



ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

имени И.П. Павлова



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 74, Номер 5, 2024

Обзоры и теоретические статьи

- Представление пространственной информации в поле CA1
И. Е. Мысин, А. О. Васильев, С. В. Дубровин, С. Н. Скороход 517
- О механизмах патогенеза болезни Альцгеймера: особая роль переднебазального мозга
В. Ф. Кичигина, И. Ю. Попова, Л. В. Шубина 538
- Центральные нейробиологические механизмы стрессоустойчивости
при посттравматическом стрессовом состоянии
М. В. Кондашевская, К. А. Артемьева, В. В. Алексанкина 565

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

- Активность мышц нижних конечностей в условиях управления нейроинтерфейсом:
нейроинтерфейс, основанный на воображении ходьбы
*Е. В. Боброва, В. В. Решетникова, А. А. Гришин, Е. А. Вершинина, И. Н. Богачёва,
Н. А. Щербакова, М. Р. Исаев, П. Д. Бобров, Ю. П. Герасименко* 591
- Локальные полевые потенциалы и активность нейронов в моторных сетях
при леводопа-индуцированной дискинезии на модели болезни Паркинсона
Е. С. Бражник, И. Е. Мысин, Н. И. Новиков 606

Физиологические механизмы поведения животных: восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память

- Влияние обогащенной среды на обучение и память в водном лабиринте Морриса у крыс
с острым и хроническим провоспалительным стрессом
М. И. Зайченко, В. В. Сидорина, Г. А. Григорьян 621
- Интервальное ингаляционное применение кислородно-гелиевой смеси
устраняет последствия церебральной артериальной воздушной эмболии у крыс
*В. А. Паликов, Н. Б. Павлов, А. М. Исмаилова, Р. Р. Амиров, И. А. Дьяченко,
Н. А. Бороздина, А. В. Бервинова, А. Т. Логунов, А. Н. Мурашев, В. М. Баранов* 632

Информация

- Правила для авторов 638

CONTENTS

Vol. 74, No. 5, 2024

Reviews and theoretical articles

- Representation of spatial information in the CA1 field
I. E. Mysin, A. O. Vasilev, S. V. Dubrovin, S. N. Skorokhod 517
- The role of the basal forebrain in the pathogenesis of Alzheimer's disease
V. F. Kitchigina, I. Yu. Popova, L. V. Shubina 538
- Central neurophysiological mechanisms of stress resistance in post-traumatic stress disorder
M. V. Kondashevskaya, K. A. Artemyeva, V. V. Aleksankina 565
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- Lower limb muscle activity during neurointerface control: neurointerface based on motor imagery of walking
E. V. Bobrova, V. V. Reshetnikova, A. A. Grishin, E. A. Vershinina, I. N. Bogacheva, N. A. Chsherbakova, M. R. Isaev, P. D. Bobrov, Yu. P. Gerasimenko 591
- Local field potentials and neural activity in motor networks in levodopa-induced dyskinesia in a model of Parkinson's disease
E. S. Brazhnik, I. E. Mysin, N. I. Novikov 606
-

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

- The influence of enriched environment on learning and memory in the Morris water maze in rats with acute and chronic pro-inflammatory stress
M. I. Zaichenko, V. V. Sidorina, G. A. Grigoryan 621
- Interval inhalation application of an oxygen-helium mixture reverses the effects of cerebral arterial air embolism
V. A. Palikov, N. B. Pavlov, A. M. Ismailova, R. R. Amirov, I. A. Dyachenko, N. A. Borozdina, A. V. Bervinova, A. T. Logunov, A. N. Murashev, V. M. Baranov 632
-

Information

- Instruction to Authors 638
-

УДК 612.825

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В ПОЛЕ CA1

© 2024 г. И. Е. Мысин¹*, А. О. Васильев¹, С. В. Дубровин², С. Н. Скороход³

¹Лаборатория системной организации нейронов, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

³Санкт-Петербургский политехнический университет им. Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: imysin@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки: 22.07.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

Информация в мозге кодируется большими популяциями нейронов — нейронными ансамблями. Клетки места в поле CA1 гиппокампа стали экспериментальной моделью изучения нейронных ансамблей мозга в силу удобства исследования. Этот обзор посвящен последним исследованиям клеток места в поле CA1. Мы рассматриваем принципы кодирования пространства клетками места, механизмы контроля активности клеток места, анатомические и физиологические особенности клеток места в разных частях поля CA1. Ключевые выводы: 1) Существует частотное и фазовое кодирование; 2) Плотные локальные связи между пирамидными нейронами могут обеспечивать обработку информации; 3) Интернейроны участвуют в формировании как частотного, так и фазового кода клеток места; 4) Пирамидные нейроны анатомически и функционально подразделяются на глубокие и поверхностные; 5) Вдоль дорсовентральной оси происходит обобщение пространственного и непространственного компонента информации. Поле CA1 имеет широкие возможности для обработки сигналов и может реализовать вычислительно сложную операцию в когнитивных процессах мозга.

Ключевые слова: клетки места, нейронные ансамбли, фазовая прецессия, интернейроны, пространственная память, тета-ритм

DOI: 10.31857/S0044467724050019

ВВЕДЕНИЕ

Клетки места — это принципиальные нейроны гиппокампа, кодирующие пространство у млекопитающих (Burgess, O'Keefe, 2011; Buzsáki, Moser, 2013; Jeffery, 2011; Kazanovich, Mysyn, 2018; Казанович, Мысин, 2015). Клетки места, кодирующие близкие места, объединяются в нейронные ансамбли (Sugar, Moser, 2019; Wilson, McNaughton, 1993). Хотя нейроны гиппокампа могут кодировать время, запахи, новизну или образы людей (Eichenbaum, 2014; Quiroga et al., 2005; Vinogradova, 2001), именно пространственная память изучается активнее других. Клетки места удобно исследовать по нескольким причинам. Во-первых, они хорошо регистрируются у грызунов. Во-вторых, легко одновременно наблюдать активность нейронов и положение животного в пространстве. В-третьих, около 50% принципиальных нейронов гиппокампа проявляют свойство клеток места в одном лабиринте

(Malvache et al., 2016; Wilson, McNaughton, 1993), использование даже небольшого числа электродов позволяет зарегистрировать клетки места.

Клетки места обнаружены в поле CA3 гиппокампа, в зубчатой фасции, субикулуме и медиальной энторинальной коре (МЭК) (Diehl et al., 2017; Leutgeb et al., 2007; Mizuseki et al., 2012). Однако большинство исследований посвящено полю CA1 в силу удобства его анатомического положения. Значительная часть поля CA1 находится параллельно поверхности черепа сверху относительно других частей гиппокампа (Witter et al., 2006). Это позволяет легче получить доступ в мозге живого животного.

Поле CA1 является выходным звеном в гиппокампальной сети (хотя часть сигналов переключается в субикулуме) (O'Mara, 2005). Из поля CA1 информация идет в префронтальную и энторинальную кору (ЭК), базолатеральную миндалину, латеральный септум, ядра таламуса, гипоталамуса

и другие области (Cenquizca, Swanson, 2007). Таким образом, информация, закодированная в нейронной активности поля CA1, используется другими отделами мозга.

Сочетание фундаментальной важности и удобства исследования сделало клетки места в поле CA1 модельным объектом в нейронауке, подобно дрозофиле в генетике или кишечной палочке в микробиологии. Мы рассмотрим последние данные о формировании и свойствах кодирования пространства в поле CA1.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ И НЕПРОСТРАНСТВЕННАЯ ПАМЯТЬ

Наша статья будет преимущественно посвящена обзору последних исследований о тонких механизмах формирования нейронных ансамблей в поле CA1, кодирующих пространство. В этом разделе мы хотим кратко пояснить роль этого направления исследований в понимании работы мозга в целом.

Почти все передовые методы исследования нейрофизиологических процессов, такие как оптогенетика, кальциевый имиджинг, пэтч-кламп *in vivo*, доступны только на грызунах. Исследование непространственных аспектов памяти у грызунов сложно. Поэтому пространственная память наиболее доступна для изучения относительно других видов памяти. Как пространственная память соотносится с другими видами памяти? Как исследование тонких механизмов пространственной памяти приближает нас к пониманию работы мозга в целом?

Однозначного ответа на эти вопросы нет. С одной стороны, общепризнанным является факт, что нейроны гиппокампа кодируют последовательности во времени, например эпизоды поведенческих актов (Eichenbaum, 2014). Этот эффект получил название клеток времени. Клетки времени и клетки места — это одни и те же нейроны, их проявление зависит от когнитивных задач (Eichenbaum, 2014). Нейроны гиппокампа могут кодировать подкрепление, особенно клетки вентрального гиппокампа (Jarzebowski et al., 2022). Новые и неожиданные стимулы всех модальностей вызывают реакцию нейронов гиппокампа (Vinogradova, 2001). У людей обнаружены гиппокампальные нейроны, реагирующие на образы популярного политика или любимой актрисы (Quiroga et al., 2005).

