

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69

СРАВНЕНИЕ ТЕСТОВ «ВОСЬМИРУКАВНЫЙ РАДИАЛЬНЫЙ ЛАБИРИНТ» И «ВОДНЫЙ ЛАБИРИНТ МОРРИСА» ПРИ ОЦЕНКЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ХОДЕ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

ИПТЫШЕВ А.М.¹, ГОРИНА Я.В.^{1,2}, ЛОПАТИНА О.Л.^{1,2}, КОМЛЕВА Ю.К.^{1,2}, ЧЕРНЫХ А.И.⁴, БЕЛОВА О.А.³, САЛМИНА А.Б.^{1,2}

¹Кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии

²НИИ молекулярной медицины и патобиохимии,

³Отдел грантов и программ, ФГБУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

⁴Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия

REVIEW ARTICLE

COMPARISON OF RADIAL ARM MAZE AND MORRIS WATER MAZE FOR EVALUATION OF SPATIAL MEMORY IN EXPERIMENTAL ANIMALS DURING NEUROBEHAVIORAL TESTING

ALEKSANDR M. IPTYSHEV¹, YANA V. GORINA^{1,2}, OLGA L. LOPATINA^{1,2}, YULIYA K. KOMLEVA^{1,2}, ANATOLIY I. CHERNYKH⁴, OLGA A. BELOVA³, ALLA B. SALMINA^{1,2}

¹Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry

²Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry

³Department of Grants and Programs

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

⁴Krasnoyarsk City Hospital №20 (12 A, Instrumental street, Krasnoyarsk, 660123), Russian Federation

Резюме

В первоначальных экспериментах, направленных на оценку пространственной памяти, в качестве объектов исследования использовали грызунов, поскольку данный тип памяти был им свойственен, и к тому же грызуны достаточно легко обучались. На протяжении нескольких десятилетий были разработаны и использованы различные лабиринты, такие как спиральный лабиринт Баттига, радиальный и водный ла-

биринты, лабиринт открытой местности и т.д. При этом каждый тип лабиринта внес различный уникальный вклад к лучшему пониманию пространственной памяти. Однако в настоящее время существует два основных типа лабиринтов, которые обычно используются для оценки пространственного обучения и памяти: водный лабиринт Морриса и восьмирукавный радиальный лабиринт. В данном обзоре проанализированы тесты «Восьмирукавный радиальный ла-

биринт» и «Водный лабиринт Морриса», показаны их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: восьмирукавный радиальный лабиринт, водный лабиринт Морриса, память.

Abstract

Rodents are widely used for the evaluation of the spatial memory due to inherited predisposition and relatively easy training. A number of mazes have been successfully developed and used, with Morris

water maze and eight-arm radial maze being two the most appropriate. In this review, we compare advantages and shortcomings of these two tests.

Keywords: radial arm maze, Morris water maze, spatial memory.

◀ English

Введение

Нейроповеденческое тестирование является важным и чрезвычайно удобным инструментом при проведении исследований – оно позволяет получить новые данные о различных проявлениях когнитивных функций у исследуемых животных, точно оценить их способность к обучению, восприятию пространства, память [1], а также позволяет выявить наличие повреждений определенных участков мозга в результате развития того или иного патологического процесса [2,3]. Возможность изучения когнитивных функций и различных видов памяти с использованием экспериментальных моделей на животных с помощью батареи нейроповеденческих тестов служит особенно важным источником информации о деструктивных изменениях, происходящих в ходе развития заболевания, а также является неоспоримым преимуществом по сравнению с моделями *in vitro* [4].

В данной статье в сравнительном аспекте рассматриваются такие нейроповеденческие

тесты, как «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса», используемые для оценки пространственной памяти у экспериментальных животных, выявляются их преимущества и недостатки.

