

Е.И. Тюлькова, Л.А. Ватаева, Т.С. Глущенко, С.Г. Пивина

Влияние пренатальной гипоксии на функцию гипофизарно-адренкортикальной системы и рабочую память у крыс

В проведенном исследовании с использованием количественного иммуноцитохимического метода впервые проведен сравнительный анализ влияния тяжелой гипобарической гипоксии в различные периоды пренатального развития на характер экспрессии глюкокортикоидных рецепторов GR в дорсальном (CA1) и вентральном (зубчатая извилина) гиппокампе и неокортексе крыс, их стресс-реактивность и рабочую память. Согласно полученным данным, тяжелая гипоксия в пренатальном периоде индуцирует выраженные нарушения экспрессии GR в нейронах неокортекса взрослых самцов, но не самок, что коррелирует с дефицитом рабочей памяти у самцов, перенесших воздействие гипоксии на 14–16-е сутки пренатального онтогенеза. Увеличение стрессового содержания кортикостерона было выявлено лишь у самок, подвергшихся воздействию гипоксии в пренатальном периоде на 17–19-е сутки. Гипоксия у самок и самцов приводит к неодинаковым изменениям функции гиппокампа, а также других структур, причастных к обучению.

Ключевые слова: пренатальная гипоксия, гиппокамп, неокортекс, глюкокортикоидные рецепторы, гипофизарно-адренкортикальная система, рабочая память.

ВВЕДЕНИЕ

Пренатальный период – наиболее важный в развитии организма. Именно в этот период он чрезвычайно уязвим: любые неблагоприятные изменения, происходящие в организме беременной женщины, вследствие болезней или действия вредных факторов извне, могут привести к множественным порокам развития, а также к недоразвитию или функциональной незрелости органов плода. По наблюдениям клиницистов, особое место среди факторов риска нарушений развития плода занимает гипоксия. Гипоксия плода возникает в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока, заболеваний плода, стресса и наличия у матери устойчивой зависимости от вредных привычек. Многие последствия внутриутробной гипоксии необратимы и могут проследиваться в течение длительного времени или со значительной задержкой после воздействия. Внутриутроб-

ная гипоксия часто сочетается с поражениями нервной системы и неврологическими расстройствами у детей раннего возраста, а также может повышать риск возникновения психических и нейродегенеративных заболеваний в более зрелом возрасте [11, 16]. Последствия действия гипоксии в раннем онтогенезе требуют особого внимания и являются предметом изучения в специально проводимых экспериментах на животных.

Эффекты пренатальной гипоксии не всегда соответствуют степени ее тяжести. Для развития организма первостепенное значение имеют сроки онтогенеза, в которые произошла экспозиция гипоксии. В течение пренатального и раннего постнатального онтогенеза выделяют несколько критических периодов, когда организм становится особенно восприимчив к неблагоприятным внешним воздействиям [9, 21]. Нарушения, обусловленные действием повреждающих факторов во время раннего онтогенеза, могут

© Е.И. Тюлькова, Л.А. Ватаева, Т.С. Глущенко, С.Г. Пивина

приводить к возникновению не только грубых дефектов развития (врожденные аномалии – уродства), но и различных функциональных расстройств в деятельности клеток, органов и систем всего организма. При действии повреждающих факторов в ранние сроки, в период активного органогенеза, может происходить рассасывание плодов или их гибель, увеличение частоты хромосомных aberrаций в клетках тканей организма, а также появление таких пороков развития, как анэнцефалия, ацефалия, анофтальмия, заячья губа, фокомелия, амелия, атрезия ротового отверстия и др. [7, 26, 30]. Появление функциональных нарушений связывают с более поздними сроками пренатального онтогенеза [1, 6, 13, 15] – третья неделя беременности у крыс, соответствующая периоду позднего органогенеза.

