

УДК 617.518:611.013.6

<https://doi.org/10.17816/MAJ34103>

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМНОЙ СТВОЛОВОЙ ТЕРАПИИ НА ПОВЕДЕНИЕ ПОТОМСТВА САМОК-КРЫС С ТРАВМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.В. Авалиани, О.Р. Федотова, С.Г. Цикунов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Авалиани Т.В., Федотова О.Р., Цикунов С.Г. Влияние мезенхимной стволовой терапии на поведение потомства самок-крыс с травмой головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 57–64. <https://doi.org/10.17816/MAJ34103>

Поступила: 28.11.2019

Одобрена: 21.01.2020

Принята: 02.03.2020

Современные исследования свидетельствуют о потенциальной возможности использования мезенхимных стволовых клеток в лечении травм головного мозга. Внутривенное введение мезенхимных стволовых клеток взрослым крысам с травмой головного мозга приводит к восстановлению поведенческого и неврологического статуса и способствует нормализации материнского поведения. В данной работе показано, что однократная трансплантация сингенных мезенхимных стволовых клеток (5 млн) в кровотоки самок крыс с моторным дефицитом оказывает корректирующее влияние на поведение их потомства: предотвращает развитие нарушений исследовательского и локомоторного поведения в тесте «открытое поле» и уменьшает эмоциональные расстройства.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; терапия; мезенхимные стволовые клетки; поведение потомства; крысы.

INFLUENCE OF MESENCHYMAL STEM THERAPY ON THE BEHAVIOR OF THE PROGENY OF SAM-RATS WITH BRAIN INJURY

T.V. Avaliani, O.R. Fedotova, S.G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine Saint Petersburg, Russia

For citation: Avaliani TV, Fedotova OR, Tsikunov SG. Influence of mesenchymal stem therapy on the behavior of the progeny of sam-rats with brain injury. *Medical Academic Journal*. 2020;20(1):57-64. <https://doi.org/10.17816/MAJ34103>

Received: November 28, 2019

Revised: January 21, 2020

Accepted: March 2, 2020

Current research suggests the potential use of mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of brain injuries. Intravenous administration of MSCs to adult rats with brain injury leads to the restoration of behavioral and neurological status and helps to normalize maternal behavior. In this work, it was shown that a single transplantation of syngeneic mesenchymal stem cells (5 mln) into the bloodstream of female rats with motor deficiency has a corrective effect on the behavior of their offspring: it prevents the development of violations of research and locomotor behavior in the Open Field test and reduces emotional disorders.

Keywords: brain injury; therapy; mesenchymal stem cells; offspring behavior; rats.

Введение

Для предупреждения развития патологии у потомства, рожденного от травмированных матерей, в экспериментах и клинической практике применяют различные методы. В частности, показано, что введение полиненасыщенных жирных кислот крысам с травмой мозга уменьшает патологические проявления у их потомства [1, 2]. У беременных женщин применение полиненасыщенных жирных кислот приводит к существенному улучшению статуса новорожденных группы «риска» [3].

Одним из современных методов предупреждения последствий мозговых нарушений является клеточная терапия. Наиболее перспективным материалом для клеточной терапии считают использование мезенхимных стволовых клеток (МСК). Это плюрипотентные клетки, способные дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном, адипоцитарном, миоцитарном, кардиомиоцитарном, а также в нейрональном и глиальном направлениях [4, 5]. В модели черепно-мозговой травмы введение стволовых клеток

Список сокращений

МСК — мезенхимные стволовые клетки; ОП — открытое поле.

крысам способствует значительному улучшению моторных и неврологических функций [6]. Клеточная терапия после черепно-мозговой травмы предотвращает апоптоз и повышает выживаемость нейронов в зоне дефекта и близлежащих структурах мозга [7], улучшает функциональное состояние крыс [8], что в свою очередь приводит к восстановлению поведенческого и неврологического статуса животных. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о потенциальной возможности использования МСК в лечении мозговых нарушений [9].

