



УДК 314.8+612.8+571.27

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-33-40>

Психосоциальный стресс перенаселенности (скученности): негативные последствия для организма человека и грызунов

Е. В. Лосева^{✉1}

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

Сведения об авторе

Елена Владимировна Лосева,
SPIN-код: 7159-1186,
Scopus Author ID: 24399472300,
ORCID: 0000-0003-0941-670X,
e-mail: losvnd@mail.ru

Для цитирования:

Лосева, Е. В.
(2021) Психосоциальный стресс перенаселенности (скученности): негативные последствия для организма человека и грызунов. *Интегративная физиология*, т. 2, № 1, с. 33–40.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-33-40>

Получена 3 февраля 2021; прошла рецензирование 15 февраля 2021; принята 18 февраля 2021.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы.

Права: © Автор (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Обзор посвящен анализу литературных и собственных данных о негативных последствиях психосоциального стресса перенаселенности в обществе для организма человека, а также о влиянии скученности (экспериментальной модели перенаселенности) в условиях вивария на организм грызунов (крыс и мышей). Наибольшее внимание при анализе экспериментальных работ, в том числе и собственных, на грызунах уделено влиянию скученности на общее состояние организма, развитие стресс-реакции, содержание моноаминов и их метаболитов в мозге, состояние иммунной системы — цитокиновый профиль и интерфероновый статус. Сделано заключение, что долговременная скученность у грызунов (главным образом крыс) в условиях вивария является мощным стрессором, при котором ухудшается общее состояние организма, развивается тревожно-депрессивное поведение, нарушается деятельность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, происходит дисбаланс моноаминов и их метаболитов в ряде структур мозга, снижается иммунитет. В собственных экспериментах применялась интенсивная стрессовая модель скученности в ограниченном пространстве, при которой крысы-самцы после месяца жизни в стандартных условиях вивария (4–6 особей в клетке) помещались в скученные условия (15–17 особей в клетке) на длительное время (две недели). Предполагается, что такая модель может быть использована для доклинической оценки анксиолитических, антидепрессивных, иммуномодулирующих и других свойств различных биологически активных веществ и препаратов, которые могут быть полезны для коррекции негативных последствий долговременных психосоциальных стрессов.

Ключевые слова: психосоциальный стресс, перенаселенность, общество, скученность, грызуны, нервная система, поведение, моноамины мозга, иммунитет.

Psychosocial stress of overpopulation (crowding): Negative consequences for the human body and rodents

E. V. Loseva✉¹

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
5a Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

Author

Elena V. Loseva,
SPIN: 7159-1186,
Scopus Author ID: 24399472300,
ORCID: 0000-0003-0941-670X,
e-mail: losvnd@mail.ru

For citation:

Loseva, E. V.
(2021) Psychosocial stress
of overpopulation (crowding):
Negative consequences for the
human body and rodents.
Integrative Physiology, vol. 2, no. 1,
pp. 33–40.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-33-40>

Received 3 February 2021;
reviewed 15 February 2021;
accepted 18 February 2021.

Funding: The study is part
of the assignment commissioned
by the Ministry of Science and
Higher Education of the Russian
Federation for 2021–2023.

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC
License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The paper provides an overview of literature and our own data on the negative consequences of psychosocial stress induced by overpopulation for humans. It also explores the effect of crowding on rodents (rats and mice) in a vivarium as an experimental model of overpopulation. Experimental studies on rodents (the existing and our own research) focus on the influence of crowding on the general state of the body, the development of stress reactions, the content of monoamines and their metabolites in the brain, the state of the immune system, e. g., cytokine profile and interferon status. It was concluded that long-term crowding in rodents (mainly rats) in a vivarium is a huge stress factor. It has a negative impact on the general state of the body, leads to anxiety / depressive disorders, interferes with the hypothalamic-pituitary-adrenal system, creates an imbalance of monoamines and their metabolites in a number of brain structures, and compromises the immunity. In our own experiments, we used the model of crowding to test the effect of stress induced by a confined space: after a month in standard vivarium conditions (four to six individuals in a cage), a group of male rats was placed in crowded conditions (from fifteen to seventeen individuals in a cage) for 2 weeks. It is assumed that the model may be used for preclinical assessment of anxiolytic, antidepressant, immunomodulatory and other properties of various biologically active substances and drugs used in fighting the negative consequences of long-term psychosocial stress.