При изучении последствий влияния пренатальной гипоксии на развитие мозга особый интерес представляет гиппокамп и новая кора. Кортикальные структуры головного мозга играют важную роль в обеспечении адаптивных реакций при стрессе, при этом их роль не ограничивается только интеграцией процессов обучения или восприятием сложных взаимосвязей отрицательных раздражителей и выработки соответствующих поведенческих навыков. Как гиппокамп, так и различные области новой коры способны регулировать активность паравентрикулярных ядер гипоталамуса и, следовательно, активность гипоталамо-гипофизарной системы [19, 23] через корково-гипоталамические пути, [22], а также через проекционные проводящие пути к ядру терминальной полоски [18]. Таким образом, кора головного мозга осуществляет интеграцию отдельных компонентов нервной и эндокринной систем, участвующих в восприятии отрицательного стимула и формировании адаптивного ответа всего организма на данное воздействие. Важным обстоятельством является то, что гиппокамп и новая кора относятся к числу структур головного мозга, наиболее чувствительных к действию гипоксии.

вительных к действию гипоксии.

В настоящей работе изучали влияние пренатальной гипоксии на рабочую память, стресс-реактивность и содержание глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и коре головного мозга у взрослых самцов и самок крыс. Период экспозиции гипоксии был относительно коротким и составлял 3 сут – это были 14–16-е или 17–19-е сутки беременности – начало и конец третьей недели пренатального онтогенеза. Таким образом, были прослежены последствия действия гипоксии во второй половине основного органогенеза, а также в период раннего гистогенеза.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены с использованием потомков крыс линии Вистар, полученных из вивария Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. При проведении экспериментов соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского Сообщества (89/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы опытов утверждены комиссией по гуманному обращению с животными ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Гипоксию создавали, помещая беременных самок в течение 3 сут (на 14–16-е или 17–19-е сутки гестации) в барокамеру проточного типа, в которой в течение 3 ч поддерживали давление 160–180 мм рт. ст., соответствующее «подъему» на высоту 11000 м.

День рождения крысенка обозначали как первые сутки жизни. На вторые сутки после рождения число крысят в пометах уравнивали, доводя его до 8. Каждая самка с детенышами находилась в отдельной клетке размером 54x34x19 см в комнате лабораторного вивария, в котором поддерживалась постоянная температура (20–22°C) и режим свет/темнота по 12 ч. Пищевой рацион состоял из полусинтетических кормов.

У крыс вырабатывалась пространственная дифференцировка в водном лабиринте

Морриса диаметром 2,0 м и глубиной 0,7 м. В воде, заполнявшей лабиринт, разводили мел, в результате чего она теряла прозрачность. В настоящем исследовании использовали протокол (схема опыта), позволяющий выявлять трудности в обучении, связанные с нарушениями механизмов рабочей памяти. При проведении опытов животных обучали искать скрытую под водой платформу (диаметр 12 см). Их помещали в один из четырех секторов лабиринта. Если крыса в течение 60 с не находила платформу, ее принудительно помещали на нее. Время пребывания на платформе составляло 20 с. Через 15 с после извлечения из лабиринта животное повторно тестировали, при этом местоположение скрытой под водой платформы не меняли. При переходе к тестированию животного в следующей пробе ставили задачу найти и запомнить новое положение платформы. Интервал между пробами с измененным положением платформы составлял 4 мин, всего в течение опыта проводили 5 таких проб. Регистрировали время, в течение которого крыса обнаруживала платформу (латентный период). Поведение животных во время тестирования в лабиринте Морриса регистрировали с помощью веб-камеры. Для получения мягкого рассеянного освещения в комнате, где проводили эксперименты, свет мощной лампы (500 Вт) направлялся в потолок, который при этом является вторичным излучателем с большой поверхностью излучения. При проведении опытов экспериментатор наблюдал за поведением животных на экране компьютера. Экспериментатор и оборудование, использовавшееся для регистрации поведения, были изолированы от экспериментальной зоны с помощью перегородки.

