

УДК 611.018.8:612.65

DOI: 10.7868/S3034606125040065

## РЕАКЦИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ ГАМКергических НЕЙРОНОВ В FASCIA DENTATA ГИППОКАМПА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС

Л. И. Хожай

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

E-mail: [astarta0505@mail.ru](mailto:astarta0505@mail.ru)

**Аннотация. Обоснование и цель.** Чрезвычайная чувствительность тормозных нейронов развивающегося мозга к воздействию повреждающих факторов в ранний послеродовой период представляет особый интерес для исследования возможных механизмов развития энцефалопатий новорожденных, когнитивных расстройств, развития разных форм эпилепсии и т. д. В связи с этим цель работы состояла в изучении реакции разных типов интернейронов в fascia dentata гиппокампа на воздействие гипоксии в неонатальный период. **Материал и методика.** Исследование проведено на модели недоношенной беременности человека. Воздействие гипоксии осуществляли на 2-е сут после рождения в специальной камере с содержанием кислорода в дыхательной смеси 7.8 %. ГАМКергические нейроны выявляли иммуногистохимическим методом. Изучение fascia dentata проводили на 5-е и 10-е постнатальные сут (П5 и П10 соответственно). **Результаты.** На П5 в fascia dentata были идентифицированы пять типов ГАМК-содержащих нейронов: клетки МОРР и НІРР, связанные с перфорантным путем, клетки НІСАР, связанные с комиссурально-ассоциативным путем, клетки-канделябры и корзинчатые клетки, иннервирующие гранулярные нейроны fascia dentata. Значительное увеличение численности популяций интернейронов, их рост и существенное повышение содержания ГАМК к концу неонатального периода было, в большей мере, свойственно интернейронам МОРР, НІРР и НІСАР. Получены дополнительные доказательства ранней дифференцировки клеток НІРР, связанных перфорантным путем. Воздействие неонатальной гипоксии приводило к сокращению численности популяций разных типов интернейронов, задержке роста клеток и снижению уровня содержания ГАМК. Эти отклонения особенно выражены в популяциях клеток НІСАР и НІРР, связанных с афферентными волокнами, и корзинчатых клетках, которые считаются ключевыми элементами, участвующими в осуществлении функций гиппокампа как в норме, так и патологии. **Вывод.** Выявленные отклонения могут сказываться на структурно-функциональной организации fascia dentata в ранний неонатальный период и служить основой развития энцефалопатий новорожденных.

**Ключевые слова:** ГАМКергические нейроны, fascia dentata, гиппокамп, гипоксия, неонатальный период

**Финансирование.** Работа выполнена за счет средств бюджета Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) в рамках госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019—2030), тема № 0134-2019-0002. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

**Соблюдение этических стандартов.** Все процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных при соблюдении требований директив Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании лабораторных животных, а также требованиям комиссии по биоэтике Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (протокол № 10/14 от 14.10.2023).

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

**Ссылка для цитирования:** Хожай Л. И. Реакция разных типов ГАМКергических нейронов в fascia dentata гиппокампа на воздействие неонатальной гипоксии у крыс. Цитология / Cell and Tissue Biology, 2025, том 67, № 4, с. 271. doi: 10.7868/S3034606125040065

Поступила в редакцию 04.06.2025

После доработки 21.08.2025

Принята к публикации 22.08.2025

УДК 611.018.8:612.65

DOI: 10.7868/S3034606125040065

## Response of Different Types of GABAergic Neurons of the Hippocampus Fascia Dentata to the Impact of Neonatal Hypoxia in Rats

L. I. Khozhai

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation  
e-mail: astarta0505@mail.ru*

**Abstract. Objective:** Extreme sensitivity of inhibitory neurons of the developing brain to damaging factors in the early postnatal period is of particular interest for studying possible mechanisms of neonatal encephalopathy, cognitive disorders, development of various forms of epilepsy, etc. In this regard, the aim of the work was to study the response of different types of interneurons in the fascia dentata of the hippocampus to hypoxia in the neonatal period. **Material and Methods:** The study was conducted on a model of human premature pregnancy. Hypoxia was introduced on the 2nd day after birth in a special chamber with an oxygen content of 7.8% in the breathing mixture. GABAergic neurons were detected by immunohistochemistry. The fascia dentata was studied on the 5th and 10th postnatal days (P5, P10). **Results:** At P5, 5 types of GABA-containing neurons were identified in the fascia dentata: MOPP and HIPP cells associated with the perforant path, HICAP cells associated with the commissural-associative path, chandelier cells and basket cells innervating granule neurons of the fascia dentata. A significant increase in the number of interneuron populations, their growth and a significant increase in the GABA content by the end of the neonatal period were, to a greater extent, characteristic of the MOPP, HIPP and HICAP interneurons. Additional evidence was obtained for the early differentiation of HIPP cells associated with the perforant path. The effect of neonatal hypoxia led to a decrease in the number of populations of different types of interneurons, a delay in cell growth and a decrease in the GABA content. These deviations are especially pronounced in the populations of HICAP and HIPP cells associated with afferent fibers and basket cells, which are considered key elements involved in the implementation of hippocampal functions both in norm and pathology. **Conclusion:** The identified deviations may affect the structural and functional organization of the fascia dentata in the early neonatal period and serve as the basis for the development of neonatal encephalopathy.

**Keywords:** GABAergic neurons, fascia dentata, hippocampus, hypoxia, neonatal period

**Funding.** This work was supported by ongoing funding of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia) within the framework of the State Programme 47 SA “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030), topic no. 0134-2019-0002. No additional grants to carry out or direct this particular research were obtained.

**Ethics approval and consent to participate.** All procedures involving animals complied with the ethical standards established by Russian legislation, the Rules for Conducting Work using experimental animals in compliance with the Requirements of the Council Directives of the European Community (86/609/EEC) on the Use of Laboratory Animals, and the requirements of the Bioethics Committee of the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Protocol no. 10/14 dated October 14, 2023).

**For citation:** Khozhai L. I. Response of different types of GABAergic neurons of the hippocampus fascia dentata to the impact of neonatal hypoxia in rats. *Tsitologiya / Cell and Tissue Biology*, 2025, vol. 67, no. 4, p. 272. doi: 10.7868/S3034606125040065

Received June 4, 2025  
Revised August 21, 2025  
Accepted August 22, 2025

Повреждение развивающегося мозга и, как следствие, нарушение формирования отделов центральной нервной системы у новорождённых, перенесших неонатальную гипоксию, остаётся основной причиной детской инвалидизации и смертности в постнатальном периоде. Воздействию неонатальной гипоксии во время родов подвергается примерно 0.3 % доношенных и почти 60 % недоношенных новорожденных детей (Finder et al., 2020; Juul et al., 2023). Клиническая статистика свидетельствует о том, что у пациентов, переживших неонатальную гипоксию, часто наблюдаются долгосрочные неврологические отклонения, при этом, отмечено, что нарушение многих нейральных функций (памяти, когнитивной способности), а также развитие параличей, судорог, разных форм эпилепсии, связано с повреждением гиппокампальной формации (Robert et al., 2020; Ambalavanan et al., 2021).

Несмотря на проводимые исследования, в настоящее время механизмы, лежащие в основе подобных нарушений, в том числе когнитивных и памяти, вызванных гипоксией, до конца не изучены, и эффективные профилактические меры не разработаны (Chen et al., 2021). Одной из мишеней повреждающего воздействия гипоксии в мозге является ГАМКергическая система, особенно ее активность в неонатальный период, который следует считать критическим, поскольку в это время происходит смена функции ГАМК с возбуждающей на тормозную, формирование тормозных локальных нейтральных цепей и становление межнейронных связей (Cherubini et al., 1991; Ben-Ari et al., 1994; Khalilov et al., 2015).

