

УДК 57.084.1

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ СТРЕССОРНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР МОДЕЛЕЙ *IN VIVO*

© 2022 г. В. Р. Гедзун¹, *, Д. Д. Хухарева¹, Н. Ю. Сарычева¹, М. М. Котова¹,
И. А. Кабиольский¹, В. А. Дубынин¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: vrgedzun@gmail.com

Поступила в редакцию 01.01.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Организм человека сталкивается со стрессорными воздействиями в течение всего онтогенеза. На этапе внутриутробного развития именно материнский организм служит источником ресурсов и большинства гуморальных факторов, обеспечивающих развитие плода. В норме гуморальные сигналы, связанные со стрессовыми реакциями, исходящие от материнского организма (например, кортизол), регулируют процессы формирования плода; однако дистресс (избыточный патологический стресс) в перинатальном периоде приводит к серьезным и порой необратимым изменениям в развивающемся мозге. Неблагоприятный психоэмоциональный статус матери, токсины и тератогены, экологическая обстановка, тяжелое течение инфекционных заболеваний — наиболее распространенные факторы риска развития перинатальной патологии нервной системы в современном мире. В связи с этим проблема моделирования ситуаций, когда пренатальные или ранние постнатальные стрессорные воздействия приводят к серьезным нарушениям развития и функций мозга, чрезвычайно актуальна. Представленный обзор посвящен некоторым моделям перинатальной патологии, используемым в наших исследованиях (гипоксия, введение вальпроатов, гиперсеротонинемия, алкоголизация), оценке общности механизмов возникающих нарушений и поведенческих фенотипов, формирующихся в данных моделях, а также их связи с моделями перинатальной патологии, основанными на воздействии психоэмоциональных стрессовых воздействий.

Ключевые слова: внутриутробное развитие, перинатальная патология, перинатальный стресс, модели на животных, вальпроевая кислота, перинатальная гипоксия, перинатальная алкоголизация, гиперсеротонинемия

DOI: 10.31857/S0044467722040049

ПЕРИНАТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПАТОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ЦНС ЧЕЛОВЕКА

В ходе внутриутробного и раннего постнатального развития центральная нервная система (ЦНС) чрезвычайно чувствительна к влиянию обширного круга факторов: от физиологических показателей материнского организма до внешних физико-химических воздействий, с которыми сталкиваются мать, плод и новорожденный. С перинатальным дистрессом чаще всего связывают негативное психоэмоциональное состояние и нарушения физического благополучия матери в ходе

беременности и родов; различные виды перенесенного ею травматического опыта; нарушения детско-родительского взаимодействия (например, в случае материнской депрессии) (Дубынин и др., 2014).

Кроме того, в перечень факторов, формирующих условия для развития дистресса потомства, входят: вынужденный прием медикаментов, купирующих устойчивые патологические состояния матери (антидепрессанты, противосудорожные препараты); прием соединений с наркотическими свойствами (с сопутствующей интоксикацией и развитием абстинентного синдрома); неблагоприятные эко-

логические свойства окружающей среды; инфекционные процессы, протекающие в организме матери (с сопутствующей высокой концентрацией провоспалительных цитокинов). Все вышеперечисленные воздействия являются факторами риска для формирования нарушений развития и функционирования ЦНС, которые могут проявляться как медленно (уже в раннем детстве), так и отставленно, в более позднем возрасте (Elefant et al., 2020; Cook et al., 2020; Boucoiran et al., 2020; Gagnon-Chauvin et al., 2020; Guedeney, Dupong, 2020; Kaseka et al., 2020).

Последствия перинатальных стрессовых воздействий чрезвычайно разнообразны. Среди них как крайне тяжелые симптомы и состояния (серьезные двигательные и сенсорные нарушения, фокальная эпилепсия и даже отек мозга, способный привести к гибели новорожденного), так и состояния, затрагивающие почти исключительно психоэмоциональную и когнитивную сферы: различные варианты расстройств аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), дислексии.

В целом подобные нарушения формируют тяжелое социально-экономическое бремя, которое несут семьи пациентов, структуры социальной опеки, государство в целом; расходы на уход, реабилитацию и обучение детей с нарушениями раннего развития растут год от года; подчас тяжесть перинатальных патологий настолько велика, что человек нуждается в поддержке и корректирующей терапии в течение всей жизни.

Согласно наиболее распространенной точке зрения, особая чувствительность ЦНС к стрессогенным факторам в перинатальный период обусловлена повышенной пластичностью формирующихся нейронных сетей на определенных этапах развития мозга. Эти этапы представляют собой своеобразные “окна” – критические периоды (англ. *critical periods*, CP), в ходе которых нервная система особенно сильно подвержена эффектам (не только негативным, но и позитивным) различных воздействий. Например, сразу после рождения мозг младенца крайне чувствителен к сенсорной информации (прежде всего, визуальной, звуковой, тактильной), поступающей из окружающей среды. Сенсорный приток важен для нормального становления слуховой и зрительной систем, а в случае его недостатка (либо, напротив, избыточной аномальной активации соответствующих

входов) могут наблюдаться сбои в формировании нейронных контактов, проблемы с выработкой новых навыков на последующих этапах онтогенеза и, в частности, нарушения развития речи.

С другой стороны, повышенная чувствительность нейронных сетей в критические периоды их созревания позволяет надеяться на перспективность направленных терапевтических воздействий – психолого-педагогических, фармакологических и даже хирургических. Если вернуться к примеру сенсорных систем, то известно, что раннее вживление слухового импланта при полной или частичной потере слуха (в случае повреждений кохлеарного аппарата), а также восстановление зрения (после удаления у младенца катаракты, которая является довольно часто встречающейся врожденной патологией) наиболее удачно проходят в случае, если корректирующие процедуры удастся провести в раннем детстве (для слуховой системы – до двухлетнего возраста). В случае более позднего оперативного вмешательства пациентам существенно сложнее сформировать нормальные речевые навыки и зрение (Cisneros-Franco et al., 2020).

Важным фактором перинатального стресса, воздействующим на дальнейшее развитие мозга ребенка, является процесс родов. Известно, что родовые травмы, в частности, неонатальная гипоксия, не только служат причиной таких тяжелых патологий, как детский церебральный паралич и эпилепсия, но провоцируют и менее выраженные отставленные во времени нейрофизиологические и поведенческие нарушения. Среди детей с СДВГ, а также различными формами РАС процент тех, кто пережил тяжелые роды, преждевременные роды, реанимацию, гораздо выше, чем среди относительно здоровой популяции без выраженных признаков социальных и когнитивных нарушений, а также без сниженной скорости психоэмоционального развития. Дети, перенесшие перинатальную гипоксию, характеризуются нарушением двигательных функций, сниженной способностью к обучению, невнимательностью, гиперактивностью, повышенной тревожностью (Piesova, Mach, 2020; Smith et al., 2014). Согласно данным Морозовой и Морозова (2008), последствия перинатальной патологии могут сохраняться вплоть до подросткового возраста, отягощать процесс обучения и социальной интеграции. Сходные

данные о проявлениях и динамике симптомов СДВГ, РАС, других нарушений приводятся и в ряде иностранных исследований.

