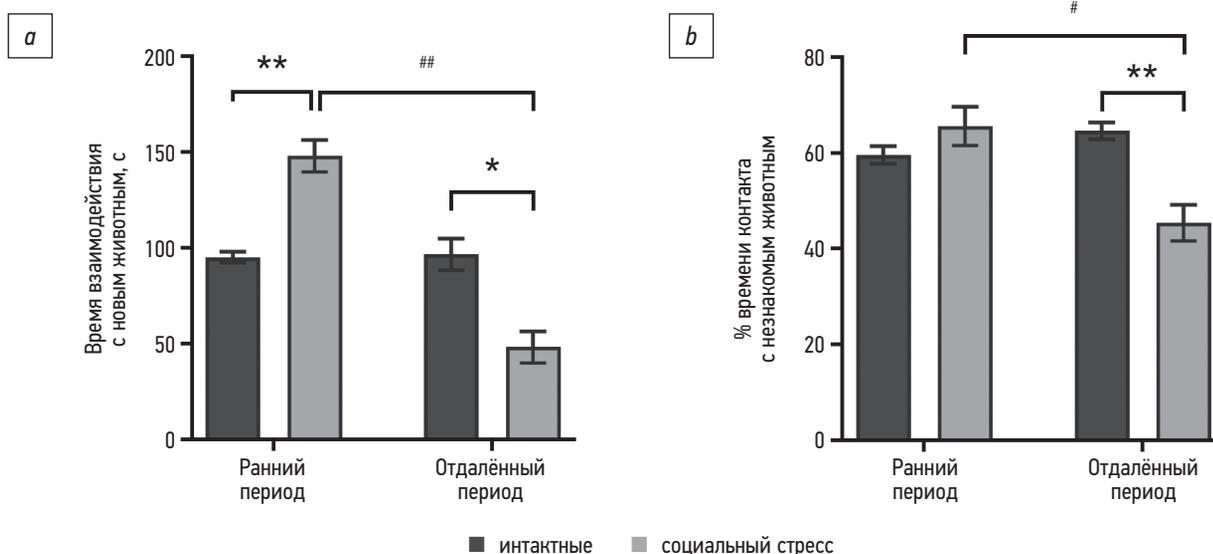
При исследовании социальной активности в тесте Кроули, во время которого тестируемому животному предъявлялось незнакомое животное, мыши после

моделирования хронического социального стресса в раннем периоде демонстрировали статистически значимое увеличение времени взаимодействия с новым животным ( $p < 0,0001$ ) (рис. 6, а). Однако в отдалённом периоде данный показатель критически снижался ( $p < 0,0001$ ) и становился статистически значимо ниже времени, проведённого с незнакомым животным мышами интактной группы ( $p = 0,0001$ ).



**Рис. 5.** Общее количество вертикальных стоек (*a*) и паттернов принюхивания (*b*) в тесте «Открытое поле» мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте; \*, \*\* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,0001$  соответственно); # статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 5.** Total number of rearings (*a*) and sniffing patterns (*b*) in the “open field” test of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period; \*, \*\* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.01$ ;  $p < 0.0001$  respectively), # a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0.001$ ).



**Рис. 6.** Исследование социального поведения мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте: *a* — социальная активность, *b* — социальная память; \*, \*\* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$  соответственно), #, ## статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ).

**Fig. 6.** The study of social behavior of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period: *a* — social activity, *b* — social memory; \*, \*\* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.0001$  respectively), #, ## a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.0001$  respectively).

Для анализа социальной памяти предъявляли уже знакомое и новое животное, а затем оценивали процент времени, проведённого в контакте с новым животным (здесь 100% — суммарное время взаимодействия со знакомым и новым животным). Мыши экспериментальной группы в раннем периоде не демонстрировали нарушений социальной памяти, однако исследование

данного показателя в отдалённом периоде показало, что у животных после хронического социального стресса статистически значимо снижалось время, проведённое во взаимодействии с новым животным, как по сравнению с интактной группой, так и по сравнению с показателем раннего периода для экспериментальной группы ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,0001$  соответственно) (рис. 6, *b*).