Гиппокамп — основная структура лимбической системы, включающая собственно гиппокамп (поля CA4—CA1) и fascia dentata. В fascia dentata приходят афферентные волокна, приносящие в гиппокамп сенсорную информацию от многих структур мозга, она считается зоной переключения во внутригиппокампальной трисинаптической петле fascia dentata—CA3—CA1 (Treves, Rolls, 1994; Leutgeb et al., 2007; McHugh et al., 2007). В соответствии с этим активность гранулярных нейронов в fascia dentata жестко контролируется мощным ГАМК-опосредованным синаптическим торможением (Nitz, McNaughton, 2004). Популяция ГАМКергических нейронов гетерогенна, нейроны характеризуются разнообразием морфологических, физиологических и нейрохимических характеристик и специфичностью связей с клетками-мишенями (Freund, Buzsáki, 1996; Somogyi, Klausberge, 2005; Hosp et al., 2013).

В настоящее время существующая классификация интернейронов совершенствуется и помимо известных типов выделяются подтипы основных интернейронов на основе применения методов сравнения паттернов функциональных синаптических связей с паттернами, обусловленными морфологией нейронов, установления мишеней аксонов на большом расстоянии (Gutman-Wei et al., 2021) или анализа классов транскриптомов одиночных клеток с пространственным разрешением и т.д. (Harris et al., 2018; Yao et al., 2021; Zhuang, 2021), предоставляющих важную и необходимую информацию для картирования интернейронов и их связей.

При всем разнообразии интернейронов, выделено несколько основных типов ГАМКергических нейронов. Первоосновой для их подразделения являлось строго определенное место локализации клеточных тел, характерная их форма и зона проекций аксонов каждого

из типов тормозных нейронов (Halasy et al., 1993; Han et al., 1993; Freund Buzsáki, 1996; Amaral, et al., 2007). Такая разработанная морфо-функциональная классификация используется для идентификации основных типов ГАМКергических нейронов уже на протяжении полувека и остается актуальной в настоящее время.

Нормальная анатомия fascia dentata взрослого гиппокампа достаточно изучена и, с учетом сложности ее функций, детально описаны особенности ее строго упорядоченной организации (Amaral et al., 2007). В настоящее время в слоях fascia dentata в молекулярном слое (stratum moleculare), гранулярном слое (stratum granulosum) и полиморфном слое (hilus) описаны разные типы ГАМКергических нейронов (всего пять): два в молекулярном слое (МОПП и клетки-канделябры), корзинчатые клетки — в гранулярном слое и два типа клеток в hilus (НПП и НСАР).

Интернейроны, получившие название МОПП, т. е. нейроны молекулярного слоя, связанные с перфорантным путем (Han et al., 1993). Эти мультиполярные нейроны расположены в среднем и наружном подслоях, а аксоны образуют плотное терминальное сплетение в среднем подслое молекулярного слоя. Клетки-канделябры или аксо-аксональные нейроны, которые локализуются во внутреннем подслое молекулярного слоя рядом с клетками гранулярного слоя или в его поверхностных рядах среди гранулярных нейронов. Их аксоны спускаются в слой гранулярных нейронов, обильно ветвятся и заканчиваются симметричными синаптическими контактами исключительно на начальных сегментах аксонов гранулярных нейронов (Han et al., 1993; Amaral et al., 2007).

Корзинчатые ГАМКергические нейроны локализуются непосредственно под слоем гранулярных нейронов. Они имеют характерную пирамидную форму тела, терминалы их аксонов образуют плотные сплетения (в виде корзиночек) вокруг тел гранулярных нейронов (Struble et al., 1978; Sik et al., 1997; Sloviter et al., 2003).

Клетки НПП, т. е. нейроны hilus, связаны с перфорантным путем. Это крупные нейроны, имеющие вытянутую веретеновидную форму тела, аксоны которых проецируются на терминалы перфорантного пути в среднем подслое молекулярного слоя (Amaral et al., 2007).

Клетки НСАР, т. е. нейроны hilus, связаны с комиссурально-ассоциативным путем, имеют пирамидную форму клеточного тела, их восходящие дендриты и аксоны иннервируют внутренний подслой молекулярного слоя (Han et al., 1993; Freund, Buzsáki, 1996).

Каждый из этих типов ГАМКергических нейронов занимает строго определенную локализацию в слоях fascia dentata, связан с внутригиппокампальными нейронами и другими структурами мозга и выполняет определенные функции (Han et al., 1993).

Существует и другая классификация, в которой выделяют три класса интернейронов, экспрессирующих разные нейропептиды, которые рассматриваются как маркеры ГАМКергических нейронов. Так, выявлены ГАМКергические нейроны, экспрессирующие парвальбумин (PV) (корзинчатые клетки и клетки-канделябры), часть которых экспрессирует и кальбиндин; нейроны, экспрессирующие соматостатин (SST) и нейропептид Y (NPY) (клетки НПП), а также группа нейронов,

экспрессирующих холецистокинин (ССК) и рецептор к серотонину (5НТ3аR) (клетки НІСАР) (Lim et al., 2018).

Некоторые авторы отмечают чрезвычайную чувствительность тормозных нейронов к воздействию разных повреждающих факторов и свидетельствуют о том, что ГАМКергические нейроны fascia dentata играют ключевую роль при нейродегенеративных заболеваниях, когнитивных расстройствах, развитии разных форм эпилепсии и т. д. (Leal et al., 2015; Majd et al., 2018; Naderipoor et al., 2021), а также после черепно-мозговой травмы (Corrubia et al., 2023).

Однако в настоящее время в существующей литературе крайне мало данных о состоянии разных типов тормозных интернейронов и рецепторов к ГАМК в fascia dentata у новорожденных млекопитающих и человека после перенесенной асфиксии в неонатальный период. В связи со сказанным цель работы состояла в изучении реакции разных типов интернейронов fascia dentata на воздействие гипоксии у животных, переживших неонатальную гипоксию.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

**Животные.** Работа выполнена на крысах линии Wistar из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» (Санкт-Петербург). Беременные самки крыс содержались на базе вивария ИФ РАН, при температуре 22–24 °С, цикле освещения 12 ч день/ночь и свободном доступе к воде и еде. В работе была использована модель недоношенной беременности человека, включающая воздействие общей гипоксии на новорожденных крыс на 2-е сут неонатального развития. Новорожденных крыс помещали на 1 ч в камеру с проточной газовой смесью, содержащей 7.8% кислорода, 0.4% углекислого газа и 91.8% азота при температуре 21.5–23.0 °С и нормальном давлении (760 мм рт. ст.). В работе изучали ГАМКергические нейроны разных типов в области fascia dentata гиппокампа (рис. 1а). Для идентификации типов нейронов, иммуноположительных на ГАМК, использовали описанные ранее морфологические критерии классификации (Han et al., 1993; Freund, Buzsáki, 1996; Amaral et al., 2007).

Исследование проводили в неонатальный период (в период новорожденности) на 5-е (П5) и 10-е (П10) неонатальные сутки. Использовали 2 группы животных: контрольную, включающую интактных крыс на П5 и П10 ( $n = 6$  в каждом случае) и экспериментальную, включающую крыс того же возраста П5 и П10 ( $n = 6$  в каждом случае), подвергавшихся воздействию гипоксии на 2-е неонатальные сутки.

**Иммуногистохимия.** У новорожденных крыс мозг извлекали и обрабатывали по общепринятой методике: фиксировали в цинк-этанолформальдегиде на фосфатно-солевом буферном растворе (рН 7.4), обезжировали в спиртах, заливали в парафин и готовили фронтальные серийные срезы гиппокампа толщиной 5–6 мкм на уровне брегмы — 1.40–1.60 мм на П5 и на уровне брегмы — 1.80–2.00 мм на П10 (по стереотаксическим атласам координатных таблиц мозга крыс в возрасте П5 и П10 (Khazipov et al., 2015)).

