

УДК: 612.82:004.032.26: 796.015.576; 577.175.82: 612.181.5

## Компоненты нейрональных сетей гипоксического прекондиционирования, выявленные экспериментально и прогнозируемые

Захарова Е.И.<sup>1</sup>, Сторожева З.И.<sup>2</sup>, Прошин А.Т.<sup>2</sup>, Дудченко А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*Гипоксический стресс – важный патогенетический фактор при различных заболеваниях органов и тканей. Одним из немедикаментозных способов защиты от него служит гипоксическое прекондиционирование. Ведущей регуляторной системой организма в защите от негативных влияний является ЦНС, которая реализует свои функции через нейронные сети. Однако сетевые механизмы гипоксического прекондиционирования практически не изучены. В работе представлены данные по выявлению компонентов нейронных гипоксических сетей на основе как собственных экспериментальных исследований компонентов центральной холинергической системы, участвующих в прекондиционирующих механизмах одноразовой умеренной гипобарической гипоксии (ГБГ), так и исследований других авторов. Наши экспериментальные работы выполнены с использованием оригинального предиктора эффективности гипоксического прекондиционирования. Предикция основана на обнаруженной нами корреляции между прекондиционирующей эффективностью ГБГ и величиной предстимульного торможения (ПСТ) в поведенческой модели акустической реакции вздрагивания (Startle Reaction model). Было показано, что в механизме ГБГ участвуют холинергические системы гиппокампа, церебральной коры и каудального ствола мозга, вклад которых существенно различался у крыс со значениями ПСТ менее и более 40%. Анализ наших данных позволил также прогнозировать включение медиаторных систем другой специфичности в прекондиционирующие механизмы ГБГ, чему и посвящен настоящий обзор.*

**Ключевые слова:** гипоксическое прекондиционирование; постстимульное торможение; умеренная гипобарическая гипоксия; гиппокамп; церебральная кора; каудальный ствол мозга; медиаторный состав нейрональных сетей.

**Для цитирования:** Захарова Е. И., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Дудченко А.М. Компоненты нейрональных сетей гипоксического прекондиционирования, выявленные экспериментально и прогнозируемые. *Патогенез*. 2025; 23(1): 4–16

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2025.01.4-16

**Для корреспонденции:** Захарова Елена Ивановна, e-mail: zakharova-ei@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 28.12.2024.

## Experimentally revealed and predicted components of hypoxic preconditioning neural networks

Zakharova E.I.<sup>1</sup>, Storozheva Z.I.<sup>2</sup>, Proshin A.T.<sup>2</sup>, Dudchenko A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Center for Innovative and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

*Hypoxic stress is an important pathogenetic factor in various diseases of organs and tissues. Hypoxic preconditioning is one of the non-drug protective methods. The leading regulatory system of the body in protection against negative influences is the central nervous system, which implements its functions through neural networks. However, the network mechanisms of hypoxic preconditioning are practically not studied. The paper presents data on the identification of components of neuronal hypoxic networks based on both our experimental investigation of components of the central cholinergic system involved in the preconditioning mechanisms of single moderate hypobaric hypoxia (HBH), and on the basis of studies by other authors. Experimental investigations were performed using an original predictor of hypoxic preconditioning efficiency. The prediction is based on the correlation between the preconditioning efficiency of HBH and the magnitude of prestimulus inhibition (PPI) in the behavioral model of the acoustic Startle Reaction. It was shown that the mechanism of HBH involves cholinergic systems of the hippocampus, cerebral cortex and caudal brainstem, the contribution of which differed significantly in rats with PPI values less than and greater than 40%. Analysis of our data also allowed us to predict the inclusion of other mediator systems in the preconditioning mechanisms of HBH, which is the subject of this review.*

**Keywords:** hypoxic preconditioning; prestimulus inhibition; moderate hypobaric hypoxia; hippocampus; cerebral cortex; caudal brainstem; mediator composition of neural networks.

**For citation:** Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Dudchenko A.M. [Experimentally revealed and predicted components of hypoxic preconditioning neural networks]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(1): 4–16 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2025.01.4-16

**For correspondence:** Zakharova Elena Ivanovna, e-mail: zakharova-ei@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 28.12.2024.

## Введение

Многие патологии организма сопровождаются гипоксическими повреждениями. Устойчивость органов и тканей к повреждающим гипоксическим или ишемическим факторам можно повысить безопасными для организма гипоксическими тренировками со сниженной концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе. Такие тренировки могут быть «курсовыми», с пролонгированным эффектом, или кратковременными по продолжительности, но максимальными по эффективности (гипоксическое прекондиционирование) [1-3].

Нервная система является ведущей в функциях защиты от негативных влияний на организм и адаптации к ним. При изучении механизмов адаптации (повышения устойчивости) к тяжёлой гипоксии, включая механизмы нейропротекции, на сегодняшний день в центре внимания большинства исследователей находятся внутриклеточные регуляторные системы и их молекулярные механизмы [3]. Однако исследование этих процессов в нервной ткани требует более системных методологических подходов. Головной мозг работает по сетевому принципу, функционально объединяя специализированные к значимым внешним стимулам популяции нейронов в нейронные сети. Исследования отдельных, ключевых в этих механизмах популяций нейронов, позволят выявить информацию, скрытую при суммарном исследовании нервной ткани или её структур. Кроме того, самой лабильной, энергетически наименее затратной в процессе сетевой реорганизации является реорганизация рецепторная, в том числе рецепторов нейромедиаторов в нервных окончаниях. Лиганды последних могут служить регуляторами эффективности гипоксической адаптации, и это дополнительный, относительно избирательный при системном введении путь потенциации эффектов гипокситренировок.

Поэтому выявление медиаторной организации и функциональных свойств компонентов нейронных сетей считаем актуальной задачей. Однако на сегодняшний день нейрональная сетевая организация функций адаптации к гипоксии остается практически неизученной.

Исследуя на крысах прекондиционирующее действие одноразовой гипобарической гипоксии средней тяжести (ГБГ, 5000 м,  $pO_2$  85 mm Hg, 60 мин) на устойчивость к тяжёлой гипоксии (в наших экспериментах 11500 м,  $pO_2$  35 mm Hg, несовместимая с жизнью) мы обнаружили, что эффективность ГБГ связана отрицательной корреляцией с величиной предстимульного торможения (ПСТ) в поведенческой модели акустической реакции вздрагивания [4]. Выявленная закономер-

ность позволила использовать показатель ПСТ как предиктор эффективности ГБГ для изучения ее прекондиционирующих механизмов.

В субсинаптических фракциях лёгких и тяжёлых синапсом, изолированных из коры головного мозга, гиппокампа и каудального ствола мозга (продолговатый мозг + Варолиев мост), мы оценивали участие центральной холинергической системы в прекондиционирующем механизме ГБГ по активности синаптической холинацетилтрансферазы (ацетил-КоА: холин-О-ацетилтрансфераза, ЕС 2.3.1.6, ХАТ), маркера холинергических нейронов и, по возрастающим в последние годы данным, показателя функционального состояния холинергических нейронов [5-7].

Исследования показали, что:

- холинергические нейрональные компоненты исследованных структур головного мозга вовлечены в прекондиционирующий механизм ГБГ;

- ключевой структурой на этапе его формирования является гиппокамп, а именно холинергические проекции в гиппокамп из подкорковых ядер переднего мозга [8], медиальной перегородки и вертикального ядра диагональной связки Брока (медиальный септум), основных поставщиков проекционных холинергических влияний в гиппокамп [9, 10], пресинапсы которых концентрируются в легкой фракции синапсом гиппокампа [11];

- существуют как минимум два механизма гипоксического прекондиционирования, проявление которых демонстрирует ассоциацию с уровнем ПСТ.

Так, в ответ на ГБГ в пресинапсах проекционных нейронов гиппокампа, в лёгкой фракции синапсом, наблюдалась активация мембраносвязанной ХАТ (мХАТ) у крыс с ПСТ >40% и, наоборот, её торможение у крыс с ПСТ <40% [8]. Выявленная разнонаправленность холинергической реакции на ГБГ подтвердилась в наших фармакологических экспериментах как с системным, так и с внутригиппокампальным введением холинергических лигандов крысам с ПСТ больше и меньше ~40% [8, 12].

Анализ паттернов корреляционных связей активности мХАТ в пресинапсах септальных проекционных нейронов с показателями холинергической активности в других церебральных структурах позволил выдвинуть рабочую гипотезу о том, что в подгруппах крыс с разным уровнем ПСТ гипоксическое прекондиционирование реализуется в гиппокампе через нейронные сети, включающие топографически разные сенсорные входы, а именно: рецепторы классической дыхательной сети ствола мозга у крыс с ПСТ <40%, в то время как у крыс с ПСТ >40% это рецепторные нейроны обонятельно-

го эпителия, чувствительные к параметрам вдыхаемого воздуха, таким как давление вдыхаемого воздуха [13] и пониженный уровень кислорода [14], и передающие сигнал о воздушном потоке непосредственно в церебральную кору [13] (см. также обзор [15]).

Понятно было, что выявленные ассоциированные холинергические связи являются лишь компонентами мультимедиаторной нейронной сети гипоксического прекондиционирования. Характер обнаруженных в наших исследованиях корреляционных отношений указывал также на нейроны нехолинергической природы в прекондиционирующей сети у крыс с ПСТ <40%. Анализ другого биохимического показателя, общего содержания синаптического белка (Белок), подтвердил как закономерности, полученные при анализе активности ХАТ, так и участие в прекондиционирующих механизмах нехолинергических нейронов [15]. Содержание Белка оценивалось в мозге тех же крыс и в тех же субсинаптических фракциях, в которых определялась активность ХАТ, что позволило провести не только межструктурный корреляционный анализ Белок–Белок, но и внутрифракционный ХАТ–Белок. Однако и эти данные оказались недостаточными для прояснения недостающей информации. Кроме того, мы не получили прямых данных о топографии холинергических кортикальных интернейронов, задействованных в нейросети у крыс с ПСТ >40%.