## Исследование кратковременной памяти в тесте «Новый объект»

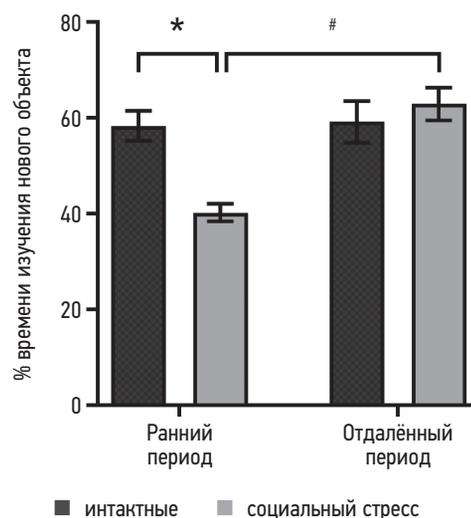
Анализ результатов теста «Новый объект» показал, что в раннем периоде процент времени, проведённого за изучением нового объекта, статистически значимо снижался для животных после моделирования буллинга ( $p=0,0020$ ) (рис. 7) (здесь 100% — суммарное время изучения двух объектов), из чего можно сделать заключение о нарушении распознавания неживых объектов у испытуемых животных инфантильного возраста. Однако в отдалённом периоде этот показатель статистически значимо увеличивался по сравнению с ранним периодом ( $p < 0,0001$ ) и достигал уровня данного параметра для интактных животных.

## Формирование условного рефлекса пассивного избегания

Исследование рабочей памяти при формировании условного рефлекса пассивного избегания после моделирования хронического социального стресса в раннем периоде показало тенденцию к увеличению латентного периода перехода в тёмный отсек по сравнению с интактной группой (рис. 8). Высокие показатели рабочей памяти сохранялись и в отдалённом периоде, статистически значимых отличий от интактной группы также не выявлено.

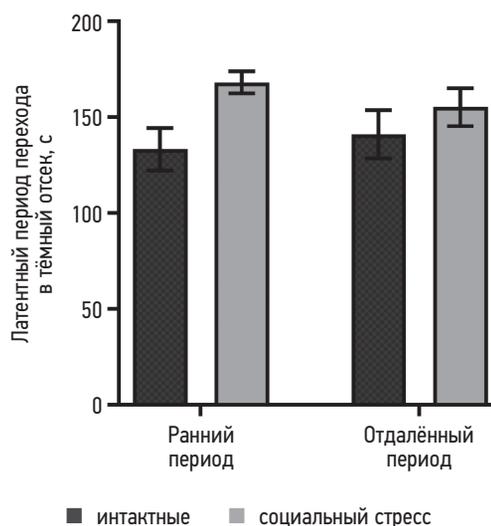
## Исследование пространственной памяти в лабиринте Барнс

Исследование пространственной памяти в лабиринте Барнс проводили только во взрослом возрасте. Оно выявило изменения процесса обучения животных после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте. При анализе количества ошибок, совершённых животными путём проверки закрытых отверстий, было показано, что в первый и второй дни мыши экспериментальной группы сохраняли тенденцию к большему количеству ошибок по сравнению с интактными животными (рис. 9, а). Однако в последующие дни количество ошибок животных после хронического социального стресса резко снизилось и на 7-й день стало меньшим, чем у животных интактной группы. В то же время анализ латентного периода нахождения убежища на этапе обучения показал, что если в первые три дня обучения данный показатель был одинаковым для животных обеих групп, то в 4–6-й дни для экспериментальных животных он стал статистически значимо меньшим, чем для мышей интактной группы ( $p=0,0005$ ) (рис. 9, б). В 7–10-й дни статистически значимых различий не наблюдалось, однако животные группы социального стресса сохраняли тенденцию к быстрому нахождению убежища. Таким образом, животные экспериментальной группы достигли минимального времени поиска убежища уже к 4–6-му дню эксперимента, тогда



**Рис. 7.** Исследование памяти мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте в тесте «Новый объект»; \* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,01$ ); # статистически значимое различие между значениями группы социального стресса в раннем и отдалённом периодах ( $p < 0,0001$ ).