С другой стороны, многочисленные исследования на грызунах показывают, что нейроны поля CA3, латеральной и медиальной энторинальной коры кодируют разные аспекты информации (рис. 1). Нейроны поля CA3 и медиальной энторинальной коры имеют сильную привязку к положению животного в пространстве и слабо модулируются другими факторами, например получением награды (Duvell et al., 2019; Issa et al. 2024). Нейроны латеральной энторинальной коры, напротив,

имеют слабую корреляцию с положением животного в пространстве и кодируют непространственные аспекты информации: получение награды (Issa et al., 2024), предметы (вне зависимости от расположения) (Tsao et al., 2013), запахи (Sugar, Moser, 2019). Таким образом, пространственная и непространственная память имеют частично различные механизмы, однако в некоторых областях мозга пространственные и непространственные аспекты памяти смешиваются.

Интересная гипотеза высказана в работе Э. Мозера и Бужаки. Авторы предполагают, что пространственная память — эволюционно первая форма памяти. Семантическая и эпизодическая формы памяти возникли на основе пространственной памяти, используя механизмы и нейронные сети последней (Buzsáki, Moser, 2013). В частности, Мозер и Бужаки опираются на данные на людях, полученные с помощью фМРТ и ПЭТ. Размышления о будущем, воспоминание о прошлом, понимание точки зрения других и навигация часто отражают работу одной и той же сети мозга. Эти способности проявляются в примерно одинаковом возрасте и имеют общую функциональную анатомию, включающую лобную и срединно-височную системы, которые традиционно связаны с планированием, эпизодической памятью и стандартными (пассивными) когнитивными состояниями (Buckner, Carroll, 2007). Если эта гипотеза верна, то результаты по механизмам пространственной памяти возможно будет обобщить и понять другие аспекты работы мозга.

В заключение данного раздела отметим, что пространственная память представляется в мозге в аллостерических и эгоцентрических координатах. Кодирование пространства в эгоцентрических координатах показано в вентромедиальном стриатуме (Hinman et al., 2019), париетальной (Wilber et al., 2014), постриальной (LaChance et al., 2019) и ретроспленарной коре (Alexander et al., 2020).

Нейроны гиппокампа и медиальной энторинальной коры кодируют пространство в преимущественно аллостерических координатах, т.е. активность нейронов в большей степени связана с точным положением животного в лабиринте (Buzsáki, Moser, 2013; Wang et al., 2018).

В недавней работе была представлена оценка для поля CA1 у мышей. Было показано, что около 13% пирамидных клеток проявляют свойства эгоцентрического кодирования. При этом 43% нейронов проявляли свойства классических клеток места, т.е. кодировали пространство в аллостерических координатах (Zhang et al., 2024). Вероятно, что пирамидные нейроны поля CA1 наследовали эгоцентрические представления от нейронов латеральной энторинальной коры. Нейроны ЛЭК могут кодировать направление головы животного на объект в лабиринте (Wang et al., 2018).

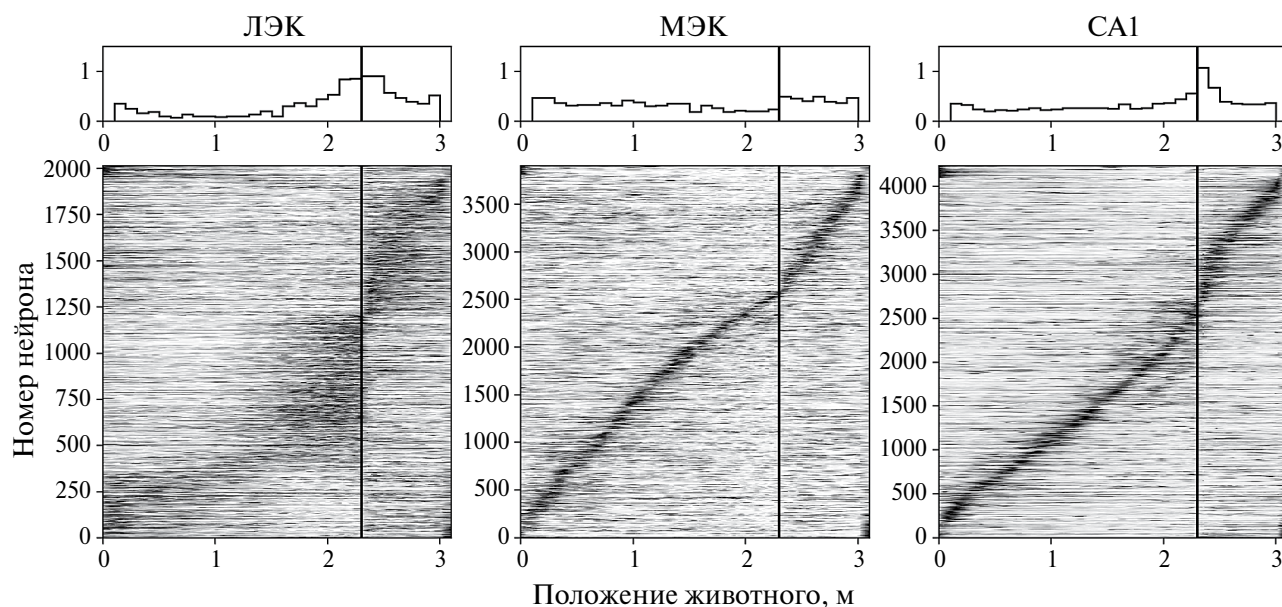


Рис. 1. Активность нейронов латеральной (ЛЭК), медиальной (МЭК) энторинальной коры и поля CA1 при предъявлении награды. Мыши с фиксированной головой перемещаются по линейной дорожке в виртуальной реальности для получения награды за воду. Пространственно модулированные нейроны отсортированы по тому, где их активность достигла максимума. Каждая строка нижней серии графиков представляет собой возбуждение одного нейрона, нормализованное до его максимального значения. Верхняя серия графиков — гистограммы мест, где нейроны достигали максимального возбуждения. Черная полоса на всех графиках — место, в котором мышь получала награду. Данные из статьи (Issa et al., 2024).

Fig. 1. Activity of neurons of the lateral (LEC), medial (MEC) entorhinal cortex and the CA1 field upon presentation of a reward. Mice with a fixed head move along a linear track in virtual reality to receive a reward for water. Spatially modulated neurons are sorted by where their activity has reached its maximum. Each row of the lower series of graphs represents the excitation of one neuron, normalized to its maximum value. The upper series of graphs are histograms of the places where the neurons reached maximum excitation. The black bar on all charts is the place where the mouse received the reward. Data from the article (Issa et al., 2024).

Многие авторы подчеркивают, что карты пространства, представленные в гиппокампальной формации, кодируются в аллоцентрической системе, однако моторные действия представлены в эгоцентрической системе. При передаче сигнала из гиппокампа происходит изменение форматов представления информации.

ЧАСТОТНОЕ И ФАЗОВОЕ КОДИРОВАНИЕ

Средняя частота разрядов пирамидных нейронов составляет около 0.5 импульсов в секунду. При забегании животного в поле места нейрона частота его разрядов увеличивается в среднем до 5 импульсов в секунду (рис. 2) (Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). Поле места чаще всего имеет форму гауссианы со стандартным отклонением около 8 см, полный размер полей места составляет около 50 см (Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). В нескольких исследованиях сообщалось, что форма полей места несимметрична и имеет тенденцию к вытягиванию в ту сторону, с которой животное забегает в поле места (Mehta et al., 2000, 1997). Однако большинство авторов пишут о симметричной форме

полей места (Frank et al., 2004; Mizuseki et al., 2012; Oliva et al., 2016). Эффект увеличения частоты разрядов нейронов в поле места называют частотным кодированием.

При нахождении животного в поле места не только увеличивается частота разрядов клеток места, но и меняется характер привязки их активности к фазе тета-ритма. Пирамидные нейроны поля CA1 вне их поля места разряжаются редкими импульсами преимущественно на минимуме тета-волны (Mizuseki et al., 2009; Somogyi et al., 2014). Во время пробегания животным поля места фаза разрядов клеток места смещается с восходящей фазы тета-ритма через минимум на нисходящую фазу, т.е. межимпульсный интервал немного меньше периода тета-цикла (рис. 2). Это явление получило название фазовой прецессии (Burgess, O'Keefe, 2011; O'Keefe, Recce, 1993). Эффект фазовой прецессии проявляется у 30–50% клеток места (Guardamagna et al., 2023; Zutshi et al., 2022). Фаза тета-ритма, в которой происходит разряд клетки места, точнее предсказывает положение животного, чем средняя частота разрядов нейрона (Huxter et al., 2003). Этот эффект получил название фазового кодирования.