Для определения стресс-реактивности гипофизарно-адренокортикальной системы (ГАС) на иммобилизационный стресс с помощью радиоиммунологического метода с использованием собственных антисывороток определяли содержание в крови основного глюкокортикоидного гормона крыс кортистерона [10].

Для оценки экспрессии белков кортистероидных рецепторов в гиппокампе крыс использовали иммуноцитохимический метод с компьютерным анализом микроизображений. Крыс декапитировали и извлекали головной мозг, который фиксировали в 4%-м параформальдегиде, приготовленном на 0,1М фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 24 ч, и подвергали гистологической обработке по стандартному протоколу. Изготавливали серии чередующихся парафиновых фронтальных срезов мозга толщиной 7 мкм на уровне -2,8 мм от брегмы [27] и монтировали их на предметные стекла. Для этого после стандартных процедур депарафинизации, регидратации и демаскировки антигена, срезы в течение ночи при +4°C инкубировали с первичными моноклональными мышинными антителами к крысиным GR («Calbiochem», США, разв. 1:100), а далее использовали авидин-биотиную систему детекции («Vector Labs», США). Для визуализации реакции использовали диаминобензидин. После обезвоживания и заключения срезов в желатин проводили количественный анализ иммунореактивности нейронов с использованием системы, состоящей из светового микроскопа Jenaval («Carl Zeiss», Германия), цифровой камеры Baumer CX05c («Baumer Optronic», Германия) и компьютера IBM PC с программным обеспечением Videotest Master Morphology. На основании оценки оптической плотности иммунопозитивные клетки разделяли на 2 класса: слабо- и интенсивно меченые. Анализировали общее число иммунореактивных клеток и их распределение по классам интенсивности. Результаты статистически обрабатывали с помощью пакетов анализа данных Statistica 7.0 Stat Soft, Inc и Microsoft Excel'2003, использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA ($P < 0,05$). Все результаты представлены в виде среднего арифметического \pm SEM (от англ. standard error of the mean).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние пренатальной гипоксии на обучение в водном лабиринте Морриса. В водном лабиринте Морриса тестирование животных осуществлялось согласно протоколу, разработанному для выявления специфических нарушений рабочей памяти. Тест в водном лабиринте Морриса основан на поиске оптимальной стратегии для избегания воды с минимумом усилий, а именно поиске кратчайшей дистанции до спрятанной под водой платформы на основании предыдущей памяти об ее местонахождении.

Полученные результаты свидетельствуют о дефиците рабочей памяти только у самцов, перенесших воздействие гипоксии на 14–16-е сутки пренатального онтогенеза (рис. 1). У самок, матери которых подвергались воздействию гипоксии при беременности, достоверных отличий от контрольной группы при тестировании их в водном лабиринте Морриса выявлено не было.

Влияние пренатальной гипоксии на функции ГАС. Данная серия опытов была проведе-

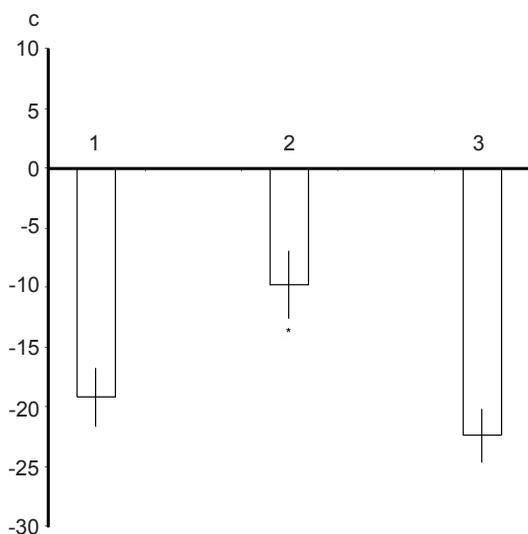


Рис.1 Сокращение времени поиска платформы в водном лабиринте Морриса между первой и второй пробами у контрольных животных (1) и крыс-самцов, подвергавшихся воздействию гипоксии на 14-16-е (2) или 17-19-е (3) сутки пренатального онтогенеза. * $P < 0,05$ по сравнению с контролем; $n=6$ для каждой точки