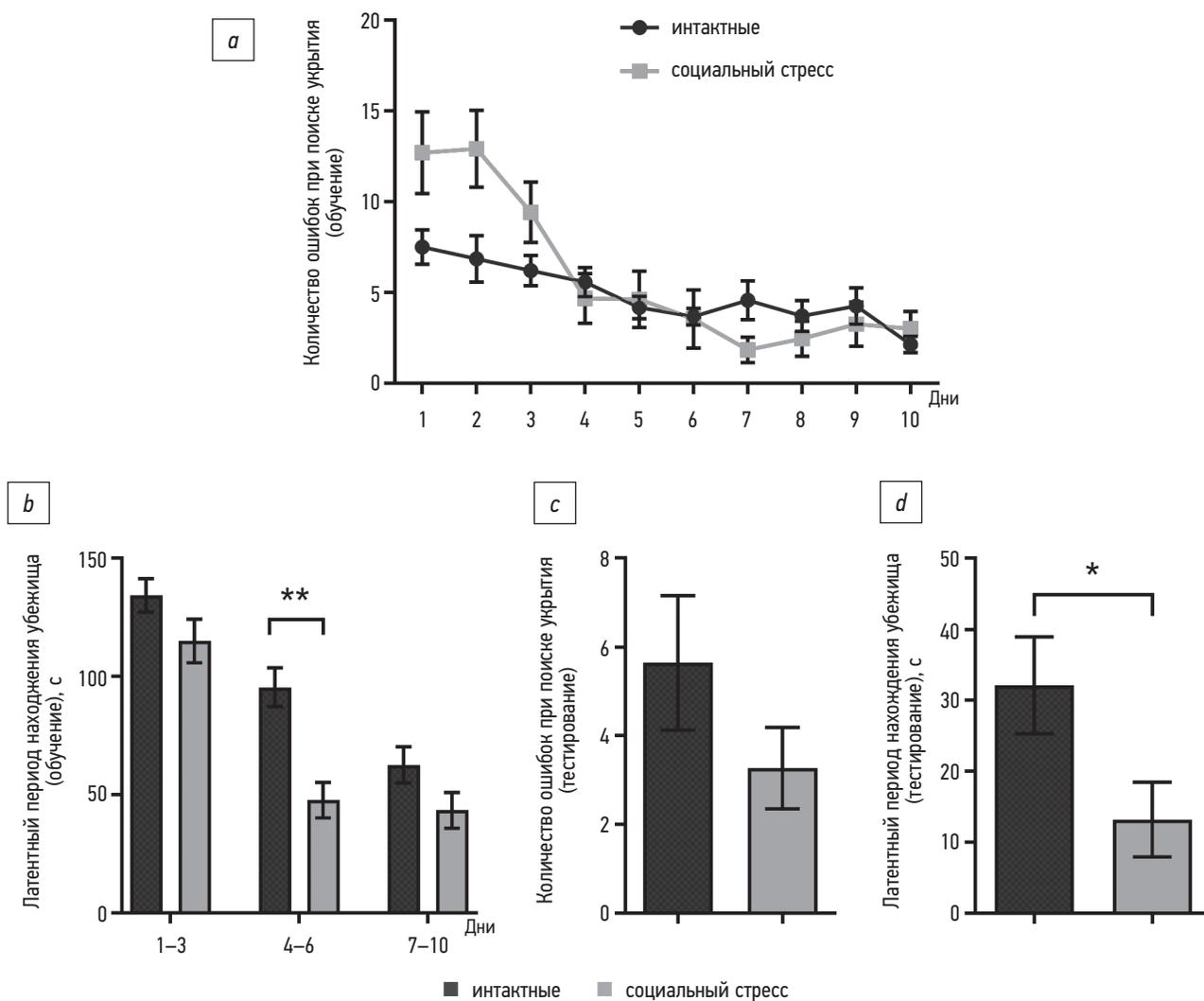
**Fig. 7.** The study of memory of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period in object recognition test; \* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0,01$ ); # a statistically significant difference between the values of social stress group in the early and the remote periods ( $p < 0,0001$ ).



**Рис. 8.** Исследование долговременной памяти мышей линии C57Bl/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте при формировании условного рефлекса пассивного избегания.

**Fig. 8.** The study of long-term memory of C57Bl/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period during passive avoidance task.

как интактные животные демонстрировали постепенное снижение данного показателя и не достигли значений экспериментальной группы даже к 7–10-му дню.



**Рис. 9.** Исследование пространственного ориентирования мышей линии C57BL/6 после моделирования хронического социального стресса в инфантильном возрасте в тесте «Лабиринт Барнс»: *a* — количество ошибок при поиске убежища на этапе обучения; *b* — латентный период нахождения убежища на этапе обучения; *c* — количество ошибок при поиске убежища на этапе тестирования формирования долговременной памяти; *d* — латентный период нахождения убежища на этапе тестирования формирования долговременной памяти; \*, \*\* статистически значимое отличие от значений интактной группы ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  соответственно).

**Fig. 9.** The study of the spatial awareness of C57BL/6 mice after the modeling of chronic social stress in infantile age period in Barnes maze: *a* — number of errors of finding the escape tunnel during the learning; *b* — the latent period of finding the escape tunnel during the learning; *c* — number of errors of finding the escape tunnel during the test of the long-term memory formation; *d* — the latent period of finding the escape tunnel during the test of the long-term memory formation; \*, \*\* a statistically significant difference from the values of intact group ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.001$  respectively).

Исследование формирования долговременной пространственной памяти на этапе тестирования показало, что животные после моделирования хронического социального стресса проявляли тенденцию к снижению количества совершённых ошибок при поиске местоположения убежища, но статистически значимых различий не выявлено (рис. 9, *c*). Однако анализ латентного периода нахождения местоположения убежища показал, что животные экспериментальной группы статистически значимо меньше времени тратили на поиск убежища по сравнению с мышами интактной группы ( $p = 0,0386$ ) (рис. 9, *d*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление полученных нами результатов исследования общей активности в тесте «Открытое поле» с исследованиями других научных групп, проводимыми на половозрелых животных, выявило различие в поведении с реакцией на социальный стресс взрослых животных. Моделирование хронического социального стресса на взрослых животных не вызывало нарушений общей двигательной активности, однако формировало тревожность, выражавшуюся в уменьшении времени, проведённого в центре арены «Открытого поля» [14].

