



УДК 612.648 + 612.65 + 615.214

EDN BSRXJG

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-79-90>

Гипоксия и флуоксетин у новорожденных самок крыс повышают производительность пространственной долговременной памяти и реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы во взрослом возрасте

И. П. Буткевич^{✉1}, В. А. Михайленко¹, Е. А. Вершинина¹

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

Сведения об авторах

Ирина Павловна Буткевич, SPIN-код: 9248-2288, Scopus AuthorID: 7004037979, ORCID: 0000-0002-1201-9185, e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Виктор Анатольевич Михайленко, SPIN-код: 9111-0369, Scopus AuthorID: 57215986246, ORCID: 0000-0003-4221-7702, e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Елена Андреевна Вершинина, SPIN-код: 1082-8759, Scopus AuthorID: 6701609543, ORCID: 0000-0002-8873-4409, e-mail: ver_elen@mail.ru

Для цитирования: Буткевич, И. П., Михайленко, В. А., Вершинина, Е. А. (2023) Гипоксия и флуоксетин у новорожденных самок крыс повышают производительность пространственной долговременной памяти и реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы во взрослом возрасте. *Интегративная физиология*, т. 4, № 1, с. 79–90. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-79-90> EDN BSRXJG

Получена 2 февраля 2023; прошла рецензирование 14 марта 2023; принята 23 марта 2023.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 0134-2019-0002).

Права: © И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Е. А. Вершинина (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследовано влияние острой нормобарической гипоксии с пониженной концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе и хронического введения селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина у новорожденных самок крысят на способность к пространственному обучению, производительность пространственной кратковременной и долговременной памяти и на реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) во взрослом возрасте. Обнаруженные новые данные свидетельствуют об ухудшении способности к пространственному обучению только в первый из пяти тренировочных дней. Гипоксия не изменила производительность памяти в тесте «распознавание нового объекта» и вызвала улучшение долговременной памяти в водном лабиринте Морриса, что сочеталось с более высоким содержанием кортикостерона в плазме крови после тестирования долговременной памяти. Флуоксетин не изменил показатели производительности памяти и гормонального показателя как у контрольных, так и гипоксических взрослых крыс. Флуоксетин нормализовал латентный период достижения платформы у гипоксических крыс при тестировании обучения и не снизил показатель долговременной памяти, улучшенный гипоксией. Полученные результаты позволяют предполагать, что неонатальная нормобарическая гипоксия при определенных условиях помогает улучшить память, флуоксетин оказывает протективное влияние на когнитивные способности и ГТАКС у взрослых самок крыс.

Ключевые слова: неонатальная гипоксия и флуоксетин, пространственное обучение, память, кортикостерон, взрослая крыса

Hypoxia and fluoxetine in newborn female rats increase the performance of spatial long-term memory and reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in adulthood

I. P. Butkevich^{✉1}, V. A. Mikhailenko¹, E. A. Vershinina¹

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

Authors

Irina P. Butkevich, SPIN: 9248-2288, Scopus AuthorID: 7004037979, ORCID: 0000-0002-1201-9185, e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Viktor A. Mikhailenko, SPIN: 9111-0369, Scopus AuthorID: 57215986246, ORCID: 0000-0003-4221-7702, e-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

Elena A. Vershinina, SPIN: 1082-8759, Scopus AuthorID: 6701609543, ORCID: 0000-0002-8873-4409, e-mail: ver_elen@mail.ru

For citation: Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A., Vershinina, E. A. (2023) Hypoxia and fluoxetine in newborn female rats increase the performance of spatial long-term memory and reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in adulthood. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 79–90. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-79-90> EDN BSRXJG

Received 2 February 2023; reviewed 14 March 2023; accepted 23 March 2023.

Funding: This study was supported by the Government Program of the Russian Federation 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030) (0134-2019-0002).

Copyright: © I. P. Butkevich, V. A. Mikhailenko, E. A. Vershinina (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The study investigated the effects of 1) acute normobaric hypoxia with a reduced oxygen concentration in inhaled air and 2) the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine in newborn female rat pups on spatial learning, the performance of spatial short-term and long-term memory and reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (the HPA axis) in adult rats. The newly obtained data indicate a deterioration in the ability for spatial learning only in the first out of five training days. Hypoxia did not change the performance of memory in the test “recognition of a new object” and caused an improvement in long-term memory in the Morris water maze. This was combined with a higher content of corticosterone in blood plasma after testing long-term memory. Fluoxetine did not change the performance indicators of memory or hormonal indicators in either control or hypoxic adult rats. Fluoxetine normalized the latent period of reaching the platform in hypoxic rats when testing learning, and did not reduce the indicator of long-term memory improved by hypoxia. The obtained results suggest that neonatal normobaric hypoxia under certain conditions helps improving memory, while fluoxetine has a protective effect on cognitive abilities and the HPA axis in adult female rats.

Keywords: neonatal hypoxia and fluoxetine, spatial learning, memory, corticosterone, adult rat

Введение

Гипоксия у новорожденных, связанная с недостатком кислорода, является распространенным стрессом у доношенных и недоношенных младенцев и может влиять на развитие многих физиологических систем и поведения, включая стрессорную гипоталамо-гипофизарно-адренортикальную систему (ГТАКС) и когнитивные функции (Gehrand et al. 2020; Giannopoulou et al. 2018; Lipner et al. 2023). По данным литературы, при рождении степень неврологической зрелости новорожденной крысы примерно соответствует таковой у недоношенного новорожденного ребенка на 24 неделе беременности

(Dobbing 1981). Ранее при использовании разработанной в нашей лаборатории на крысах модели недоношенной беременности, позволяющей исследовать последствия перинатальной гипоксии-энцефалопатии новорожденных, были выявлены отклонения от нормы структурно-функциональных характеристик неокортекса и гиппокампа у крыс раннего возраста (Khozhai, Otellin 2022). В настоящей работе мы используем подобную модель для исследования влияния гипоксии в новорожденном периоде у самки крысы на когнитивную сферу у взрослой особи, подобные исследования в литературе нами не были обнаружены. Свойственная головному мозгу в раннем возрасте интенсивная нейро-

