

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: yana\_20@bk.ru.

Лопатина Ольга Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)2280769; e-mail: ol.lopatina@gmail.com.

Волкова Виктория Викторовна – студентка 4 курса педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8 (391) 2280769; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Malinovskaya Natalia Aleksandrovna – Dr.Med.Sc., Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Gorina Yana Valeryevna – Cand.Pharm.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: yana\_20@bk.ru.

Lopatina Olga Leonidovna – Cand.Biol.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: ol.lopatina@gmail.com.

Volkova Victoria Viktorovna – Student of 4th year of pediatric faculty of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

Salmina Alla Borisovna – Dr.Med.Sc., Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: allasalmina@mail.ru.

### Authors

Komleva Yulia Konstantinovna – Cand.Med.Sc., Associate Professor, Department of Biochemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof.V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8 (391) 228 07 69; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

© УСПЕНСКАЯ Ю. А., МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ВОЛКОВА В. В., ПАНИНА Ю. А., ФРОЛОВА О. В., САЛМИНА А. Б.  
УДК 616-092.19

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю. А. Успенская, Н. А. Малиновская, В. В. Волкова, Ю. А. Панина, Р. В. Рябоконт, О. В. Фролова, А. Б. Салмина  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами  
медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.м.н., проф. А. Б. Салмина;  
НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, руководитель – д. м. н., проф. А. Б. Салмина.

**Цель исследования.** Сравнение особенностей развития неврологической дисфункции после перинатальной гипоксии головного мозга и стресса раннего периода жизни у экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** У крысят обоего пола возрастом 1-120 дней с моделями стресса раннего периода жизни и перинатальной гипоксии проводили оценку физического развития, неврологической дисфункции по шкале NSS, когнитивного дефицита в тесте «водный лабиринт Морриса», статистический анализ проводили с помощью T-теста.

**Результаты.** При оценке развития и нейропсихологического статуса экспериментальных животных выявлены значимые изменения физического развития крысят при стрессе раннего периода жизни и неонатальной гипоксии, проявления неврологического дефицита при гипоксии в возрасте 7 дней и при стрессе раннего периода жизни в возрасте 14 дней, тенденция к увеличению когнитивной дисфункции при гипоксии и стрессе до 42 дня постнатального развития.

**Заключение.** Ранние нарушения неврологического статуса, физического развития и когнитивной дисфункции преобладают у животных с перинатальной гипоксией, тогда как отсроченные – у животных, перенесших стресс раннего периода жизни.

**Ключевые слова:** неврологическая дисфункция, перинатальная гипоксия, стресс раннего периода жизни.

## DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DEFICIT AFTER PERINATAL HYPOXIA AND EARLY LIFE STRESS IN LABORATORY ANIMALS

Yu.A. Uspenskaya, N.A. Malinovskaya, V.V. Volkova, Yu.A. Panina, R.V. Ryabokon, O.V. Frolova, A.B. Salmina  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**The aim of the research.** We have studied the development of neurological deficits in rats subjected to perinatal hypoxia or early life stress.

**Materials and methods.** The study was conducted in Wistar rats of both sexes at the age of 1-120 days with the experimental models of early life stress and perinatal hypoxia. We assessed neurological dysfunction using the Neurological Severity Scores (NSS), cognitive deficit in the «Morris water maze». Statistical analysis was done with the T-test.

**Results.** We found significant changes in the physical development in both the experimental groups associated with neurological dysfunction at postnatal day 7 after hypoxia or postnatal day 14 during early life stress. Further progression of cognitive dysfunction was evident in hypoxic or stressed rats up to 42 day of postnatal development.

**Conclusion.** Early manifestations of neurological deficits, alterations of physical development and cognitive function are the characteristics of the perinatal hypoxia action whereas postponed development of neurological dysfunction marks the early life stress effects on brain development.