У потомства от самок крыс с травмой мозга, полученной до или во время беременности, отмечаются моторные, поведенческие и иммунные нарушения. Выраженность этих нарушений у крысят зависит от времени нанесения травмы, ее локализации и межполушарной функциональной асимметрии матерей [10–12].

Цель данной работы — изучить поведенческие реакции крыс, рожденных от матерей с травмой головного мозга и получавших в качестве терапии одноразовую внутривенную инъекцию МСК.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самках породы Вистар массой 250–300 г и на их одномесячном потомстве.

Группы экспериментальных животных: группа А — интактные взрослые самки ($n = 8$) и их одномесячное потомство ($n = 30$); группа Б — крысы-самки, у которых удален участок сенсомоторной коры ($n = 13$), и их одномесячное потомство ($n = 47$); группа В — крысы-самки, которым непосредственно после повреждения головного мозга в хвостовую вену было введено 5 млн МСК в 100 мкл культуральной среды ($n = 13$), и их одномесячное потомство ($n = 48$).

Повреждение сенсомоторной коры головного мозга у взрослых самок проводили по стандартной методике [13]. Для премедикации внутримышечно вводили 0,2 мл рометара (Rometar, Чехия). Затем через 15 мин наркотизировали посредством интраперитонеального введения препарата Zoletil 100 (2,5 мг/кг) (Virbac, Франция). Обработывали поверхность головы 5 % раствором йода. Делали продольный разрез кожи на голове длиной 2,5 см. Очищали надкостницу с предварительной анестезией 0,5 % раствором новокаина. С помощью бора делали отверстие по следующим координатам: AP = 2,0, ML = 2,5 (область заднелобной сенсомоторной коры, зона двигательного анализатора). В области отверстия делали надрез твердой мозговой оболочки и экстирпировали с помощью мозговой ло-

жечки участок сенсомоторной коры справа или слева ($S = 1,0 \times 1,0 \text{ мм}^2$). Глубина повреждения составляла 1 мм. Зашивали кожный разрез шелковыми нитками, обрабатывали рану стрептоцидом. Для предотвращения воспалительного процесса вводили 1 мл бициллина-3 (30 000 ЕД) в мышцу задней конечности. При проведении операции использовали стереотаксический прибор фирмы Medicor (Венгрия).

Сразу после операции самкам в хвостовую вену вводили недифференцированные флуоресцентно меченные МСК по 5 млн клеток в 100 мкл среды α MEM. Сингенные мезенхимные стволовые клетки были выделены, культивированы, фенотипированы и окрашены флуорохромом РКН 26 в ООО «Транс-Технологии» по стандартной методике [14].

Самцов к самкам подсаживали через месяц после операции.

Анализ поведения

На 4-е и 20-е сутки после родов оценивали материнское поведение самок крыс по показателям времени сбора разбросанных по клетке крысят в гнездо и выживаемости потомства (индекс жизнеспособности и индекс лактации) [23]. Поведение потомства анализировали в одномесячном возрасте в тесте «открытое поле» (ОП). Животное помещали в центр поля и регистрировали длительность и последовательность поведенческих актов на основании классификации индивидуального поведения, предложенного В.П. Пошиваловым, с поправками Е.С. Петрова и В.В. Шабаева [15]. Оценивали ориентировочно исследовательскую активность: акты «норки», «локомоция», «стойки с упором», «обнюхивание»; эмоциональное состояние — акты «груминг», «движение на месте», «вертикальные стойки»; локомоторное поведение — акты «локомоция», «сидит», «движение на месте», «фризинг». Длительность и последовательность всех актов поведения регистрировали в оригинальной программе Open Field для IBM PC, разработанной сотрудниками Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ ИЭМ Е.С. Петровым и В.В. Шабаевым [15]. Математический анализ данных выполняли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и критерия Манна – Уитни (программа Statistica v. 6.0) с уровнем надежности ($p \leq 0,05$).

Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Работа выполнена с разрешения этического комитета ФГБНУ ИЭМ № 2/16 от 12.05.2016.