Настоящий обзор посвящён выяснению компонентов нейрональных сетей гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ меньше и больше 40%, основанному на наших экспериментальных данных с привлечением сведений литературы. Опираясь на арсенал нейробиологических исследований (иммуногистохимических, электрофизиологических, оптогенетических) о топографии нейронов ЦНС, их связей, функциональных и медиаторных характеристик, мы прогнозируем нехолинергические компоненты нейронных сетей гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ <40% и обосновываем происхождение вовлеченных в прекондиционирование холинергических кортикальных интернейронов у крыс с ПСТ >40%.

Важным для предлагаемого анализа послужил факт участия септальных холинергических проекционных нейронов в генерации тета-ритма в гиппокампе в ответ на новые значимые стимулы любой модальности [16]. Тета-ритм рассматривается как фильтр, который в процессе поступления нового значимого стимула подавляет сторонние биологические ритмы мозга [16, 17]. Увеличение мощности медленноволновой активности в спектре ЭЭГ, включая мощность тета-волн, является устойчивым признаком умеренной гипоксии мозга, начиная с высоты 2000 м (рО<sub>2</sub> 125 мм рт. ст.), и во всех сообщениях регистрируется на высоте 5000 м. Это показано как на мозге грызунов, включая мозг крысы, так и на мозге человека [18–20]. В свете этих данных, посчитали возможным предположить, что наши данные характеризуют этап генерации в гиппокампе тета-ритма в ответ на ГБГ [8].

Поэтому межструктурные корреляции показателей активности мХАТ в пресинапсах лёгких синапсом гиппокампа с другими отделами мозга можно рассматривать как отражение формирования нейронных сетей, участвующих в генерации тета-ритма, одного из существенных элементов системных механизмов прекондиционирования ГБГ [15].

Наши данные и заключения о холинергических компонентах прекондиционирующих механизмов ГБГ, опубликованные в статье [15], послужили экспериментальным базисом в предлагаемом обзоре.

Идентификация экспериментально выявленных холинергических компонентов нейронных сетей гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ меньше и больше 40% в коре головного мозга, гиппокампе и структурах каудального мозгового ствола, представлена в нашей последней публикации [15]. Это отправные точки предлагаемого обзора, поэтому здесь мы даём их краткую характеристику.

### **Характеристика компонентов нейрональной сети гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ <40%**

#### *Экспериментально выявленные холинергические компоненты нейрональной сети*

В условиях ГБГ у крыс с ПСТ <40% во всех трёх исследованных структурах мозга снижалась активность мХАТ в лёгких фракциях синапсом и сопряженно снижалось содержание мембраносвязанного Белка (мБелка) [15, рис. 3]. Изменения по обоим показателям в гиппокампе и церебральной коре коррелировали с таковыми в каудальном стволе мозга.

В неокортексе и гиппокампе существуют два основных источника холинергических влияний: холинергические проекции из соответствующих подкорковых ядер переднего мозга и интернейроны. Сопоставление наших биохимических данных с иммуногистохимическими позволило нам ранее обосновать, что как в гиппокампе, так и в неокортексе в лёгких фракциях синапсом доминируют пресинапсы холинергических проекционных нейронов, а в тяжёлых фракциях синапсом — пресинапсы холинергических интернейронов [11]. Из этого следовало, что в подгруппе крыс с ПСТ <40% мишенями холинергических влияний из каудального ствола мозга в прекондиционирующем механизме ГБГ являются холинергические проекционные нейроны коры и гиппокампа.

Состав холинергических пресинапсов лёгкой фракции синапсом каудального ствола на первый взгляд был менее очевиден, поскольку в этом структурном комплексе мозга несколько источников холинергических влияний и четыре из них имеют прямое отношение к произвольному дыханию, включая проекции из латеродорсальных (LDTg) и педункулопонтитных (PPTg) ядер покрышки среднего мозга (см. обзор [21]). Однако совокупность литературных данных имела решающее

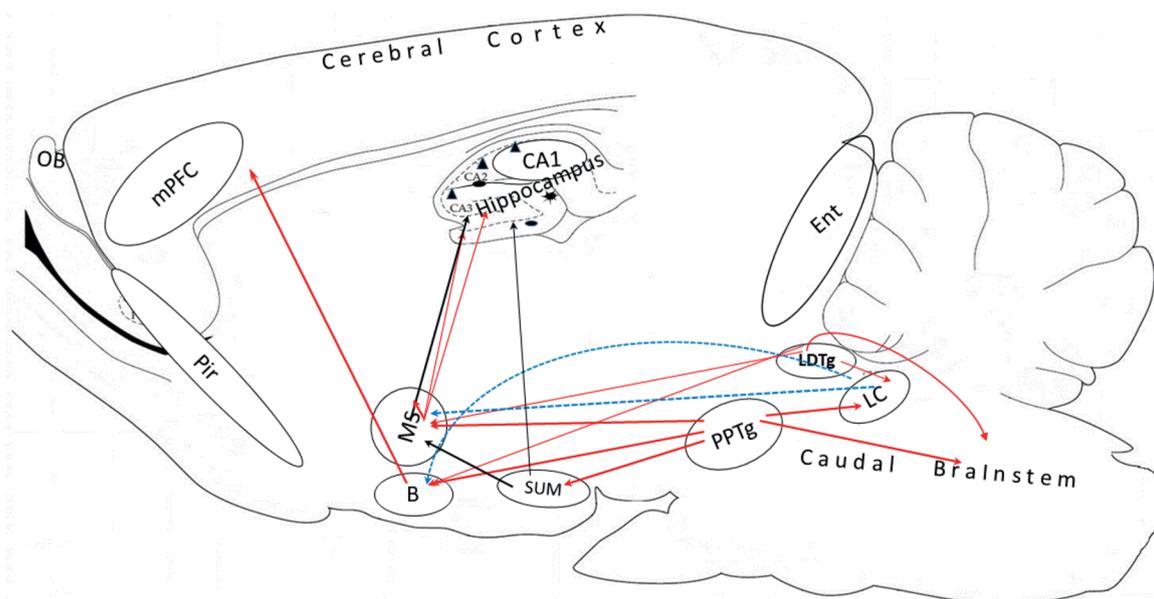
значение для определения холинергических проекций из ядер LDTg и PPTg как источника пресинапсов, реакцию которых на ГБГ мы наблюдали в легкой фракции синапсом каудального ствола (рис. 1). Во-первых, ядра LDTg и PPTg являются основными переключательными, релейными ядрами между образованиями ствола мозга и вышестоящими структурами головного мозга. Оба ядра посылают как нисходящие, так и восходящие холинергические волокна, в том числе, в подкорковые холинергические проекционные ядра коры и гиппокампа. Во-вторых, мощность проекций из ядер LDTg и PPTg доминирует в массиве холинергических волокон каудального ствола. В-третьих, для обоих ядер показан синаптический способ передачи нервных импульсов (см. обзор [15, 21]).

Следует также отметить, PPTg является одной из основных структур, обеспечивающих ПСТ, что дополнительно свидетельствует в пользу правомерности использования теста ПСТ как предиктора эффективности ГБГ [24].

Таким образом, передача гипоксического сигнала через LDTg и/или PPTg может обеспечивать согласо-

ванность холинергической реакции на ГБГ в каудальном стволе мозга с холинергической реакцией как в коре головного мозга, так и в гиппокампе.

В параллельных исследованиях холинергических афферентов от LDTg и/или PPTg к базальным ядрам, основным поставщикам восходящей сенсорной информации в гиппокамп (медиальный септум) и кору головного мозга (крупноклеточные базальные ядра, КБЯ), акцепторами этих влияний в медиальном септуме и КБЯ являются холинергические проекционные нейроны, и различий в их афферентации не наблюдалось [25, 26]. По заключению исследователей, восходящие холинергические афференты LDTg и PPTg действуют как единая функциональная единица, и их объединили в понтомезэнцефалотегментальный холинергический комплекс [25]. По нашим данным, в ответах на ГБГ отсутствует корреляция между корой и гиппокампом. Поэтому мы предположили, что в механизме гипоксического прекодиционирования должен также участвовать другой, нехолинергический источник/источники иннервации ядер переднего мозга.



**Рис. 1.** Схема источников холинергических и нехолинергических влияний в неокортексе и гиппокампе, а также компонентов нейронных сетей гипоксического прекодиционирования у крыс с ПСТ <40%. Схема основана на Атласе мозга крысы Паксиноса и Уотсона [22] и более поздних данных о стереотаксических координатах префронтальной коры [23]. Обозначения. B – базальное крупноклеточное ядро. CA1, CA2, CA3 – поля гиппокампа. Caudal Brainstem – каудальный ствол головного мозга (продолговатый мозг + Варолиев мост). Cerebral Cortex – кора головного мозга. Ent – энторинальная кора. Hippocampus – гиппокамп. LC – голубое пятно, LDTg – латеродорсальное тегментальное ядро. MS – комплекс медиальное ядро перегородки и ядро вертикального лимба диагональной связки Брока, mPFC – медиальная префронтальная кора. OB – обонятельная луковица. Pir – грушевидная кора. PPTg – педункулопонтинное тегментальное ядро. Re – ядро реуниенс таламуса, SUM – супрамамиллярное ядро гипоталамуса. Черные геометрические фигуры в гиппокампе – основные клетки и интернейроны. Красные линии – холинергические проекции из ядер переднего мозга и тегментальных ядер среднего мозга. Голубые пунктирные линии – норадренергические проекции из LC, возможные компоненты нейронной сети гипоксического прекодиционирования. Черные линии – ГАМКергические или глутаматергические проекции. Стрелки указывают направление проекций на целевую структуру. Если известно, толщина линии отражает относительную мощность одноцветных проекций. На схеме показаны только те структуры мозга и соединительные волокна, которые упомянуты в тексте. Остальные пояснения в тексте.