пластичность определяет высокую чувствительность нейронов к стрессорным раздражителям, наряду с этим может способствовать адаптации к воздействию стресса. Существующее разнообразие форм гипоксического стресса и их экспериментальных моделей обуславливает наличие противоречивых данных по влиянию гипоксии на мозг и поведение (Millar et al. 2017; Semenov et al. 2022). В литературе внимание преимущественно уделяется перинатальной гипоксии-ишемии, которая приводит к тяжелым неврологическим и сердечно-сосудистым патологиям, к гипоксической энцефалопатии, вплоть до гибели не только в новорожденный период развития, но и в дальнейшем постнатальном онтогенезе (Duran-Sarabali et al. 2022). Важным регулятором любого стресса, включая гипоксический стресс, является ГГАС с ее глюкокортикоидными рецепторами и глюкокортикоидами, продуцируемыми в коре надпочечников в ответ на стресс. Глюкокортикоиды воздействуют на глюкокортикоидные рецепторы, которых особенно много в гиппокампе, ключевом регуляторе памяти, а также в префронтальной коре, амигдале — структурах мозга, вовлеченных в реализацию процессов обучения и памяти (Yavas et al. 2019), и изменяют таким образом их активность (Rybnikova, Nalivaeva 2021). Чрезмерная секреция глюкокортикоидов и повышенная активность глюкокортикоидных рецепторов в ответ на гипоксически-ишемический стресс нарушает нормальное развитие мозговых структур, что приводит в дальнейшем к отклонениям в нейропластичности, поведении и когнитивной сфере. Вместе с тем имеются данные, указывающие на противоположные эффекты и на другие, еще не исследованные, механизмы во влиянии другого типа гипоксии, умеренной гипоксии, не отягощенной ишемией. Продемонстрированы защитные эффекты глюкокортикоидов против гипоксического повреждения в головном мозге. Например, на грызунах показано, что введение глюкокортикоидов повышает устойчивость мозга к гипоксии (Knox-Copercion et al. 2019). Однако влияние глюкокортикоидов на адаптацию мозга к гипоксии/ишемии все еще недостаточно изучено.

Другая физиологическая система, серотонинергическая, которая так же, как и ГГАС, чувствительна к неонатальной гипоксии и может повреждаться ею, участвует в адаптации к гипоксическому стрессу. Обе системы вовлечены в регуляцию функции гиппокампа благодаря наличию в нем глюкокортикоидных и серотонинергических рецепторов (Bombardi et al. 2021; Carneiro et al. 2022). Гиппокамп является

ключевой структурой в формировании памяти (Vorhees, Williams 2014), поэтому серотонинергической иннервации гиппокампа уделяется большое внимание. Важно, что серотонин (5-НТ) в раннем развитии, как трофический фактор, играет определяющую роль в формировании серотонинергической и других систем, регулируя процессы нейрогенеза, синаптогенеза (Azmitia 2001). 5-НТ выполняет важную роль в развитии и регуляции ГГАС, поэтому изменение в уровне 5-НТ в критический период развития может привести в дальнейшем к отклонению когнитивной и ГГАС функций, как и многих других нейробиологических систем (Brummelte et al. 2017). Увеличение уровня 5-НТ способствует нормализации, поэтому серотонинергическую систему можно использовать в качестве мишени для фармакологических препаратов. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина антидепрессант флуоксетин применяется в клинике для лечения депрессии у беременных, хотя имеются разногласия в вопросе о влиянии флуоксетина на развивающийся мозг (Edinoff et al. 2021; Ramsteijn et al. 2020; Rotem-Kohavi, Oberlander 2017). Действие флуоксетина заключается в блокаде транспортера 5-НТ, что приводит к накоплению биологического агента в синаптической щели и межклеточном пространстве. Экспериментальные и клинические данные о долговременном влиянии гипоксии, как и перинатального влияния флуоксетина, противоречивы, получены в основном на особях мужского пола, точный механизм их действия на когнитивные функции и ГГАС остается неясным, что требует дальнейших исследований с включением особей женского пола. Современный терапевтический подход к лечению последствий перинатальной гипоксии все еще ограничен.

Цель исследования состояла в изучении влияния острой умеренной нормобарической гипоксии и хронического введения флуоксетина в неонатальный период развития на способность к пространственному обучению, производительность памяти и реактивность ГГАС у взрослых самок крыс.

Материалы и методы

Взрослые самцы и самки крыс линии Вистар были получены из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН

(№02/09 от «09» февраля 2022 г.); работу проводили в соответствии с международными принципами биомедицинских исследований с использованием животных (CIOMS, Женева, 1985). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и световом режиме 12:12 ч. После адаптации к условиям лабораторного вивария у крыс было получено потомство. На второй день жизни самки крысят были подвергнуты воздействию одноразовой умеренной нормобарической гипоксии (содержание кислорода в газовой смеси — 7,6–7,8%, углекислого газа — 0,15–0,21%, азота — 91,8% при температуре 35–36°C) в течение 60 минут, контрольные самки находились в подобных условиях без воздействия гипоксии.

Сразу после гипоксического воздействия экспериментальных и контрольных крысят подвергали ежедневно введению флуоксетина (10 мг/кг, 5 мкл в холку) или физиологического раствора в течение двух недель. Все животные были подразделены на группы: первая экспериментальная (гипоксическая) группа, крысы, подвергнутые гипоксии и сразу после гипоксии получавшие введение в холку физиологического раствора; вторая контрольная группа, крысы, не подвергнутые гипоксии и получавшие введение в холку физиологического раствора; третья экспериментальная (гипоксическая) группа, крысы, подвергнутые гипоксии и сразу после гипоксии получавшие введение в холку ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина; четвертая контрольная группа, крысы, не подвергнутые гипоксии и получавшие введение в холку флуоксетина. Каждая группа состояла из 8–10 крысят. Животные оставались в гнезде со своими матерями до 30-дневного возраста, затем разнополых особей рассаживали в разные клетки. В работе использовали только самок.

