



УДК 612.65; 612.8

EDN [LDPXOJ](#)

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-432-454>

Различные экспериментальные модели в изучении влияния пренатальной гипоксии на развитие мозга

Е. И. Тюлькова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Екатерина Иосифовна Тюлькова, SPIN-код: [2953-4748](#), ORCID: [0000-0001-7539-652X](#), Scopus AuthorID: [6507357581](#), e-mail: tyulkovae@infran.ru

Для цитирования: Тюлькова, Е. И. (2022) Различные экспериментальные модели в изучении влияния пренатальной гипоксии на развитие мозга. *Интегративная физиология*, т. 3, № 4, с. 432–454. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-432-454> EDN [LDPXOJ](#)

Получена 12 октября 2022; прошла рецензирование 20 ноября 2022; принята 21 ноября 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030).

Права: © Е. И. Тюлькова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Проблема пренатальной гипоксии и отдаленных ее последствий является чрезвычайно актуальной с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний. Исследования молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов, лежащих в основе нарушений поведения и способности к обучению, возникающих в результате действия повреждающих воздействий в критические периоды пренатального онтогенеза, невозможны без использования модельных экспериментов на животных, которые могут воспроизводить эмбриональное развитие человека, особенно развитие мозга плода. При изучении влияния пренатальной гипоксии-ишемии на животных используется большое количество протоколов, различающихся по виду и возрасту животных, по применяемому воздействию, его степени и продолжительности, а также по возрасту, когда происходит тестирование изучаемых параметров. В обзоре представлены различные модели на животных создания гипоксии/ишемии в различные периоды пре- и перинатального онтогенеза. Практически во всех рассматриваемых моделях показано отставание в развитии мозга, нарушения поведения и способности к обучению. Как правило, они связаны не столько с потерей нейронов у взрослых животных, как с изменениями их функциональной активности. Степень и направленность изменений на молекулярно-клеточном уровне зачастую бывает различной в зависимости от типа и сроков воздействия. Несмотря на большое количество исследований в этом направлении, полного понимания молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе нарушений развития мозга вследствие воздействия пренатальной гипоксии, еще нет.

Ключевые слова: онтогенез, пренатальная гипоксия/ишемия, мозг, поведение, обучение

Various experimental models in the study of the effect of prenatal hypoxia on brain development

Е. И. Tyulkova✉¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Ekaterina I. Tyulkova, SPIN: 2953-4748, ORCID: 0000-0001-7539-652X, Scopus Author ID: 6507357581, e-mail: tyulkovae@infran.ru

For citation: Tyulkova, E. I. (2022) Various experimental models in the study of the effect of prenatal hypoxia on brain development. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 432–454. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-432-454> EDN LDPXOJ

Received 12 October 2022; reviewed 20 November 2022; accepted 21 November 2022.

Funding: This study was supported by the Government Program of the Russian Federation 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030).

Copyright: © E. I. Tyulkova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Studies related to prenatal hypoxia and its long-term consequences are extremely relevant as they may shed light on the mechanisms of development of various pathological conditions. It is impossible to study the molecular, cellular and epigenetic mechanisms underlying behavioral and learning disorders resulting from damaging effects during critical periods of prenatal ontogenesis without model experiments on animals as they can reproduce human embryonic development, in particular, fetal brain development. Protocols used to study the effect of prenatal hypoxia-ischemia on animals are numerous. They vary in the type and age of animals, applied effect, its degree and duration, and the age when the studied parameters are tested. The review presents various animal models of hypoxia/ischemia development in different periods of pre- and perinatal ontogenesis. Almost all the models under consideration show a lag in brain development, behavioral and learning disorders. As a rule, they are associated not so much with the loss of neurons in adult animals as with changes in their functional activity. The degree and direction of changes at the molecular and cellular levels often varies depending on the type and timing of exposure. Despite a large number of studies focusing on the reported issues, there is still no complete understanding of molecular and cellular mechanisms underlying brain development disorders induced by prenatal hypoxia.

Keywords: ontogenesis, prenatal hypoxia/ischemia, brain, behavior, learning

Введение

Гипотеза «эмбрионального происхождения болезней у взрослых» (Barker 2004; de Boo, Harding 2006; Langley-Evans, McMullen 2010; Warner, Ozanne 2010) показала, что неблагоприятная пренатальная среда может изменить «программу» развития тканей / органов в раннем возрасте и привести к повышенному риску развития различных возраст-обусловленных заболеваний (сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных) и раннему старению (Barker et al. 2009; Gluckman, Hanson 2004; Gluckman et al. 2008; Harris, Seckl 2011). Эта теория предполагает, что факторы риска, связанные с внутриутробным воздействием окружающей среды, особенно в критические периоды органогенеза, влияют на развитие плода и повышают риск определенных заболеваний во взрослой жизни. Первоначально эта связь наблюдалась между пренатальным воздействием и ишемической болезнью сердца

у взрослых, но позже были опубликованы соответствующие наблюдения для ряда хронических заболеваний. Изменения в составе рациона, воспаление, инфекция, глюкокортикоиды, гипоксия, стресс и токсины играют жизненно важную роль в формировании фенотипа взрослого человека (Calkins, Devaskar 2011; Skogen, Øverland 2012). Гипоксия во время беременности является одной из самых распространенных форм стресса плода и вызывает ограничение его роста (низкий вес при рождении), а также жизненно важные системные пороки развития, особенно головного мозга (Katz et al. 2001; Miller et al. 2016; Phillips et al. 2017; Piešová, Mach 2020; Shen et al. 2020).

Проблема пренатальной гипоксии и отдаленных ее последствий является чрезвычайно актуальной с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний (Leonard, Goldberger 1987). Гипоксия занимает важное место в генезе нарушений развития организма (Отеллин и др. 2012; Zhuravin et al. 2019).

Это обусловлено тем, что гипоксия стоит на первом месте в ряду причин гибели плода в антенатальном периоде, а также во многом определяет частоту психических и физических заболеваний в постнатальном онтогенезе (Барашнев 2000; Golan et al. 2004; Lawrence et al. 2019; Nyakas et al. 1996).

Хроническое кислородное голодание наблюдается практически при всякой патологии беременности, включая инфекционные заболевания женщин, гипертензивные нарушения почечного или сердечно-сосудистого генеза, или вследствие тяжелой нефропатии беременных. Кислородная недостаточность приводит к характерным изменениям метаболизма, гемодинамики и микроциркуляции при рождении у каждого второго ребенка и нарушает процессы адаптации в первые дни жизни у 50–75% детей. Поражения головного мозга вследствие перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии в настоящее время являются одной из основных причин внезапной смерти и стойких неврологических расстройств у детей раннего возраста. Общая частота гипоксии плода сильно различается в европейских больницах, варьируя от 0,06 до 2,8% (Giannopoulou et al. 2018). У преждевременно родившихся детей и детей со сниженной массой тела этот показатель достигает 60% (Vannucci 2000; Volpe 1992). От 20 до 50% новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией после перенесенной перинатальной асфиксии умирают, а у 25% выживших могут развиваться нейropsychологические нарушения, включая задержку умственного развития, церебральный паралич и эпилепсию, а также неспособность к обучению.

В ответ на гипоксию у плода, прежде всего, страдает нервная система, поскольку нервная ткань наиболее чувствительна к дефициту кислорода. Начиная с 6–11 недели развития эмбриона, недостаток кислорода вызывает задержку созревания головного мозга, нарушения в строении и функционировании сосудов, замедление созревания гематоэнцефалического барьера. Также гипоксию испытывают ткани почек, сердца, кишечника плода. Растущее число клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований в последние годы показало, что гипоксия матери играет решающую роль в нарушениях развития мозга и в послеродовой жизни, что повышает уязвимость к последующему возникновению психоневрологических и нейродегенеративных заболеваний, включая депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера (Nalivaeva et al. 2018; Shen et al. 2020). Пренатальная гипоксия серьезно

влияет на рост и развитие плода, приводя к низкой массе тела при рождении, преждевременным родам и ишемической гипоксической энцефалопатии, а в тяжелых случаях может непосредственно привести к смерти плода от асфиксии (Bennet et al. 2012). У плода 23–32 недель пренатальная гипоксия часто приводит к повреждению субкортикального развития белого вещества — перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии (Du Plessis, Volpe 2002; Inder, Volpe 2000). Задержки развития у детей приводят к нарушениям способности к обучению, когнитивным расстройствам, двигательной активности вплоть до церебрального паралича, и другим последствиям (Delcour et al. 2012a; 2012b; Getahun et al. 2013; Giannopoulou et al. 2018; Gopagondanahalli et al. 2016; Nalivaeva et al. 2018; Owens, Hinshaw 2013; Roland et al. 1998; Tuor et al. 1996). Проявляясь в младенчестве в нарушении физического, эмоционального и умственного развития ребенка, последствия пренатальной гипоксии сохраняются у взрослых и усугубляются с возрастом, ведя к преждевременному старению и ранней смертности (Dudley et al. 2011; Langley-Evans, McMullen 2010; Vetrovov et al. 2020; Warner, Ozanne 2010; Xiong, Zhang 2013).

Диагностика поражений мозга у новорожденных, причиной которых является перинатальная гипоксия-ишемия, в большинстве случаев затруднительна. Разработка методов диагностики и лечения последствий пренатальной гипоксии-ишемии является первостепенной задачей для большинства исследователей и клиницистов, работающих в этой области. Исследования молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов, лежащих в основе нарушений поведения и способности к обучению, возникающих в результате действия повреждающих воздействий в критические периоды пренатального онтогенеза, невозможны без использования модельных экспериментов на животных, которые могут воспроизводить эмбриональное развитие человека, особенно развитие мозга плода. Такие исследования могут охватывать весь жизненный цикл — от пренатального онтогенеза до старости.

Изучение влияния пренатальной гипоксии началось в 50-е годы прошлого века и является актуальным до настоящего времени. В последние годы, чтобы лучше понять влияние пренатальной гипоксии на нарушения поведения и способности к обучению и лежащие в их основе молекулярно-клеточные механизмы у потомства, широко использовались и пересматривались модели пренатальной гипоксии

на животных, включая крыс, мышей, кроликов, кур и овец. Совершенствование подходов, особенно применение современных молекулярно-клеточных методов в этих исследованиях помогают понять механизмы вызываемых повреждений и разработать стратегию компенсаторной терапии. Предполагается, что на основе этих исследований будут созданы предпосылки для прорыва в области разработки методов лечения, позволяющих эффективно справляться с патологиями подобного рода и улучшать качество жизни.

Крысы и мыши являются наиболее популярными и удобными моделями грызунов, и обе они могут быть использованы в исследованиях пренатальной гипоксии. Различные модели пренатальной гипоксии у крыс (Дубровская, Журавин 2008; Cai et al. 1999; Delcour et al. 2012b; Jia et al. 2020; Sosedova et al. 2019; Vasilev et al. 2016; Vetrovoy et al. 2020; 2021; Wei et al. 2016; Zuravin et al. 2019) и мышей (Golan et al. 2004; 2009; Louzoun-Kaplan et al. 2008) приводят к дефициту памяти и нарушению способности к обучению, двигательной активности в раннем постнатальном онтогенезе и у взрослого потомства, что хорошо согласуется с наблюдаемыми последствиями внутриутробного кислородного голодания у человека.

В последнее время в качестве модели внутриутробной гипоксии/ишемии используют овец. Овца, как одно из крупных экспериментальных животных, считается наиболее подходящей моделью для исследований плода, поскольку реакцию плода можно наблюдать непосредственно с помощью записи электрокортикограмм (ЭКГ) внутриутробно. Длительная гипоксемия у плода овцы приводит к изменению цереброваскулярного сопротивления и потере массы мозга, аналогично человеческим плодам с ишемической болезнью сердца. Эта уникальная модель предоставляет возможности для изучения патологического процесса, лежащего в основе связанных с ишемической болезнью сердца плода нарушений развития головного мозга, и для оценки потенциальных методов нейропротекторной терапии (Lawrence et al. 2019; McClendon et al. 2017; McGovern et al. 2020).