Таких источников может быть несколько [27]. В нашем поиске мы основывались на ограничениях, диктуемых особенностями выявленных в нашем исследовании когерентных связей: (1) источник должен получать прямую холинергическую иннервацию от тегментальных ядер LDTg и/или PPTg (быть функционально сопряженным с ними); (2) иннервация медиального септума тоже должна быть прямой, потому что ещё даже одно дополнительное переключательное звено как правило привносит диссонанс в такую сложноорганизованную систему как ЦНС в силу индивидуальности паттерна иннервации каждой популяции нейронов; (3) иннервация в подкорковые ядра должна быть избирательной для проекционных нейронов или в гиппокамп, или в неокортекс, или же функционально несоординированной.

С учетом вышеизложенных ограничений, рассмотрим в первую очередь нехолинергические компоненты ГБГ, выявленные в нашем эксперименте.

#### *Экспериментально выявленные нехолинергические компоненты нейрональной сети*

Исследование содержания белка выявило реакцию на ГБГ пресинапсов нехолинергической природы во фракции тяжёлых синапсом гиппокампа. Разнонаправленные изменения в содержании мБелка и растворимого синаптоплазматического, сБелка, не коррелировали между собой. В то же время оба показателя коррелировали с содержанием мБелка в лёгкой фракции синапсом гиппокампа, а содержание мБелка в этой ключевой фракции коррелировало с активностью мХАТ, как мы уже отметили выше. Более того, содержание сБелка в тяжёлой фракции гиппокампа коррелировало также с содержанием мБелка в лёгкой фракции синапсом каудального ствола мозга, также внутрифракционно сопряженного с активностью мХАТ. Всё это отражало участие нехолинергического синаптического пула тяжёлой фракции гиппокампа в сети гипоксического прекодиционирования.

Сразу отметим, что в тяжёлой фракции синапсом гиппокампа доминируют пресинапсы ГАМКергических и глутаматергических нейронов, и на их фоне не проявляется реакция пресинапсов какой-либо другой модальности по такому суммарному показателю, как содержание белка (см. обзор [4]). В любом случае из наших данных следует что ГАМК- и/или глутаматергические нейроны вовлечены в прекодиционирующий механизм в этой подгруппе крыс.

По современным представлениям, в септо-гиппокампальной генерации тета-ритма, помимо септальных холинергических проекционных нейронов, обязательными компонентами являются септальные ГАМКергические проекционные нейроны, а также ГАМКергические интернейроны и «основные», глутаматергические нейроны гиппокампа, а именно пирамидные клетки в полях CA1 и CA3, и гранулярные клетки в зубчатой фасции [16, 27]. Доминирующими мишенями септальных ГАМКергических нейронов являются ГАМКер-

гические интернейроны гиппокампа [28-30], которые в свою очередь осуществляют прямой выход на основные нейроны гиппокампа [28]. Мишенями септальных холинергических нейронов в гиппокампе являются преимущественно основные нейроны полей CA1 и CA3 и зубчатой фасции [31], а также септальные проекционные ГАМКергические нейроны [28]. Кроме того, проекционные холинергические и ГАМКергические нейроны медиального септума взаимодействуют друг с другом локально (внутриструктурно) и в этом тандеме холинергическая стимуляция доминирует [32].

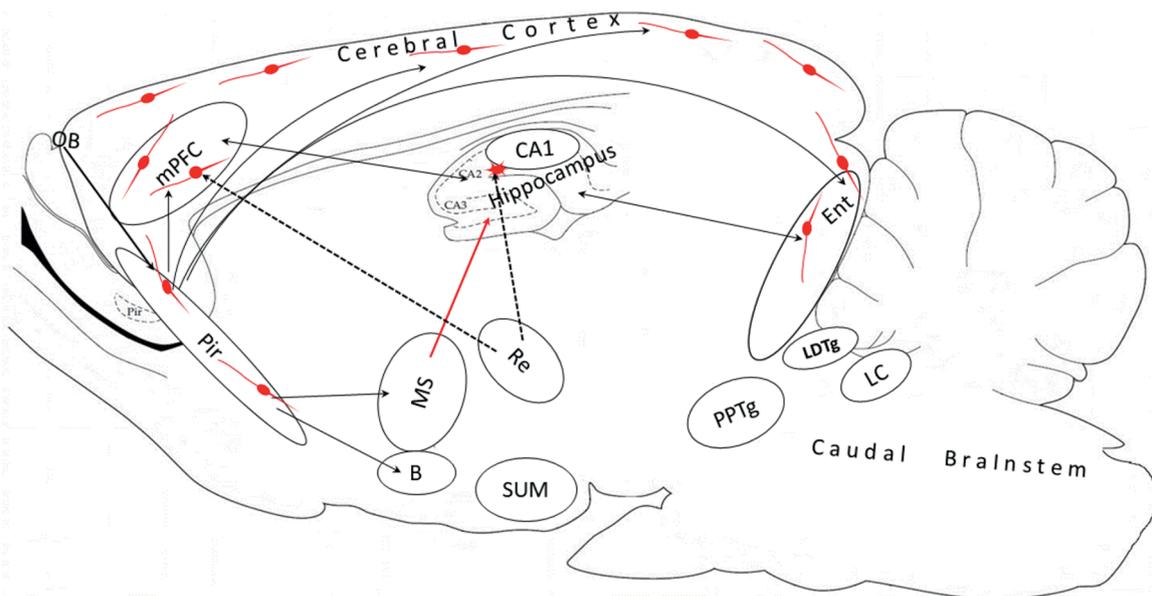
Из описанной выше цепи нейрональных влияний следует, что (1) функциональные изменения будут однонаправленными в пресинапсах холинергических и ГАМКергических проекций из медиального септума и глутаматергических основных (пирамидных/гранулярных) нейронов гиппокампа, в то время как в пресинапсах ГАМКергических интернейронов гиппокампа реакция будет противоположной. Таким образом, полученные нами данные по содержанию белка в тяжёлой фракции синапсом гиппокампа в сочетании с деактивацией холинергических проекционных пресинапсов могут отражать подавление синаптической функции в тормозных ГАМКергических проекционных нейронах, а также, возможно, в возбуждающих основных нейронах гиппокампа (положительная корреляция мБелок-сБелок), и активацию тормозных ГАМКергических интернейронов (отрицательная корреляция мБелок-мБелок).

В этой связи можно было бы ожидать отрицательную сопряженность между изменениями в содержании белка в субфракциях тяжёлых синапсом. По-видимому, ожидаемую сопряженность могло нарушить параллельное влияние холинергических проекций из ядер LDTg и/или PPTg на септальные ГАМКергические проекционные нейроны (положительная корреляция в содержании сБелка в тяжёлой фракции гиппокампа с содержанием мБелка в лёгкой фракции каудального ствола мозга, снижение содержания которого, напомним, коррелирует с подавлением активности мХАТ в этой фракции ствола мозга).

В целом, из описанных взаимосвязей следует, что модуляцию функциональных межнейронных отношений в гиппокампе запускают холинергические тегментальные и септальные проекции, а не наоборот. Таким образом, векторы связей в этой нейрональной сети не объясняют отсутствие когерентности в однонаправленной реакции на ГБГ холинергических проекций в церебральной коре и гиппокампе.

#### *Прогнозируемые нехолинергические компоненты нейрональной сети*

Холинергические нейроны ядер PPTg и LDTg проецируются во многие области каудального ствола мозга, включая норадренергические и серотонинергические ядра [33]. Известно участие нейронов из этих ствольных ядер в дыхательных сетях [34-36]. Также, показаны прямые восходящие норадренергические (преимуществен-



**Рис. 2.** Схема источников холинергических и нехолинергических влияний в неокортексе и гиппокампе, а также компонентов нейронных сетей гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ >40%. Обозначения, расположение структур мозга и цвета линий как на рис. 1. Красные овалы с короткими отрезками в коре головного мозга и гиппокампе – холинергические интернейроны (преимущественно биполярные). Пунктирные линии – проекции из ядра Re, отражающие элементы нейрональной сети торможения когнитивных функций (ранней консолидации памяти) в условиях гипоксического прекондиционирования. Остальные пояснения в тексте.

но активирующие) и серотонинергические (тормозные) пути в подкорковые проекционные ядра коры и гиппокампа [37, 38]. Регуляторная роль норадреналина и серотонина в септо-гиппокампальных тета-колебаниях через медиальную перегородку была продемонстрирована при интрасептальном введении норадренергических и серотонинергических лигандов и/или через восходящие пути, соответственно, в норадренергическое голубое пятно и серотонинергическое срединное ядро шва [16, 37-39]. При этом была выявлена более выраженная реакция в медиальном септуме на стимуляцию голубого пятна (норадренергическое ядро) по сравнению со стимуляцией дорсального или срединного ядер шва (серотонинергические ядра) [38, 39]. Эти данные допускают предпочтение норадренергическим афферентам медиального септума как возможным элементам нейрональной сети гипоксического прекондиционирования.