В то же время животные, подвергнутые социальному стрессу в инфантильном возрасте, не демонстрировали уменьшения пройденной дистанции [15]. Следовательно, можно сделать заключение: данная модель стресса на животных инфантильного возраста вызывает больший эффект, оказывающий влияние и на общую двигательную активность, и на развитие тревожного состояния, что подтверждается аналогичными исследованиями, проведёнными на крысах в инфантильном возрасте [16]. Можно предположить, что это вызывает нарушения в возрастном балансе нейромедиаторов, и данный факт обосновывает депрессивно-подобное поведение животных, вызванное дисфункцией дофаминергической системы [17], а также изменением соотношения глутаматных рецепторов, что ведёт к нарушению глутаматергической пластичности [18]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, показавших, что для детей, подвергавшихся травле со стороны сверстников, характерны такие синдромы, как депрессия и повышенная тревожность [19].

Полученные результаты исследования социального поведения в тесте Кроули вызывают интерес. В отличие от реакции взрослых животных на хронический социальный стресс в виде снижения социальной активности [17, 20] у мышат инфантильного возраста нами было выявлено, наоборот, повышение социальной активности с последующим её снижением только в отдалённом периоде, т.е. во взрослом возрасте. Вероятно, что выявленная нами в раннем периоде реакция была связана со спецификой теста Кроули, в котором незнакомое животное, посаженное для тестирования испытуемого животного, находилось внутри защищающего от контакта проволочного цилиндра и таким образом физическое взаимодействие с испытуемым было ограничено. В результате испытуемые инфантильные животные, которым не угрожал физический контакт с незнакомым животным, после перенесённого хронического социального стресса проявляли ещё больший социальный интерес, чем животные контрольной группы. Повышенная социальная активность в этих условиях может быть показателем нарушения эмоционального поведения мышей инфантильного возраста [21], которое также было показано в исследованиях детей, подвергающихся травле [22, 23]. Во взрослом возрасте наблюдается обратная ситуация: социальная активность мышей, перенёвших стресс, снижается, однако это коррелирует с экспериментальными данными, полученными на взрослых мышах [24], а также с клиническими данными, подтверждающими, что для жертв буллинга характерно снижение социальной активности и социальное избегание [25].

Исследование социальной памяти и распознавания неживых объектов выявило различия. Если социальное распознавание живого объекта нарушалось только в отдалённом периоде после моделирования буллинга, т.е. во взрослом возрасте, тогда как в инфантильном

возрасте социальный стресс не влиял на данный показатель, то объектное распознавание, наоборот, страдало в раннем периоде, а в отдалённом возвращалось к норме. Различие в периодах нарушения распознавания живых и неживых объектов может быть обусловлено тем, что дисбаланс работы теменной и височных долей головного мозга [26] происходит именно в инфантильном возрасте, но в отсутствие дальнейшего стресса восстанавливается до показателей нормы, тогда как функции префронтальной коры и миндалин, более задействованных в социальном распознавании [27, 28], остаются нарушенными и во взрослом возрасте. Помимо этого, полученные данные о нарушении распознавания объектов в раннем периоде коррелируют с выявленным дефицитом внимания у детей, подвергшихся травле [29, 30].

Интересным является также выявленное отсутствие негативного действия социального стресса в инфантильном возрасте на рабочую память. Мыши в раннем периоде после моделирования буллинга демонстрировали даже улучшение рабочей памяти при формировании УРПИ, что коррелирует с полученными ранее фактами о взрослых животных, подвергающихся хроническому социальному стрессу [31]. В отдалённом периоде, т.е. уже во взрослом возрасте, мыши, перенёвшие в наших экспериментах социальный стресс, имели показатели рабочей памяти, не отличающиеся от интактных.