Keywords: psychosocial stress, overpopulation, society, crowding, rodents, nervous system, behavior, brain monoamines, immunity.

Введение

В настоящем обзоре проведен анализ научной литературы о негативных последствиях психосоциального стресса перенаселенности в обществе для организма человека, а также литературных и собственных данных о влиянии скученности (экспериментальной модели перенаселенности) в условиях вивария на организм грызунов (крыс и мышей). При оценке воздействия скученности на грызунов акцент сделан на общее состояние организма, поведение в разных тестах, развитие стресс-реакции, содержание моноаминов и их метаболитов в мозге, иммунный статус.

Перенаселенность в человеческом обществе

Одним из широко распространенных социальных стрессоров является перенаселенность, или скученность — субъективное ощущение нехватки пространства (Myers 2007). Подобно-

му стрессу подвергаются люди, приезжающие из сельской местности в крупные города, проживающие в городе большими семьями в стесненных условиях, воспитанники детских домов, лица, находящиеся длительное время в небольших перенаселенных замкнутых пространствах (моряки, космонавты, шахтеры, заключенные тюрем и т. д.), лица, часто пользующиеся общественным транспортом в часы пик и т. д. Социальный стресс перенаселенности в человеческом обществе приводит к различным негативным последствиям для организма. Известно, что перенаселенность, при которой, как правило, возникает антисанитария, является одним из основных факторов риска для развития респираторных болезней (Hoge et al. 1994; Sethi 1992), а также заболеваний желудочно-кишечного тракта (Fabiana et al. 2007). Предполагают, что при перенаселенности и недостаточной гигиене в человеческом обществе происходит нарушение работы иммунной

системы, вследствие чего могут возникать аутоиммунные и аллергические болезни, а также хроническое воспаление (Martín et al. 2009). Перенаселенность является одним из факторов, провоцирующих онкологические заболевания (Chawińska et al. 2014). Кроме того, она является психосоциальным стрессором, при длительном воздействии которого может увеличиваться риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Williams et al. 2009). Перенаселенность в детстве является фактором риска для развития депрессии во взрослом возрасте (Sadowski et al. 1999). Жители густонаселенных городов часто испытывают страх, что связывают с активацией в их мозге миндаины (амигдалы) (Lederbogen et al. 2011). Урбанизация может приводить к психиатрическим расстройствам, в том числе к шизофрении (Costa e Silva, Steffen 2019). При скученности в больничных условиях может даже увеличиваться смертность (Sprivulis et al. 2006).

Исследование проявлений и механизмов пагубного влияния стресса скученности на организм является одной из важнейших медико-биологических и медико-социальных задач. Несмотря на понимание того, что эти закономерности для человеческого общества имеют свою специфику, для их исследования часто прибегают к моделированию скученности у грызунов, чаще всего крыс (Love, Zelikowsky 2020).

Модели перенаселенности (скученности) крыс в условиях вивария

Скученность у крыс в виварии моделируют разными способами: не расселяют крысят с рождения или ссаживают в одну клетку по 10–20 половозрелых особей одного или разных полов. Такому стрессу животные подвергаются в течение разного времени. Известно, что крысы в природе живут группами со сложными иерархическими взаимоотношениями (Armitage 2004). Такие же отношения возникают и в виварии у крыс, содержащихся в стандартных условиях (по 4–6 особей в клетке). При скученности эти отношения должны нарушаться. Любопытно, что скученность приводила к стрессу у крыс-самцов, тогда как у самок она, наоборот, успокаивала (Brown, Grunberg 1995).

Учитывая данные литературы, в наших многолетних исследованиях, связанных с исследованием воздействия скученности на нервную и иммунную системы крыс, была использована следующая модель. Половозрелых крыс-самцов, которые месяц после привоза из питомника