**Keywords:** neurological dysfunction, perinatal hypoxia, early life stress.

### Введение

В настоящее время проведенные многочисленные медицинские и социальные исследования показали достоверную связь между перинатальным поражением нервной системы и возникновением в последующем риска формирования психомоторных и соматических расстройств, нередко не компенсируемых в течение всей последующей жизни. Такой механизм известен в литературе как феномен раннего программирования. Несмотря на то, что последнее десятилетие ознаменовалось значительными достижениями в изучении молекулярных механизмов развития феномена раннего программирования, до сих пор не выясненными остаются ключевые события, определяющие характер повреждения и устойчивость дисфункции головного мозга после действия повреждающих факторов различной природы. Одними из наиболее чувствительных к действию внешних факторов (в том числе социального характера) периодов развития мозга у млекопитающих являются пренатальный и ранний постнатальный периоды [1].

Гипоксические сосудистые повреждения находятся на первом месте среди заболеваний нервной системы новорожденных. Гипоксия приводит к нарушению окислительных процессов, развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов. В условиях гипоксии активизируется перекисное окисление липидов с накоплением агрессивных свободных радикалов, которые оказывают деструктивное действие на мембраны нейронов. Гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга оказывает существенное влияние на многие индивидуальные особенности физической и интеллектуальной сфер развивающегося организма, является одной из основных причин смертности и неврологической инвалидности [4, 8].

Не менее важным фактором, определяющим формирование мозга в раннем постнатальном периоде развития, является стресс раннего периода жизни, который связан с повышением чувствительности к действию других повреждающих стимулов на протяжении последующих периодов развития мозга [5]. Стресс раннего периода жизни может

быть связан с патогенезом аутизма, хронической нейродегенерации, а отделение потомства от матери является одной из экспериментальных моделей депрессии. Такой вид стресса оказывает влияние не только на развитие потомства в отдаленном периоде жизни, но и на состояние матери. Негативное влияние стресса раннего периода жизни на развивающийся мозг связывают с изменением механизмов эпигенетической регуляции, регуляции экспрессии белков синаптической пластичности, развитием митохондриальной дисфункции, нарушением нейрогенеза и дегенерацией отдельных регионов мозга [1].

Стресс раннего периода жизни является фактором риска формирования тревожности у потомства и снижения когнитивных функций в более поздние периоды жизни. Признано, что такой вид стресса является одним из самых мощных факторов, влияющих на нейрогенез и поведение в течение последующей жизни [6].

В связи с тем, что действие повреждающих факторов в пренатальном или раннем постнатальном периоде может существенным образом повлиять на механизмы развития головного мозга, лежащие в основе сложных форм поведения, важным представлялось провести оценку неврологического дефицита у животных с перинатальной гипоксией и стрессом раннего периода жизни, в том числе в сравнительном аспекте.

Цель исследования – выяснить особенности развития неврологической дисфункции после перинатальной гипоксии головного мозга и стресса раннего периода жизни у экспериментальных животных.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлись крысы линии Wistar обоего пола возрастом 1-120 дней ( $n = 145$ ). Животные содержались в стандартных условиях вивария на основе соблюдения принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества. Все исследования выполнены с разрешения Локального этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Животные были разделены на 19 групп: интактные животные возрастом 1 день (P1-K); крысы с моделями стресса раннего периода жизни (P7-C; P14-C; P28-C; P42-C;

P70-С; P120-С), перинатальной гипоксии (P7-Г; P14-Г; P28-Г; P42-Г; P70-Г; P120-Г) и интактные животные (контрольные группы, P7-К; P14-К; P28-К; P42-К; P70-К; P120-К) возрастом 7, 14, 28, 42, 70 и 120 дней, соответственно.

В соответствии со шкалой, принятой для экстраполяции данных по развитию мозга экспериментальных животных (крыс) на человека [3], следующие соответствия (при калибровке по интенсивности нейрогенеза в лимбической системе и коре головного мозга) были учтены: P1 — 5 и 6 месяцы внутриутробного развития, соответственно, P7 — 8 и 10 месяцы развития (период новорожденности), P14 — 3,5 и 7,2 месяцев постнатального развития, соответственно, P28 — 16,5 и 24 месяца постнатального развития, соответственно. P72-120 крысы соответствуют взрослому периоду развития мозга человека.