Результаты исследования обучения и формирования долговременной памяти в лабиринте Барнс коррелируют с вышеизложенными данными об улучшении рабочей памяти мышей, перенёвших хронический социальный стресс. Полученные нами результаты статистически значимо более эффективного обучения животных после хронического социального стресса в инфантильном возрасте демонстрируют улучшение гиппокамп-зависимых функций работы головного мозга [32, 33], а снижение латентного периода поиска входа в убежище через 72 ч после заключительного дня обучения дополняет описанные выше данные об улучшении памяти у мышей — жертв буллинга — при выработке условных рефлексов. Интересно, что в исследовании исполнительных функций детей — жертв буллинга — показано ухудшение так называемых горячих исполнительных функций (принятие решений при высокой эмоциональной вовлечённости) и улучшение «холодных» исполнительных функций, когда принятие решений не сопровождается эмоциональным фоном [30]. Аналогичным образом можно объяснить полученное нами увеличение количества ошибок в первые два дня обучения в лабиринте Барнс, когда стрессогенные условия эксперимента создавали эмоциональный фон для принятия решений животным. Однако в последующие дни, когда условия эксперимента перестали быть новыми, количество ошибок снизилось и обучение экспериментальных животных стало даже более продуктивным, чем у животных интактной группы.

Дефицит памяти у жертв буллинга связывают с депрессивными симптомами, сопровождающимися повышенным уровнем кортизола [29]. Социологические данные исследований феномена буллинга в школе говорят о снижении успеваемости у жертв буллинга, однако этот факт связан скорее с нежеланием таких детей выделяться и привлекать к себе лишнее внимание, нежели с ухудшением памяти и снижением обучаемости [34]. Наши данные об улучшении обучаемости и долговременной памяти, полученные на животных, могут говорить о пластичности в работе гиппокампа вне социальных рамок, отсутствие которых отличает условия эксперимента от реальных условий жизни детей — жертв буллинга. Механизмы формирования условных рефлексов и процессов обучения лежат в основе поведения, направленного на выживание в условиях хронического стресса, а данные, свидетельствующие об улучшении показателей животных после моделирования буллинга, дают базу для дальнейших исследований клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе данного явления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический социальный стресс как модель буллинга в инфантильном возрасте у мышей привел к повышенной тревожности в раннем и в отдалённом периодах, в то же время нарушенная рефлекторная локоторная активность восстанавливалась во взрослом возрасте. Социальная активность, повышенная в раннем периоде, снижалась при взрослении. Распознавание неживых объектов нарушалось в инфантильном возрасте и восстанавливалось во взрослом, а социальное распознавание, наоборот, оставалось в пределах нормы в раннем периоде и снижалось в отдалённом. Формирование условных рефлексов находилось на уровне выше нормы как в инфантильном, так и во взрослом возрасте, а показатели обучаемости и долговременной пространственной памяти превосходили показатели животных интактной группы.

Таким образом, хронический социальный стресс в инфантильном возрасте вызывает нарушения общей и когнитивной активности, отдельные изменения

сохраняются до наступления взрослого возраста. Особенностью поведенческого фенотипа мышей после буллинга явилось повышение тревожности и социальной изолированности на фоне сохранения способности к обучению и памяти.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Публикация выполнена в рамках государственного задания № 121030100282-6.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Д.М. Кузьмина — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста; Н.А. Еремеева — проведение исследования, обзор литературы, редактирование текста статьи; Н.А. Щелчкова — руководство проведением исследования, редактирование текста статьи; И.В. Мухина — разработка концепции, утверждение окончательного варианта. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This publication implemented as part of the state task N 121030100282-6.

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

**Authors' contribution.** D.M. Kuzmina — conceptualization, investigation, writing the text and editing the article; N.A. Eremeeva — investigation, analysis of literary sources, editing the article; N.A. Schelchkova — project administration, editing the article; I.V. Mukhina — conceptualization, the final version of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alexandre C., Di Lodovico L., Szoke A., Schürhoff F. Défaite sociale et schizophrénie: hypothèses, arguments, mécanismes // *Encephale*. 2021. Vol. 47, N 3. P. 238–245. doi: 10.1016/j.encep.2020.07.005
- Armitage R. Bullying in children: impact on child health // *BMJ Paediatr Open*. 2021. Vol. 5, N 1. P. e000939. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000939
- LeMoult J., Humphreys K. L., Tracy A., et al. Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020. Vol. 59, N 7. P. 842–855. doi: 10.1016/j.jaac.2019.10.011
- Дашук К.В., Дашук И.Н. Принципы социально-педагогической организации групп поддержки жертв школьного буллинга // *Наука и школа*. 2019. Т. 2. С. 190–197.
- Shetgiri R. Bullying and victimization among children // *Adv Pediatr*. 2013. Vol. 60, N 1. P. 33–51. doi: 10.1016/j.yapd.2013.04.004
- Arhuis-Inca W., Ipanaque-Zapata M., Bazalar-Palacios J., et al. Violence at school and bullying in school environments in Peru: analysis of a virtual platform // *Front Psychol*. 2021. Vol. 11, N 543991. doi: 10.3389/fpsyg.2020.543991