У 90-дневных крыс, предварительно адаптированных к обстановке эксперимента, начинали исследование производительности памяти в тесте «распознавание нового объекта», основанном на естественном для грызунов предпочтении новизны (Cohen, Stackman 2015). Крысу помещали в камеру (50 x 50 см), ограниченную стенками из оргстекла, в центре которой были размещены два объекта (светлые пластмассовые кубики), для ознакомления в течение пяти минут. Регистрировали время исследования каждого объекта (с). Затем крыс перемещали в домашнюю клетку на 10 мин. За это время левый объект заменяли новым незнакомым ранее предметом, выполненным из темного пластика, округлой формы, правый объект

оставляли неизменным. Животных помещали обратно в установку для исследования нового и знакомого объектов и регистрировали время, в течение которого крыса уделяла внимание каждому из них. Для оценки продуктивности памяти использовали коэффициент распознавания (Кр) — разницу между временем исследования нового и знакомого объектов по отношению к суммарному времени их исследования. Чем меньше Кр, тем хуже память распознавания.

Кр = Время (Объект Новый) – Время (Объект Знакомый) / Время (Объект Новый) + Время (Объект Знакомый).

Через трое суток отдыха в домашней клетке у животных начинали тестирование способности к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса (Morris 1981), которое продолжалось пять дней. Бассейн с водой (диаметр 120 см, высота 72 см, температура воды 22–24°C) визуально был разделен на четыре равных квадранта (север С, юг Ю, восток В, запад З). На дне бассейна находилась металлическая платформа, поверхность которой была на два см ниже уровня воды, окрашенной мелом. В первую попытку крысу помещали всегда в СЗ квадрант, следующую попытку — в ЗЮ квадрант и так далее. Крыса должна была найти платформу для спасения. Если она не находила ее за 60 с, то латентный период (ЛП) достижения платформы принимали за 60 с, а крысу помещали на платформу на 20 с, во время которых она могла сориентироваться в пространстве. Затем следовал 15-секундный период покоя в сухой клетке, что вместе представляло первую попытку. Каждый день крыса имела две пробы по четыре попытки в каждой пробе, с перерывом между пробами в четыре мин для отдыха. В каждой попытке регистрировали ЛП достижения крысой платформы.

Кратковременную память регистрировали без платформы на пятый день после первой пробы, а через 96 ч после кратковременной памяти — долговременную память, для чего крысу на 60 с помещали в бассейн и регистрировали ЛП достижения целевого квадранта, места, где находилась платформа в период обучения, а также время пребывания в целевом квадранте. С помощью вебкамеры и специальной компьютерной программы регистрировали траекторию движения крысы (с).

После тестирования долговременной памяти у крыс декапитацией собирали образцы крови для дальнейшего определения содержания кортикостерона в плазме крови, которую хранили при температуре –20°C. Кортикостерон

определяли в двух экземплярах методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов («Хема-Medica Со» Cat №: K210R; Россия) с помощью спектрофотометрической пластины (Spectrostar NANO, BMG Labtech, Германия).

Данные представлены как $M \pm SE$. После проверки гипотезы об отклонении распределения данных от нормального с использованием критерия Колмогорова-Смирнова применяли разные модели дисперсионного анализа как смешанного, Mixed ANOVA, так и дисперсионного анализа для независимых переменных ANOVA, с последующими апостериорными поправками по Бонферрони. Статистические решения принимались на 5%-м уровне значимости. Анализ данных проводили на основе программного комплекса SPSS 20.

Результаты исследования

Смешанный дисперсионный анализ ANOVA был использован для данных, полученных в тесте «распознавание нового объекта»; зависимые переменные — новый и старый объекты, факторы: условие (контроль, гипоксия),

воздействие (физиологический раствор, флуоксетин). Главные эффекты дали значимое влияние для нового/старого объекта $F(1,31) = 144,8$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,824$, а также для взаимодействия факторов новый объект, условие и воздействие $F(1,31) = 5,56$, $p = 0,025$, $\eta^2 = 0,152$ и для взаимодействия условие и воздействие $F(1,31) = 8,49$, $p = 0,007$, $\eta^2 = 0,215$. Последующий апостериорный анализ с поправкой по Бонферрони показал, что в тесте «Распознавание нового объекта» у самок во всех исследованных группах время исследования «нового» объекта было значимо выше, чем «знакомого» объекта ($p < 0,001$) (рис. 1А).

Время исследования знакомого объекта у контрольных самок было значимо выше, чем у самок, подвергнутых гипоксии ($p = 0,016$), аналогичная закономерность выявлена во времени исследования нового объекта ($p < 0,001$). Различия между временем исследования между контрольными крысами и крысами всех остальных групп были также значимы ($p < 0,05 - p < 0,01$), как знакомого, так и незнакомого объектов (рис. 1А). Коэффициент распознавания статистически значимо не различался между группами (рис. 1В).

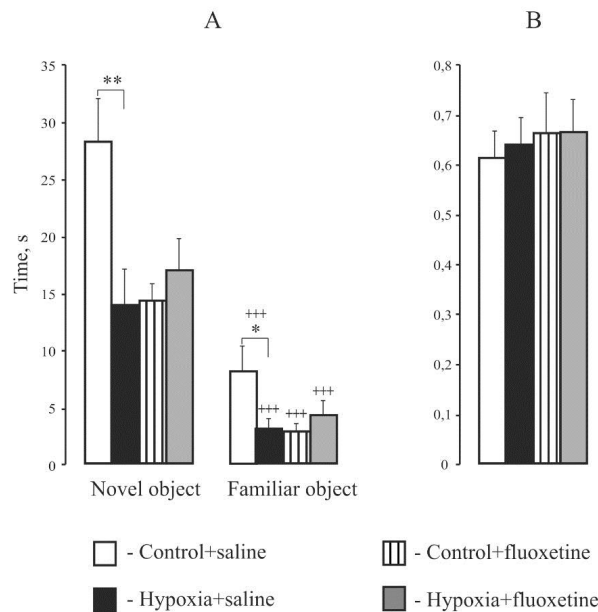


Рис. 1. Исследование производительности памяти в тесте «распознавание нового объекта» у взрослых самок крыс, подвергнутых воздействию гипоксии, флуоксетина и физиологического раствора в неонатальный период развития. Ордината: время для нового или знакомого объекта (с). (А): новый и знакомый объекты, (В): коэффициент распознавания. Уровень значимости: +++ — $p < 0,001$, время исследования «нового» объекта vs «знакомого» объекта; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, контроль + физиологический раствор vs гипоксия + физиологический раствор. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка

Fig. 1. The study of memory performance in the test “recognition of a novel object” in adult female rats exposed to hypoxia, fluoxetine and saline in the neonatal period of development. Ordinate: exploration time of a novel or a familiar object. (A): novel and familiar objects, (B): recognition coefficient.