Другие животные также могут быть использованы в исследованиях пренатальной гипоксии. У цыплят пренатальная гипоксия также может привести к дефициту памяти (Camm et al. 2001; 2005). У кроликов ишемия матки продолжительностью 30, 37, 38 или 40 мин на 21–22-й день беременности может привести к гипертонии и нарушениям двигательного контроля (Derrick

et al. 2004). У морских свинок пренатальная гипоксия приводила к снижению выживаемости нейронов в коре головного мозга и снижению плотности нейронов, обладающих иммунореактивностью, в области CA1 гиппокампа (Blutstein et al. 2013; Chung et al. 2015).

Последствия гипоксии проявляются не сразу, но независимо от того, на каком этапе внутриутробного развития действуют условия кислородной недостаточности, они влекут за собой длительно текущий процесс. Особенно пагубно действие гипоксии в критические периоды развития мозга.

Весь процесс беременности и родов имеет решающее значение для здорового развития плода. Однако в процессах закладки каждого органа и ткани существуют особо чувствительные периоды, когда неблагоприятные воздействия окружающей среды могут привести к отклонениям в развитии. В критические периоды плод становится высокореактивным и лабильным по отношению к внешним воздействиям. Вредоносные воздействия на зародыш приводят к избирательным нарушениям именно того органа, который находится в стадии наиболее интенсивного формирования — роста и дифференциации. Изменения в ходе критического периода носят необратимый характер, в результате чего структура и функция приобретают законченную форму, нечувствительную к модифицирующим воздействиям в более позднем возрасте. Весьма вероятно, что критические периоды наиболее характерны для анатомо-морфологических изменений в ходе развития (Отеллин 2003).

В экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно было показано, что в пре- и перинатальном онтогенезе можно выделить периоды, характеризующиеся повышенной восприимчивостью мозга к различным повреждающим факторам. Предъявление повреждающего воздействия до или после закладки определенной структуры мозга приводит к менее разрушительным последствиям, чем воздействие в период его созревания (Rice, Barone 2000). Мозг наиболее уязвим в период «максимально быстрого развития мозга» (Dobbing 1968). Исследования молекулярно-клеточных основ развития мозга и нейрональной дифференциации выявили несколько периодов, названных «критическими». Критические периоды развития наиболее чувствительны к самым разнообразным внешним воздействиям, когда происходит наиболее активное деление клеток и их дифференциация. Хотя в основе всех подобных периодов лежит временное повышение

чувствительности к некоторым внешним влияниям, каждый из них имеет свои характерные особенности: сущность происходящих изменений; факторы, к которым повышается чувствительность; степень избирательности к восприятию; временной режим; последствия неадекватной реализации; обратимость результата.

Каждая структура мозга имеет свои характеристики созревания: начало, скорость, конец процесса и соответствующий этому период максимальной чувствительности. Использование моделей на животных применительно к человеку требует соотношения основных поведенческих характеристик и критических периодов. При сопоставлении модели гипоксии-ишемии на животных с человеком важное место занимает возраст (сроки) предъявления воздействия, критические сроки наибольшей уязвимости нейронов и глии в период беременности и новорожденности. Учитывая, что пренатальная гипоксия приводит к нарушениям поведения и способности к обучению наибольший интерес для исследователей представляют гиппокамп и новая кора. 14–16 сутки эмбрионального развития головного мозга крыс соответствуют 5–7 неделе беременности, а 17–19 сутки гестации — 8–10 недели (Bayer et al. 1993; Golan, Huleihel 2006). Как в неокортексе, так и в гиппокампе крыс и мышей на 14–16 сутки гестации происходит активное деление клеток-предшественников и их миграция. В этот период закладываются все области гиппокампа (Bayer 1980) и формируются V, VI слои неокортекса (Dehay, Kennedy 2007). Затем, на 17–19 сутки гестации в неокортексе окончательно закладываются II, III и IV слои и происходит настройка первичных связей между нейронами различных образований головного мозга. Кроме того, надо учитывать различия в синхронизации клеточной пролиферации, миграции клеток и синаптогенеза (Дубровская, Журавин 2008; Журавин и др. 2009; Резников 1981; Herlenius, Lagercrantz 2004). При разработке моделей на животных надо принимать во внимание все эти аспекты.

Общепринято, что незрелый мозг «устойчив» к повреждающему действию гипоксии-ишемии. Согласно представлениям о норме для взрослых плод в матке находится в условиях глубокой гипоксии. Считается, что плод не страдает от недостатка кислорода потому, что его потребности гораздо ниже, чем у взрослого, а гемоглобин плода обладает более высоким сродством к кислороду. Наряду с этим высказывается предположение, что внутриутробная гипоксия является необходимым условием раз-

вития организма (Аршавский 1982). В пользу этих предположений свидетельствуют данные, показавшие, что гипоксия способствует усилению пролиферации и накоплению прогениторных клеток в условиях культуры (Zhao et al. 2008).

По времени течения и скорости возникновения выделяют острую и хронически развивающуюся гипоксию плода. Возникновение острой гипоксии плода обычно связано с аномалиями и осложнениями родового акта — стремительными или затяжными родами, прижатием или выпадением пуповины, длительным сдавливанием головки в родовых путях. Острая гипоксия может возникать также на самых различных сроках беременности как неспецифическое проявление токсикозов и болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем, курение и употребление алкоголя во время беременности, в случае разрыва матки или преждевременной отслойки плаценты и т. п. При острой гипоксии стремительно нарастают нарушения функций жизненно важных органов плода. Острая гипоксия характеризуется учащением сердцебиения плода (более 160 уд. в мин) или его урежением (менее 120 уд. в мин), аритмией, глухостью тонов; усилением или ослаблением двигательной активности и т. д. Нередко на фоне острой гипоксии развивается асфиксия плода.

К хронической гипоксии приводит длительный умеренный дефицит кислорода, в условиях которого развивается плод. Хроническая недостаточность кислорода развивается преимущественно на фоне определенных заболеваний у беременных. Способствуют развитию этого отклонения в первую очередь патологии сердца и сосудов, такие как пороки сердца, гипертония, ишемия, сбои в сердечном ритме, а также хроническая анемия, эндокринные нарушения, болезни крови. Сахарный диабет, прогрессирующий у женщины, нередко вызывает гипоксические состояния во время беременности, провоцирует нарушение кровотока, многоводие. При хроническом дефиците кислорода возникает внутриутробная гипотрофия; в случае истощения компенсаторных возможностей плода развиваются те же нарушения, что и при остром варианте течения. Гипоксия плода или новорожденного может развиваться в ходе беременности или родов и представляет длительно текущий стадийный патологический процесс. Совершенно особое место занимает стадия, которая наступает вслед за острой гипоксией и характеризуется, с одной стороны, расстройством мозгового кровообращения, а с другой —

глубокими нарушениями процессов роста и дифференцировки клеточных элементов головного и спинного мозга. Именно эта стадия совпадает с наиболее ответственными периодами постнатальной адаптации и созревания организма, особенно его мозга. Морфологические изменения со стороны сосудистой системы мозга свидетельствуют о состоянии хронической гипоксии в этот период, в основе которой лежат не только нарушения процессов доставки кислорода и субстратов окисления, но и глубокая дезорганизация клеточного метаболизма.

Модели пренатальной гипоксии

В зависимости от экспериментальной модели пренатальной гипоксии, от ее длительности и тяжести гипоксического воздействия выявляются различные механизмы повреждения мозга.

Пренатальную гипоксию можно, в зависимости от локализации ее причины, разделить на два типа:

- 1) Гипоксия окружающей среды — и мать, и плод находятся в состоянии гипоксии, причиной является изменение внешней или материнской среды.
- 2) Гипоксия плаценты — у матери нормоксичность, но у плода гипоксия из-за нарушения функции плаценты.

В качестве модели недостатка кислорода в организме матери часто используют нормобарическую, гипобарическую и токсическую формы гипоксии. При такого рода воздействиях повреждающий фактор разделяется на две составляющих — с одной стороны это недостаток кислорода в организме матери, с другой — стрессорное воздействие гипоксии на организм матери. Факторы стресса опосредуют свое влияние на плод через организм матери и плаценту (Hompes et al. 2012), запуская каскад событий, включающий выброс стрессовых гормонов в кровь матери и структурно-функциональные изменения в материнской и фетальной частях плаценты, что может являться причиной патологических процессов и изменений состояния плода, ассоциированных с пренатальным стрессом (Buss et al. 2012; Miranda, Sousa 2018; Pryce 2008). Уровни глюкокортикоидов в период пренатального онтогенеза являются одним из наиболее важных факторов, вносящих вклад в феномен, названный «онтогенетическое программирование» или «эпигенетическое программирование» неврологических расстройств внутриутробного происхождения (Li et al. 2012; Moisiadis, Matthews 2014a; 2014b;

Waffarn, Davis 2012). Стрессорный ответ матери во время беременности может подготавливать плод к выживанию в суровых условиях после рождения. Взаимодействие развивающегося плода с внешней средой через глюкокортикоидную систему матери влияет на функционирование глюкокортикоидной системы потомства в постнатальном онтогенезе. Особую важность представляет длительность воздействия и временная точка, на которую приходится выброс глюкокортикоидов.

Вопрос, в какой степени нарушения развития мозга обусловлены гипоксическим фактором, а в какой — стрессорным, до сих пор остается открытым. В модельных экспериментах по введению глюкокортикоидных гормонов в те же сроки, что и гипоксические воздействия, показаны нарушения поведения и обучения у потомства, которые обусловлены нарушениями на молекулярно-клеточном уровне. Однако направленность и амплитуда этих нарушений отличается от последствий гипоксического воздействия (Ватаева и др. 2018; Тюлькова и др. 2015; 2020).

Модель нормобарической гипоксии

Большинство исследователей используют в своих исследованиях нормобарическую форму гипоксии. Эта модель воспроизводит в основном заболевания легких матери, апноэ во сне или другие нарушения, связанные с дыханием у людей (Ujhazy et al. 2013). Беременных самок крыс помещают в гипоксическую камеру со сниженным содержанием кислорода (с 20,7% до 7–10%) во вдыхаемом воздухе при нормальном атмосферном давлении в течение определенного периода гестации. В работах на грызунах (Baud et al. 2004; Gonzalez-Rodriguez et al. 2014; Peyronnet et al. 2000; Shchelchkova et al. 2020; Shen et al. 2020; Ujhazy et al. 2013; Wang et al. 2013; Wei et al. 2016 и др.) исследователи используют смесь 10% O₂ и 90% N₂ в течение длительных сроков беременности, охватывающих органогенез, гистогенез, нейрогенез.

Ряд авторов (Журавин и др. 2009; Piesova et al. 2020; Vasilev et al. 2016) подвергали самок кратковременному воздействию нормобарической гипоксии (7% кислорода) в определенные сроки беременности (14,5 или 17–18 суток пренатального онтогенеза — периоды критические для созревания гиппокампа и неокортекса). Во всех исследованиях были показаны изменения эмоционально-исследовательского поведения, полового поведения, нарушения памяти, способности к обучению, поиска информации.

Было показано, что формирование неокортекса в постнатальном онтогенезе крыс, перенесших гипоксию в период пролиферации и миграции нейробластов, сопровождается не только изменением клеточного состава разных слоев коры в раннем онтогенезе, но пренатальная гипоксия снижает и количество нейронов, а также плотность сосудов и синапсов в гиппокампе, значительно ухудшая память у взрослого потомства (Васильев и др. 2008; Samm et al. 2021). Показано, что нормобарическая гипоксия оказывает значительное влияние на экспрессию и сплайсинг мРНК множества генов, участвующих в нормальной функции мозга и их эпигенетической регуляции. Это приводит к изменениям в паттернах экспрессии мРНК и белка и их посттрансляционных модификациях, включая неправильное формирование трехмерной структуры белка и его деградацию. Применение острой нормобарической гипоксии в модели на мышах приводит к усилению апоптоза (6% O₂, 6 ч на 19,5 сутки гестации) (Chen et al. 2015), нарушениям развития гиппокампа и неокортекса, повышает вероятность возникновения неонатальных припадков эпилепсии, двигательным нарушениям и ухудшению памяти у взрослого потомства (9% O₂ 2 ч на E17) (Golan et al. 2004), обусловленных снижением уровней ключевых белков ГАМК-пути в коре головного мозга (Louzoun-Kaplan et al. 2008).

