

УДК 612.821.6+612.822.3

О МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОСОБАЯ РОЛЬ ПЕРЕДНЕБАЗАЛЬНОГО МОЗГА

© 2024 г. В. Ф. Кичигина^{1, *}, И. Ю. Попова^{1, 2}, Л. В. Шубина¹

¹ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

*e-mail: vkitchigina@gmail.com

Поступила в редакцию 03.04.2024 г.

После доработки 21.07.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

*Посвящается памяти заслуженного деятеля науки РФ
Ольги Сергеевны Виноградовой (к 95-летию со дня рождения)*

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся измененным поведением и нарушением когнитивных функций, от незначительных их отклонений до деменции. Типичным для этой болезни является наличие в мозге сенильных бляшек, нейрофибриллярных клубков, повреждение синапсов и потеря нейронов. Многие факторы способствуют ослаблению когнитивных способностей у пациентов с БА. По холинергической гипотезе, преобладающей в конце прошлого века и сохраняющей свою актуальность в настоящее время, ключевым событием в патогенезе БА является потеря холинергических нейронов в переднебазальном мозге (ПБМ), обнаруженная в этой области у пациентов с БА. Однако гибель нейронов ПБМ лишает мозг целого набора других нейрохимических агентов. Кроме того, возникновение БА, очевидно, обусловлено также иными морфофункциональными отклонениями в этой области мозга. В современной литературе отсутствуют суммарные сведения о роли ПБМ в патогенезе БА. Функции ПБМ и механизмы регуляции нейронной сети этого отдела мозга в норме и при нейропатологиях остаются неясными. В настоящем обзоре всесторонне рассматривается участие ПБМ и его связей с другими областями мозга в развитии БА. В статью включены данные клинических наблюдений и экспериментов, проведенных как на здоровых животных, так и на животных с моделями этого заболевания. Проведенный анализ имеющихся литературных данных улучшит понимание функционирования ПБМ в норме и его нарушений при развитии БА, что может продвинуть разработку терапевтических подходов для лечения этой болезни.

Ключевые слова: переднебазальный мозг, ацетилхолин, медиальная септальная область, базальное ядро Мейнерта, гиппокамп, септо-гиппокампальная система, неокортекс, гамма-аминомасляная кислота, тета-ритм, тета-гамма кросс-частотные взаимодействия

DOI: 10.31857/S0044467724050026

СОКРАЩЕНИЯ:

Аβ — бета-амилоид
APP — предшественник бета-амилоида
АХ — ацетилхолин
АХЭ — ацетилхолинэстераза, холинергический гидролитический фермент
БА — болезнь Альцгеймера
ЗИ — зубчатая извилина
МС-ДБ — медиальное септальное ядро и ядра диагонального пучка Брока
нБМ — базальное ядро Мейнерта
ПБМ — переднебазальный мозг
ХАТ — холинацетилтрансфераза, холинергический синтезирующий фермент

1. ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и наиболее частой причиной деменции у пожилых людей; она характеризуется прежде всего гибелью нервных клеток (в морфологическом аспекте) и нарушением когнитивных функций (в функциональном аспекте) (Mackie, 2008; Struys et al., 2015; Zhuang et al., 2017; Liu et al., 2018a, 2018b). Диагностика и прогнозирование БА с помощью клинических и психометрических оценок представляют собой сложную задачу (Leandrou et al., 2018). Пациенты с БА не могут получить ранний и точный диагноз с помощью когнитивных тестов.

Несмотря на успешное применение для диагностики методов визуализации и выявления специфических биомаркеров в цереброспинальной жидкости и даже плазме крови, позволяющее с большой степенью точности предполагать развитие БА (Dubois et al., 2007; Leandrou et al., 2018; Liu et al., 2018; Ashton et al., 2024), окончательный диагноз подтверждается только гистологическими исследованиями с помощью биопсии, невозможной при жизни (Kim et al., 2019). До настоящего времени существует пробел в понимании молекулярных и клеточных изменений, лежащих в основе этиопатогенеза БА. Недавние исследования показали, что ранние изменения при БА ассоциируются с накоплением бета-амилоида A β 1-42 в растворимой олигомерной форме (оA β 42) (Yang et al., 2017), который является мишенью для воздействий в клинических исследованиях (Jongbloed et al., 2015; Hey et al., 2018). Однако попытки лечения, направленные как на устранение предшественника A β (белок APP), так и на агрегаты самого A β , не дали результатов (Nicoll et al., 2019; Panza et al., 2019), возможно, из-за слишком позднего вмешательства при прогрессировании заболевания.

Многие факторы способствуют ослаблению когнитивных способностей у пациентов с БА (Selkoe, 2002; Pereira et al., 2005; Nimmrich and Ebert, 2009). С 80-х годов прошлого века в литературе преобладала так называемая холинергическая гипотеза снижения когнитивных функций при БА и других дегенеративных расстройствах (Coyle et al., 1983; Bartus et al., 1982; Terry, Buccafusco, 2003), которая сохраняет свою актуальность и в настоящее время (George et al., 2021; Jiang et al., 2022; Nemy et al., 2023). По этой гипотезе, ключевым событием в патогенезе БА является потеря холинергических нейронов в переднебазальном мозге (ПБМ). Такая точка зрения базируется на выявлении сильной холинергической нейродегенерации в этой области мозга у пациентов с БА (Bartus et al., 1982; Hampel et al., 2018; Kim et al., 2019; Falangola et al., 2021). Этот факт послужил основанием для рекомендации повышать холинергическую функцию при терапии этого заболевания (Hampel et al., 2018). Избирательное устранение холинергических нейронов в ПБМ грызунов используется даже как модель БА; такая модель имитирует ключевые компоненты БА на ранней стадии (Cutuli et al., 2009, 2013; Okada et al., 2015). При ее использовании мыши демонстрируют изменения в памяти распознавания (идентификации) объектов и памяти на местоположение объектов (Cutuli et al., 2013; Okada et al., 2015).

Однако холинергическая гипотеза развития БА и рекомендация повышения уровня ацетилхолина (АХ) при терапии этого заболевания нуждаются в подтверждении. Более того, кроме холинергических проекций нейроны ПБМ снабжают структуры мозга другими медиаторами, такими

как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат, так что гибель нейронов ПБМ лишает мозг целого набора нейрохимических агентов. Кроме этого, возникновение БА может быть обусловлено не только гибелью нейронов и разрушением нейронных связей, но и патологической активностью структур ПБМ, а также различными другими морфофункциональными отклонениями в этой области. В современной литературе отсутствуют суммарные сведения о роли ПБМ в патогенезе БА, что, возможно, является одной из причин непонимания механизмов развития этой болезни и отсутствия надежных средств ее предотвращения и лечения. В настоящем обзоре всесторонне рассматривается участие ПБМ и его связей с другими областями мозга в возникновении и прогрессировании БА; это может продвинуть разработку терапевтических подходов для лечения данной болезни.

2. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время точная этиология БА не вполне ясна. Современная концепция развития этой болезни основана на амилоидной гипотезе, которая утверждает, что наличие депозитов β -амилоидных (A β) пептидов является самым ранним молекулярным фактором заболевания (Hardy, Higgins, 1992; Liebsher et al., 2012; Selkoe, Hardy, 2016; Jack et al., 2018). Согласно этой гипотезе, детерминированная цепочка событий ведет от внеклеточных отложений амилоида к формированию внутриклеточных фибриллярных клубков из тау-белка в нейронах и глиии и, впоследствии, к нейродегенерации и когнитивным нарушениям. При этом A β -пептиды образуются в результате протеолитического расщепления белка, являющегося трансмембранным предшественником амилоида (APP), осуществляющемся посредством β - и γ -секретаз с образованием A β 1-40 и A β 1-42. Необходимо отметить, что A β 1-42 менее растворим, чем A β 1-40, и поэтому с большей вероятностью образует агрегаты. Дисбаланс между продукцией и удалением A β -пептидов, «дисгомеостаз» A β , изменение соотношения в количестве разных A β (относительное повышение уровня A β 1-42 по сравнению с уровнем A β 1-40 и более коротких форм) ассоциируются с неправильным сворачиванием белка, агрегацией и внеклеточным накоплением в бляшках (Hampel et al., 2021). В свою очередь, нейрофибриллярные клубки образуются в результате гиперфосфорилирования тау-белка, который в норме способствует полимеризации микротрубочек.

Генетические исследования (Price et al., 1998; Van Cauwenberghe et al., 2015) выявили мутации в генах APP и пресенилинов 1 и 2, ответственных

за возникновение наследуемой БА. Впоследствии многие работы показали возрастание продукции амилоидогенных Аβ-пептидов, ассоциированных с мутациями при ранней семейной БА, что обеспечило поддержку амилоидной гипотезе (Hardly, Selkoe, 2002). Однако большинство пациентов с БА страдает не генетической, а спорадической формой этого заболевания, возникающей в результате сочетания уязвимости нескольких генов (Olgiati et al., 2011), из которых наиболее важным является ген аполипопротеина Е (АПОЕ) (см. обзор (Serrano-Pozo et al., 2021)), с действием негативных внешних факторов (Negash et al., 2013; Suresh et al., 2023), таких как загрязнение окружающей среды, озон, пластик, бисфенол А, пестициды, токсичные металлы, а также бедная калием, кальцием, магнием и клетчаткой, но насыщенная натрием и жирами диета (Suresh et al., 2023).

Показано, что при спорадической форме БА процесс аномального накопления Аβ начинается в среднем за 15 лет до появления симптомов (Yang et al., 2017). Растворимые олигомеры Аβ₄₂ (оАβ₄₂, имеющие низкий молекулярный вес и способные к диффузии производные Аβ-пептидов, не образующие фибриллы) в большей степени ассоциируются с нейротоксичностью и когнитивным дефицитом (Yang et al., 2017; George et al., 2021), чем нерастворимые полимеризованные мономеры Аβ₄₂ (Аβ₄₂м, или Аβ-бляшки), с которыми ранее связывали развитие БА (Lambert et al., 1998; Ferreira, Klein, 2011; Mucke, Selkoe 2012). Так, Аβ₄₂о могут взаимодействовать с α7-содержащим никотиновым рецептором (α7 2-nAChR) и вызывают гипервозбуждение в нейронах, чем может быть обусловлена их нейротоксичность (Lambert et al., 1998; Ferreira, Klein, 2011; Selkoe, 2012; Mucke, Selkoe, 2012; Yang et al., 2017; George et al., 2021) (см. рис. 1). Гипервозбуждение может быть также связано с прямым влиянием Аβ₄₂о на активность NMDA-рецепторов и увеличением количества глутамата в синаптической щели (Harris et al., 1995; Kabogo et al., 2008; Puzzo et al., 2008). Показано, что Аβ₄₂о вызывают потерю дендритных шипиков и влияют на синаптические функции, нарушая NMDA-зависимую долговременную потенцию и способствуя NMDA-зависимой долговременной депрессии (Li et al., 2009, 2011; см. также обзор (Marsh, Alifragis, 2018)). Эффекты Аβ зависят от их концентрации и от продолжительности воздействия (Puzzo et al., 2008; Abramov et al., 2009; Russell et al., 2012). Кроме того, показано, что Аβ₄₂о грубо нарушает Ca²⁺-гомеостаз (Green, LaFerla, 2008; Lazzari et al., 2015), что, в свою очередь, приводит к повреждению синаптических функций и нейросетевых функций в целом (Green, LaFerla, 2008; Camanodola, Mattson, 2011) и, далее, к когнитивным расстройствам (DeKosky, Sche, 1990; Terry et al., 1991; Mucke, Selkoe, 2012). Таким образом,

многочисленные нейрофизиологические работы продемонстрировали токсическое действие олигомера Аβ₄₂о на синаптические функции и зависящую от активности пластичность в гиппокампе и неокортексе, что позволило предположить, что БА является синаптопатией (Selkoe et al., 2002; Park et al., 2020; George et al., 2021; Kumar, et al. 2021; Qu et al., 2022; Meftah, Gan, 2023).

Некоторыми авторами выдвигалось предположение о том, что не Аβ, а другие факторы играют ключевую роль в патогенезе БА (Pimlikar, 2010; García-González et al., 2021), например непосредственный предшественник Аβ, β-CTF (Pimlikar et al., 2010; Kwart et al., 2019), или другие фрагменты APP (Vogt et al., 2011). Однако эти данные нуждаются в дополнительных исследованиях и подтверждении в клинике.

На клеточном уровне ключевым свойством БА является нейровоспаление (Twarowski, Herbet, 2023). Оно вызывается высвобождением активированной микроглией веществ, влияющих на астроциты и обладающих повреждающим действием вследствие их эксайтотоксичности и генерации реактивных форм кислорода (Jimenez et al., 2008; Solas et al., 2013). Показано также, что посредством NOX2-индуцированного окислительного стресса Аβ₄₂о инициирует гипометаболизм в мозге и сетевую дисфункцию (Malkov et al., 2021). В дополнение к прямым эффектам Аβ, нейровоспаление также вызывает выделение глутамата из нейронов и глии. Глутамат, активируя NMDA-рецепторы, способствует входу Ca²⁺ и повышению внутриклеточного кальция до патологических уровней. Кроме того, Аβ способен образовывать поры в липидном мембранном бислое, проницаемые для Ca²⁺ (Jang и др., 2010), что дополнительно повышает уровень Ca²⁺ в нейронах и приводит к клеточной деполяризации, митохондриальной дисфункции и генерации реактивных форм кислорода (Feng, Wang, 2012; Rangachari et al., 2018).

В морфологическом аспекте основным проявлением БА является избирательная нейронная гибель (Mackie, 2008; см. также обзор (Mangalmurti, Lukens, 2022)). При введении Аβ₁₋₄₂ в гиппокамп, еще до гибели нейронов, в зубчатой извилине наблюдаются нарушения ультраструктуры гранулярных клеток (снижение числа аксо-дендритных синапсов, агрегация везикул в пресинаптических окончаниях) (Mikheeva et al., 2019). Причиной разрушения клеток являются, в частности, нейровоспаление и гипервозбудимость (Brown et al., 2011; см. также обзоры (Ahnaou, Drinkenburg, 2021; Twarowski, Herbet, 2023; Samudra et al., 2023)).

Аккумуляция растворимого Аβ в определенных областях мозга приводит к ненормальному (часто эпилептоподобному) паттерну нейронной активности в них, следствием чего являются когнитивные расстройства (Palop and Mucke, 2010;

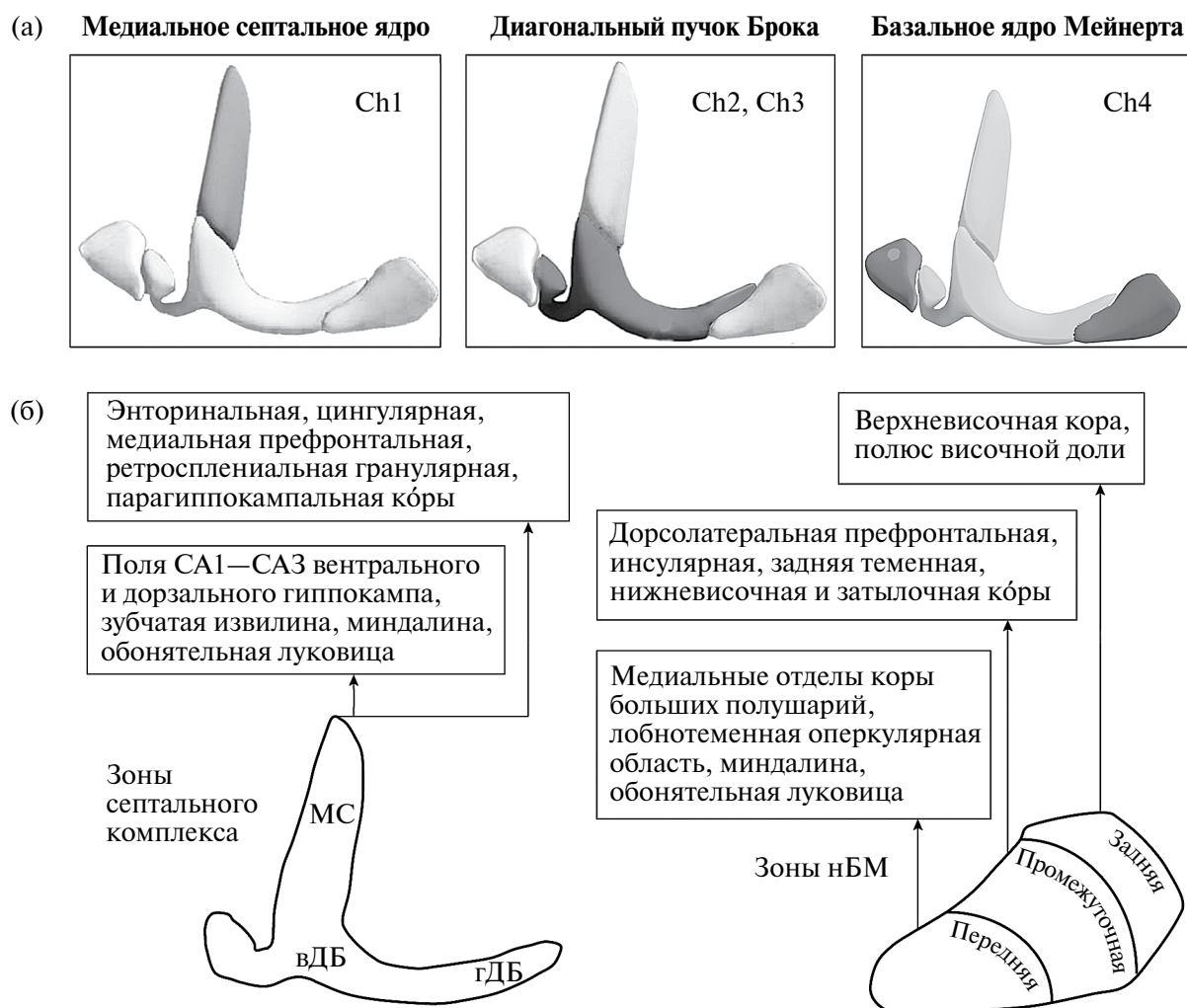


Рис. 1. (а) — схема, представляющая 3D-визуализацию БМ (МС-ДБ и нБМ). Слева направо: холинергическая группа Ch1 (медиальное септальное ядро, обозначено темным цветом); группы Ch2 и Ch3 (ядра вертикального и горизонтального пучка Брока, обозначены темным цветом); группа Ch4 (базальное ядро Мейнерта, обозначено темным цветом). Использован открытый источник *Allen Brain Explorer*, <https://connectivity.brain-map.org/>. (б) — афферентные связи МС-ДБ и нБМ. Пояснения в тексте.

