

УДК 619.823-018:59.323.4-092.9:001.8

Т.В. Соколова, Б.Я. Рыжавский

ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА САМОК-КРЫС В ПЕРИОД, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НА ГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИХ ПОТОМСТВА В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Изучалось влияние эмоционального стресса, оказанного на самок-крыс перед наступлением беременности и в последней трети беременности на гравиметрические и морфометрические характеристики головного мозга (ГМ) их потомства в препубертатном периоде, в возрасте 40 суток. Установлено, что предшествующий беременности эмоциональный стресс самок-крыс приводит к уменьшению массы тела, ГМ и его полушарий у потомства мужского пола, не оказывая влияние на эти показатели у самок. Самцы – потомство крыс, подвергнутых стрессу во время беременности, не имели достоверных отличий от контрольных по массе ГМ и полушария, самки отличались уменьшенной массой ГМ и полушарий. Морфометрическое изучение показало, что стресс во время беременности вызывает достоверное уменьшение размеров нейронов собственно теменной доли коры и увеличение размеров нейронов гиппокампа, обусловленные изменениями размеров их ядер и цитоплазмы. В переднетеменной доле нейроны неокортекса у крыс этой группы не имели отличий размеров нейронов от контрольных. У потомства самок, стрессированных до беременности, нейроны как переднетеменной, так и собственно теменной долей не имели достоверных отличий от контрольных. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов всех исследованных локализаций в обеих экспериментальных группах не отличалась от контроля.

Ключевые слова: мозг, стресс, беременность, гиппокамп, неокортекс.

T.V. Sokolova, B.Ya. Rizhavsii

THE INFLUENCE OF EMOTIONAL STRESS OF FEMALE RATS IN THE PERIOD PRECEDING PREGNANCY AND DURING PREGNANCY ON THE GRAVIMETRIC AND MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE BRAIN OF THEIR OFFSPRING IN THE PREPUBERTAL PERIOD

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The authors studied the effect of emotional stress on female rats before pregnancy and in the last third of pregnancy on the gravimetric and morphometric characteristics of the brain (Br) of their offspring in the prepubertal period, at the age of 40 days. It was revealed that emotional stress in female rats preceding pregnancy leads to a decrease in body weight, BM and its hemispheres in male offspring, without affecting these parameters in females. Males – the litter of rats subjected to stress during pregnancy, did not demonstrate significant differences from the control group in weight of brain and its hemisphere, females differed in a reduced mass of brain and its hemispheres. A morphometric study showed that stress during pregnancy causes a significant decrease in the size of neurons of the parietal lobe itself and an increase in the size of the hippocampal neurons due to the changes in the size of their nuclei and cytoplasm. In the anteroposterior lobe, neocortex neurons in rats of this group did not have differences in the size of neurons from the control. In the offspring of females subjected to stress before pregnancy, the neurons of both the anteroposterior and the parietal lobes did not have significant differences from the control. The concentration of RNA in the cytoplasm of neurons of all the studied localizations in both experimental groups did not differ from the control.

Key words: brain, stress, pregnancy, hippocampus, neocortex.

Многочисленные работы свидетельствуют о том, что стрессовые воздействия во время беременности оказывают долгосрочное воздействие на будущее психическое благополучие ребенка и, возможно, повышают риск развития шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также аутизма, тревожных или депрессивных расстройств в более позднем возрасте [6, 7, 11-13, 17, 18]. Отмечается, что социальная нестабильность матери в периоде бере-

менности приводит к поведенческой и нейроэндокринной маскулинизации у дочерей и снижению выраженности типичных для мужчин черт характера у сыновей [15]. Исследования, проведенные на крысах, показали, что пренатальное стрессирование приводит к уменьшению массы тела, когнитивным нарушениям у взрослых животных [16]. Стрессирование морских свинок на 50-65-е сутки беременности снижает интенсивность процессов миелинизации и нейросте-