на с применением теста на быструю стресс-реактивность ГАС. Результаты тестирования самок крыс, подвергавшихся пренатальной гипоксии, представлены на рис. 2,а. Показано, что пренатальная гипоксия модифицировала реактивность ГАС на иммобилизационный стресс у самок, но не у самцов. Так, у самок, потомков крыс, испытавших действие пренатальной гипоксии на 14–16-е сутки гестации, иммобилизационный стресс вызывал постепенное повышение содержания кортикостерона в крови, который достигал максимальных значений на 60-й минуте после начала иммобилизации. Сходные изменения содержания кортикостерона в первые 60 мин действия иммобилизационного стресса были выявлены и в контрольной группе. Однако в контрольной группе его концентрация сни-

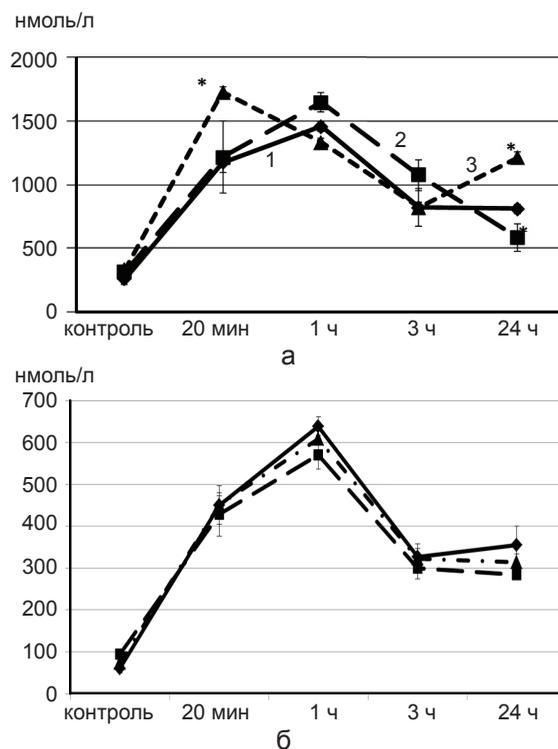


Рис. 2. Динамика стресс-реактивности гипоталамо-адреноренальной системы (по уровню содержания кортикостерона в плазме крови взрослых крыс-самок (а) и крыс-самцов (б), переживших тяжелую гипобарическую гипоксию: 1 – контроль, 2 – гипоксия на 14–16-е сутки гестации, 3 – гипоксия на 17–19-е сутки гестации. * $P < 0,05$ по сравнению с контролем; $n=6$ для каждой точки

жались к 24-часовому сроку. У крыс, перенесших гипоксию на 14–16-е сутки, через 24 ч после начала иммобилизации содержание кортикостерона оставалось повышенным по сравнению с контролем. В группе самок, подвергавшихся пренатальному воздействию гипоксии на 17–19-е сутки гестации, при иммобилизации наблюдалось резкая активация ГАС со значительным подъемом концентрации кортикостерона уже к 20-й минуте. В дальнейшем в этой и контрольной группах, содержание кортикостерона снижалось.

У взрослых самцов крыс, подвергавшихся воздействию тяжелой гипоксии на 14–16-е и 17–19-е сутки пренатального онтогенеза не обнаружено выраженных изменений кривой стресс-реактивности по сравнению с контрольной группой (см. рис. 2,б)

Влияние пренатальной гипоксии на экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в нейронах гиппокампа и теменной области коры. Методом количественной иммуноцитохимии исследовали модификации экспрессии GR в поле CA1 гиппокампа (CA1), зубчатой извилине гиппокампа (DG) и слое II неокортекса.