Fig. 1. (a) — scheme representing 3D visualization of Basal forebrain (MS-DB and nBM). From left to right: cholinergic group Ch1 (medial septal nucleus, indicated in dark color); groups Ch2 and Ch3 (nuclei of the vertical and horizontal bands of Broca, indicated in dark color); group Ch4 (basal nucleus of Meynert nBM, indicated in dark color). The open source *Allen Brain Explorer* <https://connectivity.brain-map.org/> was used. (b) — afferent connections of MS-DB and nBM. Explanations in the text.

Johnson et al., 2020; Gauthier-Umaña et al., 2020). Однако электрофизиологические отклонения в экспериментах на молодых мышах с генетической моделью БА наблюдались еще до оверпродукции Аβ (Goutagny, Krantic, 2013); это же наблюдалось и у пациентов с БА (Hamm et al., 2015). Многие клинические данные указывают на повышенную коморбидность судорожной патологии при БА: становится ясно, что БА связана как с гипервозбудимостью нейронов, так и с сетевой гиперсинхронностью, которые являются основными причинами развития эпилепсии (Varga et al., 2014; Bezzina et al.,

2015; Kazim et al., 2021). В исследовании Саркиса и его коллег описываются пациенты с рецидивирующими медикаментозно-резистентными эпилептическими аурами, что в конечном итоге приводит к заболеванию, диагностируемому как БА (Sarkis et al., 2017).

В обзорной статье Фризони с коллегами (2022) предложена вероятностная модель, в которой рассматривается три варианта БА: аутосомно-доминантная (генетическая форма), спорадическая форма, связанная с АР0Е ε4, и спорадическая форма, не связанная с АР0Е ε4. Спорадические

формы характеризуются уменьшением роли амилоидного патофизиологического каскада и увеличением роли воздействий окружающей среды и генов низкого риска (Frisoni et al., 2022).

В настоящее время предполагается, что БА является комплексным заболеванием, затрагивающим многие уровни организации мозга (от молекулярного до сетевого). В качестве возможной терапии БА было приложено много усилий для снижения уровня Аβ. Опробовано много различных терапевтических средств в этом направлении, включая использование ингибиторов β- и γ-секретаз и иммунизацию против Аβ, что, к сожалению, не приводило к улучшениям, а иногда возникало даже усиление когнитивных дисфункций (возможно, из-за слишком позднего вмешательства в развитие заболевания) и другие серьезные нарушения; это не позволяет использовать данные подходы для лечения БА (Mikulca et al., 2014; Solopova et al., 2023; см. также обзоры Jeremic et al., 2021; Alves et al., 2023). Учитывая постепенность развития БА, можно утверждать, что это заболевание является относительно толерантным дегенеративным процессом, имеющим разрушительный эффект только после достижения определенного порога нарушений (Ferrer, 2012). Исходя из этого, прогрессирование заболевания можно приостановить или смягчить при воздействии на определенные мишени (Ferrer, 2012; Selkoe, 2012; Srivastava et al., 2021; Jeremic et al., 2021).

3. ПЕРЕДНЕБАЗАЛЬНЫЙ МОЗГ И ГИППОКАМП – КЛЮЧЕВЫЕ ИГРОКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БА

Клиническая нейропатология показала, что в наибольшей степени и чаще всего на ранних стадиях БА поражаются гиппокамп, височно-теменная кора (Desikan et al., 2009; Mufson et al., 2015; Jagust, 2018), а также переднебазальный мозг (ПБМ) (Lin et al., 2015; Kim et al., 2019; Falangola et al., 2021).

ПБМ представляет собой сложное образование, расположенное у основания мозга, для которого характерно наличие скоплений крупных холинергических нейронов (Meunert, 1872). Они распределены в медиальном септальном ядре (МС, группа нейронов Ch1), ядрах вертикального (Ch2) и горизонтального (Ch3) лимбов диагонального пучка Брока (ДБ), а также в базальном ядре Мейнерта (*nucleus basalis* of Meunert, нБМ) (Ch4) (Mesulam et al., 1983) (рис. 1 (а)). Именно холинергическая система ПБМ особенно сильно повреждается на ранних стадиях БА (Bartus et al., 1982; Hampel et al., 2018; Kim et al., 2019; Cantero et al., 2020; Falangola et al., 2021); ее повреждение продолжается и на более поздних стадиях развития болезни

(Haroutunian et al., 1990; Schmitz and Zaborszky, 2021; Lisgaras, Scharfman, 2023). Гибель холинергических нейронов ведет за собой нейродегенерацию широкого спектра областей мозга (Pákási, Kálmán, 2008; Schmitz, Zaborszky, 2021). Нейроны, расположенные более рострально, в МС и ядре вертикального лимба ДБ, образующие единый комплекс, МС-ДБ, иннервируют преимущественно гиппокампальную формацию, энторинальную, цингулярную, а также медиальную префронтальную кору (Gaykema et al., 1990; Gulyás et al., 1999; Kondo, Zaborszky, 2016; см. также обзоры (Okada et al., 2021; Ananth et al., 2023)), тогда как нейроны более каудального базального мозга, нБМ, и ядра горизонтального лимба ДБ иннервируют практически все области неокортекса (в частности, переднюю часть орбитальной доли, подцигулярную и поясную извилины, ретроспленальную, периринальную и медиальную префронтальную кору), а также миндалину (Lin et al., 2015; Mocellin, Mikulovic, 2021; Takeuchi et al., 2021; см. также обзоры (Okada et al., 2021; He et al., 2023; Ananth et al., 2023)).

В клинических исследованиях выявлено, что дисфункция холинергической системы ПБМ с последующей нейродегенерацией широкого спектра областей мозга вызывает дефицит памяти, характерный для БА (Pákási, Kálmán, 2008; Schmitz, Zaborszky, 2021), а именно нарушение распознавания/узнавания ранее встречавшихся стимулов/предметов; оно может обнаруживаться в самой ранней (даже в продромальной) стадии возникновения этой болезни (Ally, 2012) и является биомаркером БА (Russo et al., 2017; Goldstein et al., 2019). Это же показали и ранние исследования на грызунах на моделях БА (Brown and Aggleton, 2001; Squire et al., 2007). При этом было обнаружено, что холинергические проекции от нБМ к неокортексу связаны с воспроизведением памяти при идентификации объекта, в то же время проекции от МС-ДБ к гиппокампу и парагиппокампальной области – с памятью о местоположении объекта. Кроме этого, считается, что сниженная функция холинергического септо-гиппокампального пути может лежать в основе раннего нарушения эпизодической памяти при БА (Whitehouse et al., 1982; Ypsilanti et al., 2008).

Интересно, что наряду с данными о повреждении/гибели холинергических нейронов при БА некоторые клинические работы показали, что активность фермента синтеза АХ, холинацетилтрансферазы (ХАТ), в гиппокампе пациентов с БА повышается по сравнению с контрольной группой людей того же возраста, не страдающих когнитивным дефицитом (Human et al., 1987; DeKosky et al., 2002; Tiraboschi et al., 2000; Mufson et al., 2008). Повышение активности ХАТ может свидетельствовать об адаптивной роли активации холинергической системы на ранних стадиях БА, что отчетливо

свидетельствует о важной роли этой системы в развитии нейродегенераций. Холинергическая активность в ПБМ может изменяться в зависимости от стадии заболевания: обычно она повышается на ранних и снижается на поздних стадиях БА (см. обзор (Lisgaras, Scharfman, 2023)).

В нарушении памяти ключевую роль играет повреждение гиппокампа, в функционировании которого важную роль играет МС-ДБ. Отключение у взрослых крыс фимбрии/форникса (через которые идут пути от МС-ДБ к гиппокампу) ведет к драматической дегенерации холинергических проекций к этой структуре (Weinstein et al., 1996) и нарушению когнитивных функций у животных (Dunnett et al., 1990; Dutar et al., 1995).

3.1. Комплекс МС-ДБ и его связи с гиппокампом в норме и при/на моделях БА

3.1.1. Состав, свойства и связи нейронов МС-ДБ

МС-ДБ содержит три основных типа нейронов, которые синтезируют ацетилхолин (АХ), ГАМК и глутамат; все они проецируются к гиппокампу через фимбрию-форникс (Hasselmo et al., 1995; Freund, Antal, 1988; Khakpai, et al., 2013a; Müller and Remy, 2018; Salib et al., 2019). Молекулярными маркерами этих нейронов являются соответственно холинацетилтрансфераза (ХАТ), глутаматдекарбоксилаза 67 (ГАД67) и везикулярные транспортеры глутамата 1, 2 и 3 (вГЛУТ1, вГЛУТ2, вГЛУТ3) (Sotty et al., 2003; Gritti et al., 2006). Сообщалось, что вся проекция МС-ДБ к гиппокампу состоит из двух третей холинергических, одной трети ГАМКергических и небольшой части глутаматергических волокон (Amaral et al., 2007; Colom et al., 2005; Henderson et al., 2010; Khakpai et al., 2013a). В МС-ДБ присутствует также субпопуляция нейронов, экспрессирующих одновременно маркеры ХАТ и ГАД67 (Sotty et al., 2003); они обладают биохимическими механизмами для высвобождения в областях-мишенях двух медиаторов, АХ и ГАМК, посредством механизмов их совместной передачи (Desikan et al., 2018; Takács et al., 2018). Более того, часть ХАТ- и ГАД67-позитивных нейронов могут экспрессировать вГЛУТ2 и вГЛУТ3 на окончаниях аксонов и соматодендритных уровнях соответственно (Gritti et al., 2006). Колокализация АХ и глутамата в нейронах МС-ДБ подтвердилась позднее, когда было выявлено, что ограниченное число холинергических нейронов этой структуры коэкспрессирует вГЛУТ3 (Nickerson Poulin et al., 2006; Stensrud et al., 2013; Case et al., 2017). Таким образом, ХАТ- и ГАД-экспрессирующие нейроны также обладают потенциалом синтезировать глутамат и необходимые везикулярные транспортеры для его высвобождения вместе

с АХ или ГАМК в качестве нейротрансмиттеров. Все эти данные свидетельствуют о том, что нейроны МС-ДБ, составляющие часть передне-базальной области мозга, обладают молекулярной способностью для совместного выделения нескольких передатчиков. Как регулируется совместная передача сигналов АХ и ГАМК/глутамата и ее функциональные последствия, пока слабо изучено.

Как показали иммуногистохимические исследования, холинергические нейроны МС-ДБ имеют контакты со всеми типами клеток гиппокампа. В то же время проекционные ГАМКергические нейроны, содержащие парвальбумин, образуют синапсы только на тормозных гиппокампальных интернейронах (Frotscher and Leranth, 1985; Freund, Antal, 1995; Hasselmo, Barkai, 1995; Toth et al., 1997; Khakpai et al., 2013a). Глутаматергические септальные клетки иннервируют как пирамидные клетки, так и интернейроны полей СА1–СА3 гиппокампа, а также нейроны ЗИ (Colom et al., 2005; Manseau et al., 2005; Fuhrmann et al., 2015; см. также Dmitrieva, Malkov, 2022). В свою очередь, ГАМКергические и глутаматергические нейроны полей СА1–СА3 гиппокампа посылают аксоны обратно к МС-ДБ и латеральному ядру септальной области (Khakpai et al., 2013a; Muller, Remy, 2018), преимущественно к ГАМКергическим нейронам, но также (в меньшей степени) к холинергическим клеткам (Toth et al., 1993). Таким образом, коммуникация между МС-ДБ и гиппокампом осуществляется через септо-гиппокампо-септальную петлю (СГС, рис. 2), а нейроны в этих двух областях имеют топографическую и функциональную взаимосвязь (Khakpai et al., 2013b; Kim et al., 2019); предполагается, что эта взаимная связь необходима для формирования памяти в гиппокампе (Khakpai et al., 2013a; Khakpai et al., 2013b).

3.1.2. Активность нейронов МС-ДБ в норме и на моделях БА

Нейроны в МС-ДБ *in vivo* проявляют ритмическую залповую активность, которая синхронизирована по фазе с тета-колебаниями гиппокампа (Petshe et al., 1965; Sweeney et al., 1992). Такая активность играет важную роль в когнитивных функциях мозга (Vinogradova, 1995, 2001; Buzsáki, 2006; Malkov et al., 2022); она сохраняется при всех видах деафферентации МС-ДБ (Vinogradova, 1995), а также при трансплантации эмбриональной септальной ткани в неокортекс крыс (Kitchigina et al., 1991). Таким образом, МС-ДБ, как считают, является пейсмекером тета-ритма гиппокампа (Vinogradova, 1995; Buzsáki, 2002; Hangya et al., 2009) и необходима для осуществления его функций (Vinogradova, 1995, 2001; Vinogradova et al., 1998; Buzsáki, 2002, 2006). Септальные залповые клетки интенсивно

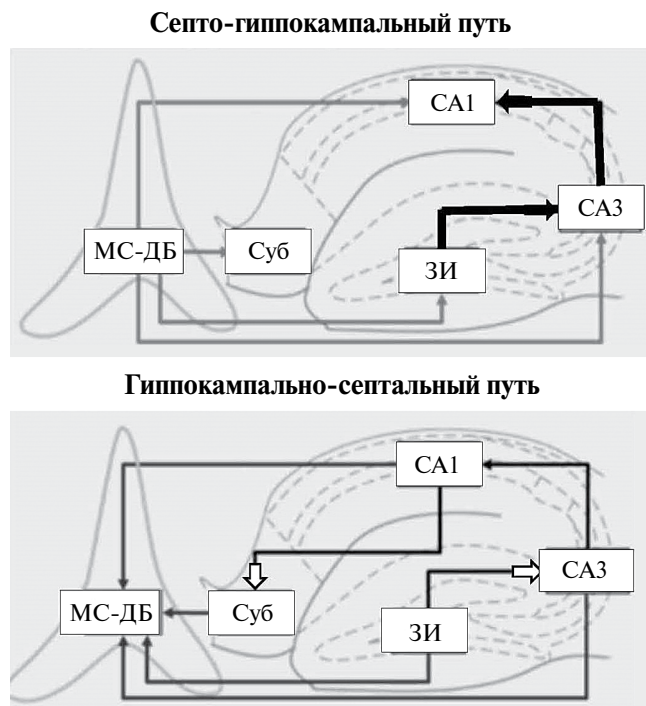


Рис. 2. Связи МС-ДБ с гиппокампальной формацией. Вверху — эфферентные пути МС-ДБ (септо-гиппокампальный путь); серые стрелки обозначают прямые пути от гиппокампальной формации к МС-ДБ; черные стрелки — не прямые пути. Внизу — афферентные пути МС-ДБ (гиппокампально-септальный путь); черные стрелки обозначают прямые пути; светлые стрелки (от CA1 к Суб и от ЗИ к CA3) — не прямые пути к МС-ДБ. Обозначения: CA1 — поле CA1 гиппокампа; CA3 — поле CA3 гиппокампа; ЗИ — зубчатая извилина; Суб — субикулум.

Fig. 2. Connections between MS-DB and the hippocampal formation. Top — MS-DB efferent pathways (septo-hippocampal pathway); gray arrows indicate direct pathways from the hippocampal formation to MS-DB; black arrows — indirect paths. Bottom — MS-DB afferent pathways (hippocampal-septal pathway); black arrows indicate straight paths; light arrows (from CA1 to Sub and from dentate gyrus to CA3) are indirect paths to MS-DB. Designations: CA1 — field CA1 of the hippocampus; CA3 — field CA3 of the hippocampus; ЗИ — dentate gyrus; Суб — subiculum.

изучались с целью выявления их специфической роли в генерации тета-ритма (Бражник 1986; Бражник, Виноградова, 1980; Brazhnik, Fox, 1997, 1999; Colom et al., 2006; Varga et al., 2008). Влияние МС-ДБ на гиппокампальную тета-активность в нормальном мозге также исследовано достаточно детально (Vinogradova et al., 1993; Freund, Buzsaki, 1996; Buzsaki, 2002). В настоящее время принято считать, что часть ГАМКергических парвальбумин (ПАРВ)-содержащих нейронов МС-ДБ, проецирующихся к гиппокампу, играют решающую

роль в генерации тета-осцилляций не только в гиппокампе, но и в кортикальных структурах (Buzsaki, 2002; Hangya et al., 2009; Colgin, 2013; Joshi et al., 2017; Unal et al., 2018; Viney et al., 2018; Myslin et al., 2019; Myslin, Shubina, 2022).