7. Fisher K., Cassidy B., Mitchell A.M. Bullying: effects on school-aged children, screening tools, and referral sources // *J Community Health Nurs.* 2017. Vol. 34, N 4. P. 171–179. doi: 10.1080/07370016.2017.1369801
8. Wolke D., Lereya S.T. Long-term effects of bullying // *Arch Dis Child.* 2015. Vol. 100, N 9. P. 879–885. doi: 10.1136/archdischild-2014-306667
9. Carnevali L., Montano N., Tobaldini E., et al. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies // *Neurosci Biobehav Rev.* 2020. Vol. 111. P. 12–18. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.011
10. Ferle V., Repouskou A., Aspiotis G., et al. Synergistic effects of early life mild adversity and chronic social defeat on rat brain microglia and cytokines // *Physiol Behav.* 2020. Vol. 215. P. 112791. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112791
11. Iñiguez S.D., Riggs L.M., Nieto S.J., et al. L. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice // *Stress.* 2014. Vol. 17, N 3. P. 247–255. doi: 10.3109/10253890.2014.910650
12. Warren B.L., Mazei-Robison M.S., Robison A.J., Iñiguez S.D. Can I get a witness? Using vicarious defeat stress to study mood-related illnesses in traditionally understudied populations // *Biol Psychiatry.* 2020. Vol. 88, N 5. P. 381–391. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.004
13. Patel D., Anilkumar S., Chattarji S., Buwalda B. Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus // *Behav Brain Res.* 2018. Vol. 347. P. 314–324. doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.034
14. Kinsey S.G., Bailey M.T., Sheridan J.F., et al. Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice // *Brain Behav Immun.* 2007. Vol. 21, N 4. P. 458–466. doi: 10.1016/j.bbi.2006.11.001
15. Matsumoto K., Takata K., Yamada D., et al. Juvenile social defeat stress exposure favors in later onset of irritable bowel syndrome-like symptoms in male mice // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 16276. doi: 10.1038/s41598-021-95916-5
16. Mancini G.F., Marchetta E., Pignani I., et al. Social defeat stress during early adolescence confers resilience against a single episode of prolonged stress in adult rats // *Cells.* 2021. Vol. 10, N 2. P. 360. doi: 10.3390/cells10020360
17. Zhao T., Gao X.L., Huang G.B. Effects of chronic social defeat stress on behavior and dopamine receptors in adolescent mice with 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex // *Front Behav Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 731373. doi: 10.3389/fnbeh.2021.731373
18. Hanson J.L., Williams A.V., Bangasser D.A., Peña C.J. Impact of early life stress on reward circuit function and regulation // *Front Psychiatry.* 2021. Vol. 12. P. 744690. doi: 10.3389/fpsy.2021.744690
19. Moore S.E., Norman R.E., Suetani S., et al. Consequences of bullying victimization in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis // *World J Psychiatry.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 60–76. doi: 10.5498/wjpv.7.1.60
20. Liu Y., Deng S.L., Li L.X., et al. A circuit from dorsal hippocampal CA3 to paravox nucleus mediates chronic social defeat stress-induced deficits in preference for social novelty // *Sci Adv.* 2022. Vol. 8, N 8. P. eabe8828. doi: 10.1126/sciadv.abe8828
21. Dere E., Ronnenberg A., Tampe B., et al. Cognitive, emotional and social phenotyping of mice in an observer-independent setting // *Neurobiol Learn Mem.* 2018. Vol. 150. P. 136–150. doi: 10.1016/j.nlm.2018.02.023
22. Franzen M., de Jong P.J., Veling W. Victims of bullying: emotion recognition and understanding // *Front Psychol.* 2021. Vol. 12. P. 729835. doi: 10.3389/fpsyg.2021.729835
23. Poon K. Understanding risk-taking behavior in bullies, victims, and bully victims using cognitive-and emotion-focused approaches // *Front Psychol.* 2016. Vol. 7. P. 1838. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01838
24. Hollis F., Kabbaj M. Social defeat as an animal model for depression // *ILAR J.* 2014. Vol. 55, N 2. P. 221–232. doi: 10.1093/ilar/ilu002
25. Guy A., Lee K., Wolke D. Comparisons between adolescent bullies, victims, and bully-victims on perceived popularity, social impact, and social preference // *Front Psychiatry.* 2019. Vol. 10. P. 868. doi: 10.3389/fpsy.2019.00868
26. Jonides J., Lewis R.L., Nee D.E., et al. The mind and brain of short-term memory // *Annu Rev Psychol.* 2008. Vol. 59. P. 193–224. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093615
27. Russo S.J., Murrough J.W., Han M.H., et al. Neurobiology of resilience // *Nat Neurosci.* 2012. Vol. 15, N 11. P. 1475–1484. doi: 10.1038/nn.3234
28. Denninger J.K., Smith B.M., Kirby E.D. Novel object recognition and object location behavioral testing in mice on a budget // *J Vis Exp.* 2018. N 141. P. e58593. doi: 10.3791/58593
29. Vaillancourt T., Duku E., Becker S., et al. Peer victimization, depressive symptoms, and high salivary cortisol predict poorer memory in children // *Brain Cogn.* 2011. Vol. 77, N 2. P. 191–199. doi: 10.1016/j.bandc.2011.06.012
30. Medeiros W., Torro-Alves N., Malloy-Diniz L.F., Minervino C.M. Executive functions in children who experience bullying situations // *Front Psychol.* 2016. Vol. 7. P. 1197. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01197
31. Lagace D.C., Donovan M.H., DeCarolis N.A., et al. J. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. Vol. 107, N 9. P. 4436–4441. doi: 10.1073/pnas.0910072107
32. Chen Sh., He L., Huang A.J.Y., et al. A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory // *Nature.* 2020. Vol. 586, N 7828. P. 270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2771-1
33. Blaser R., Heyser C. Spontaneous object recognition: a promising approach to the comparative study of memory // *Front Behav Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 183. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00183
34. Young-Jones A., Fursa S., Byrket J.S., Sly J.S. Bullying affects more than feelings: the long-term implications of victimization on academic motivation in higher education // *Social Psychol Educ.* 2015. Vol. 18, N 1. P. 185–200. doi: 10.1007/s11218-014-9287-1