У контрольных самок и самцов выявлен достаточно высокий уровень иммунореактивности к GR во всех исследованных областях мозга. Воздействие гипоксии в пренатальном периоде на 14–16-е сутки приводило к достоверному повышению GR-иммунореактивности в неокортексе взрослых самцов (рис. 3). Так, общее число иммунореактивных клеток в слое II неокортекса у животных этой группы увеличилось в среднем на 45 % ($P < 0,05$). Уровень GR-иммунореактивности в неокортексе взрослых самцов, подвергшихся воздействию гипоксии в пренатальном периоде на 17–19-е сутки, не отличался от контроля. Не было обнаружено также значительного изменения иммунореактивности GR в областях CA1 и DG гиппокампа самцов крыс, подвергшихся воздействию пренатальной гипоксии как на 14–16-е сутки, так и на 17–19-е сутки.

Достоверного изменения GR-иммунореактивности в неокортексе, CA1 и DG

гиппокампа взрослых самок, подвергшихся воздействию пренатальной гипоксии на 14–16-е или 17–19-е сутки, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, показано, что при обучении крыс в водном лабиринте Морриса долгосрочные последствия пренатальной гипоксии обнаруживаются лишь у самцов. Выявляемые нарушения рабочей памяти наиболее выражены у животных, испытавших воздействие гипоксии на 14–16-е сутки периода пренатального развития. Представляет интерес сопоставление результатов, полученных в настоящей работе, с данными более ранних наших исследований, показавших, что 14–16-е сутки периода пренатального развития являются критическими для формирования определенных адаптивных реакций в более поздние сроки онтогенеза. Ранее нами было показано, что гипоксия в указанные сроки впоследствии вызывает разнонаправленные изменения в поведении самок и самцов в «открытом поле» [2] и приподнятом крестообразном лабиринте. Кроме того, показано, что пренатальная гипоксия на 14–16-е сутки приводит к улучшению показателей выработки и воспроизведения условного рефлекса

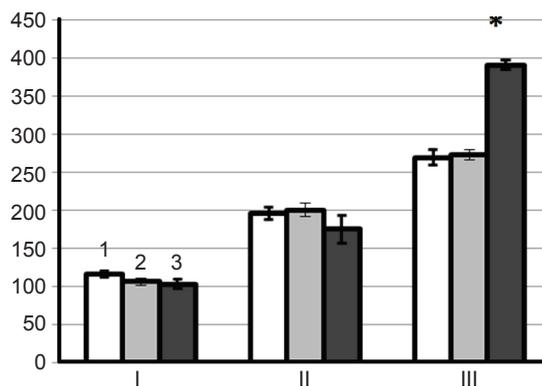


Рис. 3. Изменения экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в области CA1 (I), зубчатой извилине гиппокампа (II) и неокортексе (III) взрослых крыс-самцов, подвергавшихся гипобарической гипоксии на 14–16-е (2) и 17–19-е сутки гестации (3) по сравнению с контрольными животными (1). По оси ординат – количество иммунопозитивных клеток. * $P < 0,05$ по сравнению с контролем

пассивного избегания (УРПИ) у самок [3, 4]. У самцов после экспозиции к гипоксии на 14–16-е сутки пренатального периода каких либо изменений в характере обучения УРПИ не обнаруживается.

Известно, что механизмы, контролирующие обучение в лабиринте Морриса и УРПИ, различны, вместе с тем обе эти формы обучения осуществляются при непосредственном участии гиппокампа [20]. Интересные попытки анализа гиппокампальных механизмов, опосредующих процессы обучения, содержатся в работах, выполненных с использованием мышей разных инбредных линий [5, 25, 28, 29]. Особое внимание исследователей привлекло взаимодействие аксонов гранулярных нейронов зубчатой фасции (так называемых мшистых волокон) с пирамидными клетками поля СА3 гиппокампа. Описаны два проекционных поля аксонов гранулярных клеток зубчатой фасции – изменчивая по размеру зона интра- и инфрапирамидных окончаний и большая и более стабильная по размеру зона супрапирамидных окончаний. Показано, что способности к пространственной ориентации в тесте водного лабиринта Морриса и успешность обучения активному избеганию в челночной камере корреляционно связаны с размером зоны интра- и инфрапирамидных проекций от гранулярных клеток. В опытах с обучением в лабиринте Морриса выявлена положительная, а при обучении активному избеганию – отрицательная корреляция между показателями обучения и размером этой зоны. Имеются также данные, что между размером гиппокампа и способностью к обучению УРПИ обнаруживается высокая отрицательная корреляция [29].

