

DOI: 10.7868/S2658655X26050079
УДК 612

Экспериментальная статья

Корректирующее влияние мелатонина на развитие потомства крыс, перенесших пренатальную гипоксию

Н.М. Дубровская¹, Н.Л. Туманова¹, О.С. Алексеева¹, Д.С. Васильев^{1,*}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

**E-mail: dvasilyev@bk.ru*

Аннотация. Развивающийся головной мозг уязвим для гипоксического воздействия, а потому нарушение снабжения плода кислородом приводит к нарушению формирования отделов головного мозга и его функционирования в дальнейшем онтогенезе. Поиск нейропротекторных препаратов, предохраняющих потомство от последствий пренатальной гипоксии, является актуальной проблемой. Целью настоящего исследования была оценка возможности коррекции последствий пренатальной гипоксии у крыс с помощью введения мелатонина беременным самкам. После однократной гипоксии на 14-й день беременности часть самок получала мелатонин (10 мг/кг) с 16-го по 20-й день беременности. При пренатальной гипоксии в раннем постнатальном онтогенезе у потомства отмечались повышенный уровень стресс-индуцированной вокализации, отставание в созревании нервной ткани гиппокампа, а также признаки патологии нейронов и микротромбоз в капиллярах. Введение мелатонина беременным самкам нормализовало уровень стресс-индуцированной вокализации у потомства. Ультраструктурный анализ гиппокампа у потомства самок, получавших мелатонин, показал отсутствие признаков отставания в созревании нервной ткани, в то же время наблюдались некоторые патологические изменения нейронов и кровеносных сосудов. Полученные результаты демонстрируют частичную коррекцию последствий пренатальной гипоксии в развитии гиппокампа и эмоционального поведения и согласуются с современными представлениями о нейропротекторной роли мелатонина в раннем онтогенезе, а также обосновывают перспективность его применения в клинической практике для профилактики и смягчения последствий пренатальной гипоксии.

Ключевые слова: мелатонин, крыса, пренатальная гипоксия, гиппокамп, электронная микроскопия, поведение

Финансирование. Работа выполнялась за счет средств государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН № 075-00264-26-00.

Соблюдение этических стандартов. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования

животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 2-1/2025 от 27.02.2025 г.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. ВДС, ДНМ – идея работы и планирование эксперимента; АОС, ДНМ – подготовка экспериментальных животных; ТНЛ, ДНМ – сбор данных; ВДС, ДНМ – обработка данных; ДНМ, ВДС, ТНЛ, АОС – написание и редактирование текста.

Благодарности. Электронная микроскопия проводилась на базе Центра коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

Ссылка для цитирования: Дубровская Н.М., Туманова Н.Л., Алексеева О.С., Васильев Д.С. Корректирующее влияние мелатонина на развитие потомства крыс, перенесших пренатальную гипоксию. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 5. С. 1253–1272. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050079>

DOI: 10.7868/S2658655X26050079

Experimental Article

Corrective Effect of Melatonin on Offspring Development in Rats Exposed to Prenatal Hypoxia

N.M. Dubrovskaya¹, N.L. Tumanova¹, O.S. Alekseeva¹, D.S. Vasilev^{1,*}

¹*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry
of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russian Federation*

**E-mail: dvasilyev@bk.ru*

Abstract. The developing brain is vulnerable to hypoxic effects, and therefore, a disruption in the fetal oxygen supply leads to disruption of the development of brain regions and brain function later in life. The search for neuroprotective agents capable of preventing the consequences of prenatal hypoxia in offspring remains an important research topic. The aim of this study was to evaluate the possibility of correcting the effects of prenatal hypoxia in rats by administering melatonin to pregnant females. After a single hypoxic exposure on gestational day 14, some females received melatonin (10 mg/kg) from gestational days 16 to 20. In early postnatal ontogenesis, offspring exposed to prenatal hypoxia exhibited increased stress-induced ultrasonic vocalizations, delayed maturation of hippocampal neural tissue, as well as signs of neuronal pathology and capillary microthrombosis. Ultrastructural analysis of the hippocampus in offspring from melatonin-treated dams revealed a marked improvement in the maturation of neural tissue, although some pathological changes

in neuronal and capillary structure persisted. Furthermore, administration of melatonin to pregnant females normalized the level of stress-induced vocalization in the offspring. These data confirm the neuroprotective role of melatonin in the antenatal and early postnatal periods and support further research into its neuroprotective properties and clinical application for correcting the effects of prenatal hypoxia.

Keywords: melatonin, rat, prenatal hypoxia, hippocampus, electron microscopy, behavior

Funding. The work was supported by the state assignment of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (No. 075-00264-26-00).

Ethics declarations. All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed. All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and the recommendations of the Bioethics Commission of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 2-1/2025 dated February 27, 2025).

Conflict of interests. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article

Authors contribution. VDS, DNM – study conception and experimental design; AOS, DNM – preparation of experimental animals; TNL, DNM – data collection; VDS, DNM – data processing; DNM, VDS, TNL, AOS – writing and manuscript editing.

Acknowledgements. Electron microscopy was performed at the Share-Use Center of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences.

For Citation: Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L., Alekseeva O.S., Vasilev D.S. Corrective effect of melatonin on offspring development in rats exposed to prenatal hypoxia. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(5):1253–1272. (In Russ.)
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26050079>

ВВЕДЕНИЕ

Пренатальная гипоксия – распространенная форма внутриутробного стресса, характеризующаяся воздействием на организм низких концентраций кислорода, которая может быть вызвана такими факторами, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, повреждение пуповины, а также материнские патологии (последствия курения, сердечная, почечная или легочная дисфункция) [1, 2]. Выделяют три типа пренатальной гипоксии: преплацентарную (воздействует и на плод, и на мать), маточно-плацентарную (связана с нарушением маточно-плацентарного кровообращения) и постплацентарную (вызывает повреждение только плода) [3]. Окислительный стресс вследствие пренатальной гипоксии вызывает изменения фетального программирования, повышая риск врожденных аномалий развития мозга

и хронических заболеваний у потомства [4]. Гипоксия провоцирует избыточную продукцию активных форм кислорода, накопление которых ведет к повреждению ДНК, белков и липидов в плаценте, нарушая ее функцию и ухудшая снабжение плода [5]. Этот каскад реакций приводит к задержке роста и снижению массы тела при рождении [6, 7].

Развивающийся головной мозг наиболее уязвим для действия окислительного стресса, который приводит к гибели нейронов [8, 9]. Пренатальная гипоксия нарушает миграцию нейронов и синтез нейротрансмиттеров [10–13], повышая риск врожденных аномалий, долгосрочных когнитивных расстройств [14, 15] и эпилептических состояний [13, 16], что делает актуальным поиск антиоксидантов для пренатальной нейропротекции.

