

Объективизация оценки уровня стресса у модельных животных с применением численных методов машинного обучения

Р. Н. Вафин, Д. С. Шевченко

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

rysik.vafin@mail.ru, dsshechenko@etu.ru

Аннотация. В данной работе представлена интеллектуальная система оценки стресса на основе физиологических, биохимических и поведенческих показателей, предназначенная для интегративной физиологии. Разработанная модель использует бальную систему, где каждому измеряемому параметру присваивается весовой коэффициент, позволяя вычислять общий уровень стресса.

Ключевые слова: оценка стресса, биомедицинские измерения, систему поддержки принятия решений

I. ВВЕДЕНИЕ

Стресс представляет собой сложную физиологическую и психоэмоциональную реакцию организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Учитывая значительное влияние стресса на различные системы организма, его объективная оценка является актуальной задачей современной биологии и медицины.

При исследовании стресса широко используются модельные объекты, при этом одним из самых частных модельных животных являются лабораторные крысы, что позволяет изучать биологические механизмы стресса и разрабатывать эффективные подходы к его оценке. В настоящее время применяются различные методы анализа уровня стресса, включая физиологические, биохимические и поведенческие показатели. Однако отсутствие интегративного подхода, объединяющего эти данные в единую систему оценки, затрудняет объективизацию диагностики стрессового состояния.

В связи с этим целью настоящего исследования является разработка и внедрение методологии объективной оценки уровня стресса у крыс с использованием машинного обучения, что позволит выявлять закономерности в физиологических, биохимических и поведенческих данных и прогнозировать последствия стресса для организма.

II. АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время вопрос оценки стресса у животных достаточно широко изучен. Согласно исследованиям Sapolsky (2004), стресс является адаптационной реакцией, связанной с изменениями в центральной нервной системе, эндокринных процессах и иммунном ответе. McEwen (1998) выделяет концепцию аллостатической нагрузки, которая характеризует кумулятивное влияние стрессовых факторов на организм.

Существуют различные методы оценки уровня стресса:

- **Физиологические показатели:** частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление, вариабельность сердечного ритма (ВСР), температура тела.
- **Биохимические маркеры:** концентрация кортикостерона, уровень глюкозы, уровень воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α).
- **Поведенческие тесты:** тест крестообразного лабиринта (EPM), тест открытого поля (OFT), тест предпочтения сладкого раствора.

Несмотря на развитие методов оценки стресса, до настоящего времени отсутствует единая система, интегрирующая полученные данные в объективную количественную шкалу. В связи с этим применение машинного обучения представляется перспективным направлением, позволяющим повысить точность диагностики стрессовых состояний у животных.

III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

A. Разработка модели оценки стресса

Для разрабатываемой объективной системы оценки стресса, были выбраны следующие маркеры и разделены на три основные группы, которые в достаточной степени характеризуют стресс:

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (40%)

- **ЧСС (частота сердечных сокращений)** – ЧСС повышается при активации симпатической нервной системы в ответ на стресс. Измерение позволяет оценить острую стрессовую реакцию и хронический стресс, так как длительное повышение ЧСС характерно для хронической активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA). Повышение = +баллы;
- **АД (артериальное давление)** – Повышение АД типичный ответ на стресс из-за выброса катехоламинов (адреналина, норадреналина). Длительное повышение АД свидетельствует о хроническом стрессе, связанном с дисфункцией автономной нервной системы. Повышение = +баллы;

- **Температура тела** – Стресс может вызывать гипотермию или гипертермию в зависимости от характера воздействия. Температурный ответ является чувствительным индикатором острого и хронического стресса. Изменение = +баллы.

2. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ (40%)

- **Кортикостерон (кровь)** – Основной глюкокортикоид у крыс, аналог кортизола у человека. Повышенный уровень указывает на активацию НРА-оси в ответ на стресс. Хроническое повышение свидетельствует о длительном воздействии стрессора. Рост уровня = +баллы;
- **Глюкоза** – Стресс вызывает выброс глюкозы в кровь (стрессовая гипергликемия) под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов. Длительное повышение уровня глюкозы указывает на хронический стресс и метаболические нарушения. Повышение = +баллы;
- **Лактат** – Маркер анаэробного метаболизма, уровень которого повышается при остром стрессе. Может свидетельствовать о повышенной активности симпатической нервной системы. Повышение = +баллы;
- **С-реактивный белок (CRP)** – Воспалительный маркер, повышенный уровень которого указывает на хронический стресс и связанные с ним воспалительные процессы. Стресс может индуцировать хроническое воспаление, что отражается на уровне CRP. Рост = +баллы;
- **IgA (Иммуноглобулин А)** – Относится к маркерам состояния иммунной системы. Снижение уровня IgA связано с хроническим стрессом, так как стресс подавляет иммунный ответ. Понижение = +баллы.

3. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ (20%)

- **Тест крестообразного лабиринта (ЕРМ)** – Измеряет уровень тревожности у крыс. В условиях стресса крысы избегают открытых рукавов лабиринта и проводят больше времени в закрытых участках. Уменьшение % прохождения = +баллы;
- **Открытое поле (ОФТ)** – Позволяет оценить уровень тревожности и двигательную активность. Стрессированные крысы проводят меньше времени в центре поля и проявляют более осторожное поведение. Уменьшение времени = +баллы;
- **Принудительное плавание (время неподвижности)** – Оценивает степень "выученной беспомощности", связанной с депрессивными состояниями. Увеличение времени неподвижности свидетельствует о хроническом стрессе и депрессивном поведении. Увеличение времени = +баллы;
- **Тест предпочтения сладкого** – Позволяет оценить уровень ангедонии (потери удовольствия), характерной для хронического стресса. Снижение потребления сладкого раствора указывает на депрессивное состояние. Снижение = +баллы.

IV. БАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ СТРЕССА

Для объективизации оценки стресса разработана математическая модель, объединяющая физиологические, биохимические и поведенческие параметры. Каждому параметру присваивается нормализованный балл (0–5) в зависимости от степени его отклонения от нормы. Общий уровень стресса (S) рассчитывается как сумма взвешенных показателей:

$$S = \omega_p \cdot P + \omega_b \cdot B + \omega_c \cdot C \quad (1)$$

где: (ω_p , ω_b , ω_c) – весовые коэффициенты, определяемые методом машинного обучения; (P, B, C) – сумма нормализованных физиологических, биохимических и поведенческих показателей соответственно.

Каждый из этих параметров представляется в виде:

$$P = \sum_{i=1}^n a_i p_i, \quad B = \sum_{j=1}^m \beta_j b_j, \quad C = \sum_{k=1}^l \gamma_k c_k \quad (2)$$

где: p_i , b_j , c_k – конкретные измеряемые показатели; a_i , β_j , γ_k – весовые коэффициенты параметров.

ТАБЛИЦА I. Группы параметров

Категория	Показатели	Вес (%)
Физиологические (P)	ЧСС, ВСР, Частота дыхания, температура тела	40
Биохимические (B)	Кортикостерон, адреналин, глюкоза, цитокины	40
Поведенческие (C)	ЕРМ, ОФТ, тест предпочтения сладкого	20

Баллы рассчитываются путем нормализации значений показателей и их перевода в единую шкалу (0–10). Принцип шкалы: 0–10 баллов – Низкий уровень стресса; 11–20 баллов – Умеренный стресс; 21–30 баллов – Высокий стресс; 30+ баллов – Критический уровень стресса.

A. Оценка поражения органов

Поражение органов рассчитывается как зависимость от уровня стресса (S):

$$D_o = f_o(S) = k_o \cdot S \quad (3)$$

где: D_o – степень поражения органа (%); k_o – коэффициент чувствительности органа к стрессу.

ТАБЛИЦА II. Поражение органов

Орган	k_o
Сердце	2.0
Головной мозг	1.8
ЖКТ	1.5
Иммунная система	1.2

B. Прогноз вероятности заболеваний

Прогнозирование вероятности заболеваний осуществляется с использованием логистической регрессии:

$$P_z = \frac{1}{1 + e^{-(a_z S + b_z D_o)}} \quad (4)$$

где: a_z и b_z – параметры модели; D_o – степень поражения органа.

С. Реализация модели машинного обучения

Для анализа данных используется нейросеть, оптимизирующая весовые коэффициенты и выполняющая классификацию уровня стресса.