жили в виварии в нормальных условиях (по 5–6 особей в клетке размером 55 × 30 × 20 см), ссаживали из трех клеток в одну такую же клетку. Это одна из наиболее стрессовых, на наш взгляд, моделей перенаселенности в замкнутом помещении, когда у крыс после долгой жизни в хороших условиях не только резко уменьшается жизненное пространство, но и нарушаются иерархические отношения. В результате могут возникать различного рода негативные изменения в деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем, проявляемые прежде всего в поведении животных и затрагивающие биохимические показатели активности этих систем. Есть данные о том, что стресс в тесте вынужденного плавания у крыс более выражен в течение первых двух недель, а затем может наступить некоторая адаптация (Nagaraja, Jeganathan 1999). Мы предположили, что скученность более двух недель тоже может привести к адаптации организма. Поэтому в нашей работе эксперименты со скученными животными проводились не более 14–16 дней. Есть данные, что показатели тревожности в открытом поле и в приподнятом крестообразном лабиринте не изменялись при скученности 12 крыс в клетке, но увеличивались, когда в клетке содержали 16 или 24 животных (Botelho et al. 2007). Поэтому в нашей работе для анализа тревожно-депрессивного поведения при моделировании скученности было решено ссаживать в одну клетку по 15–17 животных. В течение всех экспериментов был исключен фактор антисанитарии, поскольку клетки чистили ежедневно. Животные имели свободный доступ к пище и воде и не испытывали в них недостатка.

Поведение крыс при скученности

В области исследования поведения крыс в условиях скученности есть работы, посвященные его социальной составляющей. Например, Джон Калхун обнаружил, что высокая плотность популяции серых крыс приводила к дезинтеграции семейной жизни, высокой смертности новорожденных, малым размерам помета, к недостаточному строительству гнезд, к тому, что взрослые крысы начинали бросать молодняк, к каннибализму и садизму. Калхун охарактеризовал ситуацию как поведенческий спад (Calhoun 1962). Об агрессии грызунов при скученности свидетельствуют и другие работы (Christian 1963; Ramsden 2009).

Есть данные о том, что у крыс на фоне скученности память и способность к обучению ухудшаются (Goeckner et al. 1973).

Ряд работ посвящен исследованию показателей тревожно-депрессивного поведения у крыс при скученности, но результаты этих исследований часто противоречивы. Так, есть данные об увеличении дефекаций и ухудшении исследовательской активности у самцов крыс при скученности (девять крыс в клетке) по сравнению с контролем (три крысы в клетке), что говорит об увеличении эмоциональности (Armario et al. 1984). В то же время показано, что чем больше скученность в популяции крыс Sprague-Dawley, тем у них менее выражена эмоциональность (Morrison, Thatcher 1969). При скученности, как показывает ряд исследований, тревожность у крыс увеличивается (Botelho et al. 2007; Daniels et al. 2000; Moiseeva et al. 2009). Есть данные, что у крыс, содержащихся в условиях скученности, в тесте вынужденного плавания происходили судорожные подергивания головы, что авторы связывают с проявлением депрессивного состояния (Naitoh et al. 1992).

В наших экспериментах при долговременной (10–13 дней), но не кратковременной (один — четыре дня) скученности (17 крыс в клетке) наблюдался повышенный уровень тревожности по ряду показателей в тестах «открытое поле», «свет — темнота», «приподнятый крестообразный лабиринт» (Кнызева et al. 2012). Эти тесты приняты в мировой практике для оценки тревожности. Кроме того, по нашим данным, в тесте вынужденного плавания (тест на депрессию) при скученности у крыс (10 дней) увеличивалось время иммобилизации и уменьшалось время первого эпизода активного плавания, что указывало на развитие депрессивноподобного состояния (Loseva et al. 2015). Таким образом, наши эксперименты подтверждают те литературные данные, которые демонстрируют усиление тревожно-депрессивного поведения при долгосрочной скученности у крыс.

Физиологическое состояние организма грызунов при скученности

Скученность вызывает нарушение и физиологического состояния организма грызунов. Так, при скученности у мышей нарушались барьерные функции кожи и водообмен (Aioi et al. 2001). Скученность (один и семь дней), как и другие стрессы, вызывала повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови крыс Вистар (Nagaraja, Jeganathan 1999), что может свидетельствовать о патологических изменениях печени, мышц, мозга. При скученности у крыс увеличивалось потребление алкоголя (Anacker,

Ryabinin 2010; Nagaraja, Jeganathan 2003). Есть данные о том, что при хронической скученности (девять недель) у мышей при неизменной массе тела увеличивалось ожирение. В соответствии с повышенным содержанием жира увеличивался уровень лептина в плазме крови (Lin et al. 2015). Согласно нашим данным, скученность у крыс-самцов (16 животных в клетке) в течение 15 дней вызывала снижение динамики привеса массы тела (Loseva et al. 2013).