История и цель создания теста «Водный лабиринт Морриса»

Водный лабиринт Морриса впервые был предложен и применен Richard G. Morris в 1981 году в качестве альтернативного варианта радиальному лабиринту. Тест был разработан для оценки пространственного обучения, где, в отличие от ассоциативного обучения, Моррис хотел продемонстрировать, что пространственное обучение не требует присутствия локальных ориентиров – визуальных, зрительных или обонятельных [5].

В оригинальном протоколе экспериментальное животное помещают в круглый бассейн, заполненный водой, в определенной части которого под небольшим слоем воды скрыта платформа. В ходе тестирования измеряется время, которое потребуется животному для нахождения платформы (**рисунок 1**). Тест повторяют до 6 раз в день в течение 2-14 дней в зависимости от целей исследования [6,7].

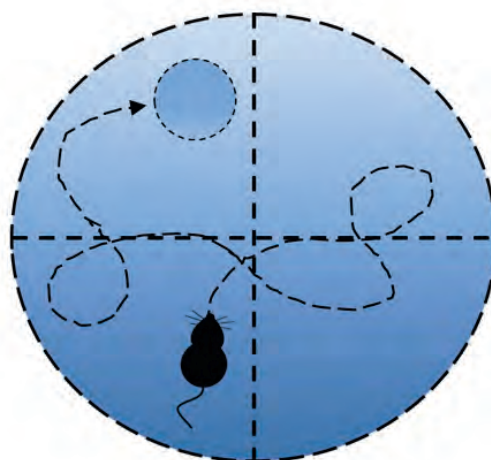
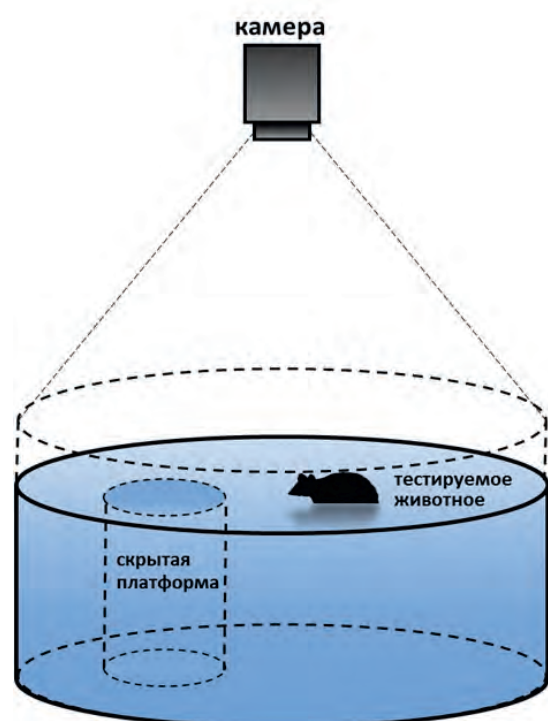


Рисунок 1. Схема выполнения теста «Водный лабиринт Морриса».

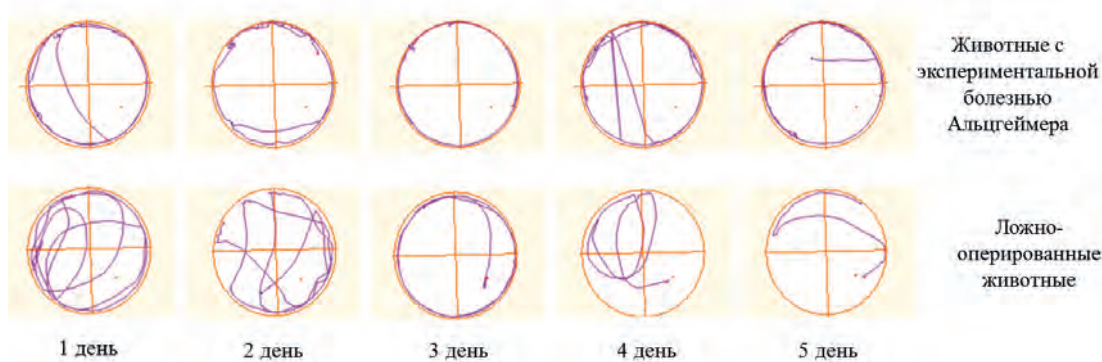
Figure 1. Scheme of the Morris water maze.