Следует отметить, что норадренергические проекции из голубого пятна иннервируют всю центральную нервную систему, являются основным источником норадреналина для неокортекса и, по классическим представлениям, однородным модулятором активности переднего мозга. Однако более поздние исследования выявили контуры голубого пятна, в которых норадреналин участвует дискретно в поведенческих паттернах, что предполагает различную роль этого медиатора в функционально различных областях [40]. Об этом же свидетельствуют различия в норадренергическом действии на тета-ритм при введении его агониста в медиальный септум и в боковые желудочки мозга [16].

Однако неясно, на какие нейроны медиального септума оказывает влияние норадреналин в нашей экспери-

ментальной ситуации. Хорошо известно, что при генерации тета-ритма септальные холинергические нейроны отвечают за мощность тета-волн, а ГАМКергические – за их частоту [41]. При внутрисептальных инъекциях было получено, что норадреналин влияет избирательно на частоту тета-ритма [37], то есть на ГАМКергическую компоненту медиального септума, а агонист его альфа2-адренорецепторов – на мощность [16], то есть на холинергическую компоненту медиального септума. Очевидно, что эффекты норадреналина являются рецептор-зависимыми и требуют уточнений в нашей экспериментальной модели.

Более однозначные данные получены о другом моноаминергическом модуляторе тета-ритма, инициируемом LDTg и/или PPTg, а именно о дофаминергических нейронах из вентральной покрышки среднего мозга (VTA) [42]. Показано их позитивное и избирательное влияние на мощность тета-ритма [37, 42], то есть только на его холинергическую компоненту.

Дополнительными дофаминергическими влияниями на септальные холинергические нейроны можно было бы объяснить отсутствие когерентности в реакции на ГБГ между гиппокампом и корой мозга. Однако хорошо известны восходящие проекции из VTA в другие области лимбической коры наряду с гиппокампом [43]. Кроме того, дофаминергические нейроны VTA, по-видимому, не участвуют в проведении вегетативной информации.

Холинергические нейроны тегментальных ядер PPTg и/или LDTg образуют обширные проекции в ядра таламуса [44]. Из них ядро реуниенс (ядро воссоединения) посылает прямые возбуждающие проекции (глутаматергические) в медиальный септум и гиппокамп

[45], а передние таламические ядра только в гиппокампе [46]. Предполагается участие ядра реуниенс в модуляции тета-ритма гиппокампа [47], а в отношении передних ядер таламуса, наоборот, подтверждаются сведения о влиянии тета-ритма гиппокампа на ритмическую активность нейронов в этих ядрах [46, 48]. Это уже исключает передние ядра таламуса из сферы нашего поиска.

Ядро реуниенс проецируется в гиппокамп и одновременно в медиальную префронтальную кору (mPFC) [47, 49]. При этом подчеркивается, что важнейшая функция ядра реуниенс это обеспечение согласованности между гиппокампом и mPFC, синхронизация их функциональной и ритмической активности [47, 50]. Последнее утверждение исключает внесение диссонанса между корой мозга и гиппокампом в ответ на ГБГ через это таламическое ядро.

Отметим, что эти литературные данные об уникальной избирательности проекций и функциональной значимости ядра реуниенс могут объяснить согласованность гиппокамп-корковых связей, выявленную нами у крыс с ПСТ >40% (см. следующий раздел обзора).

И последний прямой источник тета-модуляций — это супрамамиллярное ядро (SUM) гипоталамуса. SUM входит в комплекс ядер средней задней гипоталамической области, важного источника входных сигналов в медиальный септум для передачи в гиппокамп и, как показано, единственное ядро этого комплекса, получающее прямые холинергические импульсы из PPTg [51]. Нейроны SUM, преимущественно глутаматергические (хотя ГАМКергические нейроны SUM тоже являются проекционными) [45, 52], иннервируют как холинергические, так и ГАМКергические проекционные нейроны медиального септума [53], увеличивая, соответственно, мощность и частоту гиппокампальных тета-осцилляций, а также проецируются на основные нейроны прямо в гиппокамп [45].

В совокупности, SUM представляется нам главным претендентом восходящего сигналинга медиального септума в прекондиционирующей гипоксической сети наряду с холинергическими проекциями тегментального комплекса (**рис. 1**). Дополнительно к избирательному влиянию холинергических нейронов тегментального комплекса на холинергические подкорковые проекционные нейроны в кору и гиппокамп, прямая связь SUM с PPTg и обеими популяциями проекционных нейронов медиального септума хорошо согласуется с нашими данными (1) о тесной сопряженности связей холинергического тегментального комплекса как с холинергическими, так и с ГАМКергическими септальными проекционными нейронами; (2) о локальной сопряженности септальных проекционных нейронов между собой; а также объясняет (3) отсутствие сопряженности в реакции на ГБГ между холинергическими проекционными корковыми и гиппокампальными нейронами и (4) отсутствие сопряженности между торможением проекционных ГАМКергических нейронов медиального септума и активацией ГАМКергических интернейронов гиппокампа.

## Характеристика компонентов нейрональной сети гипоксического прекондиционирования у крыс с ПСТ >40%

Отметим, что у млекопитающих, включая человека, особи с ПСТ >40% составляют подавляющее большинство [24].

### *Экспериментально выявленные холинергические компоненты нейрональной сети*

В условиях ГБГ у крыс с ПСТ >40% [15, рис. 4] мХАТ в лёгкой фракции синапсом гиппокампа активировалась, и эта активация была избирательно сопряжена с активацией корковой ХАТ, а именно с мХАТ в тяжёлой фракции коры мозга, в пресинапсах холинергических корковых интернейронов.

С активностью синаптической ХАТ в каудальном стволе мозга в этой подгруппе крыс коррелировала активация синаптоплазматической ХАТ (сХАТ) в лёгкой фракции синапсом гиппокампа, а именно с активацией сХАТ в лёгкой фракции синапсом каудального ствола (позитивно) и снижением активности мХАТ в тяжёлой фракции синапсом (негативно). Однако активация сХАТ в лёгкой фракции гиппокампа не коррелировала с активацией мХАТ в этой ключевой фракции. Более того, ГБГ в этой цепочке взаимосвязей инициировала межгрупповое выравнивание как по активности сХАТ в гиппокампе, так и по активности с- и мХАТ в каудальном стволе [8, 15]. Следовательно, изменения в активности сХАТ в гиппокампе и сопряжённые с ними в каудальном стволе не соответствовали критерию участия соответствующих холинергических синаптических популяций в выполнении гипоксического прекондиционирования. То же относится и к снижению содержания мБелка в тяжёлой фракции гиппокампа, негативно сопряжённого с увеличением содержания сБелка в лёгкой фракции каудального ствола [15].

Таким образом по нашим данным, у крыс с ПСТ >40% в механизм гипоксического прекондиционирования вовлечены только гиппокамп и церебральная кора, и не вовлечены ствольные структуры мозга.

Анализ литературы позволил предположить существование такого адаптивного механизма, а именно, что (1) у животных этой подгруппы гипоксическое прекондиционирование формируется через рецепторные нейроны обонятельного анализатора, чувствительные к механическому давлению воздушного потока [13] и/или к пониженному уровню кислорода во вдыхаемом воздухе [14]; (2) связь этих сенсоров дыхания с холинергическими интернейронами коры и септальными проекционными нейронами в гиппокамп осуществляет пириформная область коры головного мозга [54] (см. также обзор [15]).

Факт существования в обонятельной коре нейронов, не чувствительных к обонянию, но избирательно чувствительных к показателям воздушного потока (механическое давление, газовый состав) привлёк нейро-

биологов прежде всего в связи с проблемой биоритмов мозга. Оказалось, что именно через рецепторные нейроны обонятельной коры, а не через стволовые дыхательные нейроны, в коре мозга формируется так называемый обонятельный ритм, который активно модулирует ритмы мозга, вовлеченные в когнитивные процессы [55]. Поэтому мы попытались проанализировать происхождение холинергических корковых интернейронов, вовлеченных в механизм гипоксического прекодиционирования.

#### *Анализ происхождения корковых холинергических интернейронов нейрональной сети*

Холинергическая активация в церебральной коре в ответ на ГБГ могла быть следствием неспецифической arousal-реакции холинергических корковых интернейронов на гипоксический стрессовый стимул. Однако есть основания предполагать, что мы наблюдали реакцию интернейронов энторинальной коры или mPFC. Гиппокамп взаимодействует с корой головного мозга через энторинальную кору и mPFC (рис. 2). Энторинальная кора является основным связующим звеном между гиппокампом и остальными корковыми областями [32, 56]. Также представлены свидетельства, что модуляция гиппокампа дыханием опосредована энторинальными входами [57].

Параллельно накапливается другой блок данных. Гиппокамп и mPFC представляют собой взаимосвязанный комплекс для поэтапной обработки и усвоения когнитивной информации [23]. На уровне электрических ритмов мозга этот процесс проявляется в тета-гамма синхронизации и доказано, что для этого необходим кортикальный ацетилхолин [56, 58]. В том числе, получены первые данные об участии холинергических интернейронов mPFC в функции внимания [59]. В то же время mPFC функционально неоднородна, а именно: в вентральной mPFC выделяют зоны прелимбической коры, которые связаны с разнообразными когнитивными и мнемоническими процессами, и инфраламбической коры, стимуляция которой влияет на активность висцеральных органов, включая дыхание [60]. При этом автор аргументирует обязательный процесс интеграции висцеральных и когнитивных элементов в целенаправленном поведении. Это предполагает согласованность в изменении функциональных параметров между этими зонами mPFC.