## REFERENCES

1. Alexandre C, Di Lodovico L, Szöke A, Schürhoff F. Défaite sociale et schizophrénie: hypothèses, arguments, mécanismes. *Encephale.* 2021;47(3):238–245. doi: 10.1016/j.encep.2020.07.005
2. Armitage R. Bullying in children: impact on child health. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e000939. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000939

3. LeMoult J, Humphreys KL, Tracy A, et al. Meta-analysis: exposure to early life stress and risk for depression in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(7):842–855. doi: 10.1016/j.jaac.2019.10.011
4. Dashuk CV, Dashuk IN. Principles of social and pedagogical organization of support groups of victims of school bullying. *Science and School*. 2019(2):190–197. (In Russ).
5. Shetgiri R. Bullying and victimization among children. *Adv Pediatr*. 2013;60(1):33–51. doi: 10.1016/j.yapd.2013.04.004
6. Arhuis-Inca W, Ipanaqué-Zapata M, Bazalar-Palacios J, et al. Violence at school and bullying in school environments in Peru: analysis of a virtual platform. *Front Psychol*. 2021;11:543991. doi: 10.3389/fpsyg.2020.543991
7. Fisher K, Cassidy B, Mitchell AM. Bullying: effects on school-aged children, screening tools, and referral sources. *J Community Health Nurs*. 2017;34(4):171–179. doi: 10.1080/07370016.2017.1369801
8. Wolke D, Lereya ST. Long-term effects of bullying. *Arch Dis Child*. 2015;100(9):879–885. doi: 10.1136/archdischild-2014-306667
9. Carnevali L, Montano N, Tobaldini E, et al. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;111:12–18. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.011
10. Ferle V, Repouskou A, Aspiotis G, et al. Synergistic effects of early life mild adversity and chronic social defeat on rat brain microglia and cytokines. *Physiol Behav*. 2020;215:112791. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112791
11. Iñiguez SD, Riggs LM, Nieto SJ, et al. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress*. 2014;17(3):247–255. doi: 10.3109/10253890.2014.910650
12. Warren BL, Mazei-Robison MS, Robison AJ, Iñiguez SD. Can I get a witness? Using vicarious defeat stress to study mood-related illnesses in traditionally understudied populations. *Biol Psychiatry*. 2020;88(5):381–391. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.004
13. Patel D, Anilkumar S, Chattarji S, Buwalda B. Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus. *Behav Brain Res*. 2018;347:314–324. doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.034
14. Kinsey SG, Bailey MT, Sheridan JF, et al. Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain Behav Immun*. 2007;21(4):458–466. doi: 10.1016/j.bbi.2006.11.001
15. Matsumoto K, Takata K, Yamada D, et al. Juvenile social defeat stress exposure favors in later onset of irritable bowel syndrome-like symptoms in male mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):16276. doi: 10.1038/s41598-021-95916-5
16. Mancini GF, Marchetta E, Pignani I, et al. Social defeat stress during early adolescence confers resilience against a single episode of prolonged stress in adult rats. *Cells*. 2021;10(2):360. doi: 10.3390/cells10020360
17. Zhao T, Gao XL, Huang GB. Effects of chronic social defeat stress on behavior and dopamine receptors in adolescent mice with 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex. *Front Behav Neurosci*. 2021;12:731373. doi: 10.3389/fnbeh.2021.731373
18. Hanson JL, Williams AV, Bangasser DA, Peña CJ. Impact of early life stress on reward circuit function and regulation. *Front Psychiatry*. 2021;15:744690. doi: 10.3389/fpsyg.2021.744690
19. Moore SE, Norman RE, Suetani S, et al. Consequences of bullying victimization in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. *World J Psychiatry*. 2017;7(1):60–76. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.60
20. Liu Y, Deng SL, Li LX, et al. A circuit from dorsal hippocampal CA3 to paravox nucleus mediates chronic social defeat stress-induced deficits in preference for social novelty. *Sci Adv*. 2022;8(8):eabe8828. doi: 10.1126/sciadv.abe8828