роидогенез в мозжечке [4, 8, 9]. В то же время, гистохимический анализ содержания липидов в полушариях мозга и в мозжечке 40-дневного потомства крыс, стрессированных в догестационном периоде, выявил более высокие, чем в контроле; показатели, что может расцениваться, как отражение более раннего и интенсивного процесса миелинизации нервных волокон и свидетельствовать об ускоренном биохимическом созревании мозга [1]. Установлено также, что пренатальный стресс изменяет функционирование гематоэнцефалического барьера [11], а также нарушает миграцию ГАМК-ергических нейронов в развивающемся неокортексе, что может привести к тяжелым нейрональным дефектам [13]. Важность исследования данной проблемы подтверждает тот факт, что в настоящее время ее экспериментальное изучение проводится и на приматах [14].

Эти результаты позволяют считать, что одним из важных факторов, оказывающих влияние на развитие ГМ потомства, является эмоциональный стресс, перенесенный во время беременности.

Материалы и методы

Исследовались ГМ крысят – потомства 3-3,5-месячных беспородных белых крыс. В первой серии изучалось влияние длительного эмоционального стресса самок перед наступлением беременности на их потомство в возрасте 40 сут (24 подопытных крысы из 4 пометов и контроль к ним – потомство интактных самок – 27 животных из 4 пометов).

Во второй серии исследовано влияние эмоционального стресса самок во время последней трети беременности на ГМ их 40-дневного потомства (23 крысы из четырех пометов и контроль к ним – потомство интактных самок – 27 крыс из 4 пометов). Эмоциональный стресс моделировали по модифицированной методике [2]. Стрессирование крыс до беременности осуществляли следующим образом: 2-месячные самки подвергались действию яркого света люминесцентной лампы (40 Вт), находящейся непосредственно над клеткой, по 6 часов в сут., 5 сут. в неделю в течение 3 недель. После этого самки переводились на естественный световой режим вивария, и через 10 сут. после окончания светового воздействия – спаривались с интактными самцами. Стрессирующее воздействие в последней трети беременности оказывалось следующим образом: трехмесячные беременные самки с 16-х по 20-е сутки гестации ежедневно помещались под стеклянный колпак, освещаемый тремя лампами накаливания (100 Вт каждая), где находились в течение 1 часа. Самцы, контрольные и подопытные самки

Известно, что последствия хронических стрессовых воздействий у животных, подвергшихся им, проявляются в течение длительного времени и при изучении концентрации различных гормонов и при морфологических исследованиях органов эндокринной системы – надпочечников, щитовидной железы гонад [4, 8]. При этом известно, что измененный эндокринный статус может рассматриваться как фактор, влияющий на морфофункциональные свойства ГМ [4, 5].

Анализ литературы свидетельствует, что изучение данной проблемы проводилось преимущественно методами физиологии, биохимии. Ее морфологические аспекты исследованы недостаточно. Малоизученным является также вопрос о влиянии на последующее развитие ГМ потомства стресса в период, предшествующий беременности. В связи с этим, *целью настоящей работы* явился морфометрический анализ влияния эмоционального стресса во время беременности и в догестационном периоде на некоторые показатели развития ГМ в препубертатном периоде.

до беременности и во время нее, а также их потомство содержались одновременно в условиях одного вивария. Корм и воду животные получали ad libitum. Эвтаназию животных проводили в возрасте 40 сут., декапитацией. Экспериментальное исследование было проведено в соответствии с принципами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» от 18.03.1986.