Срезы помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием (super frost plus gold; Menzel-Glasser, Германия). Для выявления нейронов, иммуноположительных на ГАМК, применяли кроличьи поликлональные

антитела anti-GABA (ab8891; Abcam, Великобритания) в разведении 1:1000. После процедуры теплового демаскирования белков в цитратном буфере (рН 6.1) (Dako, Дания) в течение 25 мин срезы инкубировали в первичных антителах при 4 °С в течение 24 ч. В качестве вторичных антител применяли набор реагентов Goat anti-rabbit IgG H&L HRP (ab721; Abcam, Великобритания). Срезы помещали во вторичные антитела на 40 мин при комнатной температуре. Для визуализации продукта реакции использовали хромоген DAB substrate kit (ab64238; Abcam, Великобритания). Специфичность иммунной реакции проверяли с помощью негативного контроля (без первичных антител). После проведения иммуногистохимических реакций часть срезов докрашивали гематоксилином Джилла и заключали в синтетическую заливочную среду Permaunt (Thermo Scientific, США).

При проведении иммуногистохимической реакции все процедуры были стандартизированы и осуществлялись одновременно для гистологических срезов мозга, полученных от контрольных и подопытных животных обеих возрастных групп. Количественный анализ данных проводили на цифровых изображениях фронтальных серийных срезов fascia dentata гиппокампа, полученных при помощи светового микроскопа Leica DME со встроенной цифровой камерой Leica EC3 (Leica, Германия) в формате JPEG. Цифровые изображения срезов мозга контрольных и экспериментальных животных были получены при одинаковых параметрах освещения, насыщенности цвета и контраста.

Количество иммуноположительных клеток оценивали на стандартной площади в 0.1 мм<sup>2</sup> (условная единица площади) при увеличении объектива 100×. Подсчет иммуноположительных клеток осуществляли на изображениях, полученных с 13–15 гистологических срезов мозга, взятого от каждого из 6 животных каждой исследуемой возрастной группы. Оценку размеров клеточных тел разных типов нейронов, содержащих ГАМК, осуществляли также на цифровых изображениях, определяя площадь клеток (в мкм<sup>2</sup>). Учитывались клетки, содержащие ядро и ядрышки, т. е. те, у которых срез прошел, предположительно, через центральную часть клеточного тела. Количественный анализ данных осуществляли при помощи пакетов компьютерных программ ImageJ (NIH, США), Origin 5.0.

Следует отметить, что в зрелом мозге ГАМК могут содержать как интернейроны, так и астроцитарные клетки. Что касается развивающегося мозга, то, известно, что развитие астроцитарной глии начинается в конце первой и середине второй недели (П7–10), в это время астроглия представляет собой незрелые клетки. Созревание астроцитов начинается в конце второй (П12–14) и продолжается в течение третьей недели (П21) и далее. В это время астроциты синтезируют ряд белков, связанных с транспортом и высвобождением пресинаптических пузырьков в синапсах, с формированием постсинаптического уплотнения, и начинают секретировать синапс-регулирующие белки и рецепторы к нейротрансмиттерам (Farhy-Tselnicker, Allen, 2018). Поэтому присутствие зрелых астроцитов, содержащих ГАМК, в неонатальный период на сроках П5–П10 мало вероятно. Предполагалось, что при подсчете иммуноположительных клеток учитывались и статистически обрабатывались только нейроны, содержащие ГАМК.

Уровень содержания ГАМК в цитоплазме нейронов определяли по показателю оптической плотности окрашенного продукта иммунной реакции. Анализ оптической плотности проводили при увеличении объектива микроскопа 100×. Для этого выделяли участки окрашенной цитоплазмы нейронов и участки окрашенных проксимальных отделов отростков. Оценка оптической плотности продукта иммунного окрашивания была выполнена с помощью программного обеспечения (Черниговский, t-lambda.chat.ru; программа PhotoM 1.21). Интенсивность реакции (окрашивания) в изучаемой структуре fascia dentata на гистологическом срезе оценивали в сравнении с фоном.

**Статистическая обработка.** У каждого животного в fascia dentata анализировали по 20 изображений stratum moleculare, stratum granulosum и stratum polymorphe (hilus), на которых исследовали интернейроны. Все количественные данные представлены в виде среднего значения и соответствующей стандартной ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ). Результаты представлены как значения D (оптической плотности окрашенного продукта иммунной реакции), выраженные в усл. ед. Для сравнения полученных результатов между разными группами животных использовали *t*-критерий Стьюдента и oneway ANOVA (Statistica 8.0, Statsoft Inc. США), различия считали статистически достоверными при  $P < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Работа была проведена на модели недоношенной беременности человека. Считается, что развитие мозга крыс на 1–2-е неонатальные сутки соответствует степени развития мозга преждевременно родившихся детей человека (примерно 29–32 недель; 7.5–8 месяцев пренатального развития; Otellin et al., 2021). Условия этой модели (воздействие гипоксии на 2-е неонатальные сут) позволяют получить повреждения мозга, которые наблюдаются у недоношенных новорожденных детей при преждевременных родах. У таких детей к моменту рождения респираторная система не достигает достаточной степени развития, что приводит к респираторной недостаточности и общей гипоксии новорожденного.

Модель, с одной стороны, исключает смертность животных, а с другой — воспроизводит широкий спектр нарушений развития разных отделов головного мозга (неокортекса, гиппокампа, гипоталамуса и т. д.), возникающих при асфиксии у недоношенных детей человека (Otellin et al., 2021). В данной работе оценивали степень повреждающего воздействия гипоксии на разные типы

ГАМКергических нейронов, образующих тормозную систему в одной из структур гиппокампа, играющую ключевую роль в формировании памяти, когнитивных способностей и т. д.

**Типы ГАМКергических нейронов в слоях fascia dentata на 5-е неонатальные сутки в контроле и после воздействия гипоксии.** На основе морфологических критериев и локализации клеточных тел в слоях fascia dentata среди иммуноположительных на ГАМК клеток было определено пять разных типов интернейронов.

У контрольных животных на П5 в среднем и наружном подслоях молекулярного слоя выявлялись нейроны, иммуноположительные на ГАМК. По морфологической классификации (Han et al., 1993; Amaral et al., 2007), а также по локализации и мультиполярной форме тела они были идентифицированы как клетки МОРР. Их количество составило  $6.0 \pm 0.2$  (в среднем на усл. ед. площади, табл. 1). Во внутреннем подслое молекулярного слоя рядом с гранулярными нейронами или в верхних рядах клеток гранулярного слоя выявлялись иммуноположительные на ГАМК мультиполярные клетки, идентифицированные как клетки-канделябры (или аксо-аксональные клетки), их число на усл. ед. площади было примерно таким же, как и клеток МОРР (табл. 1). В нижнем ряду клеток гранулярного слоя у границы с hilus присутствующие ГАМК-содержащие клетки, имеющие пирамидную форму клеточного тела, были определены как корзинчатые интернейроны.

В слое hilus находились два типа ГАМК-содержащих нейронов, имеющих морфологические отличия. Веретеновидная форма тела и локализация вблизи границы hilus и гранулярного слоя дали основание определить их как клетки НИРР. Крупные клетки, имеющие пирамидную форму, диффузно рассеянные в слое hilus, по морфологическим признакам и локализации соответствовали клеткам НИСАР. Численность популяций корзинчатых клеток, НИРР и НИСАР у контрольных животных была почти одинаковой, но несущественно меньшей (значения не показали достоверного отличия при  $P < 0.05$ ), чем численность МОРР и клеток-канделябров (табл. 1).

На П5 у животных, переживших воздействие неонатальной гипоксии, было отмечено сокращение числа нейронов, содержащих ГАМК: клеток МОРР меньше в 2.1 раза (они составили 53.7% от их количества в контроле); клеток НИСАР — в 2.8 раза (т. е. всего 35.7% от их количества в контроле); корзинчатых клеток — в 1.2 раза (т. е. 83.3%), а количество клеток НИРР почти не изменилось.