Моделирование перинатальной гипоксии производили путем помещения крысят на 7-е сутки развития на 1,5 часа под купол с низким содержанием (8%) кислорода при температуре 28-30°C согласно модели, описанной недавно Q. Zhang et al. [11]. Эта модель, в соответствии с результатами экспериментальных исследований, выполненных авторами указанной работы, адекватно заменяет применявшуюся ранее модель гипоксически-ишемического перинатального повреждения головного мозга (по Rice) по всему спектру морфологических и функциональных изменений, индуцируемых повреждением. Модель стресса раннего периода жизни выполнялась по методу, описанному ранее [7, 9], путем ежедневного отнятия крысят от матери со 2-го по 15-й дни постнатального развития (на 3 часа в условиях инкубатора). Контролем являлись интактные животные того же возраста.

У крысят возрастом 1-14 дней оценивали физическое развитие по их весу (в возрасте 1, 7 и 14 дней) и числу баллов открытия глаз (на 14-е сутки развития животных), неврологический дефицит по «усеченному» варианту стандартного неврологического теста NSS (поскольку у животных этого возраста не развита мышечная сила и до 14 суток не у всех открываются глаза, то невозможно было оценить равновесие и роговичный рефлекс). У животных возрастом 28-120 дней определяли физическое развитие (по изменению их веса в возрасте 28, 42, 70 и 120 дней), неврологический дефицит (стандартный вариант NSS-теста), когнитивную функцию (тест «Водный лабиринт Морриса»).

Выраженность открытия глаз у крысят (в баллах) оценивалось на 14-е сутки постнатального развития (полное открытие одного глаза принималось за 1 балл; выраженность открытия глаз находилось в диапазоне 0-2 балла с промежуточными значениями в 0,5 балла).

Оценка неврологической дисфункции. Неврологическая шкала [2] Neurological Severity Scores (NSS) позволяет провести динамическое исследование состояния различных (моторной, сенсорной, координаторной и рефлекторной) функций у исследуемых крысят и составляет от 0 (нормальный неврологический статус) до 18 баллов

(выраженное повреждение головного мозга) в стандартном варианте и от 0 до 11 баллов в «усеченном» варианте.

Оценку когнитивного дефицита животных проводили согласно протоколу теста водный лабиринт Морриса [10]: крысят помещали в круглый лабиринт глубиной 50 см, наполненный теплой (30°C) непрозрачной (вода подкрашивалась сухим молоком) водой таким образом, чтобы уровень установленной на дне лабиринта платформы был на 1 см ниже уровня воды (диаметр платформы 10 см). Платформу помещали в одном из квадрантов бассейна, два источника света (ориентиры для животных) прикрепляли к тесту в фиксированных точках. Перед тестированием (на 4-й день с момента начала обучения) животных обучали в течение трех дней. В день осуществлялось по 4 попытки, между которыми животное сидело по 20 секунд на платформе для запоминания места ее расположения. В течение каждой попытки крыса помещалась в одну из 4 фиксированных стартовых точек бассейна («север», «юг», «восток», «запад»). Через день расположение платформы менялось. На 4-й день обучения во время 4-й попытки оценивалось время достижения крысой платформы в секундах. Критерием нормального состояния когнитивной функции у крысят являлось достижение платформы, скрытой под водой, за 15 и менее секунд.

Поскольку распределение было достаточно близко к нормальному описательные статистики представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — ошибка среднего. Сравнение учетных признаков проводили с помощью Т-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p = 0,05$  и менее.

### Результаты и обсуждение

При оценке развития и неврологического статуса экспериментальных животных нами выявлены значимые изменения физического развития крысят преимущественно при неонатальной гипоксии: обнаружен статистически значимый дефицит массы тела при гипоксии (в сравнении с контрольной группой) на 14-е, 70-е и 120-е сутки постнатального развития, при стрессе раннего периода жизни — избыток массы тела на 28-е сутки развития и дефицит на 42-е, 70-е и 120-е сутки развития (рис. 1), тенденция к ускорению времени открытия глаз при стрессе раннего периода жизни и к замедлению — при гипоксии (рис. 2).