Так, по данным ряда исследований, стресс-опосредованное перепрограммирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в пре- и раннем постнатальном периоде у человека играет ключевую роль в формировании, в первую очередь, тревожных расстройств (Welberg, Seckl, 2009; Weinstock, 2009; Juruena et al., 2020), а также перинатальный стресс является фактором риска для формирования наиболее распространенных психиатрических заболеваний: депрессивных расстройств, биполярного расстройства, шизофрении и расстройств аутистического спектра (Kinney, 2008; Markham, Koeing, 2012).

Нередко при анализе патологий раннего развития сообщается о наличии генетических аномалий, проявляющихся под воздействием факторов среды, которые срабатывают как “триггер” для формирования определенного поведенческого фенотипа (Chaste, Leboyer, 2012). Гормональные нарушения в материнском организме, загрязнение атмосферы, тяжелые металлы, многие “ксенобиотики” (например, фталаты), поступающие в организм женщины с пищей в период беременности, способны вызвать у плода генетические и эпигенетические перестройки, что серьезно повышает риск появления патологических изменений. В связи с этим многие исследователи говорят не просто о генетической предрасположенности, но о взаимодействии наследственности и среды; наиболее часто концепция такого взаимодействия используется при обсуждении факторов риска развития расстройств аутистического спектра (Cheroni et al., 2020).

Следует отметить, что последствия перинатальных стрессовых воздействий долгосрочно закрепляются в онтогенезе и сохраняются вплоть до половой зрелости, в частности, из-за эпигенетической модификации генов, ассоциированных с регуляцией стресса (Sosnowsky et al., 2018).

Благодаря применению специализированных психолого-педагогических практик (например, Applied Behavior Analysis (АВА)-терапии), медицинских (фармакологических) методов у пациентов с перинатально-вызванными психоэмоциональными и социальными нарушениями во многих случаях наблюдается позитивная динамика (Donaldson et al., 2020). Од-

нако раннее развитие мозга настолько важно для дальнейшего формирования поведения и общего психофизиологического статуса, что, став взрослыми, такие люди часто продолжают испытывать трудности в социализации, выполнении части когнитивных задач, имеют повышенный риск появления психических нарушений, наиболее распространенными вариантами которых являются повышенная тревожность и депрессивные состояния (Liu et al., 2020).

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПЕРИНАТАЛЬНО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ РАЗВИТИЯ ЦНС НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Фармакологическое и физико-химическое *in vivo*-моделирование (прежде всего, на грызунах) стресс-индуцирующих перинатальных воздействий, анализ механизмов и последствий возникающих нарушений, возрастной динамики реакций позволяют улучшить диагностику, коррекцию и лечение соответствующих состояний у человека. При этом важно учитывать, что наблюдаемые в условиях *in vivo*-моделей эффекты, конечно, не могут быть интерпретированы как полное воспроизведение конкретных патологий у человека. Отметим также коморбидность многих нейробиологических, нейрофизиологических и поведенческих нарушений в раннем возрасте, что осложняет как процесс интерпретации экспериментальных данных, так и постановку диагноза в клинике (Морозов, 2018). Например, в случае лабораторных животных мы чаще всего можем говорить лишь о комплексных изменениях поведения, таких как задержка локомоторного развития, пониженная по сравнению с контрольными группами исследовательская активность и повышенная тревожность, ухудшение многих видов социального взаимодействия (социальное предпочтение, материнская забота, игровые реакции), нарушение способности к выполнению задач на обучение и формирование памяти.

Классификация рассматриваемых ниже моделей основывается прежде всего на способе индукции перинатальной патологии; наблюдаемые результаты подчас имеют значительную степень сходства, что свидетельствует о высокой степени неспецифичности исследуемых стресс-индуцирующих факторов, их генерализованных эффектах. Если

конкретизировать, то ниже представлены модели, использующие гипоксию; два подхода, основанные на введении фармакологических препаратов (вальпроаты и СИОЗС); модель алкоголизации. В заключительной части мы сравним данные протоколы с некоторыми “классическими” подходами к созданию перинатального стресса.

Согласно общепринятым представлениям, важнейшие чувствительные к физико-химическим воздействиям критические периоды формирования нервной системы грызунов смещены во времени относительно человеческого развития в постнатальный период. У крыс и мышей, в отличие от *Homo sapiens*, многие важнейшие этапы развития мозга относятся к послеродовому периоду (Schaeffer et al., 2013). Некоторые авторы проводят более детальное сопоставление пре- и постнатального онтогенеза грызунов и человека. Согласно Гелашвили (2008) фаза эмбрионального развития человека примерно соответствует 7 суткам развития крысы, плацентарная фаза – последующим 10, и последние 4 дня пренатального развития крысы соответствуют поздним фетальным стадиям развития человека; 1 день жизни раннего постнатального развития крысы примерно сопоставим с 52 днями жизни новорожденного.

Согласно гистолого-анатомическим данным Rice и Varone (2000) пренатальное развитие крыс соответствует примерно 19 неделям внутриутробного развития человека, в то время как ранний неонатальный период (1–19-й день жизни крысы) соответствует 19–40-й неделе внутриутробного развития человека (последнему триместру внутриутробного развития). Сходное сопоставление сроков развития крысы и человека показано в работах (Karpova et al., 2009; Thompson et al., 2009). Сравнение темпов развития мозга, анализ гистологического и функционального онтогенеза различных его регионов и конкретных нейрональных систем позволили соотнести мозг детеныша крысы в течение второй недели постнатального развития с мозгом доношенного новорожденного, а мозг детеныша крысы в течение первой недели – с нервной системой недоношенного ребенка (Lai, Yang, 2011). Однако, возможно, более корректно рассматривать сопоставление онтогенеза для отдельных медиаторных систем или структур ЦНС в рамках различных направлений исследований.

МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Среди факторов, оказывающих негативное стресс-индуцирующее влияние на развитие центральной нервной системы, важную роль играет перинатальная гипоксия (Голосная и др., 2004; Hossain, 2008). Эксперименты на животных показали, что кратковременная гипоксия на поздних сроках беременности влияет на миграцию нейронов в головном мозге. Неонатальная гипоксия вызывает у грызунов ряд анатомических изменений и когнитивных нарушений, таких как уменьшение объема головного мозга, расширение желудочков, задержка становления сенсорных и моторных рефлексов, гиперактивность, ухудшение пространственного обучения, а также нейрональные повреждения, нарушения миелинизации и прорастания аксонов, изменения содержания нейротрофических факторов, моноаминов и т.д. (Дубровская и др., 2002; Wang et al., 2013; Ujhazy et al., 2013). Пренатальная гипоксия приводит к нарушению синаптических процессов, ассоциированных с формированием как долговременной, так и кратковременной памяти, нарушению сенсорных, моторных и когнитивных функций мозга (Дубровская, 2007; Lee et al., 2021). Существует зависимость последствий пренатальной гипоксии от времени воздействия: гипоксический стресс, перенесенный на разных сроках эмбриогенеза, по-разному отражается на формировании нервной системы (Васильев, 2007).