Мелатонин – важный нейропротекторный фактор, проникающий через гематоэнцефалический барьер и обладающий антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим действием [17–20]. Его рецепторы экспрессируются в мозге плода, а при нормальной беременности уровень мелатонина у матери возрастает к родам и передается плоду, участвуя в формировании мозга и циркадных ритмов [21]. Эндогенный мелатонин защищает плаценту, но при осложнениях беременности его уровень снижается, что может приводить к нарушениям развития мозга и отдаленным патологиям [21–23]. Хотя нейропротективная роль мелатонина доказана при неонатальных энцефалопатиях и гипоксии-ишемии [24, 25], пренатальное действие экзогенного мелатонина изучено недостаточно. Целью данного исследования была проверка гипотезы о возможности коррекции последствий пренатальной гипоксии у потомства крыс путем введения мелатонина беременным самкам. Для этого в раннем постнатальном периоде анализировали ультраструктуру дорсального гиппокампа и характеристики вокализации при иммобилизации как одного из маркеров эмоционального поведения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Исследование проводили на крысах Вистар, разводимых в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. Для получения экспериментального потомства виргильных самок в возрасте 3–4 месяцев попарно размещали с самцами в клетках вивария, контролируя сроки оплодотворения по вагинальным мазкам; день обнаружения сперматозоидов считали нулевым днем беременности. Всего было использовано 7 оплодотворенных самок, которых содержали по 3–4 особи в клетке при постоянной температуре 20–22 °С, стандартном освещении и свободном доступе к воде и пище. На 20-й день беременности самок размещали индивидуально, а после родов в каждом выводке оставляли в среднем по 8 крысят (табл. 1), считая день их рождения нулевым днем постнатального развития.

Гипоксическое воздействие. На 14-й день беременности часть самок (табл. 1) подвергали нормобарическому гипоксическому воздействию в барокамере емкостью 100 л, содержащей системы терморегуляции, вентиляции, газового анализа и адсорбции выдыхаемого CO₂. В ходе эксперимента содержание кислорода в камере снижали с 20,7 до 7,0% и поддерживали на этом уровне в течение 3 ч. Концентрация углекислого газа в камере не превышала 0,2%, а температура поддерживалась на уровне 22 ± 1 °С при нормальном атмосферном давлении. Животных контрольной группы содержали в аналогичных условиях в течение трех часов в барокамере с концентрацией O₂, равной таковой в атмосфере (рис. 1).

Таблица 1. Распределение беременных самок и их потомства по экспериментальным группам
Table 1. Distribution of pregnant females and their offspring by experimental groups

	Количество крысят в группах						
	Контроль (К)			Пренатальная гипоксия (ПГ)		Пренатальная гипоксия + мелатонин (ПГМ)	
Беременные самки	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Количество крысят в выводках	8	8	7	8	8	8	9
Тестирование вокализации	6	6	6	6	7	7	7
Электронная микроскопия	2	2	1	2	1	1	2

Введение мелатонина. На 16-й день беременности части перенесших гипоксию самок (табл. 1) проводили серию из пяти ежедневных внутрибрюшинных инъекций мелатонина в дозировке, используемой в работах [19, 26, 27], – 10 мг/кг (объем вводимого раствора 0,5 мл); остальным самкам из гипоксической группы в тот же период вводили эквивалентный физиологический раствор (0,5 мл) по аналогичной схеме (рис. 1).

Вокализация при иммобилизации (тест – щипковая каталепсия). Тестирование проводили на 20- и 30-дневных крысятах обоего пола из 7 пометов, регистрируя продолжительность вокализации в слышимом для человека диапазоне по методике, описанной в [28–30], при поднятии животного за кожу холки в течение 2 мин. В исследовании были использованы животные трех групп: контроль (К, $n = 18$), пренатальная гипоксия (ПГ, $n = 13$) и пренатальная гипоксия с введением мелатонина (ПГМ, $n = 14$). Поскольку ранее в отдельном исследовании была обнаружена четкая корреляция между продолжительностью двигательной активности и продолжительностью вокализации, выявленная с помощью вычисления коэффициента корреляции Спирмена (y 20-суточных крыс – $\rho = 0,4, p = 0,03, n = 26$; y 30-суточных крыс $\rho = 0,5, p = 0,01, n = 26$), для объективной оценки в данном исследовании мы анализировали продолжительность вокализации как наиболее выраженный поведенческий показатель.

Исследование ультраструктурной организации гиппокампа. Электронно-микроскопическое исследование гиппокампа проводили в период активной дифференцировки нейронов пирамидного слоя и синаптогенеза в гиппокампе – на 6-е сутки постнатального развития на 3–5 животных из каждой экспериментальной группы (табл. 1): интактный контроль (К), пренатальная гипоксия (ПГ) и пренатальная гипоксия с коррекцией мелатонином (ПГМ). После транскардиальной перфузии смесью 1%-ного глутарового альдегида и 1%-ного параформальдегида на 0,1-М-фосфатном буфере (PBS, Ph 7,4) образцы дополнительно фиксировали 1%-ным раствором OsO_4 , контрастировали уранилацетатом, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в аралдит. Ультратонкие срезы толщиной 500 Å получали на ультратоме LKB-III (Швеция) и анализировали с помощью электронного микроскопа FEI Tecnai G2 (США).

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics, Version 19. Данные обрабатывали с помощью

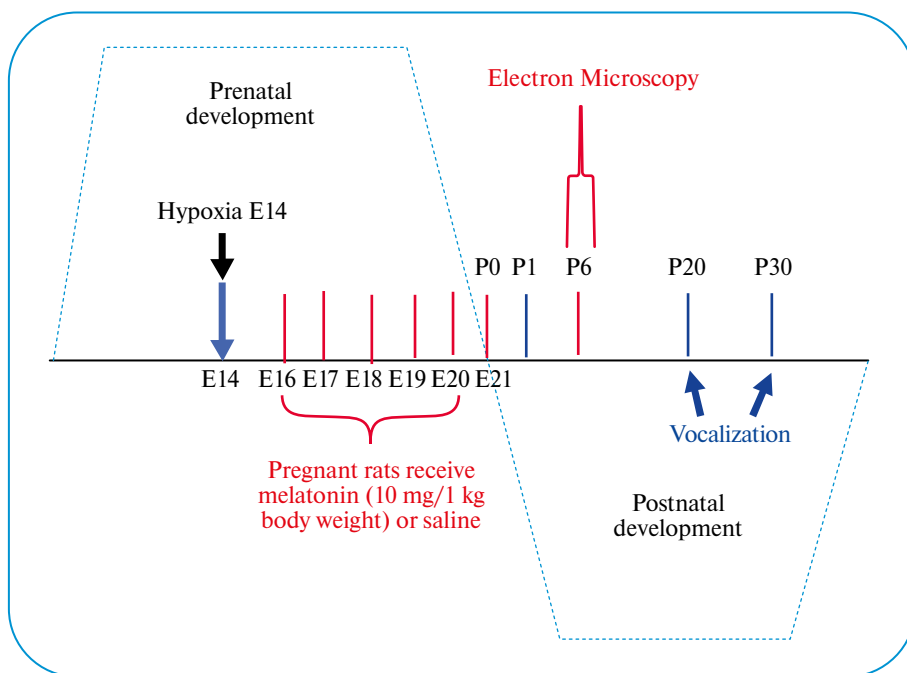


Рис. 1. Схема проведения экспериментов. Гипоксическое воздействие проводили однократно на 14-й день беременности, после чего с 16-го по 20-й день беременности вводили внутривentricularно мелатонин, в дозе 10 мг/кг. Электронную микроскопию проводили на 6-е сутки, поведение животных тестировали на 20-е и 30-е сутки постнатального онтогенеза