Изменение поведения крыс с моделями неонатальной гипоксии и стресса раннего периода жизни проявилось в виде появления неврологического дефицита при гипоксии в возрасте 7 дней и при депрессии в возрасте 14 дней (рис. 3), динамически снижающегося с 28 до 70 дней до нормального неврологического статуса в возрасте 120 дней. В отношении когнитивной дисфункции (рис. 4) не выявлено значимых различий при развитии депрессии и стресса раннего периода жизни, однако обнаружена тенденция к ее увеличению при гипоксии в возрасте 28-42 дней развития и при стрессе раннего периода жизни в возрастной точке P42.

Обращает на себя внимание тот факт, что после перенесенного стресса раннего периода жизни развитие не-

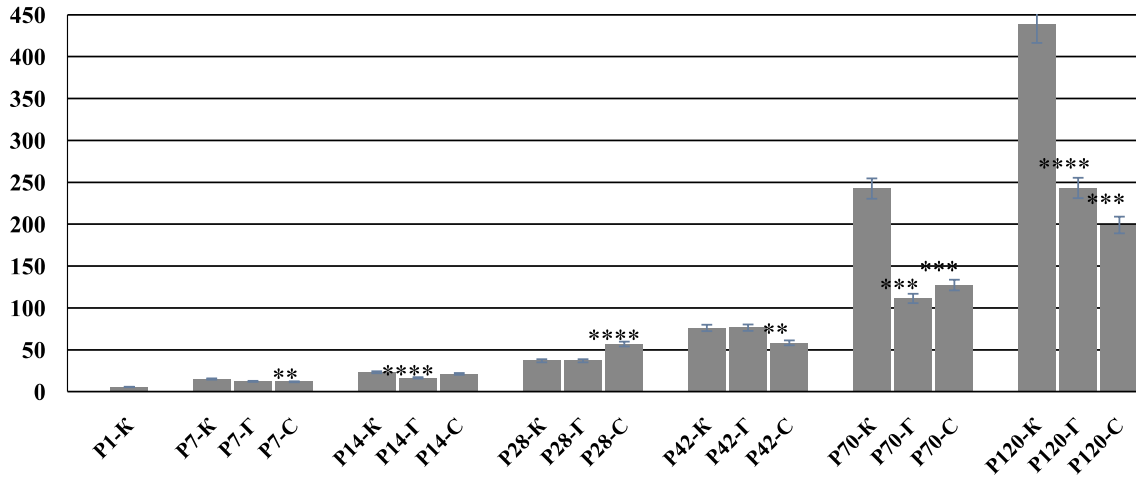


Рис. 1. Оценка физического развития крысят при перинатальном повреждении головного мозга по весу. Обозначения: по оси абсцисс: P1-K – интактные животные возрастом 1 день; P7-G; P14-G; P28-G; P42-G; P70-G; P120-G – крысята с моделями перинатальной гипоксии, P7-C; P14-C; P28-C; P42-C; P70-C; P120-C – стресса раннего периода жизни, P7-K; P14-K; P28-K; P42-K; P70-K; P120-K – интактные животные (контрольные группы) возрастом 7, 14, 28, 42, 70 и 120 дней, соответственно; по оси ординат: вес животных (г).

Примечание: уровни значимости при сравнении групп между собой в одной временной точке: \* p<0,05; \*\* p<0,02; \*\*\* p<0,01; \*\*\*\* p<0,001.

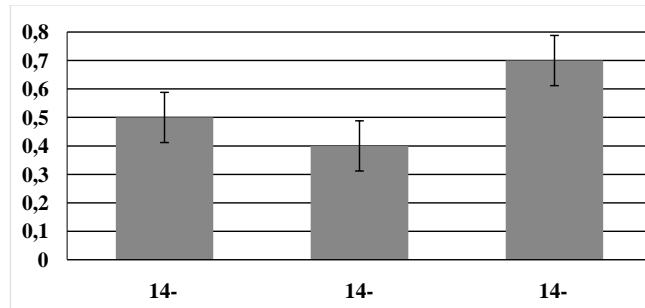


Рис. 2. Оценка физического развития крысят при перинатальном повреждении головного мозга по числу баллов открытия глаз. Обозначения: по оси абсцисс: P14-K – интактные животные возрастом 14 дней; P14-G – крысята с моделями перинатальной гипоксии, P14-C – стресса раннего периода жизни возрастом 14 дней; по оси ординат: число баллов открытия глаз.