Кроме того, нормобарическую гипоксию применяют в модели энцефалопатии новорожденных или модели недоношенной беременности. Крыс подвергают острой нормобарической гипоксии в перинатальном онтогенезе на вторые сутки после рождения. В это время реализуются запрограммированные гистогенетические процессы пролиферации, миграции и дифференцировки всех структурных элементов нервной ткани. Происходит становление и упорядочение слоев неокортекса, активно протекают синаптогенез и ангиогенез (Отеллин и др. 2012). В этой модели также показаны длительные изменения в поведении, выявлены нарушения ультраструктурной организации нейронов (Отеллин и др. 2021).

Модель гипобарической гипоксии

Менее распространена модель гипобарической гипоксии, хотя в качестве острой гипоксии ее применение является очень удобным, поскольку она легко дозируется и встречается в обычной жизни (Maresová et al. 2001). Подъем на 2500 м считается большой высотой для человека и также является одной из причин внутриутробной гипоксии. Около 140 миллионов

человек по всему миру проживает на больших высотах по сравнению с уровнем моря. Беременность на большой высоте протекает при сниженном уровне рО₂ в материнской артериальной крови, что негативно влияет на рост и нормальное функционирование плаценты (Patterson, Zhang 2010; Zamudio 2003). Однако грызуны более устойчивы к подъему на высоту по сравнению с человеком и для получения нарушений поведения и обучения при краткосрочном воздействии, сравнимых с расстройствами у человека, грызунов надо подвергать гораздо более тяжелым воздействиям. Подъем на 10–11,5 км (5% кислорода) приводит к неврологическим последствиям, наблюдаемым у людей (Graf et al. 2022). Тяжесть воздействия усугубляется еще и гипобарической составляющей. При применении нормобарической даже кратковременной гипоксии снижение содержания кислорода менее 7% для крыс невозможно. Применение тяжелой гипобарической гипоксии в период активного нейрогенеза (14–16 сутки гестации) в различных областях развивающегося мозга, в первую очередь гиппокампа, приводит к устойчивым нарушениям двигательного, эмоционального, исследовательского поведения и способности к обучению (Ватаева и др. 2018; Стратиллов и др. 2021).

Исследования последних лет показали, что патологии развития мозга, вызванные пренатальной гипоксией, помимо нарушения кислородного снабжения определяются неадекватным уровнем глюкокортикоидной стимуляции плода, которая ведет к снижению чувствительности гиппокампа к глюкокортикоидам и последующему проявляющемуся с возрастом ослаблению периферической регуляции глюкокортикоид-зависимых процессов (Vetrovoy et al. 2020). Однако на той же модели показано, что тяжелая гипобарическая гипоксия в начале третьей недели гестации крыс вызывает продолжительное увеличение содержания и активности транскрипционного фактора HIF1 α , сохраняющееся у новорожденных животных (Ветровой и др. 2020). Увеличение количества и активности HIF1 в незрелых предшественниках нейронов гиппокампа посредством вовлечения эпигенетических механизмов может способствовать стабильному изменению экспрессии генов энергетического метаболизма, тем самым нарушая функциональную активность нервных клеток в дальнейшем онтогенезе (Ma, Zhang 2015; Togher et al. 2014). Следовательно, одним из важных механизмов показанных долговременных нарушений развития мозга вследствие воздействия тяжелой гипобарической гипоксии,

предъявляемой крысам на 14–16 сутки гестации, лежат HIF1-зависимые изменения метаболизма в гиппокампе на ранних стадиях онтогенеза. Изменения функциональной активности гиппокампа также проявляются в нарушении индуцируемой гипоксией работы сигнальных систем клеток и дисфункции глутаматэргической медиаторной системы гиппокампа, приводящим к дефициту пространственной памяти и ранней потере нейронов (Vetrovoy et al. 2020; 2021). Эти изменения связаны с устойчивыми изменениями эпигенетического статуса (Тюлькова и др. 2020; Togher et al. 2014). Перепрограммирование эпигенома в течение раннего развития организма является очень сложно организованным процессом, включающим взаимодействие молекулярных изменений ДНК и гистоновых белков, определяющим баланс экспрессии генов, участвующих в поддержании пластичности клеток при адаптации к изменяющимся условиям среды (Ma, Zhang 2015). Показано изменение модификации гистонов и метилирования ДНК неокортекса и гиппокампа вследствие воздействия гипоксии на 14–16 сутки гестации у ювенильных и взрослых крыс, которое сохраняется до старости (Тюлькова и др. 2020).

Гипоксические воздействия приводят зачастую к противоречивым результатам в зависимости от сроков воздействия. Гипобарическая гипоксия на 14–16, но не на 17–19 сутки пренатального онтогенеза приводит к нарушениям пространственного обучения, изменениям уровней про- и антиоксидантных систем мозга. Тяжелая гипобарическая гипоксия на 14–16 сутки пренатального онтогенеза приводит к снижению уровня глутамата в гиппокампе крыс самцов (Vetrovoy et al. 2021), а примененная на 20 сутки — к его повышению у самок и неизменному уровню у самцов (Graf et al. 2022).

Модели гипоксии токсической природы

Альтернативными моделями хронической пренатальной гипоксии являются модели гипоксии токсической природы — нитритная интоксикация или введение высоких доз фенитоина (Mach et al. 2006; Sosedova et al. 2019) в течение 12 дней беременным самкам крыс. При такой форме гипоксии также показаны ухудшение пространственного обучения и развитие депрессии.

Модель унилатерального повреждения головного мозга новорожденных крыс, вызванного ишемическим инсультом

Длительная гипоксия ослабляет сердечную функцию, снижает кровяное давление и приводит к брадикардии. Слабеющая сердечно-сосудистая система больше не в состоянии обеспечивать ткани достаточным кровоснаб-

жением и питанием, и возникает ишемия. Наличие ишемии резко ухудшает воздействие гипоксии и снижает шансы нейронов на выживание. Снижение парциального давления кислорода в тканях связано со снижением уровня глюкозы, что может привести к снижению доступности энергии для клеток, разрушению нейронов и смерти (De Courten-Myers et al. 2020). Хотя гипоксия-ишемия не очень часто встречается у детей, родившихся в срок, более половины недоношенных детей и новорожденных с низкой массой тела при рождении страдают от нее (Delcour et al. 2012a). Для изучения такого рода патофизиологии асфиксического повреждения головного мозга младенцев была разработана модель Райса-Вануцци — модель унилатерального повреждения головного мозга новорожденных крыс, вызванного ишемическим инсультом (Rice et al. 1981; Vannucci, Perlman 1997; Vannucci et al. 1999). Позже эта модель была модифицирована для ее использования на мышцах (Sheldon et al. 1998). Метод заключается в полной перевязке сонной артерии на 7 сутки постнатального развития с последующей экспозицией животного к гипоксии, которая предполагает подачу газовой смеси, состоящей из кислорода (8%) и азота при постоянной температуре 37 °С. С такой перевязкой семисуточные крысята способны сохранять жизнедеятельность до 2,5–3 часов; при более длительной гипоксии наступает массовая гибель животных.

Эта модель была первоначально описана в «Annals of Neurology» в 1981 году и за более чем 40 лет, прошедших с момента этой публикации, в лабораториях по всему миру были проведены многочисленные исследования с использованием этого метода. В этой модели гипоксия приводит к гипоксемии, которая усугубляется гиперкапнией, вызываемой гипервентиляцией; гиперкапния компенсирует метаболический ацидоз, возникающий вследствие накопления лактата, и, как результат, системное рН в этих условиях не отличается от контрольного. Во время гипоксии системное кровяное давление падает на 25–30%, а внутримозговое кровоснабжение полушария, расположенного ипсилатерально по отношению к перевязанной сонной артерии, снижается на 40–69% по сравнению с таковым у контрольных крыс (Vannucci, Vannucci 2005). Внутримозговое кровоснабжение восстанавливается немедленно, сразу после возвращения в условия нормоксии. Важно отметить, что гиперемия, характерная для периода реперфузии после ишемии у взрослых животных, у незрелых крысят не развивается (Mujscje et al. 1990). У крысят, переживших

2–3-часовую экспозицию, гипоксия-ишемия вызывает массовую гибель нейронов или появление геморрагических очагов; в ряде случаев и то, и другое происходит одновременно. Гипоксия-ишемия, как правило, вызывает поражения коры головного мозга, субкортикального и перивентрикулярного белого вещества мозга, а также стриаталамической системы и гиппокампа. Подобные нарушения редко наблюдаются в контралатеральном полушарии, практически отсутствуют у крысят, подвергавшихся воздействиям не ишемических форм гипоксии (Towfighi et al. 1995; Vannucci, Perlman 1997).

Модель ишемии плаценты

Хроническая гипоксия плода может быть вызвана нарушением функций плаценты, которые могут быть вызваны дефектом плацентации, сбоем в развитии плаценты или нарушением ее функции (Piesova, Mach 2020; Wang et al. 2016). Нарушение развития плаценты на ранних сроках беременности так же, как и недостаточное поступление кислорода из кровообращения матери на более поздних сроках беременности, могут вызывать плод-плацентарную гипоксию и преэклампсию (Eskild et al. 2016). Плод-плацентарная гипоксия может развиваться в последней трети беременности, когда у матерей потребность в кислороде наиболее высока. Предполагается, что дисфункция плаценты при сниженном содержании кислорода в крови матери на ранних сроках беременности не может быть основной причиной плод-плацентарной гипоксии и преэклампсии. Напротив, при таких беременностях усиленный рост плаценты может быть важен в качестве компенсаторного механизма для улучшения транспорта кислорода из крови матери плоду. В группу плацентарных факторов входят различные патологии пуповины — наличие истинного, реже ложного узла пуповины, особенности прикрепления (оболочечное или краевое). Также сюда относятся заболевания, связанные с нарушенной инвазией трофобласта — преэклампсия и задержка роста плода, различные аномалии расположения плаценты, а также ее инфаркты и объемные образования (тромбы, инфаркты или опухоли). Вместе с нарушением снабжения плода кислородом дисфункция плаценты приводит к снижению снабжения плода питательными веществами. Гипоксия также влияет на поступление питательных веществ к плоду путем ингибирования плацентарного комплекса рапамицина 1 (mTORC1), ответственного за рост, пролиферацию и метаболизм клеток (Kimball

et al. 2015). Во время пренатальной гипоксии может наблюдаться снижение доступности незаменимых аминокислот (в основном фенилаланина, тирозина и серина) из-за их пониженного плацентарного транспорта и повышенного катаболизма для выработки энергии (Jansson, Powell 2007).

Причиной повреждения головного мозга во время внутриутробной гипоксии также может быть недостаточное развитие самой плаценты. Плацентарная недостаточность, связанная с внутриутробной гипоперфузией, считается наиболее частой причиной аномального развития плода (Nardoza et al. 2017).

Влияние умеренной внутриутробной гипоперфузии на развивающийся мозг неясно. Доступные в настоящее время модели внутриутробной гипоперфузии/ишемии на животных в основном включают либо тяжелую гипоперфузию, либо градиентную степень гипоперфузии с реперфузией или без нее (Coq et al. 2016; Jantzie et al. 2015; Kubo et al. 2017).

В настоящее время, как правило, используют модели ишемии плаценты на грызунах — перевязка либо маточной, либо яичниковой артерии, и двухстороннее отсечение яичниковых артерий и аорты (Delcour et al. 2011; Gilbert et al. 2007; Granger et al. 2006; Mazur et al. 2010; Olivier et al. 2005; Robinson et al. 2005). Наиболее часто в экспериментах применяют одностороннюю перевязку маточной артерии у беременных крыс. Используют как хроническое воздействие (перевязка на несколько суток в течение беременности) (Delcour et al. 2012b; So et al. 2017), так и краткосрочное воздействие (перезакрытие артерии на короткий срок в определенные дни беременности) (Cai et al. 1999; Sab et al. 2013). В этой модели гипоксия плода сопровождается недостаточным питанием плода из-за хронической гипоперфузии плаценты.