The level of significance: +++— $p < 0.001$, exploration time of novel vs. familiar object; *— $p < 0.05$, **— $p < 0.01$, control + saline vs. hypoxia + saline. The data are presented as Mean \pm SEM

При исследовании способности к пространственному обучению смешанный дисперсионный анализ ANOVA, факторы: условие (контроль, гипоксия), воздействие (физиологический раствор, флуоксетин), динамика (1, 2, 3, 4, 5 день) для первой пробы и (1, 2, 3, 4 день) для второй пробы показал, что главные эффекты дали значимое влияние динамики $F(4,28) = 73,83, p < 0,001, \eta^2 = 0,913$ и взаимодействия динамики и условия $F(4,28) = 3,4, p = 0,022, \eta^2 = 0,327$, а также динамики и воздействия $F(4,28) = 3,2, p = 0,028, \eta^2 = 0,313$ для первой пробы. Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что главные эффекты дали значимое влияние условия $F(1,31) = 4,72, p = 0,038, \eta^2 = 0,132$ и воздействия $F(1,31) = 8,79, p = 0,006, \eta^2 = 0,221$, а также взаимодействия условия и воздействия $F(1,31) = 6,65, p = 0,015, \eta^2 = 0,177$ для первой пробы и первой попытки. Первый день тренировки в процессе пространственного обучения в тесте Морриса принято рассматривать как самый объективный

показатель для пространственного обучения (Vorhees, Williams 2014). Апостериорный анализ с поправкой по Бонферрони показал, что в первый день обучения гипоксия увеличила время достижения платформы (латентный период, ЛП) в первой пробе у взрослых крыс ($p = 0,007$) (рис. 2А, В) по сравнению с контрольными животными.

Неонатальное хроническое введение флуоксетина животным, подвергнутым в период новорожденности воздействию гипоксии, уменьшило данный показатель ($p = 0,005$), то есть флуоксетин восстановил ЛП до контрольного уровня (рис. 1А, В).

При тестировании памяти смешанный дисперсионный анализ ANOVA (факторы: память (кратковременная и долговременная), условие (контроль, гипоксия), воздействие (физиологический раствор, флуоксетин)) обнаружил, что главные эффекты дали значимое влияние для памяти $F(1,31) = 14,98, p = 0,001, \eta^2 = 0,326$

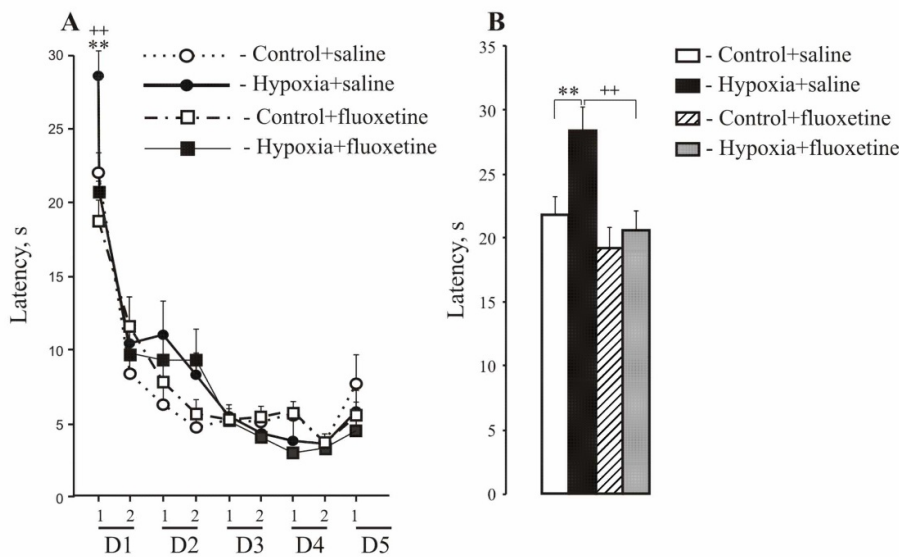


Рис. 2. Латентный период достижения платформы в водном лабиринте Морриса в первую пробу в течение пяти тренировочных дней и вторую пробу в течение четырех тренировочных дней пространственного обучения у взрослых крыс, подвергнутых воздействию гипоксии, флуоксетина и физиологического раствора в неонатальный период развития (А). Абсцисса: пробы (1, 2), пять тренировочных дней (D1-D5). Ордината: время достижения платформы (латентный период, ЛП) (с). (В): график иллюстрирует результаты статистического анализа в первый тренировочный день в пробе 1. ** — $p < 0,01$, контроль + физиологический раствор vs гипоксия + физиологический раствор; ++ — $p < 0,01$, гипоксия + физиологический раствор vs гипоксия + флуоксетин. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка

Fig. 2. The latency of reaching the platform in the Morris water maze in the first trial during five training days and the second trial during four training days of spatial learning in adult rats exposed to hypoxia, fluoxetine and saline in the neonatal period of development (A). Abscissa: trials (1, 2), five training days (D1-D5). Ordinate: the time of reaching the platform (s). (B): the results of statistical analysis on the first training day in trial 1. **— $p < 0.01$, control + saline vs hypoxia + saline; ++— $p < 0.01$, hypoxia + saline vs hypoxia + fluoxetine. The data are presented as Mean \pm SEM

и условия $F(1,31) = 11,02$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,262$. При тестировании кратковременной памяти апостериорный анализ с поправкой по Бонферрони показал отсутствие значимого различия между временем пребывания в целевом квадранте у гипоксических и контрольных крыс. Флуоксетин увеличил производительность памяти у гипоксических крыс ($p = 0,017$), но не изменил у контрольных животных (рис. 3А). При тестировании долговременной памяти гипоксия увеличила время пребывания в целевом квадранте по сравнению с контролем ($p = 0,044$), то есть улучшила производительность долговременной памяти (рис. 3В). Неонатальное хроническое введение флуоксетина не изменило этот показатель памяти как у контрольных крыс, так и у крыс с воздействием гипоксии (рис. 3В). Различия между производительностью кратковременной и долговременной память обнаружены у гипоксических крыс с введением

флуоксетина ($p = 0,007$) (рис. 3А, В), а у контрольных крыс — на уровне тенденции ($p = 0,054$).