Результаты и их обсуждение

Анализ материнского поведения экспериментальных самок крыс

У самок с травмой мозга (группа Б) наблюдалось нарушение материнского поведения: повышенная агрессивность, каннибализм. Самки затрачивали длительное время для обнюхива-

ния клетки, формирование гнезда и только потом собирали разбросанных крысят. Время возвращения в гнездо крысят самками группы В (травма мозга и введение МСК) также было достоверно высоким, но ниже, чем в группе Б (табл. 1).

Индекс жизнеспособности и лактации у крысят группы В не отличался от контроля

Таблица 1 / Table 1

Материнское поведение и выживаемость потомства
Maternal behavior and survival of offspring

Группы самок	Среднее время сбора одного крысенка, с	Индекс жизнеспособности, 4-е сутки, %	Индекс лактации, 21-е сутки, %
А — интактные (n = 8)	6,6 ± 2,4	92 ± 8	92 ± 8
Б — с травмой мозга (n = 8)	29,5 ± 7,4** #	82 ± 9*	72 ± 15*
В — с травмой мозга + МСК (n = 8)	16,5 ± 5,2*	90 ± 10	90 ± 10

Примечание. *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,01 — уровень значимости по сравнению с группой А; # p ≤ 0,05 — уровень значимости по сравнению с группой В; МСК — мезенхимные стволовые клетки.