Проявления стресс-реакции у грызунов при скученности

Существуют немногочисленные данные о воздействии скученности на нейро-иммунно-эндокринный комплекс, который принимает активное участие в механизмах стресса и интегративная деятельность которого доказана в многочисленных исследованиях. Так, при хроническом (19 дней) содержании самцов мышей в субординатных колониях были выявлены гипертрофия надпочечников, снижение общего веса, атрофия тимуса и воспаление толстой кишки. При формировании субординатных колоний четыре подчиненных особи, которые содержались в индивидуальных клетках (16 × 22 × 14 см), помещались в одну клетку (38 × 22 × 35 см) с большим доминантным самцом. В этой клетке не только подчиненные мыши подвергались давлению со стороны доминантного самца (самцы менялись во избежание привыкания), но и на каждую мышшь приходилось в два раза меньше площади, чем в индивидуальных клетках (Reber et al. 2007). У крыс при острой (три часа) скученности (12 крыс в клетке), как и при других стрессах, усиливалась активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (Djordjević et al. 2003). В другой работе скученность у крыс в течение трех дней (24 особи в клетке) значительно уменьшала уровень центрального вазопрессина, но не изменяла систему кортикотропин-рилизинг гормона, участвующего в стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (Bugajski et al. 1995). У молодых (38–65 дней от рождения) крыс-самцов Вистар при скученности увеличивалось содержание кортикостерона как в плазме крови, так и в волосах (Uarquin 2016). При скученности (пять и десять недель) повышался уровень противомозговых (к нейронам и глии) антител в сыворотке крови (Andrejević et al. 1997). Все эти данные говорят о развитии стресса при скученности у грызунов.

Содержание моноаминов и их метаболитов в мозге крыс при скученности

Имеется небольшое количество литературных данных о влиянии скученности на содержание моноаминов и их метаболитов в разных структурах мозга. Так, было показано, что при скученности снижается уровень 5НТ-1А-рецепторов в гиппокампе (Daniels et al. 2000). При острой скученности (второй день) в мозге крыс наблюдали повышение содержания метаболита серотонина 5-гидрокси-3-индол-уксусной кислоты (5-ОИУК), а при более длительной (десятый день) — 5-ОИУК, серотонина и норадреналина (Boranic et al. 1982).

В нашей работе (Loseva et al. 2013) исследовали содержание моноаминов и их метаболитов у скученных в течение 15 дней (15 крыс в клетке) и контрольных животных (пять крыс в клетке) в структурах мозга, ответственных за тревожное поведение, — гипоталамусе, амигдале, гиппокампе, септуме. Было показано, что содержание норадреналина и дофамина в септуме снижалось, а в гипоталамусе повышалось, содержание метаболита дофамина диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) снижалось в обеих структурах, а показатель его обмена — соотношение ДОФУК/дофамин — только в гипоталамусе. Скученность не изменяла показатели норадренергической и дофаминергической систем в амигдале и гиппокампе, а серотонинергической системы — во всех четырех структурах.

В другой нашей работе (Loseva et al. 2015) исследовали влияние скученности на уровни моноаминов и их метаболитов в структурах мозга, ответственных за депрессивное поведение, — префронтальной коре, обонятельной луковице, прилежащем ядре, стриатуме и гипоталамусе. Скученность вызывала уменьшение содержания дофамина в стриатуме, его метаболитов (гомованилиновой кислоты — ГВК и ДОФУК) и обмен дофамина в гипоталамусе, но увеличивала содержание норадреналина, ГВК и ДОФУК в обонятельной луковице и ГВК в префронтальной коре. В прилежащем ядре изменений выявлено не было. Содержание серотонина не изменялось во всех исследованных структурах.

По результатам обеих работ мы предположили, что выявленные изменения в содержании моноаминов и их метаболитов в определенных структурах мозга могут являться нейрхимическими коррелятами тревожно-депрессивного поведения, вызываемого скученностью у крыс.

Иммунологические показатели в крови у грызунов при скученности

Имеются единичные факты, свидетельствующие о развитии иммунного ответа при скученности. Так, в стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси при скученности (7 дней) у крыс (24 особи в клетке) вовлекались интерлейкин 1 (IL-1 beta) и простагландины (Gadek-Michalska et al. 2008). Показано, что при скученности у старых мышей линии СВА/СА в Т-лимфоцитах селезенки уменьшался, а у молодых — не изменялся метаболизм кальция. Это свидетельствует об ослаблении иммунного ответа у старых животных, содержащихся в условиях скученности (Csermely et al. 1995). У мышей после хронического содержания в субординатных колониях усиливалась секреция про- и противовоспалительных цитокинов клетками мезентериальных лимфатических узлов (Reber et al. 2007).