**Таблица 1.** Количество разных типов ГАМК-содержащих нейронов в fascia dentata на 5-е (П5) и 10-е (П10) неонатальные сутки в контроле и после гипоксии

Тип ГАМК-содержащих нейронов	Число клеток на 1 усл. ед. площади			
	Контроль		После воздействия гипоксии	
	П5	П10	П5	П10
МОРР	$6.0 \pm 0.2$	$7.8 \pm 0.4$	$2.8 \pm 0.4^*$	$2.3 \pm 0.1^*$
Клетки-канделябры	$6.5 \pm 0.5$	$8.1 \pm 0.3$	$5.9 \pm 0.6$	$5.4 \pm 0.4^*$
НИСАР	$4.2 \pm 0.6$	$6.4 \pm 0.3$	$1.5 \pm 0.4^*$	$4.5 \pm 0.5$
НИРР	$5.2 \pm 0.7$	$5.5 \pm 0.6$	$5.0 \pm 0.5$	$5.1 \pm 0.4$
Корзинчатые	$5.4 \pm 0.5$	$6.7 \pm 0.2$	$4.5 \pm 0.3^*$	$5.3 \pm 0.2$

Примечание к табл. 1, 2. \* — Различия между экспериментальной и контрольной группами достоверны при  $P < 0.05$ .

**Таблица 2.** Размер клеточных тел разных типов ГАМК-содержащих нейронов в fascia dentata на 5-е и 10-е неонатальные сутки в контроле и после гипоксии, мкм<sup>2</sup>

Тип ГАМК-содержащих нейронов	Контроль		После воздействия гипоксии	
	П5	П10	П5	П10
МОРР	63.6 ± 5.3	90.1 ± 7.2*	62.9 ± 3.9	60.2 ± 4.8*
Клетки-канделябры	71.8 ± 7.1	133.7 ± 5.8*	70.8 ± 3.6	67.9 ± 4.1*
НСАР	99.5 ± 7.5	150.4 ± 6.4*	102.8 ± 2.4	107.1 ± 6.7*
ННР	84.6 ± 5.1	113.7 ± 7.8*	88.7 ± 9.9	109.6 ± 8.4
Корзинчатые	67.1 ± 6.6	96.2 ± 4.6*	69.2 ± 3.6	76.1 ± 6.9

**Таблица 3.** Показатели оптической плотности D окрашенного продукта иммунной реакции при выявлении ГАМК в разных типах интернейронов в fascia dentata крыс на 5-е и 10-е неонатальные сутки в контроле и после воздействия гипоксии

Тип ГАМК-содержащих нейронов	D, усл. ед.			
	Контроль		После воздействия гипоксии	
	П5	П10	П5	П10
МОРР	0.064 ± 0.006	0.092 ± 0.007 <sup>a</sup>	0.075 ± 0.003	0.078 ± 0.005
Клетки-канделябры	0.061 ± 0.004	0.083 ± 0.005	0.055 ± 0.007	0.066 ± 0.004
НСАР	0.070 ± 0.006	0.114 ± 0.003 <sup>a</sup>	0.073 ± 0.004	0.073 ± 0.007 <sup>б</sup>
ННР	0.079 ± 0.003	0.120 ± 0.006 <sup>a</sup>	0.071 ± 0.006	0.077 ± 0.006 <sup>б</sup>
Корзинчатые	0.061 ± 0.008	0.107 ± 0.004 <sup>a</sup>	0.057 ± 0.006	0.070 ± 0.005 <sup>б</sup>

*Примечание.* Различия достоверны при  $P < 0.05$  между контрольными группами животных разного возраста (<sup>a</sup>) и между экспериментальной и контрольной группами (<sup>б</sup>).

У контрольных животных на П5 нейроны hilus НСАР и ННР имели более крупные размеры клеточных тел (их показатели были близкие по значению) по сравнению с размерами тел клеток МОРР, клеток-канделябров и корзинчатых клеток (табл. 2). У крыс на П5, переживших неонатальную гипоксию, размер тел всех типов ГАМК-содержащих нейронов, практически не изменился и соответствовал таковому в контроле на П5 (табл. 2).

Показатель оптической плотности (D) окрашенного продукта иммунной реакции, отражающий уровень содержания ГАМК, на П5 у разных типов интернейронов отличался. В клетках МОРР, корзинчатых и клетках-канделябрах значения D практически не различались (табл. 3). В нейронах ННР и НСАР этот показатель был несколько выше, но он не показал достоверного отличия (при  $P < 0.05$ ) (табл. 3).

На П5 в группе подопытных животных, переживших воздействие гипоксии, во всех типах ГАМК-содержащих нейронов (МОРР, клетках-канделябрах, ННР, НСАР и корзинчатых) значение D практически не изменялось и почти соответствовало таковому в контроле (табл. 3).

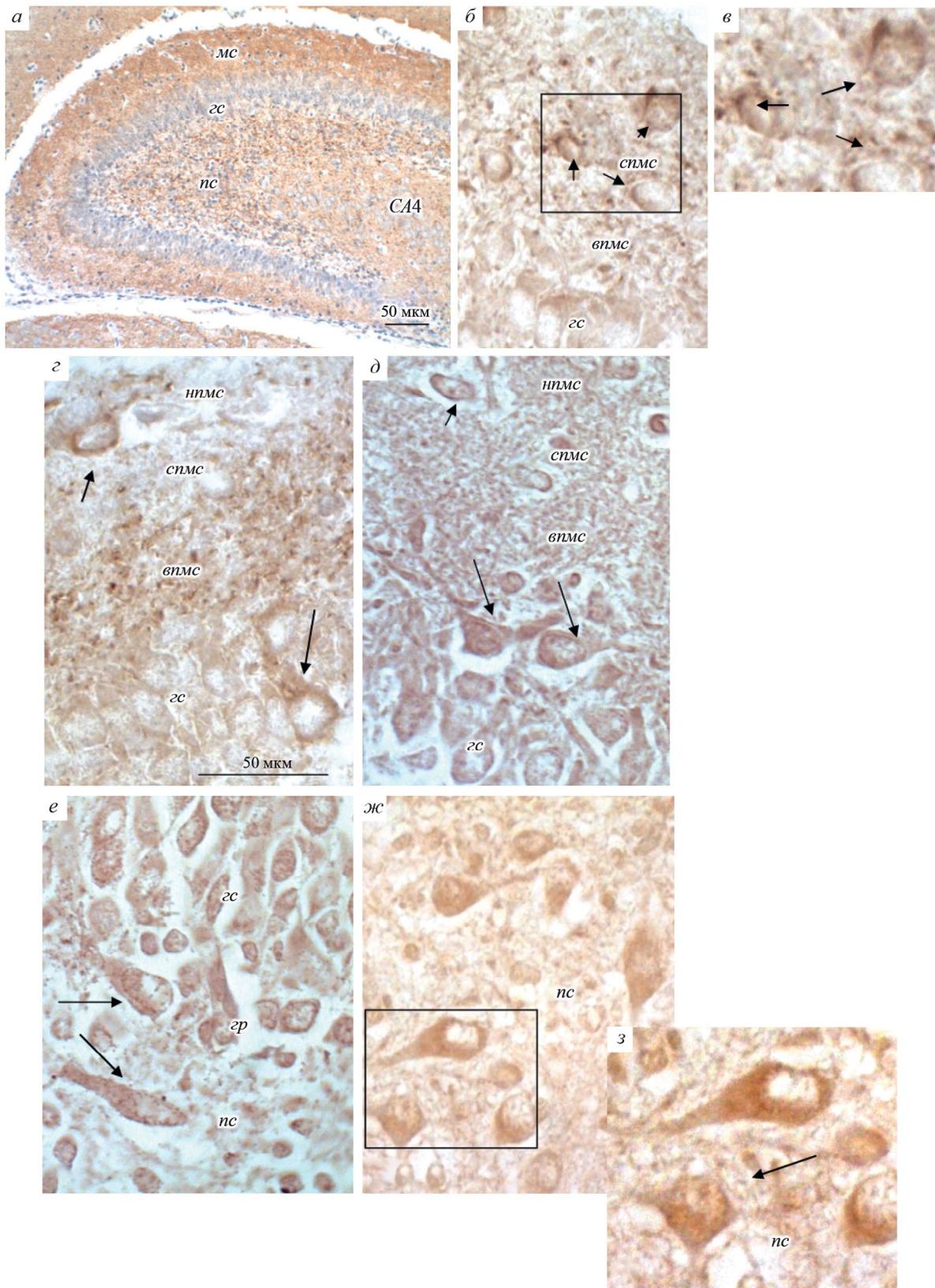
**Типы ГАМКергических нейронов в слоях fascia dentata на 10-е неонатальные сутки в контроле и после воздействия гипоксии.** К концу неонатального периода (к П10) у контрольных животных численность популяций разных типов тормозных нейронов увеличивалась по сравнению с предыдущим сроком развития. Самое значительное увеличение числа клеток было в популяции нейронов НСАР (в 1.5 раза) (табл. 1), локализовавшихся в полиморфном слое (hilus) (рис. 1ж). Численность популяций остальных типов интернейронов также увеличивалась, но не так существенно: клеток МОРР, присутствовавших в наружном и среднем подслоях молекулярного слоя, — в 1.3 раза, (рис. 1б, г, д); клеток-канделябров,