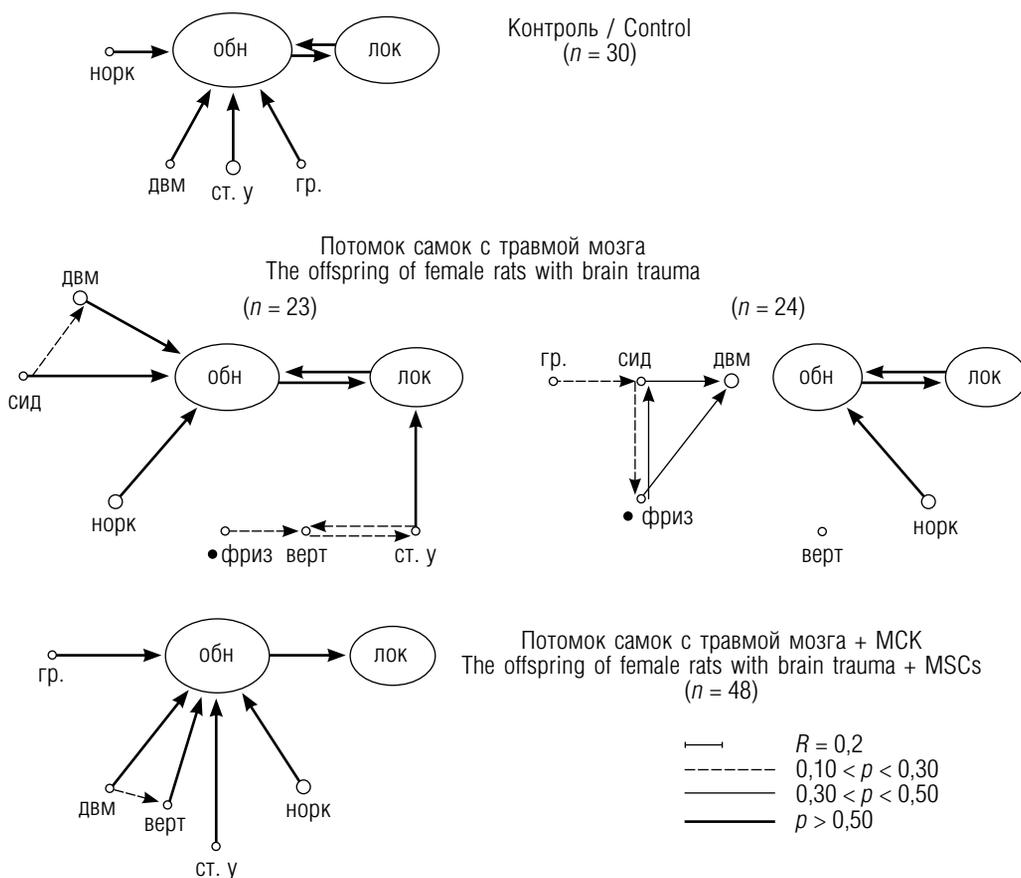


Рис. 1. Графы поведения одномесячных крысят в тесте «открытое поле»: обн — обнюхивание, лок — локомоция, ст. у — стойки с упором, гр. — груминг, сид — сидит, верт — вертикальные стойки, фриз — фризинг, двм — движение на месте, норк — норки; R — радиус окружности; пунктирная линия — вероятность появления актов; толщина линий — вероятность перехода одних актов в другие; МСК — мезенхимные стволовые клетки

Fig. 1. Graphs of behavior of one-month-old rats in the open field test: обн — sniffing, лок — locomotion, ст. у — stand with support, гр. — grooming, сид — sitting, верт — vertical stand, фриз — freezing, двм — moving in place; норк — hole; R is the radius of the circle; dashed line — probability of occurrence of acts; line thickness — the probability of the transition of some acts to others; MSCs — mesenchymal stem cells