В результате применения данного теста Моррис показал, что у животных с дисфункций гиппокампа выявлено нарушение пространственного обучения и памяти [8].

Это нашло свое подтверждение при использовании данного теста для оценки оперативной и долговременной памяти у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (рисунок 2) [9].

Рисунок 2. Образцы треков тестирования животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера в водном лабиринте Морриса в течение 5 дней.

Figure 2. Sample tracks for testing of animals with experimental Alzheimer's disease in the Morris water maze for 5 days.



Со временем появились различные варианты исполнения теста, в которых был модернизирован сам протокол тестирования, а именно: изменялось число повторности тестирования в день и продолжительность перерыва между ними [5], место нахождения платформы (данная вариация протокола использовалась, в частности, для оценки когнитивной гибкости) [10], окраска воды, освещение и т. д. В дополнение к этому использовали бассейны различных размеров, однако данный параметр не оказывал какого-либо существенного влияния на результаты теста [11].

Важным моментом при анализе результатов тестирования «водный лабиринт Морриса» является тот факт, что измерение времени, требуемого для прохождения теста, сложно назвать объективным критерием для изучения пространственного обучения и памяти, поскольку его значение сильно зависит от скорости движения животного в бассейне [12]. По этой причине, помимо изменения самого протокола, в процессе тестирования измерялись дополнительные параметры, а именно, измерение времени, проводимого животным в области «целевого квадранта» (области, находящейся в непосредственной близости от скрытой платформы), траектории животного в бассейне и ее длины [13].

Водный лабиринт Морриса уже долгие годы является надежным инструментом, часто применяющимся для оценки когнитивных функций экспериментальных животных, так, в статье «Morris Water Maze Test for Learning and

Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice» тест применялся для оценки изменений пространственной памяти у животных с генетической моделью болезни Альцгеймера (мутация APP23) при введении инъекций вальпроевой кислоты. Тестирование выполнялось в течение 6 дней, измерялось время обнаружения платформы и длина трека. Полученные данные показали статистически значимое улучшение пространственной памяти у экспериментальной группы мышей, получавших вальпроевую кислоту [14].

История и цель создания теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Первый радиальный лабиринт был создан раньше водного лабиринта Морриса – в 1976 году его впервые использовали D.S. Olton и R.J. Samuelson для изучения пространственного обучения и памяти у крыс [15]. В оригинальном варианте использовался восьмирукавный радиальный лабиринт с равными по длине рукавами, расходящимися из круглого центра. В конце каждого рукава размещалась емкость с пищевым подкреплением (кусочек сахара), содержимое которой было невидимо из центра лабиринта.

В ходе использования данного теста возникла необходимость в разработке оптимального по время- и трудозатратам протокола, позволяющего получать достоверные и воспроизводимые результаты. Так, по одному из протоколов, тестирование экспериментальных живот-

ных (мышей) проводится на протяжении 5 дней с перерывом в течение 24 ч после четвертого дня тестирования для оценки долговременной пространственной памяти. В первый день проводится тренировка животных для ознакомления с условиями теста. Сам тест проходит в два этапа длительностью по 5 минут каждый,

с тридцатисекундным перерывом между ними. В ходе первого этапа открыты четыре рукава напротив друг друга, тогда как четыре других закрыты. На втором этапе теста ранее открытые рукава закрываются на конце, изолируя пищевое подкрепление, но при этом открываются прежде закрытые (рисунок 3).