Существенно, что в экспериментах на мышах обнаружено токсическое действие Аβ на мембранные свойства и активность нейронов МС-ДБ (Leao et al., 2012). В этой работе показано, что в контрольных условиях глутаматергические нейроны редко активируются, в то время как неглутаматергические нейроны активируются когерентно на тета-частотах. С помощью кальциевого имиджинга обнаружен сильный и почти немедленный эффект острого применения Аβ_{25–35} и Аβ_{1–40} на спонтанную активность всех трех классов нейронов МС-ДБ. Выявлено, что Аβ увеличивает частоту импульсов глутаматергических клеток, в то время как неглутаматергические нейроны теряют тета-когерентность. Результаты этого исследования продемонстрировали, что Аβ-индуцированная дисфункция глутаматергических септальных клеток посредством блокады KCNQ каналов снижает ритмичность нейронов МС-ДБ, что может отрицательно влиять на гиппокампальный ритмогенез и лежать в основе потери памяти.

3.1.3. Роль коммуникаций между МС-ДБ и гиппокампом при развитии БА

Через МС-ДБ к гиппокампу проходят афферентные волокна от стволовых структур. Вследствие этого хирургическое пересечение или отключение фимбрии/форникса (проекционного пути от МС-ДБ к гиппокампу) повреждает, кроме СГС сети, еще и большинство серотонинергических волокон (в основном из ядра шва), часть норадренергических (из голубого пятна) и дофаминергических (из вентральной тегментальной области) афферентов гиппокампа; некоторая часть их заканчивается в МС-ДБ (Moore et al., 1978; Lindval, Stenevi, 1978; Milner, Veznedaroglu, 1993; Acsady et al., 1996; Smilly et al., 1999). Отмечалось, что эти нейротрансмиттерные системы поражаются на более поздних, чем холинергическая система, стадиях возникновения БА (Bowen et al., 1983; Mann and Yates, 1986; Naroutunian et al., 1990). Таким образом, при развитии БА комплекс МС-ДБ, будучи релейным звеном на пути от ствола к гиппокампу, участвует в нарушении регуляторной роли ствола мозга в функционировании гиппокампа.

Недавно было проведено исследование на мышах с моделью БА (APP/PS1) с целью определить, участвуют ли никотиновые холинергические рецепторы (nAChR), которые содержат субъединицы β2 (т.е. включая αβ2-nAChR), в опосредовании когнитивного дефицита, наблюдаемого у этих мышей (George et al., 2021). Авторы генетически удаляли

субъединицу $\beta 2$ nAChR гена; затем они оценивали приобретение и удержание в течение одной ночи пространственной референтной (долговременной) памяти с помощью теста в водном лабиринте Морриса. Полученные результаты позволили предположить, что генетическое удаление субъединицы $\beta 2$ nAChR у мышей APP/PS1 приводит к улучшению обучения пространственной задаче в тесте на долговременную память. Авторам удалось показать, что именно субпопуляция холинергических нейронов МС-ДБ, но не нБМ, гиперполяризуется и повреждается при взаимодействии $\alpha\beta 42$ с никотиновыми рецепторами, содержащими субъединицу $\beta 2$. Это, очевидно, способствует когнитивному дефициту, обычно наблюдаемому при этиопатогенезе БА. В то же время генетическое удаление субъединицы $\beta 2$ nAChR улучшает когнитивные функции (George et al., 2021).

В 2012 г. Loreth и коллеги провели исследование роли ГАМКергических нейронов септо-гиппокампальной сети в развитии БА на тройной трансгенной линии мышей (TauPS2APP), у которых наблюдалась типичная гистопатология БА — амилоидоз и таупатия. Стереологический анализ TauPS2APP-мышей выявил значительную нейродегенерацию ГАМКергических септо-гиппокампальных проекционных нейронов в МС и их клеток-мишеней, гиппокампальных интернейронов. При этом дегенерация гиппокампальных ГАМКергических интернейронов зависела от того, в какой области гиппокампа они находились, и от подтипа интернейронов. В этом аспекте наиболее уязвимыми оказались область ЗИ и NPY-позитивные интернейроны соответственно. Нейродегенерация сопровождалась также изменением экспрессии мРНК маркеров тормозных интернейронов. Наряду с потерей тормозных нейронов наблюдались функциональные изменения у TauPS2APP-мышей по сравнению с мышами дикого типа, а именно усиление долговременной потенциации в системе связи «медиальный перфорантный путь — ЗИ» и стереотипная гиперактивность (Loreth et al., 2012). Однако холинергические нейроны МС остались незатронутыми.

На другой модели БА у мышей (hAPPSw, Ind; J20 mice), экспрессирующих мутированный тау-белок человека, так же как и в упомянутом исследовании на TauPS2APP-модели, была обнаружена драматическая и ранняя деградация ГАМКергического септо-гиппокампального (С-Г) пути, что коррелировало с изменениями электрофизиологических свойств гиппокампальных нейронов и сетевой активности гиппокампа, а также с нарушениями в обучении (оперантное избегание, operant reward learning) (Rubio et al., 2012; Vega-Flores et al., 2014). Позднее, в работе (Soler et al., 2017), был рассмотрен вопрос о том, приводит ли фосфорилирование патологических тау-белков к изменениям

в ГАМКергической септо-гиппокампальной связи. На этой модели, имитирующей тау-патологию, было показано, что пирамидные нейроны, некоторые ПАРВ-положительные интернейроны гиппокампа и мшистые клетки в ЗИ у трансгенных мышей (штамм VLW) в возрасте 2 и 8 месяцев накапливают фосфорилированные формы Тау (Ф-Тау). При этом у 2-месячных VLW-мышей обнаруживалось раннее ухудшение ГАМКергической С-Г-иннервации на ПАРВ-положительных интернейронах. Через 8 мес у животных это ухудшение было уже более серьезным, но никакой значительной потери ГАМКергических С-Г-нейронов или ПАРВ-положительных интернейронов гиппокампа не наблюдалось; изменения в С-Г-пути были вызваны только уменьшением количества и изменением сложной морфологии ГАМКергических С-Г-аксональных окончаний (Soler et al., 2017). Описанная в этом исследовании деградация ГАМКергического С-Г-пути коррелирует с нарушениями ритмической активности нейронов и уровней возбуждения в гиппокампе. Эти данные на мышинной модели БА указывают на то, что ГАМКергический С-Г-путь нарушается в ответ на накопление как бета-амилоида, так и Ф-Тау. Авторы полагают, что изменения в ГАМКергическом С-Г-пути вместе с дисфункцией Ф-Тау, накапливающегося в ПАРВ-положительных нейронах, способствуют измененным паттернам активности гиппокампа и когнитивному дефициту при БА.

Все приведенные данные показывают, что тормозные нейроны являются мишенями нейродегенерации в модели амилоидоза и таупатии у мышей, что свидетельствует о важной роли тормозной сети в патофизиологическом и функциональном каскадах при развитии БА. Избирательное поражение ГАМКергической популяции септо-гиппокампального комплекса, но относительное сохранение холинергической системы МС в работе (Loreth et al., 2012) было несколько неожиданным, поскольку, как указывалось выше, «холинергическая» гипотеза развития БА долгое время считалась основной. Тем не менее в некоторых других работах также показано, что холинергическая дегенерация в базальном отделе переднего мозга не обнаруживается ни в мозге пациентов на промежуточной или умеренной стадии развития БА, ни у тех, кто страдает относительно легкими когнитивными нарушениями (Davis et al., 1999; Tiraboschi et al., 2000; DeKosky et al., 2002). Таким образом, в литературе имеются противоречия относительно «обязательной» уязвимости холинергических нейронов при БА; это указывает на необходимость дальнейших исследований с применением новейших технических достижений (визуализационные методы, опто- и хемотропика и др.).

Недавно было обнаружено (Kirshenbaum et al., 2023), что при БА, когда нарушается нейрогенез

в ЗИ (Shors, 2008; Perry et al., 2012), даже легкая холинергическая дисфункция гиппокампа (вызванная снижением холинергической иннервации хилуса ЗИ со стороны МС-ДБ) может лежать в основе нарушения рабочей памяти и поведения. В этой работе авторы перманентно подавляли нейрогенез у взрослых мышей и наблюдали медленно прогрессирующее нарушение передачи холинергических сигналов в гиппокампе, что в конечном итоге приводило к прогрессирующему снижению рабочей памяти. Эти изменения соответствовали глубокому ремоделированию холинергической септо-гиппокампальной проекции с усилением дисфункции холинергической иннервации в вентральном гиппокампе и рекрутированием вентрально проецирующихся нейронов МС-ДБ (в норме) для иннервации дорзального хилуса ЗИ. Избирательная (с использованием DREADDS-технологии) активация холинергических нейронов компенсировала дефицит рабочей памяти у животных, лишенных нейрогенеза. Подобный эффект наблюдался у пациентов с возрастным снижением когнитивных функций при системном лечении ингибиторами ацетилхолинэстеразы (Kirshenbaum et al., 2023). Авторы предполагают, что рожденные у взрослых нейроны ЗИ поддерживают целостность септо-гиппокампальной сети на протяжении всей жизни и что нейрогенез служит функциональной мишенью для холинергических септо-гиппокампальных клеток. Исходя из полученных в этой работе, а также в предыдущих исследованиях (Perry et al., 2012) результатов, можно полагать, что при развитии БА, когда резко снижается нейрогенез и нарушается обучение (Terry et al., 2003; Shors, 2008), нейроны МС-ДБ первоначально обнаруживают снижение способности вызывать холинергические реакции, а затем — реорганизовывать свою иннервацию в качестве компенсаторного механизма (Kirshenbaum et al., 2023). Интересно, что при БА снижение холинергической иннервации ранее связывали с меньшим количеством нервных стволовых клеток (Terry et al., 2003).

Для оценки роли реципрокной связи между МС-ДБ и гиппокампом при БА в работе (Kim et al., 2019) выявляли топографические изменения во взаимных проекциях между МС-ДБ и гиппокампальной формацией у трансгенных мышей в возрасте 4–5 и 14 месяцев при использовании пяти моделей БА с семейной мутацией (5XFAD). Такие мыши проявляют основные черты БА: накопление амилоидных бляшек, потерю синапсов и нейронов, нейровоспаление. Визуализируя срезы мозга с помощью иммунофлуоресценции на фоне синаптофизина, Ким с соавторами обнаружили, что у 4–5-месячных 5XFAD-мышей наблюдалось значительное уменьшение количества пресинаптических терминалей в МС-ДБ, СА3, ЗИ и субикулуме, в то время как у 14-месячных мышей 5XFAD

наблюдалось уменьшение пресинаптических терминалей на протяжении всей гиппокампальной формации, в том числе в поле СА1. Таким образом, у мышей 5XFAD была обнаружена зависимость от возраста выраженная синаптическая дегенерация в гиппокампальной формации перед потерей нейронов по сравнению с мышами дикого типа. Септо-гиппокампальный и гиппокампо-септальный пути, составляющие петлю СГС, обнаружили начальное разрушение у 4–5-месячных 5XFAD-мышей еще до появления когнитивной патологии (Kim et al., 2019). Эти данные, показавшие дегенерацию септо-гиппокампального пути как на ранней, так и на поздней стадии развития патологии, подтвердили клинические результаты (Yuki et al., 2014), где пост мортем анализ мозга больных БА на молекулярном уровне продемонстрировал снижение уровня постсинаптического белка PSD-95 в синаптических контактах перед гибелью нейронов.

Пока остается неясным, возникают ли гиппокампальная и септальная нейродегенерация независимо, или потеря клеток в гиппокампе является вторичной по отношению к потере входа от МС-ДБ (см Milner et al., 1999), или наоборот (см Kirshenbaum et al., 2023).

3.1.4. Значение ритмических процессов в обеспечении когнитивных функций в норме и при/на моделях БА

Все типы септальных нейронов вовлечены в осуществление когнитивных процессов (Frotscher, Leranthe, 1985; Freund and Antal 1988; Vinogradova, 1995; Sotby et al; 2003; Manseau et al., 2005; Colom et al., 2005). Действительно, хорошо известно, что МС-ДБ играет важную роль в формировании кратковременной (Klinkenberg, Blokland, 2010; Klinkenberg et al., 2011) и долговременной памяти (van der Zee, Luiten 1999), в том числе гиппокамп-зависимой социальной памяти (Hasselmo, 2006; Khakpai et al., 2013b), а также в обучении (Roland, Savage, 2009; Vega-Flores et al., 2014). Интересно, что формирование памяти в гиппокампе (Khakpai et al., 2013a) управляется упоминавшейся выше СГС-петлей (см. Kim et al., 2019).

Считается, что роль МС-ДБ в осуществлении когнитивных процессов базируется на участии этого комплекса в генерации и модуляции ритмических процессов в гиппокампальной формации, а именно тета- (4–12 Гц) и гамма-осцилляций (25–100 Гц), — синхронизированной активности, неразрывно связанной с ее функционированием (Vinogradova, 1995, 2001; Wang, 2002; Buzsáki, 2006; Colgin, 2016). В частности, тета-осцилляции в гиппокампе играют решающую роль в рабочей памяти, принятии решений и консолидации памяти (Sirota et al., 2008; Peyrache et al., 2009; Benchenane

et al., 2010). Существенно, что сетевые тета-осцилляции в гиппокампе генерируются за счет взаимодействия ГАМКергической и холинергической проекций от МС-ДБ к гиппокампу (Green, Arduini, 1954; Vinogradova, 1995; Wang, 2002; Dannenberg, 2015; Mamad et al., 2015). Это отчасти подтверждается тем, что оптогенетическая активация септальных холинергических нейронов усиливает тета-осцилляции в гиппокампе (Vandecasteele et al., 2014).

Гамма-ритм играет роль в организации внимания (Fries, 2009; Jutras et al., 2009; Buzsáki, Wang, 2010), в кодировании информации (быстрый гамма-ритм, 55–100 Гц) и ее извлечении из памяти (медленный гамма, 25–50 Гц) (Colgin et al., 2009), а также в сохранении актуальной информации в памяти (Sauseng et al., 2009; Sridharan, Knudsen, 2015). Накапливаются данные, указывающие на то, что связь между фазой тета-ритма и амплитудой гамма-ритмов участвует в обработке информации (Tort et al., 2009; Canolty, Knight, 2010; Lisman, Jensen, 2013). При этом гамма-ритмы в гиппокампе модулируются фазой тета-волны (Tort et al., 2009; Malkov et al., 2022).

Как было выявлено в ряде работ, у больных БА, в отличие от здоровых лиц того же возраста, обнаруживаются изменения относительной мощности тета- и быстрых гамма-осцилляций (Adler et al., 2003; Herrmann, Demiralp, 2005; van der Hiele et al., 2007; Czigler et al., 2008; Caravaglios et al., 2010; Wang et al., 2017; см. также обзор (Кичигина, 2019)). Вероятно, наиболее убедительным свидетельством нарушений осцилляций при БА является нарушение тета-гамма кросс-частотной когерентности (тета-гамма КЧК). Так, повышение тета-гамма КЧК у больных БА по сравнению со здоровым контролем было выявлено в работе (Wang et al., 2017). Значительные результаты в аспекте роли тета-гамма КЧК для обучения и памяти были достигнуты Гудманом с коллегами: у больных БА в ходе выполнения задач на рабочую память были получены доказательства связи между изменением тета-гамма КЧК и дефицитом рабочей памяти (Goodman et al., 2018). В этой работе пациенты с БА продемонстрировали весьма низкий уровень тета-гамма КЧК (в отличие от данных работы (Wang et al., 2017)) и нарушения в решении задач на рабочую память по сравнению со здоровыми людьми. Эти результаты позволили предположить, что тета-гамма КЧК является специфической мерой функции памяти. При моделировании БА у трансгенных TgCRND8-мышей также было показано снижение гиппокампальной тета-гамма КЧК (uncoupling), которое предшествовало аккумуляции растворимого Аβ и накоплению бляшек (Goutagny et al., 2013). Интересно, что оптогенетическое восстановление гамма-осцилляций в гиппокампе может ослабить нарушения памяти на модели БА у мышей (Etter et al., 2019).

3.2. Базальное ядро Мейнерта в норме и при/на моделях БА

3.2.1. Состав, связи и функции нейронов нБМ в норме и их нарушения при/на моделях БА

Скопление крупных холинергических нейронов (группа нейронов Ch4) в базальном переднем мозге было впервые описано Мейнертом (Meynert, 1872). Сравнительные нейроанатомические исследования этой группы нейронов у млекопитающих выявили увеличение их размеров и citoархитектонической сложности в процессе филогенеза (Divac, 1975; Gorry, 1963; Geula et al., 2021). В мозге человека нБМ считается самым обширным и филогенетически наиболее прогрессивным образованием среди всех ядер ПБМ (см. Geula et al., 2021). По-видимому, причиной такого усложнения нБМ в процессе филогенеза является значительное увеличение новой коры — мишени подкорковой холинергической иннервации. Интересно, что филогенетическое усложнение затрагивает в основном коллатеральные окончания аксонов в неокортексе и не сопровождается значительным увеличением общего числа подкорковых нейронов, обеспечивающих эту иннервацию (Raghandi et al., 2011). В человеческом мозге нБМ является основным компонентом безымянной субстанции (Ezrin-Waters, Resch, 1986) и простирается на 13–14 мм в сагиттальной плоскости от передней части обонятельного бугорка до унка (крючка) гиппокампа и на 16–18 мм в медно-латеральном плане (Mesulam, Geula, 1988). Было подсчитано, что базальное ядро человека содержит 200 000 нейронов в каждом полушарии (Arendt et al., 1985).