По-видимому, гипоксия у самок и самцов приводит к неодинаковым изменениям функции гиппокампа, а также других структур, причастных к обучению. Какова природа этих изменений, в настоящее время еще до конца не ясно. Гистологические исследования свидетельствуют о значительных поражениях нервных клеток различных структур головного мозга крыс, возникающих вследствие

действия гипоксии в пренатальном периоде. Соответствующие поражения выявляются пренатально или непосредственно сразу после рождения [8, 24]. Когда мозг достигает определенного уровня зрелости, поражения нервных клеток не проявляются [17]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что отклонения в поведении взрослых животных, подвергавшихся действию гипоксии в пренатальном периоде, очевидно, не обусловлены грубыми структурными повреждениями головного мозга. Они скорее связаны с разнообразными нейрохимическими нарушениями. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты наших предыдущих работ [12–15], в которых показаны нарушения метаболизма полифосфоинозитидной системы, Ca^{2+} -опосредованной сигнальной трансдукции метаболитных глутаматных рецепторов I группы, соотношения про- и антиоксидантных систем мозга крыс, перенесших пренатальную гипоксию на 14–16-е сутки гестации. В настоящем исследовании показано достоверное повышение GR-иммунореактивности в неокортексе взрослых самцов, испытавших воздействие гипоксии в пренатальном периоде на 14–16-е сутки.

Вызванные пренатальной гипоксией нарушения в поведении у животных, достигших зрелого возраста, могут быть связаны также с расстройством регуляции гормональных систем. Это предположение не подтвердилось при исследовании стресс-реактивности ГАС у самок и самцов крыс при воздействии пренатальной гипоксии в настоящем исследовании. Значительное увеличение стрессового содержания кортикостерона было выявлено лишь у самок, подвергшихся воздействию гипоксии в пренатальном периоде на 17–19-е сутки. Более того, не было выявлено корреляции между уровнем экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе и стрессовым повышением содержания кортикостерона в крови самок и самцов, подвергшихся воздействию пренатальной гипоксии. Стоит отметить, в регуляции ги-

поталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы ключевую роль играет гипоталамус. Возможно, что функциональные сдвиги именно на уровне гипоталамуса обуславливают изменение в содержании стрессовых кортикостероидов у животных, испытывших воздействие гипоксии в пренатальном онтогенезе. Очевидно, что проблема участия различных регуляторных звеньев в реализации эффектов пренатального стресса требует дальнейшего исследования.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-04-00812.

К.И. Тюлькова, Л.А. Ватаева, Т.С. Глущенко, С.Г. Пивина

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ НА ФУНКЦІЮ ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ І РОБОЧУ ПАМ'ЯТЬ У ЩУРІВ

У проведеному дослідженні з використанням кількісного імуноцитохімічного методу вперше проведено порівняльний аналіз впливу важкої гіпобаричної гіпоксії в різні періоди пренатального розвитку на характер експресії глюкокортикоїдних рецепторів GR у дорсальному (CA1) і вентральному (зубчаста звивина) гіпокампі та неокортексі щурів, їх стрес-реактивність і робочу пам'ять. Згідно з отриманими результатами, важка гіпоксія в пренатальному періоді індукує виражені порушення експресії GR в нейронах неокортексу дорослих самців, але не самиць, що корелює з дефіцитом робочої пам'яті у самців, які перенесли вплив гіпоксії на 14–16-ту добу пренатального онтогенезу. Збільшення стресового вмісту кортикостерону було виявлено лише у самиць, які зазнали впливу гіпоксії в пренатальному періоді на 17–19-у добу. Гіпоксія у самиць і самців призводить до неоднакових змін функції гіпокампа, а також інших структур, причетних до навчання. Ключові слова: пренатальна гіпоксія, гіпокамп, неокортекс, глюкокортикоїдні рецептори, гіпофизарно-адренокортикальна система, робоча пам'ять.