В нашей работе (Loseva et al. 2013) методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции было исследовано влияние хронической скученности у крыс (16 животных в клетке) на уровни экспрессии генов 11 цитокинов по синтезу их мРНК (цитокиновый профиль) в крови. Кроме того, исследовали интерфероновый статус, включающий в себя интерферон (ИФН), спонтанно продуцируемый клетками крови и циркулирующий в плазме крови, а также способность к продукции ИФН- α и ИФН- γ . Оказалось, что в условиях скученности у крыс угнеталась экспрессия гена противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 (IL-4), активировалась транскрипция провоспалительного цитокина IL-17 и была ослаблена способность к продукции интерферонов γ и α . Эти данные указывают на ослабление как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета при скученности у крыс; а также в скученных условиях более вероятно развитие аллергических и аутоиммунных реакций. При этом нарушаются тонкие механизмы регуляции системы интерферонов, что говорит об ослаблении противовирусного иммунитета. Полученные данные могут быть иммунологическими коррелятами тревожно-депрессивного поведения при скученности у крыс.

Заключение

Таким образом, анализ литературы позволяет заключить, что психосоциальный стресс перенаселенности в обществе приводит к целому ряду негативных последствий для организма

человека и его поведения. Согласно литературным и собственным данным, долговременная скученность у грызунов (главным образом крыс) в условиях вивария (модель перенаселенности в замкнутом пространстве в человеческом обществе) является мощным стрессором, при котором нарушается общее состояние организма, развивается тревожно-депрессивное поведение, нарушается деятельность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, происходит дисбаланс моноаминов и их метаболитов в ряде структур мозга, снижается иммунитет.

Мы полагаем, что модель долговременной (две недели) перенаселенности, используемая в собственных экспериментах, при которой половозрелых крыс-самцов после месяца жизни

в стандартных условиях (4–6 крыс в клетке) помещают в условия скученности (не менее 15 крыс в клетке), удобна для доклинической оценки анксиолитических, антидепрессивных, иммуномодулирующих и других свойств различных биологически активных веществ и препаратов, которые могут быть полезны для коррекции негативных последствий хронических психосоциальных стрессов. Следует отметить, что при скученности животные, получающие различные препараты или плацебо, могут содержаться в одной клетке, подвергаясь одинаковому стрессовому воздействию. Это позволяет более корректно сравнивать различные показатели активности нервной и иммунной систем у контрольных и подопытных групп крыс.