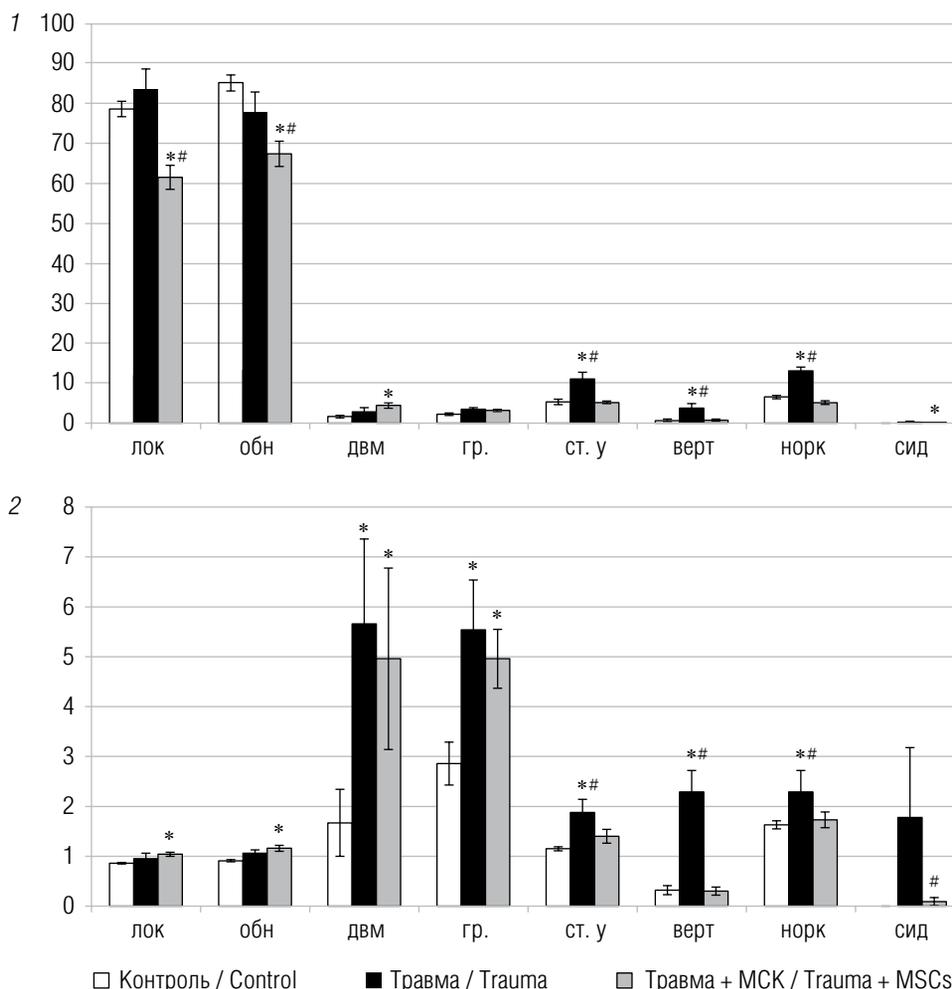


Рис. 2. Поведение контрольных и экспериментальных одномесячных крысят: 1 — количество актов; 2 — длительность акта. Обозначения: лок — локомоция, обн — обнюхивание, двм — движение на месте, гр. — груминг, ст. у — стойки с упором, верт — вертикальные стойки, норк — норки, сид — сидит; * $p \leq 0,05$ — уровень значимости по сравнению контролем; # $p \leq 0,05$ — уровень значимости по сравнению с группой «травма»; МСК — мезенхимные стволовые клетки

Fig. 2. The behavior of the control and experimental one-month-old rats: 1 — number of acts; 2 — duration of the act. Designations: лок — locomotion, обн — sniffing, двм — movement in place, гр. — grooming, ст. у — stand with support, верт — vertical stand, норк — hole, сид — sitting; * $p \leq 0.05$ — significance level compared to control; # $p \leq 0.05$ — significance level compared with the trauma group; MSCs — mesenchymal stem cells

в отличие от крысят группы Б, в которой наблюдалась высокая частота гибели крысят.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении материнского поведения у самок-крыс с травмой сенсомоторной коры, что приводит к гибели части потомства. Введение стволовых клеток травмированным самкам способствует значительному улучшению материнского поведения и выживаемости потомства.

Структура поведения крысят в одномесячном возрасте в тесте ОП зависела от состояния их матерей. Наиболее выраженные изменения поведения зарегистрированы у потомства от самок с травмой мозга (рис. 1). Это прежде всего нарушение целостности поведения и изменение последовательности переходов одних актов в другие. Введение МСК травмирован-

ным самкам способствовало восстановлению целостности поведения крысят в тесте ОП, что свидетельствует о положительном эффекте МСК-терапии. Однако восстановление поведения не было полным, графы поведения отличались от контроля.

На рис. 2 представлены показатели отдельных видов поведения. В экспериментальной группе крысят, матерям которых после травмы вводили МСК, прежде всего было изменено двигательное поведение (акты «локомоция» и «движение на месте»), а также акт «обнюхивание», которыми обычно завершается переход к другим видам поведения. Исследовательское поведение соответствовало контролю («норки», «стойки с упором»). Отмечалось частичное изменение эмоционального поведения — дли-

тельность актов «груминг» увеличилась почти в 2 раза, но акты «вертикальная стойка», которые также характеризуют эмоциональность, как по количеству, так и по длительности соответствовали контролю.

Обсуждение

Мезенхимные стволовые клетки широко применяют в экспериментальных и клинических исследованиях. По данным фундаментальных исследований последних лет, клеточные технологии могут способствовать репаративным процессам в поврежденных тканях и органах [16–18]. Методы с использованием стволовых клеток включают замену утраченных нейронов и высвобождение факторов роста для поддержки и стимулирования эндогенных процессов репарации [19, 20]. Одним из общих признаков МСК является их мультипотентность. Как МСК костного мозга и жировой ткани, так и клетки пуповинной крови (UC-MSCs) обладают потенциалом для дифференцировки в различные типы клеток [21]. Доклинические и клинические испытания указывают на безопасность и восстановление неврологического статуса при терапии МСК. Показаны успешная миграция трансплантированных МСК в мозг и их локализация в области повреждения [8, 9].

При травме мозга МСК секретуют ряд ростовых и трофических факторов, которые непосредственно влияют на поврежденные, но еще жизнеспособные нейроны, предотвращая их гибель. Это в свою очередь приводит к восстановлению поведенческого и неврологического статуса животных [17, 18, 22].

Период развития плода определяет качество последующего развития и во многом зависит от функционального состояния матери. В постнатальном периоде поведение определяется не только генетическими факторами, но и материнской заботой. Нарушенное материнское поведение вызывает у потомства весь спектр психических отклонений на сенсорном, когнитивном, эмоциональном и социальном уровнях [24].

В данной работе учитывали время сбора самками разбросанных по клетке крысят и выживаемость потомства. Это позволяет оценить материнское поведение по удобным для измерения параметрам [23].