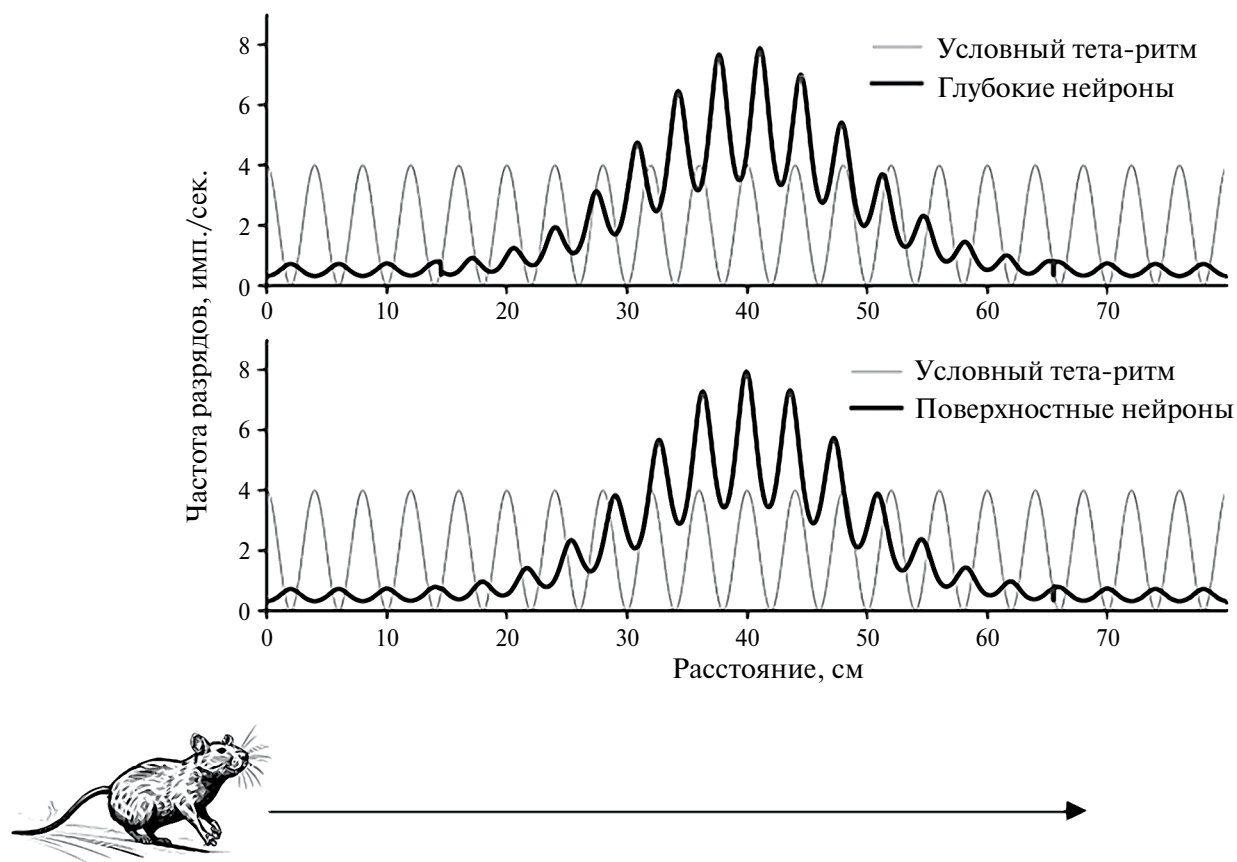


Рис. 2. Пример идеализированной активности клеток места с эффектом фазовой прецессии. Показана зависимость средней частоты разрядов глубоких и поверхностных пирамидных нейронов от положения животного в пространстве. Показана привязка пирамидных нейронов к фазе тета-ритма вне поля места. На представленных графиках для глубоких и поверхностных нейронов отличаются наклон и начальная фаза прецессии: для глубоких нейронов наклон $15^\circ/\text{см}$, начальная фаза 270° , для поверхностных нейронов наклон $8^\circ/\text{см}$, начальная фаза 210° . Аппроксимация активности клеток места произведена на основе экспериментальных данных (Sharif et al., 2021) и (Oliva et al., 2016). Отметим, что параметры фазовой прецессии сильно варьируют при выполнении разных когнитивных тестов, приведенные параметры следует рассматривать лишь как пример одного из возможных вариантов.

Fig. 2. An example of the idealized activity of place cells with the effect of phase precession. The dependence of the mean firing rate of deep and superficial pyramidal neurons on the position of the animal in space is shown. The binding of pyramidal neurons to the theta rhythm phase outside the field of location is shown. In the presented plots, the slope and the initial phase of precession differ for deep and surface neurons: for deep neurons, the slope is $15^\circ/\text{cm}$, the initial phase is 270° , for surface neurons, the slope is $8^\circ/\text{cm}$, the initial phase is 210° . The approximation of the activity of the place cells was made on the basis of experimental data (Sharif et al., 2021) and (Oliva et al., 2016). Note that the parameters of phase precession vary greatly when performing different cognitive tests, these parameters should be considered only as an example of one of the possible options.

Частотный и фазовый код могут существовать отдельно. Известны несколько примеров фазового кодирования без частотного вне гиппокампа — в вентральном стриатуме и латеральной септальной области. Нейроны этих областей разряжались с постоянной частотой во время навигации животного в лабиринте, однако в каждом месте разряды приходились на свою фазу тета-ритма, регистрируемого в поле CA1 (Meer, Redish, 2011; Tingley, Buzsáki, 2018).

В последующих разделах мы обсудим последние данные о возникновении, особенностях и роли этих видов кодирования.

Роль возбуждающих входов в кодировании информации в поле CA1

Поле CA1 получает пространственную информацию из поля CA3 и МЭК. Проведено множество исследований того, как происходит объединение

этих потоков информации. Доминирующее представление состоит в том, что возбуждение клетки места при забегании животного в поле места обеспечивается входом от ЭК, а при выбегании главная роль в поддержании импульсной активности переходит к входу от поля CA3 (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016). Эта гипотеза поддерживается несколькими категориями данных.

Первая категория данных заключается во временной динамике гамма-ритмов. В поле CA1 выделяют три гамма-ритма: медленный (25–45 Гц), средний (55–80 Гц) и быстрый (90–120 Гц) (Belluscio et al., 2012; Colgin, 2016a; Csicsvari et al., 2003). Каждый гамма-ритм имеет свои механизмы и поведенческие корреляты (Buzsáki, Wang, 2012; Colgin, 2015; Mysín, Shubina, 2022). В частности, медленный гамма-ритм генерируется в поле CA1 благодаря входу из поля CA3, а источником среднего гамма-ритма является вход из МЭК (Colgin, 2016b, 2015; Schomburg et al., 2014). При беге животного в лабиринте часто наблюдают сначала серию всплесков среднего гамма-ритма, а затем медленного гамма-ритма (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016). Более того, клетки места демонстрируют динамику привязки к фазе гамма-ритмов. При забегании животного в поле места пирамидные нейроны сильнее привязаны к фазе среднего гамма-ритма, а при выбегании из поля места разряды клеток места демонстрируют привязку к фазе медленного гамма-ритма (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016; Schomburg et al., 2014). Дополнительные доказательства получены с помощью анализа источников тока в радиальном направлении. При забегании животного в поле места доминируют токи в *stratum lacunosum moleculare*, а при выбегании — в *stratum radiatum*, т.е. в слоях, куда приходят входы от МЭК и поля CA3 соответственно (Fernández-Ruiz et al., 2017; Lasztóczy, Klausberger, 2016; Schomburg et al., 2014).

Вторая категория данных, поддерживающих гипотезу о попеременном возбуждении клеток места, — это фазовые отношения входов относительно тета-ритма. Пирамидные нейроны поля CA3 преимущественно разряжаются на нисходящей волне тета-ритма в пирамидном слое поля CA1. Нейроны 3-го слоя МЭК разряжаются на восходящей фазе тета-ритма (Mizuseki et al., 2009). Такая структура возбуждения хорошо объясняет эффект фазовой прецессии за счет муарового эффекта от наложения двух осцилляторных входов, сдвинутых по фазе, в результате получают осцилляции большей частоты, нежели входящие сигналы. Возможность формирования фазовой прецессии за счет такого механизма продемонстрирована во множестве вычислительных моделей (Burgess, O’Keefe, 2011; Grienberger et al., 2017; Kamondi et al., 1998; Magee, 2001; Vandyshv, Mysín, 2023).

Интересная интерпретация смены доминирующего входа приведена в обзоре из группы Лисмана (Sanders et al., 2015). Авторы полагают, что первая половина каждого тета-цикла посвящена вычислению текущего местоположения животного, а вторая — построению карты внутри гиппокампа.

В прямых экспериментах не удалось подтвердить двойной контроль клеток места. В исследовании (Middleton, McNugh, 2016) блокировали передачу сигнала по коллатеральям Шаффера с помощью контролируемой экспрессии токсина столбняка в пирамидных нейронах поля CA3. Эта модификация полностью исключала все связи от пирамидных нейронов поля CA3 на все другие типы клеток. Авторы обнаружили снижение пространственной модуляции у клеток места в поле CA1, однако небольшая часть нейронов сохраняла фазовую прецессию. В работе Зутши с коллегами (Zutshi et al., 2022) с помощью фармакогенетических методов блокировали нейронную активность в поле CA3 и МЭК. Авторы обнаружили, что число клеток места с фазовой прецессией снижалось с 30% в контроле до 15–21% при блокаде одного из входов. Даже при одновременной блокаде ипсилатеральной блокаде МЭК и CA3, у 13% клеток места сохранялась фазовая прецессия. Эти данные опровергают гипотезу о попеременном возбуждении клеток места. Для формирования фазовой прецессии путем интерференции необходимы оба входа, блокада каждого полностью разрушает эффект фазовой прецессии (Vandyshv, Mysín, 2023). Работа Зутши с коллегами ставит новые вопросы об источнике информации для клеток места в условиях блокады основных входов. Сами авторы предполагают, что сеть поля CA1 самостоятельно может поддерживать активность клеток места. Однако, вероятно, блокада входов была неполной. В еще одной серии экспериментов авторы блокировали нейронную активность пирамидных нейронов в поле CA1. Несмотря на блокаду, у части клеток места активность сохранялась, хотя и значительно снижалась (Zutshi et al., 2022). Поскольку для блокады нейронной активности в МЭК и поле CA3 использовали те же экспериментальные техники, то, вероятнее всего, и в этих областях пространственно модулированная активность не подавлялась полностью.