Таким образом, у взрослых крыс, подвергнутых умеренной нормобарической гипоксии и введению физиологического раствора в новорожденном периоде в течение 14 дней, увеличилась производительность долговременной памяти по сравнению с контрольным значением. Введение флуоксетина не оказало вредного влияния на когнитивные способности как у контрольных, так и у животных, подвергнутых гипоксии в новорожденном возрасте.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (факторы: условие (контроль, гипоксия), воздействие (физиологический раствор, флуоксетин)) показал, что главные эффекты дали значимое влияние условия: $F(1,31) = 10,97$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,261$. Апостериорный анализ с поправкой по Бонферрони показал, что гипоксия увеличила содержание кортикостерона

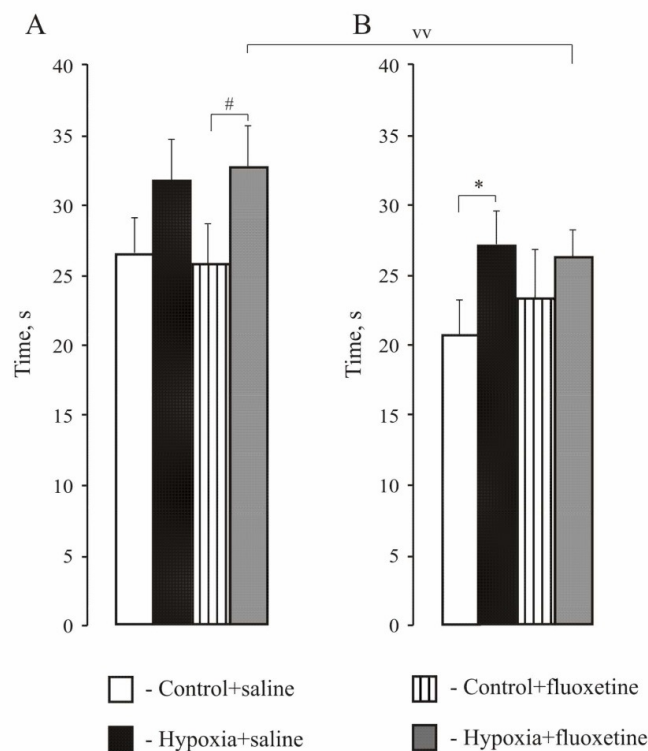


Рис. 3. Кратковременная (А) и долговременная (В) память в водном лабиринте Морриса у взрослых крыс, подвергнутых воздействию гипоксии, флуоксетина и физиологического раствора в неонатальный период развития. Ордината: время, проведенное в целевом квадранте (с). * — $p < 0,05$, контроль + физиологический раствор vs гипоксия + физиологический раствор; # — $p < 0,05$, контроль + флуоксетин vs гипоксия + флуоксетин; ^{vv} — $p < 0,01$, кратковременная vs долговременная память. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка

Fig. 3. Short-term (A) and long-term (B) memory in the Morris water maze in adult rats exposed to hypoxia, fluoxetine and saline in the neonatal period of development. Ordinate: the time spent in the target quadrant (s). *— $p < 0.05$, control + saline vs hypoxia + saline; #— $p < 0.05$ control + fluoxetine vs hypoxia + fluoxetine, ^{vv}— $p < 0.01$ short-term vs. long-term memory. The data are presented as Mean \pm SEM

по сравнению с контрольным значением ($p = 0,028$). Неонатальное хроническое введение флуоксетина не изменило уровень гормона как у контрольных крыс, так и повышенный уровень гормона у крыс с гипоксией, значение кортикостерона у крыс с гипоксией и флуоксетином было выше, чем у контрольных крыс с введением данного препарата ($p = 0,024$) (табл. 1).

Обсуждение

При исследовании влияния неонатальной нормобарической гипоксии с пониженной концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе, вызывающей дефицит кислорода у крысят, на способность к пространственному обучению, производительность пространственной кратковременной и долговременной памяти и содержание кортикостерона в плазме крови в ответ на тестирование долговременной памяти у взрослых самок крыс обнаружены следующие изменения по сравнению с контрольными значениями. Ухудшение способности к пространственному обучению наблюдалось только в первый день тренировки, самый объективный показатель при оценке пространственного обучения (Vorhees, Williams 2014). Гипоксия не вызывала дефицит кратковременной памяти и даже улучшила производительность долговременной памяти. Результаты, полученные в тесте «распознавание нового объекта» и водном лабиринте Морриса, подтверждают вывод

об отсутствии неблагоприятного влияния гипоксии на производительность памяти. Повышенная производительность долговременной памяти сочеталась с более высокой реактивностью ГГКС в ответ на тестирование долговременной памяти. Хроническое введение флуоксетина неонатальным крысятам не изменило показатели производительности обоих типов памяти и гормонального показателя как у контрольных, так и гипоксических взрослых крыс. При ухудшении способности к обучению, вызванном гипоксией, флуоксетин нормализовал латентный период достижения платформы, а при улучшении производительности долговременной памяти у гипоксических крыс флуоксетин не снизил улучшенный показатель.

Имеющиеся немногочисленные исследования по влиянию нормобарической гипоксии обнаруживают противоречивые данные, в отличие от избытка работ по влиянию гипоксии-ишемии, которые свидетельствуют об ухудшении когнитивных, физиологических и морфогенетических показателей (Duran-Carabali et al. 2022; Sanches et al. 2013). Отсутствие единства в дизайне экспериментов у разных авторов (возраст и пол, состав газовой смеси, время воздействия гипоксии, используемый тест) затрудняет сравнение результатов с данными по влиянию нормобарической гипоксии. Например, аноксия (100% азотная смесь, седьмой день жизни) не вызывала изменений в пространственном обучении в водном лабиринте Морриса у взрослых самцов

Табл. 1. Содержание кортикостерона в плазме крови у взрослых самок крыс в ответ на тестирование долговременной памяти в водном лабиринте Морриса

Группы	Кортикостерон (нмоль/л)
Контроль + физиологический раствор	669,5 ± 111,9
Гипоксия + физиологический раствор	1102,1 ± 125,2*
Контроль + флуоксетин	735,4 ± 128,0
Гипоксия + флуоксетин	1191,1 ± 125,2+

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контроль + физиологический раствор, + — $p < 0,05$ по сравнению с контроль + флуоксетин.