21. Dere E, Ronnenberg A, Tampe B, et al. Cognitive, emotional and social phenotyping of mice in an observer-independent setting. *Neurobiol Learn Mem*. 2018;150:136–150. doi: 10.1016/j.nlm.2018.02.023
22. Franzen M, de Jong PJ, Veling W. Victims of bullying: emotion recognition and understanding. *Front Psychol*. 2021;12:729835. doi: 10.3389/fpsyg.2021.729835
23. Poon K. Understanding risk-taking behavior in bullies, victims, and bully victims using cognitive-and emotion-focused approaches. *Front Psychol*. 2016;7:1838. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01838
24. Hollis F, Kabbaj M. Social defeat as an animal model for depression. *ILAR J*. 2014;55(2):221–232. doi: 10.1093/ilar/ilu002
25. Guy A, Lee K, Wolke D. Comparisons between adolescent bullies, victims, and bully-victims on perceived popularity, social impact, and social preference. *Front Psychiatry*. 2019;10:868. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00868
26. Jonides J, Lewis RL, Nee DE, et al. The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:193–224. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093615
27. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*. 2012;15(11):1475–1484. doi: 10.1038/nn.3234
28. Denninger JK, Smith BM, Kirby ED. Novel object recognition and object location behavioral testing in mice on a budget. *J Vis Exp*. 2018;(141):e58593. doi: 10.3791/58593
29. Vaillancourt T, Duku E, Becker S, et al. Peer victimization, depressive symptoms, and high salivary cortisol predict poorer memory in children. *Brain Cogn*. 2011;77(2):191–199. doi: 10.1016/j.bandc.2011.06.012
30. Medeiros W, Torro-Alves N, Malloy-Diniz LF, Minervino CM. Executive functions in children who experience bullying situations. *Front Psychol*. 2016;7:1197. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01197
31. Lagace DC, Donovan MH, DeCarolis NA, et al. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4436–4441. doi: 10.1073/pnas.0910072107
32. Chen Sh, He L, Huang AJY, et al. A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature*. 2020;586(7828):270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2771-1
33. Blaser R, Heyser C. Spontaneous object recognition: a promising approach to the comparative study of memory. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:183. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00183
34. Young-Jones A, Fursa S, Byrket JS, Sly JS. Bullying affects more than feelings: the long-term implications of victimization on academic motivation in higher education. *Social Psychol Educ*. 2015;18(1):185–200. doi: 10.1007/s11218-014-9287-1

## ОБ АВТОРАХ

**\* Кузьмина Дарья Михайловна;**

адрес: 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;  
ORCID: 0000-0003-3231-4146;  
eLibrary SPIN: 9323-3007;  
e-mail: kuzmina.daria94@yandex.ru

**Еремеева Нина Александровна;**

ORCID: 0009-0007-4402-3844;  
e-mail: plushka2012@gmail.com

**Щелчкова Наталья Александровна, к.б.н.;**

ORCID: 0000-0001-6398-4746;  
eLibrary SPIN: 5248-7529;  
e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

**Мухина Ирина Васильевна, д.б.н., профессор;**

ORCID: 0000-0002-8811-0049;  
eLibrary SPIN: 9377-7297;  
e-mail: mukhinaiv@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\* Daria M. Kuzmina;**

address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603005  
Nizhny Novgorod, Russian Federation;  
ORCID: 0000-0003-3231-4146;  
eLibrary SPIN: 9323-3007;  
e-mail: kuzmina.daria94@yandex.ru

**Nina A. Eremeeva;**

ORCID: 0009-0007-4402-3844;  
e-mail: plushka2012@gmail.com

**Natalia A. Schelchkova, Cand. Sci. (Biol.);**

ORCID: 0000-0001-6398-4746;  
eLibrary SPIN: 5248-7529;  
e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

**Irina V. Mukhina, Dr. Sci. (Biol.), Professor;**

ORCID: 0000-0002-8811-0049;  
eLibrary SPIN: 9377-7297;  
e-mail: mukhinaiv@mail.ru