Определялись масса тела, ГМ и полушария. Левое полушарие фиксировали в реактиве Карнуа и заливали в парафин. Из передне-теменной (ПТД) и собственно теменной доли (СТД) полушария готовили срезы толщиной 7 мкм, окрашивали их 1 % метиленовым синим и галлоцианином по Эйнарсону, для выявления нуклеиновых кислот. Проводилось морфометрическое изучение с применением компьютерной морфометрии, как описано в [6]. Обработка количественных данных проведена с применением программы Statistica (опция – дескриптивная статистика). Поскольку гравиметрические показатели имели статистически достоверные гендерные различия, их анализ проводился с учетом гендерной принадлежности животных (табл. 1). Изучавшиеся морфометрические показатели в экспериментальных и контрольных группах не имели достоверных гендерных различий и были рассчитаны суммарно (табл. 2). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Таблица 1

Влияние эмоционального стресса матерей на гравиметрические показатели развития их потомства в препубертатном периоде онтогенеза

Показатели	Стресс до беременности				Стресс в последней трети беременности			
	самцы		самки		самцы		самки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Масса тела, г	91,7±3,3	74±3,0*	82,5±5,4	85±5,2	93,8±2,9	108±4,6*	91,1±2,6	92±3,3
Масса мозга абс., мг	1605±18	1511±28*	1551±20	1538±23,6	1635±18,5	1619±23,5	1579±18	1497±23*
Масса мозга отн., мг/г	17,8±0,6	20,7±0,7*	19,3±0,9	18,9±0,8	17,5±0,4	15,3±0,6	17,5±0,5	16,2±0,54
Масса полушария, мг	580±9,5	549±6,6*	553±15,4	561±10,3	580±16	573±14,6	544±10,7	513±6,4*

Примечание. * – различия с контролем статистически достоверны ($P < 0,05$).

Влияние эмоционального стресса матерей в последней трети беременности на морфометрические показатели коры мозга их потомства в препубертатном периоде онтогенеза

Показатели	Контроль	Опыт
Толщина коры ПТД, мкм	1 588±37	1 563±21,3
Толщина коры СТД, мкм	1 043±20,7	1 041±19,2
Площадь сечения пирамидных нейронов, мкм ² , слой ПТД слой V	247±8,6	251±7,7
ПТД, слой II	149±3,8	148±3,7
СТД, слой V	202±5,0	207±5,8
СТД, слой II	133±3,4	124±2,5*
гиппокамп	173±6,0	210±7,6*
Площадь сечения цитоплазмы нейронов, мкм ² , слой ПТД слой V	136±6,5	139±6,3
ПТД, слой II	71±3,0	70±2,2
СТД, слой V	115±3,8	115±4,6
СТД, слой II	68±2,4	62±1,7*
гиппокамп	88±3,5	110±5,7*
Площадь сечения ядер нейронов, мкм ² , слой ПТД слой V	111±3,4	109±3,2
ПТД, слой II	78±1,6	76±2,7
СТД, слой V	87±2,3	93±1,9*
СТД, слой II	65±1,6	63±1,4
гиппокамп	85±3,3	102±2,1*
Концентрация РНК в цитоплазме нейронов, усл. ед., слой ПТД, слой V	229±7,6	240±6,3
ПТД, слой II	234±8,0	241±8,8
СТД, слой V	214±10,2	209±7,2
СТД, слой II	197±9,5	210±5,6
гиппокамп	235±11,9	213±10,0
Число нейронов в поле зрения, ПТД, слой V	56,1±1,5	56,5±1,8
Число нейронов в поле зрения, СТД, слой V	64,8±3,0	69,5±1,04

Примечание. * – различия с контролем статистически достоверны (P<0,05).

Результаты и обсуждение

Изучение гистологических препаратов, окрашенных метиленовым синим и галлоцианином, не выявило деструктивных, дистрофических изменений нейронов и глиоцитов в коре ГМ подопытных крысят – потомства самок, подвергнутых стрессовому воздействию как во время беременности, так и в период, предшествующий ей.