Ранняя постнатальная гипоксия также имеет широкий спектр негативных эффектов на “дозревающую” ЦНС крыс. Даже однократная нормобарическая гипоксия на второй день жизни крыс приводит к увеличению летальности, длительным изменениям общего физического и раннего локомоторного развития (Sukhanova et al., 2018). У животных, перенесших гипоксию, замедляется набор веса тела, повышен уровень тревожности, нарушено обучение, изменен уровень BDNF в гипоталамусе (в возрасте 1 месяц) и в гиппокампе (в возрасте 2 месяца) (Sukhanova et al., 2018). Сопоставление последствий гипоксического воздействия, зарегистрированных в экспериментах на животных, с результатами клинических исследований недоношенных детей, перенесших гипоксию, свидетельствует об адекватности данной модели (Суханова и др., 2015; Sukhanova et al., 2018). В последнее время сходные результаты получены и при

использовании мышей линии C57BL/6 (Khuhareva et al., 2021a, 2021b).

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ; ВАЛЬПРОАТЫ

Заметное число используемых в клинике фармакологических препаратов характеризуется повышенной эмбриотоксичностью и вероятным тератогенным действием. Однако существуют ситуации, когда прием таких соединений жизненно необходим для поддержания благополучия материнского организма и сохранения беременности.

Длительная клиническая история применения различных лекарств на последовательных этапах беременности позволила выделить фармакологические агенты, оказывающие наиболее существенное негативное воздействие на развивающееся потомство. В дальнейшем именно эти вещества (как правило, в высоких и сверхвысоких дозах) оказались возможным использовать для моделирования перинатальной патологии на грызунах. Наиболее часто встречаются работы, в которых экспериментальным животным (беременным самкам либо новорожденным) вводится блокатор ГАМК-трансферазы и гистон-деацетилаз — антиэпилептический препарат вальпроат натрия или же собственно вальпроевая кислота (ВПК). Существуют данные о негативных эффектах антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и других соединений, воздействующих на активность серотонинергической системы мозга развивающегося плода.

В клинике о “фетальном вальпроатном синдроме” — комплексе тератогенных изменений ребенка под воздействием ВПК и ее производных — известно со второй половины 20-го века. Выявлен ряд серьезных нарушений плода, таких как образование расщелин в позвоночнике (*spina bifida*), появление тригоцефалии, эпикантуса, медиального дефицита бровей, широкого носового корня, длинной нижней губы (Kulkarni et al., 2006). Воздействие ВПК на эмбрион является, кроме того, причиной дефектов нервной трубки. Известно о метаболических осложнениях (Branten et al., 1998), вальпроат-индуцированных энцефалопатиях, а также комплексных психоэмоциональных проблемах (депрессивно-подобное состояние, гиперактив-

ность, серьезные нарушения ритмов сна и бодрствования).

В дальнейшем ВПК нашла свое применение в моделях *in vivo* на грызунах. Чаще используется острое пренатальное введение препарата в высокой дозе (однократная инъекция самкам крыс на 13-й день беременности; 600 мг/кг), что чревато значительной смертностью, меньшей численностью выводков и подчас явными физическими дефектами потомства. Несколько позже появились модели, основанные на хроническом (1–2 недели) постнатальном введении того же агента. Постнатальные вальпроатные модели не приводят к гибели детенышей; при этом поведенческие изменения не менее выражены, чем при использовании пренатального варианта введения ВПК и ее солей (Гедзун и др., 2019; Dobrovolskiy et al., 2020).

В целом вальпроатные модели характеризуются замедлением развития моторной сферы (более позднее становление вестибулярных рефлексов и компонентов локомоторных программ), падением ориентировочно-исследовательской активности, нарастанием тревожности. Наблюдаются также нарушения социального поведения, что выражается как в раннем изменении параметров взаимодействия матери и детеныша и показателей социального предпочтения (падение стремления к “социальной новизне”), так и в отставленных нарушениях родительского поведения у самок, что позволило нам дополнительно получить модель материнской депрессии (*postpartum depression* — PPD) (Дубынин и др., 2014).

Комплекс наблюдаемых патологических изменений, выявленный у экспериментальных животных на разных этапах развития, интерпретируется многими исследователями как модель РАС-подобного состояния (преимущественно из-за разносторонних нарушений социального взаимодействия). Сходство ВПК-индуцированных моделей с клиническими случаями аутистических расстройств доказано не только на поведенческом, но также на гистологическом и молекулярно-генетическом уровнях (Dobrovolskiy et al., 2020; Гедзун и др., 2019).

ГИПЕРСЕРОТОНИНЕМΙΑ

В настоящее время данные о СИОЗС как факторе риска развития ранних нарушений, весьма противоречивы. С учетом этого многие исследовательские группы ведут изуче-

ние последствий влияния на ЦНС и поведение при разных протоколах введения СИОЗС экспериментальным животным. Показано, что в результате хронического постнатального воздействия флувоксамина с 1-го по 14-й дни жизни наблюдаются комплексные поведенческие нарушения, среди которых — задержка физического и локомоторного развития, изменения содержания в нервной системе потомства мышья биогенных аминов (Bond et al., 2020). Обнаружено также, что пренатально вводимый флувоксамин вызывает длительные нарушения социального поведения и сенсомоторных реакций экспериментальных животных. Для индукции, обладающей стрессорирующим эффектом перинатальной гиперсеротонинемии, используются и другие фармакологические агенты: собственно серотонин, 5-гидрокситриптофан (5-НТФ, предшественник серотонина), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) — как селективные в отношении МАО-А, так и не-селективные (например, трилципромин) (Blazevic et al., 2012). Применяются, кроме того, лиганды определенных типов и подтипов серотониновых рецепторов, например, 5-метокситриптамин (5MT, 5-НТ1/5-НТ2-агонист) (Cannizaro et al., 2008).

На биохимическом уровне для “серотониновых” моделей выявлено генерализованное длительное нарушение содержания биогенных аминов в ЦНС подопытных животных, что может быть интерпретировано как перинатально сформированный “синдром отмены” антидепрессантов (Глазова и др., 2014). Из-за широкого спектра мишеней серотонина и разнообразия функций 5-НТ-системы при гиперсеротонинемии крайне сложно выделить ведущую роль какого-либо конкретного физиологического процесса. Наиболее часто, помимо изменений функционирования моноаминергических систем мозга, рассматриваются дефекты нейrogenеза и формирования синапсов (общей “коннективности” ЦНС), регулируемые серотонином с раннего пренатального периода.

Фенотипические (поведенческие) проявления в серотониновых моделях порой имеют разную направленность: гипер- либо гиполокомоция, рост или снижение болевой чувствительности и т.д. Так, в модели перинатального воздействия 5-метокситриптамина поведенческие нарушения скорее свидетельствуют о сниженном поведении риска и отсутствии “поведения отчаяния” в тесте принудительного плавания (Cannizaro et al.,

2008). Ранняя гиперсеротонинемия в целом серьезно повышает стресс-реактивность и изменяет когнитивную пластичность тестируемых животных (Blazevic et al., 2012). Общие паттерны поведенческих нарушений при перинатальной модуляции серотониновой системы частично совпадают с описанными для ВПК-моделей. Наиболее выражено сходство в сфере нарушения социальных реакций животных, перинатально подвергшихся введению СИОЗС (Bond et al., 2020).