Ядро Мейнерта получает афференты от миндалевидного тела, латерального гипоталамуса, латеральной преоптической области и перипедункулярного ядра среднего мозга (Ezrin-Waters, Resch, 1986). Кроме того, показано, что к ядру Мейнерта идут дофаминергические афференты от вентральной покрышки/черной субстанции, серотонинергические — от ядер шва и норадренергические — от голубого пятна (Mesulam, 2013). Нейроны нБМ формируют пути к миндалине, обонятельному бугорку и к областям коры больших полушарий (Liu et al., 2015; Koulousakis et al., 2019; Wilson et al., 2021). Области неокортекса, к которым проецируется нБМ, включают переднюю часть орбитальной доли, подцингулярную и поясную извилины, ретроспленальную и периринальную кору, а также большинство сенсорных областей коры, включая фронтальную сенсомоторную, теменную, височную, поясную извилины и зрительную кору, с более широким диапазоном мишеней в сенсомоторной коре (Bigl et al., 1982) (см. рис. 1). Более 90% крупных нейронов нБМ, проецирующихся

на неокортикальные структуры, имеют холинергическую природу и представляют собой крупнейшую холинергическую группу в ПБМ (см. обзор (Martinez et al., 2021)). Холинергические нейроны имеют чрезвычайно длинные и сложные аксоны: в мозге мыши их длина достигает 30 сантиметров, а в человеческом мозге — в среднем около 100 метров (Wu et al., 2014). Это означает, что одиночные проекционные нейроны могут модулировать обширные нейронные сети. Интересно, что холинергические проекционные нейроны являются одними из самых арборизированных нервных клеток, они постоянно реконструируют свои аксональные разветвления и синапсы на протяжении всей жизни (см. обзор (Martinez et al., 2021)). Проекция аксонов нБМ-нейронов диффузно охватывают все слои коры, хотя между слоями коры они распределяются неравномерно. Например, в зрительной коре наибольшая плотность холинергических терминалей показана в слое IV, а в сенсорно-моторных областях она максимальна в слоях I и V и минимальна в слое IV (Naser, Kuner, 2018). В коре холинергические проекции нБМ модулируют ответы пирамидных клеток на глутаматергические, ГАМКергические, серотонинергические или другие воздействия (Kwakowsky et al., 2016; Allaway, Machold, 2017; Wilson, Fadel, 2017; Naser, Kuner, 2018). Холинергические нейроны нБМ экспрессируют m2-мускариновые рецепторы ацетилхолина, а также рецепторы эстрогена, глутаматные рецепторы и содержат кальбиндин (Koulousakis et al., 2019). Другие небольшие популяции нейронов, которые также присутствуют в нБМ, включают ГАМКергические и галанинергические нейроны (Mesulam, Geula, 1988; Gritti et al., 1993; Mufson et al., 2003).

Исследования показали, что для БА характерна потеря холинергических маркеров в коре головного мозга (Whitehouse et al., 1982), что предполагает гибель холинергических нейронов в нБМ. Действительно, при развитии БА в нБМ наблюдается потеря холинергических нейронов, причем более интенсивная, чем в МС-ДБ (Geula et al., 2021). Немногочисленные экспериментальные данные указывают на существование каудорострального паттерна гибели нейронов внутри нБМ при БА (Liu et al., 2015). Исследования последних лет показали, что изменение объема нБМ является более ранним биомаркером БА по сравнению с традиционными измерениями объема гиппокампа (Schmitz, Nathan Spreng, 2016). Это открытие предполагает, что потеря нейронов нБМ может быть одним из самых ранних нейродегенеративных явлений при БА. Кроме этого, недавно Неми и коллеги получили новые данные в этом аспекте: они изучали *in vivo* холинергические пути (белое вещество) и их целостность на этапах развития БА, с параллельным исследованием когнитивных

функций, и показали, что степень целостности холинергического белого вещества является очень чувствительным методом (биомаркером), способным выявить изменения еще на стадии едва заметных (субъективных) когнитивных отклонений при БА (Nemy et al., 2023). Аналогичные результаты были получены в более ранних исследованиях, показавших, что характерная для БА потеря холинергических маркеров в коре головного мозга (Whitehouse et al., 1982a) коррелирует с ранними когнитивными нарушениями (Pereira et al., 2020). Кроме этого, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, повышающие уровень АХ в мозге и являющиеся распространенными разрешенными препаратами для лечения БА, вызывают некоторые улучшения в когнитивных функциях и социальных взаимодействиях, повседневной активности и общем клиническом состоянии (Boada-Rovira et al., 2004; Birks, Harvey, 2018).

Об этом же свидетельствуют экспериментальные исследования с селективным повреждением холинергических нейронов нБМ с помощью иммунотоксина 192 IgG-сапорина, где было показано ухудшение памяти в задаче распознавания объектов при использовании однократного предтестового предъявления этих объектов, хотя в той же задаче при многократных предтестовых предъявлениях предметов (т.е. в аналогичной, но упрощенной задаче) память сохраняется. Стоит заметить, что такое же холинергическое повреждение МС-ДБ вызывает ухудшение памяти в задаче распознавания объектов при использовании обеих экспериментальных парадигм (Okada et al., 2015).

Приведенные выше работы указывают, что функционально нБМ играет важную роль в модуляции сложного поведения и познания, в частности посредством связи с лимбическими структурами и неокортексом (Mesulam 1983). В этом аспекте показано, что нарушение связей холинергических нейронов нБМ с неокортикальными структурами при БА четко коррелирует с ранними когнитивными нарушениями (Pereira et al., 2020). Исследования одиночной и популяционной нейронной активности в нБМ у активных низших приматов (*Macaca mulatta*) показали, что отдельные нейроны в нБМ кодируют как значимость, так и раннее обучение или когнитивное состояние, поскольку эти нейроны нБМ реагируют в первую очередь на сочетание новизны и раннего обучения посредством модуляции частоты спайков (Martinez-Rubio et al., 2018). Эти результаты позволяют предположить, что нБМ кодирует множество аспектов процесса обучения и потенциально передает эти особенности в кору головного мозга посредством различных паттернов сетевой активности.

Приведенные данные подтверждают, что роли холинергических нейронов разных отделов переднего базального мозга, МС-ДБ и нБМ,

в «распознавательной» памяти несколько различаются: дисфункция холинергической системы нБМ вызывает нарушение воспроизведения памяти при идентификации объектов. Необходимо отметить, что периринальная кора, которую нБМ обеспечивает ацетилхолином, играет большую роль в памяти при распознавании предметов (Brown et al., 2012). Так, локальная инъекция антагониста холинергических мускариновых рецепторов скополамина в периринальную кору ухудшает приобретение памяти при распознавании объектов (Abe, Iwasaki, 2001; Winters, Bussey, 2005; Tinsley et al., 2011). При этом острая и предпробная активация никотиновых рецепторов в периринальной коре усиливает предпочтение новизны объекта в задаче на узнавание предмета (Melichercik et al., 2012) (см. рис. 3).

На основе топографических проекций холинергических волокон от нБМ предполагается, что разные отделы нБМ у приматов участвуют в разных когнитивных нарушениях. Так, проекции из переднего нБМ в основном иннервируют лобную и поясную кору, потенциально играя роль в исполнительной дисфункции, тогда как проекции из заднего нБМ в основном иннервируют височную кору и потенциально играют роль в ухудшении памяти (Liu et al., 2015). Промежуточная часть нБМ проецируется в теменную и затылочную кору, что может привести к зрительно-пространственной дисфункции и зрительным галлюцинациям (Liu et al., 2015) (см. рис. 1, рис. 3).

3.2.2. нБМ как мишень при лечении БА

нБМ является общепринятой мишенью для глубинной стимуляции мозга при лечении БА (Dubois et al., 2007; Kuhn et al., 2015; Zhang et al., 2021). В первой публикации о стимуляции нБМ у 71-летнего пациента с БА сообщалось о стабилизации коркового метаболизма глюкозы (Turnbull et al., 1985). В 2015 г. было проведено исследование с использованием стимуляции нБМ для оценки безопасности и эффективности этого подхода у шести пациентов с БА (от легкой до умеренной стадии); было обнаружено, что через год после регулярной стимуляции нБМ наблюдалась клиническая стабильность или даже улучшение показателей у 4 из 6 пациентов (Kuhn et al., 2015). В другой работе (Zhang et al., 2021) сообщалось об улучшении клинических симптомов у 80-летнего пациента с тяжелой формой БА после 10 недель применения стимуляции нБМ. Недавно в исследовании (Jiang et al., 2023) восемь пациентов с БА (от умеренной до тяжелой стадии) подвергались низкочастотной (20 Гц) стимуляции нБМ. Через 12 месяцев с помощью клинической оценки и нейровизуализации (фМРТ и ПЭТ) во время стимуляции была обнаружена тенденция к увеличению функциональной связи между гиппокампом и фронтопариетальной сетью. Однако заметных изменений в когнитивных способностях пациентов не наблюдалось. В целом, у пациентов с БА стимуляция нБМ увеличивала церебральный

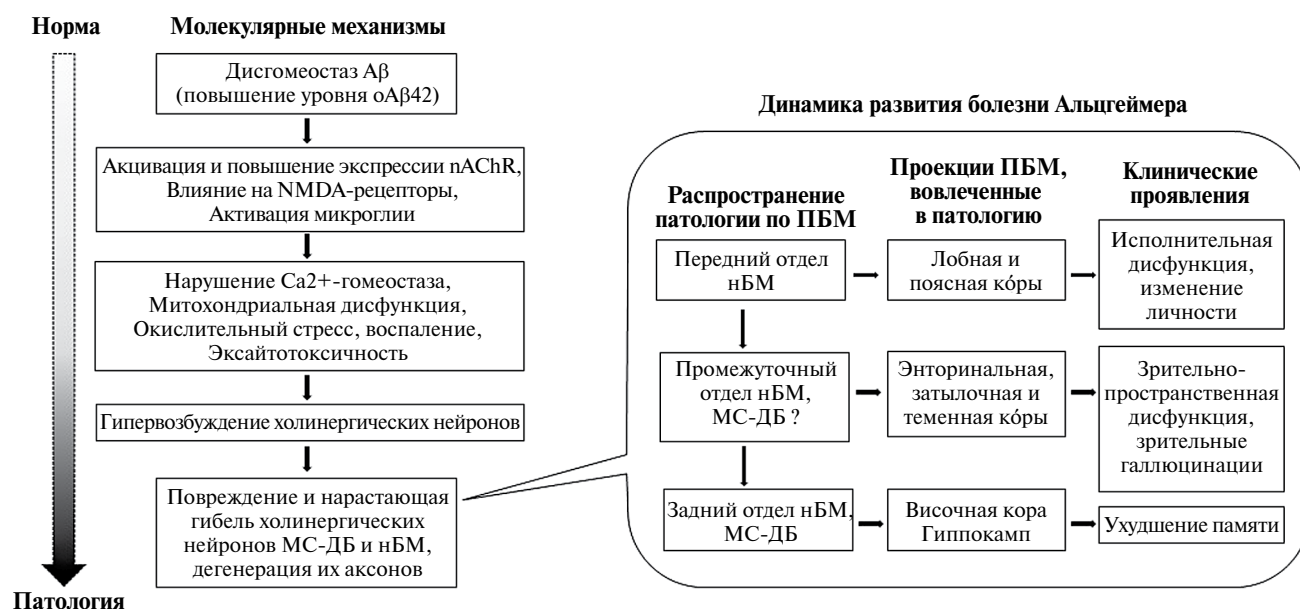


Рис. 3. Схематическое представление предполагаемых молекулярных механизмов возникновения БА, а также динамики ее развития и возможных клинических проявлений, исходя из имеющихся литературных данных. Пояснения в тексте.

Fig. 3. Schematic representation of the proposed molecular mechanisms of the occurrence of AD, as well as the dynamics of its development and possible clinical manifestations, based on the available literature data. Explanations in the text.

метаболизм, главным образом в медиальной височной доле (Kuhn et al., 2015).

На сегодняшний день большинство исследований с применением стимуляции нБМ были проведены на животных моделях (Nazmuddin et al., 2021). В этих работах обнаружено, что такая стимуляция увеличивает высвобождение АХ из корковых окончаний волокон, берущих начало в нБМ, усиливает мозговой кровоток, вызывает высвобождение нескольких нейропротективных факторов и способствует пластичности корковых и подкорковых рецептивных полей. В отличие от клинических результатов (Jiang et al., 2023), у грызунов и приматов прерывистая стимуляция нБМ приводила к улучшению когнитивных функций, большему, чем при непрерывной стимуляции (Liu et al., 2017; Koulousakis et al., 2020). Предполагается, что в будущем индивидуализированная прерывистая стимуляция и стимуляция с обратной связью смогут улучшать когнитивные функции и другие показатели у пациентов с БА (Subramaniam et al., 2021).

Другим направлением возможного терапевтического воздействия на нБМ при БА может быть локальная доставка специфических агентов. Поскольку в переднем мозге при БА отсутствует фактор роста нервов (ФРН) и его рецепторы, существует гипотеза, что доставка ФРН в нБМ может стимулировать холинергическую систему и тем самым восстановить когнитивные функции (Eriksdotter, Mitra, 2021). Так как ФРН не проходит через гематоэнцефалический барьер, в указанной клинической работе были использованы подходы, включающие церебральные инъекции генетически модифицированных клеток/вирусных векторов или имплантацию инкапсулированных клеток в нБМ пациентам с БА. Эти попытки оказались частично успешными, но имеют и ограничения.

Потенциал данных разнонаправленных исследований указывает на важность дальнейшего развития терапии, связанной с воздействиями на нБМ при БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформированная в конце прошлого века холинергическая гипотеза снижения когнитивных функций при БА, основанная на дисфункции/гибели холинергических нейронов ПБМ (МС-ДБ и нБМ), не теряет своей актуальности и в настоящее время. Однако она не лишена противоречий и нуждается в подтверждении.

Кроме ацетилхолина, нейроны ПБМ снабжают структуры мозга другими медиаторами, такими как ГАМК и глутамат, поэтому гибель нейронов ПБМ лишает мозг целого набора нейрорхимических агентов. На модели БА у мышей, воспроизводящей типичную гистопатологию

БА — амилоидоз и таупатию, выявлена значительная нейродегенерация ГАМКергических септо-гиппокампальных (парвальбумин-содержащих) проекционных нейронов в МС-ДБ и их клетках-мишеней, гиппокампальных интернейронов. Наряду с потерей тормозных нейронов, у таких мышей по сравнению с мышами дикого типа наблюдаются функциональные изменения, а именно изменения пластических процессов в гиппокампальных путях, связывающих его другими областями. Это указывает на важную роль тормозной сети в патофизиологическом и функциональном каскаде при развитии БА.

Пока остается неясным, возникают ли гиппокампальная и септальная нейродегенерации независимо, или потеря клеток в гиппокампе является вторичной по отношению к потере входа от МС-ДБ, или наоборот. Этот вопрос, а также некоторые противоречия, имеющиеся в литературе относительно гибели холинергических нейронов на ранней стадии БА, указывают на необходимость интенсификации работы в этом направлении.

Важно, что у больных с БА обнаруживаются изменения относительной мощности тета- и быстрых гамма-осцилляций в гиппокампе; при этом наиболее убедительным свидетельством изменения осцилляций у пациентов с БА является нарушение тета-гамма кросс-частотной когерентности, при параллельном нарушении рабочей памяти по сравнению со здоровыми людьми.

Исследования последних лет показали, что потеря нейронов нБМ, а также утрата целостности холинергического белого вещества могут быть одними из самых ранних нейродегенеративных проявлений БА. С помощью этих биомаркеров, а также при использовании новейших технических достижений (фМРТ, диффузионно-тензорная томография, ПЭТ, амилоид-ПЭТ, тау-ПЭТ, магнитоэнцефалография и др.) могут быть разработаны новые подходы для ранней диагностики БА, что позволит предотвратить или существенно отсрочить развитие этой болезни.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Ф.К. — идея написания и редактирование обзора.