Анализ гравиметрических показателей выявил, что длительный предшествующий беременности эмоциональный стресс самок-крыс приводит у потомства мужского пола к уменьшению массы тела, абсолютной массы ГМ и его полушарий, увеличению относительной массы ГМ. У потомства женского пола указанные показатели не имели достоверных отличий от контроля (табл. 1). Морфометрическое изучение ГМ крысят, матери которых были подвергнуты длительному эмоциональному стрессу до беременности, показало, что толщина коры в ПТД (1 657±49,3 мкм), СТД (1 113±13 мкм) не имели значимых отличий от контроля (1 648±55,3 мкм и 1 100±16,6 мкм соответственно). Численная плотность нейронов в слое II и V ПТД и СТД также не имела достоверных отличий от контроля. Морфометрические характеристики перикарионов, их ядер и цитоплазмы изученных нейронов неокортекса и гиппокампа, не имели достоверных отличий у крысят из подопытной и контрольной групп.

Таким образом, у самок, являвшихся потомством стрессированных до беременности крыс, не были выявлены отличия от контроля ни по гравиметрическим, ни по морфометрическим показателям. В то же время, у самцов этой подопытной группы отсутствие отличий от контроля по морфометрическим показателям сочеталось с достоверным уменьшением массы ГМ и полушария. Эти результаты свидетельствуют о том, что между изменениями гравиметрические показатели, отражающие темпы развития ГМ у крыс не сочетались с морфометрическими характеристиками коры, ее нейронов.

Гравиметрические показатели ГМ у потомства самок, подвергнутых стрессу во время беременности, изменялись следующим образом: у самцов масса ГМ и полушария не имела достоверных отличий от контрольных, у самок они были уменьшены (табл. 1). Морфометрический анализ показал, что у животных, матери которых были стрессированы во время беременности, толщина коры в ПТД и СТД, численная плотность нейронов в слое II и V в них не имели достоверных отличий от контрольных (табл. 2), то есть показатели, отражающие темпы онтогенетического развития коры ГМ, не отличались в сравниваемых группах. Морфометрические показатели, характеризующие нейроны ПТД (соматосенсорной зоны)

не имели отличий от контроля по размерам перикарионов, цитоплазмы и ядер. В то же время в СТД (ассоциативной зоне коры) наблюдалось достоверное уменьшение размеров тел нейронов, обусловленное уменьшением их цитоплазмы и ядер. В противоположность этому, площадь сечения перикарионов пирамидных нейронов поля I гиппокампа, их цитоплазмы, и ядер в ГМ крысят подопытной группы была значительно большей, чем у контрольных животных. Известно, что указанные морфометрические показатели могут отражать как степень продвинутого онтогенетического развития ГМ, так и функционального состояния нейронов [4, 5]. Концентрация РНК в цитоплазме этих клеток у животных экспериментальной группы не имела достоверных отличий в неокортексе и гиппокампе от показателей, имевшихся у контрольных крыс (табл. 2).

Таким образом, стрессирование самок в последней трети беременности, когда у плодов крысы происходят важные процессы органогенеза ГМ [3], влияние стрессового воздействия привело к изменениям показателей, меняющихся как в процессе развития органа, так и отражающих уровень функциональной активности его нейронов. Заслуживает внимания тот факт, что нейроны разных локализаций, выполняющие различные функции [3, 5], отличались по характеру изменений под влиянием стрессового воздействия.

Изложенные результаты свидетельствуют, что эмоциональный стресс перед наступлением беременности или в последней ее трети вызывает ряд гравиметри-

ческих и морфометрических изменений в неокортексе и гиппокампе потомства в препубертатном периоде, когда строение ГМ уже близко к таковому у взрослых животных ГМ [3, 5]. Наблюдавшиеся отличия затрагивают массу ГМ и полушарий, а также морфометрические характеристики корковых нейронов. Они могут рассматриваться как одна из причин, определяющих функциональные особенности функций ГМ, обусловленные пренатальным стрессом. Как указано выше, модели эмоционального стресса в двух исследованных сериях экспериментов отличались по нескольким параметрам. По-видимому, это и обусловило разный характер отличий гравиметрических и морфометрических показателей в двух подопытных группах от соответствующих показателей в контрольных группах. С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о том, что эмоциональный стресс может вызывать большой «набор» морфологических изменений ГМ у потомства стрессированных самок, что в определенной степени может объяснять широкий спектр отклонений функционирования ГМ, рассматриваемых в качестве последствий эмоциональных стрессов [6, 7, 11-13, 17, 18]. Можно предполагать, что одним из механизмов влияния стрессовых факторов на развивающийся ГМ служат возникающие под влиянием стрессовых агентов, длительно сохраняющиеся изменения активности гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-гонадной систем, продукции ими гормонов в эндокринных железах как беременной, так и плодов, и влияющих на органогенез ГМ [2, 3-5, 9, 10].