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ

Особое место среди фармакологически-индуцированных моделей перинатальной патологии занимают наркотические вещества (Cook, 2020). Несмотря на строгий запрет и противопоказания при беременности, они становятся причиной нарушений развития организма и нервной системы новорожденных по всему миру. Сообщается о последствиях употребления никотина, каннабиноидов, опиоидных наркотических средств. Лидирующее (по социально-экономической и социально-демографической значимости) место в этом ряду занимает алкоголь.

У детей, внутриутробно подвергшихся воздействию этанола, формируется фетальный алкогольный синдром (ФАС) — характерный комплекс нарушений развития. Он включает изменения пропорций головы; диагностируются СДВГ, ухудшение когнитивных способностей, склонность к формированию фармакологических и поведенческих зависимостей (прежде всего алкогольной зависимости), социальным нарушениям, избыточная тревожность, депрессивно-подобные проявления (Разумкина и др., 2018; Cook, 2020). Ведущую роль в формировании поведенческого фенотипа ФАС (в том числе компульсий и высокого риска возникновения зависимостей) часто отдают дизрегуляции мезолимбической дофаминовой системы мозга (Анохин и др., 2019). В моделях ФАС на животных, а также при клинической оценке последствий пренатального воздействия этанола описаны дисфункции D2-рецепторов, нарушения метилирования нейрональной ДНК, снижение объемов серого вещества мозга, патологии сосудистой сети мозга, сбой нейрональной миграции и дифференцировки (Cook, 2020).

ДРУГИЕ ХИМИЧЕСКИ И ФИЗИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Безусловно, количество ксенобиотиков, а также физических факторов, способных негативно воздействовать на развивающийся организм плода, не ограничивается вышеперечисленными химическими соединениями, а также перинатальной гипоксией. Так, тератогенным эффектом обладает ряд веществ, с которыми сталкиваются миллионы людей в повседневной жизни. К примеру, бисфенол-А (Bisphenol-A, BPA) — компонент многих пластмасс — может оказывать негативное развитие за счет эстроген-подобного эффекта некоторых изомеров данного соединения (Song et al., 2014). Также пренатальное воздействие BPA может являться фактором риска развития аутистически-подобных нарушений, что подтверждается и на молекулярном уровне (нарушается экспрессия ряда генов, для которых показана ассоциация с аутистическими расстройствами (Thongkorn et al., 2019)), и на уровне поведения животных, подвергшихся воздействию BPA (выявлены когнитивные нарушения у подопытных животных (Kundakovic et al., 2014)).

К другой исследуемой группе тератогенных соединений относят пестициды, способные индуцировать патологические процессы в организме развивающегося плода. Пестицид хлорпирифос является одним из наиболее изучаемых по спектру патологических эффектов на развивающийся организм. *In vivo*-модели воздействия данного пестицида на ранних сроках развития также рассматриваются рядом исследователей в качестве модели аутистически-подобных нарушений (De Felis et al., 2016; Perez-Fernandez et al., 2020).

Среди *in vivo*-моделей на грызунах, имеющих прямые аналогии с перинатальными патологическими состояниями человека, к одной из самых популярных и изученных относится модель гипергомоцистеинемии (индуцируемая, соответственно, введением различных доз гомоцистеина в период перинатального развития подопытных грызунов). У человека избыток гомоцистеина часто является последствием генетических нарушений ферментных систем, недостаточностью витаминов группы В в диете матери или иными метаболическими нарушениями. К последствиям избытка гомоцистеина в период перинатального развития относят как непосредственно

нарушения нормального течения беременности (прерывание беременности, преэклампсия и др.), так и патологии новорожденных: сниженный вес при рождении, нарушения формирования нервной трубки и неврологические нарушения у новорожденных (Милютин и др., 2016; Арутюнян и др., 2021). В связи со сходством метаболизма гомоцистеина у грызунов и человека, избыточное введение гомоцистеина крысам в перинатальный период приводит к индукции нарушений моторного развития и проявлениям тревожности, которые могут быть скорректированы введением витаминов группы В (Яковлева и др., 2019).

Ведущую роль в патогенезе симптомов гипергомоцистеинемии, согласно данным *in vivo*-исследований, можно отдать активации провоспалительных цитокинов и избыточной продукции активных форм кислорода на фоне слаборазвитой антиоксидантной системы развивающегося организма (Милютин и др., 2016; Арутюнян и др., 2021). В случае BPA и хлорпирифоса оксидативный стресс также является одним из критических повреждающих факторов, воздействующих на развивающийся плод и вызывающих генерализованные нарушения развития не только в ЦНС, но и во всех системах органов (Song et al., 2014; De Felis et al., 2016).

СХОДСТВО МОДЕЛЕЙ И ОБЩНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ

Несмотря на различные способы моделирования перинатальной патологии, наблюдаемые поведенческие изменения имеют высокую степень сходства (как между моделями, так и при сравнении работ на экспериментальных животных с реальными клиническими данными).

Сходство легче всего наблюдать на поведенческом уровне: чаще всего у подопытных животных регистрируются нарушения раннего развития, задержки формирования двигательных рефлексов, локомоторной и исследовательской активности (Глазова и др., 2014; Гедзун и др., 2019; Яковлева и др., 2019; Bond et al., 2020; Sukhanova et al., 2018). Явно изменены социальные реакции на разных этапах онтогенеза: “детское”, зависимое от матери поведение (infant-mother attachment; возраст 1–2 недели) (Дубынин и др., 2014); предпочтение “социальной новизны” (при выборе между матерью и незнакомой самкой; при

выборе между сибсом и детенышем из другого выводка; возраст 4–5 недель) (Dobrovolskiy et al., 2020; Khukhareva et al., 2020), в ходе игрового взаимодействия (более высокий уровень агрессивности; возраст 5–7 недель) (Dobrovolskiy et al., 2020). Выявлены когнитивные нарушения, затрагивающие формирование долговременной памяти при разных типах обучения (Kundakovic et al., 2014; Sukhanova et al., 2014; 2019).

Важно, что у экспериментальных животных обнаруживается повышение уровня тревожности и депрессивно-подобных проявлений (тесты “приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное плавание” и др.) (Cannizaro et al., 2008; Malyshev et al., 2015; Blazevic et al., 2012; Dobrovolskiy et al., 2020). Перинатальный стресс, связанный с воздействием гипоксии либо повреждающих организм самки (новорожденного) фармакологических факторов, ведет к нарушению деятельности систем, которые обеспечивают устойчивость к текущему (ситуативному) стрессу детенышей и даже взрослых животных. Как правило, тестирование грызунов продолжается до возраста 3–4 месяца, и постепенное снижение выраженности нарушений часто не регистрируется (Dobrovolskiy et al., 2020; Суханова и др., 2016). Это, в свою очередь, также может быть следствием эпигенетических модификаций, которые показаны для ряда обсуждаемых ранее моделей: “вальпроатной” (Choi et al., 2016), моделях гипоксии (Cristancho and Marsh, 2020), ВРА-индуцированной модели (Kundakovic et al., 2014), в моделях пренатальной алкогольной интоксикации (Bestry et al., 2022).