Наше исследование, напротив, выявило отсутствие такой согласованности. В тяжелой фракции синапсом коры мозга активировалась не только мХАТ, но и сХАТ, и эти показатели не коррелировали между собой. Из этого следовало, что изменения в активности мХАТ и сХАТ произошли в пресинапсах разных популяций корковых интернейронов.

В дополнение к этому, активация сХАТ во фракции тяжелых синапсом коры коррелировала (отрицательно) со снижением активности мХАТ во фракции тяжелых синапсом гиппокампа [15, рис. 4]. По нашим

данным, в тяжелой фракции гиппокампа сосредоточены пресинапсы холинергических интернейронов, ответственных за раннюю консолидацию пространственной памяти [61]. Это дало основание предполагать, что активация сХАТ в коре мозга связана с когнитивными процессами и отражает реакцию интернейронов прелимбической коры mPFC. По определению, аксоны интернейронов не выходят за пределы структуры. Поэтому наиболее реально, что корреляционную связь между ними осуществляет таламическое ядро реуниенс (которое упоминалось в предыдущем разделе) в силу (1) прямого выхода как на нейроны mPFC (пирамидные и несколько популяций интернейронов), так и гиппокампа (преимущественно на пирамидные нейроны поля CA1) [45, 47, 49] и (2) основного своего функционального назначения – синхронизации функциональной активности/ритмов mPFC и гиппокампа, ключевых структур когнитивных и исполнительных функций [45, 47, 50]. В том числе показано, что ядро реуниенс имеет решающее значение для пространственной рабочей памяти [50] и для консолидации пространственной памяти [62].

Вышеизложенное является веским аргументом в пользу того, что кортикальная мХАТ, функционально связанная с мХАТ в легкой фракции гиппокампа, принадлежит холинергическим интернейронам энторинальной коры (рис. 2).

Работая в таком сравнительном плане, нам удалось выявить первые свидетельства о рецепторной специализации ГБГ-специфического тета-ритма. Это данные о подавлении эффективности ГБГ у крыс с ПСТ >40% через стимуляцию в гиппокампе никотиновых рецепторов альфа7 подтипа [12], известных как «прокогнитивные» рецепторы и вовлеченных в этом качестве в тета-ритм гиппокампа [32]. Фармакологические данные согласуются с вышеизложенными биохимическими об ингибировании активности мХАТ в тяжелой фракции синапсом, участвующих в обучении на ранней стадии консолидации пространственной памяти [61]. Другими словами, подавляющее действие альфа7 рецепторов на ГБГ является, по-видимому, свидетельством фильтрации когнитивных стимулов, устранение которых должно способствовать проявлению прекодиционирующего эффекта гипоксического стимула.

Наше предположение согласуется с литературными данными о нарушениях в когнитивной сфере человека под действием острой умеренной гипоксии [63]. Полагаем, что нарушения такого рода носят временный характер. Так, пребывание испытуемых в условиях умеренной гипобарической или нормобарической гипоксии в течение нескольких дней не выявили какие-либо отклонения в когнитивных функциях [64]. Более того показано, что адаптивная многодневная гипоксическая тренировка/акклиматизация противостоит нарушению когнитивных способностей во время длительного воздействия тяжелой гипоксии [65].

Следует отметить, что описанная выше фильтрация когнитивных стимулов, возможно, является ассо-

цированной с уровнем ПСТ. У крыс с ПСТ <40% холинергический ответ на НВН в тяжёлой фракции гиппокампа отсутствовал [15, рис. 3]. Возможно также, что отсутствие реакции на ГБГ в этой фракции гиппокампа объясняется гетерогенностью популяции млекопитающих с ПСТ <40-50%, включая человека. Низкий уровень ПСТ является биомаркером предрасположенности человека к шизофрении и другим психическим расстройствам, и грызуны со сниженным ПСТ являются моделью для изучения механизмов этих заболеваний. В то же время низкий уровень ПСТ может встречаться и у здоровых людей [24]. С другой стороны, при шизофрении и других психических заболеваниях часто наблюдаются когнитивные нарушения и, согласно данным недавних исследований, в основе когнитивных нарушений лежит избирательная дисфункция тета-диапазона [66].

### Заключение

В настоящем обзоре проанализированы вероятные компоненты нейронных сетей гипоксического preconditionирования. Их происхождение и медиаторная специфичность основаны на экспериментальных данных наших исследований о холинергической компоненте в сетевой организации ГБГ у крыс с ПСТ <40% и >40%. В обеих подгруппах животных холинергические проекции в гиппокамп из медиального септума рассматривались как ключевые на этапе формирования preconditionирующего механизма [8, 15].

В обзоре была обоснована следующая нейронная специализация контуров гипоксического preconditionирования:

У крыс с ПСТ <40% (**рис. 1**) центральным связующим звеном нейронной сети в передаче гипоксического стимула являются холинергические нейроны тегментальных ядер LTDg и/или PPTg. Во-первых, они объединяют прямыми проекциями в функциональный контур дыхательную систему ствола мозга и подкорковые ядра, иннервирующие топографически обособленно гиппокамп и церебральную кору. Во-вторых, они иннервируют избирательно медиальный септум и гиппокамп опосредованно, через стимуляцию глутаматергических нейронов гипоталамического ядра SUM. В совокупности, это может обеспечивать индивидуальность функционального ответа на гипоксию гиппокампа и коры. Также, через холинергическую иннервацию тегментальными ядрами, возможно участие в этом нейронном контуре проекций из каудального ствола мозга, восходящих к подкорковым ядрам, в первую очередь норадренергических из голубого пятна.

У крыс с ПСТ >40% (**рис. 2**) передачу гипоксического сигнала от рецепторных нейронов обонятельного эпителия осуществляет пириформная кора. Её проекционные глутаматергические нейроны объединяют в функциональный контур холинергические проекционные нейроны медиального септума и холинергические интернейроны энторинальной области коры,

нейроны которых, холинергические из септума и глутаматергические из энторинальной коры, проецируются в гиппокамп.

Представляется очевидным, что механизмы гипоксического preconditionирования включают генерацию тета-ритма в гиппокампе в ответ на значимый, новый для организма гипоксический стимул. Это открывает дополнительные экспериментальные возможности для исследования специфичности нейронной организации ПСТ-зависимого тета-ритма в ответ на preconditionирующее гипоксическое воздействие.

Таким образом, настоящий обзор позволил обосновать актуальность изучения нейронной организации ассоциированных с ПСТ механизмов гипоксического preconditionирования и, в первую очередь, сетевой рецепторной организации нейромедиаторов, и наметил его перспективу.

### Авторский вклад

Захарова Е.И. – работа с литературой, аналитическая работа, написание рукописи и оформление рукописи по форме; Дудченко А.М. и Сторожева З.И. – работа с литературой, аналитическая работа, редакция рукописи; Прощин А.Т. – работа с литературой, аналитическая работа, создание и дизайн рисунков.

### Список литературы

1. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф., Портниченко А.Г., Подоксёнов Ю.К., Халиулин И.Г., Ванг Х., Пей Ж.М. Гипоксическое preconditionирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В.Покровского*. 2011, 17(3): 27–36.
2. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 941740. DOI: 10.3389/fnins.2022.941740
3. Zhang L, Zhou X, Zhao J, Wang X. Research hotspots and frontiers of preconditioning in cerebral ischemia: A bibliometric analysis. *Heliyon*. 2024; 10(3): e24757. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24757
4. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Y. Dudchenko A.M. Hypoxic Preconditioning: The multiplicity of central neurotransmitter mechanisms and method of predicting its efficiency. In: *Hypoxia and Anoxia* / Ed. Das K.K., Biradar M.S. InTechOPEN: London, UK, 2018: 95–131. DOI: 10.5772/intechopen.80333
5. Bagwe P., Sathaye S. Significance of Choline Acetyltransferase Enzyme in Tackling Neurodegenerative Diseases. *Curr. Mol. Bio. Rep.* 2022. 8: 9–22. DOI: 10.1007/s40610-022-00148-9
6. Kirstein M., Cambrils A., Segarra A., Melero A., Varea E. Cholinergic Senescence in the Ts65Dn Mouse Model for Down Syndrome. *Neurochem. Res.* 2022; 47(10): 3076–3092. DOI: 10.1007/s11064-022-03659-0
7. AlQot H.E., Rylett R.J. A novel transgenic mouse model expressing primate-specific nuclear choline acetyltransferase: insights into potential cholinergic vulnerability. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 3037. DOI: 10.1038/s41598-023-30155-4
8. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Opposite Pathways of Cholinergic Mechanisms of Hypoxic Preconditioning in the Hippocampus: Participation of Nicotinic  $\alpha 7$  Receptors and Their Association with the Baseline Level of Startle Prepulse Inhibition. *Brain Sci.* 2020; 11(1): 12. DOI: 10.3390/brainsci1101001
9. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative no-

