

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ, БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛИГЕЦКАЯ И.В., КОВЗОВА Е.И., СТОЛЯРОВА В.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Цель исследования – оценить характер поведения, физическую выносливость и болевую чувствительность крыс в различные периоды онтогенеза после перенесенного ими комбинированного пренатального стресса. Методы. Эксперименты выполнены на 20 беспородных беременных крысах *Rattus Muridae* массой 200-250 г. Комбинированный стресс моделировали со 2-го по 16-й дни беременности (1) лишением крыс пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа к воде - во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности; (2) иммобилизацией крыс в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2C^\circ$ ), до уровня шеи, в течение 20 минут в 4-й и 11-й дни беременности; (3) имитацией присутствия хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток) в 6-й и 13-й дни беременности. Поведение потомства (14 крыс, родившихся у матерей группы «стресс» и 26 крыс, родившихся у матерей группы «контроль») изучали в тесте «открытое поле» в 1-месячном и 3-месячном возрасте. В эти же периоды онтогенеза изучали болевую чувствительность и физическую выносливость. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты. Крысы, родившиеся у матерей, подвергавшихся действию комбинированного стресса во время беременности, отличаются повышенной тревожностью и более низкой исследовательской активностью, сниженной физической выносливостью и повышенной болевой чувствительностью.

Самцы, испытавшие действие стресса в пренатальном периоде, характеризуются более высоким уровнем тревожности и меньшей исследовательской активностью, чем самки.

Заключение. Последствия действия комбинированного стресса, перенесенного в пренатальном периоде, проявляются повышенной тревожностью, более низкой исследовательской активностью и физической выносливостью, а также повышенной болевой чувствительностью потомства, причем эти изменения носят стойкий характер и сохраняются вплоть до половозрелого возраста.

*Ключевые слова:* комбинированный пренатальный стресс, тест «открытое поле», поведение, болевая чувствительность, физическая выносливость.

### Abstract.

Objectives. To estimate the behaviour, physical endurance and pain sensitivity of rats in various periods of ontogenesis after combined prenatal stress for the subsequent search for methods of possible deviations correction.

Material and methods. The experiments were performed on 20 mongrel pregnant female *Rattus Muridae* weighing 200-250 g. Combined stress was modelled from the 2<sup>nd</sup> to the 16<sup>th</sup> days of pregnancy. Stress was caused by (1) food deprivation during one day with the provision of free access to water on the 2<sup>nd</sup>, the 9<sup>th</sup> and the 16<sup>th</sup> days of pregnancy; (2) upright immobilization of rats in the plastic box filled with water ( $t=23\pm 2C^\circ$ ) up to the level of the neck during 20 minutes on the 4<sup>th</sup> and the 11<sup>th</sup> days of pregnancy; (3) the imitation of a predator presence (contact with *Felis* excrements during one day) on the 6<sup>th</sup> and the 13<sup>th</sup> days of pregnancy. The behaviour of the offsprings (14 rats born of mothers belonging to the «stress» group and 26 rats born of mothers of the «control» group) was studied in the «open field» test at the age of 1 month and 3 months. In the same periods of ontogenesis pain sensitivity and physical endurance were studied. The obtained data were processed by means of «Statistica 6.0» program.

Results. In the course of the experiment it has been determined that rats born of mothers exposed to combined stress during pregnancy are characterized by the increased anxiety and lower research activity, limited physical endurance and the increased sensitivity to pain. Male rats after prenatal stress demonstrated higher level of anxiety

and lower investigative activity in the «open field» test in comparison with females.

Conclusions. The consequences of combined stress suffered in the prenatal period manifest themselves by the increased anxiety, lower research activity and physical endurance as well as by increased pain sensitivity of the offspring. These changes are stable and persist up to the age of sexual maturity.