Несмотря на хорошо изученные различия механизмов патогенеза, в исследуемых моделях можно выявить несколько генерализованных процессов, общих для всех перечисленных выше ситуаций:

- нарушение миграции нейронов и синаптогенеза (ухудшение как образования новых синапсов, так и синаптического прунинга);
- дисбаланс нейромедиаторных влияний в ЦНС, чаще смещенных в сторону избыточного возбуждения из-за гипофункции ГАМК-ергической системы (Marotta et al., 2020);
- процессы нейровоспаления и сопутствующее им повышение концентрации активных форм кислорода (в настоящее время работы в данной области активизировались в связи с оценкой возможного влияния тяже-

лого протекания COVID-инфекции во время беременности на развитие нервной системы плода (Vargas, 2005; Lee, 2017; Amaral et al., 2020)).

Итогом являются достаточно сходные изменения как на клеточном уровне (белое вещество, миелинизация, глиальная активация), так и на уровне обширных структур головного мозга (например, префронтальной коры и ее связей с другими зонами ЦНС – с прилежащим ядром, миндалиной, поясной извилиной, теменно-височной областью) (Whittle et al., 2016; Kohls et al., 2018; Supekar et al., 2018).

Перечисленные выше последствия характерны также для более “классических” способов индукции перинатального стресса (см. ниже). Исходя из проведенных исследований можно провести параллели между молекулярными механизмами перинатального стресса и другими видами перинатальных патологий, изучаемые в рассматриваемых моделях.

Помимо того, что плацента является естественным селективным барьером для инфекционных агентов, материнских антител и гуморальных факторов, она также способна частично компенсировать патологические воздействия дистресса на плод. К примеру, в результате пренатального стрессового воздействия в материнском организме формируется избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA-оси), и повышенный уровень кортизола (у человека; у крыс и мышей преобладает кортикостерон) негативно воздействует на развивающийся плод. Известно, что глюкокортикоиды в норме играют важную роль в формировании плода (особенно мозга и легких), а плацента обладает способностью регулировать их поступление к эмбриону за счет фермента 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го подтипа (11- β -HSD2). Однако избыток связанных со стрессом гормонов ведет к ряду необратимых перестроек в развивающейся нервной системе, даже несмотря на протекторные эффекты плаценты (Charil et al., 2010; Saeki et al., 2021). Помимо компенсаторных процессов, связанных с избытком гормонов стрессовой активации, плацента способна компенсировать и последствия гипоксии (Colson et al., 2021).

Это лишь некоторые примеры, иллюстрирующие потенциальные возможности защиты плода от пренатальной стресс-индуцированной патологии. Модуляция данных процессов является мишенью для разработки

препаратов, способных минимизировать последствия перинатального стресса.

СРАВНЕНИЕ С МОДЕЛЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОСНОВАННЫМИ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СТРЕССОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

В данном обзоре в качестве “классических моделей” перинатального стресса было принято решение рассматривать малоинвазивные модели, основанные на формировании дискомфорта для беременной самки или новорожденных среды: соседство с агрессивным животным того же вида или хищником (запахом хищника), ограничение подвижности, избыточные звуковые и/или световые стимулы, изменение температуры содержания (Weinstock et al., 2017; Crombie et al., 2021). В этих моделях используется создание умеренного дистресса, который практически не оказывает прямого физического вреда материнскому организму и имеет, на наш взгляд, сходство с реальными ситуациями дистресса, в которых оказываются женщины в ходе беременности.

Психоэмоциональный и физический стресс в перинатальный период коррелирует со значимым увеличением периферического кортикостерона, а также кортикотропин-рилизинг-гормона у потомства (по сравнению с контрольными животными). Кроме того, перинатальный стресс ассоциирован с изменениями профиля экспрессии провоспалительных цитокинов в нервной системе, что также указывает на сходство с рассмотренными выше моделями. Впрочем, имеющиеся данные весьма противоречивы (если рассматривать, например, конкретные интерлейкины) в связи с вариабельностью используемых экспериментальных методик (Angelidou et al., 2012; Creutzberg et al., 2021).

Нейровоспаление напрямую связано с окислительным стрессом и гибелью нейронов. Для “классических” животных моделей показана связь, например, материнского стресса с повышенным содержанием активных форм кислорода (Scott et al., 2020). В клинике обнаружена корреляция роста выраженности маркеров окислительного стресса с последующим развитием у детей признаков аутистической патологии (Angelidou et al., 2012).

К последствиям перинатального стресса можно отнести ухудшение нейропротектор-

ного потенциала организма: уменьшение уровня нейротрофинов, в частности, BDNF. На нейромедиаторном уровне наблюдается сдвиг баланса процессов возбуждения и торможения. Как и в перечисленных выше фармакологических моделях и моделях гипоксии, исследователи сообщают о сниженной активности ГАМК-ергической системы; многочисленные данные свидетельствуют также о повышении эффективности глутаматергической передачи (Weinstock et al., 2017; Crombie et al., 2021).

На морфологическом уровне пренатальный стресс вызывает изменения макро- и микроструктуры компонентов лимбической системы: префронтальной коры, миндалины, гиппокампа, прилежащего ядра, поясной извилины и других областей, вовлеченных в регуляцию эмоционального поведения, стрессреактивности и прочих важнейших функций (Charil et al., 2010; Weinstock et al., 2011, 2015). Как следствие, потомство в “классических” моделях характеризуется повышенной тревожностью, наличием выраженных депрессивно-подобных поведенческих проявлений, а также когнитивными и социальными нарушениями, что вновь указывает на родство механизмов, опосредующих развитие последствий относительно селективных перинатальных воздействий и генерализованного дистресса матери и плода (Charil et al., 2010).

Во всех рассмотренных моделях поведенческие нарушения сохраняются не только вплоть до половой зрелости животных (примерно 2 месяца), но и позже, что свидетельствует о тяжести и порой необратимости возникающих отклонений, трудностях их компенсации (в случае человека этому соответствуют проблемы и сложности психолого-педагогической и фармакологической коррекции). Оценка картины последствий перинатального стресса часто осложнена сопутствующими нарушениями развития плода и родового процесса — преждевременными родами, сниженным весом новорожденного, анатомическими аномалиями. Вместе с тем рост числа публикаций и общего интереса к данной области физиологии и патофизиологии свидетельствует об актуальности изучения связи между перинатальными стрессовыми воздействиями и повышенным риском нарушений раннего развития, а также различных отклонений и патологий в зрелом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая приведенные выше данные, можно заключить, что патологический перинатальный стресс в значительной степени, независимо от причины, оказывает критическое воздействие на развивающуюся нервную систему. Полученные на экспериментальных животных результаты имеют высокую степень сходства с клиническими характеристиками перинатальной патологии новорожденных на поведенческом, структурном, клеточном и молекулярном уровнях.

Моделирование перинатальной патологии *in vivo* на грызунах путем физико-химической модуляции процессов развития ЦНС является универсальным инструментом:

(а) изучения патологических состояний организма и нервной системы новорожденных;

(б) поиска методов коррекции и компенсации нарушений развития ЦНС.