Fig. 1. Experimental design. Hypoxic exposure was administered once on gestational day 14, followed by intraperitoneal administration of melatonin at a dose of 10 mg/kg from gestational days 16 to 20. Electron microscopy was performed on postnatal day 6, and behavioral studies was conducted on postnatal days 20 and 30

смешанного дисперсионного анализа с повторными измерениями (mixed repeated measures ANOVA) с последующим использованием апостериорного критерия Тьюки. Сравнение качественных характеристик между группами проводили с использованием таблицы сопряженности 2×3 и критерия χ^2 . Различия в результатах при уровне значимости $p \leq 0,05$ считали статистически достоверными. При анализе корреляции между параметрами “двигательная активность” и “вокализация крысят” использовали критерий Спирмена (Spearman Rank Order Correlation). Данные в статье представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вокализация при иммобилизации

При проведении теста была выявлена четкая положительная корреляция: при поднимании крысят за кожу на холке двигательная активность особи сопровождалась вокализацией, а иммобильность — ее отсутствием, в связи с чем для объективной оценки мы регистрировали и анализировали общую продолжительность вокализации в течение 2 мин (рис. 2а). Статистический анализ (дисперсионный анализ

с повторными измерениями ((mixed repeated measures ANOVA) $F_{2,42} = 45,5, p \leq 0,001, \eta^2 = 0,68$ с апостериорным критерием Тьюки) выявил достоверные различия между группами. В возрасте 20 суток продолжительность вокализации у крысят групп контроля (К) и ПГМ (гипоксия + мелатонин) была одинаковой ($p = 0,75$) и существенно ниже ($p \leq 0,001$), чем в группе ПГ (гипоксия). К 30-суточному возрасту данный параметр возрос (дисперсионный анализ с повторными измерениями $F_{1,42} = 48,9, p \leq 0,001, \eta^2 = 0,54$) во всех группах: в группе К – в 2,5 раза, в группе ПГ – в 1,6 раза, а в группе ПГМ – в 4 раза. При этом у 30-суточных животных продолжительность вокализации в группе ПГ оставалась значительно выше, чем в контроле и группе ПГМ – в 3,1 и 2,2 раза соответственно.

Анализ количества невокализирующих животных на 20-е сутки выявил сходную динамику (рис. 2б). В этом возрасте между группами наблюдались статистически значимые различия ($\chi^2 = 9,94, p = 0,007$): в контрольной группе (К) 50% особей не подавали голосовых сигналов, в группе с гипоксией (ПГ) таких животных не было вовсе, а в группе с коррекцией мелатонином (ПГМ) их доля составила 21%. К 30-м суткам различия нивелировались ($\chi^2 = 1,54, p = 0,465$), поскольку практически все животные активно двигались, стараясь обрести свободу, и вокализировали. Тем не менее, как отмечалось ранее, ключевым различием оставалась именно продолжительность вокализации, которая в группе ПГ достоверно превышала показатели других групп в обоих возрастных периодах.

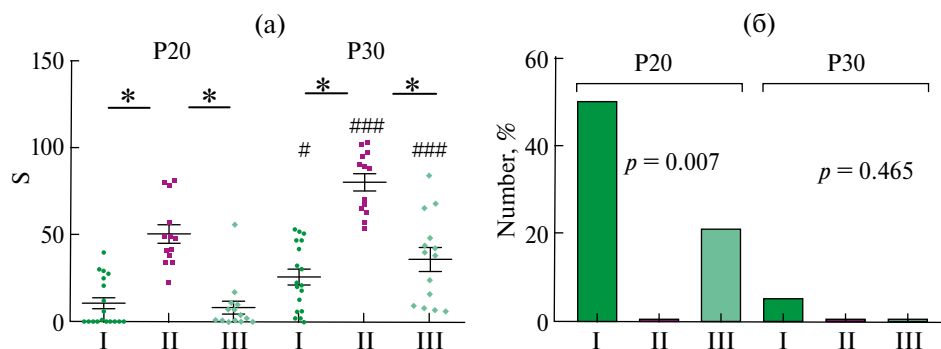


Рис. 2. Вокализация при иммобилизации у 20- и 30-суточных крысят из трех исследованных групп – К (I, $n = 18$), ПГ (II, $n = 13$), ПГМ (III, $n = 14$). (а) – продолжительность вокализации в секундах. Анализ данных проводили с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (mixed repeated measures ANOVA) с апостериорным анализом Тьюки: межгрупповые различия: * – $p \leq 0,001, F_{2,42} = 45,5, \eta^2 = 0,68$; возрастные различия внутри каждой группы: # – $p \leq 0,001, F_{1,42} = 48,9, \eta^2 = 0,54$, где η^2 – сила влияния фактора. (б) – количество невокализирующих крысят в процентах от всех животных в группе. На рисунке приведены уровни значимости межгрупповых различий, выявленных с помощью таблиц сопряженности 2×3 с использованием теста χ^2 . Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего

Fig. 2. Vocalization during immobilization in 20- and 30-day-old rat pups from three studied groups – control (I, $n = 18$), prenatal hypoxia (II, $n = 13$), prenatal hypoxia + melatonin (III, $n = 14$). (a) – duration of vocalization in seconds. Data were analyzed using mixed repeated measures ANOVA with Tukey’s post hoc analysis: between-group differences: * – $p \leq 0,001, F_{2,42} = 45,5, \eta^2 = 0,68$ and age-related differences within each group: # – $p \leq 0,001, F_{1,42} = 48,9, \eta^2 = 0,54, \eta^2$ – power of factor influence. (b) – number of non-vocalizing rat pups as a percentage of all animals in the group. The figure shows the significance levels of between-group differences identified using six-field contingency tables with the χ^2 test. Data are presented as group mean \pm SEM

Морфологическое исследование дорсального гиппокампа крыс

При ультраструктурном исследовании дорсального гиппокампа у 6-суточных крысят группы ПГ выявлено значительное отставание формирования нервной ткани по сравнению с контролем (К). В группе ПГ наблюдались обширные участки межклеточного пространства без роста дендритов и аксонов к нейронам (рис. 3б, д, з, л) в отличие от контроля (рис. 3а, г, ж, к, н). Нейропилль животных группы ПГ содержал множество конусов роста с округлыми пузырьками разного размера (рис. 3б, д, з), тогда как в контроле они встречались реже (рис. 3г, н), а в некоторых зонах уже формировались слабые синаптические контакты (рис. 3к, н). В цитоплазме нейронов животных группы ПГ отмечались митохондрии с беспорядочными кристами (рис. 3о), отсутствие дендритных трубочек и незрелые синаптические терминалы без синаптических пузырьков, хотя в области контактов наблюдалось утолщение мембран (рис. 3а). У контрольных животных в этот период присутствовали зрелые синаптические структуры.