В работе (Guan et al., 2021) показано, что в формировании клеток места участвуют входы не только из ипсилатерального поля CA3, но и из поля CA3 контралатерального полушария. Это еще одно возможное решение проблемы источников информации для пространственной модуляции в работе Зутши.

Возможность существования клеток места без входа со стороны МЭК находит доказательства в исследованиях развития мозга. В онтогенезе клетки места обнаруживаются до созревания

клеток решеток. Однако после созревания клеток решеток пространственная специфичность клеток места возрастает (Wills, Casucci, 2014).

Несмотря на споры о вкладе прямого входа по перфорирующему пути в контроле клеток места, факт передачи информации по перфорирующему пути в зрелом мозге хорошо доказан. Блокада нейронной активности в МЭК или разрушение паттернов клеток решеток вызывает перестройку карт клеток места (Brandon et al., 2011; Newman et al., 2014; Schlesiger et al., 2018; Zutshi et al., 2022). Однако, вероятно, значительная часть этого эффекта связана не с прямыми проекциями в поле CA1, а с переключениями через зубчатую фасцию и поле CA3. Основной путь в поле CA1 из МЭК идет от нейронов 3-го слоя, в то время как клетки решетки в основном находятся во 2-м слое (Diehl et al., 2017; Kazanovich, Mysyn, 2018; Witter et al., 2017; Казанович, Мысин, 2015).

Роль торможения в формировании кодирования

Увеличение частоты разрядов пирамидного нейрона в поле места говорит о повышенном возбуждении и/или сниженном торможении пирамидного нейрона в этот момент времени. Усиление возбуждения хорошо доказано (Grienberger et al., 2017; Harvey et al., 2009; Zutshi et al., 2022). Исследования о вкладе возбуждающих входов в поле CA1 мы обсудили выше. В исследованиях вклада торможения получены противоречивые результаты. Часть работ демонстрируют доказательства одинакового уровня торможения клеток места внутри и вне поля места. Другие работы показывают снижение торможения в центре поля места.

Гипотеза о равномерном торможении пирамидных нейронов подтверждается в работе Гринберга с коллегами (Grienberger et al., 2017). Авторы внутриклеточно регистрировали пирамидные нейроны поля CA1. Гринберг с коллегами экспериментировали с неселективным оптогенетическим торможением интернейронов всех типов, растормаживая пирамидные клетки. Выводы основаны на трех экспериментальных эффектах. Растормаживание пирамидных клеток внутри поля увеличивает частоту их разрядов больше, чем вне поля места. Если бы торможение в центре поля места было бы снижено, то активация пирамидных нейронов была бы незначительна. Соматическое входное сопротивление пирамидных клеток было однородным внутри и вне поля места в контроле и в экспериментах с растормаживанием. Характерное время автокорреляции соматического потенциала пирамидного нейрона незначительно увеличивалось (примерно на 10%) внутри и вне поля места при растормаживании пирамидных клеток (Grienberger et al., 2017).

К аналогичным выводам пришли авторы теоретического исследования (Vandyshev, Mysyn, 2023). В этом исследовании авторы искали оптимальную структуру входов на пирамидный нейрон, которая бы позволяла воспроизвести увеличение частоты разрядов в поле места и фазовую прецессию. Равномерное торможение наилучшим образом позволяло воспроизвести поведение клеток места (Vandyshev, Mysyn, 2023).

Каждая популяция интернейронов модулируется тета-ритмом (Somogyi et al., 2014). Это выражается в том, что каждая популяция имеет фазу тета-ритма, в которой вероятность разрядов ее нейронов максимальна. Несмотря на отсутствие пространственной модуляции, входы от разных популяций интернейронов могут осуществлять торможение пирамидных клеток в разных фазах тета-ритма. Это может вносить вклад в стабилизацию фазовой прецессии. Это показано в моделях (Grienberger et al., 2017; Vandyshev, Mysyn, 2023) и в экспериментах. Неселективное подавление интернейронов снижало силу фазовой прецессии (Grienberger et al., 2017).

Результаты в пользу гипотезы о снижении торможения в центре поля места получены в нескольких статьях. Валеро с соавт. сделали эксперименты, аналогичные экспериментам Гринберга, но не с торможением, а с неселективным оптогенетическим возбуждением интернейронов поля CA1 (Valero et al., 2022). Они обнаружили снижение пространственной модуляции активности клеток места. В другой серии экспериментов авторы возбуждали пирамидные клетки внутри и вне поля места. Результаты показали, что частота разрядов пирамидных нейронов сильнее увеличивается в поле места, чем вне его. Авторы объяснили эти результаты снижением торможения в центре поля места (Valero et al., 2022).

Прямые доказательства снижения торможения в центре поля места показали Гейллер с соавт. (рис. 3) (Geiller et al., 2022). Авторы использовали вирусы бешенства для доставки флуоресцентных меток в пресинаптические клетки через синапсы. Исследователи метили несколько пирамидных клеток и их пресинаптические нейроны разными флуоресцентными белками. Также во все нейроны в поле CA1 (либо в тормозные, либо в пирамидные) доставлялся вектор кальциевого зонда для измерения активности нейронов. Эксперименты показали, что в центре поля места пирамидного нейрона его пресинаптические интернейроны снижают свою активность в среднем на 10% (Geiller et al., 2022).

Результаты о неравномерном торможении частично поддерживаются данными об активности VIP-экспрессирующих интернейронов. Эти клетки тормозят другие популяции интернейронов. Часть VIP-клеток активируется при нахождении

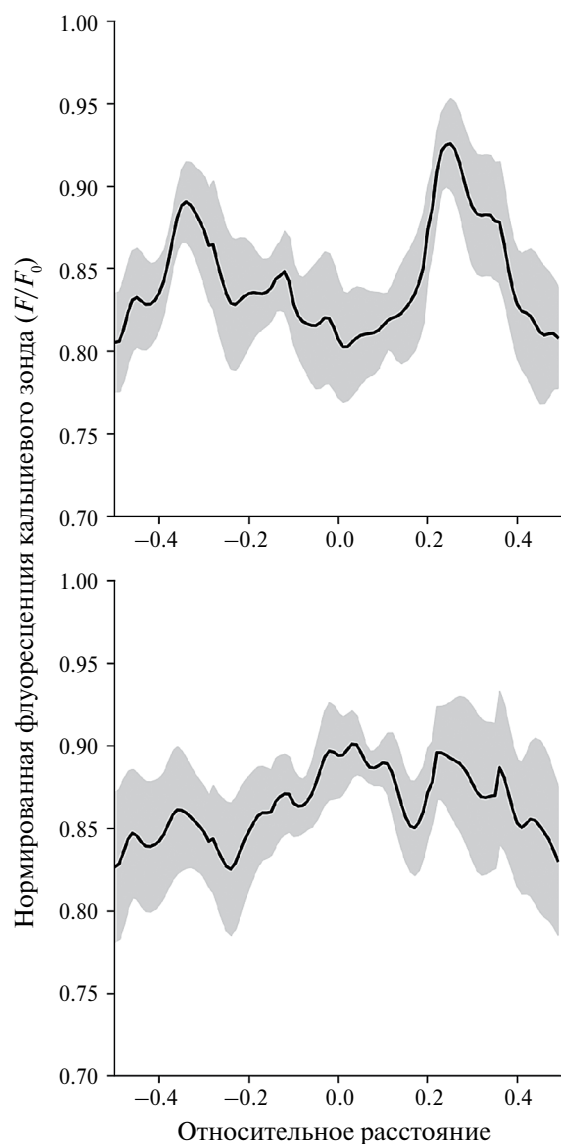


Рис. 3. Активность интернейронов во время бега мыши по линейному треку (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего), выровненная относительно центра поля места. Размер поля места каждой клетки места ($n = 8$) отнормирован к интервалу от -0.5 до 0.5 , абсолютные значения полей места составляли 33.2 ± 3.8 см (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Верхний график показывает зависимость активности пресинаптических интернейронов для клетки места. Нижний график показывает активность случайных интернейронов в это же время. Данные из статьи (Geiller et al., 2022).

Fig. 3. The activity of interneurons while the mouse is running along a linear track (mean $\pm$ standard error of mean), aligned relative to the center of the field of the place. The size of the place field of each place cell ($n = 8$) was adjusted to the range from -0.5 to 0.5 , the absolute values of the place fields were 33.2 ± 3.8 cm (average $\pm$ standard error of mean). The upper plot shows the dependence of the activity of presynaptic interneurons for the place cell. The lower plot shows the activity of random interneurons at the same time. Data from the article (Geller et al., 2022).