References

- Aioi, A., Okuda, M., Matsui, M. et al. (2001) Effect of high population density environment on skin barrier function in mice. *Journal of Dermatological Science*, vol. 25, no. 3, pp. 189–197. [https://www.doi.org/10.1016/s0923-1811\(00\)00133-x](https://www.doi.org/10.1016/s0923-1811(00)00133-x) (In English)
- Anacker, A. M., Ryabinin, A. E. (2010) Biological contribution to social influences on alcohol drinking: Evidence from animal models. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 7, no. 2, pp. 473–493. <https://www.doi.org/10.3390/ijerph7020473> (In English)
- Andrejević, S., Bukilica, M., Dimitrijević, M. et al. (1997) Stress-induced rise in serum anti-brain autoantibody levels in the rat. *International Journal of Neuroscience*, vol. 89, no. 3–4, pp. 153–164. <https://www.doi.org/10.3109/00207459708988471> (In English)
- Armario, A., Castellanos, J. M., Balasch, J. (1984) Effect of crowding on emotional reactivity in male rats. *Neuroendocrinology*, vol. 39, no. 4, pp. 330–333. <https://www.doi.org/10.1159/000124000> (In English)
- Armitage, D. (2004) *Rattus norvegicus*. *Animal Diversity Web*. [Online]. Available at: https://animaldiversity.org/accounts/Rattus_norvegicus/ (accessed 31.01.2021). (In English)
- Boranic, M., Pericic, D., Radacic, M. et al. (1982) Immunological and neuroendocrine responses of rats to prolonged or repeated stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 36, no. 1, pp. 23–28. PMID: 6127122. (In English)
- Botelho, S., Estanislau, C., Morato, S. (2007) Effects of under- and overcrowding on exploratory behavior in the elevated plus-maze. *Behavioural Processes*, vol. 74, no. 3, pp. 357–362. <https://www.doi.org/10.1016/j.beproc.2006.12.006> (In English)
- Brown, K. J., Grunberg, N. E. (1995) Effects of housing on male and female rats: Crowding stresses male but calm females. *Physiology and Behavior*, vol. 58, no. 6, pp. 1085–1089. [https://www.doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02043-8](https://www.doi.org/10.1016/0031-9384(95)02043-8) (In English)
- Bugajski, J., Borycz, J., Glod, R., Bugajski, A. J. (1995) Crowding stress impairs the pituitary-adrenocortical responsiveness to the vasopressin but not corticotropin-releasing hormone stimulation. *Brain Research*, vol. 681, no. 1–2, pp. 223–228. [https://www.doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00297-4](https://www.doi.org/10.1016/0006-8993(95)00297-4) (In English)
- Calhoun, J. B. (1962) Population density and social pathology. *Scientific American*, vol. 206, no. 2, pp. 139–150. (In English)
- Chawińska, E., Tukiendorf, A., Mischczyk, L. (2014) Interrelation between population density and cancer incidence in the province of Opole, Poland. *Contemporary Oncology (Poznań, Poland)*, vol. 18, no. 5, pp. 367–370. <https://www.doi.org/10.5114/wo.2014.44122> (In English)
- Christian, J. J. (1963) The pathology of overpopulation. *Military Medicine*, vol. 128, no. 7, pp. 571–603. <https://doi.org/10.1093/milmed/128.7.571> (In English)
- Costa e Silva, J. A., Steffen, R. E. (2019) Urban environment and psychiatric disorders: A review of the neuroscience and biology. *Metabolism*, vol. 100, article 153940. <https://www.doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.004> (In English)
- Csermely, P., Péntzes, I., Tóth, S. (1995) Chronic overcrowding decreases cytoplasmic free calcium levels in T lymphocytes of aged CBA/CA mice. *Experientia*, vol. 51, no. 9–10, pp. 976–979. <https://www.doi.org/10.1007/BF01921751> (In English)
- Daniels, W. M. U., Pietersen, C. Y., Carstens, M. E. et al. (2000) Overcrowding induces anxiety and causes loss of serotonin 5HT-1a receptors in rats. *Metabolic Brain Disease*, vol. 15, no. 4, pp. 287–295. <https://www.doi.org/10.1023/a:1011123208674> (In English)