*Key words: combined prenatal stress, «open field» test, behaviour, pain sensitivity, physical endurance.*

Военные, религиозные и межэтнические конфликты, вспыхивающие повсеместно в различных местах нашей планеты, в ходе которых страдает мирное население, включая беременных женщин, делают проблему пренатального стресса особенно актуальной для здоровья потомков. Теория пренатального программирования различных форм патологии у потомства при воздействии на организм беременных негативных факторов [1] подтверждается новыми результатами экспериментальных и клинических исследований. Например, у потомства крыс, матери которых во время беременности подвергались стрессу, в последующем в различные периоды онтогенеза отмечался повышенный уровень тревожности, изменялся характер функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, чаще встречались когнитивные и эмоциональные расстройства [2, 3]. К настоящему времени уже установлена связь между пренатальным стрессом у плода и высоким риском развития в последующем у такого взрослого индивидуума шизофрении и аутизма, а также различных нарушений когнитивных функций [4, 5]. Последствия стресса, перенесенного во внутриутробном периоде, имеют долговременный характер. Так, 10-летний мониторинг показал, что показатели смертности и заболеваемости 40-50-летних потомков матерей, подвергавшихся действию стресса во время беременности, связанного с началом военных действий в Корее в 1950 г., существенно превышали таковые у граждан этой же страны аналогичного возраста, не испытавших действие пренатального стресса на организм. Для изучаемых показателей был характерен половой диморфизм, что подтверждает выводы выполненных ранее экспериментальных исследований о большей уязвимости потомства мужского пола при действии на их организм пренатального стресса. Процент лиц, получивших высшее образование, а также уровень доходов жителей Кореи, матери которых во время беременности страдали от

боевых действий, оказались ниже, чем в изучаемой контрольной группе [6]. Негативные медицинские и социальные последствия пренатального стресса, сохраняющиеся в течение нескольких десятилетий после рождения, требуют дальнейшего изучения механизмов их развития, а также способов их профилактики и коррекции. Цель исследования – оценить характер поведения крыс в различные периоды онтогенеза после перенесенного ими комбинированного пренатального стресса для последующего поиска способов коррекции возможных нарушений.

### Материалы и методы

Для получения потомства по 20 беспородных самок и самцов *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания, высаживали в клетки в соотношении 1:1. Обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке свидетельствовало о 1-м дне беременности. В этот же день из беременных крыс методом случайного выбора формировали группы «контроль» и «стресс» (по 10 самок в каждой). Крыс группы «стресс» со 2-го по 16-й день беременности подвергали следующим видам воздействий: (1) лишению пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа к воде - во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности; (2) иммобилизации в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2C^\circ$ ), до уровня шеи, в течение 20 минут в 4-й и 11-й дни беременности; (3) стрессу, имитировавшему присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток) в 6-й и 13-й дни беременности (рис. 1). Поведение потомства (14 крыс, родившихся у матерей группы «стресс» и 26 крыс, родившихся у матерей группы «контроль») изучали в тесте «открытое поле» с помощью видеосистемы SMART в 1-месячном и 3-месячном возрасте. В эти же периоды онтогенеза изучали болевую чувствительность по-



Рисунок 1 – Схематическое изображение методики моделирования комбинированного стресса у беременных крыс.

томства с помощью прибора Panlab Harvard LE7106, который фиксировал время ответной реакции животного при воздействии на его хвост сфокусированного источника тепла от галогенной лампы (50 Вт – 12 В) различной интенсивности, вызывающего дискомфорт. Характер моторной функции и выносливости потомства крыс групп «контроль» и «стресс» изучали, помещая животных на вращающийся со скоростью 30-35 об/мин валик ротарода Panlab LE8500. Время, в течение которого крысы удерживались на валике, регистрировалось автоматически. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты с нормальным характером распределения представляли в виде  $M \pm m$  и сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала 25%-75%. Такие показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Особенности поведения крыс после действия на них комбинированного стресса в пренатальном периоде, обнаруженные в тесте «открытое поле», представлены в таблице 1. Длительность замирания 1-месячных крыс после пренатального стресса превышала ана-

логичные показатели у потомства контрольных крыс в среднем на 53,7%. В 3-месячном возрасте у потомства самок, подвергавшихся действию комбинированного стресса во время беременности, выявлялось статистически значимое уменьшение количества вертикальных стоек (на 30,0%, по сравнению с количеством стоек у потомства контрольных крыс). При анализе длительности замирания потомства крыс, перенесших стресс в пренатальном периоде, было установлено, что у самцов в 3-месячном возрасте длительность замирания в периферической зоне достоверно превышала таковую у самок, составляя  $71,07 \pm 8,64\%$  против  $41,18 \pm 3,61\%$ , соответственно. В этом же возрасте выявлялись половые различия в характере исследовательской активности: количество вертикальных стоек у самок, перенесших стресс в пренатальном периоде, составляло  $12,0 \pm 1,3$ , в то время как у самцов аналогичной группы – всего  $4,1 \pm 0,8$ .