- menclature (Ch1–Ch6). *Neuroscience*. 1983; 10(4): 1185–201. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90108-2
10. Woolf N.J. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 1991; 6: 475–524. DOI: 10.1016/0301-0082(91)90006-m
  11. Zakharova, E.I.; Dudchenko, A.M. Synaptic soluble and membrane-bound choline acetyltransferase as a marker of cholinergic function in vitro and in vivo. In: *Neurochemistry* / Ed. T.Heinbockel .Rijeka, Croatia: InTechOpen, 2014. (5): 143–178. DOI: 10.5772/58307
  12. Zakharova E.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Effect of Intrahippocampal Administration of  $\alpha 7$  Subtype Nicotinic Receptor Agonist PNU-282987 and Its Solvent Dimethyl Sulfoxide on the Efficiency of Hypoxic Preconditioning in Rats. *Molecules*. 2021; 26: 7387. DOI: 10.3390/molecules26237387
  13. Girin B., Juventin M., Garcia S., Lefèvre L., Amat C., Fourcaud-Trocmé N., Buonviso N. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Sci. Rep.* 2021. 11(1): 7044. DOI: 10.1038/s41598-021-86525-3
  14. Koike K., Yoo S.J., Bleymehl K., Omura M., Zapiec B., Pyrski M., Blum T., Khan M., Bai Z., Leinders-Zufall T., Mombaerts P., Zufall F. Danger perception and stress response through an olfactory sensor for the bacterial metabolite hydrogen sulfide. *Neuron*. 2021. 109(15): 2469–2484.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.05.032
  15. Захарова Е.И., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Монаков М.Ю., Дудченко А.М. Гипоксическое preconditioning у крыс с низким и высоким предстимульным торможением акустического вздрагивания осуществляется через топографически различные сенсорные входы. Рабочая гипотеза. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2024, 74(3), 336–352. DOI: 10.31857/S0044467724030074
  16. Кичигина В.Ф. Механизмы регуляции и функциональное значение тета-ритма: роль серотонинергической и норадреналинергической систем. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2004; 54(1): 101–119.
  17. Ma X., Zhang Y., Wang L., Li N., Barkai E., Zhang X., Lin L., Xu J. The Firing of Theta State-Related Septal Cholinergic Neurons Disrupt Hippocampal Ripple Oscillations via Muscarinic Receptors. *J. Neurosci.* 2020, 40(18): 3591–3603. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1568-19.2020
  18. Akopyan N.S., Baklavadzhan O.G., Karapetyan M.A. Effects of acute hypoxia on the EEG and impulse activity of the neurons of variously conelny brain structures in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1984, 14(5): 405–411. DOI: 10.1007/BF01184611
  19. Ozaki H., Watanabe S., Suzuki H. Topographic EEG changes due to hypobaric hypoxia at simulated high altitude. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995, 94(5): 349–356. DOI: 10.1016/0013-4694(94)00311-8
  20. Ramadan M.Z., Ghaleb A.M., Ragab A.E. Using Electroencephalography (EEG) Power Responses to Investigate the Effects of Ambient Oxygen Content, Safety Shoe Type, and Lifting Frequency on the Worker's Activities. *Biomed. Res. Int.* 2020: 7956037. DOI: 10.1155/2020/7956037
  21. Zakharova E.I., Dudchenko A.M. Variety of Neuronal Pathways to Achieve the Same Hypoxic Preconditioning Effect. *Biochem. Physiol.* 2016, 5(4). DOI: 10.4172/2168-9652.1000212
  22. Paxinos G., Watson Ch. *Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Fourth Edition*. San Diego, California, USA: Academic Press; 1998. 136 p.
  23. Wirt R.A., Hyman J.M. Integrating Spatial Working Memory and Remote Memory: Interactions between the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus. *Brain Sci.* 2017; 7(4): 43. DOI: 10.3390/brainsci7040043
  24. Swerdlow N.R., Geyer M.A. Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Behav. Neurosci.* 1993, 107(1): 104–117. DOI: 10.1037//0735-7044.107.1.104
  25. Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain Res. Bull.* 1986, 16(5): 603–637. DOI: 10.1016/0361-9230(86)90134-6
  26. Semba K., Fibiger H.C. Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and anterograde transport and immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 1992; 323: 387–410. DOI: 10.1002/cne.903230307
  27. Мысин И.Е. Механизмы гиппокампального тета-ритма. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2020. 70(3): 291–313. DOI: 10.31857/S0044467720030089
  28. Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M., Rogers S.W. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 73–120. DOI: 10.1152/physrev.00015.2008
  29. Salib M., Joshi A., Katona L., Howarth M., Micklem B.R., Somogyi P., Viney T.J. GABAergic Medial Septal Neurons with Low-Rhythmic Firing Innervating the Dentate Gyrus and Hippocampal Area CA3. *J. Neurosci.* 2019; 39(23): 4527–4549. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3024-18.2019
  30. Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Teplov I.Yu., Kosenkov A.M., Sergeev A.I., Dolgacheva L.P., Tuleuhanov S.T. Visualization, Properties, and Functions of GABAergic Hippocampal Neurons Containing Calcium-Permeable Kainate and AMPA Receptors. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2020; 14: 44–53. DOI: 10.1134/S1990747820010109
  31. Frotscher M. Application of the Golgi/electron microscopy technique for cell identification in immunocytochemical, retrograde labeling, and developmental studies of hippocampal neurons. *Microsc. Res. Tech.* 1992, 23(4): 306–323. DOI: 10.1002/jemt.1070230406
  32. Gu Z., Yakel J.L. Cholinergic Regulation of Hippocampal Theta Rhythm. *Biomedicines*. 2022, 10(4): 745. DOI: 10.3390/biomedicines10040745
  33. Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic systems in the rat brain: IV. Descending projections of the pontomesencephalic tegmentum. *Brain Res. Bull.* 1989, 23: 519–540. DOI: 10.1016/0361-9230(89)90197-4
  34. Александрин В.В., Тарасова Н.Н., Тараканов И.А. Влияние серотонина на дыхание, мозговой кровоток и артериальное давление у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 139(1): 72–76.
  35. Magalhães K.S., de Britto A.A., Paton J.F.R., Moraes D.J.A. A6 neurons simultaneously modulate active expiration and upper airway resistance in rats. *Exp. Physiol.* 2020, 105(1): 53–64. DOI: 10.1113/EP088164
  36. Malheiros-Lima M.R., Silva T.M., Takakura A.C., Moreira T.S. A5 noradrenergic-projecting C1 neurons activate sympathetic and breathing outputs in anesthetized rats. *Exp. Physiol.* 2022, 107(2): 147–160. DOI: 10.1113/EP089691
  37. Miura Y., Ito T., Kadokawa T. Effects of intraseptally injected dopamine and noradrenaline on hippocampal synchronized theta wave activity in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 1987, 44(4): 471–160. DOI: 10.1254/jjp.44.471
  38. Segal M. Brain stem afferents to the rat medial septum. *J. Physiol.* 1976, 261: 617–631. DOI: 10.1113/jphysiol.1976.sp011577
  39. Vertes R.P. Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat. *Neuroscience*. 1988, 24: 907–935. DOI: 10.1016/0306-4522(88)90077-2
  40. Chandler D.J. Evidence for a specialized role of the locus coeruleus noradrenergic system in cortical circuitries and behavioral operations. *Brain Res.* 2016; 1641(Pt B): 197–206. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.022.
  41. Vinogradova O.S., Kitchigina V.F., Zenchenko C.I. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membr. Cell Biol.* 1998; 11(6): 715–725.
  42. Geisler S., Zahm D.S. Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions. *J. Comp. Neurol.* 2005, 490: 270–294. DOI: 10.1002/cne.20668
  43. Basso V., Döbrössy M.D., Thompson L.H., Kirik D., Fuller H.R., Gates M.A. State of the Art in Sub-Phenotyping Midbrain Dopamine Neurons. *Biology (Basel)*. 2024, 13(9): 690. DOI: 10.3390/biology13090690
  44. Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1987, 262(1): 105–124. DOI: 10.1002/cne.902620109
  45. Vertes RP. Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramammillary nucleus and nucleus reuniens. Circuitry and function. *Prog. Brain Res.* 2015; 219: 121–44. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.03.008
  46. Jankowski M.M., Ronnqvist K.C., Tsanov M., Vann S.D., Wright N.F., Erichsen J.T., Aggleton J.P., O'Mara S.M. The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 45. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00045
  47. Plas S.L., Tuna T., Bayer H., Juliano V.A.L., Sweck S.O., Arellano Perez A.D., Hassell J.E., Maren S. Neural circuits for the adaptive regulation of fear and extinction memory. *Front. Behav. Neurosci.* 2024; 18: 1352797. DOI: 10.3389/fnbeh.2024.1352797
  48. Qin Y., Sheremet A., Cooper T.L., Burke S.N., Maurer A.P. Non-