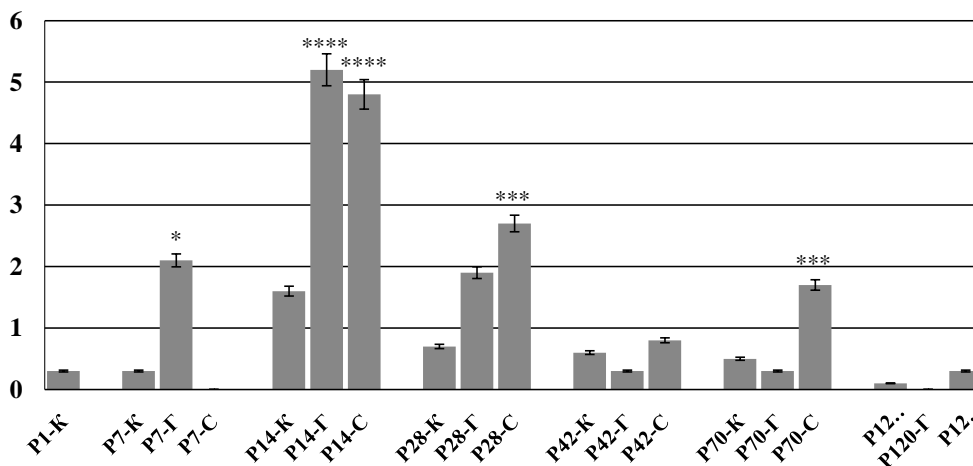


Рис. 3. Оценка неврологического дефицита крысят при перинатальном повреждении головного мозга с помощью шкалы NSS (Neurological Severity Scores).

Обозначения: по оси абсцисс: P1-K – интактные животные возрастом 1 день; P7-G; P14-G; P28-G; P42-G; P70-G; P120-G – крысята с моделями перинатальной гипоксии, P7-C; P14-C; P28-C; P42-C; P70-C; P120-C – стресса раннего периода жизни, P7-K; P14-K; P28-K; P42-K; P70-K; P120-K – интактные животные (контрольные группы) возрастом 7, 14, 28, 42, 70 и 120 дней, соответственно; по оси ординат: число баллов.

Примечание: уровни значимости при сравнении групп между собой в одной временной точке: \* p<0,05; \*\* p<0,02; \*\*\* p<0,01; \*\*\*\* p<0,001.

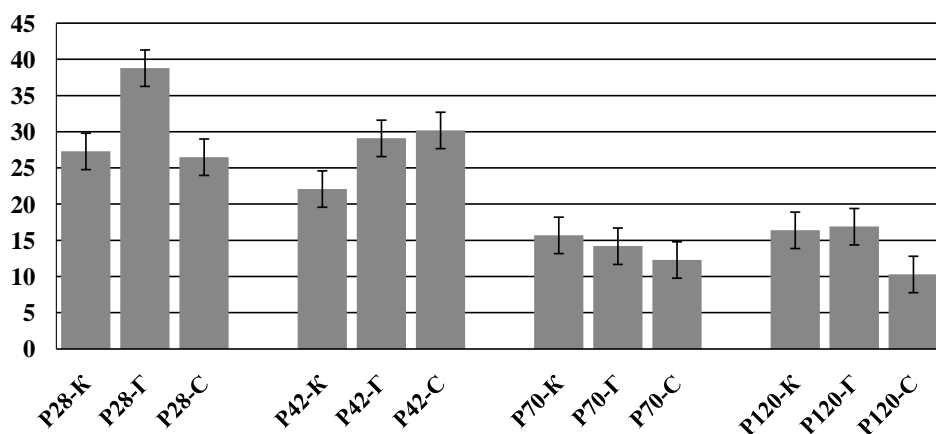


Рис. 4. Оценка когнитивной дисфункции крысят при перинатальном повреждении головного мозга с помощью теста «водный лабиринт Морриса».