При изучении болевой чувствительности крыс в различные возрастные периоды было обнаружено, что пренатальный стресс способствует статистически значимому уменьшению времени неподвижного контакта хвоста животных под действием тепловых стимулов как низкой, так и средней интенсивности (табл. 2). Примечательно, что в 1-месячном возрасте при среднеинтенсивном тепловом излучении это время у самок, перенесших пренатальный стресс, было достоверно меньшим, чем у самцов этой же группы аналогичного возраста ( $2,23 \pm 0,19$  сек. против  $3,13 \pm 0,27$  сек.). Такие половые различия в характере болевой чувствительно-

Таблица 1 – Влияние пренатального стресса на поведение крыс в различные периоды онтогенеза

| Показатели  | Возраст                        |                               |        |                            |                               |        |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--------|----------------------------|-------------------------------|--------|
|   | 1 месяц                        |                               |        | 3 месяца                   |                               |        |
|   | Группа «контроль»              | Группа «стресс»               | p      | Группа «контроль»          | Группа «стресс»               | p      |
| Продолжительность пребывания в периферической зоне, % | 95,205<br>(90,980;<br>100,000) | 91,705<br>(85,230;<br>98,020) | 0,180  | 89,375<br>(79,580;97,110)  | 87,695<br>(82,540;<br>94,720) | 0,944  |
| Продолжительность пребывания в центральной зоне, %    | 4,795<br>(0,00;9,020)          | 8,295<br>(1,980;14,77)        | 0,180  | 9,190<br>(2,580; 15,870)   | 12,305<br>(5,280;17,460)      | 0,585  |
| Дистанция в периферической зоне, %                    | 92,435<br>(85,620;<br>100,000) | 89,755<br>(78,190;<br>95,040) | 0,180  | 83,750 (73,860;<br>92,770) | 84,005<br>(76,210;<br>92,610) | 0,812  |
| Дистанция в центральной зоне, %                       | 7,565<br>(0,00; 14,380)        | 10,245<br>(4,960; 21,810)     | 0,180  | 15,895 (5,850;<br>26,140)  | 15,995<br>(7,390; 23,790)     | 0,878  |
| Длительность замирания в периферической зоне, %       | 11,630<br>(4,570;<br>19,520)   | 24,050<br>(16,760;<br>40,475) | 0,004* | 44,211± 5,803              | 51,679±6,484                  | 0,459  |
| Длительность замирания в центральной зоне, %          | 0,00<br>(0,00;0,00)            | 0,015<br>(0,00; 0,530)        | 0,045* | 1,030 (0,120;<br>2,720)    | 2,225 (0,700;<br>4,990)       | 0,332  |
| Общая длительность замирания, %                       | 12,227±2,336                   | 27,618±3,819                  | 0,001* | 57,860<br>(34,380; 88,610) | 51,495<br>(44,420;<br>70,540) | 0,967  |
| Количество болюсов                                    | 1,000<br>(0,00; 3,000)         | 1,000<br>(0,00; 3,000)        | 0,790  | 0,00<br>(0,00; 1,000)      | 0,00<br>(0,00; 2,000)         | 0,424  |
| Количество стоек                                      | 10,462±1,161                   | 11,214±1,272                  | 0,685  | 11,538± 1,035              | 8,071± 1,273                  | 0,048* |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «контроль».

Таблица 2 – Влияние пренатального стресса на характер болевой чувствительности потомства в различные периоды онтогенеза

| Группы     | Возраст       |                     |                      |                      |
|------------|---------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|            | 1 месяц       |                     | 3 месяца             |                      |
|            | Фокус 30      | Фокус 60            | Фокус 30             | Фокус 60             |
| «Контроль» | 10,001± 1,367 | 3,935(2,520;4,580)  | 11,185(9,650;17,890) | 2,900(2,230;3,670)   |
| «Стресс»   | 6,480± 0,802* | 2,555(2,015;3,060)* | 6,660(5,135;11,095)* | 2,100 (1,890;2,630)* |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «контроль».

сти потомства крыс группы «стресс» исчезали к 3-месячному возрасту.