Все авторы внесли равный вклад в написание рукописи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03 и при поддержке Российского научного фонда, грант № 19-74-30007.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Обзор написан с соблюдением этических норм (разрешение этической комиссии ИТЭБ РАН). Этический кодекс научного работника ИТЭБ РАН принят 2 июня 2016 года Ученым советом ИТЭБ РАН. Протокол № 4.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Обзорная статья включает литературные ссылки на все приведенные факты. С первичными данными можно ознакомиться на сайте <https://111aaa/materials/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бражник Е.С.* Сравнительные характеристики залповых нейронов септум при устранении восходящих влияний ретикулярной формации у кроликов (хирургическими и фармакологическими воздействиями). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1986. 36: 721–729.
- Бражник Е.С., Виноградова О.С.* Влияние полной подрезки септум на активность ее нейронов. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1980. 30: 141–152.
- Кичигина В.Ф.* Нарушения тета- и гамма-осцилляций в мозге с патологиями, характерными для болезни Альцгеймера и височной эпилепсии. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (4): 395–412.
- Abe H., Iwasaki T.* NMDA and muscarinic blockade in the perirhinal cortex impairs object discrimination in rats. *Neuroreport* 2001. 12: 3375–3379.
- Abramov U., Kurrikoff K., Matsui T., Vasar E.* Environmental enrichment reduces mechanical hypersensitivity in neuropathic mice, but fails to abolish the phenotype of CCK2 receptor deficient mice. *Neurosci. Lett.* 2009. 467(3): 230–233.
- Acsády L., Arabadzisz D., Katona I., Freund T.F.* Topographic distribution of dorsal and median raphe neurons with hippocampal, septal and dual projection. *Acta Biol. Hung.* 1996. 47 (1–4): 9–19.
- Adler G., Brassen S., Jajcevic A.* EEG coherence in Alzheimer's dementia. *J. Neural Transm.* 2003. 110: 1051–1058.
- Ahmadian S.S., Rezyvanian A., Peterson M., Weintraub S., Bigio E.H., Mesulam M.M., Geula C.* Loss of calbindin-D28K is associated with the full range of tangle pathology within basal forebrain cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2015. 36: 3163–3170.
- Ahnaou A., Drinkenburg W.H.I.M.* Sleep, neuronal hyperexcitability, inflammation and neurodegeneration: Does early chronic short sleep trigger and is it the key to overcoming Alzheimer's disease? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. 129: 157–179.
- Allaway K.C., Machold R.* Developmental specification of forebrain cholinergic neurons. *Dev. Biol.* 2017. 421 (1): 1–7.
- Ally B.A.* Using pictures and words to understand recognition memory deterioration in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012 Dec; 12(6): 687–94.
- Alves F., Kalinowski P., Ayton S.* Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- β -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2023. 100(20): e2114–e2124.
- Amaral D.G., Scharfman H.E., Lavenex P.* The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain Res.* 2007. 163: 3–22.
- Amatniek J.C., Hauser W.A., DelCastillo-Castaneda C., Jacobs D.M., Marder K., Bell K., Albert M., Brandt J., Stern Y.* Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006. 47 (5): 867–872.
- Ananth M.R., Rajebhosale P., Kim R., Talmage D.A., Role L.W.* Basal forebrain cholinergic signalling: development, connectivity and roles in cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2023. 24(4): 233–251.
- Andy O. J., Stephan H.* (1968) The septum in the human brain. *J. Comp. Neurol.* 133, 383–410.
- Arendt T., Bigl V., Tennstedt A., Arendt A.* Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1985. 14(1): 1–14.
- Ashton N.J., Brum W.S., Di Molfetta G., Benedet A.L., Arslan B., Jonaitis E., Langhough R.E., Cody K., Wilson R., Carlsson C.M., Vanmechelen E., Montoliu-Gaya L., Lantero-Rodriguez J., Rahmouni N., Tissot C., Stevenson J., Servaes S., Therriault J., Pascoal T., Lleó A., Alcolea D., Fortea J., Rosa-Neto P., Johnson S., Jeromin A., Blennow K., Zetterberg H.* Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol.* 2024. 81(3): 255–263.
- Babiloni C., Blinowska K., Bonanni L., Cichocki A., De Haan W., Del Percio C., Dubois B., Escudero J., Fernández A., Frisoni G., Guntekin B., Hajos M., Hampel H., Ifeachor E., Kilborn K., Kumar S., Johnsen K., Johannsson M., Jeong J., Randall F.* What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol. Aging* 2020. 85: 58–73.
- Baglietto-Vargas D., Moreno-Gonzalez I., Sanchez-Varo R., Jimenez S., Trujillo-Estrada L., Sanchez-Mejias E., Torres M., Romero-Acebal M., Ruano D., Vizuete M., Vitorica J., Gutierrez A.* Calretinin interneurons are early targets of extracellular amyloid-beta pathology in PS1/AbetaPP Alzheimer mice hippocampus. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21(1): 119–32.

- Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D., Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011. 377 (9770): 1019–31.
- Bezzina C., Verret L., Juan C., Remaud J., Halley H., Rampon C., Dahan L. Early onset of hypersynchronous network activity and expression of a marker of chronic seizures in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2015. 10 (3): e0119910.
- Baldás N., Bereczki D., Kovács T. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias. *Ideggyogy Sz.* 2021. 74(11–12): 379–387.
- Bartus R.T., Dean R.L., 3rd, Beer B., Lippa A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982. 217 (4558): 408–14.
- Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L., Fagan A.M., Goate A., Fox N.C., Marcus D.S., Cairns N.J., Xie X., Blazey T.M., et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367, 795–804.
- Benchenane K., Peyrache A., Khamassi M., Tierney P.L., Gioanni Y., Battaglia F.P., Wiener S.I. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron* 2010, 66, 921–936.
- Bhattacharya B., Coyle D., Maguire L.P. Alpha and Theta Rhythm Abnormality in Alzheimer's Disease: A Study Using a Computational Model. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. 718: 57–73.
- Bigl V., Woolf N.J., Butcher L.L. Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res. Bull.* 1982. 8(6): 727–749.
- Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 6 (6): CD001190.
- Boada-Rovira M., Brodaty H., Cras P., Baloyannis S., Emre M., Zhang R., Bahra R. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs Aging.* 2004. 21 (1): 43–53.
- Bortolami M., Pandolfi F., De Vita D., Carafa C., Messori A., Di Santo R., Feroci M., Costi R., Chiarotto I., Bagetta D. New deferiprone derivatives as multi-functional cholinesterase inhibitors: design, synthesis and in vitro evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. 198: 112350.
- Bowen D.M., Smith C.B., White P., Davison A.N. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976. 99: 459–496.
- Bowen D.M., Allen S.J., Benton J.S., Goodhardt M.J., Haan E.A., Palmer A.M., Sims N.R., Smith C.C., Spillane J.A., Esiri M.M., Neary D., Snowden J.S., Wilcock G.K., Davison A.N. Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1983. 41: 266–272.
- Braak H., Braak E. Temporal sequence of Alzheimer's disease-related pathology. in: *Cerebral Cortex*, Vol. 14. Neurodegenerative and Age-related Changes in Structure and Function of Cerebral Cortex. Eds. Peters A., Morrison J.H. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999. 475–512.
- Brazhnik E.S., Fox S.E. Action potentials and relations to the theta rhythm of medial septal neurons in vivo. *Exp. Brain Res.* 1999. 127 (3): 244–58.
- Brazhnik E.S., Fox S.E. Intracellular recordings from medial septal neurons during hippocampal theta rhythm. *Exp. Brain Res.* 1997. 114 (3): 442–53.
- Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. 20: 148e160.
- Brown M. W., Aggleton J. P. Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. 2: 51–61.
- Brown M.W., Barker G.R.I., Aggleton J.P., Warburton E.C. What pharmacological interventions indicate concerning the role of the perirhinal cortex in recognition memory. *Neuropsychologia* 2012. 50 (13): 3122–3140.
- Brown J.T., Chin J., Leiser S.C., Pangalos M.N., Randall A.D. Altered intrinsic neuronal excitability and reduced Na⁺ currents in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2011. 32 (11): 2109.e1–14.
- Busche M.A., Konnerth A. Impairments of neural circuit function in alzheimer's disease. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 2016. 371: 20150429.
- Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 2002. 33: 325–340.
- Buzsáki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, NY. (2006).
- Buzsáki G., Wang X. J. Mechanisms of γ oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 2010. 35: 203–225.
- Calvo-Rodriguez M., Bacsakai B.J. Mitochondria and Calcium in Alzheimer's Disease: From Cell Signaling to Neuronal Cell Death. *Trends Neurosci.* 2021. 44(2): 136–151.
- Canolty R. T., Knight R. T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* 2010. 14, 506–515.
- Canter R.G., Penney J., Tsai L.H. The road to restoring neural circuits for the treatment of alzheimer's disease. *Nature* 2016. 539: 187–196.
- Camandola S., Mattson M.P. Aberrant subcellular neuronal calcium regulation in aging and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. 1813: 965–973.
- Canter R.G., Penney J., Tsai L.H. The road to restoring neural circuits for the treatment of alzheimer's disease. *Nature* 2016, 539, 187–196.
- Cantero J.L., Atienza M., Lage C., Zaborszky L., Vilaplana E., Lopez-Garcia S., Pozueta A., Rodriguez-Rodriguez E., Blesa R., Alcolea D., Lleó A., Sanchez-Juan P., Fortea J. Atrophy of basal forebrain initiates with tau pathology in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2020. 30: 2083–2098.
- Caravaglios G., Castro G., Costanzo E., Di Maria G., Mancuso D., Muscoso E. G. Theta power responses in mild

- Alzheimer's disease during an auditory oddball paradigm: lack of theta enhancement during stimulus processing. *J. Neural Transm.* 2010. 117: 1195–1208.
- Case D.T., Burton S.D., Gedeon J.Y., Williams S.G., Urban N.N., Seal R.P. Layer- and cell type-selective co-transmission by a basal forebrain cholinergic projection to the olfactory bulb. *Nat. Commun.* 2017. 8: 652.
- Cavedo E., Grothe M. J., Colliot O., Lista S., Chupin M., Dormont D., Houot M., Lehericy S., Teipel S., Dubois B., Hampel H. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2017. 7: 11706.
- Chen D., Zhang Y., Qiao R., Kong X., Zhong H., Wang X., Zhu J., Li B. Integrated bioinformatics-based identification of diagnostic markers in Alzheimer disease. *Front. Aging Neurosci.* 2022. 14: 988143.
- Chang Z., Luo Y., Zhang Y., Wei G. Interactions of A₂₅₋₃₅-barrel-like oligomers with anionic lipid bilayer and resulting membrane leakage: an all-atom molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B.* 2011. 115: 1165–1174.
- Colgin L.L. Theta-g coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. 31: 45–50.
- Colgin L.L. Rhythms of the hippocampal network. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. 17: 239–249.
- Colgin L.L., Denninger T., Fyhn M., Hafting T., Bonnevie T., Jensen O., Moser M.B., Moser E.I. Frequency of g oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 2009. 462 (7271): 353–357.
- Colom L.V. Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2006. 96 (3): 609–23.
- Colom L.V., Castaneda M.T., Reyna T., Hernandez S., Garrido-Sanabria E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse* 2005. 58: 151–64.
- Coyle J.T., Price D.L., DeLong M.R. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983. 219: 1184–1190.
- Crimins J.L., Pooler A., Polydoro M., Luebke J.I., Spires-Jones T.L. The intersection of amyloid b and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 2013. 12: 757–763.
- Cutuli D., De Bartolo P., Caporali P., Tartaglione A. M., Oddi D., D'Amato F. R., Nobili A., D'Amelio M., Petrosini L. Neuroprotective effects of donepezil against cholinergic depletion. *Alzheimers Res. Ther.* 2013. 5: 50.
- Czigler B., Csikos D., Hidasi Z., Anna Gaál Z., Csibri E., Kiss E., Salacz P., Molnár M. Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients—power spectrum and complexity features. *Int. J. Psychophysiol.* 2008. 68 (1): 75–80.
- Dannenberg H., Pabst M., Braganza O., Schoch S., Niediek J., Bayraktar M., Mormann F. Beck H. Synergy of direct and indirect cholinergic septo-hippocampal pathways coordinates firing in hippocampal networks. *J. Neurosci.* 2015. 35, 8394–8410.
- Davies P., Maloney A.J.F. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976. 2: 1403.
- Davis K.L., Mohs R.C., Marin D., Purohit D.P., Perl D.P., Lantz M., Austin G., Haroutunian V. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999. 281 (15): 1401–1406.
- DeKosky S.T., Sche S.W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann. Neurol.* 1990. 27: 457–464.
- DeKosky S.T., Ikonomic M.D., Styren S.D., Beckett L., Wisniewski S., Bennett D.A., Cochran E.J., Kordower J.H., Mufson E.J. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 2002. 51 (2): 145–55.
- Desikan R.S., Cabral H.J., Fischl B., Guttman C.R.G., Blacker D., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. Temporoparietal MR Imaging Measures of Atrophy in Subjects with Mild Cognitive Impairment That Predict Subsequent Diagnosis of Alzheimer Disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009. 30 (3): 532–538.
- Devi L., Ohno M. Phospho-eif2alpha level is important for determining abilities of bace1 reduction to rescue cholinergic neurodegeneration and memory defects in 5xfad mice. *PLoS ONE* 2010. 5: e12974.
- Divac I. Magnocellular nuclei of the basal forebrain project to neocortex, brain stem, and olfactory bulb. Review of some functional correlates. *Brain Res.* 1975. 93 (3): 385–98.
- Dmitrieva E., Malkov A. Optogenetic stimulation of medial septal glutamatergic neurons modulates theta-gamma coupling in the hippocampus. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.15.484394>.
- Dranovsky A., Kirshenbaum G., Chang C.Y., Bompalaki M., Bradford V., Bell J., Kosmidis S., Shansky R., Orlandi J., Savage L., Leonardo E., Harris A. Adult-born neurons maintain hippocampal cholinergic inputs and support working memory during aging. *Res Sq.* 2023. Jan 31:rs.3.rs-1851645. doi: 10.21203/rs.3.rs-1851645/v1. Preprint.
- Dragoi G., Carpi D., Recce M., Csicsvari J., Buzsaki G. Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *J. Neurosci.* 1999. 19: 6191–6199.
- Drew M.R., Denny C.A., Hen R. Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.* 2010. 124: 446–54.
- Dunnett S.B., Wareham A.T., Torres E.M. Cholinergic blockade in prefrontal cortex and hippocampus disrupts short-term memory in rats. *Neuroreport* 1990. 1: 61–64.
- Dubois B., Feldman H. H., Jacova C., DeKosky S. T., Barberger-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Meguro K., O'brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Vissier P.J., Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007. 6 (8): 734–746.
- Dutar P., Bassant M.H., Senut M.C., Lamour Y. The septohippocampal pathway: structure and function of a

- central cholinergic system. *Physiol. Rev.* 1995. 75: 393–427.
- Eriksdotter M., Mitra S.* Gene and cell therapy for the nucleus basalis of Meynert with NGF in Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2021. 179: 219–229.
- Ezrin-Waters C., Resch L.* The Nucleus Basalis of Meynert. *Can. J. Neurol. Sci.* 1986. 13: 8–1.
- Etter G., van der Veldt S., Manseau F., Zarrinkoub I., Trilaud-Doppia E., Williams S.* Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat. Commun.* 2019. 10 (1): 5322.
- Falangola M.F., Nie X., Ward R., Dhiman S., Voltin J., Nietert P.J., Jensen J.H.* Diffusion MRI detects basal forebrain cholinergic abnormalities in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Imaging* 2021. 83: 1–13.
- Faucher P., Mons N., Micheau J., Louis C., Beracochea D.J.* Hippocampal Injections of Oligomeric Amyloid β -peptide (1–42) Induce Selective Working Memory Deficits and Long-lasting Alterations of ERK Signaling Pathway. *Front. Aging Neurosci.* 2016. 7: 245.
- Feng Y., Wang X.* Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longevity.* 2012. 2012: 472932.
- Ferreira S.T., Klein W.L.* The A β oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011. 96(4): 529–543.
- Ferrer I.* Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog. Neurobiol.* 2012. 97 (1): 38–51.
- Freund T.F., Antal M.* Gaba-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* 1988. 336: 170–173.
- Freund T.F., Buzsaki G.* Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996. 4: 347–470.
- Fries P.* Neuronal g-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. 32: 209–224.
- Frisoni G.B., Altomare D., Thal D.R., Ribaldi F., van der Kant R., Ossenkoppele R., Blennow K., Cummings J., van Duijn C., Nilsson P.M., Dietrich P.-Y., Scheltens P., Dubois B.* The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat. Rev. Neurosci.* 2022. 23: 53–66.
- Frotscher M., Leranath C.* Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 1985. 239: 237–246.
- Fuhrmann F., Justus D., Sosulina L., Kaneko H., Beutel T., Friedrichs D., Schoch S., Schwarz M.K., Fuhrmann M., Remy S.* Locomotion, Theta Oscillations, and the Speed-Related Firing of Hippocampal Neurons Are Controlled by a Medial Septal Glutamatergic Circuit. *Neuron* 2015. 86(5): 1253–64.
- Gaykema R.P., Luiten P.G., Nyakas C., Traber J.* Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J. Comp. Neurol.* 1990. 293: 103–124.
- George A.A., Vieira J.M., Xavier-Jackson C., Gee M.T., Cirrito J.R., Bimonte-Nelson H.A., Picciotto M.R., Lukas R.J., Whiteaker P.* Implications of Oligomeric Amyloid-Beta (oAb42) Signaling through $\alpha 7\beta 2$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChRs) on Basal Forebrain Cholinergic Neuronal Intrinsic Excitability and Cognitive Decline. *J. Neurosci.* 2021. 41(3): 555–575.
- Geula C., Dunlop S.R., Ayala I., Kawles A.S., Flanagan M.E., Gefen T., Mesulam M.M.* Basal forebrain cholinergic system in the dementias: Vulnerability, resilience, and resistance. *J. Neurochem.* 2021. 158 (6): 1394–1411.
- Giacobini E., Cuello A.C., Fisher A.* Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Brain* 2022. 145 (7): 2250–2275.
- Goldstein F.C., Loring D.W., Thomas T., Saleh S., Hajjar I.* Recognition memory performance as a cognitive marker of prodromal Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2019. 72: 507–514.
- Goodman M.S., Kumar S., Zomorodi R., Ghazala Z., Cheam A.S.M., Barr M.S., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M., Fischer C., Flint A., Mah L., Herrmann N., Bowie C.R., Mulsant B.H., Rajji T.K.* Theta-Gamma Coupling and Working Memory in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 16:1 0:101.
- Gorry J.D.* Studies on the comparative anatomy of the ganglion basale of Meynert. *Acta Anat. (Basel).* 1963. 55: 51–104.
- Goutagny R., Krantic S.* Hippocampal oscillatory activity in Alzheimer's disease: toward the identification of early biomarkers? *Aging Dis.* 2013. 4: 134–140.
- Green J.D., Arduini A.A.* Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.* 1954. 17: 533–557.
- Green K.N., LaFerla F.M.* Linking calcium to Abeta and Alzheimer's disease. *Neuron* 2008. 59: 190–194.
- Gritti I., Henny P., Galloni F., Mainville L., Mariotti M., Jones B. E.* Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience* 2006. 143 (4): 1051–64.
- Gulyás A.I., Acsády L., Freund T.F.* Structural basis of the cholinergic and serotonergic modulation of GABAergic neurons in the hippocampus. *Neurochem. Int.* 1999. 34: 359–372.
- Hamm V., Héraud C., Cassel J.-C., Chantal Mathis C.I., Goutagny R.* Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 491.
- Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C., Farlow M.R., Giacobini E., Grossberg G.T., Khachaturian A.S., Vergallo A., Cavedo E., Snyder P.J., Khachaturian Z.S.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018. 141 (7): 1917–33.
- Hardy J.A., Higgins G.A.* Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992. 256: 184–185.

- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002. 297: 353–356.
- Harris M.E., Hensley K., Butterfield D.A., Leedle R.A., Carney J.M. Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1–40) in cultured hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* 1995. 131(2): 193–202.
- Haroutunian V., Santucci A.C., Davis K.L. Implications of multiple transmitter system lesions for cholinomimetic therapy in Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.* 1990. 84: 333–346.
- Hasselmo M.E. What is the function of hippocampal theta rhythm? – Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus* 2005. 15: 936–949.
- Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. 16: 710–715.
- Hasselmo M.E., Barkai E. Cholinergic modulation of activity-dependent synaptic plasticity in the piriform cortex and associative memory function in a network biophysical simulation. *J. Neurosci.* 1995. 15: 6592–6604.
- He G., Li Y., Deng H., Zuo H. Advances in the study of cholinergic circuits in the central nervous system. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2023. 10 (12): 2179–2191.
- Hedden T., Van Dijk K.R., Becker J.A., Mehta A., Sperling R.A., Johnson K.A., Buckner R.L. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J. Neurosci.* 2009. 29: 12686–12694.
- Henderson Z., Lu C.B., Janzso G., Matto N., McKinley C.E., Yanagawa Y., Halasy K. Distribution and role of Kv3.1b in neurons in the medial septum diagonal band complex. *Neuroscience* 2010. 166: 952–69.
- Henke H., Lang W. Cholinergic enzymes in neocortex, hippocampus and basal forebrain of non-neurological and senile dementia of Alzheimer-type patients. *Brain Res.* 1983. 267: 281–291.
- Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG γ oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol.* 2005. 116: 2719–2733.
- Hey J.A., Yu J.Y., Versavel M., Abushakra S., Kocis P., Power A., Kaplan P.L., Amedio J., Tolar M. Clinical pharmacokinetics and safety of ALZ-801, a novel prodrug of tramiprosate in development for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin. Pharmacokinet.* 2018. 57: 315–333.
- Hijazi S., Smit A.B., van Kesteren R.E. Fast-spiking parvalbumin-positive interneurons in brain physiology and Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry.* 2023. 28: 4954–4967.
- Hyman B.T., Kromer L.J., Van Hoesen G.W. Reinnervation of the hippocampal perforant pathway zone in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1987. 21 (3): 259–267.
- Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B., Holtzman D.M., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J.L., Montine T., Phelps C., Rankin K.P., Rowe C.C., Scheltens P., Siemers E., Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. 19 (11): 687–700.
- Jang H., Arce F.T., Ramachandran S., Capone R., Azimova R., Kagan B.L., Nussinov R., Lal R. Truncated beta-amyloid peptide channels provide an alternative mechanism for Alzheimer's Disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. 107: 6538–6543.
- Jeon S.G., Kim Y.J., Kim K.A., Mook-Jung I., Moon M. Visualization of altered hippocampal connectivity in an animal model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55: 7886–7899.
- Jeremic D., Jiménez-Díaz L., Navarro-López J.D. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 2021. 72: 101496.
- Jiang Y., Yuan T.S., Chen Y.C., Guo P., Lian T.H., Liu Y.Y., Liu W., Bai Y.T., Zhang Q., Zhang W., Zhang J.G. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert modulates hippocampal-frontoparietal networks in patients with advanced Alzheimer's disease. *Transl. Neurodegener.* 2022. 11 (1): 51.
- Jimenez S., Baglietto-Vargas D., Caballero C., Moreno-Gonzalez I., Torres M., Sanchez-Varo R., Ruano D., Vizuet M., Gutierrez A., Vitorica J. Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *J. Neurosci.* 2008. 28: 11650–11661.
- Jongbloed W., Bruggink K.A., Kester M.I., Visser P.J., Scheltens P., Blankenstein M.A., Verbeek M.M., Teunissen C.E., Veerhuis R. Amyloid-beta oligomers relate to cognitive decline in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2015. 45: 35–43.
- Johnson D.A., Zambon N.J., Gobbs R.B. Selective lesion of cholinergic neurons in the medial septum by 192 IgG-saporin impairs learning in a delayed matching to position T-maze paradigm. *Brain Res.* 2002. 943: 132–141.
- Johnson E.C.B., Ho K., Yu G.Q., Das M., Sanchez P.E., Djukic B., Lopez I., Yu X., Gill M., Zhang W., Paz J.T., Palop J.J., Mucke L. Behavioral and neural network abnormalities in human APP transgenic mice resemble those of App knock-in mice and are modulated by familial Alzheimer's disease mutations but not by inhibition of BACE1. *Mol. Neurodegener.* 2020. 15 (1): 53.
- Joshi A., Salib M., Viney T.J., Dupret D., Somogyi P. Behavior dependent activity and synaptic organization of septo-hippocampal gabaergic neurons selectively targeting the hippocampal ca3 area. *Neuron* 2017. 96: 1342–1357.
- Jutras M.J., Fries P., Buffalo E.A. γ -band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J. Neurosci.* 2009. 29: 12521–12531.
- García-González L., Paumier J.M., Louis L., Pilat D., Bernard A., Stephan D., Jullien N., Checler F., Nivet E., Khrestchatsky M., Baranger K., Rivera S. MT5-MMP controls APP and β -CTF/C99 metabolism through proteolytic-dependent and -independent mechanisms

- relevant for Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2021. 35 (7): e21727.
- Gauthier-Umaña C., Muñoz-Cabrera J., Valderrama M., Múnera A., Nava-Mesa M.O. Acute Effects of Two Different Species of Amyloid- β on Oscillatory Activity and Synaptic Plasticity in the Commissural CA3-CA1 Circuit of the Hippocampus. *Neural Plast.* 2020. 8869526.
- George A.A., Vieira J.M., Xavier-Jackson C., Gee M.T., Cirrito J.R., Bimonte-Nelson H.A., Picciotto M.R., Lukas R.J., Whiteaker P. Implications of Oligomeric Amyloid-Beta (oAb42) Signaling through $\alpha 7\beta 2$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChRs) on Basal Forebrain Cholinergic Neuronal Intrinsic Excitability and Cognitive Decline. *Neurobiology of Disease.* *J. Neurosci.* 2021. 41(3): 555–575.
- Geula C., Dunlop S.R., Ayala I., Kawles A.S., Flanagan M.E., Gefen T., Mesulam M.M. Basal forebrain cholinergic system in the dementias: Vulnerability, resilience, and resistance. *J. Neurochem.* 2021. 158 (6): 1394–1411.
- Giovannini M.G., Rakovska A., Benton R.S., Pazzagli M., Bianchi L., Pepeu G. Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience* 2001. 106 (1): 43–53.
- Goodman M.S., Kumar S., Zomorodi R., Ghazala Z., Cheam A.S.M., Barr M.S., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M., Fischer C., Flint A., Mah L., Herrmann N., Bowie C.R., Mulsant B.H., Rajji T.K. Theta-Gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2018. 10: 101. Конец формы
- Goutagny R., Krantic S. Hippocampal oscillatory activity in Alzheimer's disease: toward the identification of early biomarkers? *Aging Dis.* 2013. 4: 134–140.
- Goutagny R., Gu N., Cavanagh C., Jackson J., Chabot J.G., Quirion R., Krantic S., Williams S. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurosci.* 2013. 37 (12): 1896–1902.
- Gritti I., Henny P., Galloni F., Mainville L., Mariotti M., Jones B. E. Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience* 2006. 143: 1051–1064.
- Grueninger F., Bohrmann B., Czech C., Ballard T.M., Frey J.R., Weidensteiner C., von Kienlin M., Ozmen L. Phosphorylation of Tau at S422 is enhanced by Abeta in TauPS2APP triple transgenic mice. *Neurobiol. Dis.* 2010. 37 (2): 294–306.
- Kabogo D., Rauw G., Amritraj A., Baker G., Kar S. β -amyloid-related peptides potentiate K $^{+}$ -evoked glutamate release from adult rat hippocampal slices. *Neurobiol. Aging* 2010. 31(7):1164–1172.
- Kazim S.F., Seo J.H., Bianchi R., Larson C.S., Sharma A., Wong R.K.S., Gorbachev K.Y., Pereira A.C. Neuronal Network Excitability in Alzheimer's Disease: The Puzzle of Similar versus Divergent Roles of Amyloid β and Tau. *eNeuro* 2021. 8 (2): ENEURO.0418-20.2020.
- Kesler S.R., Acton P., Rao V., Ray W.J. Functional and structural connectome properties in the 5xfad transgenic mouse model of alzheimer's disease. *Netw. Neurosci.* 2018. 2: 241–258.
- Khakpai F., Zarrindast M.R., Nasehi M., Haeri-Rohani A., Eidi A. The role of glutamatergic pathway between septum and hippocampus in the memory formation. *EXCLI J.* 2013a. 12: 41–51.
- Khakpai F., Nasehi M., Haeri-Rohani A., Eidi A., Zarrindast M.R. Septo-hippocampo-septal loop and memory formation. *Basic Clin. Neurosci.* 2013b. 4: 5–23.
- Kim S., Nam Y., Jeong Y.O., Park H.H., Lee S.K., Shin S.J., Jung H., Kim B.H., Hong S.B., Park Y.H., Kim J., Yu J., Yoo D.H., Park S.H., Jeon S.G., Moon M. Topographical Visualization of the Reciprocal Projection between the Medial Septum and the Hippocampus in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20: 3992.
- Kirshenbaum G.S., Chang C.Y., Bompalaki M., Bradford V.R., Bell J., Kosmidis S., Shansky R.M., Orlandi J., Savage L.M., Harris A.Z., David Leonardo E., Dranovsky A. Adult-born neurons maintain hippocampal cholinergic inputs and support working memory during aging. *Mol Psychiatry.* 2023. doi: 10.1038/s41380-023-02167-z. Epub ahead of print.
- Kim T., Thankachan S., McKenna J.T., McNally J.M., Yang C., Choi J.H., Chen L., Kocsis B., Deisseroth K., Strecker R.E., Basheer R., Brown R.E., McCarley R.W. Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. 112: 3535–3540.
- Kitchigina V.F., Vinogradova O.S., Bragin A.G. Neuronal Activity of the Septum Transplanted into the Neocortical Barrel Field of the Rat. *Restorative Neurology & Neurosci.* 1991. 2: 109–122.
- Klinkenberg I., Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34: 1307–1350.
- Klinkenberg I., Sambeth A., Blokland A. Acetylcholine and attention. *Behav. Brain Res.* 2011. 221: 430–442.
- Koliatsos V.E., Martin L.J., Walker L.C., Richardson R.T., Delong M.R., Price D.L. Topographic, non-collateralized basal forebrain projections to amygdala, hippocampus and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Research* 1988. 463: 133–139.
- Koulousakis P., Andrade P., Visser-Vandewalle V., Sesia T. The Nucleus Basalis of Meynert and Its Role in Deep Brain Stimulation for Cognitive Disorders: A Historical Perspective. *J Alzheimers Dis.* 2019. 69 (4): 905–919.
- Kondo H., Zaborszky L. Topographic organization of the basal forebrain projections to the perirhinal,

- postrhinal, and entorhinal cortex in rats. *J. Comp. Neurol.* 2016. 524: 2503–2515.
- Koulousakis P., van den Hove D., Visser-Vandewalle V., Sesia T. Cognitive improvements after intermittent deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in a transgenic rat model for Alzheimer's disease: a preliminary approach. *J. Alzheimers Dis.* 2020. 73: 461–6.
- Kuhn J., Hardenacke K., Shubina E., Lenartz D., Visser-Vandewalle V., Zilles K., Sturm V., Freund H.J. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in early stage of Alzheimer's dementia. *Brain Stimul.* 2015. 8: 838–9.
- Kuhn J., Hardenacke K., Lenartz D., Gruendler T., Ullsperger M., Bartsch C., Mai J.K., Zilles K., Bauer A., Matusch A., Schulz R.J., Noreik M., Bührle C.P., Maintz D., Woopen C., Häussermann P., Hellmich M., Klosterkötter J., Wiltfang J., Maarouf M., Freund H.J., Sturm V. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry.* 2015. 20: 353–60.
- Kumar S., Morton H., Sawant N., Orlov E., Bunquin L.E., Pradeepkiran J.A., Alvir R., Reddy P.H. MicroRNA-455-3p improves synaptic, cognitive functions and extends lifespan: Relevance to Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2021. 48: 102182.
- Kwart D., Gregg A., Sheckel C., Murphy E.A., Paquet D., Duffield M., Fak J., Olsen O., Darnell R.B., Tessier-Lavigne M. A Large Panel of Isogenic APP and PSEN1 Mutant Human iPSC Neurons Reveals Shared Endosomal Abnormalities Mediated by APP β -CTFs, Not A β . *Neuron.* 2019. 104 (2): 256–270.
- Kwakowsky A., Potapov K., Kim S., Peppercorn K., Tate W.P., Abraham I.M. Treatment of beta amyloid 1-42 (A β (1-42))-induced basal forebrain cholinergic damage by a non-classical estrogen signaling activator in vivo. *Sci. Rep.* 2016. 6: 21101.
- Lambert M.P., Barlow A.K., Chromy B.A., Edwards C., Freed R., Liosatos M., Morgan T.E., Rozovsky I., Trommer B., Viola K.L., Wals P., Zhang C., Finch C.E., Krafft G.A., Klein W.L. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998. 95: 6448–6453.
- Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2018. 25: 59–70.
- Lazzari C., Kipanyula M.J., Agostini M., Pozzan T., Fasolato C. A β 42 oligomers selectively disrupt neuronal calcium release. *Neurobiol. Aging.* 2015. 36 (2): 877–885.
- Leandrou S., Petroudi S., Kyriacou P. A., Reyes-Aldasoro C. C., Pattichis C. S. Quantitative MRI brain studies in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a methodological review. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2018. 11: 97–111.
- Leão R.N., Colom L.V., Borgius L., Kiehn O., Fisahn A. Medial septal dysfunction by A β -induced KCNQ channel-block in glutamatergic neurons. *Neurobiol. Aging.* 2012. 33(9): 2046–2061.
- Lehmann J., Nagy J.I., Atmadia S., Fibiger H.C. The nucleus basalis magnocellularis: the origin of a cholinergic projection to the neocortex of the rat. *Neuroscience.* 1980. 5 (7): 1161–1174.
- Lehmann O., Grottick A. J., Cassel J.-C., Higgins G. A. A double dissociation between serial reaction time and radial maze performance in rats subjected to 192 IgG-saporin lesions of the nucleus basalis and/or the septal region. *Eur. J. Neurosci.* 2003. 18: 651–666.
- Lepeta K., Lourenco M.V., Schweitzer B.C., Martino Adami P.V., Banerjee P., Catuara-Solarz S., de La Fuente Revenga M., Guillem A.M., Haidar M., Ijomone O.M., Nadorp B., Qi L., Perera N.D., Refsgaard L.K., Reid K.M., Sabbar M., Sahoo A., Schaefer N., Sheean R.K., Suska A., Verma R., Vicidomini C., Wright D., Zhang X.D., Seidenbecher C. Synaptopathies: Synaptic dysfunction in neurological disorders—A review from students to students. *J. Neurochem.* 2016. 138: 785–805.
- Levy M. L., Cummings J. L., Kahn-Rose R. Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Gerontology* 1999. 45(Suppl 1): 15–22.
- Li S., Hong S., Shepardson N.E., Walsh D.M., Shankar G.M., Selkoe D. Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 2009. 62(6): 788–801.
- Li S., Jin M., Koeglsperger T., Shepardson N.E., Shankar G.M., Selkoe D.J. Soluble A β oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2011. 31(18): 6627–6638.
- Liebscher S., Meyer-Luehmann M. A Peephole into the Brain: Neuropathological Features of Alzheimer's Disease Revealed by in vivo Two-Photon Imaging. *Front. Psychiatry.* 2012. 3: 26.
- Lin S.C., Brown R.E., Hussain Shuler M.G., Petersen C.C., Kepecs A. Optogenetic Dissection of the Basal Forebrain Neuromodulatory Control of Cortical Activation, Plasticity, and Cognition. *J. Neurosci.* 2015. 35 (41): 13896–903.
- Lindvall O., Stenevi U. Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat. *Cell Tissue Res.* 1978. 190 (3): 383–407.
- Lisgaras C.P., Scharfman H.E. High Frequency Oscillations (>250Hz) Outnumber Interictal Spikes in Pre-clinical Studies of Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Dis.* 2023. 187: 106294.
- Lisman J. E., Jensen O. The theta-g neural code. *Neuron* 2013. 77: 1002–1016.
- Liu R., Crawford J., Callahan P.M., Terry A.V., Constantinidis C., Blake D.T. Intermittent stimulation of the nucleus basalis of Meynert improves working memory in adult monkeys. *Curr Biol.* 2017. 27: 2640–2646.e4.
- Liu X., Chen K., Wu T., Weidman D., Lure F., Li J. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Transl. Res.* 2018. 194: 56–67.