Обозначения: по оси абсцисс: P28-G; P42-G; P70-G; P120-G – крысята с моделями перинатальной гипоксии, P28-C; P42-C; P70-C; P120-C – стресса раннего периода жизни, P28-K; P42-K; P70-K; P120-K – интактные животные (контрольные группы) возрастом 28, 42, 70 и 120 дней, соответственно; по оси ординат: время достижения платформы (с).

врологического дефицита носит отсроченный характер по сравнению с животными, перенесшими перинатальную гипоксию, и неврологическая дисфункция сохраняется до 70 суток постнатального развития (что соответствует взрослому периоду развития организма крысы). Именно в этот, отдаленный период, регистрируется и тенденция к снижению когнитивной функции у животных, перенесших стресс раннего периода жизни, по сравнению с группой перинатальной гипоксии.

Головной мозг обладает генетически детерминированными механизмами ответных реакций на внешнее повреждение, нейрональная пластичность является важной отличительной особенностью, которая дает возможность головному мозгу млекопитающих адаптироваться к изменениям окружающей среды в течение периода развития и зрелости. Признано, что стресс раннего периода жизни является одним из самых мощных факторов, влияющих на развитие, обучение и поведение в течение последующей жизни, причем некоторые механизмы нейропластичности, используемые развивающимся мозгом при повреждении, становятся невозможными для реализации на последующих стадиях развития мозга [1, 6]. Обнаруженные нами закономерности проявления неврологического дефицита и когнитивной дисфункции в разные периоды постнатального развития экспериментальных животных свидетельствуют о том, что социальный стресс в ранний период онтогенеза не уступает по значимости перинатальной гипоксии (в контексте формирования длительно сохраняющегося повреждения мозга).

### Заключение

Нарушения неврологического статуса, физического развития и когнитивной функции по своей выраженности в остром периоде преобладают у животных с перинатальной гипоксией, тогда как при развитии стресса раннего периода жизни у животных указанные

проявления неврологического и когнитивного дефицита доминируют в отдаленные сроки постнатального развития.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00054).

### Литература

1. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Инжутова А.И., Черепанов С.М., Язуина Н.А., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Моргун А.В., Таранушенко Т.Е., Петрова М.М. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 15-20.
2. Chen J., Sanberg P.R., Li Y., Wang L., Lu M., Willing A.E., Sanchez-Ramos J., Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats // Stroke. – 2001. – Vol. 32, № 11. – P. 2682-2688.
3. Clancy B., Finlay B.L., Darlington R.B., Anand K.J. Extrapolating brain development from experimental species to humans // Neurotoxicology. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 931-937.
4. Dickey E.J., Long S.N., Hunt R.W. Hypoxic ischemic encephalopathy – what can we learn from humans? // J. Vet. Intern. Med. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 1231-1240.
5. Garrido P. Aging and stress: past hypotheses, present approaches and perspectives // Aging Dis. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 80-99.
6. Korosi A., Naninck E.F., Oomen C.A., Schouten M., Krugers H., Fitzsimons C., Lucassen P.J. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior // Behav. Brain Res. – 2012. – Vol. 227, № 2. – P. 400-409.
7. Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring // Dev. Psychobiol. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 140-152.
8. Tu Y.F., Tsai Y.S., Wang L.W., Wu H.C., Huang C.C., Ho C.J. Overweight worsens apoptosis, neuroinflammation and blood-brain barrier damage after hypoxic ischemia in neonatal brain through JNK hyperactivation // J. Neuroinflamm. – 2011. – Vol. 8, № 40. – P. 1-15.
9. Uhelski M.L., Fuchs P.N. Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats // Behav. Brain Res. – 2010. – Vol. 212, № 2. – P. 208-212.
10. Yoneoka Y, Satoh M., Akiyama K., Sano K., Fujii Y., Tanaka R. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model // Br. J. Radiol. – 1999. – Vol. 72, № 864. – P. 1196-1201.