располагавшихся в верхнем ряду гранулярных нейронов (рис. 1д) и корзинчатых клеток, локализованных на границе гранулярного и полиморфного слоев (hilus), — в 1.2 раза (рис. 1е) по сравнению с предыдущим сроком исследования (П5). При этом число клеток ННР, находящихся в полиморфном слое вблизи гранулярного слоя (рис. 1е), практически не увеличивалось (табл. 1).

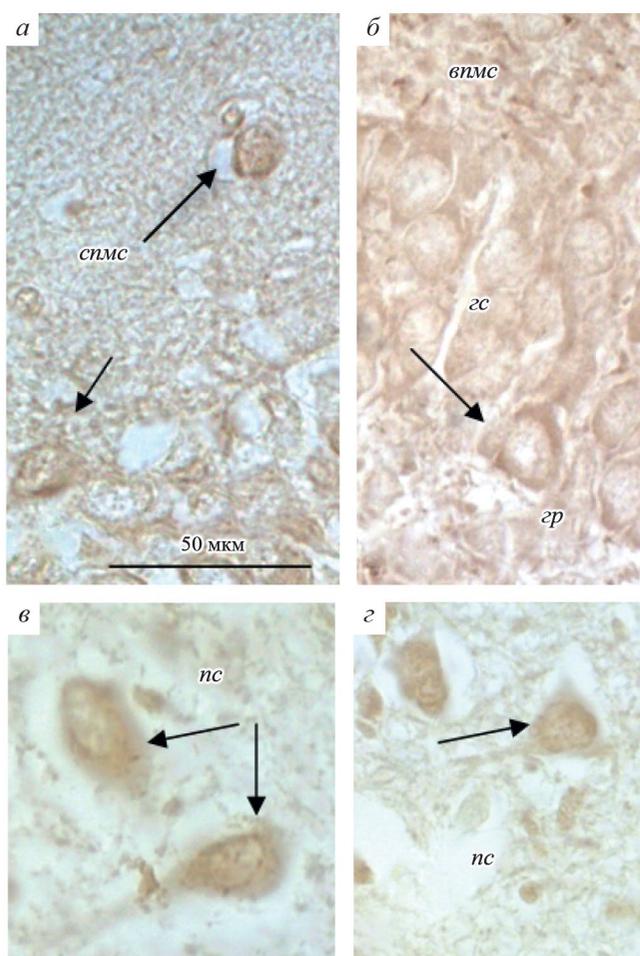
После воздействия гипоксии, уже к концу неонатального периода численность популяций всех типов ГАМК-содержащих нейронов сокращалась. Самое значительное снижение числа клеток было в популяции клеток МОРР по сравнению с контролем ( $2.3 \pm 0.1$  и  $7.8 \pm 0.4$  соответственно) (табл. 1). Численность популяций остальных типов ГАМК-содержащих нейронов (клеток-канделябров, НСАР, ННР и корзинчатых) практически не увеличивалась и соответствовала значениям на П5 в контроле (табл. 1).

К концу неонатального периода у контрольных животных размеры клеточных тел всех типов ГАМК-содержащих нейронов увеличивались. Так, самое значительное увеличение размеров тел было отмечено в популяции клеток-канделябров (в 1.9 раза) и клеток НСАР (в 1.5 раза), также существенно увеличивались тела клеток МОРР и корзинчатых клеток (в 1.4 раза), а также клеток ННР (в 1.3 раза) (табл. 2). После воздействия гипоксии значительного роста клеточных тел всех типов ГАМК-содержащих нейронов обнаружено не было (рис. 2а, б, г). К концу неонатального периода размеры клеточных тел разных типов ГАМК-содержащих нейронов примерно соответствовали значениям на П5 как контрольных, так и подопытных животных (табл. 2).

У контрольных крыс к концу неонатального периода (к П10) показатель оптической плотности D окрашенного продукта иммунной реакции на ГАМК существенно



**Рис. 1.** Гиппокамп fascia dentata крысы на 10-е сут неонатального периода развития (контроль): *a* — окраска по Нис-слою: *mc* — молекулярный слой; *nc* — полиморфный слой (hilus); *gc* — гранулярный слой; *CA4* — поле гиппокампа. Увел. об.: 20×; *б–г, ж, з* — увеличенные фрагменты; иммуногистохимическая реакция на ГАМК: *нпмс* — наружный подслой *mc*, *спмс* — средний подслой слоя *m*, *впмс* — внутренний подслой слоя *m*, *gc* — гранулярный слой, *gp* — граница между *gc* и *nc* (hilus); *б, в* — клетки МОРР (стрелки) в *спмс* и *нпмс* подслоях молекулярного слоя (*mc*); *г* — клетка МОРР (короткая стрелка) в *нпмс* и корзинчатая клетка (длинная стрелка) на границе слоев: гранулярного (*gp*) и полиморфного (hilus, *nc*); *д* — клетка МОРР (короткая стрелка) в *нпмс* и клетки-канделябры (длинная стрелка) в верхнем ряду нейронов *gc*; *е* — крупные клетки НИРР (стрелки) веретеновидной формы в hilus; *ж, з* — крупные клетки НИСАР (стрелка) пирамидной формы, диффузно рассеяны в *nc*; увел. об.: 100×.



**Рис. 2.** Гиппокамп, fascia dentata крысы на П10 после воздействия гипоксии в неонатальный период. Иммуногистохимическая реакция на выявление ГАМК. Показано сокращение объема цитоплазмы, размера клеточных тел нейронов (кроме клеток НІРР) и снижение показателя D оптической плотности продукта иммунной реакции по сравнению с контролем. *а* — Клетка МОРР (длинная стрелка) в среднем подслое молекулярного слоя (*снмс*) и клетка-канделябр (короткая стрелка) в верхнем ряду клеток гранулярного слоя (*зс*); *б* — корзинчатая клетка (стрелка) в нижнем ряду нейронов гранулярного слоя (*зс*) на границе *гр* и полиморфного слоев (*nc, hilus*); *в* — крупные клетки НІРР веретеновидной формы (стрелки) в *nc* (*hilus*); *г* — крупная клетка НІСАР (стрелка) пирамидной формы в *nc*; увел. об. 100×.