Введение животным мелатонина (группа ПГМ) повлияло на структурную организацию нейропиля, по сравнению с группой ПГ уменьшилось межклеточное пространство и количество конусов роста (рис. 3в, е, и, м, п). У большинства дендритов визуализировались дендритные трубочки, а в некоторых случаях – боковые отростки и шипики (рис. 3е), что соответствовало данным контрольной группы (рис. 3г), было отмечено созревание митохондрий (рис. 3 в, е, и, м, п; рис. 4а). Однако в группе ПГМ, как и в группе ПГ, сохранялись отдельные патологические изменения: гиперхроматоз нейронов (рис. 4б, в) и микротромбы в сосудах (рис. 4д, е), отсутствовавшие в контроле (рис. 4г).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гипоксия снижает активность АТФаз, что ведет к деполяризации мембран и повышению цитозольного уровня Ca^{2+} . Рост внутриклеточного Ca^{2+} , вызванный его выходом из митохондрий и эндоплазматического ретикулума, а также активацией потенциал-зависимых каналов, инициирует апоптоз и нейрональный некроз [31]. Избыток Ca^{2+} также способствует накоплению глутамата, который через NMDA-рецепторы дополнительно усиливает ток Ca^{2+} внутрь клетки, создавая порочный круг, усугубляющий повреждение нейронов [4, 32].

Молекулярные механизмы гипоксического повреждения непосредственно отражаются в структурных изменениях развивающегося мозга. Как было показано в наших предыдущих работах, пренатальная гипоксия на E14 нарушает развитие ЦНС у крыс, вызывая отставание созревания ткани в сенсомоторной коре, которое проявлялось в наличии многочисленных конусов роста вблизи нейронов, частоте встречаемости недифференцированных нейронов с овальными ядрами и незрелыми органоидами, а также в преобладании десмосомальных контактов в нейропиле [33]. В настоящем исследовании аналогичная картина задержки формирования нервной ткани была выявлена в дорсальном гиппокампе.

Учитывая наблюдаемые структурные нарушения ткани головного мозга, представляется важной оценка функциональных последствий гипоксии, особенно со стороны гиппокампа, который играет ключевую роль в процессах обучения и памяти [34–36], а также регулирует эмоциональное поведение, что подтверждается вариабельностью его структуры и электрофизиологических параметров у крыс с разной эмоциональностью [37, 38] и вовлеченностью в реакции страха

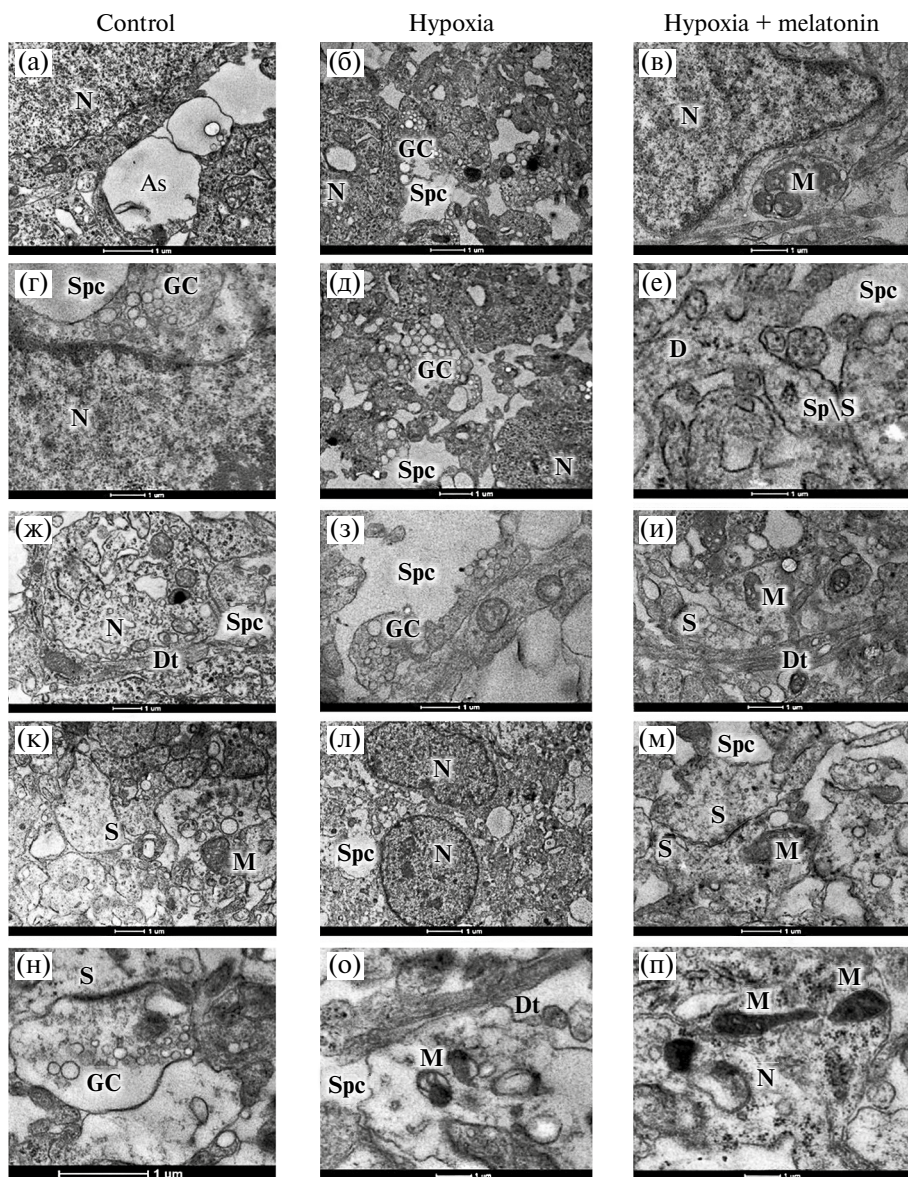


Рис. 3. Электронные микрофотографии дорсального гиппокампа 6-суточных крыс из групп контроля (а, г, ж, к, н), пренатальной гипоксии (б, д, з, л, о) и пренатальной гипоксии с мелатонином (в, е, и, м, п). Обозначения: N – нейрон, As – отросток астроцитарной глии, Spc – межклеточное пространство, GC – конусы роста, M – митохондрии, D – дендрит, Dt – дендритные трубочки, Sp – дендритные шипики, S – синаптические контакты