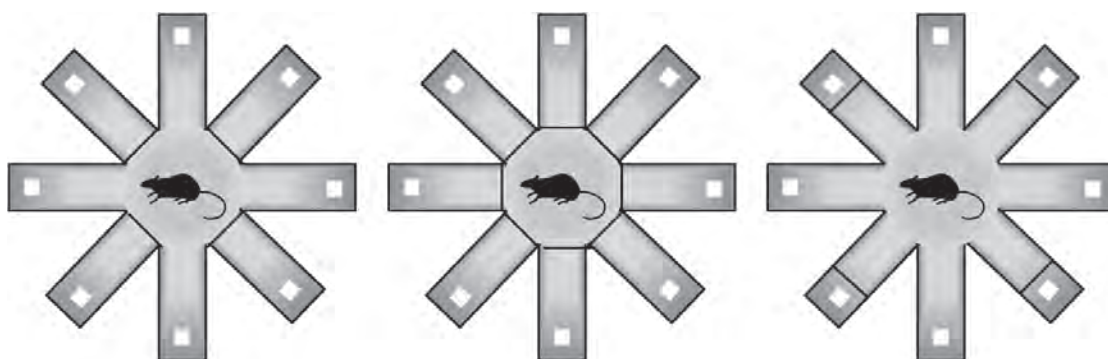


Рисунок 3. Схема выполнения теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

Figure 3. Scheme of the eight-arm radial maze.

После проведения тестирования проводится подсчет балла памяти (memory score) по формуле:

$$MS = \frac{\text{верный вход} - \text{неверный вход}}{\text{верный вход} + \text{неверный вход}}$$

При этом, верным входом считает однократное посещение рукава, тогда как неверным – повторное посещение рукава.

Данный протокол [16] требует меньше време-

ни для исполнения, тем не менее позволяет получить результаты, достоверность которых не уступает таковой у оригинального варианта, в котором период тестирования составляет 30 дней [15]. Это подтверждают полученные нами результаты тестирования на белых мышах линии CD1, позволяющие использовать данный протокол для оценки пространственного обучения и долговременной памяти у грызунов (рисунок 4) [17].

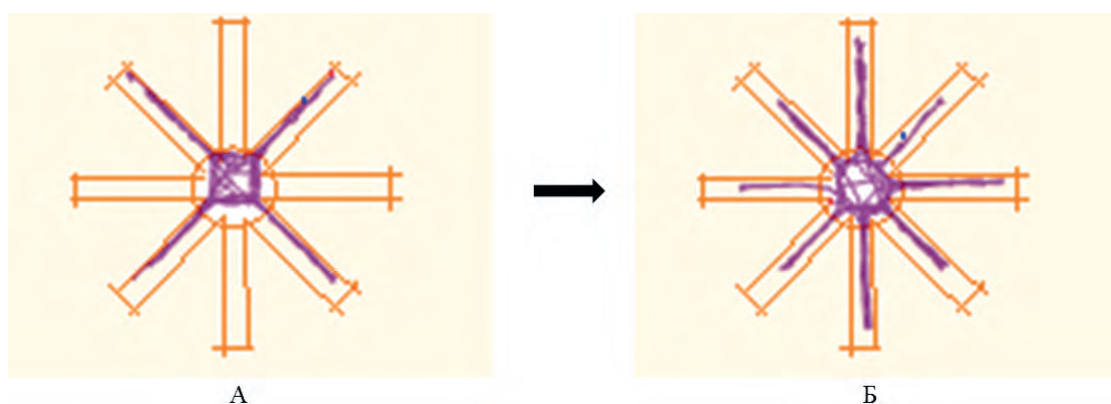


Рисунок 3. Образцы треков теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» мышей линии CD1: А – фаза тренировки, Б – фаза тестирования.

Figure 3. Sample tracks of the eight-arm radial maze in CD1 mice: A) training phase; B) testing phase.

Считается, что животное должно хорошо запоминать, какие рукава лабиринта были посещены. По этой причине при оценке результатов теста повторное вхождение в ранее посещенные рукава рассматривается как ошибка. Чтобы в ходе теста оценить именно пространственное обучение и память, принимаются различные меры, позволяющие лишить животное возможности использовать в качестве ориентира запах (в том числе запах собственных следов), звук, источники света.