Пренатальные воздействия различной природы влияют на формирование функциональных систем развивающегося организма и вызывают долговременные изменения в поведении. У животных с поврежденным участком сенсомоторной коры поведение в тесте

ОП через 10 нед. после травмы продолжало деградировать в отличие от крыс из группы клеточной терапии, которые и через 10 нед. были в 2 раза активнее, хотя и не достигали уровня интактных животных [22]. Выявленные в нашей работе факты свидетельствуют о нарушении материнского поведения у самок-крыс с травмой сенсомоторной коры, что обуславливает изменение поведения потомства. После МСК-терапии матерей крыс демонстрировали целостность поведения в тесте ОП. Однако графы поведения отличались от контроля. Отдельные виды поведения крысят также не достигали контрольных показателей. У потомства травмированных крыс и после МСК-терапии снижена двигательная активность и увеличено эмоциональное напряжение, но при этом исследовательское поведение соответствует контролю.

Исследование в данной области расширяет представление о влиянии трансплантации МСК. Результаты данной работы могут быть использованы при разработке способов предупреждения нарушений поведения у потомства, рожденного матерями с травмой мозга.

Выводы

Травма мозга самок крыс вызывает двигательные и эмоциональные расстройства у их потомства.

Однократная трансплантация мультипотентных стволовых клеток (5 млн) в кровотоки самок крыс с моторным дефицитом оказывает корректирующее воздействие на материнское поведение.

Введение МСК травмированным самкам способствует восстановлению целостности поведения крысят в тесте ОП, но структура поведения отличается от нормы.

Клеточная терапия матерей предотвращает развитие нарушений исследовательского и частично локомоторного поведения у потомства. Однако у крысят отмечается высокая эмоциональная напряженность.

Литература

1. Авалиани Т.В., Чеботарь Н.А. Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают индуцированные патологические нарушения у крысят // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38. – № 1. – С. 62–65. [Avaliani TV, Chebotar' NA. Polyunsaturated fatty acids reduce induced pathological disorders in rat pups. *Zh Evol Biokhim Fiziol.* 2002;38(1):62-65. (In Russ.)]
2. Авалиани Т.В., Абдаладзе Н.С., Лазаренко Н.С., Клименко В.М. Полиненасыщенные жирные кислоты предотвра-