- Djordjević, J., Cvijić, G., Davidović, V. (2003) Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats. *Physiological Research*, vol. 52, no. 1, pp. 67–72. PMID: [12625809](#). (In English)
- Fabiana, A., Donia, D., Gabrieli, R. et al. (2007) Influence of enteric viruses on gastroenteritis in Albania: Epidemiological and molecular analysis. *Journal of Medical Virology*, vol. 79, no. 12, pp. 1844–1849. <https://www.doi.org/10.1002/jmv.21001> (In English)
- Gadek-Michalska, A., Bugajski, A. J., Bugajski, J. (2008) Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, vol. 59, no. 3, pp. 563–575. PMID: [18953098](#). (In English)
- Goeckner, D. J., Greenough, W. T., Mead, W. R. (1973) Deficits in learning tasks following chronic overcrowding in rats. *Journal of Personality and Social Psychology*, vol. 28, no. 2, pp. 256–261. <https://www.doi.org/10.1037/h0035783> (In English)
- Hoge, C. W., Reichler, M. R., Dominguez, E. A. et al. (1994) An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *New England Journal of Medicine*, vol. 331, no. 10, pp. 643–648. <https://www.doi.org/10.1056/NEJM199409083311004> (In English)
- Knyazeva, S. I., Loginova, N. A., Loseva, E. V. (2012) Anxiety level and body weight changes in rats living in overpopulated cages. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 154, no. 1, pp. 3–6. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-012-1860-z> (In English)
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L. et al. (2011) City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, vol. 474, no. 7352, pp. 498–501. <https://www.doi.org/10.1038/nature10190> (In English)
- Lin, E.-J. D., Sun, M., Choi, E. Y. et al. (2015) Social overcrowding as a chronic stress model that increases adiposity in mice. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 51, pp. 318–330. <https://www.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.007> (In English)
- Loseva, E. V., Loginova, N. A., Mezentseva, M. V. et al. (2013) Immunological parameters of the blood and monoamine content in the brain of rats during long-term overcrowding. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 155, no. 4, pp. 470–473. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-013-2181-6> (In English)
- Loseva, E. V., Sarkisova, K. Yu., Loginova, N. A., Kudrin, V. S. (2015) Depressive behavior and monoamine contents in brain structures of rats during chronic overcrowding. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, no. 3, pp. 327–330. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-015-2953-2> (In English)
- Love, J., Zelikowsky, M. (2020) Stress varies along the social density continuum. *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 14, article 582985. <https://www.doi.org/10.3389/fnsys.2020.582985> (In English)
- Martín, P. I., Sánchez, P. A., Rewald, E. (2009) Microparticles and the hygiene hypothesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1173, no. 1, pp. 409–421. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04920.x> (In English)
- Moiseeva, Ju. V., Khonicheva, N. M., Ajrapetyants, M. G. et al. (2009) Povyshenie urovnya trevozhnosti u krysov, vyzvannoe sotsial'nym stressom perenaseleniya, ne soprovozhdaetsya izmeneniyami nitrergicheskoy sistemy v mozge [Increase of anxiety level in rats caused by social stress of overpopulation not followed by changes of nitrergic system in the brain]. *Nejrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 64–71. (In Russian)
- Morrison, B. J., Thatcher, K. (1969) Overpopulation effects on social reduction of emotionality in the albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 69, no. 4, pp. 658–662. <https://www.doi.org/10.1037/h0028202> (In English)
- Myers, D. G. (2007) *Sotsial'naya psikhologiya: intensivnyj kurs [Exploring social psychology]*. Saint Petersburg: Prajm-Yevroznak Publ., 512 p. (In Russian)
- Nagaraja, H. S., Jeganathan, P. S. (1999) Influence of different types of stress on selected cardiovascular parameters in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 43, no. 3, pp. 296–304. PMID: [10776477](#). (In English)
- Nagaraja, H. S., Jeganathan, P. S. (2003) Effect of acute and chronic conditions of over-crowding on free choice ethanol intake in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 47, no. 3, pp. 325–331. PMID: [14723319](#). (In English)
- Naitoh, H., Nomura, S., Kunimi, Y., Yamaoka, K. (1992) “Swimming-induced head twitching” in rats in the forced swimming test induced by overcrowding stress: A new marker in the animal model of depression? *The Keio Journal of Medicine*, vol. 41, no. 4, pp. 221–224. <https://www.doi.org/10.2302/kjm.41.221> (In English)
- Ramsden, E. (2009) The urban animal: Population density and social pathology in rodents and humans. *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 87, no. 2, p. 82. <https://www.doi.org/10.2471/blt.09.062836> (In English)
- Reber, S. O., Birkeneder, L., Veenema, A. H. et al. (2007) Adrenal insufficiency and colonic inflammation after a novel chronic psycho-social stress paradigm in mice: Implications and mechanisms. *Endocrinology*, vol. 148, no. 2, pp. 670–682. <https://www.doi.org/10.1210/en.2006-0983> (In English)
- Sadowski, H., Ugarte, B., Kolvin, I. et al. (1999) Early life family disadvantages and major depression in adulthood. *The British Journal of Psychiatry*, vol. 174, no. 2, pp. 112–120. <https://www.doi.org/10.1192/bjp.174.2.112> (In English)

- Sethi, G. R. (1992) Environment and acute respiratory infections. *ICCW News Bulletin*, vol. 40, no. 3–4, pp. 27–29. PMID: [12318354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12318354/). (In English)
- Sprivulis, P. C., Da Silva, J.-A., Jacobs, I. G. et al. (2006) The association between hospital overcrowding and mortality among patients admitted via Western Australian emergency departments. *The Medical Journal of Australia*, vol. 184, no. 12, pp. 208–212. <https://www.doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00416.x> (In English)
- Uarquin, D. G., Meyer, J. S., Cardenas, F. P., Rojas, M. J. (2016) Effect of overcrowding on hair corticosterone concentrations in juvenile male Wistar rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 55, no. 6, pp. 749–755. PMID: [27931312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931312/). (In English)
- Williams, E. D., Steptoe, A., Chambers, J. C., Kooner, J. S. (2009) Psychosocial risk factors for coronary heart disease in UK South Asian men and women. *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 63, no. 12, pp. 986–991. <https://www.doi.org/10.1136/jech.2008.084186> (In English)