Чтобы исключить влияние запаха пищевого подкрепления на результат испытания был разработан радиальный водный лабиринт с использованием различного числа рукавов. Согласно одному из протоколов, один из рукавов служит стартовой точкой, тогда как остальные 7 – выходом на погружную платформу, расположенную на конце каждого рукава. На первом этапе тестирования животное может войти в любой рукав и найти одну из 7 эвакуационных платформ. На втором этапе оставляют только 6

рукавов с платформами. Тестирование продолжается до тех пор, пока животное не найдет все платформы [18].

D.S. Olton с группой ученых обнаружили, что крысы обладают выдающейся способностью к запоминанию посещенных рукавов лабиринта – результаты теста существенно не изменялись при увеличении числа рукавов [19] от 8 до 16, 24 и затем 48 [20]. Результаты позволили установить, что пределы пространственной памяти крыс ограничены одновременным запоминанием 24-32 локаций [21], в то время как пространственная память мышей может значительно различаться при использовании различных линий животных.

Группой зарубежных ученых был использован восьмирукавный радиальный лабиринт для оценки изменений пространственной памяти у молодых крыс после перорального введения метилфенидата с целью определения наиболее эффективной дозировки. Введение препарата проводилось ежедневно с 22 по 59 день постнатального периода развития животных в дозировке 1 или 3 мг/кг/день. В этот же период ежедневно выполнялся тест восьмирукавный радиальный лабиринт по стандартному протоколу для оценки пространственной памяти. Полученные результаты позволяют предположить наличие положительного влияния метилфенидата в дозировке 3 мг/кг на пространственную память, но только на ранних этапах введения препарата. Была подтверждена роль крыс в качестве репрезентативной модели для исследования эффектов препарата [22].

Тесты «Водный лабиринт Морриса» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт»: преимущества и недостатки

Основным преимуществом водного лабиринта Морриса является отсутствие дискретности при принятии животным решений о выборе направления движения. При прохождении классических лабиринтов животное имеет ограниченный набор возможных решений (равный количеству рукавов) [23], в то время как в водном лабиринте решение о выборе направления принимается постоянно [3]. Достоинством лабиринта является и тот факт, что использование воды практически лишает животное возможности ориентироваться по запаху или каким-либо зрительным меткам внутри лабиринта [24].

Недостатком водного лабиринта Морриса может быть то обстоятельство, что, в отличие от крыс, мыши по природе не являются пловцами, и для того, чтобы заставить их участвовать в прохождении теста, может понадобиться стимуляция в виде электрошока или депривации от источников пищи [3], однако оправданность таких мер крайне сомнительна. Кроме того, необходимость постоянного наполнения лабиринта водой требует времени и создает некоторые неудобства при выполнении теста. Другим важным недостатком лабиринта Морриса является тот факт, что порой достаточно сложно доказать, что полученные результаты связаны именно с пространственной памятью. Так, одно из исследований показало, что практически в 50% случаев разность во времени поиска платформы может быть объяснена вариабельностью в тигмотаксисе (склонности животных держаться возле стенок бассейна), тогда как на роль пространственной памяти приходится всего около 13% в разбросе результатов прохождения теста животными [23].

Преимуществами теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» является то, что тест требует меньше времени на выполнение, более компактен, позволяет контролировать большее число параметров (число рукавов, форма, длина, расположение и тип подкрепления), меньшее количество факторов может сказаться на полученных результатах, одинаково удобен для работы как с крысами, так и с мышами.

Недостатком является тот факт, что сложно полностью исключить возможность животного ориентироваться в лабиринте по запахам или визуальным меткам [23]. Кроме того, из-за сложной формы лабиринта и отбрасываемых им теней, некоторые программы видео-регистрации положения животного, использующие его контрастную окраску в качестве ориентира, могут давать сбой.

Таким образом, в результате анализа литературных данных по двум тестам были выделены их преимущества и недостатки, представленные в **таблице 1**.