животного в месте, где оно получает награду. Это приводит к подавлению разрядов интернейронов, и происходит растормаживание пирамидных клеток (Turi et al., 2019). Прямые эксперименты с оптогенетическим подавлением VIP-интернейронов показывают снижение числа клеток места, кодирующих места получения подкрепления (Turi et al., 2019).

Облегчение формирования клеток места в новой среде, вероятно, также обеспечивается снижением торможения. PV-корзинчатые и OLM-нейроны значительно снижают частоту разрядов при попадании животного в неизвестный лабиринт (Arriaga, Han, 2019).

Работы о вкладе отдельных групп интернейронов в формирование активности клеток места и фазовую прецессию малочисленны. Исследование аксо-аксональных клеток показывает, что эти нейроны играют важную роль в контроле активности пирамидных нейронов вне поля места. Оптогенетическое торможение аксо-аксональных нейронов приводит к активации пирамидных клеток вне своих мест и перестройке представления карты (Dudok et al., 2021), хотя это исследование не раскрывает вклада аксо-аксональных нейронов в фазовую прецессию.

Ройер с соавт. показали: оптогенетическое подавление PV-нейронов увеличивает частоту разрядов клеток места в центре поля места и ослабляет фазовую прецессию, сдвигая активность пирамид на нисходящую фазу тета-ритма при забегании в поле места (Royer et al., 2012). В другой работе показано, что оптогенетическое подавление PV-нейронов вызывает нарушение пространственной памяти (Murray et al., 2011). Можно предполагать, что эффекты, полученные в работах (Murray et al., 2011; Royer et al., 2012), частично обусловлены подавлением аксо-аксональных нейронов. Аксо-аксональные интернейроны также экспрессируют парвальбумин (Klausberger et al., 2003), поэтому оптогенетическое торможение действовало и на эти клетки. Эксперименты на мышах с отсутствием NMDA-рецепторов на PV-нейронах также показывают снижение пространственной модуляции клеток места (Korotkova et al., 2010).

Оптогенетическое подавление OLM-клеток вызывает увеличение частоты разрядов клеток места в поле места, но не оказывает влияния на фазовую прецессию (Royer et al., 2012).

Имеются косвенные данные о вовлечении перисоматического торможения от ССК-экспрессирующих корзинчатых нейронов в формирование клеток места. У мышей с нокаутом гена *ErbB4*, отвечающим за формирование связей от ССК-нейронов на пирамидные клетки, нарушено формирование клеток места и пространственная память (del Pino et al., 2017).

Вопрос о роли торможения в обработке информации в поле CA1 остается открытым. Множество

косвенных данных указывают на ключевую роль торможения. Источниками 90% всех локальных связей пирамидного нейрона являются тормозные клетки (Geiller et al., 2022) (если учесть внешние афференты, то число возбуждающих связей будет доминировать и составлять около 96% (Bezaire, Soltesz, 2013)). Поле CA1 имеет самую сложную сеть тормозных нейронов в гиппокампальной формации. Согласно базе данных Hippocampome в поле CA1 выделяют 38 типов тормозных нейронов. В других областях гиппокампальной формации число классов тормозных нейронов намного меньше. Например, в поле CA3 21 класс, в зубчатой фации 13, в субикулуме всего 1 класс (Attili et al., 2022).

С другой стороны, интернейроны составляют всего от 9 до 12% от нейронов в поле CA1 (Bezaire, Soltesz, 2013; Mizuseki et al., 2014). При этом интернейроны разных типов имеют сильно отличающуюся численность. Например, аксо-аксональные клетки составляют всего 3.8% от интернейронов, или 0.035% от всех нейронов поля CA1 (Bezaire, Soltesz, 2013).

Активность интернейронов имеет более низкую, чем у пирамидных нейронов, привязку к положению животного в пространстве (Ego-Stengel, Wilson, 2007; Geiller et al., 2020; Hangya et al., 2010). Причем метрики корреляции активности клеток и координат животного в лабиринте одинаковы у всех популяций интернейронов (Geiller et al., 2020).

Все эти косвенные факты свидетельствуют в пользу гипотезы равномерного торможения. Можно предположить, что интернейроны не кодируют информацию, а лишь модулируют активность пирамидных клеток за счет балансирования торможения на разных фазах тета-ритма. В этом контексте распределение активности интернейронов по фазам тета-ритма является важной частью кодирования информации в поле CA1. Однако и гипотеза о снижении торможения в центре поля места имеет существенные экспериментальные основания. Решения этого противоречия в современной литературе не предложено.

Микроорганизация кодирования в поле CA1

Микроорганизация — это объединение нейронов в один ансамбль по признаку анатомической близости. Иными словами, это явление означает, что нейроны, расположенные близко, имеют тенденцию проявлять близкие ответы на внешние стимулы и демонстрировать похожую активность при кодировании информации. Наиболее известным примером микроорганизации являются ориентационные колонки в первичной зрительной коре: нейроны, кодирующие близкие углы наклона зрительного стимула, находятся анатомически близко (Ibbotson, Jung, 2020).

В гиппокампальной формации микроорганизация показана для клеток решетки в медиальной

энторинальной коре (Heys et al., 2014). Вероятность кодирования клетками решетки одного места трека изменяется с расстоянием между клетками по гауссиане, а сами нейроны кластеризованы в соответствии с картой места. Предполагается, что это результат организации связей клеток решеток через тормозные интернейроны по типу сети с непрерывным аттрактором (Burak, 2014; Hasselmo, Brandon, 2012; Si et al., 2014).

При этом, несмотря на большое количество данных об активности клеток места поля CA1 гиппокампа, до последнего времени эти данные либо не указывали на такую микроорганизацию, либо показывали ее отсутствие.

В большинстве работ записи локальных полевых потенциалов показывали, что одно поле места кодируется нейронами, регистрируемыми с разных электродов и находящимися на расстоянии в несколько сотен микрон, при этом нейроны, записывающиеся с одного электрода, часто принадлежат разным полям места (Harris et al., 2003).

Получить прямые данные о микроорганизации позволили методы двухфотонной микроскопии и оптогенетики. Например, при помощи кальциевого имиджинга была показана значительная корреляция активности близко расположенных (< 35 микрон) нейронов (Dombeck et al., 2010).

В статье (Pavlidis et al., 2019) показано, что пирамидные нейроны поля CA1 и CA3 при кодировании новых полей места группируются в кластеры соответственно этим полям места. В работе для визуализации функциональной организации использовался флуоресцирующий белок, под промотором зависящего от активности нейрона раннего гена *Zif268*. Грызуны исследовали новое для них место, что приводило к формированию новых карт места. Клетки места, кодирующие эти места, более активны, чем не кодирующие, что провоцировало в них экспрессию гена. Из анализа срезов активных областей было видно, что флуоресцирующие клетки разбиваются на кластеры. При повторном исследовании крысами тех же арен электрофизиологическими методами было подтверждено, что клетки разных кластеров разряжаются преимущественно в разных, соответствующих местах лабиринта. При этом явной кластеризация становится только при определенных условиях — при экспериментах в ручкавных лабиринтах или при ограничении передвижения животного по лабиринту. При свободном исследовании всего лабиринта распределение активности пирамидных нейронов в анатомическом пространстве существенно более равномерное (Pavlidis et al., 2019).

В статье (Chen et al., 2023) также показано, что кластеризация изменяется со временем и при изменении деталей полей места. Методом кальциевого имиджинга *in vivo* отслеживалась активность 277 пирамидных нейронов поля CA1. При свободном

исследовании животным лабиринта выделялись группы нейронов, активных в один промежуток времени. Далее при визуализации было показано, что 4 выделенные группы коррелированных по времени нейронов соответствуют 4 кластерам в анатомическом пространстве. Характерный размер кластера составляет около 100 мкм. При этом коррелированность по времени нейронов на границе из разных кластеров примерно на 60% ниже коррелированности нейронов на границе, но в пределах одного кластера. Также исследовалась стабильность кластеризации — при разных пробежках в одном и том же лабиринте и при разных его конфигурациях. Показано, что кластеризация меняется динамически и 35–40% нейронов остаются в тех же кластерах. Как предполагают авторы, влияние на формирование кластеров оказывают особенности траекторий пробежек животным в лабиринте и направлений головы во время пробежек (Chen et al., 2023).

Данные о микроорганизации очень хорошо соотносятся с другими результатами, представленными в работе (рис. 4) (Geiller et al., 2022). Мы уже

упоминали работу Гейлера с коллегами в разделе о роли тормозных входов. Авторы определяли структуру входов на клетки места с помощью векторов на основе вирусов бешенства. Работа показала наличие существенной локальной связности между пирамидными клетками — плотность связей приблизительно 10%. При этом в среднем связаны нейроны, находящиеся на удалении около 100 мкм, что совпадает с размером кластеров клеток места (Chen et al., 2023). Таким образом, микроорганизация может поддерживаться плотными возбуждающими локальными связями между пирамидными нейронами.