У потомства крыс, матери которых подвергались действию стресса во время беременности, время нахождения на вращаю-

щемся валике ротарода как в 1-месячном, так и в 3-месячном возрасте было также снижено, по сравнению с аналогичным показателем у потомства контрольных крыс, на 33,3 и 54,1%, соответственно (рис. 2 и 3). Причем,

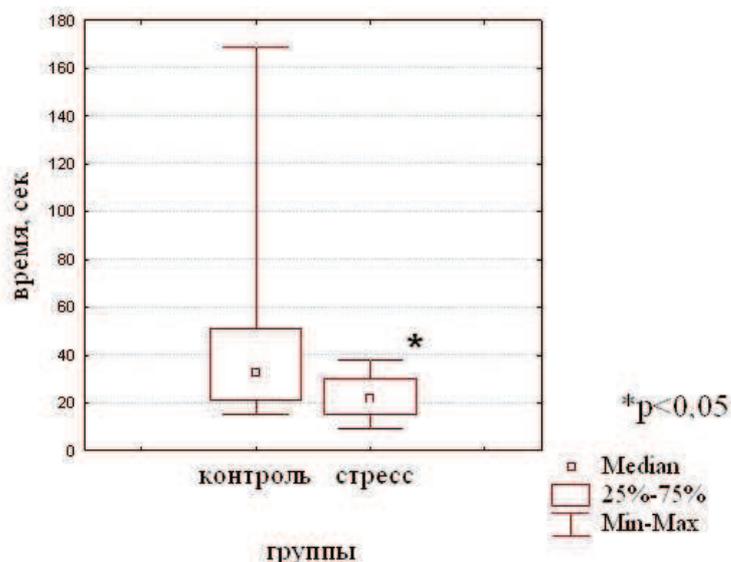


Рисунок 2 – Физическая выносливость потомства крыс групп «контроль» и «стресс» в 1-месячном возрасте (скорость вращения валика ротарода 30 об/мин).

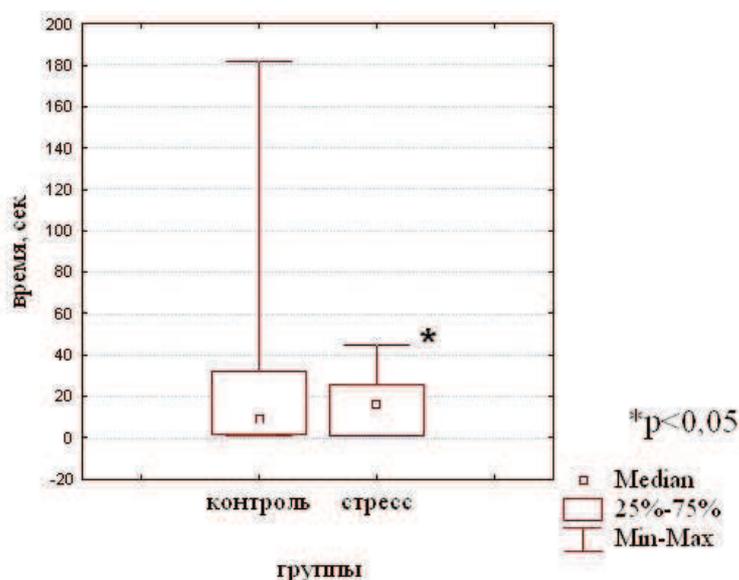


Рисунок 3 – Физическая выносливость потомства крыс групп «контроль» и «стресс» в 3-месячном возрасте (скорость вращения валика ротарода 35 об/мин).

при исследовании выносливости потомства матерей группы «стресс» было установлено, что в 1-месячном возрасте время нахождения самок на вращающемся валике ротарода составляло всего 13,5 (1,0; 22,0) секунд против 38,0 (15,0; 79,0) секунд у самцов. У потомства контрольных крыс таких половых различий в физической выносливости выявлено не было. К 3-месячному возрасту половые различия выносливости крыс, перенесших действие пренатального стресса, исчезали.