повышался по сравнению с предыдущим сроком исследования (П5). Самое значительное увеличение показателя D было в корзинчатых нейронах (в 1.7 раза) ( $0.107 \pm 0.004$  и  $0.061 \pm 0.008$  соответственно) и нейронах слоя hilus: НІСАР (в 1.6 раза) ( $0.114 \pm 0.003$  и  $0.070 \pm 0.006$  соответственно) и НІРР (в 1.5 раза) ( $0.120 \pm 0.006$  и  $0.079 \pm 0.003$  соответственно) (табл. 3). Также увеличение показателя D (в 1.4 раза) по сравнению с таковым на П5 было в клетках-канделябрах ( $0.083 \pm 0.005$  и  $0.061 \pm 0.004$  соответственно) и клетках МОРР ( $0.092 \pm 0.007$  и  $0.064 \pm 0.006$  соответственно) (табл. 3).

После воздействия гипоксии к концу неонатального периода заметного повышения показателя D ни у одного из типов ГАМК-содержащих клеток не выявлено (табл. 3, рис. 2*а–г*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В работе изучали реакцию разных типов ГАМК-содержащих нейронов fascia dentata на повреждающее воздействие гипоксии в неонатальный период у крыс. На основе морфологических критериев, используемых в ранее проведенных работах (Han et al., 1993; Freund, Buzsáki, 1996; Amaral et al., 2007), в слоях fascia dentata были идентифицированы основные типы ГАМК-содержащих нейронов, описанные во взрослом гиппокампе (Amaral et al., 2007).

У контрольных животных на П5 среди иммуноположительных на ГАМК нейронов были выявлены (с учетом морфологических признаков и локализации клеточных тел в слоях) пять типов ГАМК-содержащих нейронов: в str. moleculare клетки МОРР, (иннервирующие волокна перфорантного пути), и клетки-канделябры (или аксо-аксональные нейроны, иннервирующие аксоны гранулярных нейронов); в str. granulosum — корзинчатые клетки (иннервирующие тела гранулярных нейронов) и в слое hilus — клетки НІРР (связанные с перфорантным путем) и клетки НІСАР (связанные с комиссурально-ассоциативным путем).

Наблюдения показали, что численность популяций этих типов ГАМК-содержащих нейронов на П5 была примерно одинаковой. Однако к концу неонатального периода (к П10) было отмечено увеличение числа клеток во всех выявленных популяциях ГАМК-содержащих нейронов, при этом у разных типов оно отличалось. Так, самое существенное увеличение численности клеток было в популяции НІСАР (в 1.5 раза). Количество клеток МОРР, канделябров и корзинчатых увеличивалось в среднем в 1.3 раза, а число клеток НІРР практически не изменялось по сравнению с предыдущим сроком исследования (табл. 1).

Известно, что в эмбриогенезе у млекопитающих развитие fascia dentata осуществляется позднее, чем образование полей гиппокампа (С1–С4). Мигрирующие из нейроэпителия нейробласты формируют слой пирамидных клеток полей СА1–СА3 гиппокампа к 22-м эмбриональным сут (Е22) и 1-м постнатальным сут (П1) (Bayer, 1980). Образование слоя гранулярных клеток fascia dentata у крыс разделено на две фазы: в первую фазу, которая начинается с Е16 и продолжается до Е20, генерируется ~15% клеток fascia dentata, а вторая фаза продолжается до П7, когда продуцируется ~85% основных клеток fascia dentata. Слои II и III энторинальной коры появляется на Е22, после чего начинают прорастать волокна перфорантного пути (Bayer, 1980). Таким образом, к П5 формирование fascia dentata уже происходит, при этом частичная миграция клеток еще продолжается.

ГАМКергические нейроны появляются пренатально, как и основные нейроны, и пик их нейрогенеза наступает раньше, чем пик нейрогенеза основных нейронов (Soriano, Cobas, 1986; Lim et al., 1918). Все интернейроны гиппокампа происходят из ганглиозных возвышений базальных ганглиев вентральной части переднего мозга. Миграция интернейронов в гиппокамп начинается на Е14–15 и происходит тангенциально через развивающуюся кору. Миграционный путь (от базальных ганглиев до гиппокампа) незрелые нейроны преодолевают примерно за 4 сут (Pleasure et al., 2000). Было установлено, что в это время первыми генерируются интернейроны, которые в дальнейшем будут экспрессировать соматостатин (т. е. клетки

НІРР) (Stolp et al., 2019). Нейроны, экспрессирующие парвальбумин (корзинчатые клетки и клетки-канделябры) и холецистокинин (клетки НІСАР) генерируются и мигрируют как в неокортексе, так и гиппокампе в течение всего нейрогенеза (Lim et al., 2018).

Результаты данной работы показали, что интернейроны приходят в fascia dentata постепенно в продолжение всего неонатального периода, о чем свидетельствует увеличение численности популяций разных типов ГАМК-содержащих нейронов в слоях fascia dentata к П10, что согласуется с представленными выше фактами. Постоянная численность популяции нейронов НІРР в первую и вторую неонатальную неделю указывает на то, что интернейроны этого типа мигрируют и дифференцируются раньше других и сразу занимают дефинитивную нишу, что, возможно, определяется связанностью этих нейронов с волокнами перфорантного пути для обеспечения ранних контактов с неокортексом (Ben-Ari et al., 2004).

Наблюдения показали, что гипоксия в первые неонатальные сутки оказывает существенное повреждающее воздействие на становление архитектоники ГАМКергической системы fascia dentata. Так, после воздействия гипоксии к концу неонатального периода существенно сокращается (в 3.4 раза) число клеток МОРР. Число клеток НІСАР было меньше, чем в контроле в 1.4 раза, клеток-канделябров — в 1.3, а корзинчатых — в 1.2 раза по сравнению с контролем. Однако количество клеток НІРР на П10 соответствовало контрольному значению, что может быть еще одним дополнительным свидетельством ранней дифференцировки этого типа интернейронов в fascia dentata.

Что касается остальных типов ГАМКергических нейронов, то, вероятно, в условиях данной модели время воздействия гипоксии совпадало с активной миграцией популяций этих интернейронов в гиппокамп, а поскольку незрелые мигрирующие нейроны наиболее чувствительны к действию неблагоприятных факторов, то воздействие гипоксии вполне могло сопровождаться их повреждением и частичной утратой.

Патофизиология поражения развивающегося мозга после эпизодов асфиксии сложна и до сих пор до конца не изучена. Известно, что в процесс повреждения головного мозга вовлекаются различные факторы: окислительный стресс, воспаление и эксайтотоксичность, среди которых окислительный стресс считается одним из основных факторов, способствующих возникновению и усилению гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных (Takada, et al., 2015; Chen., et al., 2021). Однако при всем этом в появившихся недавно работах авторы высказывают предположение о чувствительности ГАМКергических нейронов не только к воздействию гипоксии, но и к другим повреждающим факторам. Так, эпизоды перинатальной гипоксии приводят к сокращению числа ГАМКергических нейронов, экспрессирующих соматостатин и NPY (Fuentes, et al., 2021), а ишемия, эпилепсия, черепно-мозговые травмы и ранняя неонатальная анестезия также вызывают существенное снижение количества интернейронов в гиппокампе (Halabisky et al., 2010; Gascoigne et al., 2021; Scharfman, 2025).

Выявлена динамика изменения размеров клеточных тел разных типов ГАМК-содержащих нейронов в продолжение неонатального периода. У контрольных животных на П5 показатели размеров тел нейронов МОРР,

канделябров и корзинчатых нейронов были невысоки и близки по значению, при этом по сравнению с ними размеры нейронов в слое hilus НІРР и НІСАР были существенно больше (в среднем в 1.4 раза). К концу неонатального периода было отмечено увеличение размеров тел всех типов ГАМК-содержащих нейронов. Самое существенное увеличение было обнаружено у клеток-канделябров и НІСАР.