В наших работах в качестве такого метода рассматривается использование некоторых регуляторных пептидов: аналогов и фрагментов АКТГ, бета-казеинов, вазопрессина, окситоцина и т.д. Данный вопрос выходит за рамки представленной публикации; однако нельзя не отметить, что пептидные молекулы, как известно, с точки зрения перспектив клинического применения обладают рядом важных достоинств: действие через специфические рецепторные механизмы, возможность запуска длительных “каскадных” эффектов, низкая токсичность. Выявление общих путей перинатальных нарушений разной природы, наличие сходной симптоматики позволяют рассматривать регуляторные пептиды в качестве относительно универсальных факторов коррекции перинатальных стрессовых воздействий, способных в итоге снизить риски формирования тяжелых сенсомоторных, когнитивных и психоэмоциональных патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований; номера проектов 18-315-00362 и 19-015-00345.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Анохин П.К., Разумкина Е.В., Шамакина И.Ю. Сравнительный анализ экспрессии мРНК дофаминовых рецепторов, тирозингидроксила-

зы и дофамин-транспортного белка в мезолимбической системе крыс с различным уровнем потребления алкоголя. *Нейрохимия*. 2019. 36(2): 119–127.

Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Милютин Ю.П. Пренатальный стресс при материнской гипергомоцистеинемии: нарушения развития нервной системы плода и функционального состояния плаценты. *Биохимия*. 2021. 86 (6): 871–884. .
<https://doi.org/10.31857/S0320972521060099>

Васильев Д.С. Формирование конечного мозга крыс после нарушения эмбрионального развития, вызванного пренатальной гипоксией. Диссертация кандидата биологических наук: 03.00.13, 03.00.25. Санкт-Петербург, 2007. 157 с.

Гедзун В.Р., Свинов М.М., Сарычева Н.Ю., Шлапачева П.С., Довбнюк К.О., Дубынин В.А. Влияние пренатального и раннего постнатального введения вальпроата на поведение и цитологические характеристики крыс линии Wistar. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 2020. 70 (5): 682–695.

Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. 4(22).

Глазова Н.Ю., Мерчиева С.А., Володина М.А., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Кудрин В.С., Левицкая Н.Г. Влияние неонатального введения флувоксамина на физическое развитие и активность серотонинергической системы белых крыс. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2014. 3(22): 104–112.

Голосная Г.С., Петрухин А.С., Котий С.А. Иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы. *Неврологический вестник*. 2004. 36: 12–16.

Дубровская Н.М. Развитие двигательного поведения в онтогенезе крыс, перенесших гипоксию на разных этапах эмбриогенеза. Автореф. дисс. канд. биол. наук. 2007. с. 1–24.

Дубынин В.А., Добрякова Ю.В., Танаева К.К. Нейробиология и нейрофармакология материнского поведения. Товарищество научных изданий КМК Москва, 2014. 191 с.

Милютин Ю.П., Пустыгина А.В., Щербицкая А.Д., Залозная И.В., Арутюнян А.В. Сравнение показателей окислительного стресса в сыворотке крови крыс при различных моделях гипергомоцистеинемии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016. 3(2): 109.

Морозов С.А. К вопросу о коморбидности при расстройствах аутистического спектра. *Аутизм и нарушения развития* 2018. 16(2): 3–8.

- Морозова Е.А., Морозов Д.В.* Неврологические нарушения у подростков как следствие перинатальной патологии ЦНС. РМЖ. 2008. 16(3): 126–128.
- Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И., Морозов Д.В., Князева О.В.* Актуальные неврологические проблемы подростков. ПМ. 2012.7(62): 147–150.
- Разумкина Е.В., Анохин П.К., Проскуракова Т.В., Шамакина И.Ю.* Экспериментальные подходы к изучению поведенческих нарушений, ассоциированных с пренатальным действием алкоголя. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018а. 118: 79–88.
- Разумкина Е.В., Анохин П.К., Сарычева Н.Ю., Каменский А.А.* Пренатальное действие алкоголя и метилирование ДНК. Вопросы наркологии. 2018b. 9: 18–43.
- Суханова Ю.А., Себенцова Е.А., Левицкая Н.Г.* Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах. Нейрохимия. 2016. 33: 276–292.
- Яковлева О.В., Зиганишина А.Р., Герасимова Е.В., Арсланова А.Н., Ярмиев И.З., Зефирова А.Л., Ситдикова Г.Ф.* Влияние витаминов группы В на раннее развитие крысят с пренатальной гипергомоцистеинемией. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. 105(10): 1247–1261.
<https://doi.org/10.1134/S086981391910011X>
- Amaral W.N.d., Moraes C.L.d., Rodrigues A.P.d.S., Noll M., Arruda J.T., Mendonça C.R.* Maternal coronavirus infections and neonates born to mothers with Sars-Cov-2: a systematic review. Healthcare. 2020; 8(4): 511.
- Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K.D., Karagkouni A., Kourembanas S., Theoharides T.C.* Perinatal Stress, Brain Inflammation and Risk of Autism—Review and Proposal. BMC Pediatrics. 2012. 12(1): 1–12.
- Bestry M., Symons M., Larcombe A., Muggli E.M., Craig J.M., Hutchinson D., Halliday J., Martino D.* Association of prenatal alcohol exposure with offspring dna methylation in mammals: a systematic review of the evidence. clinical epigenetics. 2022. 14(1): 1–15.
<https://doi.org/10.1186/S13148-022-01231-9/TABLES/2>
- Boucoiran I., Kakkar F., Renaud C.* Maternal Infections. Handbook of Clinical Neurology. 2020. 173 (January): 401–422.
- Bond C.M., Johnson J.C., Chaudhary V., McCarthy E.M., McWhorter M.L., Woehrle N.S.* Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice. Brain Research. 2020. 1727 (January).
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2019.06.001>
- Blazevic S., Colic L., Culig L., Hranilovic D.* Anxiety-like behavior and cognitive flexibility in adult rats perinatally exposed to increased serotonin concentrations. Behavioural Brain Research 2012. 230(1): 175–181.
- Branten A.J., Wetzels J.F., Weber A.M., Koene R.A.* Hyponatremia due to sodium valproate. Ann. Neurol. 1998. 43: 256–257.
- Cannizzaro C., Plescia F., Gagliano M., Cannizzaro G., Mantia G., La Barbera M., Provenzano G., Cannizzaro E.* Perinatal exposure to 5-methoxytryptamine, behavioural-stress reactivity and functional response of 5-HT1A receptors in the adolescent rat. Behavioural Brain Research. 2008. 186(1): 98–106.
<https://doi.org/10.1016/J.BBR.2007.07.036>
- Charil A., Laplante D.P., Vaillancourt C., King S.* Prenatal stress and brain development. Brain Research Reviews. 2010. 65(1): 56–79.
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESREV.2010.06.002>
- Chaste P., Leboyer M.* Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. Dialogues in clinical neuroscience. 2012.14(3): 281–292.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/PCHASTE>
- Cheroni C., Caporale N., Testa G.* Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. Molecular Autism. 2020. 11(1): 69.
<https://doi.org/10.1186/S13229-020-00370-1>
- Choi C.S., Gonzales E.L., Kim K.Ch., Yang S.M., Kim J.W., Mabunga D.F., Cheong J.H., Han S.H., Bahn G.H., Shin Ch.Y.* The Transgenerational Inheritance of Autism-like Phenotypes in Mice Exposed to Valproic Acid during Pregnancy. Scientific Reports. 2016. 6:1 6(1): 1–11.
<https://doi.org/10.1038/srep36250>
- Cristancho A.G., Marsh E.D.* Epigenetics Modifiers: Potential Hub for Understanding and Treating Neurodevelopmental Disorders from Hypoxic Injury. Journal of Neurodevelopmental Disorders. 2020. 12(1): 1–12.
<https://doi.org/10.1186/S11689-020-09344-Z/FIGURES/2>
- Cisneros-Franco J.M., Voss P., Thomas E.M., de Villiers-Sidani E.* Critical Periods of Brain Development. Handbook of Clinical Neurology .2020. 173 (January): 75–88.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5>
- Colson A., Sonveaux P., Debiève F., Sferruzzi-Perri A.N.* Adaptations of the Human Placenta to Hypoxia: Opportunities for Interventions in Fetal Growth Restriction. Human Reproduction Update. 2021. 27(3): 531–569.
<https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMAA053>