Fig. 3. Transmission electron micrographs of the dorsal hippocampus of 6-day-old rats from the control group (а, г, ж, к, н), prenatal hypoxia (б, д, з, л, о), and prenatal hypoxia with melatonin (в, е, и, м, п). Designations: N – neuron, As – astrocytic glial process, Spc – intercellular space, GC – growth cones, M – mitochondria, D – dendrite, Dt – dendritic tubules, Sp – dendritic spines, S – synaptic contacts

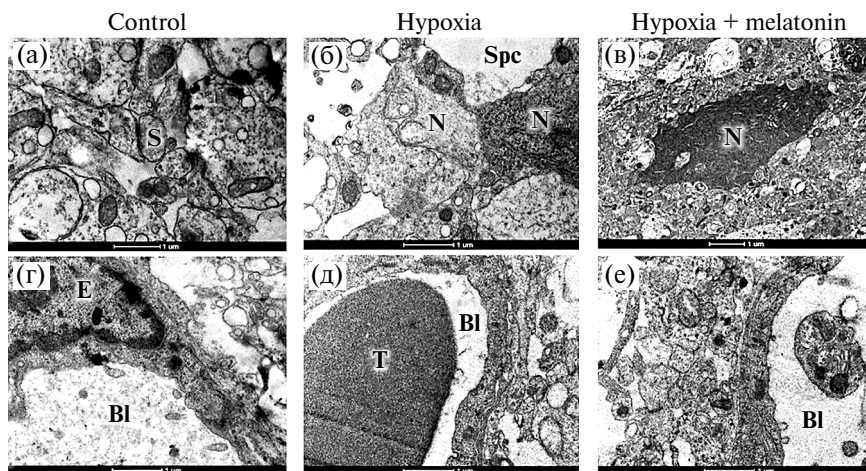


Рис. 4. Электронные микрофотографии дорсального гиппокампа 6-суточных крыс из групп контроля (а, г), пренатальной гипоксии на (б, д) и пренатальной гипоксии с мелатонином (в, е). Обозначения: N – нейрон, Spc – межклеточное пространство, M – митохондрии, S – синаптические контакты, E – эндотелиальная клетка, Bl – кровеносные сосуды, T – микротромб

Fig. 4. Transmission electron micrographs of the dorsal hippocampus of 6-day-old rats from the control group (a, g), prenatal hypoxia (б, д), and prenatal hypoxia with melatonin (в, е). Designations: N – neuron, Spc – intercellular space, M – mitochondria, S – synaptic contacts, E – endothelial cell, Bl – blood vessels, T – microthrombus

и тревоги [39–42]. Для оценки эмоциональности в экспериментальной практике применяется тест шипковой каталепсии, рассматриваемый как продромальный признак повышенной судорожной готовности и возбудимости нервной системы [30]. Этот рефлекс характерен для раннего постнатального периода и редко встречается у животных в более позднем возрасте [43, 44], вероятно, поэтому в нашем эксперименте на P20 и P30 классическая иммобилизация не наблюдалась. Вместо этого была выявлена четкая корреляция между двигательной активностью и локализацией, поэтому объективным параметром анализа была выбрана продолжительность вокализации.

Важно отметить, что ранее у крыс, перенесших пренатальное гипоксическое воздействие, были обнаружены изменения функции метаболитных и NMDA-рецепторов в области CA1 гиппокампа [45, 46] и повышение активности системы захвата глутамата [47]. Кроме того, у трехнедельных самцов крыс наблюдалась повышенная возбудимость нейронов CA1 гиппокампа [13], вызванная пренатальной гипоксией, что в сочетании с повышенной судорожной готовностью у этих животных [13] подтверждает валидность теста на шипковую каталепсию для выявления повышенной возбудимости нервной системы [30].

Учитывая выявленные патологические изменения поведенческого и структурного характера, особую значимость приобретает разработка терапевтических подходов, направленных на коррекцию негативных последствий пренатальной гипоксии. Обладая доказанным нейропротекторным потенциалом, включающим антиоксидантный, противовоспалительный и антиапоптотический эффекты [17, 18, 20], мелатонин был использован и введен беременным самкам для

проверки гипотезы о возможности коррекции последствий пренатальной гипоксии у потомства. В результате его применения, начатого через двое суток после гипоксического воздействия, было показано нормализующее влияние на эмоциональное поведение, выражающееся в снижении продолжительности вокализации до контрольного уровня. Ультраструктурная организация дорсального гиппокампа свидетельствует об отсутствии выраженных нарушений процессов созревания нервной ткани, что приближает все эти показатели к уровню контрольной группы. Однако наблюдаются некоторые патологические изменения нейронов и кровеносных сосудов. Указанные эффекты, вероятно, обусловлены комплексом механизмов, среди которых – способность мелатонина снижать уровень окислительного повреждения липидов, ДНК и митохондрий в мозге плода [48, 49], а также повышать экспрессию антиапоптотических генов группы Bcl-2, что обеспечивает защиту от перекисного окисления липидов и гибели клеток [24, 50–52]. Таким образом, полученные данные о частичной коррекции последствий пренатальной гипоксии согласуются с представлениями о ключевой роли мелатонина в развитии нервной системы [21, 22] и подтверждают перспективность его клинического применения для профилактики и терапии пренатальной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int. J. Pediatr.* 2010. 401323. <https://doi.org/10.1155/2010/401323>
2. Giussani D.A. The fetal brain-sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol.* 2016. Vol. 594. Pp. 1215–1230. <https://doi.org/10.1113/JP271099>
3. Kingdom J.C.P., Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta.* 1997. Vol. 18. Pp. 613–621. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(97\)90000-X](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(97)90000-X)
4. Silvestro S., Calcaterra V., Pelizzo G. et al. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: insights from animal models to clinical evidences. *Antioxidants.* 2020. Vol. 9. 414. <https://doi.org/10.3390/antiox9050414>
5. Fisher J.J., Bartho L.A., Perkins A.V. et al. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020. Vol. 47. Pp. 176–184. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13172>
6. Giussani D.A., Phillips P.S., Anstee S. et al. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr. Res.* 2001. Vol. 49. Pp. 490–494. <https://doi.org/10.1203/00006450-200104000-00009>
7. Gaccioli F., Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7. 40. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00040>
8. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia–ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40. Pp. 388–397. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040>
9. Perrone S., Tataranno L.M., Stazzoni G., Ramenghi L., Buonocore G. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period. *J. Matern. Neonatal Med.* 2015. Vol. 28. Pp. 2291–2295. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.796170>