Показано (Delcour 2012a), что ишемия плаценты у грызунов воспроизводит некоторые из основных пороков, наблюдаемых у недоношенных детей, таких как повреждение белого и серого вещества, дефицит миелинизации, нарушения двигательной, сенсомоторной и кратковременной памяти, а также связанные с ними скелетно-мышечные и нейроанатомические гистопатологии. Взрослые крысы, рожденные от матерей с ишемией плаценты, проявляли спонтанную исследовательскую и моторную гиперактивность, дефицит в кодировании информации и нарушения кратковременной и долгосрочной памяти при запоминании объекта, но не имели нарушений в пространственном обучении или рабочей памяти в водном

лабиринте Морриса. Эти результаты соответствовали повреждению белого вещества и повреждениям в медиальной и латеральной энторинальной коре, выявленным по дегенерации аксонов, астроглиозу и плотности нейронов. Степень последующего повреждения головного мозга коррелирует со временем и продолжительностью пренатальной ишемии (Robinson et al. 2005).

Эта модель также используется на других животных. Гипоксия-ишемия на 22 день беременности у кроликов (вся продолжительность беременности составляет 30 дней) или на 30–35 день у морских свинок (беременность длится 65 дней) широко используются в качестве моделей церебрального паралича, поскольку они вызывают обширное повреждение белого вещества головного мозга (Coq et al. 2016).

Одним из недостатков этих моделей является обширная межплодная вариабельность, варьирующая от плодов с глубокой гипоперфузией до плодов с почти неизменной перфузией, в зависимости от положения плода в пределах артериальной аркады маточных и яичниковых артерий. Другим недостатком этих моделей является их неспособность различать положение каждого плода после рождения; следовательно, исследователи не могут определить тяжесть внутриутробной гипоперфузии, испытываемой отдельным плодом после его рождения.

Модель неполной ишемии плаценты

Была разработана модель неполной ишемии плаценты на крысах, включающая стеноз множественных артерий (Ohshima et al. 2016) — наложение металлических микроспиралей на проксимальные части всех артерий, снабжающих матку, т. е. на двусторонние маточные артерии и артерии яичников, на 17-й день эмбрионального развития (что эквивалентно 20–25 неделе эмбрионального развития у людей) (Rice, Varone 2000), что вызывает значительное, но умеренное уменьшение притока крови к плаценте и плодам. Уменьшение кровотока после наложения спиралей на все четыре артерии, питающие матку, практически одинаково для каждой плаценты и плода. Уровень смертности плодов составляет менее 20%. Самопроизвольные роды происходят на один — два дня раньше, чем обычно, и вес крысят, как правило, значительно ниже, чем у контрольных животных. Объемы серого и белого вещества уменьшаются без явного повреждения тканей. У экспериментальных крысят наблюдается задержка приобретения рефлексов новорожденного, мышечная слабость и измененная спонтанная активность. Эта модель

хорошо имитирует клинические признаки и симптомы преждевременно родившихся детей.

Хотя большинство морфологических изменений, наблюдаемых в пренатальной гипоксически-ишемической модели у крыс, аналогичны пренатальным повреждениям человеческого мозга, двигательные нарушения этих крыс не идентичны дефектам и спастичности, наблюдаемым у детей с церебральным параличом. Поэтому предполагается, что грызуны более устойчивы к гипоксии, чем люди, и для проявления спастических симптомов им требуется более сильная перинатальная ишемия мозга (Robinson et al. 2005).

Модель искусственной матки

В последние годы для разработки потенциальных методов нейропротекторной терапии на ранних этапах онтогенеза была разработана еще одна уникальная модель, имитирующая нарушения развития головного мозга, связанные с ишемической болезнью сердца плода. Врожденный порок сердца обуславливает аномальное развитие мозга плода, феномен, который может быть связан со снижением доставки кислорода в мозг внутриутробно при сохранении нормального снабжения плода питательными веществами. Для проверки этой гипотезы была использована модель искусственной матки (хроническая внутриутробная гипоксия) (Lawrence et al. 2019; McGovern et al. 2020). Экспериментальные (гипоксические) эмбриональные ягнята (средний гестационный возраст 111 ± 3 дня) и нормоксические животные (112 дней) содержались в искусственной матке в среднем 22 ± 6 дней. Доставка кислорода была снижена до $15,6 \pm 1,0$ мл/кг/мин у животных с гипоксией по сравнению с $21,6 \pm 2,0$ мл/кг/мин у контрольных животных. Биохимический анализ крови и ультразвуковое исследование проводили ежедневно. Дополнительная контрольная группа ($n = 7$) была рождена как обычно для овец на 134 ± 4 сутки гестации. По сравнению с нормоксическими и контрольными животными у гипоксических плодов была снижена масса мозга (по данным МРТ) и плотность нейронов, увеличена толщина внешнего зернистого слоя мозжечка, кроме того, гипоксические плоды имели повышенную плотность капилляров в белом веществе. Показатель целостности кортикального миелина был ниже в гипоксической группе по сравнению с нормоксическими и контрольными животными. Наблюдалась значительная отрицательная корреляция между целостностью миелина и плотностью капилляров. Хроническая гипоксия плода приводит

к повышенной васкуляризации белого вещества, снижению плотности нейронов мозжечка и нарушению миелинизации, аналогично невропатологическим результатам, наблюдаемым у детей с врожденными пороками сердца. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что гипоксия плода, даже при нормальном потреблении калорий, ухудшает развитие нервной системы.

Заключение

При изучении влияния пренатальной гипоксии-ишемии на животных используется большое количество протоколов, различающихся по виду и возрасту животных, по применяемому воздействию, его степени и продолжительности, а также по возрасту, когда происходит тестирование изучаемых параметров. Практически во всех представленных моделях показано отставание в развитии мозга, нарушения поведения и способности к обучению. Как правило, они связаны не столько с потерей нейронов у взрослых животных, как с изменениями их функциональной активности. Несмотря на большое количество исследований в этом направлении, полного понимания молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе этих процессов, еще нет. Степень и направленность изменений на молекулярно-клеточном уровне, зачастую бывает различной в зависимости от типа и сроков воздействия. В настоящее время существует множество гипотез о механизмах влияния недостатка кислорода на эпигенетические модификации, нарушения эндокринной

оси, окислительное повреждение и митохондриальные дисфункции. Дальнейшие исследования моделей пренатальной гипоксии позволят лучше понять механизм нарушений функциональной активности нейронов и глии во время внутриутробного развития плода и разработать новые стратегии профилактики для сохранения целостности мозга и нормального поведения. Для этого необходимы максимально комплексные исследования всех сторон развития мозга в одной модели.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

В работе представлены данные литературы и результаты собственных ранее опубликованных исследований. Работу с животными не проводили.

Ethics Approval

The paper features the data from literature and the results of the author's previously published studies. The research did not involve animal experiments.

Список литературы

- Аршавский, И. А. (1982) *Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития*. М.: Наука, 270 с.
- Барашнев, Ю. И. (2000) Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях. *Акушерство и гинекология*, № 5, с. 39–42.
- Васильев, Д. С., Туманова, Н. А., Журавин, И. А. (2008) Структурные изменения в нервной ткани новой коры в онтогенезе крыс после гипоксии на разных сроках эмбриогенеза. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 44, № 3, с. 258–267.
- Ватаева, Л. А., Тюлькова, Е. И., Алехин, А. Н., Стратилов, В. А. (2018) Влияние гипоксии или дексаметазона в различные сроки гестации на проявление условно-рефлекторного страха у взрослых крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 54, № 6, с. 392–398. <https://doi.org/10.1134/S0044452918060037>
- Ветровой, О. В., Нибирицкий, П. П., Тюлькова, Е. И., Рыбникова, Е. А. (2020) Содержание и активность гипоксия-индуцируемого фактора HIF1 α увеличены в гиппокампе новорожденных крысят, переживших пренатальную гипоксию на 14–16 сутки эмбриогенеза. *Нейрохимия*, т. 37, № 3, с. 228–232. <https://doi.org/10.31857/S1027813320030127>
- Дубровская, Н. М., Журавин, И. А. (2008) Онтогенетические особенности поведения крыс, перенесших гипоксию на 14-е или 18-е сутки эмбриогенеза. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 58, № 6, с. 718–727.
- Журавин, И. А., Туманова, Н. А., Васильев, Д. С. (2009) Структурные изменения нервной ткани гиппокампа в онтогенезе крыс после пренатальной гипоксии. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 45, № 1, с. 138–140.

- Отеллин, В. А. (2003) Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период. *Природа*, № 9, с. 30–35.
- Отеллин, В. А., Хожай, Л. И., Ватаева, Л. А. (2012) Влияние гипоксии в раннем пренатальном онтогенезе на поведение и структурные характеристики головного мозга. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 48, № 5, с. 467–473.
- Отеллин, В. А., Хожай, Л. И., Шишко, Т. Т., Вершинина, Е. А. (2021) Ультраструктура ядрышек нейронов сенсомоторной области неокортекса крыс в неонатальный период после воздействия перинатальной гипоксии и фармакологической коррекции. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 57, № 6, с. 494–499. <https://doi.org/10.31857/S0044452921050065>
- Резников, К. Ю. (1981) *Пролиферация клеток мозга позвоночных в условиях нормального развития мозга и при его травме*. М.: Наука, 149 с.
- Стратилов, В. А., Ветровой, О. В., Ватаева, Л. А., Тюлькова, Е. И. (2021) Ассоциированные с возрастом изменения в исследовательской активности в тесте «Открытое поле» у крыс, переживших пренатальную гипоксию. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 71, № 3, с. 428–436. <https://doi.org/10.31857/S0044467721030102>
- Тюлькова, Е. И., Ватаева, Л. А., Ветровой, О. В., Романовский, Д. Ю. (2015) Пренатальная гипоксия модифицирует рабочую память и активность полифосфоинозитидной системы гиппокампа крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 51, № 2, с. 115–121.
- Тюлькова, Е. И., Ватаева, Л. А., Стратилов, В. А. и др. (2020) Особенности метилирования ДНК и гистона H3 в гиппокампе и неокортексе крыс, переживших патологические воздействия в пренатальном периоде развития. *Нейрохимия*, т. 37, № 1, с. 64–74. <https://doi.org/10.31857/S1027813320010197>
- Barker, D. J. (2004) Developmental origins of adult health and disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 58, no. 2, pp. 114–115. <https://doi.org/10.1136/jech.58.2.114>
- Barker, D. J., Osmond, C., Kajantie, E., Eriksson, J. G. (2009) Growth and chronic disease: Findings in the Helsinki birth cohort. *Annals of Human Biology*, vol. 36, no. 5, pp. 445–458. <https://doi.org/10.1080/03014460902980295>
- Baud, O., Daire, J.-L., Dalmaz, Y. et al. (2004) Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats: A new model of periventricular leukomalacia. *Brain Pathology*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00492.x>
- Bayer, S. A. (1980) Development of the hippocampal region in the rat I. Neurogenesis examined with ³H-thymidine autoradiography. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 190, no. 1, pp. 87–114. <https://doi.org/10.1002/cne.901900107>
- Bayer, S. A., Altman, J., Russo, R. J., Zhang, X. (1993) Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, vol. 14, no. 1, pp. 83–144. PMID: 8361683
- Bennet, L., Davidson, J. O., Koome, M., Gunn, A. J. (2012) Glucocorticoids and preterm hypoxic-ischemic brain injury: The good and the bad. *Journal of Pregnancy*, vol. 2012, article 751694. <https://doi.org/10.1155/2012/751694>
- Blutstein, T., Castello, M. A., Viechweg, S. S. et al. (2013) Differential responses of hippocampal neurons and astrocytes to nicotine and hypoxia in the fetal guinea pig. *Neurotoxic Research*, vol. 24, no. 1, pp. 80–93. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9363-2>
- Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, B. et al. (2012) Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, no. 20, pp. E1312–E1319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201295109>
- Cai, Z., Xiao, F., Lee, B. et al. (1999) Prenatal hypoxia-ischemia alters expression and activity of nitric oxide synthase in the young rat brain and causes learning deficits. *Brain Research Bulletin*, vol. 49, no. 5, pp. 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00076-3)
- Calkins, K., Devaskar, S. U. (2011) Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, vol. 41, no. 6, pp. 158–176. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- Camm, E. J., Cross, C. M., Kane, A. D. et al. (2021) Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia. *The FASEB Journal*, vol. 35, article e21477. <https://doi.org/10.1096/fj.202002557RR>
- Camm, E. J., Gibbs, M. E., Harding, R. (2001) Restriction of prenatal gas exchange impairs memory consolidation in the chick. *Developmental Brain Research*, vol. 132, no. 2, pp. 141–150. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(01\)00305-4](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(01)00305-4)
- Camm, E. J., Gibbs, M. E., Harding, R. et al. (2005) Prenatal hypoxia impairs memory function but does not result in overt structural alterations in the postnatal chick brain. *Developmental Brain Research*, vol. 160, no. 1, pp. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2005.07.015>
- Chen, Q., Zhang, F., Wang, Y. et al. (2015) The transcription factor c-Myc suppresses MiR-23b and MiR-27b transcription during fetal distress and increases the sensitivity of neurons to hypoxia-induced apoptosis. *PLoS One*, vol. 10, no. 3, article e0120217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120217>