- Liu A.K., Chang R.C., Pearce R.K., Gentleman S.M. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2015. 129 (4): 527–40.
- Liu X., Hou D., Lin F., Luo J., Xie J., Wang Y., Tian Y. The role of neurovascular unit damage in the occurrence and development of Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* 2019. 30 (5): 477–484.
- Loreth D., Ozmen L., Revel F.G., Knoflach F., Wetzel P., Frotscher M., Metzger F., Kretz O. Selective degeneration of septal and hippocampal GABAergic neurons in a mouse model of amyloidosis and tauopathy. *Neurobiol. Dis.* 2012. 47 (1): 1–12.
- Malkov A., Popova I., Ivanov A., Jang S.-S., Yoon S. Y., Osypov A., Huang Y., Zilberter Y., Zilberter M. Aβ initiates brain hypometabolism, network dysfunction and behavioral abnormalities via NOX2-induced oxidative stress in mice. *Communications biology* 2021. 4 (1):1054.
- Malkov A., Shevkova L., Latyshkova A., Kichigina V. Theta and gamma hippocampal–neocortical oscillations during the episodic-like memory test: impairment in epileptogenic rats. *Experimental Neurology* 2022. 354: 114110.
- Mamad O., McNamara H.M., Reilly R.B., Tsanov M. Medial septum regulates the hippocampal spatial representation. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. 9: 166.
- Mangalmurti A., Lukens J.R. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation. *Curr Opin Neurobiol.* 2022. 75: 102575.
- Mann D.M., Yates P.O. Neurotransmitter deficits in Alzheimer's disease and in other dementing disorders. *Hum. Neurobiol.* 1986. 5: 147–158.
- Manseau F., Danik M., Williams S. A functional glutamatergic neurone network in the medial septum and diagonal band area. *J Physiol.* 2005. 566: 865–884.
- Martinez J.L., Zammit M.D., West N.R., Christian B.T., Bhattacharyya A. Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Linking Down Syndrome and Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2021. 13: 703876.
- Martinez-Rubio C., Paulk A.C., McDonald E.J., Widge A.S., Eskandar E.N. Multimodal Encoding of Novelty, Reward, and Learning in the Primate Nucleus Basalis of Meynert. *J. Neurosci.* 2018. 38(8): 1942–1958.
- Marsh J., Alifragis P. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: the effects of amyloid beta on synaptic vesicle dynamics as a novel target for therapeutic intervention. *Neural Regen. Res.* 2018. 13(4): 616–623.
- Martinez-Rubio C., Paulk A.C., McDonald E.J., Widge A.S., Eskandar E.N. Multimodal Encoding of Novelty, Reward, and Learning in the Primate Nucleus Basalis of Meynert. *J Neurosci.* 2018. 38 (8): 1942–1958.
- Masliah E., Terry R.D., DeTeresa R.M., Hansen L.A. Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in alzheimer disease. *Neurosci. Lett.* 1989. 103: 234–239.
- Mamad O., McNamara H.M., Reilly R.B., Tsanov M. Medial septum regulates the hippocampal spatial representation. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. 9: 166.
- Martin-Moreno A.M., Brera B., Spuch C., Carro E., Garcia-Garcia L., Delgado M., Pozo M.A., Innamorato N.G., Cuadrado A., de Ceballos M.L. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β-amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J. Neuroinflammation.* 2012. 9: 8.
- Marucci G., Buccioni M., Ben D.D., Lambertucci C., Volpini R., Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2021. 190: 108352.
- Mefiah S., Gan J. Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression. *Front Synaptic Neurosci.* 2023. 15: 1129036.
- Melichercik A.M., Elliott K.S., Bianchi C., Ernst S.M., Winters B.D. Nicotinic receptor activation in perirhinal cortex and hippocampus enhances object memory in rats. *Neuropharmacology* 2012. 62: 2096–2105.
- Mesulam M.M. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 2013. 521 (18): 4124–44.
- Mesulam M.M., Lalehzari N., Rahmani F., Ohm D., Shahidehpour R., Kim G., Gefen T., Weintraub S., Bigio E., Geula C. Cortical cholinergic denervation in primary progressive aphasia with Alzheimer pathology. *Neurology* 2019. 92: e1580–e1588.
- 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: 1185–1201.
- Mesulam M.M., Geula C.J. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *Comp Neurol.* 1988. 275 (2): 216–40.
- Mesulam M.M., Van Hoesen G.W. Acetylcholinesterase-rich projections from the basal forebrain of the rhesus monkey to neocortex. *Brain Research* 1976. 109: 152–157.
- Meynert T.H. The brain of mammals. In: *A manual of histology* (Stricker S, ed), New York: Wood. 1872. 650–766.
- Mikulca J.A., Nguyen V., Gajdosik D.A., Teklu S.G., Giunta E.A., Lessa E.A., Tran C.H., Terak E.C., Raffa R.B. Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2014. 39: 25–37.
- Milner T.A., Veznedaroglu E.J. Serotonin-containing terminals synapse on septohippocampal neurons in the rat. *Neurosci Res.* 1993. 36 (3): 260–71.
- Milner T.A., Hammel J.R., Ghorbani T.T., Wiley R.G., Pierce J.P. Septal cholinergic deafferentation of the dentate gyrus results in a loss of a subset of neuropeptide Y somata and an increase in synaptic area on remaining neuropeptide Y dendrites. *Brain Res.* 1999. 831 (1–2): 322–36.
- Mocellin P., Mikulovic S. The role of the medial septum-associated networks in controlling locomotion and motivation to move. *Front. Neural Circuits* 2021. 15: 699798.

- Moon M., Cha M.Y., Mook-Jung I. Impaired hippocampal neurogenesis and its enhancement with ghrelin in 5xfad mice. *J. Alzheimer's Dis.* 2014. 41: 233–241.
- Moon M., Hong H.S., Nam D.W., Baik S.H., Song H., Kook S.Y., Kim Y.S., Lee J., Mook-Jung I. Intracellular amyloid-beta accumulation in calcium-binding protein-deficient neurons leads to amyloid-beta plaque formation in animal model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2012. 29: 615–628.
- Moore R.Y., Halaris A.E., Jones B.E. Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *J. Comp. Neurol.* 1978. 180: 417–438.
- Mucke L., Selkoe D.J. Neurotoxicity of amyloid b-protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. 2: a006338.
- Mufson E.J., Counts S.E., Perez S.E., Ginsberg S.D. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother.* 2008. 8 (11): 1703–18.
- Mufson E.J., Mahady L., Waters D., Counts S.E., Perez S.E., DeKosky S., Ginsberg S.D., Ikonomic M.D., Scheff S., Binder L. Hippocampal Plasticity During the Progression of Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2015. 309: 51–67.
- Muir J.L. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997. 56 (4): 687–96.
- Muller C., Remy S. Septo-hippocampal interaction. *Cell Tissue Res.* 2018. 373: 565–575.
- Mysin I.E., Kitchigina V.F., Kazanovich Y.B. Phase relations of theta oscillations in a computer model of the hippocampal CA1 field: Key role of Schaffer collaterals. *Neural Netw.* 2019. 116: 119–138.
- Mysin I., Shubina L. From mechanisms to functions: The role of theta and gamma coherence in the intrahippocampal circuits. *Hippocampus* 2022. 32(5): 342–358.
- Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain Neuroscience 2018. 387:135–148.
- Nazmuddin M., Philippens I.H., van Laar T. Electrical stimulation of the nucleus basalis of Meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Sci Rep.* 2021. 11: 11751.
- Negash S., Wilson R.S., Leurgans S.E., Wolk D.A., Schneider J.A., Buchman A.S., Bennett D.A., Arnold S.E. Resilient brain aging: characterization of discordance between Alzheimer's disease pathology and cognition. *Curr. Alzheimer Res.* 2013. 10 (8): 844–851.
- Nemy M., Dyrba M., Brosseron F., Buerger K., Dechent P., Dobisch L., Ewers M., Fliessbach K., Glanz W., Goerss D., Heneka MT, Hetzer S., Incesoy E.I., Janowitz D., Kilimann I., Laske C., Maier F., Munk M.H., Perneczky R., Peters O., Preis L., Priller J., Rauchmann B.S., Röske S., Roy N., Scheffler K., Schneider A., Schott B.H., Spottke A., Spruth E.J., Wagner M., Wiltfang J., Yakupov R., Eriksdotter M., Westman E., Stepankova O., Vysloulzlova L., Düzel E., Jessen F., Teipel S.J., Ferreira D. Cholinergic white matter pathways along the Alzheimer's disease continuum. *Brain* 2023. 146 (5): 2075–2088.
- Nickerson Poulin A., Guerci A., El Mestikawy S., Semba K. Vesicular glutamate transporter 3 immunoreactivity is present in cholinergic basal forebrain neurons projecting to the basolateral amygdala in rat. *J. Comp. Neurol.* 2006. 498: 690–711.
- Nicoll J.A., Buckland G.R., Harrison C.H., Page A., Harris S., Love S., Neal J.W., Holmes C., Boche D. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 2019. 142: 2113–2126.
- Nimmrich V., Ebert U. Is Alzheimer's disease a result of presynaptic failure? Synaptic dysfunctions induced by oligomeric beta-amyloid. *Rev. Neurosci.* 2009. 20: 1–12.
- Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: Potential factors in amyloid plaque formation. *J. Neurosci.* 2006. 26: 10129–10140.
- Okada K., Hashimoto K., Kobayashi K. Cholinergic regulation of object recognition memory. *Front Behav Neurosci.* 2022. 16: 996089.
- Okada K., Nishizawa K., Kobayashi T., Sakata S., Kobayashi K. Distinct roles of basal forebrain cholinergic neurons in spatial and object recognition memory. *Sci. Rep.* 2015. 5: 13158.
- Okada K., Okaichi H. Functional cooperation between the hippocampal subregions and the medial septum in unreinforced and reinforced spatial memory tasks. *Behav Brain Res.* 2010. 209 (2): 295–304.
- Olgiati P., Politis A.M., Papadimitriou G.N., De Ronchi D., Serretti A. Genetics of late-onset Alzheimer's disease: update from the alzgene database and analysis of shared pathways. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011. 2011: 832–379.
- Ohno M. Failures to reconsolidate memory in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009. 92: 455–459.
- Orobets K.S., Karamyshev A.L. Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (19): 14794.
- Pákási M., Kálmán J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2008. 53 (5): 103–11.
- Palop J.J., Mucke L. Synaptic depression and aberrant excitatory network activity in Alzheimer's disease: Two faces of the same coin? *NeuroMolecular. Medicine* 2010b. 12 (1): 48–55.
- Palop J.J., Chin J., Roberson E.D., Wang J., Thwin M.T., Bien-Ly N., Yoo J., Ho K.O., Yu G.Q., Kreitzer A., Finkbeiner S., Noebels J.L., Mucke L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007. 55: 697–711.
- Palop J.J., Mucke L. Epilepsy and Cognitive Impairments in Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.* 2009. 66 (4): 435–440.