11. Zhang Q., Ding Y., Yao Y., Yu Y., Yang L., Cui H. Creating rat model for hypoxic brain damage in neonates by oxygen deprivation // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83589.

### References

1. Salmina A.B., Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Inzhutova A.I., Yauzina N.A., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Pozhilenkova E.A., Morgun A.V., Taranushenko T.E., Petrova M.M. Molecular mechanisms of brain development alterations in pre- and neonatal periods // Voprosy Sovremennoy Pediatrii. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 15-20.

2. Chen J., Sanberg P.R., Li Y., Wang L., Lu M., Willing A.E., Sanchez-Ramos J., Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats // Stroke. – 2001. – Vol. 32, № 11. – P. 2682-2688.

3. Clancy B., Finlay B.L., Darlington R.B., Anand K.J. Extrapolating brain development from experimental species to humans // Neurotoxicology. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 931-937.

4. Dickey E.J., Long S.N., Hunt R.W. Hypoxic ischemic encephalopathy – what can we learn from humans? // J. Vet. Intern. Med. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 1231-1240.

5. Garrido P. Aging and stress: past hypotheses, present approaches and perspectives // Aging Dis. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 80-99.

6. Korosi A., Naninck E.F., Oomen C.A., Schouten M., Krugers H., Fitzsimons C., Lucassen P.J. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior // Behav. Brain Res. – 2012. – Vol. 227, № 2. – P. 400-409.

7. Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring // Dev. Psychobiol. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 140-152.

8. Tu Y.F., Tsai Y.S., Wang L.W., Wu H.C., Huang C.C., Ho C.J. Overweight worsens apoptosis, neuroinflammation and blood-brain barrier damage after hypoxic ischemia in neonatal brain through JNK hyperactivation // J. Neuroinflam. – 2011. – Vol. 8, № 40. – P. 1-15.

9. Uhelski M.L., Fuchs P.N. Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats // Behav. Brain Res. – 2010. – Vol. 212, № 2. – P. 208-212.

10. Yoneoka Y, Satoh M., Akiyama K., Sano K., Fujii Y., Tanaka R. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model // Br. J. Radiol. – 1999. – Vol. 72, № 864. – P. 1196-1201.

11. Zhang Q., Ding Y., Yao Y., Yu Y., Yang L., Cui H. Creating rat model for hypoxic brain damage in neonates by oxygen deprivation // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83589.

### Сведения об авторах

Успенская Юлия Александровна – доктор биологических наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com.

Малиновская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, профессор кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: reg.kgmu@gmail.com.

Волкова Виктория Викторовна – студентка 4 курса педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 22807693; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

Панина Юлия Анатольевна – аспирант и ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yulia.panina@list.ru.

Рябокоть Роман Владимирович – клинический ординатор и ассистент кафедры анатомии и гистологии человека, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 22807693; e-mail: r-ryabokon@mail.ru.

Фролова Ольга Васильевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 22807693; e-mail: sleepymp@list.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

### Authors

Uspenskaya Yuliya Alexandrovna – Dr. Biol. Sc., Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Patobiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com.

Malinovskaya Nataliya Alexandrovna – Dr. Med. Sc., Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Patobiology, Professor of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: reg.kgmu@gmail.com.

Volkova Victoria Victorovna – 4th year Student of the pediatrics specialty, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: volkova.viktoria8@yandex.ru.

Panina Yulia Anatol'evna – Postgraduate Student and Assistant of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: yulia.panina@list.ru.

Ryabokon' Roman Vladimirovich – Ordinator and Assistant of the Department of Anatomy and Histology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: r-ryabokon@mail.ru.

Frolova Olga Vasil'evna – Researcher at the Research Institute of Molecular Medicine and Patobiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: sleepymp@list.ru.

Salmina Alla Borisovna – PhD, Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voynoyasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.