- Cook J.L.* 2020. Effects of prenatal alcohol and cannabis exposure on neurodevelopmental and cognitive disabilities. *handbook of clinical neurology* 173 (January): 391–400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-028-9>.
- Creutzberg K.C., Sanson A., Viola T.W., Marchisella F., Begni V., Grassi-Oliveira R., Riva M.A.* Long-lasting effects of prenatal stress on HPA axis and inflammation: a systematic review and multilevel meta-analysis in rodent studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2021. 127: 270–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.032>
- Crombie G.K., Palliser H.K., Shaw J.C., Hodgson D.M., Walker D.W., Hirst J.J.* Effects of prenatal stress on behavioural and neurodevelopmental outcomes are altered by maternal separation in the neonatal period. *Psychoneuroendocrinology*. 2021. 124 (February): 105060. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2020.10-5060>
- Dobrovolsky A.P., Gedzun V.R., Bogin V.I., Ma D., Ichim T.E., Sukhanova Iu A., Malyshev A.V., Dubynin V.A.* Beneficial effects of xenon inhalation on behavioral changes in a valproic acid-induced model of autism in rats. *Journal of Translational Medicine*. 2019. 17(1): 1–15. <https://doi.org/10.1186/S12967-019-02161-6/FI-GURES/10>
- Donaldson J.* Treatments for Autism Spectrum Disorder: Literature Review. Senior Honors Theses. 1061. 2021. <https://digitalcommons.liberty.edu/honors/1061>
- Eléfant E., Hanin C., Cohen D.* Pregnant women, prescription, and fetal risk. *handbook of clinical neurology*. 2020. 173 (January): 377–389. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-027-7>.
- Felice A.D., Anita Greco A., Calamandrei G., Minghetti L.* Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *Journal of Neuroinflammation*. 2016. 13(1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/S12974-016-0617-4/TABLES/1>
- Fueta, Y., Sekino Yu., Yoshida S., Kanda Y., Ueno S.* Prenatal exposure to valproic acid alters the development of excitability in the postnatal rat hippocampus. *Neurotoxicology*. 2018. 65 (March): 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2018.01.001>
- Juruena M.F., Erer F., Cleare A.J., Young A.H.* The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. 1191: 141–53. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
- Gagnon-Chauvin A., Bastien K., Saint-Amour D.* Environmental toxic agents: the impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020. 173 (January): 423–442. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-030-7>
- Guedeney A., Dupong I.* The effects of socio-affective environment. *Handbook of Clinical Neurology*. 2020. 173 (January): 443–450. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00031-9>
- Hossain M.A.* Molecular mediators of hypoxic–ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav*. 2005. 7: 204–213.
- Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E.* Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2009. 19: 97–108.
- Kaseka, M.L., Dlamini N., Westmacott R.* Ischemic sequelae and other vascular diseases. *handbook of clinical neurology*. 2020. 173 (January): 485–492. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00-033-2>.
- Kinney D.K., Munir K.M., Crowley D.J., Miller A.M.* Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008. 32(8): 1519. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2008.06.004>
- Khukhareva D.D., Guseva K.D., Sukhanova Y.A., Levitskaya N.G., Sebestsova E.A.* Physiological effects of acute neonatal normobaric hypoxia in c57bl/6 mice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021a. 51(2): 220–228.
- Khukhareva D.D., Sukhanova I.A., Sebestsova E.A., Levitskaya N.G.* Effects of single-session normobaric hypoxia in rats aged 10 days on sensorimotor development and behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021b. 51(8): 1153–1161.
- Kohls G., Antezana L., Mosner M.G., Schultz R.T., Yerys B.E.* Altered reward system reactivity for personalized circumscribed interests in autism. *Molecular Autism*. 2018. 9(1). <https://doi.org/10.1186/S13229-018-0195-7>
- Kundakovic M., Gudsnuk K., Herbstman J.B., Tang D.P., Perera F.P., Champagne F.A.* DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. 112(22): 6807–6813. https://doi.org/10.1073/PNAS.1408355111/SUPPL_FILE/PNAS.201408355SI.PDF
- Kulkarni M.L., Zaheeruddin M., Shenoy N., Vani H. N.* Fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr*. 2006. 73: 937–939. <https://doi.org/10.1007/BF02859291>