Table 1. Corticosterone content in blood plasma in adult female rats in response to testing long-term memory in the Morris water maze

Groups	Corticosterone (nmol/l)
Control + saline	669.5 ± 111.9
Hypoxia + saline	1102.1 ± 125.2*
Control + fluoxetine	735.4 ± 128.0
Hypoxia + fluoxetine	1191.1 ± 125.2+

Note: *— $p < 0.05$ compared with control + saline, +— $p < 0.05$ compared with control + fluoxetine.

крыс (Casolini et al. 2005); пренатальная гипоксия (7% кислорода, 14-й день беременности) вызвала у 20-30-дневного мужского потомства нарушение памяти в тесте «Распознавание нового объекта» (Zhuravin et al. 2019). Гипоксия (8% кислорода, второй день жизни) не вызвала изменений в пространственной памяти в лабиринте Барнса у 41–47-дневных самцов крыс; однако добавление нового стресса (звуковой сигнал) выявило у гипоксических крыс дефицит памяти (Sukhanova et al. 2019). В перечисленных работах самки не были использованы.

Выявленное нами отсутствие повреждающего влияния гипоксии на когнитивные показатели у самок крыс могло быть вызвано нейрогенезом в гиппокампе взрослых крыс, усиливающим нейрональную пластичность, основу памяти (Kempermann 2022; Toda, Gage 2018). Нейрогенез во взрослом гиппокампе является установленным фактом (Kuhn et al. 2018), тогда как исследование формирования нейрогенеза в ходе постнатального развития только начинается (Bond et al. 2022). Так, полученные в этой области данные позволили сделать предположение о том, что функция нейронов, которые генерируются в зубчатой извилине гиппокампа в раннем подростковом возрасте и которые определяют появление пространственной навигации, является временной. При достижении половозрелого состояния в данной структуре гиппокампа появляются новые нейроны, выполняющие адаптивную функцию нейрогенеза (Bond et al. 2022; Masachs et al. 2021). Если принять к сведению эти данные, то можно предположить, что интенсивность и продолжительность примененного нами гипоксического стресса не препятствовали образованию новых нейронов в гиппокампе у взрослых крыс, что способствовало улучшению пространственной памяти. Кроме того, есть данные о протективном влиянии хэндлинга при изучении последствий гипоксии-ишемии (Muntsant et al. 2019). В нашем эксперименте крысята после гипоксии подвергались хэндлингу (уколы флуоксетина или физиологического раствора) в течение двух недель. Сочетание разных типов стресса (неонатальная гипоксия и тестирование памяти у крыс в двух разных методиках) могло также улучшить исследованные показатели (Butkevich, Mikhailenko 2018).

Увеличение времени пребывания в целевом квадранте в водном лабиринте Морриса у гипоксических самок сочеталось с увеличением содержания кортикостерона в плазме крови в ответ на тестирование долговременной памяти. Флуоксетин не изменил содержание корти-

костерона у контрольных крыс и сохранил повышенный уровень стрессорного гормона у гипоксических крыс. Тесное взаимодействие ГТАКС с серотонинергической системой в ответ на стресс подтверждают данные о том, что привыкание к стрессу сопровождается увеличением чувствительности постсинаптических рецепторов 5-НТ 1А (Goel et al. 2022; Philippe et al. 2022). Серотонин, как уже упоминалось, участвует в формировании и регуляции функции гиппокампа, играющего ведущую роль в формировании пространственной памяти (Vombardi et al. 2021).

Принимая во внимание имеющуюся информацию об участии серотонинергической системы наряду с ГТАКС в адаптации к гипоксическому стрессу, а также о противоречивости данных по влиянию флуоксетина в перинатальный период на дальнейшее развитие когнитивной сферы, мы оценили долговременное неонатальное действие флуоксетина на когнитивные способности и ГТАКС у взрослых гипоксических и контрольных животных. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что хроническое введение флуоксетина неонатальным крысам не вызывает неблагоприятного воздействия на исследованные показатели памяти у контрольных и гипоксических крыс. Отсутствие различий в коэффициенте распознавания в другом поведенческом тесте «распознавание нового объекта» также указывает на благоприятное влияние как нормобарической гипоксии, так и флуоксетина на производительность памяти взрослых крыс. У контрольных крыс флуоксетин не вызывал изменений в пространственном обучении и производительности памяти, а у гипоксических крыс сохранил усиление производительности долговременной памяти, вызванное гипоксией. Результаты о более низкой производительности долговременной по сравнению с кратковременной памятью могут свидетельствовать в пользу представлений об участии разных типов синаптической пластичности в разных типах памяти. Действительно, есть данные, что в основе кратковременной и долговременной памяти лежат различные типы синаптической пластичности, многие из которых зависят от активации разных подтипов рецептора глутамата, который занимает центральное место в формировании памяти (France et al. 2022).

Действие флуоксетина заключается в блокаде транспортера 5-НТ, что приводит к накоплению медиатора в синаптической щели и межклеточном пространстве. Происходящее при этом усиление активности серотониновых

рецепторов взаимосвязано с изменениями нейропластичности, что способствует повышению регуляции синаптических белков и последующей плотности дендритных шипиков, которые играют важную роль в функционировании механизмов синаптической пластичности и формировании памяти. Сообщается, что количество и тип дендритных шипиков могут быть использованы для определения взаимосвязи между функциональным состоянием нервных клеток и поведением, особенно в когнитивной функции (Alizadeh-Ezdini, Vatanparast 2022). Обнаружено хорошо документированное взаимодействие между женскими половыми гормонами эстрогенами, памятью и плотностью дендритных шипиков как в СА1 гиппокампа, так и в медиальной префронтальной коре (Frankfurt, Luine 2015). Новые морфогенетические данные на мышцах позволяют предположить связь дендритных шипиков в гиппокампе, повреждаемых гипоксией, и когнитивного поведения с транспортом 5-НТ, особенно в ранний критический период развития мозга (De Gregorio et al. 2022). По данным литературы, флуоксетин стимулирует эндогенный нейрогенез, способствует выживанию нейронов (Khodanovich et al. 2018), а также индуцирует аутофагию и усиливает фагоцитоз в микроглии, что, как полагают, может быть новым молекулярным механизмом нейровоспалительного и нейропротекторного эффекта флуоксетина (Park et al. 2021).