Литература

1. Еременко И.Р., Васильева Е.В., Николаева И.В., Рыжавский Б.Я. Гистохимический анализ содержания липидов в полушариях мозга и мозжечка потомства самок крыс, перенесших длительный эмоциональный стресс в догестационный период // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 28-31.
2. Зайченко И.Н., Промина Ф.И., Ордян Н.Э. Модификация уровня половых стероидов и тревожности в результате материнского стресса // Журнал высшей нервной деятельности. – 1999, Т. 49, № 1. – С. 106-112.
3. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий. – М.: Наука, 1990. – 184 с.
4. Николаева И.В., Белолубская Д.С. Влияние пренатального эмоционального стресса на развитие головного мозга, надпочечников и гонад крыс в постнатальном онтогенезе // Вестник Северо-Восточного федерального университета. – 2012, Т. 9, № 1. – С. 68-73.
5. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.
6. Рыжавский Б.Я., Лебедев О.А., Лазинская О.В. Влияние сдерживающей рост диеты на некоторые показатели развития головного мозга крыс (ближайшие и отсроченные последствия) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – № 1. – С. 113-119.
7. Babenko O., Kovalchuk I., Metz G.A. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 48. – P. 70-91.
8. Bennett G.A., Palliser H.K., Shaw J.C., Palazzo K.L., Walker D.W., Hirst J.J. Maternal stress in pregnancy affects myelination and neurosteroid regulatory pathways in the guinea pig cerebellum // *Stress.* – 2017. – Vol. 20, № 6. – P. 580-588.
9. Brunton P.J. J Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2016. – P. 160-168.
10. Enayati M., Mosaferi B., Homberg J.R., Diniz D.M., Salari A.A. Prenatal maternal stress alters depression-related symptoms depending on the strain and gender of rodent offspring // *Sci.* – 2020. – Vol. 15. – P. 251: 117597.
11. Gómez-González B., Escobar A. Altered functional development of the blood-brain barrier after early life stress in the rat // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 79, № 6. – P. 376-87.
12. Hanna E Stevens, Tina Su, Yuchio Yanagawa, Flora M Vaccarino. Prenatal Stress Delays Inhibitory Neuron Progenitor Migration in the Developing Neocortex Affiliations // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 509-21.
13. Lindsay K.L., Buss C., Wadhwa P.D., et al. The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 85, № 2. – P. 135-149.

14. Murray C.M., Stanton M.A., Wellens K.R., et al. Maternal effects on offspring stress physiology in wild chimpanzees // *Am. J. Primatol.* – 2018. – Vol. 80, № 1.
15. Sachser N., Hennessy M.B., Kaiser S. Adaptive modulation of behavioural profiles by social stress during early phases of life and adolescence // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2011. – Vol. 35, № 7. – P. 1518-33.
16. Said N., Lakehayli S., El Khachibi M., El Ouahli M., Nadifi S., Hakkou F., Tazi A. Effect of prenatal stress on memory, nicotine withdrawal and 5HT1A expression in raphe nuclei of adult

rats // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2015. – Vol. 43, № 9. – P. 2-8.

17. Schmidt M., Braun K., Brandwein C., et al. Maternal stress during pregnancy induces depressive-like behavior only in female offspring and correlates to their hippocampal Avp and Oxt receptor expression // *Behav. Brain Res.* – 2018. – Vol. 1. – P. 353:1-10.

18. Van den Bergh B.R.H., van den Heuvel M.I., Lahti M., et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 28, S0149-7634, № 16. – P. 30734-30735.