- linear Theta-Gamma Coupling between the Anterior Thalamus and Hippocampus Increases as a Function of Running Speed. *eNeuro*. 2023, 10(3): ENEURO.0470-21.2023. DOI: 10.1523/ENEURO.0470-21.2023
49. Mathiasen M.L., O'Mara S.M., Aggleton J.P. The anterior thalamic nuclei and nucleus reuniens: So similar but so different. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020, 119: 268–280. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.006
  50. Griffin A.L. The nucleus reuniens orchestrates prefrontal-hippocampal synchrony during spatial working memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021, 128: 415–420. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.033
  51. Bland B.H., Oddie S.D. Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behav. Brain Res.* 2001, 127(1–2): 119–136. DOI: 10.1016/S0166-4328(01)00358-8
  52. Leranth C., Carpi D., Buzsaki G., Kiss J. The entorhino-septo-supramammillary nucleus connection in the rat: morphological basis of a feedback mechanism regulating hippocampal theta rhythm. *Neuroscience*. 1999, 88(3): 701–718. DOI: 10.1016/S0306-4522(98)00245-0
  53. Borhegyi Z, Maglóczy Z, Acsády L, Freund TF. The supramammillary nucleus innervates cholinergic and GABAergic neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *Neuroscience*. 1998, 82(4): 1053–1065. DOI: 10.1016/S0306-4522(97)00301-1
  54. Li W., Wilson D.A. Threat Memory in the Sensory Cortex: Insights from Olfaction. *Neuroscientist*. 2024; 30(3): 285–293. DOI: 10.1177/10738584221148994
  55. Tantirigama M.L.S., Zolnik T., Judkewitz B., Larkum M.E., Sachdev R.N.S. Perspective on the Multiple Pathways to Changing Brain States. *Front Syst Neurosci*. 2020; 14: 23. DOI: 10.3389/fn-sys.2020.00023
  56. Yang Y., Gritton H., Sarter M., Aton S.J., Booth V., Zochowski M. Theta-gamma coupling emerges from spatially heterogeneous cholinergic neuromodulation. *PLoS Comput. Biol.* 2021; 17: e1009235. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009235
  57. Karalis N., Sirota A. Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states. *Nat. Commun.* 2022; 13: 467. DOI: 10.1038/s41467-022-28090-5
  58. Howe W.M., Gritton H.J., Lusk N.A., Roberts E.A., Hetrick V.L., Berke J.D., Sarter M. Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promotes Gamma Oscillations and Theta-Gamma Coupling during Cue Detection. *J. Neurosci.* 2017; 37: 3215–3230. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2737-16.2017
  59. Obermayer J., Luchicchi A., Heistek T.S., de Kloet S.F., Terra H., Bruinsma B., Mnie-Filali O., Kortleven C., Galakhova A.A., Khalil A.J., Kroon T., Jonker A.J., de Haan R., van de Berg W.D.J., Goriounova N.A., de Kock C.P.J., Pattij T., Mansvelter H.D. Prefrontal cortical ChAT-VIP interneurons provide local excitation by cholinergic synaptic transmission and control attention. *Nat. Commun.* 2019; 10: 5280. DOI: 10.1038/s41467-019-13244-9
  60. Vertes R.P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*. 2006; 142: 1–20. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.027
  61. Zakharova E.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Cholinergic Internal and Projection Systems of Hippocampus and Neocortex Critical for Early Spatial Memory Consolidation in Normal and Chronic Cerebral Hypoperfusion Conditions in Rats with Different Abilities to Consolidation: The Role of Cholinergic Interneurons of the Hippocampus. *Biomedicines*. 2022; 10: 1532. DOI: 10.3390/biomedicines10071532
  62. Schwabe M.R., Lincoln C.M., Ivers M.M., Frick K.M. Chemogenetic inactivation of the nucleus reuniens impairs object placement memory in female mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021, 185: 107521. DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107521
  63. Shaw DM, Cabre G, Gant N. Hypoxic Hypoxia and Brain Function in Military Aviation: Basic Physiology and Applied Perspectives. *Front Physiol.* 2021; 12: 665821. DOI: 10.3389/fphys.2021.665821
  64. McMorris T., Hale B.J., Barwood M., Costello J., Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(PtA): 225–232. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.019
  65. Ando S., Komiyama T., Sudo M., Higaki Y., Ishida K., Costello J.T., Katayama K. The interactive effects of acute exercise and hypoxia on cognitive performance: A narrative review. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2020. 30(3): 384–398. DOI: 10.1111/sms.13573
  66. Li B., Liu C.M., Wang L.N., Jin W.Q., Pan W.G., Wang W., Ren Y.P., Ma X., Tang Y.L. Cognitive control impairment in ax-continuous performance test in patients with schizophrenia: A pilot EEG study. *Brain Behav.* 2023; 13(12): e3276. DOI: 10.1002/brb3.3276

## References

1. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emelianova T.V., Prut D.A., Kolar F., Portnichenko A.G., Podoksenov Y.K., Khaliulin I.G., Wang H., Pei J.M. [Hypoxic Preconditioning as Novel Approach to Prophylaxis of Ischemic and Reperfusion Damage of Brain and Heart]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya [Angiology and Vascular Surgery]*. 2011, 17(3): 27–36. (in Russian)
2. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 941740. DOI: 10.3389/fnins.2022.941740
3. Zhang L, Zhou X, Zhao J, Wang X. Research hotspots and frontiers of preconditioning in cerebral ischemia: A bibliometric analysis. *Heliyon*. 2024; 10(3): e24757. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24757
4. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Y. Dudchenko A.M. Hypoxic Preconditioning: The multiplicity of central neurotransmitter mechanisms and method of predicting its efficiency. In: *Hypoxia and Anoxia* / Ed. Das K.K., Biradar M.S. InTechOPEN: London, UK, 2018: 95–131. DOI: 10.5772/intechopen.80333
5. Bagwe P., Sathaye S. Significance of Choline Acetyltransferase Enzyme in Tackling Neurodegenerative Diseases. *Curr. Mol. Bio. Rep.* 2022. 8: 9–22. DOI: 10.1007/s40610-022-00148-9
6. Kirstein M., Cambrils A., Segarra A., Melero A., Varea E. Cholinergic Senescence in the Ts65Dn Mouse Model for Down Syndrome. *Neurochem. Res.* 2022; 47(10): 3076–3092. DOI: 10.1007/s11064-022-03659-0
7. AlQot H.E., Rylett R.J. A novel transgenic mouse model expressing primate-specific nuclear choline acetyltransferase: insights into potential cholinergic vulnerability. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 3037. DOI: 10.1038/s41598-023-30155-4
8. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Opposite Pathways of Cholinergic Mechanisms of Hypoxic Preconditioning in the Hippocampus: Participation of Nicotinic  $\alpha 7$  Receptors and Their Association with the Baseline Level of Startle Prepulse Inhibition. *Brain Sci.* 2020; 11(1): 12. DOI: 10.3390/brainsci1101001
9. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1–Ch6). *Neuroscience*. 1983; 10(4): 1185–201. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90108-2
10. Woolf N.J. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 1991; 6: 475–524. DOI: 10.1016/0301-0082(91)90006-m
11. Zakharova, E.I.; Dudchenko, A.M. Synaptic soluble and membrane-bound choline acetyltransferase as a marker of cholinergic function in vitro and in vivo. In: *Neurochemistry* / Ed. T.Heinbockel .Rijeka, Croatia: InTechOpen, 2014. (5): 143–178. DOI: 10.5772/58307
12. Zakharova E.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Effect of Intrahippocampal Administration of  $\alpha 7$  Subtype Nicotinic Receptor Agonist PNU-282987 and Its Solvent Dimethyl Sulfoxide on the Efficiency of Hypoxic Preconditioning in Rats. *Molecules*. 2021; 26: 7387. DOI: 10.3390/molecules26237387
13. Girin B., Juventin M., Garcia S., Lefèvre L., Amat C., Fourcaud-Trocme N., Buonviso N. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Sci. Rep.* 2021. 11(1): 7044. DOI: 10.1038/s41598-021-86525-3
14. Koike K., Yoo S.J., Blyemehl K., Omura M., Zapiec B., Pyrski M., Blum T., Khan M., Bai Z., Leinders-Zufall T., Mombaerts P., Zufall F. Danger perception and stress response through an olfactory sensor for the bacterial metabolite hydrogen sulfide. *Neuron*. 2021. 109(15): 2469–2484.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.05.032
15. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. [Hypoxic Preconditioning in Rats with Low and High Prepulse Inhibition of Acoustic Startle is Implemented through Topographically Different Sensory Inputs. Working Hypothesis]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]*. 2024, 74(3), 336–352. DOI: 10.31857/S0044467724030074 (in Russian)