Кодирование информации глубокими и поверхностными пирамидными нейронами

Главная структурная особенность пирамидальных нейронов — это тело конической формы, напоминающей пирамиду. Другими структурными особенностями пирамидальной клетки являются множество коротких базальных дендритов,



Рис. 4. Вероятность установления связи между пирамидными нейронами в поле CA1 в зависимости от расстояния между телами клеток. Штриховой линией отмечена медиана распределения 110 мкм. Данные из статьи (Geiller et al., 2022).
Fig. 4. The probability of establishing a connection between pyramidal neurons in the CA1 field depends on the distance between the cells. The dashed line marks the median of distribution 110 microns. Data from the article (Geller et al., 2022).

выходящих из основания «пирамиды», и большой апикальный дендрит, выходящий из верхушки «пирамиды» (Spruston, 2008). В соответствии с расположением частей пирамидных нейронов поле CA1 традиционно подразделяется на 4 слоя: *stratum oriens*, *stratum pyramidale*, *stratum radiatum*, *stratum lacunosum moleculare* (рис. 5). В *stratum pyramidale* находятся тела пирамидных нейронов, в *stratum oriens* базальные дендриты. В *stratum radiatum* находятся проксимальные неветвящиеся части апикального дендрита. В *stratum lacunosum moleculare* апикальные дендриты активно ветвятся и формируют множество мелких веточек (Spruston, 2008). В поле CA1 слои располагаются вдоль радиальной оси, т.е. оси, проходящей из центра мозга к его поверхности.

Долгое время считалось, что пирамидные нейроны анатомически и функционально однородны. Однако большой набор экспериментальных данных показывает, что пирамидные нейроны подразделяются на два подслоя (Mizuseki et al., 2011; Valero, de la Prida, 2018). Нейроны, тела которых располагаются ближе к *stratum radiatum*, называются поверхностными. В свою очередь нейроны, тела которых располагаются ближе к *stratum lacunosum moleculare*, называются глубокими (рис. 5).

Такая номенклатура возникла в силу развития гиппокампа в онтогенезе. Пирамидные клетки гиппокампа рождаются в перивентрикулярной зоне и далее мигрируют радиально (в сторону поверхности мозга), при этом более старые клетки остаются ближе к желудочку со стороны *stratum oriens*, а молодые мигрируют к границе *stratum radiatum*. Поэтому поверхностные нейроны в действительности находятся ниже по радиальной оси. В дальнейшем мы будем придерживаться терминологии, в соответствии с которой поверхностные нейроны находятся в *stratum pyramidale*, а глубокие — в *stratum oriens* (Geiller et al., 2017b).

Разделение популяции пирамидных нейронов относительно радиальной оси осмысленно не только для уточнения местоположения клетки. Целый ряд исследований показывает, что между поверхностными нейронами и глубокими нейронами существуют значимые отличия. Мы адресуем читателя к обзорам (Geiller et al., 2017b; Valero, de la Prida, 2018), которые рассматривают исследования в этой области.

В этом обзоре мы фокусируемся на исследованиях, не попавших в вышеуказанные обзоры. Но для введения в контекст мы будем прибегать и к более ранним исследованиям. Поверхностные и глубокие нейроны различаются генетическими маркерами, небольшими морфологическими признаками, афферентными связями и функциональными показателями в поведенческих тестах (Geiller et al., 2017b; Valero, de la Prida, 2018).

Связи, идущие от интернейронов на пирамидные клетки, отличаются в зависимости от слоя,

в котором находятся пирамидные клетки. В исследовании (Lee et al., 2014) были показаны свойства связей между PV-интернейронами и пирамидными клетками. Пирамидные нейроны поверхностного слоя получают больше синаптических связей от PV-нейронов, чем глубокие (рис. 5). Этот результат подтверждается в другом исследовании (English et al., 2017). Глубокие нейроны, в свою очередь, имели больше возбуждающих связей на PV-клетки (Lee et al., 2014). Авторы также обнаружили, что постсинаптический ответ на торможение был почти в три раза выше у глубоких пирамидных нейронов. В отличие от аналогичных сетей коры (связь «пирамидный нейрон — интернейрон»), не было обнаружено зависимости между силой связи от интернейронов на пирамидную клетку и наличием обратной связи от пирамидной клетки на интернейрон (Soltesz, Losonczy, 2018).

Для ССК ГАМКергических нейронов не было показано разницы в плотности связей с пирамидными нейронами (Lee et al., 2014). Однако последнее утверждение противоречит данным, полученным в работе (Valero et al., 2015). Авторы обнаружили, что во время риппл-осцилляций ССК-нейроны сильнее тормозят поверхностные, чем глубокие пирамидные нейроны. Если следовать интерпретации авторов, различная сила торможения и различные фазы активности PV-нейронов и ССК-нейронов приводят к различной активности поверхностных и глубоких пирамидных клеток во время риппл-осцилляций.

Возможная важность различий в торможении PV-нейронами и ССК-нейронами подтверждается результатами биофизически реалистичного моделирования (Navas-Olive et al., 2020). Перисоматическое торможение двумя видами интернейронов в симуляциях было основным фактором, который определял фазу импульсов пирамидных нейронов.

Глубокие и поверхностные пирамидные нейроны отличаются по плотности афферентных связей от поля CA3, латеральной (ЛЭК) и медиальной энторинальной коры (рис. 5). В работе (Kwon et al., 2018) авторы показали большую плотность синапсов коллатералей Шаффера на дендритах поверхностных пирамидальных клеток. Однако в другой статье имеются данные об отсутствии различий в амплитуде постсинаптических потенциалов глубоких и поверхностных нейронов при стимуляции коллатералей Шаффера на срезах гиппокампа (Masurkar et al., 2017).

Авторы работ (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017) установили, что нейроны ЛЭК чаще формировали возбуждающие связи с поверхностными нейронами CA1, в то время как нейроны медиальной энторинальной коры активировали глубокие пирамидные нейроны. В работе (Masurkar et al., 2017) авторы приводят результаты экспериментов с оптогенетическим возбуждением ЛЭК и МЭК.

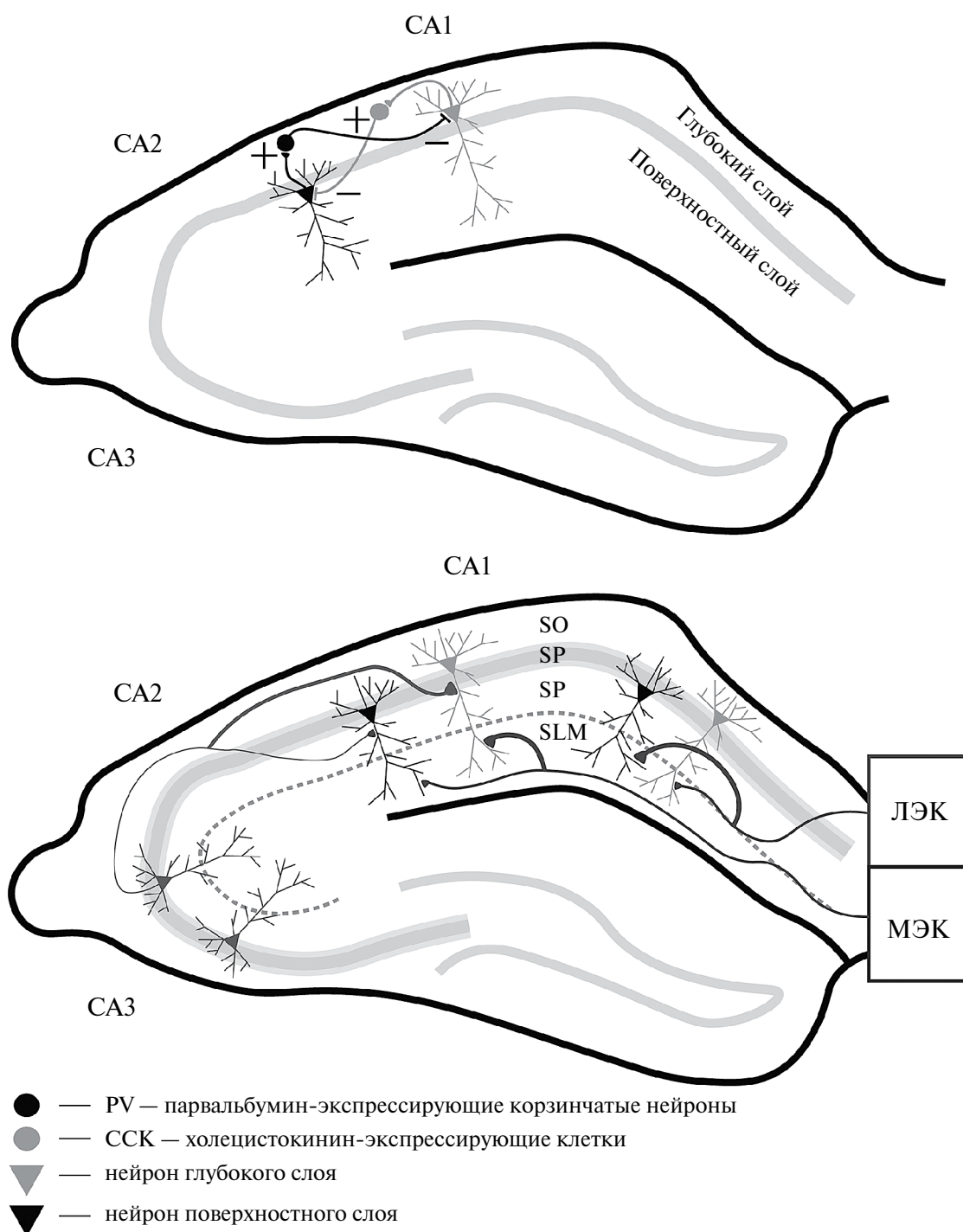


Рис. 5. Схема расположения пирамидных нейронов в поверхностном и глубоком слое. На верхней схеме показаны антагонистические отношения между глубокими и поверхностными нейронами на основе данных из статьи (Berndt et al., 2023). На нижней схеме показана сила возбуждающих входов на глубокие и поверхностные нейроны на основе данных статей (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017; Sharif et al., 2021). Обозначения слоев: SO — stratum oriens, SP — stratum pyramidale, SR — stratum radiatum, SLM — stratum lacunosum moleculare.