- щают развитие локомоторных нарушений, вызванных изменением нейрогуморального фона у крысят // Онтогенез. – 2010. – Т. 41. – № 3. – С. 221–227. [Avaliani TV, Abdaladze NS, Lazarenko NS, Klimenko VM. Polyunsaturated fatty acids prevent the development of locomotor disorders caused by changes in the neurohumoral background in rat pups. *Ontogenez*. 2010;41(3):221–227. (In Russ.)]
3. Абдаладзе Н.С., Авалиани Т.В., Цикунов С.Г. Протекция неврологических нарушений у новорожденных Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 75–82. [Abdaladze NS, Avaliani TV, Tsikunov SG. Protection of the neurological dysfunctions of newborn by omega-3 acids. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):75–82. (In Russ.)]
 4. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. *Exp Neurol*. 2000;164(2):247–256. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7389>.
 5. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000;61(4):364–370. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000815\)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C).
 6. Авалиани Т.В., Федотова О.Р., Соколова И.Б., Цикунов С.Г. Коррекция моторного дефицита мезенхимными стволовыми клетками у крыс с травмой доминантного полушария // Сборник статей Всероссийской конференции «Современные направления в исследовании функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга»; Москва, 2–3 декабря 2010 г. – М., 2010. – С. 3–6. [Avaliani TV, Fedotova OR, Sokolova IB, Tsikunov SG Korrektsiya motornogo defitsita mezenkhimnymi stvolovymi kletkami u kryс s travmoy dominantnogo polushariya. In: Proceedings of the All-Russian conference “Sovremennye napravleniya v issledovanii funktsional'noy mezhpolusharnoy asimmetrii i plastichnosti mozga”; Moscow, 2–3 Dec 2010. Moscow, 2010. P. 3–6. (In Russ.)]
 7. Половников Е.В., Ступак В.В., Самохин А.Г., и др. Влияние мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани человека на эффективность восстановления неврологического дефицита в модели черепно-мозговой травмы у крыс // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3-2. – С. 301–304. [Polovnikov EV, Stupak VV, Samokhin AG, et al. Human bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stromal cell influence on neurological deficit recovery in a model of severe traumatic brain injury in rats. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center*. 2012;(3-2):301–304. (In Russ.)]
 8. Григорян А.С., Гилерович Е.Г., Павличенко Н.Н., и др. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на сохранность нейронов и развитие глиального рубца в головном мозге крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 4. – С. 233–237. [Grigoryan AS, Gilerovich EG, Pavlichenko NN, et al. Vliyanie transplantatsii mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok na sohrannost' neyronov i razvitiya glial'nogo rubtsa v golovnom mozge kryс, pereneshikh tyazheluyu cherepno-mozgovuyu travmu. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2010;(4):233–237. (In Russ.)]
 9. Lu J, Mochhala S, Moore XL, et al. Adult bone marrow cells differentiate into neural phenotypes and improve functional recovery in rats following traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2006;398(1-2):12–17. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.053>.
 10. Авалиани Т.В., Федотова О.Р., Лазаренко Н.С. Влияние измененной материнской среды на поведение потомства // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91. – № 11. – С. 1329–1337. [Avaliani TV, Fedotova OR, Lazarenko NS. Vliyanie izmenennoy materinskoy sredy na povedenie potomstva. *Russian journal of physiology*. 2005;91(11):1329–1337. (In Russ.)]
 11. Авалиани Т.В., Константинов К.В., Сизов В.В., Цикунов С.Г. Особенности пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга у потомства от крыс с латерализованной травмой мозга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99. – № 10. – С. 1149–1159. [Avaliani TV, Konstantinov KV, Sizov VV, Tsikunov SG. Features of an existential organization of a bioelectric activity of the brain at posterity from rats with a lateral injury of the brain. *Russian journal of physiology*. 2013;99(10):1149–1159. (In Russ.)]
 12. Огурцов Р.П., Авалиани Т.В., Пузырева В.П., и др. Унилатеральное повреждение сенсомоторной коры доминантного или субдоминантного полушария у самок крыс Вистар определяет неврологический и иммунный статус потомства // Доклады Академии наук. – 2004. – Т. 399. – № 4. – С. 563–566. [Ogurtsov RP, Avaliani TV, Puzyreva VP, et al. Unilateral injury of the sensorimotor cortex of the dominant or subdominant hemisphere in female Wistar rats determines the neurological and immune statuses of their offspring. *Dokl Akad Nauk*. 2004;399(4):563–566. (In Russ.)]
 13. Белошицкий В.В. Современные принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2005. – Т. 1. – № 1. – С. 81–87. [Beloshiitskiy VV. Sovremennye printsipy modelirovaniya cherepno-mozgovoy travmy v eksperimente. *Neyronauki: teoreticheskie i klinicheskie aspekty*. 2005;1(1):81–87.
 14. Соколова И.Б., Зинькова Н.Н., Билибина А.А., и др. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2. – № 4. – С. 54–62. [Sokolova IB, Zin'kova NN, Bilibina AA, et al Cellular therapy potential in the treatment of ischemic stroke in experiment. *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2007;2(4):54–62. (In Russ.)]
 15. Петров Е.С. Изучение нейробиологических основ сложных безусловных рефлексов в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова: итоги последних лет // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1990. – Т. 76. – № 12. – С. 1669–1681. [Petrov ES. Izuchenie neyrobiologicheskikh osnov slozhnykh bezusloynykh refleksov v Fiziologicheskom otdel'е im. I.P. Pavlova: itogi poslednykh let. *Russian journal of physiology*. 1990;76(12):1669–1681. (In Russ.)]