16. Kitchigina V.F. [Mechanisms of the regularion and the functional significance of the Theta-Rhythm. Roles of serotonergic and noradrenergic systems]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]*. 2004; 54(1): 101–119. (in Russian)
17. Ma X., Zhang Y., Wang L., Li N., Barkai E., Zhang X., Lin L., Xu J. The Firing of Theta State-Related Septal Cholinergic Neurons Disrupt Hippocampal Ripple Oscillations via Muscarinic Receptors. *J. Neurosci.* 2020, 40(18): 3591–3603. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1568-19.2020
18. Akopyan N.S., Baklavadzhyan O.G., Karapetyan M.A. Effects of acute hypoxia on the EEG and impulse activity of the neurons of variously connolly brain structures in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1984, 14(5): 405–411. DOI: 10.1007/BF01184611
19. Ozaki H., Watanabe S., Suzuki H. Topographic EEG changes due to hypobaric hypoxia at simulated high altitude. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1995, 94(5): 349–356. DOI: 10.1016/0013-4694(94)00311-8
20. Ramadan M.Z., Ghaleb A.M., Ragab A.E. Using Electroencephalography (EEG) Power Responses to Investigate the Effects of Ambient Oxygen Content, Safety Shoe Type, and Lifting Frequency on the Worker's Activities. *Biomed. Res. Int.* 2020; 7956037. DOI: 10.1155/2020/7956037
21. Zakharova E.I., Dudchenko A.M. Variety of Neuronal Pathways to Achieve the Same Hypoxic Preconditioning Effect. *Biochem. Physiol.* 2016, 5(4). DOI: 10.4172/2168-9652.1000212
22. Paxinos G., Watson Ch. *Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Fourth Edition*. San Diego, California, USA: Academic Press; 1998. 136 p.
23. Wirt R.A., Hyman J.M. Integrating Spatial Working Memory and Remote Memory: Interactions between the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus. *Brain Sci.* 2017; 7(4): 43. DOI: 10.3390/brainsci7040043
24. Swerdlow N.R., Geyer M.A. Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Behav. Neurosci.* 1993, 107(1): 104–117. DOI: 10.1037//0735-7044.107.1.104
25. Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. *Brain Res. Bull.* 1986, 16(5): 603–637. DOI: 10.1016/0361-9230(86)90134-6
26. Semba K., Fibiger H.C. Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 1992; 323: 387–410. DOI: 10.1002/cne.903230307
27. Myslin I.E. [Mechanisms of hippocampal theta rhythm]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]*. 2020. 70(3): 291–313. DOI: 10.31857/S0044467720030089 (in Russian)
28. Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M., Rogers S.W. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 73–120. DOI: 10.1152/physrev.00015.2008
29. Salib M., Joshi A., Katona L., Howarth M., Micklem B.R., Somogyi P., Viney T.J. GABAergic Medial Septal Neurons with Low-Rhythmic Firing Innervating the Dentate Gyrus and Hippocampal Area CA3. *J. Neurosci.* 2019; 39(23): 4527–4549. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3024-18.2019
30. Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Teplov I.Yu., Kosenkov A.M., Sergeev A.I., Dolgacheva L.P., Tuleuhanov S.T. Visualization, Properties, and Functions of GABAergic Hippocampal Neurons Containing Calcium-Permeable Kainate and AMPA Receptors. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2020; 14: 44–53. DOI: 10.1134/S1990747820010109
31. Frotscher M. Application of the Golgi/electron microscopy technique for cell identification in immunocytochemical, retrograde labeling, and developmental studies of hippocampal neurons. *Microsc. Res. Tech.* 1992, 23(4): 306–323. DOI: 10.1002/jemt.1070230406
32. Gu Z., Yakel J.L. Cholinergic Regulation of Hippocampal Theta Rhythm. *Biomedicines.* 2022, 10(4): 745. DOI: 10.3390/biomedicines10040745
33. Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic systems in the rat brain: IV. Descending projections of the pontomesencephalic tegmentum. *Brain Res. Bull.* 1989, 23: 519–540. DOI: 10.1016/0361-9230(89)90197-4
34. Aleksandrin V.V., Tarasova N.N., Tarakanov I.A. [Effect of serotonin on respiration, cerebral circulation, and blood pressure in rats]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2005; 139(1): 72–76. (in Russian)
35. Magalhães K.S., de Britto A.A., Paton J.F.R., Moraes D.J.A. A6 neurons simultaneously modulate active expiration and upper airway resistance in rats. *Exp. Physiol.* 2020, 105(1): 53–64. DOI: 10.1113/EP088164
36. Malheiros-Lima M.R., Silva T.M., Takakura A.C., Moreira T.S. A5 noradrenergic-projecting C1 neurons activate sympathetic and breathing outputs in anaesthetized rats. *Exp. Physiol.* 2022, 107(2): 147–160. DOI: 10.1113/EP089691
37. Miura Y., Ito T., Kadokawa T. Effects of intraseptally injected dopamine and noradrenaline on hippocampal synchronized theta wave activity in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 1987, 44(4): 471–160. DOI: 10.1254/jip.44.471
38. Segal M. Brain stem afferents to the rat medial septum. *J. Physiol.* 1976, 261: 617–631. DOI: 10.1113/jphysiol.1976.sp011577
39. Vertes R.P. Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat. *Neuroscience.* 1988, 24: 907–935. DOI: 10.1016/0306-4522(88)90077-2
40. Chandler D.J. Evidence for a specialized role of the locus coeruleus noradrenergic system in cortical circuitries and behavioral operations. *Brain Res.* 2016; 1641(Pt B): 197–206. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.022.
41. Vinogradova O.S., Kitchigina V.F., Zenchenko C.I. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membr. Cell Biol.* 1998; 11(6): 715–725.
42. Geisler S., Zahm D.S. Afferents of the ventral tegmental area in the rat-anatomical substratum for integrative functions. *J. Comp. Neurol.* 2005, 490: 270–294. DOI: 10.1002/cne.20668
43. Basso V., Döbrössy M.D., Thompson L.H., Kirik D., Fuller H.R., Gates M.A. State of the Art in Sub-Phenotyping Midbrain Dopamine Neurons. *Biology (Basel).* 2024, 13(9): 690. DOI: 10.3390/biology13090690
44. Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1987, 262(1): 105–124. DOI: 10.1002/cne.902620109
45. Vertes RP. Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramammillary nucleus and nucleus reuniens. Circuitry and function. *Prog. Brain Res.* 2015; 219: 121–44. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.03.008
46. Jankowski M.M., Ronnqvist K.C., Tsanov M., Vann S.D., Wright N.F., Erichsen J.T., Aggleton J.P., O'Mara S.M. The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 45. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00045
47. Plas S.L., Tuna T., Bayer H., Juliano V.A.L., Sweck S.O., Arellano Perez A.D., Hassell J.E., Maren S. Neural circuits for the adaptive regulation of fear and extinction memory. *Front. Behav. Neurosci.* 2024; 18: 1352797. DOI: 10.3389/fnbeh.2024.1352797
48. Qin Y., Sheremet A., Cooper T.L., Burke S.N., Maurer A.P. Nonlinear Theta-Gamma Coupling between the Anterior Thalamus and Hippocampus Increases as a Function of Running Speed. *eNeuro.* 2023, 10(3): ENEURO.0470-21.2023. DOI: 10.1523/ENEURO.0470-21.2023
49. Mathiasen M.L., O'Mara S.M., Aggleton J.P. The anterior thalamic nuclei and nucleus reuniens: So similar but so different. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020, 119: 268–280. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.006
50. Griffin A.L. The nucleus reuniens orchestrates prefrontal-hippocampal synchrony during spatial working memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021, 128: 415–420. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.033
51. Bland B.H., Oddie S.D. Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behav. Brain Res.* 2001, 127(1–2): 119–136. DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00358-8
52. Leranth C., Carpi D., Buzsáki G., Kiss J. The entorhino-septo-supramammillary nucleus connection in the rat: morphological basis of a feedback mechanism regulating hippocampal theta rhythm. *Neuroscience.* 1999, 88(3): 701–718. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00245-0
53. Borhegyi Z., Maglóczy Z, Acsády L, Freund TF. The supramammillary nucleus innervates cholinergic and GABAergic neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *Neuroscience.* 1998, 82(4): 1053–1065. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00301-1
54. Li W., Wilson D.A. Threat Memory in the Sensory Cortex: Insights from Olfaction. *Neuroscientist.* 2024; 30(3): 285–293. DOI: 10.1177/10738584221148994

55. Tantirigama M.L.S., Zolnik T., Judkewitz B., Larkum M.E., Sachdev R.N.S. Perspective on the Multiple Pathways to Changing Brain States. *Front Syst Neurosci.* 2020; 14: 23. DOI: 10.3389/fnsys.2020.00023
56. Yang Y., Gritton H., Sarter M., Aton S.J., Booth V., Zochowski M. Theta-gamma coupling emerges from spatially heterogeneous cholinergic neuromodulation. *PLoS Comput. Biol.* 2021; 17: e1009235. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009235
57. Karalis N., Sirota A. Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states. *Nat. Commun.* 2022; 13: 467. DOI: 10.1038/s41467-022-28090-5
58. Howe W.M., Gritton H.J., Lusk N.A., Roberts E.A., Hetrick V.L., Berke J.D., Sarter M. Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promotes Gamma Oscillations and Theta-Gamma Coupling during Cue Detection. *J. Neurosci.* 2017; 37: 3215–3230. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2737-16.2017
59. Obermayer J., Luchicchi A., Heistek T.S., de Kloet S.F., Terra H., Bruinsma B., Mnie-Filali O., Kortleven C., Galakhova A.A., Khalil A.J., Kroon T., Jonker A.J., de Haan R., van de Berg W.D.J., Gorionova N.A., de Kock C.P.J., Pattij T., Mansvelde H.D. Prefrontal cortical ChAT-VIP interneurons provide local excitation by cholinergic synaptic transmission and control attention. *Nat. Commun.* 2019; 10: 5280. DOI: 10.1038/s41467-019-13244-9
60. Vertes R.P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience.* 2006; 142: 1–20. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.027
61. Zakharova E.I., Proshin A.T., Monakov M.Y., Dudchenko A.M. Cholinergic Internal and Projection Systems of Hippocampus and Neocortex Critical for Early Spatial Memory Consolidation in Normal and Chronic Cerebral Hypoperfusion Conditions in Rats with Different Abilities to Consolidation: The Role of Cholinergic Interneurons of the Hippocampus. *Biomedicines.* 2022; 10: 1532. DOI: 10.3390/biomedicines10071532
62. Schwabe M.R., Lincoln C.M., Ivers M.M., Frick K.M. Chemogenetic inactivation of the nucleus reuniens impairs object placement memory in female mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021, 185: 107521. DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107521
63. Shaw DM, Cabre G, Gant N. Hypoxic Hypoxia and Brain Function in Military Aviation: Basic Physiology and Applied Perspectives. *Front Physiol.* 2021; 12: 665821. DOI: 10.3389/fphys.2021.665821
64. McMorris T., Hale B.J., Barwood M., Costello J., Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(PtA): 225–232. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.019
65. Ando S., Komiyama T., Sudo M., Higaki Y., Ishida K., Costello J.T., Katayama K. The interactive effects of acute exercise and hypoxia on cognitive performance: A narrative review. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020. 30(3): 384–398. DOI: 10.1111/sms.13573
66. Li B., Liu C.M., Wang L.N., Jin W.Q., Pan W.G., Wang W., Ren Y.P., Ma X., Tang Y.L. Cognitive control impairment in ax-continuous performance test in patients with schizophrenia: A pilot EEG study. *Brain Behav.* 2023; 13(12): e3276. DOI: 10.1002/brb3.3276

#### Сведения об авторах:

*Захарова Елена Ивановна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-7734-3058>

*Сторожева Зинаида Ивановна* — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии и нейрохимии отдела нейропсихофармакологии Научно-исследовательского института фармакологии имени В.В. Закусова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0001-6280-5312>

*Прошин Андрей Тимофеевич* — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории когнитивной психофизиологии Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; <https://orcid.org/0000-0002-7258-7870>

*Дудченко Александр Максимович* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»