У контрольных животных к концу неонатального периода (П10) одновременно с увеличением размеров тел интернейронов происходило повышение содержания ГАМК. В клетках НІСАР, связанных с комиссурально-ассоциативным путем, и в корзинчатых клетках, иннервирующих тела гранулярных нейронов, было отмечено значительное (более, чем в 1.6 раза) повышение уровня ГАМК. В клетках МОРР и НІРР, связанных с перфорантным путем, содержание ГАМК также существенно (в 1.4 раза) превышало уровень ГАМК у животных более раннего возраста (на П5). А в клетках-канделябрах, иннервирующих аксоны гранулярных клеток, содержание ГАМК повышалось в 1.3 раза. Известно, что середина второй недели неонатального периода характеризуется началом процессов синаптогенеза (Ben-Ari et al., 2004), развития аксонов и дендритов, установления нейронных связей как внутри гиппокампа, так и связей с другими отделами мозга, т. е. процессов, свойственных началу физиологической и функциональной активности и роста нейронов (Baloch et al., 2009; Gascoigne., 2021) и часто сопровождающихся экспрессией кальций-связывающих белков и некоторых нейропептидов (Savanthrapadian et al., 2014).

У животных, переживших воздействие гипоксии, увеличения размера клеточных тел у всех типов ГАМК-содержащих нейронов отмечено не было (табл. 2). К концу неонатального периода размер клеточных тел по сравнению с контролем был существенно меньше у клеток-канделябров (почти в 2 раза), клеток МОРР и НІСАР (в 1.5), при этом размер клеток НІРР не изменялся, что также может быть признаком более высокого уровня их дифференцировки в ранний неонатальный период. Помимо задержки роста ГАМК-содержащих нейронов, в это же время было выявлено значительное снижение уровня ГАМК по сравнению с контролем.

Наиболее существенное снижение уровня содержания ГАМК (почти в 1.5 раза) было выявлено в корзинчатых клетках, иннервирующих тела гранулярных нейронов, в НІСАР, связанных с комиссурально-ассоциативным путем и клетках НІРР, связанных с перфорантным путем. При этом в клетках МОРР, также связанных с волокнами перфорантного пути, снижение содержания ГАМК было выражено в меньшей степени (в 1.2 раза). В клетках-канделябрах, иннервирующих аксоны гранулярных клеток, уровень содержания ГАМК был тоже в 1.3 раза меньше по сравнению с контролем. Такое снижение содержания ГАМК в интернейронах будет приводить к нарушению баланса тормозных и возбуждающих эффектов в гиппокампе уже на ранних стадиях развития. Это согласуется с результатами исследований других авторов, показавших, что снижение уровня содержания ГАМК в тормозных нейронах fascia dentata после неонатальной анестезии приводит к уменьшению ГАМКергического торможения и нарушению способности к обучению в последующем онтогенезе (Gascoigne et al., 2021).

Таким образом, у крыс в слоях fascia dentata в неонатальный период в норме и после воздействия гипоксии выявлено несколько морфологически разных типов среды иммунопозитивных на ГАМК нейронов, описанных во взрослом гиппокампе.

Показано, что у контрольных животных к концу неонатального периода численность популяций всех типов ГАМКергических нейронов увеличивалась. Значительное повышение числа интернейронов, их рост в продолжении неонатального периода и существенное увеличение содержания ГАМК к концу неонатального периода выявлено у интернейронов, связанных с афферентными волокнами перфорантного и комиссурально-ассоциативного путей. Получены дополнительные доказательства ранней дифференцировки клеток НІРР, также связанных

перфорантным путем. Все это дает основание предполагать, что в это время имеет место становление связей с афферентами, приходящими в fascia dentata и межнейронных связей внутри гиппокампа. Воздействие гипоксии приводит к сокращению численности популяций разных типов интернейронов, задержке роста клеток и снижению уровня содержания ГАМК. Эти отклонения особенно выражены в популяциях клеток НІСАР и НІРР, связанных с афферентными волокнами, и корзинчатых клетках, которые считаются ключевыми элементами, участвующими в осуществлении функций гиппокампа как в норме, так и патологии. Выявленные отклонения могут сказываться на структурно-функциональной организации fascia dentata в ранний неонатальный период и служить основой развития энцефалопатий новорожденных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Amaral D. G., Scharfman H. E., Lavenex P.* 2007. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain Res.* V. 163. P. 3. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63001-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63001-5)
2. *Ambalavanan N., Shankaran S., Laptook A. R., Carper B. A., Das A., Carlo W. A., Cotten C. M., Duncan A. F., Higgins R. D.* 2021. Early determination of prognosis in neonatal moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *JAMA Pediatrics.* V. 147. Art. ID: e2020048678. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-048678>
3. *Baloch S., Verma R., Huang H., Khurd P., Clark S., Yarowsky P., Abel T., Mori S., Davatzikos C.* 2009. Quantification of brain maturation and growth patterns in C57BL/6J mice via computational neuroanatomy of diffusion tensor images. *Cereb. Cortex.* V. 19. P. 675. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn112>
4. *Bayer S. A.* 1980. Development of the hippocampal region in the rat. II. Morphogenesis during embryonic and early postnatal life. *J. Comp. Neurol.* V. 190. P. 115. <https://doi.org/10.1002/cne.901900108>
5. *Ben-Ari Y., Khalilov I., Represa A., Gozlan H.* 2004. Interneurons set the tune of developing networks. *Trends Neurosci.* V. 27. P. 422. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.002>
6. *Ben-Ari Y., Tseeb V., Ragozzino D., Khazipov R., Gaiarsa J. L.* 1994.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA): a fast excitatory transmitter which may regulate the development of hippocampal neurones in early postnatal life. *Prog. Brain Res.* V. 102. P. 261. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60545-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60545-2)
7. *Chen X., Chen D., Li G., Wu S., Pan J., Liao Y., Zheng X., Zeng W.* 2021. Dexmedetomidine alleviates hypoxia-induced synaptic loss and cognitive impairment via inhibition of microglial NOX2 activation in the hippocampus of neonatal rats. *Oxid. Med. Cell Longev.* V. 2021. Art. ID: 6643171. <https://doi.org/10.1155/2021/6643171>
8. *Cherubini E., Gaiarsa J. L., Ben-Ari Y.* 1991. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* V. 14. P. 515. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90003-d](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90003-d)
9. *Corrubia L., Huang A., Nguyen S., Shiflett M. W., Jones M. V., Ewell L. A., Santhakumar V.* 2023. Early deficits in dentate circuit and behavioral pattern separation after concussive brain injury. *Exp. Neurol.* V. 370. Art. ID: 114578. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114578>
10. *Farhy-Tselnicker I., Allen N. J.* 2018. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural. Dev.* V. 13. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s13064-018-0104-y>
11. *Finder M., Boylan G. B., Twomey D., Ahearne C., Murray D. M., Hallberg B.* 2020. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatr.* V. 174. P. 48. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4011>
12. *Freund T. F., Buzsaki G.* 1996. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus.* V. 6. P. 347. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4<347::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I)
13. *Fuentes J. G., Serrano R. I., Sánchez S. C., Donate M. J. L., Infante E. R., Jiménez M. M. A., Rabal M. P. M.* 2021. Neuropeptides in the developing human hippocampus under hypoxic-ischemic conditions. *J. Anat.* V. 239. P. 856. <https://doi.org/10.1111/joa.13458>