В заключение, полученные новые данные свидетельствуют о том, что острая нормобарическая гипоксия у новорожденных самок крыс не изменяет производительность кратковременной памяти и усиливает долговременную память во взрослом возрасте, что сочетается с увеличением реактивности ГТАКС. Действие флуоксетина можно рассматривать как протективное, хроническое введение флуоксетина неонатальным крысятам нормализует сниженную гипоксией способность к обучению, но не нарушает производительность памяти у контрольных животных и не снижает вызванное гипоксией усиление производительности памяти.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры работы с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации; протоколы опытов утверждены Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All animal procedures were carried out in accordance with the principles of the Basel Declaration; protocols of experiments were approved by the Humane Treatment of Animals Commission of the Pavlov Institute of Physiology RAS.

Вклад авторов

- а. Буткевич Ирина Павловна — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, написание и редактирование рукописи;
- б. Михайленко Виктор Анатольевич — идея и планирование экспериментов, сбор данных, обработка данных, написание и редактирование рукописи;
- в. Вершинина Елена Андреевна — обработка данных, обсуждение и редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Irina P. Butkevich conceived and designed the experiment, collected and processed the data, drafted and edited the manuscript;
- b. Viktor A. Mikhailenko conceived and designed the experiment, collected and processed the data, drafted and edited the manuscript;
- c. Elena A. Vershinina processed the data, discussed and edited the manuscript.

Благодарности

Выражаем благодарность старшим лаборантам-ассистентам лаборатории онтогенеза нервной системы Е. Н. Лавровой и Н. А. Улановой за помощь в проведении экспериментов, а также д.б.н. Е. И. Тюльковой (лаб. регуляции функций нейронов мозга, зав. профессор РАН, д.б.н. Е. А. Рыбникова) за проведение количественного анализа кортикостерона.

Acknowledgements

We would like to thank E. N. Lavrova and N. A. Ulanova, senior laboratory assistants at the Laboratory of Nervous System Ontogeny, for their help in conducting the experiments. We are also thankful to E. I. Tyulkova, Doctor of Sciences (Biology), of the Laboratory of Brain Neurons Regulation headed by Professor of RAS E. A. Rybnikova, Dr. Sci., for the quantitative analysis of corticosterone.

References

- Alizadeh-Ezdini, Z., Vatanparast, J. (2022) Differential impact of two paradigms of early-life adversity on behavioural responses to social defeat in young adult rats and morphology of CA3 pyramidal neurons. *Behavior Brain Research*, vol. 435, article 114048. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114048> (In English)
- Azmitia, E. C. (2001) Modern views on an ancient chemical: Serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Research Bulletin*, vol. 56, no. 5, pp. 413–424. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00614-1](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00614-1) (In English)
- Bombardi, C., Grandis, A., Pivac, N. et al. (2021) Serotonin modulation of hippocampal functions: From anatomy to neurotherapeutics. *Progress in Brain Research*, vol. 261, pp. 83–158. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.01.031> (In English)
- Bond, A. M., Ming, G.-L., Song, H. (2022) What is the relationship between hippocampal neurogenesis across different stages of the lifespan? *Frontiers in Neuroscience*, vol. 16, article 891713. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.891713> (In English)
- Brummelte, S., Glanaghy, E., Bonnin, A., Oberlander, T. F. (2017) Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, vol. 342, no. 7, pp. 212–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.037> (In English)
- Butkevich, I. P., Mikhailenko, V. A. (2018) Effect of fluoxetine in prenatal period on nociceptive system reactivity and psychoemotional behavior in young female rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 165, no. 2, pp. 209–212. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4131-9> (In English)
- Carneiro, I. B. C., Toscano, A. E., da Cunha, M. de S. B. et al. (2022) Serotonergic mechanisms associated with experimental models of hypoxia: A systematic review. *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 82, no. 8, pp. 667–679. <https://doi.org/10.1002/jdn.10226> (In English)
- Casolini, P., Zuena, A. R., Cinque, C. et al. (2005) Sub-neurotoxic neonatal anoxia induces subtle behavioural changes and specific abnormalities in brain group-I metabotropic glutamate receptors in rats. *Journal of Neurochemistry*, vol. 95, no. 1, pp. 137–145. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03349.x> (In English)
- Cohen, S. J., Stackman, R. W. Jr. (2015) Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. *Behavioral Brain Research*, vol. 285, pp. 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.002> (In English)
- De Gregorio, R., Subah, G., Chan, J. C. et al. (2022) Sex-biased effects on hippocampal circuit development by perinatal SERT expression in CA3 pyramidal neurons. *Development*, vol. 149, no. 21, article dev200549. <https://doi.org/10.1242/dev.200549> (In English)
- Dobbing, J. (1981) Nutritional growth restriction and the nervous system. In: A. N. Davidson, R. H. S. Thompson (eds.). *The molecular basis of neuropathology*. London: Edward Arnold & Co. Publ., pp. 221–233. (In English)
- Duran-Carabali, L. E., Odorcyk, F. K., Sanches, E. F. et al. (2022) Effect of environmental enrichment on behavioral and morphological outcomes following neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: A systematic review and meta-analysis affiliations expand. *Molecular Neurobiology*, vol. 59, no. 3, pp. 1970–1991. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02730-9> (In English)
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A. et al. (2021) Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurology International*, vol. 13, no. 3, pp. 387–401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038> (In English)
- France, G., Volianskis, R., Ingram, R. et al. (2022) Differential regulation of STP, LTP and LTD by structurally diverse NMDA receptor subunit-specific positive allosteric modulators. *Neuropharmacology*, vol. 202, article 108840. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108840> (In English)
- Frankfurt, M., Luine, V. (2015) The evolving role of dendritic spines and memory: Interaction(s) with estradiol. *Hormones and Behavior*, vol. 74, pp. 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.05.004> (In English)
- Gehrand, A. L., Phillips, J., Malott, K., Raff, H. (2020) Corticosterone, adrenal, and the pituitary-gonadal axis in neonatal rats: Effect of maternal separation and hypoxia. *Endocrinology*, vol. 161, no. 7, article bqaa085. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa085> (In English)
- Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Briana, D. D., Panayotacopoulou, M. T. (2018) Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: The role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*, vol. 17, no. 1, pp. 25–32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7> (In English)
- Goel, N., Philippe, T. J., Chang, J. et al. (2022) Cellular and serotonergic correlates of habituated neuroendocrine responses in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 136, article 105599. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105599> (In English)
- Kempermann, G. (2022) What is adult hippocampal neurogenesis good for? *Frontiers in Neuroscience*, vol. 16, article 852680. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.852680> (In English)
- Khodanovich, M., Kisel, A., Kudabaeva, M. et al. (2018) Effects of fluoxetine on hippocampal neurogenesis and neuroprotection in the model of global cerebral ischemia in rats. *International Journal of Molecular Science*, vol. 19, no. 1, article 162. <https://doi.org/10.3390/ijms19010162> (In English)