10. Golan M.H., Mane R., Molczadzki G. et al. Impaired migration signaling in the hippocampus following prenatal hypoxia. *Neuropharmacology*. 2009. Vol. 57. Pp. 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.028>
11. Herlenius E., Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum. Dev.* 2001. Vol. 65. Pp. 21–37. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00189-X](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00189-X)
12. Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L. et al. Prenatal hypoxia in different periods of embryogenesis differentially affects cell migration, neuronal plasticity, and rat behavior in postnatal ontogenesis. *Front. Neurosci.* 2016. Vol. 10. 126. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00126>
13. Amakhin D.V., Soboleva E.B., Postnikova T.Y. et al. Maternal hypoxia increases the excitability of neurons in the entorhinal cortex and dorsal hippocampus of rat offspring. *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16. 867120. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.867120>
14. Gonzalez-Rodriguez P.J., Xiong F., Li Y. et al. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic–ischemic brain injury in neonatal rats: role of glucocorticoid receptors. *Neurobiol. Dis.* 2014. Vol. 65. Pp. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.020>
15. Sab I., Ferraz M., Amaral T. et al. Prenatal hypoxia, habituation memory and oxidative stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 107. Pp. 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.04.004>
16. Louzoun-Kaplan V., Zuckerman M., Perez-Polo J.R. et al. Prenatal hypoxia down-regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO₄. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008. Vol. 26. Pp. 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.09.002>
17. Hardeland R., Cardinali D.P., Brown G.M. et al. Melatonin and brain inflammation. *Prog. Neurobiol.* 2015. Vol. 127–128. Pp. 46–63. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.001>
18. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution’s best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. Vol. 74. Pp. 3863–3881. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
19. Okatani Y., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J. Pineal Res.* 2001. Vol. 31. Pp. 173–178. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310212.x>
20. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* 2015. Vol. 59. Pp. 403–419. <https://doi.org/10.1111/jpi.12267>
21. Sagrillo-Fagundes L., Maria Assunção Salustiano E., Wong Yen P. et al. Melatonin in pregnancy: effects on brain development and CNS programming disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. No. 8. Pp. 978–986. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>
22. Евсюкова И.И. Роль мелатонина в пренатальном онтогенезе. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2021. Т. 57. № 1. С. 33–43. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010022>

23. Tain Y-L., Huang L-T., Hsu C-N. Developmental programming of adult disease: reprogramming by melatonin? *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. 426. <https://doi.org/10.3390/ijms18020426>
24. Miller S.L., Yan E.B., Castillo-Meléndez M. et al. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. *Dev. Neurosci.* 2005. Vol. 27. Pp. 200–210. <https://doi.org/10.1159/000085993>
25. Cardinali D.P. An assessment of melatonin's therapeutic value in the hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. *Front. Synaptic Neurosci.* 2019. Vol. 11. 34. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2019.00034>
26. Aljunaidy M.M., Morton J.S., Kirschenman R. et al. Maternal treatment with a placental-targeted antioxidant (MitoQ) impacts offspring cardiovascular function in a rat model of prenatal hypoxia. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 134. Pp. 332–342. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.006>
27. Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Роль мелатонина в морфофункциональном развитии мозга в раннем онтогенезе. *Нейрохимия.* 2019. Т. 36. № 3. С. 208–217. <https://doi.org/10.1134/S102781331903003>
28. Kevin R.C., Wood K.E., Stuart J. et al. Acute and residual effects in adolescent rats resulting from exposure to the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and AB-FUBINACA. *J. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 31. Pp. 757–769. <https://doi.org/10.1177/0269881116684336>
29. Павлова И.В., Зайченко М.И., Мержанова Г.Х. и др. У высокоимпульсивных крыс реакция условно-рефлекторного страха выражена слабее, чем у низкоимпульсивных животных. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2019. Т. 69. № 3. С. 493–504. <https://doi.org/10.1134/S0044467719030080>
30. Алехина Т.А., Плеканчук В.С., Осадчук Л.В. Продромальные характеристики эпилепсии у крыс с маятниковобразными движениями. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021. Т. 57. № 3. С. 240–249. <https://doi.org/10.31857/S0044452921030025>
31. Wang H., Joseph J.A. Mechanisms of hydrogen peroxide-induced calcium dysregulation in PC12 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2000. Vol. 28. Pp. 1222–1231. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00241-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00241-0)
32. Gallin W.J., Greenberg M.E. Calcium regulation of gene expression in neurons: the mode of entry matters. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995. Vol. 5. Pp. 367–374. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80050-6](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80050-6)
33. Tumanova N.L., Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M. et al. Ultrastructural alterations in the sensorimotor cortex upon delayed development of motor behavior in early ontogenesis of rats exposed to prenatal hypoxia. *Cell Tissue Biol.* 2018. Vol. 12. Pp. 419–425. <https://doi.org/10.1134/S1990519X18050097>
34. Squire L.R. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.* 1992. Vol. 99. No. 2. Pp. 195–231. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.2.195>
35. Lisman J., Buzsáki G., Eichenbaum H. et al. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat. Neurosci.* 2017. Vol. 20. Pp. 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>

36. Donato F., Alberini C.M., Amso D. et al. The ontogeny of hippocampus-dependent memories. *J. Neurosci.* 2021. Vol. 41. Pp. 920–926.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1651-20.2020>
37. Widman A.J., Cohen J.L., McCoy C.R. et al. Rats bred for high anxiety exhibit distinct fear-related coping behavior, hippocampal physiology, and synaptic plasticity-related gene expression. *Hippocampus.* 2019. Vol. 29. Pp. 939–956.
<https://doi.org/10.1002/hipo.23092>
38. Clinton S.M., Shupe E.A., Glover M.E. et al. Modeling heritability of temperamental differences, stress reactivity, and risk for anxiety and depression: relevance to research domain criteria (RDoC). *Eur. J. Neurosci.* 2022. Vol. 55. Pp. 2076–2107.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15158>
39. Bannerman D.M., Rawlins J.N.P., McHugh S.B. et al. Regional dissociations within the hippocampus – memory and anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004. Vol. 28. Pp. 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004>
40. Bertoglio L.J., Joca S.R.L., Guimarães F.S. Further evidence that anxiety and memory are regionally dissociated within the hippocampus. *Behav. Brain Res.* 2006. Vol. 175. Pp. 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.021>
41. Engin E., Smith K.S., Gao Y. et al. Modulation of anxiety and fear via distinct intrahippocampal circuits. *eLife.* 2016. 5. e14120. <https://doi.org/10.7554/eLife.14120>
42. Ghasemi M., Navidhamidi M., Rezaei F. et al. Anxiety and hippocampal neuronal activity: relationship and potential mechanisms. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2022. Vol. 22. Pp. 431–449. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00973-y>
43. Prestrude A.M. Some phylogenetic comparisons of tonic immobility with special reference to habituation and fear. *Psychol. Rec.* 1977. Vol. 27. Pp. 21–39.
<https://doi.org/10.1007/BF03394431>
44. Kolpakov V.G., Barykina N.N., Alekhina T.A., Chepkasov I.L. Catalepsy in rats: its inheritance and relationship to pendulum movements and audiogenic epilepsy. *Behav. Processes.* 1985. Vol. 10. Pp. 63–76. [https://doi.org/10.1016/0376-6357\(85\)90118-4](https://doi.org/10.1016/0376-6357(85)90118-4)
45. Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S. et al. Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. Vol. 164. 107066.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107066>
46. Vetrovoy O., Stratilov V., Nimiritsky P. et al. Prenatal hypoxia induces premature aging accompanied by impaired function of the glutamatergic system in rat hippocampus. *Neurochem. Res.* 2021. Vol. 46. Pp. 550–563.
<https://doi.org/10.1007/s11064-020-03191-z>
47. Kalinina D.S., Vasilev D.S., Volnova A.B. et al. Age-dependent electrocorticogram dynamics and epileptogenic responsiveness in rats subjected to prenatal hypoxia. *Dev. Neurosci.* 2019. Vol. 41. Pp. 56–66. <https://doi.org/10.1159/000497224>
48. Watanabe K., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Maternally administered melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative mitochondrial damage in premature fetal rat brain. *J. Pineal Res.* 2004. Vol. 37. Pp. 276–280.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00167.x>