Fig. 5. A schemes of the arrangement of pyramidal neurons in the superficial and deep layer. The upper scheme shows the antagonistic relationship between deep and superficial neurons based on data from the article (Berndt et al., 2023). The lower scheme shows the strength of excitatory inputs to deep and superficial neurons based on these articles (Li et al., 2017; Masurkar et al., 2017; Sharif et al., 2021). Layer designations: SO — stratum oriens, SP — stratum pyramidale, SR — stratum radiatum, SLM — stratum lacunosum moleculare.

Амплитуда постсинаптических потенциалов при стимуляции ЛЭК в поверхностных клетках больше в 3 раза, чем в глубоких. При стимуляции медиальной энторинальной коры наблюдается аналогичный эффект: ответы в глубоких нейронах сильнее.

В исследовании (Kohara et al., 2014) было показано, что вероятность связей из СА2 на пирамидные нейроны СА1 одинакова, вне зависимости от того, поверхностные клетки или глубокие. Однако ответ на единичный сигнал пресинаптического нейрона был более сильным в глубоких клетках. На силу ответа не влияли блокаторы ГАМК, что позволило авторам предположить, что разница в активации обусловлена исключительно возбуждающими синаптическими связями. В другой работе показали схожие результаты. Амплитуда постсинаптического ответа пирамидных клеток на возбуждение, приходящее из зоны СА2, одинакова в поверхностных и глубоких клетках. Однако в глубоких пирамидных нейронах время затухания было значительно короче. Блокада тормозных синапсов замедляла затухание постсинаптического ответа в глубоких пирамидных клетках и увеличивала их амплитуду, но не влияла на постсинаптические ответы в поверхностных клетках (Nasrallah et al., 2019).

Существуют данные об отличиях между биофизическими свойствами поверхностных и глубоких пирамидных нейронов. Ответ единичных клеток на постоянный ток отличался: частота импульсов глубоких нейронов была больше частоты ответа поверхностных нейронов (Masurkar et al., 2020). Однако в другой работе показаны одинаковые свойства этих популяций при подаче на них постоянного тока (Li et al., 2017).

Различия в афферентных входах определяют функциональные различия и особенности кодирования пространства глубокими и поверхностными нейронами. В работе (Sharif et al., 2021) авторы изучали частотное и фазовое кодирование при разном количестве пространственных ориентиров. Оказалось, что среды с большим и малым количеством ориентиров по-разному представлены поверхностными и глубокими пирамидными нейронами. 74% всех клеток места с полями места в зоне с большим количеством ориентиров были глубокими пирамидными клетками, в то время как 72% клеток места с малым количеством ориентиров были поверхностными пирамидными клетками. Авторы предполагают, что активация из поля СА3 преимущественно управляет клетками места в зоне с малым количеством ориентиров, в то время как энторинальная кора осуществляет более сильный контроль над пирамидными клетками в зоне с большим количеством ориентиров. Авторы обнаружили также, что различные популяции интернейронов по-разному участвуют в переходе между частотным и фазовым кодированием. Нейроны с более высокой частотой пачек импульсов и более высокой частотой разрядов

во время риппл-событий вероятнее тормозили пирамидные нейроны с активностью в зоне с большим количеством ориентиров.

В статье (Valero et al., 2015) авторы утверждают, что во время риппл-события активирующий сигнал из поля СА3 активирует оба типа пирамидных нейронов и оба типа интернейронов (PV-нейроны и ССК-нейроны). Торможение от PV-нейронов гиперполяризует глубокие нейроны. ССК-нейроны, однако, менее активны и поэтому тормозят поверхностные нейроны меньше. Это отличие приводит к различию в динамике потенциала нейронов: глубокие нейроны тормозятся, а поверхностные возбуждаются во время риппл-события (Valero et al., 2015). Эти данные указывают на наличие антагонизма между глубокими и поверхностными нейронами.

Существуют различия в тенденции синаптической пластичности в поверхностных и глубоких пирамидах. Активирующиеся глубокие пирамидные нейроны демонстрируют уменьшение силы синаптической связи из поля СА3, в то время как поверхностные нейроны ее увеличивают. Эти изменения отражаются в их активности при риппл-событиях (Berndt et al., 2023). При помощи кальциевого имиджинга авторы регистрировали поверхностные и глубокие пирамидные нейроны у грызунов. Животные осуществляли случайный поиск корма (random foraging, далее – RF) и обучение, ориентированное на цель (goal-oriented learning, далее – GOL). В одной и той же среде глубокие клетки меняли свое поле места чаще, чем поверхностные. Поля места глубоких пирамидных нейронов, с другой стороны, были более стабильными во время GOL. Также авторы показали, что выполнение задач GOL можно предсказывать по активности глубоких пирамидных нейронов. Авторы показывают существование зависимости между качеством репрезентации пространства в глубоком слое и результатом GOL (Berndt et al., 2023).

К похожему выводу приходят авторы (Geiller et al., 2017a). Результаты исследования показывают, что клетки в глубоком слое обеспечивают репрезентацию собственного положения и местоположения объектов, в то время как клетки с более слабыми ассоциациями с объектами представляют пространственное положение животного более глобально, используя как сенсорную информацию, так и информацию из памяти. Последние также могут использовать пространственную информацию. Объяснение может заключаться в различии афферентных связей: глубокий слой получает больше входных данных от поля СА2 и медиальной энторинальной коры, в то время как поверхностный слой активируется сигналами из поля СА3.

В статье (Li et al., 2017) инактивация связей между латеральной корой и глубокими пирамидными нейронами препятствовала ассоциативному обучению в задаче, основанной на обонянии.

При этом разница проявлялась только на третий день обучения. Инактивация не влияла на выполнение задания животными, которые приобрели навык до инактивации.

В заключение данного раздела отметим, что подавляющее большинство исследований глубоких и поверхностных пирамидных нейронов проведено на дорсальном гиппокампе. Неизвестно, существуют ли различия нейронов по радиальной оси в вентральном гиппокампе.

Кодирование информации по дорсовентральной оси

Нейронная сеть гиппокампа функционально и структурно неоднородна вдоль дорсовентральной оси. Структурные отличия выражаются в различии экспрессии генов, плотности рецепторов и плотности связей с другими отделами мозга (Long et al., 2015; Strange et al., 2014; Yang et al., 2023). Детальное обсуждение вопроса отличий вентрального и дорсального гиппокампа выходит за пределы темы нашей статьи, мы можем лишь отослать читателя к обзорам по этой проблеме (Fanselow, Dong, 2010; Long et al., 2015; Malhotra et al., 2012; Strange et al., 2014). В контексте нашего обзора наиболее важен факт различия в плотности связей с другими структурами мозга. Дорсальный гиппокамп получает в основном зрительную, проприоцептивную и пространственную информацию через медиальную энторинальную кору от передней поясной извилины и ретроспленциальной коры (Jones, Witter, 2007). Вентральный гиппокамп сильнее связан со структурами мозга, которые участвуют в регуляции эмоций и других аспектов непространственной информации: миндалиной, инфралимбической, прелимбической и ЛЭК, гипоталамусом (Fanselow, Dong, 2010; Jones, Witter, 2007; Strange et al., 2014). Изменения плотности связей происходят плавно по всей дорсовентральной оси гиппокампа.

Функциональные особенности дорсального и вентрального гиппокампа заключаются в свойствах клеток места и распространении тета-ритма. Фаза тета-ритма, регистрируемого в пирамидном слое, линейно увеличивается с расстоянием от дорсального полюса (Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015). Иными словами, тета-ритм — это бегущая волна. Активность как пирамидных клеток, так и интернейронов привязана преимущественно к локальному тета-ритму, т.е. эффект бегущей волны наблюдается и для нейронной активности (Forro et al., 2015; Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015).

Существует несколько гипотез о механизмах возникновения бегущей волны: задержка распространения сигнала от медиальной септальной области, наведение из поля CA3 или ЭК и распространение по нейронной сети поля CA1.