14. *Gascoigne D. A., Serdyukova N. A., Aksenov D. P.* 2021. Early development of the GABAergic system and the associated risks of neonatal anesthesia. *Int. J. Mol. Sci.* V. 22. Art. ID: 12951.  
<https://doi.org/10.3390/ijms222312951>
15. *Gutman-Wei A. Y., Brown S. P.* 2021. Mechanisms underlying target selectivity for cell types and subcellular domains in developing neocortical circuits. *Front. Neural. Circuits.* V. 15. Art. ID: 728832.  
<https://doi.org/10.3389/fncir.2021.728832>
16. *Halabisky B., Parada I., Buckmaster P. S., Prince D. A.* 2010. Excitatory input onto hilar somatostatin interneurons is increased in a chronic model of epilepsy. *J. Neurophysiol.* V. 104. P. 2214.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00147.2010>
17. *Halasy K., Somogyi P.* 1993. Subdivisions in the multiple GABAergic innervation of granule cells in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* V. 5. P. 411.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00508.x>
18. *Han Z. S., Buhl E. H., Lorinczi Z., Somogyi P.* 1993. A high degree of spatial selectivity in the axonal and dendritic domains of physiologically identified local-circuit neurons in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* V. 5. P. 395.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00507.x>
19. *Harris K. D., Hochgerner H., Skene N. G., Magno L., Katona L., Gonzales C. B., Somogyi P., Kessaris N., Linnarsson S., Hjerling-Lefler J.* 2018. Classes and continua of hippocampal CA1 inhibitory neurons revealed by single-cell transcriptomics. *PLoS Biol.* V. 16. Art. ID: e2006387.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006387>
20. *Hosp J. A., Strüber M., Yanagawa Y., Obata K., Vida I., Jonas P., Bartos M.* 2014. Morpho-physiological criteria divide dentate gyrus interneurons into classes. *Hippocampus.* V. 24. P. 189.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.22214>
21. *Juul S. E., Voldal E., Comstock B. A., Massaro A. N., Bammler T. K., Mayock D. E., Heagerty P. J., Wu T. W., Numis A. L.* 2023. Association of high-dose erythropoietin with circulating biomarkers and neurodevelopmental outcomes among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a secondary analysis of the HEAL randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* V. 6. Art. ID: e2322131.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.22131>
22. *Khalilov I., Minlebaev M., Mukhtarov M., Khazipov R.* 2015. Dynamic changes from depolarizing to hyperpolarizing GABAergic actions during giant depolarizing potentials in the neonatal rat hippocampus. *J. Neurosci.* V. 35. P. 1263542.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1922-15.2015>
23. *Khazipov R., Zaynutdinova D., Ogievetsky E., Valeeva G., Mitrukhnina O., Manent J.-B., Represa A.* 2015. Atlas of the postnatal rat brain in stereotaxic coordinates. *Front. Neuroanat.* V. 9. Art. ID: 161.  
<https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00161>
24. *Leal G., Afonso P. M., Salazar I. L., Duarte C. B.* 2015. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* V. 1621. P. 82.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.019>
25. *Leutgeb J. K., Leutgeb S., Moser M. B., Moser E. I.* 2007. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science.* V. 315. P. 961.  
<https://doi.org/10.1126/science.1135801>
26. *Lim L., Mi D., Llorca A., Marín O.* 2018. Development and functional diversification of cortical interneurons. *Neuron.* V. 100. P. 294.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.009>
27. *Majd A. M., Tabar F. E., Afghani A., Ashrafpour S., Dehghan S., Gol M., Ashrafpour M., Pourabdolhossein F.* 2018. Inhibition of GABA A receptor improved spatial memory impairment in the local model of demyelination in rat hippocampus. *Behav. Brain. Res.* V. 336. P. 111.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.046>
28. *McHugh T. J., Jones M. W., Quinn J. J., Balthasar N., Coppari R., Elmquist J. K., Lowell B. B., Fanselow M. S., Wilson M. A., Tonegawa S.* 2007. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science.* V. 317. P. 94.  
<https://doi.org/10.1126/science.1140263>
29. *Naderipoor P., Amani M., Abedi A., Sakhaie N., Sadegzadeh F., Saadati H.* 2021. Alterations in the behavior, cognitive function, and BDNF level in adult male rats following neonatal blockade of GABA-A receptors. *Brain Res. Bull.* V. 169. P. 35.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.01.006>
30. *Nitz D., McNaughton B.* 2004. Differential modulation of CA1 and dentate gyrus interneurons during exploration of novel environments. *J. Neurophysiol.* V. 91. P. 863.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00614.2003>
31. *Otellin V. A., Khozhai L. I., Shishko T. T., Vershinina E. A.* 2021. Nucleolar ultrastructure in neurons of the rat neocortical sensorimotor area during the neonatal period after perinatal hypo and its pharmacological correction. *J. Evol. Biochem. Physiol.* V. 57. P. 1251.

32. *Pleasure S. J., Anderson S., Hevner R., Bagri A., Marin O., Lowenstein D. H., Rubenstein J. L.* 2000. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABAergic interneurons. *Neuron*. V. 28. P. 727.  
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00149-5)
33. *Robert B. J. A., Moreau M. M., Carvalho S. D. S., Barthet G., Racca C., Bhourri M., Quiedeville A., Garret M., Atchama B., Abed A. S., Guette C., Henderson D. J., Desmedt A., Mulle C., Marighetto A. et al.* 2020. Vangl2 in the dentate network modulates pattern separation and pattern completion. *Cell Rep*. V. 31. Art. ID: 107743.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107743>
34. *Savanthrapadian S., Meyer T., Elgueta C., Booker S. A., Vida I., Bartos M.* 2014. Synaptic properties of SOM- and CCK-expressing cells in dentate gyrus interneuron networks. *J. Neurosci*. V. 34. P. 8197.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5433-13.2014>
35. *Scharfman H. E.* 2025. Towards an understanding of the dentate gyrus hilus. *Hippocampus*. V. 35. Art. ID: e23677.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.23677>
36. *Sik A., Penttonen M., Buzsaki G.* 1997. Interneurons in the hippocampal dentate gyrus — an in vivo intracellular study. *Eur. J. Neurosci*. V. 9. P. 573.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01634.x>
37. *Sloviter R. S., Zappone C. A., Harvey B. D., Bumanglag A. V., Bender R. A., Frotscher M.* 2003. “Dormant basket cell” hypothesis revisited: relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat. *J. Comp. Neurol*. V. 459. P. 44.  
<https://doi.org/10.1002/cne.10630>
38. *Somogyi P., Klausberger T. J.* 2005. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *Physiol*. V. 562. P. 9.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.078915>
39. *Soriano E., Cobas A.* 1986. A fairén asynchronism in the neurogenesis of GABAergic and non-GABAergic neurons in the mouse hippocampus. *Brain Res*. V. 395. P. 88.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(86\)80012-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(86)80012-9)
40. *Stolp H. B., Fleiss B., Arai Y., Supramaniam V., Vontell R., Birtles S., Yates A. G., Baburamani A. A., Thornton C., Rutherford M., Edwards A. D., Gressens P.* 2019. Interneuron development is disrupted in preterm brains with diffuse white matter injury: observations in mouse and human. *Front. Physiol*. V. 10. Art. ID: 955.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00955>
41. *Struble R. G., Desmond N. L., Levy W. B.* 1978. Anatomical evidence for interlamellar inhibition in the fascia dentata. *Brain Res*. V. 152. P. 580.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)91113-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)91113-7)
42. *Takada S. H., Haemmerle C. A. S., Motta-Teixeira L. C., Machado-Nils A. V., Lee V. Y., Takase L. F., Cruz-Rizzolo R. J., Kihara A. H., Xavier G. F., Watanabe I.-S., Nogueira M. I.* 2015. Neonatal anoxia in rats: hippocampal cellular and sub-cellular changes related to cell death and spatial memory. *Neurosci*. V. 284. P. 247.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.054>
43. *Treves A., Rolls E. T.* 1994. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*. V. 4. P. 374.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.450040319>
44. *Yao Z., Velthoven C. T. J., Nguyen T. N., Goldy J., Sedenó-Cortés A. E., Baftizadeh F.* 2021. A taxonomy of transcriptomic cell types across the isocortex and hippocampal formation. *Cell*. V. 184. P. 3222.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.021>
45. *Zhuang X.* 2021. Spatially resolved single-cell genomics and transcriptomics by imaging. *Nat. Methods*. V. 18. P. 18.  
<https://doi.org/10.1038/s41592-020-01037-8>