49. Ma Z., Xin Z., Di W. et al. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2017. Vol. 74. Pp. 3989–3998. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2618-6>
50. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M. et al. Melatonin inhibits oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams. *J. Pineal Res.* 2007. Vol. 43. Pp. 225–231. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00465.x>
51. Yawno T., Castillo-Melendez M., Jenkin G. et al. Mechanisms of melatonin-induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia. *Dev. Neurosci.* 2012. Vol. 34. Pp. 543–551. <https://doi.org/10.1159/000346323>
52. Huang R., Xu Y., Lu X et al. Melatonin protects inner retinal neurons of newborn mice after hypoxia-ischemia. *J. Pineal. Res.* 2021;**71**(1):e12716. <https://doi.org/10.1111/jpi.12716>

REFERENCES

1. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int. J. Pediatr.* 2010;2010:401323. <https://doi.org/10.1155/2010/401323>
2. Giussani D.A. The fetal brain-sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol.* 2016;**594**:1215–1230. <https://doi.org/10.1113/JP271099>
3. Kingdom J.C.P., Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta.* 1997;**18**:613–621. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(97\)90000-X](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(97)90000-X)
4. Silvestro S., Calcaterra V., Pelizzo G. et al. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: insights from animal models to clinical evidences. *Antioxidants.* 2020;**9**:414. <https://doi.org/10.3390/antiox9050414>
5. Fisher J.J., Bartho L.A., Perkins A.V. et al. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020;**47**:176–184. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13172>
6. Giussani D.A., Phillips P.S., Anstee S. et al. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr. Res.* 2001;**49**:490–494. <https://doi.org/10.1203/00006450-200104000-00009>
7. Gaccioli F., Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front. Physiol.* 2016;**7**:40. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00040>
8. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia–ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;**40**:388–397. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040>
9. Perrone S., Tataranno L.M., Stazzoni G., Ramenghi L., Buonocore G. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period. *J. Matern. Neonatal Med.* 2015;**28**:2291–2295. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.796170>
10. Golan M.H., Mane R., Molczadzki G. et al. Impaired migration signaling in the hippocampus following prenatal hypoxia. *Neuropharmacology.* 2009;**57**:511–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.028>

11. Herlenius E., Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum. Dev.* 2001;**65**:21–37.
[https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00189-X](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00189-X)
12. Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M., Tumanova N.L. et al. Prenatal hypoxia in different periods of embryogenesis differentially affects cell migration, neuronal plasticity, and rat behavior in postnatal ontogenesis. *Front. Neurosci.* 2016;**10**:126.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00126>
13. Amakhin D.V., Soboleva E.B., Postnikova T.Y. et al. Maternal hypoxia increases the excitability of neurons in the entorhinal cortex and dorsal hippocampus of rat offspring. *Front. Neurosci.* 2022;**16**:867120. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.867120>
14. Gonzalez-Rodriguez P.J., Xiong F., Li Y. et al. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic–ischemic brain injury in neonatal rats: role of glucocorticoid receptors. *Neurobiol. Dis.* 2014;**65**:172–179. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.020>
15. Sab I., Ferraz M., Amaral T. et al. Prenatal hypoxia, habituation memory and oxidative stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013;**107**:24–28.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.04.004>
16. Louzoun-Kaplan V., Zuckerman M., Perez-Polo J.R. et al. Prenatal hypoxia down-regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO₄. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008;**26**:77–85.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.09.002>
17. Hardeland R., Cardinali D.P., Brown G.M. et al. Melatonin and brain inflammation. *Prog. Neurobiol.* 2015;**127–128**:46–63.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.001>
18. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;**74**:3863–3881.
<https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
19. Okatani Y., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J. Pineal Res.* 2001;**31**:173–178. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310212.x>
20. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* 2015;**59**:403–419.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12267>
21. Sagrillo-Fagundes L., Maria Assunção Salustiano E., Wong Yen P. et al. Melatonin in pregnancy: effects on brain development and CNS programming disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2016;**22**(8):978–986.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>
22. Evsyukova I.I. Rol' melatonina v prenatal'nom ontogeneze [The role of melatonin in prenatal ontogenesis]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;**57**(1):33–43. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31857/S0044452921010022>
23. Tain Y-L., Huang L-T., Hsu C-N. Developmental programming of adult disease: reprogramming by melatonin? *Int. J. Mol. Sci.* 2017;**18**:426.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020426>