- Chung, Y., So, K., Kim, E. et al. (2015) Immunoreactivity of neurogenic factor in the guinea pig brain after prenatal hypoxia. *Annals of Anatomy*, vol. 200, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.02.003>
- Coq, J.-O., Delcour, M., Massicotte, V. S. et al. (2016) Prenatal ischemia deteriorates white matter, brain organization, and function: Implications for prematurity and cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 58, no. 4, pp. 7–11. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13040>
- De Boo, H. A., Harding, J. E. (2006) The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 46, no. 1, pp. 4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>
- De Courten-Myers, G. M., Xi, G., Hwang, J. H. et al. (2000) Hypoglycemic brain injury: Potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatment overshoots. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 20, no. 1, pp. 82–92. <https://doi.org/10.1097/00004647-200001000-00012>
- Dehay, C., Kennedy, H. (2007) Cell-cycle control and cortical development. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, no. 6, pp. 438–450. <https://doi.org/10.1038/nrn2097>
- Delcour, M., Olivier, P., Chambon, C. et al. (2012a) Neuroanatomical, sensorimotor and cognitive deficits in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *Brain Pathology*, vol. 22, no. 1, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00504.x>
- Delcour, M., Russier, M., Amin, M. et al. (2012b) Impact of prenatal ischemia on behavior, cognitive abilities and neuroanatomy in adult rats with white matter damage. *Behavioural Brain Research*, vol. 232, no. 1, pp. 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.029>
- Delcour, M., Russier, M., Xin, D. L. et al. (2011) Mild musculoskeletal and locomotor alterations in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 29, no. 6, pp. 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.02.010>
- Derrick, M., Luo, N. L., Bregman, J. C. et al. (2004) Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: A model for human cerebral palsy? *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 1, pp. 24–34. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2816-03.2004>
- Dobbing, J. (1968) Vulnerable periods in developing brain. In: A. N. Davison, J. Dobbing (eds.). *Applied neurochemistry*. Oxford: Blackwell Publ., pp. 287–316.
- Du Plessis, A. J., Volpe, J. J. (2002) Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no. 2, pp. 151–157. <https://doi.org/10.1097/00019052-200204000-00005>
- Dudley, K. J., Li, X., Kobar, M. S. et al. (2011) Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 35, no. 7, pp. 1544–1551. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.016>
- Eskild, A., Strøm-Roum, E. M., Haavaldsen, C. (2016) Does the biological response to fetal hypoxia involve angiogenesis, placental enlargement and preeclampsia? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, vol. 30, no. 3, pp. 305–309. <https://doi.org/10.1111/ppe.12283>
- Getahun, D., Rhoads, G. G., Demissie, K. et al. (2013) In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, vol. 131, no. 1, pp. e53–e61. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1298>
- Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Briana, D. D., Panayotacopoulou, M. T. (2018) Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: The role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*, vol. 17, no. 1, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>
- Gilbert, J. S., Babcock, S. A., Granger, J. P. (2007) Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*, vol. 50, no. 6, pp. 1142–1147. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096594>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A. (2004) Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science*, vol. 305, no. 5691, pp. 1733–1736. <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., Thornburg, K. L. (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 1, pp. 61–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>
- Golan, H., Huleihel, M. (2006) The effect of prenatal hypoxia on brain development: Short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Developmental Science*, vol. 9, no. 4, pp. 338–349. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00498.x>
- Golan, H., Kashtuzki, I., Hallak, M. et al. (2004) Maternal hypoxia during pregnancy induces fetal neurodevelopmental brain damage: Partial protection by magnesium sulfate. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 78, no. 3, pp. 430–441. <https://doi.org/10.1002/jnr.20269>
- Golan, M. H., Mane, R., Molczadzki, G. et al. (2009) Impaired migration signaling in the hippocampus following prenatal hypoxia. *Neuropharmacology*, vol. 57, no. 5-6, pp. 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.028>

- Gonzalez-Rodriguez, P. J., Xiong, F., Li, Y. et al. (2014) Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. *Neurobiology of Disease*, vol. 65, pp. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.020>
- Gopagondanahalli, K. R., Li, J., Fahey, M. C. et al. (2016) Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*, vol. 4, article 114. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00114>
- Graf, A. V., Maslova, M. V., Artiukhov, A. V. et al. (2022) Acute prenatal hypoxia in rats affects physiology and brain metabolism in the offspring, dependent on sex and gestational. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 5, article 2579. <https://doi.org/10.3390/ijms23052579>
- Granger, J. P., LaMarca, B. B. D., Cockrell, K. et al. (2006) Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. In: M. J. Soares, J. S. Hunt (eds.). *Placenta and Trophoblast. Methods in Molecular Medicine*. Vol. 122. Totowa: Humana Press Publ., pp. 383–392. <https://doi.org/10.1385/1-59259-989-3:381>
- Harris, A., Seckl, J. (2011) Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior*, vol. 59, no. 3, pp. 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
- Herlenius, E., Lagercrantz, H. (2004) Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology*, vol. 190, no. 1, pp. S8–S21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.03.027>
- Hompes, T., Vrieze, E., Fieuws, S. et al. (2012) The influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on fetal intrauterine growth. *Pediatric Research*, vol. 72, no. 3, pp. 305–315. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.70>
- Inder, T. E., Volpe, J. J. (2000) Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology*, vol. 5, no. 1, pp. 3–16. <https://doi.org/10.1053/siny.1999.0112>
- Jansson, T., Powell, T. L. (2007) Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*, vol. 113, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1042/CS20060339>
- Jantzie, L. L., Corbett, C. J., Firl, D. J., Robinson, S. (2015) Postnatal erythropoietin mitigates impaired cerebral cortical development following subplate loss from prenatal hypoxia-ischemia. *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2683–2695. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu066>
- Jia, L., Wang, J., Cao, H. et al. (2020) Activation of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis protects against prenatal hypoxic-ischemic. *Brain Injury. Neuroscience*, vol. 432, pp. 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.035>
- Katz, J. M., Pacia, S. V., Devinsky, O. (2001) Current management of epilepsy and pregnancy: Fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy & Behavior*, vol. 2, no. 2, pp. 119–123. <https://doi.org/10.1006/eb.2001.0158>
- Kimball, R., Wayment, M., Merrill, D. et al. (2015) Hypoxia reduces placental mTOR activation in a hypoxia-induced model of intrauterine growth restriction (IUGR). *Physiological Reports*, vol. 3, no. 12, article e12651. <https://doi.org/10.14814/phy2.12651>
- Kubo, K. I., Deguchi, K., Nagai, T. et al. (2017) Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. *JCI Insight*, vol. 2, no. 10, article e88609. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88609>
- Langley-Evans, S. C., McMullen, S. (2010) Developmental origins of adult disease. *Medical Principles and Practice*, vol. 19, no. 2, pp. 87–98. <https://doi.org/10.1159/000273066>
- Lawrence, K. M., McGovern, P. E., Mejjaddam, A. et al. (2019) Chronic intrauterine hypoxia alters neurodevelopment in fetal sheep. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 157, no. 5, pp. 1982–1991. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jtcvs.2018.12.093>
- Leonard, C. T., Goldberger, M. E. (1987) Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adult cats. I. Sparing and recovery of function. *Developmental Brain Research*, vol. 32, no. 1, pp. 1–14. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(87\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0165-3806(87)90133-7)
- Li, Y., Gonzalez, P., Zhang, L. (2012) Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: Mechanisms and possible interventions. *Progress in Neurobiology*, vol. 98, no. 2, pp. 145–165. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.05.010>
- Louzoun-Kaplan, V., Zuckerman, M., Perez-Polo, J. R., Golan, H. M. (2008) Prenatal hypoxia down regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO₄. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.09.002>
- Ma, Q., Zhang, L. (2015) Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Progress in Neurobiology*, vol. 124, pp. 28–48. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.11.001>
- Mach, M., Dubovicky, M., Navarová, J. et al. (2006) Vitamin E supplementation in phenytoin induced developmental toxicity in rats: Postnatal study. *Neuro Endocrinology Letters*, vol. 27, no. 2, pp. 69–73. PMID: [17159783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17159783/)
- Maresová, D., Valkounová, I., Jandová, K. et al. (2001) Excitability changes of cortical neurons during the postnatal period in rats exposed to prenatal hypobaric hypoxia. *Physiological Research*, vol. 50, no. 2, pp. 215–219. PMID: [11522050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522050/)

- Mazur, M., Miller, R. H., Robinson, S. (2010) Postnatal erythropoietin treatment mitigates neural cell loss after systemic prenatal hypoxic-ischemic injury. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, vol. 6, no. 3, pp. 206–221. <https://doi.org/10.3171/2010.5.PEDS1032>
- McClendon, E., Shaver, D. C., Degener-O'Brien, K. et al. (2017) Transient hypoxemia chronically disrupts maturation of preterm fetal ovine subplate neuron arborization and activity. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 49, pp. 11912–11929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2396-17.2017>
- McGovern, P. E., Lawrence, K., Baumgarten, H. et al. (2020) Ex utero extracorporeal support as a model for fetal hypoxia and brain dysmaturity. *The Annals of Surgery*, vol. 109, no. 3, pp. 810–819. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.021>
- Miller, S. L., Huppi, P. S., Mallard, C. (2016) The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*, vol. 594, no. 4, pp. 807–823. <https://doi.org/10.1113/jp271402>
- Miranda, A., Sousa, N. (2018) Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain and Behavior*, vol. 8, no. 2, article e00920. <https://doi.org/10.1002/brb3.920>
- Moisiadis, V. G., Matthews, S. G. (2014a) Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 10, no. 7, pp. 391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>
- Moisiadis, V. G., Matthews, S. G. (2014b) Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 10, no. 7, pp. 403–411. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.74>
- Mujisce, D. J., Christensen, M. A., Vannucci, R. C. (1990) Cerebral blood flow and edema in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatric Research*, vol. 27, no. 5, pp. 450–453. <https://doi.org/10.1203/00006450-199005000-00007>
- Nalivaeva, N. N., Turner, A. J., Zhuravin, I. A. (2018) Role of prenatal hypoxia in brain development, cognitive functions, and neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, article 825. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00825>
- Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P. et al. (2017) Fetal growth restriction: Current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 295, no. 5, pp. 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
- Nyakas, C., Buwalda, B., Luiten, P. G. M. (1996) Hypoxia and brain development. *Progress in Neurobiology*, vol. 49, no. 1, pp. 1–51. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(96\)00007-x](https://doi.org/10.1016/0301-0082(96)00007-x)
- Ohshima, M., Coq, J.-O., Otani, K. et al. (2016) Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. *Scientific Reports*, vol. 6, article 39377. <https://doi.org/10.1038/srep39377>
- Olivier, P., Baud, O., Evrard, P. et al. (2005) Prenatal ischemia and white matter damage in rats. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 64, no. 11, pp. 998–1006. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000187052.81889.57>
- Owens, E. B., Hinshaw, S. P. (2013) Perinatal problems and psychiatric comorbidity among children with ADHD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, vol. 42, no. 6, pp. 762–768. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.785359>
- Patterson, A. J., Zhang, L. (2010) Hypoxia and fetal heart development. *Current Molecular Medicine*, vol. 10, no. 7, pp. 653–666. <https://doi.org/10.2174/156652410792630643>
- Peyronnet, J., Roux, J. C., Géloën, A. et al. (2000) Prenatal hypoxia impairs the postnatal development of neural and functional chemoafferent pathway in rat. *Journal of Physiology*, vol. 524, no. 2, pp. 525–537. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00525.x>
- Phillips, T. J., Scott, H., Menassa, D. A. et al. (2017) Treating the placenta to prevent adverse effects of gestational hypoxia on fetal brain development. *Scientific Reports*, vol. 7, article 9079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06300-1>
- Piešová, M., Mach, M. (2020) Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological Research*, vol. 69, no. 2, pp. 199–213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>
- Pryce, C. R. (2008) Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: Inter-species and intra-species differences. *Brain Research Reviews*, vol. 57, no. 2, pp. 596–605. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.005>
- Rice, D., Barone, S. (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, vol. 108, no. 3, pp. 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rice, J. E., Vannucci, R. C., Brierley, J. B. (1981) The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Annals of Neurology*, vol. 9, no. 2, pp. 131–141. <https://doi.org/10.1002/ana.410090206>
- Robinson, S., Petelenz, K., Li, Q. et al. (2005) Developmental changes induced by graded prenatal systemic hypoxic-ischemic insults in rats. *Neurobiology of Disease*, vol. 18, no. 3, pp. 568–581. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.024>
- Roland, E. H., Poskitt, K., Rodriguez, E. et al. (1998) Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: Clinical features and neuroimaging. *Annals of Neurology*, vol. 44, no. 2, pp. 161–166. <https://doi.org/10.1002/ana.410440205>