E.I. Tyulkova, L.A. Vataeva, T.S. Gluschenko, S.G. Pivina

EFFECTS OF THE PRENATAL HYPOXIA ON HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS FUNCTIONING AND WORKING MEMORY IN RATS

A comparative analysis of the effects of severe hypobaric hypoxia in different prenatal periods on expression profiles

of glucocorticoid receptors (GR) in dorsal (CA1) and ventral (dental gyrus) hippocampus and neocortex of rats, their stress reactivity and working memory has been performed in the present study for the first time. According to the data obtained, severe hypoxia in the prenatal period induces remarkable disturbances of GR expression in the neurons of neocortex of adult males but not females, that correlates to the disruption of working memory in adult males exposed to hypoxia on the prenatal 14–16th days. Elevation of stress plasma corticosterone levels have been observed only in the females subjected to hypoxia on the prenatal 17–19th days. Hypoxia in the females and males results in the differential changes in functions of hippocampus, as well as of other brain areas involved in learning. Key words: prenatal hypoxia, hippocampus, neocortex, glucocorticoid receptors, hypothalamic pituitary adrenal axis, working memory.

Pavlov Institute of Physiology RAS, St.Petersburg, Russia

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М.: Наука, – 1982. – 270 с.
2. Ватаева Л. А., Косткин В. Б., Макухина Г. В., Хожай Л. И., Отеллин В. А. Поведение в «открытом поле» у самок и самцов крыс, подвергавшихся действию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития // ДАН. – 2001. – **380**, № 1. – С. 1–3.
3. Ватаева Л.А. Косткин В.Б., Макухина Г.В., Хожай Л.И., Отеллин В.А. Условнорефлекторная реакция пассивного избегания у самок и самцов крыс, подвергшихся воздействию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2004. – **40**, № 3. – С. 250–253.
4. Ватаева Е.И., Тюлькова Е.И. Хожай Л.И., Отеллин В.А., Самойлов М.О. Обучение в водном лабиринте Морриса самок и самцов крыс, подвергавшихся действию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития // Там же. – 2005. – **41**. – С. 532–535.
5. Дмитриев Ю. С., Бачманов А. А., Дмитриева Н. И., Гоццо С, Якобино К., Д'Удинс Б. Некоторые особенности в структуре гиппокампа как нейроанатомическая основа различий в поведении // Там же. – 1987. – **23**, № 5. – С.663–667.
6. Дубровская Н.М., Журавин И.А. Онтогенетические особенности поведения крыс, перенесших гипоксию на 14-е или 18-е сутки эмбриогенеза // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. – 2008. – **58**, № 6. – С. 718–727.
7. Дунаева Т.Ю., Трофимова Л.К., Граф А.В., Маслова М.В., Маклакова А.С., Крушинская Я.В., Соколова Н.А. Трансгенерационные эффекты антенатальной острой гипоксии периода раннего органогенеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – **146**, № 10. – С. 364–366.
8. Журавин И.А., Туманова Н.Л., Потапов Д.О. Струк-