24. Miller S.L., Yan E.B., Castillo-Meléndez M. et al. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. *Dev. Neurosci.* 2005;**27**:200–210. <https://doi.org/10.1159/000085993>
25. Cardinali D.P. An assessment of melatonin's therapeutic value in the hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. *Front. Synaptic Neurosci.* 2019;**11**:34. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2019.00034>
26. Aljunaidy M.M., Morton J.S., Kirschenman R. et al. Maternal treatment with a placental-targeted antioxidant (MitoQ) impacts offspring cardiovascular function in a rat model of prenatal hypoxia. *Pharmacol. Res.* 2018;**134**:332–342. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.006>
27. Arutyunyan A.V., Evsyukova I.I. Rol' melatonina v morfofunktsional'nom razvitií mozga v rannem ontogeneze [The role of melatonin in the morphofunctional development of the brain in early ontogenesis]. *Neyrokhimiya = Neurochemistry.* 2019;**36**(3):208–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S102781331903003>
28. Kevin R.C., Wood K.E., Stuart J. et al. Acute and residual effects in adolescent rats resulting from exposure to the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and AB-FUBINACA. *J. Psychopharmacol.* 2017;**31**:757–769. <https://doi.org/10.1177/0269881116684336>
29. Pavlova I.V., Zaychenko M.I., Merzhanova G.Kh. et al. U vysokoimpul'sivnykh krysh reaktsiya uslovno reflektornogo strakha vyrazhena slabeye, chem u nizkoimpul'sivnykh zhivotnykh [In highly impulsive rats, the conditioned reflex fear reaction is expressed weaker than in low-impulsive animals]. *Zh. Vyssh. Nervn. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 2019;**69**(3):493–504. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0044467719030080>
30. Alekhina T.A., Plekanchuk V.S., Osadchuk L.V. Prodromal'nyye kharakteristiki epilepsii u krysh s mayatnikoobraznymi dvizheniyami [Prodromal characteristics of epilepsy in rats with pendulum-like movements]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;**57**(3):240–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044452921030025>
31. Wang H., Joseph J.A. Mechanisms of hydrogen peroxide-induced calcium dysregulation in PC12 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;**28**:1222–1231. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00241-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00241-0)
32. Gallin W.J., Greenberg M.E. Calcium regulation of gene expression in neurons: the mode of entry matters. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995;**5**:367–374. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80050-6](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80050-6)
33. Tumanova N.L., Vasilev D.S., Dubrovskaya N.M. et al. Ultrastructural alterations in the sensorimotor cortex upon delayed development of motor behavior in early ontogenesis of rats exposed to prenatal hypoxia. *Cell Tissue Biol.* 2018;**12**:419–425. <https://doi.org/10.1134/S1990519X18050097>
34. Squire L.R. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.* 1992;**99**(2):195–231. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.2.195>

35. Lisman J., Buzsáki G., Eichenbaum H. et al. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat. Neurosci.* 2017;**20**:1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
36. Donato F., Alberini C.M., Amso D. et al. The ontogeny of hippocampus-dependent memories. *J. Neurosci.* 2021;**41**:920–926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1651-20.2020>
37. Widman A.J., Cohen J.L., McCoy C.R. et al. Rats bred for high anxiety exhibit distinct fear-related coping behavior, hippocampal physiology, and synaptic plasticity-related gene expression. *Hippocampus.* 2019;**29**:939–956. <https://doi.org/10.1002/hipo.23092>
38. Clinton S.M., Shupe E.A., Glover M.E. et al. Modeling heritability of temperamental differences, stress reactivity, and risk for anxiety and depression: relevance to research domain criteria (RDoC). *Eur. J. Neurosci.* 2022;**55**:2076–2107. <https://doi.org/10.1111/ejn.15158>
39. Bannerman D.M., Rawlins J.N.P., McHugh S.B. et al. Regional dissociations within the hippocampus – memory and anxiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004;**28**:273–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004>
40. Bertoglio L.J., Joca S.R.L., Guimarães F.S. Further evidence that anxiety and memory are regionally dissociated within the hippocampus. *Behav. Brain Res.* 2006;**175**:183–188. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.021>
41. Engin E., Smith K.S., Gao Y. et al. Modulation of anxiety and fear via distinct intrahippocampal circuits. *eLife.* 2016;**5**:e14120. <https://doi.org/10.7554/eLife.14120>
42. Ghasemi M., Navidhamidi M., Rezaei F. et al. Anxiety and hippocampal neuronal activity: relationship and potential mechanisms. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2022;**22**:431–449. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00973-y>
43. Prestrude A.M. Some phylogenetic comparisons of tonic immobility with special reference to habituation and fear. *Psychol. Rec.* 1977;**27**:21–39. <https://doi.org/10.1007/BF03394431>
44. Kolpakov V.G., Barykina N.N., Alekhina T.A., Chepkasov I.L. Catalepsy in rats: its inheritance and relationship to pendulum movements and audiogenic epilepsy. *Behav. Processes.* 1985;**10**:63–76. [https://doi.org/10.1016/0376-6357\(85\)90118-4](https://doi.org/10.1016/0376-6357(85)90118-4)
45. Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S. et al. Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019;**164**:107066. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107066>
46. Vetrovoy O., Stratilov V., Nimiritsky P. et al. Prenatal hypoxia induces premature aging accompanied by impaired function of the glutamatergic system in rat hippocampus. *Neurochem. Res.* 2021;**46**:550–563. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03191-z>
47. Kalinina D.S., Vasilev D.S., Volnova A.B. et al. Age-dependent electrocorticogram dynamics and epileptogenic responsiveness in rats subjected to prenatal hypoxia. *Dev. Neurosci.* 2019;**41**:56–66. <https://doi.org/10.1159/000497224>

48. Watanabe K., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Maternally administered melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative mitochondrial damage in premature fetal rat brain. *J. Pineal Res.* 2004;**37**:276–280.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00167.x>
49. Ma Z., Xin Z., Di W. et al. Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2017;**74**:3989–3998.
<https://doi.org/10.1007/s00018-017-2618-6>
50. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M. et al. Melatonin inhibits oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams. *J. Pineal Res.* 2007;**43**:225–231.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00465.x>
51. Yawno T., Castillo-Melendez M., Jenkin G. et al. Mechanisms of melatonin-induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia. *Dev. Neurosci.* 2012;**34**:543–551. <https://doi.org/10.1159/000346323>
52. Huang R., Xu Y., Lu X. et al. Melatonin protects inner retinal neurons of newborn mice after hypoxia-ischemia. *J. Pineal Res.* 2021;**71**(1):e12716.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12716>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук; зав. лабораторией сравнительной физиологии и патологии центральной нервной системы, ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: dvasilyev@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0601-2358>

Дубровская Надежда Михайловна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., лаборатория сравнительной физиологии и патологии центральной нервной системы, ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: ndub@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4414-6883>

Туманова Наталья Леонидовна – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория сравнительной физиологии и патологии центральной нервной системы, ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: tuman-1946@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9895-7892>

Алексеева Ольга Сергеевна – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., лаборатория «Клеточные механизмы гомеостаза крови», ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: osa72@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5688-347X>

Поступила в редакцию 15.12.2025
После доработки 30.01.2026
Принята к публикации 16.02.2026

ABOUT THE AUTHORS

Vasilev, Dmitrii S. – Cand. Sc. (Biology); Head of the Laboratory for Comparative Physiology and Pathology of the Central Nervous System, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: dvasilyev@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0601-2358>

Dubrovskaya, Nadezhda M. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Laboratory for Comparative Physiology and Pathology of the Central Nervous System, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ndub@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4414-6883>

Tumanova, Natalia L. – Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory for Comparative Physiology and Pathology of the Central Nervous System, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: tuman-1946@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9895-7892>

Alekseeva, Olga S. – Cand. Sc. (Biology); Head Scientist Researcher, Laboratory for Cellular Mechanisms of Blood Homeostasis, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: osa72@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5688-347X>

Received December 15, 2025

Revised January 30, 2026

Accepted February 16, 2026