16. Цыб А.Ф., Рошаль Л.М., Конопляников А.Г., и др. Оценка психофизиологического состояния крыс после черепно-мозговой травмы и системной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2007. — № 2. — С. 104–108. [Tsyb AF, Roshal LM, Konoplyannikov AG, et al. Otsenka psikhofiziologicheskogo sostoyaniya krys posle cherepno-mozgovoy travmy i sistemnoy transplantatsii mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2007;(2):104-108. (In Russ.)]
17. Цыб А.Ф., Рошаль Л.М., Южаков В.В. и др. Морфофункциональное изучение терапевтического эффекта аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной диффузной травме головного мозга крыс // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 3. — С. 157–165. [Tsyb AF, Roshal LM, Yuzhakov VV, et al. Morfofunktsional'noe izuchenie terapevticheskogo effekta autologichnykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok pri eksperimental'noy diffuznoy travme golovnoy mozga krys. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2006;(3):157-165. (In Russ.)]
18. Соколова И.Б., Польшцев Д.Г. Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс // Цитология. — 2017. — Т. 59. — № 4. — С. 279–284. [Sokolova IB, Polyntsev DG. Efficacy of mesenchymal stem cells used for the improvement cerebral microcirculation in spontaneously hypertensive rats. *Cell and tissue biology*. 2017;59(4):279-284. (In Russ.)]
19. Chen KH, Chen CH, Wallace CG, et al. Intravenous administration of xenogenic adipo-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke. *Oncotarget*. 2016;7(46):74537-74556. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12902>.
20. Zhang Y, Yao H. Potential therapeutic mechanism and tracking of transplanted stem cells: implications for stroke treatment. *Stem Cells Int*. 2017;2017:2707082. <https://doi.org/10.1155/2017/2707082>.
21. Cho YH, Kim HS, Lee KH, et al. The behavioral effect of human mesenchymal stem cell transplantation in cold brain injured rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;99:125-132. https://doi.org/10.1007/978-3-211-35205-2_24.
22. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Цикунов С.Г., Польшцев Д.Г. Восстановление ориентировочно-исследовательского поведения крыс после травмы головного мозга с помощью мезенхимных стволовых клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2011. — № 1. — С. 26–28. [Sokolova IB, Fedotova OR, Tsikunov SG, Polyntsev DG. Mesenchymal stem cells restore orientation and exploratory behavior of rats after brain injury. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2011;(1):26-28. (In Russ.)]
23. Плюснина И.З., Таранцев И.Г., Булушев Е.Д., и др. Анализ материнского поведения у ручных и агрессивных серых крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. — 2013. — Т. 63. — № 3. — С. 375–383. [Plyusnina IZ, Tarantsev IG, Bulushev ED, et al. Analiz materinskogo povedeniya u ruchnykh i agressivnykh serykh krys. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2013;63(3):375-383. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S004446771303009X>.
24. Абдаладзе Н.С. Моделирование и коррекция психомоторных расстройств новорожденных: Дис. ... канд. мед наук. — СПб., 2011. [Abdaladze NS. Modelirovanie i korrrektsiya psikhomotornykh rasstroystv novorozhdennykh. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Татьяна Варламовна Авалиани — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории Психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0342-3810>. SPIN-код: 3743-1169. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Ольга Ростиславовна Федотова — научный сотрудник лаборатории Психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5894-8393>. SPIN-код: 8181-1830. E-mail: fedot2003@mail.ru.

Tatyana V. Avaliani — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Psychophysiology of Emotion at the Physiological Department named after I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0342-3810>. SPIN-code: 3743-1169. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Olga R. Fedotova — Researcher at the Laboratory of Psychophysiology of Emotion at the Physiological Department named after I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5894-8393>. SPIN-code: 8181-1830. E-mail: fedot2003@mail.ru.

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией Психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. SPIN-код: 7771-1940. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of Emotion at the Physiological Department named after I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. SPIN-code: 7771-1940. E-mail: secikunov@yandex.ru.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Татьяна Варламовна Авалиани / Tatyana V. Avaliani
E-mail: tanaavaleeani@mail.ru