МАРКЕРЫ И ИХ ГРАДАЦИЯ:

ЧСС (частота сердечных сокращений) – Повышение = +баллы; АД (артериальное давление) – Повышение = +баллы; Температура тела – Изменение = +баллы; Кортикостерон (кровь) – Рост уровня = +баллы; Глюкоза – Повышение = +баллы; Лактат – Повышение = +баллы; С-реактивный белок (CRP) – Рост = +баллы; IgA (Иммуноглобулин А) – Понижение = +баллы; Тест крестообразного лабиринта (ЕРМ) – Уменьшение % прохождения = +баллы; Открытое поле (OFT) – Уменьшение времени = +баллы; Принудительное плавание (время неподвижности) – Увеличение времени = +баллы; Тест предпочтения сладкого – Снижение = +баллы.

ПРИНЦИП ШКАЛЫ:

0–10 баллов – Низкий уровень стресса (отсутствие стресса); 11–20 баллов – Умеренный стресс (острый стресс); 21–30 баллов – Высокий стресс (хронический стресс); 30+ баллов – Критический уровень стресса. Баллы суммируются по каждому параметру и позволяют объективно оценивать влияние хронического, кратковременного и комбинированного стресса.

В. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ТАБЛИЦА III. КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕСС ФАКТОРОВ). ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА БЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССА

Параметр	Измеренное значение	Баллы
ЧСС	340 уд/мин	0
АД	110 мм рт. ст.	0
Температура	37,3 °C	0
Кортикостерон (кровь)	45 нг/мл	0
Глюкоза	6,8 ммоль/л	0
Лактат	1,8 ммоль/л	0
CRP	0,5 мг/л	0
IgA в слюне	0,22 мг/мл	0
Открытое поле (время в центре)	55 сек	0
Крестообразный лабиринт	42%	0
Принудительное плавание (время неподвижности)	15 сек	0
Аппетит	100% нормы	0

Общий стресс индекс = 0. Вывод: Полное отсутствие стресса.

ТАБЛИЦА IV. ОСТРЫЙ СТРЕСС. ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА ЧЕРЕЗ 1 ЧАС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССА

Параметр	Измеренное значение	Баллы
ЧСС	410 уд/мин	2
АД	145 мм рт. ст.	2
Температура	38,1 °C	2
Кортикостерон (кровь)	120 нг/мл	2
Глюкоза	9,5 ммоль/л	2

Параметр	Измеренное значение	Баллы
Лактат	4,5 ммоль/л	2
CRP	2,8 мг/л	1
IgA в слюне	0,18 мг/мл	1
Открытое поле (время в центре)	20 сек	2
Крестообразный лабиринт	15%	2
Принудительное плавание (время неподвижности)	45 сек	2
Аппетит	70% нормы	1

Общий стресс индекс = 21 балл. Вывод: Умеренный острый стресс

ТАБЛИЦА V. ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС. ИЗМЕРЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА ЧЕРЕЗ 14 ДНЕЙ ПОСТОЯННОГО СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ (2 НЕДЕЛИ ЕЖЕДНЕВНОГО ШУМА)

Параметр	Измеренное значение	Баллы
ЧСС	455 уд/мин	3
АД	165 мм рт. ст.	3
Температура	38,6 °C	3
Кортикостерон (кровь)	220 нг/мл	3
Глюкоза	11,2 ммоль/л	3
Лактат	6,2 ммоль/л	3
CRP	4,8 мг/л	3
IgA в слюне	0,12 мг/мл	3
Открытое поле (время в центре)	8 сек	3
Крестообразный лабиринт	5%	3
Принудительное плавание (время неподвижности)	65 сек	3
Аппетит	40% нормы	3

Общий стресс индекс = 37 балл. Вывод: Высокий хронический стресс.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная модель позволяет интегрировать физиологические, биохимические и поведенческие параметры для объективной оценки стресса у крыс. Использование нейросетевых алгоритмов способствует повышению точности диагностики и прогнозированию последствий стресса на изменения сердечно-сосудистой системы человека.

Перспективы дальнейших исследований включают расширение базы данных, внедрение технологий анализа изображений (например, для оценки мимики и поведения животных) и разработку методов интерпретации данных с датчиков в режиме реального времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Sapolsky R. M. Why zebras don't get ulcers: The acclaimed guide to stress, stress-related diseases, and coping. Holt paperbacks, P. 20–31, 2004.
- [2] McEwen B.S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load //Annals of the New York academy of sciences. 1998. T. 840. V. 1. P. 33–44.
- [3] Koolhaas J. M. et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2011. T. 35. V. 5. P. 1291–1301.
- [4] Шевченко Д.С. Метод и система для исследования многофакторного воздействия стресс-факторов на физическое состояние человека, 2023. с. 1–5.