- Khozhai, L. I., Otellin, V. A. (2022) Distribution of GABAergic neurons and expression levels of GABA transporter 1 in the rat neocortex during the neonatal period after perinatal hypoxic exposure. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 58, no. 6, pp. 1687–1696. <https://doi.org/10.1134/S0022093022060023> (In English)
- Knox-Concepcion, K. R., Figueroa, J. D., Hartman, R. E. et al. (2019) Repression of the glucocorticoid receptor increases hypoxic-ischemic brain injury in the male neonatal rat. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 14, article 3493. <https://doi.org/10.3390/ijms20143493> (In English)
- Kuhn, H. G., Toda, T., Gage, F. H. (2018) Adult hippocampal neurogenesis: A coming-of-age story. *Journal of Neuroscience*, vol. 38, no. 49, pp. 10401–10410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-18.2018> (In English)
- Lipner, E., O'Brien, K. J., Pike, M. R. et al. (2023) Environmental risk factors and cognitive outcomes in psychosis: Pre-, perinatal, and early life adversity. In: D. M. Barch, J. W. Young (eds.). *Cognitive functioning in schizophrenia: Leveraging the RDoC Framework. Current topics in behavioral neurosciences*. Vol. 63. Cham: Springer Publ., pp. 205–240. https://doi.org/10.1007/7854_2022_378 (In English)
- Masachs, N., Charrier, V., Farrugia, F. et al. (2021) The temporal origin of dentate granule neurons dictates their role in spatial memory. *Molecular Psychiatry*, vol. 26, no. 12, pp. 7130–7140. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01276-x> (In English)
- Millar, L. J., Shi, L., Hoerder-Suabedissen, A., Molnár, Z. (2017) Neonatal hypoxia ischemia: Mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Frontiers in Cell Neuroscience*, vol. 11, article 78. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078> (In English)
- Morris, R. G. M. (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, vol. 12, no. 2, pp. 239–260. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5) (In English)
- Muntsant, A., Shrivastava, K., Recasens, M., Giménez-Llort, L. (2019) Severe perinatal hypoxic-ischemic brain injury induces long-term sensorimotor deficits, anxiety-like behaviors and cognitive impairment in a sex-, age- and task-selective manner in C57BL/6 mice but can be modulated by neonatal handling. *Frontiers in Behavior Neuroscience*, vol. 13, article 7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00007> (In English)
- Park, S. H., Lee, Y.-S., Yang, H.-J., Song, G. J. (2021) Fluoxetine potentiates phagocytosis and autophagy in microglia. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, article 770610. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.770610> (In English)
- Philippe, T. J., Bao, L., Koblanski, M. E., Viau, V. (2022) Sex differences in serotonin 5-HT 1A receptor responses to repeated restraint stress in adult male and female rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 25, no. 10, pp. 863–876. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac046> (In English)
- Ramsteijn, A. S., Van de Wijer, L., Rando, J. et al. (2020) Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure and behavioral outcomes: A systematic review and meta-analyses of animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 114, pp. 53–69. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.010> (In English)
- Rotem-Kohavi, N., Oberlander, T. F. (2017) Variations in neurodevelopmental outcomes in children with prenatal SSRI antidepressant exposure. *Birth Defects Research*, vol. 109, no. 12, pp. 909–923. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1076> (In English)
- Rybnikova, E., Nalivaeva, N. (2021) Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia. *International Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 22, no. 15, article 7982. <https://doi.org/10.3390/ijms22157982> (In English)
- Sanches, E. F., Arteni, N. S., Nicola, F. et al. (2013) Early hypoxia-ischemia causes hemisphere and sex-dependent cognitive impairment and histological damage. *Neuroscience*, vol. 237, no. 15, pp. 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.066> (In English)
- Semenov, D. G., Belyakov, A. V., Rybnikova, E. A. (2022) Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 58, no. 6, pp. 2021–2034. <https://doi.org/10.1134/S0022093022060291> (In English)
- Sukhanova, Iu. A., Sebentsova, E. A., Khukhareva, D. D. et al. (2019) 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*, vol. 78, no. 1, pp. 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.06.007> (In English)
- Toda, T., Gage, F. H. (2018) Review: Adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. *Cell and Tissue Research*, vol. 373, no. 3, pp. 693–709. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2735-4> (In English)
- Vorhees, C. V., Williams, M. T. (2014) Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR Journal*, vol. 55, no. 2, pp. 310–332. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu013> (In English)
- Yavas, E., Gonzalez, S., Fanselow, M. S. (2019) Interactions between the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala support complex learning and memory. *F1000Research*, vol. 8, article 1292. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19317.1> (In English)
- Zhuravin, I. A., Dubrovskaya, N. M., Vasilev, D. S. et al. (2019) Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 164, article 107066. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107066> (In English)