- Sab, I. M., Ferraz, M. M., Amaral, T. A. et al. (2013) Prenatal hypoxia, habituation memory and oxidative stress. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 107, pp. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.04.004>
- Shchelchkova, N. A., Kokaya, A. A., Bezhenar, V. F. et al. (2020) The role of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in chronic fetal oxygen deprivation. *Modern Technologies in Medicine*, vol. 12, no. 1, pp. 25–31. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.03>
- Sheldon, R. A., Sedik, C., Ferriero, D. M. (1998) Strain-related brain injury in neonatal mice subjected to hypoxia-ischemia. *Brain Research*, vol. 810, no. 1-2, pp. 114–122. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00892-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00892-0)
- Shen, G., Hu, S., Zhao, Z. et al. (2020) Antenatal hypoxia accelerates the onset of Alzheimer's disease pathology in 5xFAD mouse model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 12, article 251. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00251>
- Skogen, J. C., Øverland, S. (2012) The fetal origins of adult disease: A narrative review of the epidemiological literature. *JRSM Short Reports*, vol. 3, no. 8, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1258/shorts.2012.012048>
- So, K., Chung, Y., Yu, S.-K., Jun, Y. (2017) Regional immunoreactivity of Pax6 in the neurogenic zone after chronic prenatal hypoxia. *In Vivo*, vol. 31, no. 6, pp. 1125–1129. <https://doi.org/10.21873/invivo.11178>
- Sosedova, L. M., Vokina, V. A., Kapustina, E. A. (2019) Contribution of fetal programming in the formation of cognitive impairments induced by lead poisoning in white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 5, pp. 617–621. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04404-4>
- Togher, K. L., O'Keeffe, M. M., Khashan, A. S. et al. (2014) Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. *Epigenetics*, vol. 9, no. 6, pp. 816–822. <https://doi.org/10.4161/epi.28703>
- Towfighi, J., Zec, N., Yager, J. et al. (1995) Temporal evolution of neuropathologic changes in an immature rat model of cerebral hypoxia: A light microscopic study. *Acta Neuropathologica*, vol. 90, no. 4, pp. 375–386. <https://doi.org/10.1007/BF00315011>
- Tuor, U. I., Del Bigio, M. R., Chumas, P. D. (1996) Brain damage due to cerebral hypoxia/ischemia in the neonate: Pathology and pharmacological modification. *Cerebrovascular & Brain Metabolism Review*, vol. 8, no. 2, pp. 159–193. PMID: 8727185
- Ujhazy, E., Dubovicky, M., Navarova, J. et al. (2013) Subchronic perinatal asphyxia in rats: Embryo-foetal assessment of a new model of oxidative stress during critical period of development. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 61, pp. 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.023>
- Vannucci, R. C. (2000) Hypoxic-ischemic encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, vol. 17, no. 3, pp. 113–120. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9293>
- Vannucci, R. C., Connor, J. R., Mauger, D. T. et al. (1999) Rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 55, no. 2, pp. 158–163. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990115\)55:2<158::AID-JNR3>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990115)55:2<158::AID-JNR3>3.0.CO;2-1)
- Vannucci, C. R., Perlman, J. M. (1997) Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, vol. 100, no. 6, pp. 1004–1014. <https://doi.org/10.1542/peds.100.6.1004>
- Vannucci, R. C., Vannucci, S. J. (2005) Perinatal hypoxic-ischemic brain damage: Evolution of an animal model. *Developmental Neuroscience*, vol. 27, no. 2-4, pp. 81–86. <https://doi.org/10.1159/000085978>
- Vasilev, D. S., Dubrovskaya, N. M., Tumanova, N. L., Zhuravin, I. A. (2016) Prenatal hypoxia in different periods of embryogenesis differentially affects cell migration, neuronal plasticity, and rat behavior in postnatal ontogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, article 126. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00126>
- Vetrovoy, O., Stratilov, V., Nimiritsky, P. et al. (2021) Prenatal hypoxia induces premature aging accompanied by disturbed function of glutamatergic system in rat hippocampus. *Neurochemical Research*, vol. 46, no. 3, pp. 550–563. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03191-z>
- Vetrovoy, O., Tyulkova, E., Stratilov, V. et al. (2020) Long-term effects of prenatal severe hypoxia on central and peripheral components of the glucocorticoid system in rats. *Developmental Neuroscience*, vol. 42, no. 2-4, pp. 145–158. <https://doi.org/10.1159/000512223>
- Volpe, J. J. (1992) Brain injury in the premature infant—current concepts of pathogenesis and prevention. *Biology of the Neonate*, vol. 62, no. 4, pp. 231–242. <https://doi.org/10.1159/000243876>
- Waffarn, F., Davis, E. P. (2012) Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: Experimental findings and clinical considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 207, no. 6, pp. 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.012>
- Wang, X., Meng, F.-S., Liu, Z.-Y. et al. (2013) Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of *Crhr1* linked to anxiety-like behavior. *Molecular Neurobiology*, vol. 48, no. 3, pp. 544–555. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8444-4>
- Wang, W.-T., Lee, P., Dong, Y. et al. (2016) In vivo neurochemical characterization of developing guinea pigs and the effect of chronic fetal hypoxia. *Neurochemical Research*, vol. 41, no. 7, pp. 1831–1843. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1924-y>

- Warner, M. J., Ozanne, S. E. (2010) Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochemical Journal*, vol. 427, no. 3, pp. 333–347. <https://doi.org/10.1042/bj20091861>
- Wei, B., Li, L., He, A. et al. (2016) Hippocampal NMDAR-Wnt-Catenin signaling disrupted with cognitive deficits in adolescent offspring exposed to prenatal hypoxia. *Brain Research*, vol. 1631, pp. 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.041>
- Xiong, F., Zhang, L. (2013) Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 34, no. 1, pp. 27–46. <https://doi.org/doi:10.1016/j.yfrne.2012.11.002>
- Zamudio, S. (2003) The placenta at high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, vol. 4, no. 2, pp. 171–191. <https://doi.org/10.1089/152702903322022785>
- Zhao, T., Zhang, C. P., Liu, Z. H. et al. (2008) Hypoxia-driven proliferation of embryonic neural stem/progenitor cells—role of hypoxia-inducible transcription factor-1 α . *FEBS Journal*, vol. 275, no. 8, pp. 1824–1834. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06340.x>
- Zhuravin, I. A., Dubrovskaya, N. M., Vasilev, D. S. et al. (2019). Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 164, article 107066. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107066>

References

- Arshavskij, I. A. (1982) *Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya [Physiological mechanisms and patterns of individual development]*. Moscow: Nauka Publ., 270 p. (In Russian)
- Barashnev, Yu. I. (2000) Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika i iskhody tserebral'nykh rasstrojstv pri gipoksicheski-ishemicheskikh entsefalopatiyakh [Clinical and morphological characteristics and outcomes of cerebral disorders in hypoxic-ischemic encephalopathies]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, no. 5, pp. 39–42. (In Russian)
- Barker, D. J. (2004) Developmental origins of adult health and disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 58, no. 2, pp. 114–115. <https://doi.org/10.1136/jech.58.2.114> (In English)
- Barker, D. J., Osmond, C., Kajantie, E., Eriksson, J. G. (2009) Growth and chronic disease: Findings in the Helsinki birth cohort. *Annals of Human Biology*, vol. 36, no. 5, pp. 445–458. <https://doi.org/10.1080/03014460902980295> (In English)
- Baud, O., Daire, J.-L., Dalmaz, Y. et al. (2004) Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats: A new model of periventricular leukomalacia. *Brain Pathology*, vol. 14, no. 1, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00492.x> (In English)
- Bayer, S. A. (1980) Development of the hippocampal region in the rat I. Neurogenesis examined with ^3H -thymidine autoradiography. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 190, no. 1, pp. 87–114. <https://doi.org/10.1002/cne.901900107> (In English)
- Bayer, S. A., Altman, J., Russo, R. J., Zhang, X. (1993) Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, vol. 14, no. 1, pp. 83–144. PMID: [8361683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8361683/) (In English)
- Bennet, L., Davidson, J. O., Koome, M., Gunn, A. J. (2012) Glucocorticoids and preterm hypoxic-ischemic brain injury: The good and the bad. *Journal of Pregnancy*, vol. 2012, article 751694. <https://doi.org/10.1155/2012/751694> (In English)
- Blutstein, T., Castello, M. A., Viechweg, S. S. et al. (2013) Differential responses of hippocampal neurons and astrocytes to nicotine and hypoxia in the fetal guinea pig. *Neurotoxic Research*, vol. 24, no. 1, pp. 80–93. <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9363-2> (In English)
- Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, B. et al. (2012) Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, no. 20, pp. E1312–E1319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201295109> (In English)
- Cai, Z., Xiao, F., Lee, B. et al. (1999) *Prenatal hypoxia-ischemia alters expression and activity of nitric oxide* [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00076-3) (In English)
- Calkins, K., Devaskar, S. U. (2011) Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, vol. 41, no. 6, pp. 158–176. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001> (In English)
- Camm, E. J., Cross, C. M., Kane, A. D. et al. (2021) Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia. *The FASEB Journal*, vol. 35, article e21477. <https://doi.org/10.1096/fj.202002557RR> (In English)
- Camm, E. J., Gibbs, M. E., Harding, R. (2001) Restriction of prenatal gas exchange impairs memory consolidation in the chick. *Developmental Brain Research*, vol. 132, no. 2, pp. 141–150. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(01\)00305-4](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(01)00305-4) (In English)