Заключение

При выборе того или иного когнитивного теста для грызунов в фундаментальных исследованиях необходимо четкое понимание, какую функцию ЦНС нужно оценить. Наиболее важные когнитивные способности человека, которые возможно смоделировать на животных – это обучение и память [25].

Критерий сравнения Criterion	«Водный лабиринт Морриса» Morris water maze	«Восьмирукавный радиальный лабиринт» Eight-arm radial maze
Короткое время выполнения Short time to complete	-	+
Компактность Compactness	-	+
Высокое число контролируемых параметров High number of controlled parameters	-	+
Одинаково удобен для работы с крысами и мышами Equally suitable for both rats and mice	-	+
Наличие визуальных и обонятельных меток, облегчающих навигацию в лабиринте Presence of visual and olfactory tags for the navigation in the maze	-	+
Дискретность решений, принимаемых животным при прохождении теста Discreteness of animal decisions	-	+
Возможное искажение результатов реакцией животного на условия тестирования Possible distortion of the results by animal reaction	+	-
Простота автоматической регистрации теста на камеру Simplicity of test automated registration	+	-

Таблица 1. Сравнительный анализ теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и теста «Водный лабиринт Морриса»

Table 1. Comparative analysis of eight-arm radial maze and Morris water maze

Примечание: знак «+» – соответствие критерию, знак «-» – несоответствие критерию.

Исходя из цели исследования, при выборе теста необходимо руководствоваться такими показателями, как эффективность теста, его гибкость, а именно: возможность варьировать те или иные параметры, объективность (регистрация с помощью программного обеспечения для повышения интерпретации и предотвращения неверного толкования полученных результатов).

Как водный лабиринт Морриса, так и восьмирукавный радиальный лабиринт включают три аспекта, необходимых для оценки обучения и пространственной памяти, а именно: изучение, поиск и консолидацию. Изучение заклю-

чается в исследовании лабиринта, поиск – в нахождении платформы (в случае водного лабиринта Морриса) или пищевого подкрепления (в случае восьмирукавного радиального лабиринта), консолидация – в постепенном улучшении изучаемых показателей по сравнению с предыдущим днем тестирования [26].

Несмотря на то, что рассматриваемые поведенческие тесты имеют как свои несомненные преимущества, так и явные недостатки, они служат отправной точкой в исследовании функций различных структур головного мозга, а также патологических изменений, происходящих при развитии того или иного заболевания.

Литература / References:

- van der Staay FJ, Arndt S. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. Behavioral and brain functions : BBF. 2009; 5:11.
- Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. Nat Rev Neurosci. 2013; 14 (2): 128-42.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J. Neuroscience Methods. 1984; 11 (1): 47-60.
- van der Star BJ, Vogel D. In vitro and in vivo models of multiple sclerosis. CNS & Neurological Disorders Drug Targets. 2012; 11 (5): 570-88.
- D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Research Reviews. 2001; 36 (1): 60-90.
- Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. Life Sciences. 2010; 87 (17-18): 521-536.
- Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory: Abstract: Nature protocols. Nature Protocols. 2006; 1 (2): 848-858.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. 1982; 297(5868): 681-683.
- Komleva YuK, Gorina YaV, Chernykh AI, Lopatina OL, Shabalova AA, Trufanova LV, Olovyannikova RYa, Endrzhhevskaya-Shurygina VYu, Salmina AB. Characteristics of brain cell proliferation and migration in animals with experimental Alzheimer's disease undergoing cognitive training. Bulletin of Siberian Medicine. 2016; 6: 1-5. Russian (Комлева Ю.К., Горина Я.В., Черных А.И., Лопати-

на О.Л., Шабалова А.А., Труфанова Л.В., Оловяникова Р.Я., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю., Салмина А.Б. Особенности пролиферации и миграции клеток головного мозга при когнитивном тренинге животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера // Бюл. сибирской медицины. 2016. № 6. С.1-5).