Literature

1. Eremenko I.R., Vasilyeva E.V., Nikolaeva I.V., Ryzhavsky B.Ya. Histochemical analysis of lipid content in the cerebral hemispheres and the cerebellum of the offspring of female rats undergoing prolonged emotional stress in the pre-gestational period // *Far Eastern Medical Journal.* – 2008. – № 4. – P. 28-31.

2. Zaichenko I.N., Proimina F.I., Ordyan N.E. Modification of sex steroid levels and anxiety as a result of maternal stress // *Journal of Higher Nervous Activity.* – 1999. – Vol. 49, № 1. – P. 106-112.

3. Maksimova E.V. Ontogenesis of the cerebral cortex. – M.: Nauka, 1990. – 184 p.

4. Nikolaeva I.V., Belolyubskaya D.S. Influence of prenatal emotional stress on the development of the brain, adrenal glands and gonads of rats in postnatal ontogenesis // *Bulletin of the North-Eastern Federal University.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 68-73.

5. Ryzhavsky B.Ya. Brain development: long-term consequences of the influence of uncomfortable conditions. – Khabarovsk: FESMU Publishing House, 2009. – 278 p.

6. Ryzhavsky B.Ya., Lebedko O.A., Lazinskaya O.V. Effect of a growth-inhibiting diet on some indicators of rat brain development (immediate and delayed effects) // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2019. – № 1. – P. 113-119.

7. Babenko O., Kovalchuk I., Metz G.A. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 48. – P. 70-91.

8. Bennett G.A., Palliser H.K., Shaw J.C., Palazzi K.L., Walker D.W., Hirst J.J. Maternal stress in pregnancy affects myelination and neurosteroid regulatory pathways in the guinea pig cerebellum // *Stress.* – 2017. – Vol. 20, № 6. – P. 580-588.

9. Brunton P.J. J Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2016. – P. 160-168.

10. Enayati M., Mosafari B., Homberg J.R., Diniz D.M., Salari A.A. Prenatal maternal stress alters

depression-related symptoms depending on the strain and gender of rodent offspring // *Sci.* – 2020. – Vol. 15. – P. 251: 117597.

11. Gómez-González B., Escobar A. Altered functional development of the blood-brain barrier after early life stress in the rat // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 79, № 6. – P. 376-87.

12. Hanna E Stevens, Tina Su, Yuchio Yanagawa, Flora M Vaccarino. Prenatal Stress Delays Inhibitory Neuron Progenitor Migration in the Developing Neocortex Affiliations // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 509-21.

13. Lindsay K.L., Buss C., Wadhwa P.D., et al. The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development // *Brain Dev.* – 2019. – Vol. 85, № 2. – P. 135-149.

14. Murray C.M., Stanton M.A., Wellens K.R., et al. Maternal effects on offspring stress physiology in wild chimpanzees // *Am. J. Primatol.* – 2018. – Vol. 80, № 1.

15. Sachser N., Hennessy M.B., Kaiser S. Adaptive modulation of behavioural profiles by social stress during early phases of life and adolescence // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2011. – Vol. 35, № 7. – P. 1518-33.

16. Said N., Lakehayli S., El Khachibi M., El Ouahli M., Nadifi S., Hakkou F., Tazi A. Effect of prenatal stress on memory, nicotine withdrawal and 5HT1A expression in raphe nuclei of adult rats // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2015. – Vol. 43, № 9. – P. 2-8.

17. Schmidt M., Braun K., Brandwein C., et al. Maternal stress during pregnancy induces depressive-like behavior only in female offspring and correlates to their hippocampal Avp and Oxt receptor expression // *Behav. Brain Res.* – 2018. – Vol. 1. – P. 353:1-10.

18. Van den Bergh B.R.H., van den Heuvel M.I., Lahti M., et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 28, S0149-7634, № 16. – P. 30734-30735.

Координаты для связи с авторами: Соколова Таисия Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ДВГМУ; Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96.