## Обсуждение

Используемая нами модель комбинированного стресса, воздействующего на организм беременных крыс, наилучшим образом отражает весь спектр стрессорных воздействий, возможных в условиях нахождения беременных женщин в зоне военного конфликта. Модель «комбинированного непредсказуемого стресса» хорошо изучена. Доказано, что в результате его воздействия

у беременных крыс значительно возрастает концентрация кортизола в крови [7], который способен проникать через плаценту и изменять характер развития и функционирования практически всех органов и систем плода, включая и центральную нервную систему [8]. В качестве интегральных показателей, косвенно характеризующих функциональные возможности центральной нервной системы, мы использовали параметры поведения животных в тесте «открытое поле». Выявленное нами в этом тесте увеличение времени замирания в периферической зоне молодых и половозрелых крыс, родившихся от матерей, которые подвергались действию комбинированного стресса во время беременности, свидетельствует об их большей тревожности. У потомства крыс, испытавших действие стресса во время беременности, выявлялось также снижение количества вертикальных стоек, что указывает на снижение исследовательской активности такого потомства. Установлено также, что в половозрелом возрасте уровень тревожности самцов, перенесших действие комбинированного пренатального стресса, достоверно выше, чем у самок. Самцы этой же группы также демонстрировали сниженную исследовательскую активность в тесте «открытое поле». Полученные нами данные полностью согласуются с результатами, полученными ранее [9].

Уменьшение времени, в течение которого крысы-потомки матерей группы «стресс» не реагировали на действие дискомфорта для них теплового излучения, по сравнению с таковым в контроле, свидетельствует о повышении их чувствительности к действию эпикритической боли. Эти сведения косвенно указывают на возможные морфологические и функциональные изменения структур, вовлеченных в передачу болевых импульсов от поверхностных рецепторов кожи. Время нахождения крыс, испытавших действие стресса в пренатальном периоде, на вращающемся валике ротарода, было достоверно меньше, чем это же время, выявленное у потомства крыс контрольной группы. Эти данные свидетельствуют не только об уменьшении физической выносливости животных после действия на них комбинированного стресса, но и о возможном нарушении координации движений таких крыс. Примечательно, что выявлен-

ные нами особенности носили достаточно стойкий характер, сохраняясь вплоть до наступления у крыс половой зрелости. Таким образом, воздействие комбинированного стресса на беременных крыс приводит к стойкому и продолжительному изменению поведения потомства и нарушению реактивности этих экспериментальных животных, что может способствовать изменению характера их ответных реакций на действие различных патогенов, а также нарушению социальных взаимодействий в такой популяции.

Полученные нами данные согласуются с результатами других экспериментальных исследований, в ходе которых изучалось влияние различных моделей пренатального стресса на поведение потомства. Так, пренатальный стресс приводил к повышению болевой чувствительности 25-суточных крысят, выявленной в ходе формалинового теста [10], что свидетельствует не только о нарушении восприятия продолжительной боли, но и о возможном нарушении функционирования антиноцицептивной системы у этих животных. Нарушение поведения животных, родившихся у матерей, которые во время беременности испытывали действие стресса на организм, имеет субстрат в виде уменьшения количества нейронов и их отростков в различных отделах головного мозга, дегенеративных изменений тел нейронов и их отростков, нарушения миелинизации аксонов, изменения количества рецепторов к нейромедиаторам, гормонам и факторам роста [11, 12]. В определенной степени повышение уровня тревожности крыс, перенесших пренатальный стресс, выявленное в тесте «открытое поле», могло быть обусловлено уменьшением экспрессии субъединиц рецептора к N-метил-D-аспартату [13].

Морфологические и функциональные изменения центральной нервной системы после пренатального стресса могут быть вызваны, в том числе, и действием эпигенетических механизмов. Например, установлено, что пренатальный стресс способствует появлению у взрослых мышей стойких эпигенетических меток в виде повышения активности ДНК-метилтрансферазы в нейронах коры лобной доли и гиппокампа, а также повышению содержания 5-метилцитозина и 5-гидроксиметилцитозина в регуляторной

области гена, кодирующего образование мозгового нейротрофического фактора [14]. Выраженные эпигенетические метки были обнаружены и в ГАМК-ергических нейронах лобной коры 2-месячных мышей, перенесших действие пренатального стресса [15]. Такие эпигенетические метки могут способствовать возникновению дисбаланса между возбуждающими и тормозными процессами в нейронах центральной нервной системы, а также нарушениям синаптической пластичности в развивающемся мозге, что может иметь долгосрочные последствия на организменном уровне в виде стойкого изменения поведенческих реакций и нарушения социальной адаптации индивидуумов, испытавших действие стресса в течение критических периодов внутриутробного развития.