10. Saab BJ, Saab AM, Roder JC. Statistical and theoretical considerations for the platform re-location water maze. *J. Neuroscience Methods*. 2011; 98 (1): 44-52.

11. Van Dam D, Lenders G, De Deyn PP. Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2006; 85 (2): 164-172.

12. Wolfer D, Stagljjar-Bozicevic M, Errington ML, Lipp HP. Spatial memory and learning in transgenic mice: Fact or artifact? *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 1998; 13: 118-123.

13. Terry A. Spatial navigation (water maze) tasks. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition. Buccafusco J, editor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2009. Chapter 13.

14. Bromley-Brits K, Deng Y, Song W. Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice. *J. Visualized Experiments*. 2011; (53): pii: 2920.

15. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Experim. Psychol.: Animal Behavior Processes*. 1976; 2 (2): 97-116.

16. Richter SH, Zeuch B, Lankisch K, Gass P, Durstewitz D, Vollmayr B. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62458.

17. Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Iptyshev AM, Polnikov AM, Salmina AB. Radial arm maze as a tool for assess the spatial learning and memory in mice. *Siberian Medical Review*. 2016; 5: 46-52. Russian (Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Иптышев А.М., Польников А.М., Салмина А.Б. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 5. С. 46-52).

18. Acosta JI, Mayer LP, Braden BB, Nonnenmacher S, Mennenga SE, Bimonte-Nelson HA. The Cognitive Effects of Conjugated Equine Estrogens Depend on Whether Menopause Etiology Is Transitional or Surgical. *Endocrinology*. 2010; 151 (8): 3795-3804.

19. Olton DS, Collison C, Werz MA. Spatial memory and radial arm maze performance of rats. *Learning and Motivation*. 1977; 8(3): 289-314.

20. Roberts WA. Spatial memory in the rat on a hierarchical maze. *Learning and Motivation*. 1979; 10(2): 117-140.

21. Cole MR, Chappell-Stephenson R. Exploring the limits of spatial memory in rats, using very large mazes. *Animal Learning & Behavior*. 2003; 31(4): 349-368.

22. Dow-Edwards D, Weedon J, Hellmann E. Methylphenidate improves performance on the radial arm maze in periadolescent rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 2008; 30 (5): 419-427.

23. Hodges H. Maze procedures: The radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*. 1996; 3 (3-4): 167-181.

24. Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S. The use of the Morris Water maze in the study of memory and learning. *Int. J. Neuroscience*. 1989; 48 (1-2): 29-69.

25. Bick S, Eskandar E. Neuromodulation for restoring memory. *Neurosurgical Focus*. 2016; 40 (5): E5.

26. Vorhees C, Williams M. Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014; 45: 75-90.

Сведения об авторах

Иптышев Александр Максимович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: обобщение имеющихся литературных данных, создание рисунков к статье.

Горина Яна Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна статьи

Лопатина Ольга Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна статьи

Комлева Юлия Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: анализ литературных данных теста «Водный лабиринт Морриса»

Черных Анатолий Игоревич – врач-хирург Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: анализ литературных данных теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Белова Ольга Анатольевна – заведующая отделом грантов и программ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: проверка критически важного интеллектуального содержания

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи.

Корреспонденцию адресовать:

Горина Яна Валерьевна,
ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022
E-mail: yana_20@bk.ru

Выражение признательности:

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Authors

Mr. Aleksandr M. Iptyshev, Student of Medical Faculty, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Yana V. Gorina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Olga L. Lopatina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Yuliya K. Komleva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Anatoliy I. Chernykh, MD, Surgeon, Krasnoyarsk Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Olga A. Belova, Head of the Department for Grants and Programs, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: wrote the article.

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry; Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: wrote the article.

Corresponding author:

Dr. Yana V. Gorina,
Partizan Zheleznyak Street 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: yana_20@bk.ru

Acknowledgements: The work is supported by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-10241.2016.7).

Статья поступила: 26.05.17 г.

Принята в печать: 30.05.17 г.