- Camm, E. J., Gibbs, M. E., Harding, R. et al. (2005) Prenatal hypoxia impairs memory function but does not result in overt structural alterations in the postnatal chick brain. *Developmental Brain Research*, vol. 160, no. 1, pp. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2005.07.015> (In English)
- Chen, Q., Zhang, F., Wang, Y. et al. (2015) The transcription factor c-Myc suppresses MiR-23b and MiR-27b transcription during fetal distress and increases the sensitivity of neurons to hypoxia-induced apoptosis. *PLoS One*, vol. 10, no. 3, article e0120217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120217> (In English)
- Chung, Y., So, K., Kim, E. et al. (2015) Immunoreactivity of neurogenic factor in the guinea pig brain after prenatal hypoxia. *Annals of Anatomy*, vol. 200, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.02.003> (In English)
- Coq, J.-O., Delcour, M., Massicotte, V. S. et al. (2016) Prenatal ischemia deteriorates white matter, brain organization, and function: Implications for prematurity and cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, vol. 58, no. 4, pp. 7–11. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13040> (In English)
- De Boo, H. A., Harding, J. E. (2006) The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 46, no. 1, pp. 4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x> (In English)
- De Courten-Myers, G. M., Xi, G., Hwang, J. H. al. (2000) Hypoglycemic brain injury: Potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatment overshoots. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 20, no. 1, pp. 82–92. <https://doi.org/10.1097/00004647-200001000-00012> (In English)
- Dehay, C., Kennedy, H. (2007) Cell-cycle control and cortical development. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, no. 6, pp. 438–450. <https://doi.org/10.1038/nrn2097> (In English)
- Delcour, M., Olivier, P., Chambon, C. et al. (2012a) Neuroanatomical, sensorimotor and cognitive deficits in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *Brain Pathology*, vol. 22, no. 1, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00504.x> (In English)
- Delcour, M., Russier, M., Amin, M. et al. (2012b) Impact of prenatal ischemia on behavior, cognitive abilities and neuroanatomy in adult rats with white matter damage. *Behavioural Brain Research*, vol. 232, no. 1, pp. 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.029> (In English)
- Delcour, M., Russier, M., Xin, D. L. et al. (2011) Mild musculoskeletal and locomotor alterations in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 29, no. 6, pp. 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.02.010> (In English)
- Derrick, M., Luo, N. L., Bregman, J. C. et al. (2004) Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: A model for human cerebral palsy? *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 1, pp. 24–34. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2816-03.2004> (In English)
- Dobbing, J. (1968) Vulnerable periods in developing brain. In: A. N. Davison, J. Dobbing (eds.). *Applied neurochemistry*. Oxford: Blackwell Publ., pp. 287–316. (In English)
- Du Plessis, A. J., Volpe, J. J. (2002) Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no. 2, pp. 151–157. <https://doi.org/10.1097/00019052-200204000-00005> (In English)
- Dubrovskaya, N. M., Zhuravin, I. A. (2008) Ontogeneticheskie osobennosti povedeniya krysa, perenesshikh gipoksiyu na 14-e ili 18-e sutki embriogeneza [Specificity of ontogenetic development of behavior of rats subjected to prenatal hypoxia on the 14-th or 18-th days of embryogenesis]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 58, no. 6, pp. 718–727. (In Russian)
- Dudley, K. J., Li, X., Kobor, M. S. et al. (2011) Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 35, no. 7, pp. 1544–1551. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.016> (In English)
- Eskild, A., Strøm-Roum, E. M., Haavaldsen, C. (2016) Does the biological response to fetal hypoxia involve angiogenesis, placental enlargement and preeclampsia? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, vol. 30, no. 3, pp. 305–309. <https://doi.org/10.1111/ppe.12283> (In English)
- Getahun, D., Rhoads, G. G., Demissie, K. et al. (2013) In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, vol. 131, no. 1, pp. e53–e61. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1298> (In English)
- Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Briana, D. D., Panayotacopoulou, M. T. (2018) Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: The role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*, vol. 17, no. 1, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7> (In English)
- Gilbert, J. S., Babcock, S. A., Granger, J. P. (2007) Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*, vol. 50, no. 6, pp. 1142–1147. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096594> (In English)
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A. (2004) Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science*, vol. 305, no. 5691, pp. 1733–1736. <https://doi.org/10.1126/science.1095292> (In English)
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C., Thornburg, K. L. (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 1, pp. 61–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473> (In English)
- Golan, H., Huleihel, M. (2006) The effect of prenatal hypoxia on brain development: Short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Developmental Science*, vol. 9, no. 4, pp. 338–349. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00498.x> (In English)

- Golan, H., Kashtuzki, I., Hallak, M. et al. (2004) Maternal hypoxia during pregnancy induces fetal neurodevelopmental brain damage: Partial protection by magnesium sulfate. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 78, no. 3, pp. 430–441. <https://doi.org/10.1002/jnr.20269> (In English)
- Golan, M. H., Mane, R., Molczadzki, G. et al. (2009) Impaired migration signaling in the hippocampus following prenatal hypoxia. *Neuropharmacology*, vol. 57, no. 5-6, pp. 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.028> (In English)
- Gonzalez-Rodriguez, P. J., Xiong, F., Li, Y. et al. (2014) Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. *Neurobiology of Disease*, vol. 65, pp. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.020> (In English)
- Gopagondanahalli, K. R., Li, J., Fahey, M. C. et al. (2016) Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*, vol. 4, article 114. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00114> (In English)
- Graf, A. V., Maslova, M. V., Artiukhov, A. V. et al. (2022) Acute prenatal hypoxia in rats affects physiology and brain metabolism in the offspring, dependent on sex and gestational. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 5, article 2579. <https://doi.org/10.3390/ijms23052579> (In English)
- Granger, J. P., LaMarca, B. B. D., Cockrell, K. et al. (2006) Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. In: M. J. Soares, J. S. Hunt (eds.). *Placenta and Trophoblast. Methods in Molecular Medicine*. Vol. 122. Totowa: Humana Press Publ., pp. 383–392. <https://doi.org/10.1385/1-59259-989-3:381> (In English)
- Harris, A., Seckl, J. (2011) Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior*, vol. 59, no. 3, pp. 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007> (In English)
- Herlenius, E., Lagercrantz, H. (2004) Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology*, vol. 190, no. 1, pp. S8–S21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.03.027> (In English)
- Hompes, T., Vrieze, E., Fieuws, S. et al. (2012) The influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on fetal intrauterine growth. *Pediatric Research*, vol. 72, no. 3, pp. 305–315. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.70> (In English)
- Inder, T. E., Volpe, J. J. (2000) Mechanisms of perinatal brain injury. *Seminars in Neonatology*, vol. 5, no. 1, pp. 3–16. <https://doi.org/10.1053/siny.1999.0112> (In English)
- Jansson, T., Powell, T. L. (2007) Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*, vol. 113, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1042/CS20060339> (In English)
- Jantzie, L. L., Corbett, C. J., Firl, D. J., Robinson, S. (2015) Postnatal erythropoietin mitigates impaired cerebral cortical development following subplate loss from prenatal hypoxia-ischemia. *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2683–2695. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu066> (In English)
- Jia, L., Wang, J., Cao, H. et al. (2020) Activation of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis protects against prenatal hypoxic-ischemic. *Brain Injury. Neuroscience*, vol. 432, pp. 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.035> (In English)
- Katz, J. M., Pacia, S. V., Devinsky, O. (2001) Current management of epilepsy and pregnancy: Fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy & Behavior*, vol. 2, no. 2, pp. 119–123. <https://doi.org/10.1006/ebbeh.2001.0158> (In English)
- Kimball, R., Wayment, M., Merrill, D. et al. (2015) Hypoxia reduces placental mTOR activation in a hypoxia-induced model of intrauterine growth restriction (IUGR). *Physiological Reports*, vol. 3, no. 12, article e12651. <https://doi.org/10.14814/phy2.12651> (In English)
- Kubo, K. I., Deguchi, K., Nagai, T. et al. (2017) Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. *JCI Insight*, vol. 2, no. 10, article e88609. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88609> (In English)
- Langley-Evans, S. C., McMullen, S. (2010) Developmental origins of adult disease. *Medical Principles and Practice*, vol. 19, no. 2, pp. 87–98. <https://doi.org/10.1159/000273066> (In English)
- Lawrence, K. M., McGovern, P. E., Mejjaddam, A. et al. (2019) Chronic intrauterine hypoxia alters neurodevelopment in fetal sheep. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 157, no. 5, pp. 1982–1991. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jtcvs.2018.12.093> (In English)
- Leonard, C. T., Goldberger, M. E. (1987) Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adult cats. I. Sparing and recovery of function. *Developmental Brain Research*, vol. 32, no. 1, pp. 1–14. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(87\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0165-3806(87)90133-7) (In English)
- Li, Y., Gonzalez, P., Zhang, L. (2012) Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: Mechanisms and possible interventions. *Progress in Neurobiology*, vol. 98, no. 2, pp. 145–165. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.05.010> (In English)
- Louzoun-Kaplan, V., Zuckerman, M., Perez-Polo, J. R., Golan, H. M. (2008) Prenatal hypoxia down regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO₄. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.09.002> (In English)

- Ma, Q., Zhang, L. (2015) Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Progress in Neurobiology*, vol. 124, pp. 28–48. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.11.001> (In English)
- Mach, M., Dubovicky, M., Navarová, J. et al. (2006) Vitamin E supplementation in phenytoin induced developmental toxicity in rats: Postnatal study. *Neuro Endocrinology Letters*, vol. 27, no. 2, pp. 69–73. PMID: [17159783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17159783/) (In English)
- Maresová, D., Valkounová, I., Jandová, K. et al. (2001) Excitability changes of cortical neurons during the postnatal period in rats exposed to prenatal hypobaric hypoxia. *Physiological Research*, vol. 50, no. 2, pp. 215–219. PMID: [11522050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11522050/) (In English)
- Mazur, M., Miller, R. H., Robinson, S. (2010) Postnatal erythropoietin treatment mitigates neural cell loss after systemic prenatal hypoxic-ischemic injury. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, vol. 6, no. 3, pp. 206–221. <https://doi.org/10.3171/2010.5.PEDS1032> (In English)
- McClendon, E., Shaver, D. C., Degener-O'Brien, K. et al. (2017) Transient hypoxemia chronically disrupts maturation of preterm fetal ovine subplate neuron arborization and activity. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 49, pp. 11912–11929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2396-17.2017> (In English)
- McGovern, P. E., Lawrence, K., Baumgarten, H. et al. (2020) Ex utero extracorporeal support as a model for fetal hypoxia and brain dysmaturity. *The Annals of Surgery*, vol. 109, no. 3, pp. 810–819. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.021> (In English)
- Miller, S. L., Huppi, P. S., Mallard, C. (2016) The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of Physiology*, vol. 594, no. 4, pp. 807–823. <https://doi.org/10.1113/jp271402> (In English)
- Miranda, A., Sousa, N. (2018) Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain and Behavior*, vol. 8, no. 2, article e00920. <https://doi.org/10.1002/brb3.920> (In English)
- Moisiadis, V. G., Matthews, S. G. (2014a) Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 10, no. 7, pp. 391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73> (In English)
- Moisiadis, V. G., Matthews, S. G. (2014b) Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 10, no. 7, pp. 403–411. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.74> (In English)
- Mujcsce, D. J., Christensen, M. A., Vannucci, R. C. (1990) Cerebral blood flow and edema in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatric Research*, vol. 27, no. 5, pp. 450–453. <https://doi.org/10.1203/00006450-199005000-00007> (In English)
- Nalivaeva, N. N., Turner, A. J., Zhuravin, I. A. (2018) Role of prenatal hypoxia in brain development, cognitive functions, and neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, article 825. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00825> (In English)
- Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P. et al. (2017) Fetal growth restriction: Current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 295, no. 5, pp. 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9> (In English)
- Nyakas, C., Buwalda, B., Luiten, P. G. M. (1996) Hypoxia and brain development. *Progress in Neurobiology*, vol. 49, no. 1, pp. 1–51. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(96\)00007-x](https://doi.org/10.1016/0301-0082(96)00007-x) (In English)
- Ohshima, M., Coq, J.-O., Otani, K. et al. (2016) Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. *Scientific Reports*, vol. 6, article 39377. <https://doi.org/10.1038/srep39377> (In English)
- Olivier, P., Baud, O., Evrard, P. et al. (2005) Prenatal ischemia and white matter damage in rats. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 64, no. 11, pp. 998–1006. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000187052.81889.57> (In English)
- Otellin, V. A. (2003) Formirovanie patologij golovnogo mozga v embrional'nyj period [Formation of brain pathologies in the embryonic period]. *Priroda*, no. 9, pp. 30–35. (In Russian)
- Otellin, V. A., Khozhaj, L. I., Shishko, T. T., Vershinina, E. A. (2021) Ul'trastruktura yadryshek neyronov sensomotornoj oblasti neokorteksa krysa v neonatal'nyj period posle vozdejstviya perinatal'noj gipoksii i farmakologicheskoy korrleksii [Nucleolar ultrastructure in neurons of the rat neocortical sensorimotor area during the neonatal period after perinatal hypoxic exposure and its pharmacological correction]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 494–499. <https://doi.org/10.31857/S0044452921050065> (In Russian)
- Otellin, V. A., Khozhaj, L. I., Vataeva, L. A. (2012) Vliyanie gipoksii v rannem prenatal'nom ontogeneze na povedenie i strukturnye kharakteristiki golovnogo mozga [Effect of hypoxia in early perinatal ontogenesis on behavior and structural characteristics of the rat brain]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 48, no. 5, pp. 467–473. (In Russian)
- Owens, E. B., Hinshaw, S. P. (2013) Perinatal problems and psychiatric comorbidity among children with ADHD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, vol. 42, no. 6, pp. 762–768. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.785359> (In English)
- Patterson, A. J., Zhang, L. (2010) Hypoxia and fetal heart development. *Current Molecular Medicine*, vol. 10, no. 7, pp. 653–666. <https://doi.org/10.2174/156652410792630643> (In English)