- турные изменения в сенсомоторной коре мозга в раннем постнатальном онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2001. – 37, № 6. – С. 518–520.
9. Кассиль В.Г., Отеллин В.А., Хожай Л.И., Косткин В.Б. Критические периоды развития головного мозга // Рос. физиол. журн. – 2000. – 86, № 11. – С. 1129–1136.
 10. Морозов В.И., Чайковский В.С., Прияткин С.А., Рогожкин В.А., Савченко О.М. Радиоиммунологический анализ стероидов, научно-практические аспекты // Физиол. журн. СССР. – 1988. – 74, № 8. – С. 473–476.
 11. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – С-Пб.: ПИТЕР, 2001. – 224 с.
 12. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О., Пельто-Хьюкко М.Т. Влияние пренатальной гипоксии на экспрессию тиоредоксина-1 в гиппокампе крыс на разных сроках постнатального онтогенеза // Нейрохимия. – 2011. – 28, № 3. – С. 226–231.
 13. Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность фосфоинозитидной системы мозга крыс // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 2010. – 46, № 5. – С. 406–409
 14. Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О., Отеллин В.А. Механизмы формирования реакций мозга на действие гипобарической гипоксии в различные сроки пренатального периода у крыс // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – 59, №4. – С. 99–110.
 15. Тюлькова Е.И., Семенов Д.Г., Ватаева Л.А., Беляков А.В., Самойлов М.О. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность глутаматергической сигнальной трансдукции мозга крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – 151(3). – С. 224–228.
 16. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia // Brain Res. Rev. – 2004. – 45. – P. 1–17.
 17. Cai Z., Xiao F., Lee B., Paul J. A., Rhodes P. G. Prenatal hypoxia-ischemia alters expression and activity of nitric oxide synthase in the young rat brain and causes learning deficits // Brain Res. Bull. – 1999. – 49, № 5. – P. 359–365.
 18. Choi D.C., Furay A.R., Evanson N.K., Ostrander M.M., Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: implications for the integration of limbic inputs // J. Neurosci. – 2007. – 27(8). – P. 2025–2034.
 19. Cullinan W.E., Záborszky L. Organization of ascending hypothalamic projections to the rostral forebrain with special reference to the innervation of cholinergic projection neurons // J. Comp. Neurol. – 1991. – Apr 22. – 306(4). – P. 631–667.
 20. Florian C., Roulet P. Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice // Behavioural. Brain Res. – 2004. – 154, № 2. – P. 365–374.
 21. Golan H., Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development^ short- and long-term consequences demonstrated in rodent models // Developmental. Sci. – 2006. – 9. – P. 338–349.
 22. Herman J.P., Patel P.D., Akil H., Watson S.J. Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat // Mol Endocrinol. – 1989. – 3(11). – P. 1886–1894.
 23. Jason J.R., Kristin L.G., Paul E.S. A. Discrete GABAergic relay mediates medial prefrontal cortical inhibition of the neuroendocrine stress response // J. Neurosci. – 2009. – 29(22). – P. 7330–7340.
 24. Khozhai L.I., Otellin V.A., Kostkin V.B. Formation of the neocortex in rats after prenatal hypoxia // Neurosci. and Behav. Physiol. – 2004. – 34, № 2. – P. 207–211.
 25. Lipp H.P., Wolfer D.P. Genetically modified mice and cognition // Curr. Opin. Neurobiol. – 1998. – 8, № 2. – P. 272–280.
 26. O'Neill C. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling in mammalian preimplantation embryo development // Reproduction. – 2008. – 136. – P. 147–156.
 27. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. – Sydney: Acad. Press. – 1986.
 28. Schopke R, Wolfer D. P., Lipp H. P., Leisinger-Trigona M. C. Swimming navigation and structural variations of the infrapyramidal mossy fibers in the hippocampus of the mouse // Hippocampus. – 1991. – 1, № 3. – P. 315–328.
 29. Wimer C.C., Wimer R.E., Roderick T.H. Some behavioral differences associated with relative size of hippocampus in the mouse // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1971. – 76. – P. 57–65.
 30. Winick M. Cellular growth during early malnutrition // Pediatrics. – 1971. – 47, № . – С. 969–978.

ФГБУН Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: anoxia@pavlov.infran.ru

Материал поступил в
редакцию 31.04.2013