- Palop J.J., Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in alzheimer's disease: From synapses toward neural networks. *Nat. Neurosci.* 2010. 13: 812–818.
- Panza F., Lozupone M., Logroscino G., Imbimbo B.P. A critical appraisal of amyloid-beta-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2019. 15: 73–88.
- Park G., Nhan H.S., Tyan S.H., Kawakatsu Y., Zhang C., Navarro M., Koo E.H. Caspase Activation and Caspase-Mediated Cleavage of APP Is Associated with Amyloid β -Protein-Induced Synapse Loss in Alzheimer's Disease. *Cell Rep.* 2020. 31: 107839.
- Pereira C., Agostinho P., Moreira P.I., Cardoso S.M., Oliveira C.R. Alzheimer's disease-associated neurotoxic mechanisms and neuroprotective strategies. *Curr Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005. 4: 383–403.
- Pereira J.B., Hall S., Jalakas M., Grothe M.J., Strandberg O., Stomrud E., Westman E., van Westen D., Hansson O. Longitudinal degeneration of the basal forebrain predicts subsequent dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2020. 139: 104831.
- Perry E.K., Johnson M., Ekonomou A., Perry R.H., Ballard C., Attems J. Neurogenic abnormalities in Alzheimer's disease differ between stages of neurogenesis and are partly related to cholinergic pathology. *Neurobiol Dis.* 2012. 47: 155–62.
- Perry T., Hodges H., Gray J.A. Behavioural, histological and immunocytochemical consequences following 192 IgG-saporin immunolesions of the basal forebrain cholinergic system. *Brain Res. Bull.* 2001. 54: 29–48.
- Petsche H., Stumpf C. Topographic and toposcopic study of origin and spread of the regular synchronized arousal pattern in the rabbit. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1960. 12: 589–600.
- Petsche H., Gogolak G., Zwielen P.A. Rhythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation. *EEG a. Clin. Neurophysiol.* 1965. 19: 25–33.
- Peyrache A., Khamassi M., Benchenane K., Wiener S.I., Battaglia F.P. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat. Neurosci.* 2009. 12: 919–926.
- Pimplikar S.W., Nixon R.A., Robakis N.K., Shen J., Tsai L.-H. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neurosci.* 2010. 30: 14946–14954.
- Poppe L., Rué L., Timmers M., Lenaerts A., Storm A., Callaerts-Vegh Z., Courtand G., de Boer A., Smolders S., Van Damme P., Van Den Bosch L., D'Hooge R., De Strooper B., Robberecht W., Lemmens R. EphA4 loss improves social memory performance and alters dendritic spine morphology without changes in amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2019. 11 (1):102.
- Price D.L., Tanzi R.E., Borchelt D.R., Sisodia S.S. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annu. Rev. Genet.* 1998. 32: 461–493.
- Plascencia-Villa G., Perry G. Preventive and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease: Focus on Oxidative Stress, Redox Metals, and Ferroptosis. *Antioxid Redox Signal.* 2021. 34 (8): 591–610.
- Puzzo D., Privitera L., Leznik E., Fà M., Staniszewski A., Palmeri A., Arancio O. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J. Neurosci.* 2008. 28(53): 14537–14545.
- Qu X., Lin L., Yi W., Sun C., Chen Y., Chen Y. Early Changes in Transcriptomic Profiles in Synaptodendrosomes Reveal Aberrant Synaptic Functions in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022. 23 (16): 8888.
- Querfurth H.W., LaFerla F.M. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362: 329–344.
- Rangachari V., Dean D. N., Rana P., Vaidya A., Ghosh P. Cause and Consequence of A β – Lipid Interactions in Alzheimer Disease Pathogenesis *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2018. 1860 (9): 1652–1662.
- Raghanti M.A., Simic G., Watson S., Stimpson C.D., Hof P.R., Sherwood C.C. Comparative analysis of the nucleus basalis of Meynert among primates. *Neuroscience* 2011. 184: 1–15.
- Riascos D., Girgis D., Baker-Nigh A., Nicholas A., Geula C. Age-related calcium dysregulation may explain selective neuronal vulnerability in Alzheimer's disease: The basal forebrain cholinergic model. *Alzheim Dement.* 2010. 6 (Suppl. 1): S386.
- Riascos D., de Leon D., Baker-Nigh A., Nicholas A., Yukhananov R., Bu J., Wu C.K., Geula C. Age-related loss of calcium buffering and selective neuronal vulnerability in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2011. 122: 565–576.
- Richardson R.T., DeLong M.R. Context-dependent responses of primate nucleus basalis neurons in a go/no-go task. *J. Neurosci.* 1990. 10: 2528–2540.
- Rintoul G.L., Raymond L.A., Baimbridge K.G. Calcium buffering and protection from excitotoxic cell death by exogenous calbindin-D28k in HEK 293 cells. *Cell Calcium* 2001. 29: 277–287.
- Roland J.J., Savage L.M. The role of cholinergic and gabaergic medial septal/diagonal band cell populations in the emergence of diencephalic amnesia. *Neuroscience* 2009. 160: 32–41.
- Rubio S.E., Vega-Flores G., Martínez A., Bosch C., Pérez-Medavilla A., del Río J., Gruart A., Delgado-García J.M., Soriano E., Pascual M. Accelerated aging of the GABAergic septohippocampal pathway and decreased hippocampal rhythms in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2012. 26: 4458e4467
- Russo M. J., Cohen G., Campos J., Martin M.E., Clarens M.F., Sabe L., Barcelo E., Allegri R.F. Usefulness of discriminability and response bias indices for the evaluation of recognition memory in mild cognitive impairment and Alzheimer Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2017. 43 (1–2): 1–14.
- Russell C.L., Semerdjieva S., Empson R.M., Austen B.M., Beesley P.W., Alifragis P. Amyloid- β acts as a regulator of neurotransmitter release disrupting the interaction between synaptophysin and VAMP2. *PLoS One* 2012. 7(8): e43201.
- 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.
- Samudra N., Ranasinghe K., Kirsch H., Rankin K., Miller B.* Etiology and Clinical Significance of Network Hyperexcitability in Alzheimer's Disease: Unanswered Questions and Next Steps. *J. Alzheimers Dis.* 2023. 92 (1):13–27.
- Sarkis R.A., Willment K.C., Gale S.A., Dworetzky B.A.* Recurrent Epileptic Auras As a Presenting Symptom of Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2017. 8: 360.
- Sauseng P., Klimesch W., Heise K.F., Gruber W.R., Holz E., Karim A.A., Glennon M., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F.C.* Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Curr. Biol.* 2009. 19 (21): 1846–1852.
- Savage S., Kehr J., Olson L., Mattsson A.* Impaired social interaction and enhanced sensitivity to phencyclidine-induced deficits in novel object recognition in rats with cortical cholinergic denervation. *Neuroscience* 2011. 195: 60–69.
- Schmitz T.W., Nathan Spreng R.* Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat Commun.* 2016. 7: 13249.
- Schmitz T.W., Zaborszky L.* Spatial topography of the basal forebrain cholinergic projections: Organization and vulnerability to degeneration. *Handb. Clin. Neurol.* 2021. 179: 159–173.
- Selkoe D.J.* Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002. 298: 789–791.
- Selkoe D.J.* Preventing Alzheimer's disease. *Science* 2012. 337: 1488–1492.
- Selkoe D.J., Hardy J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 2016. 8: 595–608.
- Serrano-Pozo A., Das S., Hyman B.T.* APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021. 20 (1): 68–80.
- Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z., Morris J.C., Head D., Wang S., Mintun M.A.* Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 2010. 67: 584–587.
- Shors T.J.* From stem cells to grandmother cells: how neurogenesis relates to learning and memory. *Cell Stem Cell* 2008. 3: 253–8.
- Sirota A., Montgomery S., Fujisawa S., Isomura Y., Zugaro M., Buzsáki G.* Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 2008. 60: 683–697.
- Siskova Z., Justus D., Kaneko H., Friedrichs D., Henneberg N., Beutel T., Pitsch J., Schoch S., Becker A., von der Kammer H., Remy S.* Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of alzheimer's disease. *Neuron* 2014. 84 (5): 1023–1033.
- Sleegers K., Van Duijn C.M.* Alzheimer's disease: genes, pathogenesis and risk prediction. *Community Genet.* 2001. 4: 197–203.
- Squire L.R., Wixted J.T., Clark R.E.* Recognition memory and the medial temporal lobe: A new perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. 8: 872–883.
- Smilly J.F., Subramanian M., Mesulam M.M.* Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience* 1999. 93: 817–829.
- Snyder H.M., Sperling R.Jr.* NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018. 14: 535–562.
- Solas M., Francis P.T., Franco R., Ramirez M.J.* CB2 receptor and amyloid pathology in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging* 2013. 34: 805–808.
- Soler H., Dorca-Arévalo J., González M., Rubio S.E., Ávila J., Soriano E., Pascual M.* The GABAergic septohippocampal connection is impaired in a mouse model of tauopathy. *Neurobiol Aging* 2017. 49: 40–51.
- Solopova E., Romero-Fernandez W., Harmsen H., Ventura-Antunes L., Wang E., Shostak A., Maldonado J., Donahue M.J., Schultz D., Coyne T.M., Charidimou A., Schrag M.* Fatal iatrogenic cerebral beta-amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2023. 14(1): 8220.
- Sotty F., Danik M., Manseau F., Laplante F., Quirion R., Williams S.* Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J. Physiol.* 2003. 551: 927–943.
- Case D.T., Burton S.D., Gedeon J.Y., Williams S.G., Urban N.N., Seal R.P.* Layer- and cell type-selective co-transmission by a basal forebrain cholinergic projection to the olfactory bulb. *Nat. Commun.* 2017. 8: 652.
- Sperling R.A., Laviolette P.S., O'Keefe K., O'Brien J., Rentz D.M., Pihlajamäki M., Marshall G., Hyman B.T., Selkoe D.J., Hedden T., Buckner R.L., Becker J.A., Johnson K.A.* Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 2009. 63 (2): 178–188.
- Sridharan D., Knudsen E. I.* g oscillations in the midbrain spatial attention network: linking circuits to function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. 31: 189–198.
- Srivastava S., Ahmad R., Khare S.K.* Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem.* 2021. 216: 113320.
- Stensrud M.J., Chaudhry F.A., Leergaard T.B., Bjaalie J.G., Gundersen V.* Vesicular glutamate transporter-3 in the rodent brain: Vesicular colocalization with vesicular gamma-aminobutyric acid transporter. *J. Comp. Neurol.* 2013. 521: 3042–3056.
- Stewart M., Fox S. E.* Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends in Neurosciences* 1990. 13: 163–169.
- Struyfs H., Van Hecke W., Veraart J., Sijbers J., Slaets S., De Belder M., Parizel P.M., Engelborghs S.* Diffusion kurtosis imaging: a possible MRI biomarker for ad diagnosis? *J. Alzheimers Dis.* 2015. 48: 937–948.
- Subramaniam S., Blake D.T., Constantinidis C.* Cholinergic deep brain stimulation for memory and cognitive disorders. *J Alzheimers Dis.* 2021. 83 (2): 491–503.

- Sweeney J.E., Lamour Y., Bassant M.H. Arousal-dependent properties of medial septal neurons in the anesthetized rat. *Neuroscience* 1992. 48, 353–362.
- Suresh S., Singh S.A., Rushendran R., Vellapandian C., Prajapati B. Alzheimer's disease: the role of extrinsic factors in its development, an investigation of the environmental enigma. *Front Neurol.* 2023. 14: 1303111.
- Takács K., Varga B., Grolmusz V. PDB_Amyloid: an extended live amyloid structure list from the PDB. *FEBS Open Bio* 2018. 9 (1): 185–190.
- Takeuchi Y., Nagy A. J., Barcsai L., Li Q., Ohsawa M., Mizuseki K., Berényi A. The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies. *Front. Neural Circuits.* 2021. 15: 15:701080.
- Terry A.V., Buccafusco J.J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharm Exp Ther.* 2003. 306: 821–7.
- Terry R.D., Masliah E., Salmon D.P., Butters N., DeTeresa R., Hill R., Hansen L.A., Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 1991. 30: 572–580.
- Thal D.R., Rub U., Orantes M., Braak H. Phases of a beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002. 58: 1791–1800.
- Tinsley C.J., Fontaine-Palmer N.S., Vincent M., Endean E.P., Aggleton J.P., Brown M.W., Warburton E.C. Differing time dependencies of object recognition memory impairments produced by nicotinic and muscarinic cholinergic antagonism in perirhinal cortex. *Learn. Mem.* 2011. 18 (7): 484–492.
- Tort A.B.L., Komorowski R.W., Manns J.R., Kopell N.J., Eichenbaum H. Theta- γ coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2009. 106: 20942–20947.
- Toth K., Borhegyi Z., Freund T.F. Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J. Neurosci.* 1993. 13: 3712–3724.
- Toth K., Freund T.F., Miles R. Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J. Physiol. (Lond.)* 1997. 500: 463–474.
- Tiraboschi P., Hansen L.A., Alford M., Masliah E., Thal L.J., Corey-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000. 55 (9): 1278–83.
- Turnbull I.M., McGeer P.L., Beattie L., Calne D., Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. *Stereot Funct. Neuros.* 1985. 48: 216–21.
- Twarowski B., Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease — Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023. 24 (7): 6518.
- Torres E.M., Perry T.A., Blockland A., Wilkinson L.S., Wiley R.G., Lappi D.A., Dunnet S.B. Behavioural, histochemical and biochemical consequences of selective immunolesions in discrete regions of the basal forebrain cholinergic system. *Neuroscience* 1994. 63: 95–122.
- Unal G., Crump M.G., Viney T.J., Éltés T., Katona L., Klausberger T., Somogyi P. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain Struct. Funct.* 2018. 223 (5): 2409–2432.
- Van Cauwenberghe C., Van Broeckhoven C., Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016. 18 (5): 421–30.
- van der Hiele K., Vein A.A., van der Welle A., van der Grond J., Westendorp R.G., Bollen E.L., van Buchem M.A., van Dijk J.G., Middelkoop H.A. EEG and MRI correlates of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2007. 28 (9): 1322–1329.
- van der Zee E.A., Luiten P.G. Muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus, neocortex and amygdala: A review of immunocytochemical localization in relation to learning and memory. *Prog. Neurobiol.* 1999. 58: 409–471.
- Vandecasteele M., Varga V., Berényi A., Papp E., Barthó P., Venance L., Freund T.F., Buzsáki G. Optogenetic Activation of Septal Cholinergic Neurons Suppresses SharpWave Ripples and Enhances Theta Oscillations in the Hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014. 111: 13535–13540.
- Vega-Flores G., Rubio S.E., Jurado-Parras M.T., Gomez-Climent M.A., Hampe C.S., Manto M., Soriano E., Pascual M., Gruart A., Delgado-Garcia J.M. The GABAergic septohippocampal pathway is directly involved in internal processes related to operant reward learning. *Cereb. Cortex* 2014. 24: 2093–2107.
- Varga V., Hangya B., Kranitz K., Ludanyi A., Zemankovics R., Katona I., Shigemoto R., Freund T.F., Borhegyi Z. The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J. Physiol.* 2008. 586: 3893–3915.
- Varga C., Golshani P., Soltesz I. Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2012. 109: E2726–E2734.
- Varga C., Ojala M., Lish J., Szabo G.G., Bezair M., Marchionni I., Golshani P., Soltesz I. Functional fission of parvalbumin interneuron classes during fast network events. *eLife* 2014. 3: e04006.
- Varga E., Juhász G., Bozsó Z., Penke B., Fülöp L., Szegedi V. Abeta(1-42) enhances neuronal excitability in the CA1 via NR2B subunit-containing NMDA receptors. *Neural Plast.* 2014. 2014:584314.
- Varga E., Juhász G., Bozsó Z., Penke B., Fülöp L., Szegedi V. Amyloid- β 1-42 Disrupts Synaptic Plasticity by Altering Glutamate Recycling at the Synapse. *J Alzheimers Dis.* 2015. 45 (2): 449–56.
- Vasic V., Barth K., Schmidt M.H.H. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration — Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019. 20 (17): 4272.
- Vega-Flores G., Rubio S.E., Jurado-Parras M.T., Gomez-Climent M.A., Hampe C.S., Manto M.,

- Soriano E., Pascual M., Gruart A., Delgado-Garcia J.M.* The gabaergic septohippocampal pathway is directly involved in internal processes related to operant reward learning. *Cereb. Cortex* 2014. 24: 2093–2107.
- Viney T.J., Salib M., Joshi A., Unal G., Berry N., Somogyi P.* Shared rhythmic subcortical gabaergic input to the entorhinal cortex and presubiculum. *eLife* 2018. 7: e34395.
- Vinogradova O.S.* Expression, control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progr. Neurobiol.* 1995. 45: 523–583.
- Vinogradova O.S., Brazhnik E.S., Kitchigina V.F., Stafekkhina V.S.* Acetylcholine, theta-rhythm and activity of hippocampal neurons in the rabbit. -II. Septal input. *Neuroscience* 1993. 53: 971–979.
- Vinogradova O.S.* Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus* 2001. 11: 578–598.
- Vinogradova O.S., Kitchigina V.F., Zenchenko C.I.* Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Membr. Cell. Biol.* 1998. 11 (6): 715–25.
- Vogt D.L., Thomas D., Galvan V., Bredesen D.E., Lamb B.T., Pimplikar S.W.* Abnormal neuronal networks and seizure susceptibility in mice overexpressing the APP intracellular domain. *Neurobiol. Aging* 2011. 32 (9): 1725–1729.
- Wang X.J.* Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J. Neurophysiol.* 2002. 87: 889–900.
- Wander C.M., Li Y.D., Bao H., Asrican B., Luo Y.J., Sullivan H.A., Chao T.H., Zhang W.T., Chéry S.L., Tart D.S., Chen Z.K., Shih Y.I., Wickersham I.R., Cohen T.J., Song J.* Compensatory remodeling of a septo-hippocampal GABAergic network in the triple transgenic Alzheimer's mouse model. *J. Transl. Med.* 2023. 21 (1): 258.
- Wang X.J.* Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J. Neurophysiol.* 2002. 87: 889–900.
- Wang J., Fang Y., Wang X., Yang H., Yu X., Wang H.* Enhanced g activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2017. 9: 243.
- Weinstein D.E., Burrola P., Kilpatrick T.J.* Increased proliferation of precursor cells in the adult rat brain after targeted lesioning. *Brain Res.* 1996. 743: 11–16.
- Whitehouse P.J., Price D.L., Clark A.W., Coyle J.T., DeLong M.R.* Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.* 1981. 10: 122–126.
- Whitehouse P.J., Struble R.G., Clark A.W., Price D.L.* Alzheimer disease: plaques, tangles, and the basal forebrain. *Ann. Neurol.* 1982a. 12 (5): 494.
- Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., Delon M.R.* Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982b. 215: 1237e1239.
- Wilson H., de Natale E.R., Politis M.* Nucleus basalis of Meynert degeneration predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*. 2021. Chapter 12. 179: 19–205. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00010-8>.
- Wilson M.A., Fadel J.R.* Cholinergic regulation of fear learning and extinction. *J. Neurosci. Res.* 2017. 95 (3): 836–852.
- Winters B.D., Bussey T.J.* Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005. 21: 2263–2270.
- Wu H., Williams J., Nathans J.* Complete morphologies of basal forebrain cholinergic neurons in the mouse. *Elife* 2014. 3: e02444.
- Zhang W., Liu W., Patel B., Chen Y., Wang K., Yang A., Meng F., Waggle Shukla A., Cen S., Yu J., Ramirez-Zamora A., Zhang J.* Case report: deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert for advanced Alzheimer's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 2021. 15: 645584.
- Zhao N., Liu C.C., Qiao W., Bu G.* Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol. Psychiatry* 2018. 83: 347–357.
- Zhu Y., Le Peng J.H., Chen Y., Chen F.* Current anti-Alzheimer's disease effect of natural products and their principal targets. *J. Integr. Neurosci.* 2019. 18: 327e339.
- Zhuang Q.S., Zheng H., Gu X.D., Shen L., Ji H.F.* Detecting the genetic link between Alzheimer's disease and obesity using bioinformatics analysis of GWAS data. *Oncotarget* 2017. 8: 55915–55919.
- Yang Q., Song D., Qing H.* Neural changes in alzheimer's disease from circuit to molecule: Perspective of optogenetics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. 79: 110–118.
- Yang T., Li S., Xu H., Walsh D.M., Selkoe D.J.* Large soluble oligomers of amyloid beta-protein from Alzheimer brain are far less neuroactive than the smaller oligomers to which they dissociate. *J. Neurosci.* 2017. 37: 152–163.
- Yang Q., Song D., Qing H.* Neural changes in Alzheimer's disease from circuit to molecule: Perspective of optogenetics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. 79: 110–118.
- Ypsilanti A.R., Girao da Cruz M.T., Burgess A., Aubert I.* The length of hippocampal cholinergic fibers is reduced in the aging brain. *Neurobiol. Aging* 2008. 29: 1666e1679.
- Yuki D., Sugiyama Y., Zaima N., Akatsu H., Takei S., Yao I., Maesako M., Kinoshita A., Yamamoto T., Kon R., Sugiyama K., Setou M.* DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2014. 4: 7130.

THE ROLE OF THE BASAL FOREBRAIN IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

V. F. Kitchigina^{a, #}, I. Yu. Popova^{a, b}, L. V. Shubina^a

^a*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

^b*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

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

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by impaired cognitive functions, from minor deviations to dementia, as well as altered behavior. Typical features of this disease include the presence of senile plaques, neurofibrillary tangles, synaptic damage, and neuronal loss. Many factors contribute to cognitive decline in patients with AD. According to the cholinergic hypothesis, which prevailed at the end of the last century and remains relevant today, a key event in the pathogenesis of AD is the loss of cholinergic neurons in the basal forebrain (BFB), found in this region in AD patients. However, the death of neurons deprives the brain of a range of other neurochemical agents. In addition, the occurrence of AD may also be caused also caused by other morphofunctional abnormalities in this area of the brain. In modern literature there is no summary information about the role of BFB in the pathogenesis of AD. The functions of the BFB and the mechanisms of regulation of the neural network of this part of the brain in normal conditions and in neuropathologies remain unclear. This review comprehensively examines the involvement of the BFB and its connections with other brain regions in the development of AD. The article includes data from clinical observations and experiments conducted both on healthy animals and on those with models of this disease. The analysis of the available literature data will improve the understanding of the functioning of the BFB normally and its disturbances during the development of AD, which can advance the development of therapeutic approaches for the treatment of this disease.

Keywords: basal forebrain, acetylcholine, medial septal area, basal nucleus of Meynert, hippocampus, septo-hippocampal system, neocortex, gamma-aminobutyric acid, theta rhythm, theta-gamma cross-frequency interactions