- Peyronnet, J., Roux, J. C., Gélouën, A. et al. (2000) Prenatal hypoxia impairs the postnatal development of neural and functional chemoafferent pathway in rat. *Journal of Physiology*, vol. 524, no. 2, pp. 525–537. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00525.x> (In English)
- Phillips, T. J., Scott, H., Menassa, D. A. et al. (2017) Treating the placenta to prevent adverse effects of gestational hypoxia on fetal brain development. *Scientific Reports*, vol. 7, article 9079. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06300-1> (In English)
- Piešová, M., Mach, M. (2020) Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological Research*, vol. 69, no. 2, pp. 199–213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198> (In English)
- Pryce, C. R. (2008) Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: Inter-species and intra-species differences. *Brain Research Reviews*, vol. 57, no. 2, pp. 596–605. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.005> (In English)
- Reznikov, K. Yu. (1981) *Proliferatsiya kletok mozga pozvonochnykh v usloviyakh normal'nogo razvitiya mozga i pri ego travme [Proliferation of vertebrate brain cells in normal brain development and injury]*. Moscow: Nauka Publ., 149 p. (In Russian)
- Rice, D., Barone, S. (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, vol. 108, no. 3, pp. 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511> (In English)
- Rice, J. E., Vannucci, R. C., Brierley, J. B. (1981) The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Annals of Neurology*, vol. 9, no. 2, pp. 131–141. <https://doi.org/10.1002/ana.410090206> (In English)
- Robinson, S., Petelenz, K., Li, Q. et al. (2005) Developmental changes induced by graded prenatal systemic hypoxic-ischemic insults in rats. *Neurobiology of Disease*, vol. 18, no. 3, pp. 568–581. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.10.024> (In English)
- Roland, E. H., Poskitt, K., Rodriguez, E. et al. (1998) Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: Clinical features and neuroimaging. *Annals of Neurology*, vol. 44, no. 2, pp. 161–166. <https://doi.org/10.1002/ana.410440205> (In English)
- Rong, G., Weijian, H., Yaffing, D. et al. (2010) Brain injury caused by chronic fetal hypoxemia is mediated by inflammatory cascade activation. *Reproductive Sciences*, vol. 17, no. 6, pp. 540–548. <https://doi.org/10.1177/1933719110364061> (In English)
- Sab, I. M., Ferraz, M. M., Amaral, T. A. et al. (2013) Prenatal hypoxia, habituation memory and oxidative stress. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 107, pp. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.04.004> (In English)
- Shchelchkova, N. A., Kokaya, A. A., Bezhenar', V. F. et al. (2020) The role of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in chronic fetal oxygen deprivation. *Modern Technologies in Medicine*, vol. 12, no. 1, pp. 25–31. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.1.03> (In English)
- Sheldon, R. A., Sedik, C., Ferriero, D. M. (1998) Strain-related brain injury in neonatal mice subjected to hypoxia-ischemia. *Brain Research*, vol. 810, no. 1-2, pp. 114–122. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00892-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00892-0) (In English)
- Shen, G., Hu, S., Zhao, Z. et al. (2020) Antenatal hypoxia accelerates the onset of Alzheimer's disease pathology in 5xFAD mouse model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 12, article 251. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00251> (In English)
- Skogen, J. C., Øverland, S. (2012) The fetal origins of adult disease: A narrative review of the epidemiological literature. *JRSM Short Reports*, vol. 3, no. 8, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1258/shorts.2012.012048> (In English)
- So, K., Chung, Y., Yu, S.-K., Jun, Y. (2017) Regional immunoreactivity of Pax6 in the neurogenic zone after chronic prenatal hypoxia. *In Vivo*, vol. 31, no. 6, pp. 1125–1129. <https://doi.org/10.21873/invivo.11178> (In English)
- Sosedova, L. M., Vokina, V. A., Kapustina, E. A. (2019) Contribution of fetal programming in the formation of cognitive impairments induced by lead poisoning in white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 5, pp. 617–621. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04404-4> (In English)
- Stratilov, V. A., Vetrovoj, O. V., Vataeva, L. A., Tyul'kova, E. I. (2021) Assotsirovannyye s vozrastom izmeneniya v issledovatel'skoj aktivnosti v teste "Otkrytoe pole" u krysa, perezhivshikh prenatal'nyuyu gipoksiyu [Age-associated changes in exploratory activity in the open field test in rats surviving prenatal hypoxia]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 71, no. 3, pp. 428–436. <https://doi.org/10.31857/S0044467721030102> (In Russian)
- Togher, K. L., O'Keeffe, M. M., Khashan, A. S. et al. (2014) Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. *Epigenetics*, vol. 9, no. 6, pp. 816–822. <https://doi.org/10.4161/epi.28703> (In English)
- Towfighi, J., Zec, N., Yager, J. et al. (1995) Temporal evolution of neuropathologic changes in an immature rat model of cerebral hypoxia: A light microscopic study. *Acta Neuropathologica*, vol. 90, no. 4, pp. 375–386. <https://doi.org/10.1007/BF00315011> (In English)
- Tuor, U. I., Del Bigio, M. R., Chumas, P. D. (1996) Brain damage due to cerebral hypoxia/ischemia in the neonate: Pathology and pharmacological modification. *Cerebrovascular & Brain Metabolism Review*, vol. 8, no. 2, pp. 159–193. PMID: [8727185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8727185/) (In English)

- Tyul'kova, E. I., Vataeva, L. A., Vetrovoj, O. V., Romanovskij, D. Yu. (2015) Prenatal'naya gipoksiya modifitsiruet rabochuyu pamyat' i aktivnost' polifosfoinozidnoj sistemy gippokampa krysa [Prenatal hypoxia modifies working memory and the activity of hippocampal polyphosphoinositide system in rats]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 51, no. 2, pp. 115–121. (In Russian)
- Tyul'kova, E. I., Vataeva, L. A., Stratilov, V. A. et al. (2020) Osobennosti metilirovaniya DNK i gistona H3 v gippokampe i neokortekse krysa, perezhivshikh patologicheskie vozdejstviya v prenatal'nom periode razvitiya [Peculiarities of DNA and histone H3 methylation in the hippocampus and neocortex of rats subjected to pathological treatments during the prenatal period]. *Neyrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 37, no. 1, pp. 64–74. <https://doi.org/10.31857/S1027813320010197> (In Russian)
- Ujhazy, E., Dubovicky, M., Navarova, J. et al. (2013) Subchronic perinatal asphyxia in rats: Embryo-foetal assessment of a new model of oxidative stress during critical period of development. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 61, pp. 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.023> (In English)
- Vannucci, R. C. (2000) Hypoxic-ischemic encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, vol. 17, no. 3, pp. 113–120. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9293> (In English)
- Vannucci, R. C., Connor, J. R., Mauger, D. T. et al. (1999) Rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 55, no. 2, pp. 158–163. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990115\)55:2<158::AID-JNR3>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990115)55:2<158::AID-JNR3>3.0.CO;2-1) (In English)
- Vannucci, C. R., Perlman, J. M. (1997) Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, vol. 100, no. 6, pp. 1004–1014. <https://doi.org/10.1542/peds.100.6.1004> (In English)
- Vannucci, R. C., Vannucci, S. J. (2005) Perinatal hypoxic-ischemic brain damage: Evolution of an animal model. *Developmental Neuroscience*, vol. 27, no. 2-4, pp. 81–86. <https://doi.org/10.1159/000085978> (In English)
- Vasilev, D. S., Dubrovskaya, N. M., Tumanova, N. L., Zhuravin, I. A. (2016) Prenatal hypoxia in different periods of embryogenesis differentially affects cell migration, neuronal plasticity, and rat behavior in postnatal ontogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, article 126. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00126> (In English)
- Vasil'ev, D. S., Tumanova, N. L., Zhuravin, I. A. (2008) Strukturnye izmeneniya v nervnoy tkani novoj kory v ontogeneze krysa posle gipoksii na raznykh srokakh embriogeneza [Structural changes in the neocortex nervous tissue in rat ontogenesis after hypoxia at various terms of embryogenesis]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 44, no. 3, pp. 258–267. (In Russian)
- Vataeva, L. A., Tyul'kova, E. I., Alekhin, A. N., Stratilov, V. A. (2018) Vliyaniye gipoksii ili deksametazona v razlichnye sroki gestatsii na proyavlenie uslovno-reflektornogo strakha u vzroslykh krysa [Effects of hypoxia or dexamethasone at different gestation periods on fear conditioning in adult rats]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 54, no. 6, pp. 392–398. <https://doi.org/10.1134/S0044452918060037> (In Russian)
- Vetrovoj, O. V., Nimiritskij, P. P., Tyul'kova, E. I., Rybnikova, E. A. (2020) Soderzhanie i aktivnost' gipoksiya-indutsiruемого фактора HIF1 α uvelicheny v gippokampe novorozhdennykh krysyat, perezhivshikh prenatalnyu gipoksiyu na 14–16 sutki embriogeneza [The content and activity of the hypoxia-inducible factor HIF1 α increases in the hippocampus of newborn rats that were subjected to the prenatal hypoxia on 14–16 days of embryogenesis]. *Neyrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 37, no. 3, pp. 228–232. <https://doi.org/10.31857/S1027813320030127> (In Russian)
- Vetrovoj, O., Stratilov, V., Nimiritsky, P. et al. (2021) Prenatal hypoxia induces premature aging accompanied by disturbed function of glutamatergic system in rat hippocampus. *Neurochemical Research*, vol. 46, no. 3, pp. 550–563. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03191-z> (In English)
- Vetrovoj, O., Tyul'kova, E., Stratilov, V. et al. (2020) Long-term effects of prenatal severe hypoxia on central and peripheral components of the glucocorticoid system in rats. *Developmental Neuroscience*, vol. 42, no. 2-4, pp. 145–158. <https://doi.org/10.1159/000512223> (In English)
- Volpe, J. J. (1992) Brain injury in the premature infant—current concepts of pathogenesis and prevention. *Biology of the Neonate*, vol. 62, no. 4, pp. 231–242. <https://doi.org/10.1159/000243876> (In English)
- Waffarn, F., Davis, E. P. (2012) Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: Experimental findings and clinical considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 207, no. 6, pp. 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.012> (In English)
- Wang, X., Meng, F.-S., Liu, Z.-Y. et al. (2013) Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of *Crhrl* linked to anxiety-like behavior. *Molecular Neurobiology*, vol. 48, no. 3, pp. 544–555. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8444-4> (In English)
- Wang, W.-T., Lee, P., Dong, Y. et al. (2016) In vivo neurochemical characterization of developing guinea pigs and the effect of chronic fetal hypoxia. *Neurochemical Research*, vol. 41, no. 7, pp. 1831–1843. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-1924-y> (In English)
- Warner, M. J., Ozanne, S. E. (2010) Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochemical Journal*, vol. 427, no. 3, pp. 333–347. <https://doi.org/10.1042/bj20091861> (In English)
- Wei, B., Li, L., He, A. et al. (2016) Hippocampal NMDAR-Wnt-Catenin signaling disrupted with cognitive deficits in adolescent offspring exposed to prenatal hypoxia. *Brain Research*, vol. 1631, pp. 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.041> (In English)

- Xiong, F., Zhang, L. (2013) Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 34, no. 1, pp. 27–46. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.11.002> (In English)
- Zamudio, S. (2003) The placenta at high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, vol. 4, no. 2, pp. 171–191. <https://doi.org/10.1089/152702903322022785> (In English)
- Zhao, T., Zhang, C. P., Liu, Z. H. et al. (2008) Hypoxia-driven proliferation of embryonic neural stem/progenitor cells—role of hypoxia-inducible transcription factor-1 α . *FEBS Journal*, vol. 275, no. 8, pp. 1824–1834. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06340.x> (In English)
- Zhuravin, I. A., Dubrovskaya, N. M., Vasilev, D. S. et al. (2019). Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 164, article 107066. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107066> (In English)
- Zhuravin, I. A., Tumanova, N. L., Vasil'ev, D. S. (2009) Strukturnye izmeneniya nervnoj tkani gippokampa v ontogeneze krysa posle prenatal'noj gipoksii [Structural changes of the hippocampus nervous tissue in rat ontogenesis after prenatal hypoxia]. *Zhurnal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 45, no. 1, pp. 138–140. (In Russian)