### Заключение

Результаты исследования, выполненного нами, позволяют сделать следующие выводы:

1. Пренатальный комбинированный стресс существенным образом нарушает поведение потомства, уменьшает его физическую выносливость и способствует повышению болевой чувствительности.

2. Крысы, родившиеся у матерей, подвергавшихся действию комбинированного стресса во время беременности, отличаются повышенной тревожностью и более низкой исследовательской активностью, причем эти изменения более выражены у самцов.

3. Изменения поведения потомства, перенесшего стресс в пренатальном периоде, а также снижение их физической выносливости и повышение болевой чувствительности носят стойкий характер и сохраняются вплоть до половозрелого возраста.

4. Полученные интегральные показатели функционирования центральной нервной системы потомства, родившегося у матерей, перенесших стресс во время беременности, могут быть использованы при проведении дальнейших экспериментов по исследованию способов профилактики и коррекции последствий пренатального стресса.

### Литература

1. Barker, D. J. In utero programming of chronic

disease / D. J. Barker // *Clin. Sci.* – 1998 Aug. – Vol. 95, N 2. – P. 115-128.

2. Ордян, Н. Э. Характеристика поведения и стрессореактивности гипофизарно-адрено-кортикальной системы пренатально стрессированных крыс / Н. Э. Ордян, С. Г. Пивина // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* – 2003. – Т. 89, № 1. – С. 52-59.

3. Kinnunen, A. K. Repeated variable prenatal stress alters pre- and postsynaptic gene expression in the rat frontal pole / A. K. Kinnunen, J. L. Koenig, G. Bilbe // *J. Neurochem.* – 2003 Aug. – Vol. 86, N 3. – P. 736-748.

4. Szubert, S. Impact of stress on plasticity of brain structures and development of chosen psychiatric disorders / S. Szubert, A. Florkowski, K. Bobińska // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2008 Feb. – Vol. 24, N 140. – P. 162-165.

5. Prenatal stress and risk for autism / D. K. Kinney [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2008 Oct. – Vol. 32, N 8. – P. 1519-1532.

6. Lee, C. In utero exposure to the Korean War and its long-term effects on socioeconomic and health outcomes / C. Lee // *J. Health Econ.* – 2014 Jan. – Vol. 33. – P. 76-93.

7. Weinstock, M. Prenatal stress effects on functional development of the offspring / M. Weinstock, E. Frider, R. Hertzberg // *Prog. Brain Res.* – 1988. – Vol. 73. – P. 319-331.

8. Cottrell, E. C. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease / E. C. Cottrell, J. R. Seckl // *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* – 2009 Sep. – Vol. 3. – P. 19.

9. Harris, C. Animal models in epigenetic research: institutional animal care and use committee considerations across lifespan / C. Harris // *ILAR J.* – 2012. – Vol. 53, N 3/4. – P. 370-376.

10. Буткевич, И. П. Изменение характеристик тонической боли у пренатально стрессированных крысят / И. П. Буткевич, Е. А. Вершинина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2001. – № 6. – С. 608-611.

11. Effect of prenatal stress on density of NMDA receptors in rat brain / E. Tavassoli [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2013 Dec. – Vol. 31, N 8. – P. 790-795.

12. Effects of duration and timing of prenatal stress on hippocampal myelination and synaptophysin expression / J. Xu [et al.] // *Brain Res.* – 2013 Aug. – Vol. 1527. – P. 57-66.

13. Involvement of NR1, NR2A different expression in brain regions in anxiety-like behavior of prenatally stressed offspring / H. Sun [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2013 Nov. – Vol. 257. – P. 1-7.

14. Brain-derived neurotrophic factor epigenetic

modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice [Electronic resource] / E. Dong [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444166>. – Date of access: 06.01.2015.

15. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice / F. Matrisciano [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2013 May. – Vol. 68. – P. 184-194.

*Поступила 12.01.2015 г.*

*Принята в печать 06.02.2015 г.*

**Сведения об авторах:**

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Федченко А.Н. – магистрант кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лигецкая И.В. – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ковзова Е.И. – преподаватель-стажер кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Столярова В.Н. – младший научный сотрудник НИЛ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии. Тел.раб.: +375 (212) 37-00-30, e-mail: [lyudm.belyaeva2013@yandex.by](mailto:lyudm.belyaeva2013@yandex.by) – Беляева Людмила Евгеньевна.