- Lai M.-C., Yang S.-N.* Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biomed Res. Int.* 2010. 2011: 6. <https://doi.org/10.1155/2011/609813>
- Lee B.L., Glass H.C.* Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2021. 64(12): 608. <https://doi.org/10.3345/CEP.2021.00164>
- Lee E., Lee J., Kim E.* Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry.* 2017. 81: 838–847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.011>
- Liu Y., Heron J., Hickman M., Zammit S., Wolke D.* Prenatal stress and offspring depression in adulthood: the mediating role of childhood trauma. *Journal of Affective Disorders.* 2022. 297 (January): 45–52. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.10.019>
- Malyshev A.V., Abbasova K.R., Averina O.A., Solovieva L.N., Gedzun V.R., Gulyaev M.V., Dubynin V.A.* Fetal valproate syndrome as an experimental model of autism. *Moscow University Biological Sciences Bulletin.* 2015 70:3 70(3): 110–14. <https://doi.org/10.3103/S0096392515030074>
- Markham J.A., Koenig J.I.* Prenatal Stress: Role in Psychotic and Depressive Diseases. *Psychopharmacology.* 2011. 214(1): 89. <https://doi.org/10.1007/S00213-010-2035-0>
- Marotta R., Risoleo M.C., Messina G., Parisi L., Carotenuto M., Vetri L., Michele Roccella M.* The neurochemistry of autism. *Brain Sciences.* 2020. 10(3). <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI10030163>
- Piesova M., Mach M.* Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research.* 2020. 69(2): 199–213.
- Perez-Fernandez C., Morales-Navas M., Aguilera-Sáez L. M., Abreu A.C., Guardia-Escote L., Fernández I., Garrido-Cárdenas J.A., Colomina M.T., Giménez E., Sánchez-Santed F.* Medium and long-term effects of low doses of chlorpyrifos during the postnatal, preweaning developmental stage on sociability, dominance, gut microbiota and plasma metabolites. *Environmental Research.* 2020. 184 (May). <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2020.109341>
- Ramsteijn A.S., Van de Wijer L., Rando J., van Luijk J., Homberg J.R., Olivier J.D.A.* Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure and behavioral outcomes: a systematic review and meta-analyses of animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2020. 114 (July): 53–69. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOR-EV.2020.04.010>
- Rice D., Stan Barone S.* Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives.* 2000. 108 Suppl 3 (Suppl 3): 511–533. <https://doi.org/10.1289/EHP.00108S3511>
- Saeki H., Ito T., Ishiyama Sh., Guo X., Sysa-Shah P., Orita H., Sato K., Hino O., Hayakawa T., Gabrielson E., Gabrielson K.* Animal models of prenatal stress. *Juntendo Medical Journal.* 2021. 67(2): 124–130. <https://doi.org/10.14789/JMJ.2021.67.JMJ20-R18>
- Schaeffer E.L., Kühn F., Schmitt A., Gattaz W.F., Gruber O., Schneider-Axmann T., Falkai P., Schmitt A.* Increased cell proliferation in the rat anterior cingulate cortex following neonatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *J. Neural Transm.* 2013. 120: 187–195.
- Scott H., Phillips T.J., Sze Y., Alfieri A., Rogers M.F., Volpato V., Case C.P., Brunton P.J.* Maternal antioxidant treatment prevents the adverse effects of prenatal stress on the offspring's brain and behavior. *Neurobiology of Stress.* 2020. 13 (November): 100281. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2020.100281>
- Smith A.L., Alexander M., Rosenkrantz T.S., Sadek M.L., Fitch R.H.* Sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia: insights from a clinical meta-analysis and a rodent model of induced hypoxic ischemic brain injury. *Exp. Neurol.* 2014. 254: 54–67.
- Song Sh., Zhang L., Zhang H., Wei W., Jia L.* Perinatal BPA exposure induces hyperglycemia, oxidative stress and decreased adiponectin production in later life of male rat offspring. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2014, V. 11, P. 3728–3742 11(4): 3728–3742. <https://doi.org/10.3390/IJERPH110403728>
- Sosnowski D.W., Booth C., York T.P., Amstadter A.B., Kliever W.* Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Developmental Psychobiology.* 2018. 60(2): 127–139. <https://doi.org/10.1002/DEV.21604>
- Sukhanova I.A., Sebentsova E.A., Khukhareva D.D., Manchenko D.M., Glazova N.Y., Vishnyakova P.A., Inozemtseva L.S., Dolotov O.V., Vysokikh M.Y., Levitskaya N.G.* Gender-dependent changes in physical development, BDNF content and GSH redox system in a model of acute neonatal hypoxia in rats. *Behav Brain Res.* 2018. 350: 87–98.
- Sukhanova I.A., Sebentsova E.A., Khukhareva D.D., Vysokikh M.Y., Bezuglov, V.V., Bobrov M.Y., Levitskaya N.G.* Early-life n-arachidonoyl-dopamine exposure increases antioxidant capacity of the brain tissues and reduces functional deficits after neonatal hypoxia in rats. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2019. 78: 7–18.
- Supekar K., Kochalka J., Schaer M., Wakeman H., Qin Sh., Padmanabhan A., Menon V.* Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain.* 2018. 141(9): 2795–2805.

- Thompson B.L., Levitt P., Stanwood G.D.* Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10(4): 303–312.
- Thongkorn S., Kanlayaprasit S., Jindatip D., Tencomnao T., Hu V.W., Sarachana T.* Sex differences in the effects of prenatal Bisphenol A exposure on genes associated with autism spectrum disorder in the hippocampus. *Scientific Reports.* 2019 9:1 9(1): 1–14.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-39386-w>
- Ujhazy E., Dubovicky M., Navarova J., Sedlackova N., Danihel L., Brucknerova I., Mach M.* Subchronic perinatal asphyxia in rats: embryo–foetal assessment of a new model of oxidative stress during critical period of development. *Food and Chemical Toxicology.* 2013. 61. (November): 233–239.
<https://doi.org/10.1016/J.FCT.2013.07.023>
- Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A.* Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005. 57(1): 67–81.
- Wang Y., Cao M., Liu A., Di W., Zhao F., Tian Y., Jia J.* Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage. *Int. J. Neurosci.* 2013a. 123(3): 191–195.
- Weinstock M.* Contribution of early life stress to anxiety disorder. *Stress - from molecules to behavior: a comprehensive analysis of the neurobiology of stress responses.* 2009. December, 189–205.
<https://doi.org/10.1002/9783527628346.CH10>
- Weinstock M.* Sex-dependent changes induced by prenatal stress in cortical and hippocampal morphology and behaviour in rats: an update. *The International Journal on the Biology of Stress.* 2011. 14(6): 604–613.
<https://doi.org/10.3109/10253890.2011.588294>
- Weinstock M., Antonelli M.C.* Changes induced by prenatal stress in behavior and brain morphology: Can they be prevented or reversed? *Advances in Neurobiology.* 2015. 10: 3–25.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_1
- Weinstock M.* Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. *Neurobiology of Stress.* 2017. 6 (Febr): 3.
<https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2016.08.004>
- Welberg L.A.M., Seckl J.R.* Prenatal Stress, glucocorticoids and the Programming of the Brain. *Journal of Neuroendocrinology.* 2001. 13(2): 113–128.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2826.2001.00601.X>
- Whittle S., Liu K., Bastin C., Harrison B.J., Davey C.G.* Neurodevelopmental correlates of proneness to guilt and shame in adolescence and early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience.* 2016. 19 (June): 51–57.
<https://doi.org/10.1016/J.DCN.2016.02.001>

PERINATAL STRESSORS AS A RISK FACTOR FOR BRAIN DEVELOPMENTAL DISORDERS: A REVIEW OF *IN VIVO* MODELS

V. R. Gedzun^{a, #}, D. D. Khukhareva^a, N. Yu. Sarycheva^a, M. M. Kotova^a,
I. A. Kabiolsky^a, and V. A. Dubynin^a

^a*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: vrgedzun@gmail.com*

The human organism is faced with stressful influences during the entire ontogenesis. At the stage of intrauterine development, such influences are mediated mainly by factors associated with the maternal body. Normally, stress-mediated hormones (such as cortisol) regulate fetal formation; however, distress (excessive pathological stress) in the perinatal period leads to serious and, at times, irreversible changes in the developing brain. The unfavorable psycho-emotional status of the mother, toxins and teratogens, the ecological situation, the severe course of infectious diseases are the most common risk factors for the development of perinatal pathology of the nervous system in the modern world. In this regard, the problem of modeling situations when prenatal or early postnatal stressful influences lead to serious impairments to the development and functions of the brain is extremely urgent. The presented review is devoted to some models of perinatal pathology used in our studies (hypoxia, administration of valproate, hyperserotoninemia, alcoholization), the assessment of the common mechanisms of emerging disorders and behavioral phenotypes formed in these models, as well as their relationship with other (“classical”) models of perinatal psycho-emotional stress.

Keywords: prenatal development, perinatal pathology, perinatal stress, animal models, valproic acid, perinatal hypoxia, perinatal alcoholization, hyperserotoninemia