Мы опустим детальное обсуждение каждой гипотезы, а отошлем читателей к оригинальным исследованиям и обзорам на эту тему (Forro et al., 2015; Lubenov, Siapas, 2009; Patel et al., 2012; Zhang, Jacobs, 2015; Мысин, 2020). Отметим, что для поля CA1 прямых исследований для выявления механизмов распространения тета-ритма не проводилось. Бегущая волна тета-ритма показана в медиальной энторинальной коре (Hernández-Pérez, Cooper, Newman, 2020). Авторы этой работы пришли к выводу, что в медиальной энторинальной коре наиболее вероятен механизм распространения тета-ритма за счет локальных связей между возбуждающими нейронами. Последние исследования показывают, что в поле CA1 близко расположенные пирамидные нейроны имеют высокую вероятность образования связи (около 10%) (Geiller et al., 2022). Поэтому распространение тета-ритма по локальным связям между пирамидными нейронами возможно и в поле CA1. В этом контексте распространение тета-ритма — это отображение обработки информации нейронами, которую они передают от дорсального полюса к вентральному.

Измерения параметров клеток места показывают, что по направлению к вентральному полюсу происходит увеличение размера полей места и снижение эффекта фазовой прецессии (Jarzeowski et al., 2022; Kjelstrup et al., 2008; Maurer et al., 2005; Poucet, Thinus-Blanc, Muller, 1994; Royer et al., 2010). Аналогичный эффект наблюдается для клеток места в поле CA3 (Kjelstrup et al., 2008) и для клеток решеток в МЭК. В вентральной части медиальной энторинальной коры располагаются нейроны, обладающие наибольшим масштабом решетки (Brun et al., 2008). Большинство авторов связывают два этих эффекта, предполагая, что больший размер полей места в вентральном гиппокампе связан с тем, что сигнал приходит от больших по масштабу решеток из вентральной энторинальной коры (Moser, Rowland, Moser, 2015; Poulter, Hartley, Lever, 2018). Однако с помощью математического моделирования продемонстрировано, что больший размер полей места лучше объясняется большим непространственным компонентом входов на клетки места вентрального поля CA1, чем большим масштабом клеток решетки (Lyttle et al., 2013).

Существует несколько интерпретаций значения эффекта большего размера полей места в вентральном гиппокампе. Многие авторы предполагают, что нейроны вентрального поля CA1 кодируют преимущественно непространственную информацию, а наличие у них полей места — это неосновная функция (Fanselow, Dong, 2010; Strange et al., 2014). Множество исследований показывают более сильную вовлеченность вентрального гиппокампа в кодирование эмоционально окрашенных событий, тревожности и другой непространственной

информации. Нейроны вентрального гиппокампа сильнее реагируют на запахи (Keinath et al., 2014). При предъявлении подкрепления клетки места вентрального гиппокампа меняют свои поля места для кодирования локации, где произошло подкрепление (Jin, Lee, 2021). В другой работе показали, что в промежуточном гиппокампе есть нейроны, кодирующие только предсказание награды, вне зависимости от локации. В дорсальном гиппокампе также есть нейроны, предсказывающие награду, но только в конкретной локации (Jarzeowski et al., 2022). Еще в одной работе показано наличие в вентральном гиппокампе группы нейронов, кодирующих аппетит или отвращение к еде (Shpokayte et al., 2022).

Другие авторы считают, что наличие широкого диапазона размеров клеток места более оптимально для кодирования пространства в контексте запоминания и планирования маршрута, т.е., имея разный масштаб представления пространства, мозг может решать задачи навигации на разном уровне абстракции (Keinath et al., 2014; Sclaidorovich et al., 2020). Экспериментальные исследования подтверждают этот тезис. Доля нейронов, которые можно классифицировать как клетки места, остается постоянной по дорсовентральной оси и составляет около 45% (Jarzeowski et al., 2022). Блокада лидокаином вентрального гиппокампа нарушает вспоминание знакомого лабиринта, хотя и не нарушает запоминания нового лабиринта (Loureiro et al., 2012). Это говорит о том, что клетки места вентрального гиппокампа необходимы для извлечения памяти. Еще в одном исследовании авторы показали, что блокада и дорсального, и вентрального гиппокампа вызвала нарушения пространственной памяти в сложном лабиринте с перегородками. При этом авторы не наблюдали ухудшения пространственной памяти в лабиринте без перегородок (Contreras et al., 2018).

Когнитивные процессы в дельта-состоянии гиппокампа

В предыдущих частях статьи мы обсуждали эффекты, наблюдаемые у животных в активном поведении. Однако во время отдыха, когда внимание не сосредоточено на внешних раздражителях, нейронная активность не останавливается. В этом разделе мы кратко обсудим данные о клетках места во время риппл-осцилляций.

Существует два основных функциональных состояния, или режима активности, гиппокампа: тета- и дельта-состояние (non-theta state) (Mysin, Shubina, 2023). Они имеют разные поведенческие корреляты и различающееся спектральное содержание локальных полевых потенциалов (ЛПП). Тета-состояние гиппокампа проявляется во время активного исследовательского поведения, передвижения, когнитивных ситуаций, требующих

внимания, и быстрого сна. Во время медленного сна и спокойного бодрствования (неподвижность, прием пищи, уход за собой) наблюдают дельта-состояние гиппокампа (Buzsáki, 2002; Colgin, 2013; Vanderwolf, 1969; Young, McNaughton, 2009). В тета-состоянии ЛПП гиппокампа доминирует тета-ритм (4–12 Гц) с периодически возникающими всплесками гамма-ритмов (30–120 Гц). В дельта-состоянии в активности гиппокампа преобладают более медленные и нерегулярные колебания в дельта-диапазоне частот (0.5–4 Гц), прерываемые комплексами острых волн и риппл-осцилляций (Buzsáki, 2015). Тета- и дельта-состояние гиппокампа традиционно характеризуются как два противоположных и взаимоисключающих состояния (Buzsáki, 2015).

Когнитивные функции дельта-ритма вне риппл-осцилляций не установлены (Mysin, Shubina, 2023). Современные исследования сконцентрированы на риппл-осцилляциях. Риппл-события происходят периодически, 0.5–2 раза в секунду, и длятся 30–120 мс (Buzsáki, 2015, 1986). Представления о механизмах и функциях риппл-осцилляций уже были хорошо систематизированы в нескольких обзорах (Buzsáki, 2015; Colgin, 2016a; Todorova, Zugaro, 2020). Чтобы предоставить более полное описание когнитивных процессов, происходящих в поле CA1, мы кратко рассмотрим функции риппл-осцилляций.

Существует три гипотезы о когнитивных функциях риппл-осцилляций. Эти гипотезы основаны на феномене реактивации последовательностей клеток места в одном и том же нейронном ансамбле в порядке, в котором животное пересекло поля места (Both et al., 2008; Buzsáki, 2015). Иными словами, во время риппл-событий пирамидные нейроны активируются в том же порядке, что и при пробежках в лабиринте. Отметим, что наблюдается и обратный порядок реактиваций клеток места. Это происходит примерно в два раза реже, чем в прямом порядке (Malvache et al., 2016).

Гипотеза о роли риппл-осцилляций в консолидации памяти основана на том факте, что реактивация последовательностей клеток места, связанная с риппл-событиями, ускоряется по сравнению с реактивацией в тета-состоянии. Активация клеток места в «правильном» порядке с интервалом в несколько миллисекунд должна усилить связь между нейронами в соответствии с правилом STDP (Bi, Poo, 1998). Эта гипотеза получила прямое экспериментальное подтверждение. Блокада генерации риппл-событий путем стимуляции медиального септума ухудшает консолидацию памяти (Girardeau et al., 2009). Есть также много косвенных свидетельств. Например, было показано, что стабильность реактиваций пирамидальных клеток положительно коррелирует с качеством консолидации памяти (Carr et al., 2012).

Гипотеза о функции риппл-осцилляций в планировании маршрута основана на наблюдениях, что клетки места активируются в том же порядке, в котором животные позже будут проходить лабиринт (Pfeiffer, 2020; Pfeiffer, Foster, 2015; Wu et al., 2017).

В 1971 году Д. Марр предложил идею гиппокампа как временного хранилища информации (Marr, 1971; Willshaw, Buckingham, 1990). Эта гипотеза получила множество косвенных подтверждений. Риппл-осцилляции сегодня рассматриваются как отражение передачи информации из гиппокампа в неокортекс (Buzsáki, 2015; Willshaw, Buckingham, 1990). Основными аргументами в пользу этой гипотезы являются данные об индукции нейрональной и полевой активности в неокортексе после риппл-событий в гиппокампе во время медленного сна. Было показано, что риппл-события гиппокампа индуцируют дельта-колебания и веретена сна в префронтальной коре (Maingret et al., 2016; Sirota et al., 2003; Skelin et al., 2021; Todorova, Zugaro, 2020). Другие исследования демонстрируют реактивацию нейронных ансамблей в префронтальной коре после риппл-событий гиппокампа (Peugache et al., 2009), а также важную роль гиппокампа в стабилизации нейронных паттернов в префронтальной коре после сна (Euston et al., 2007).

Неизвестно, «сосуществуют» ли все описанные функции в одном риппл-событии. Возможно, риппл-осцилляции неоднородны и некоторые когнитивные операции выполняются в одних риппл-событиях, а другие — в других (Buzsáki, 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует большое число гипотез о роли поля CA1 в когнитивных функциях мозга. Они основываются на нескольких фактах. Поле CA1 получает несколько потоков информации: из поля CA3, медиальной и латеральной энторинальной коры. С другой стороны, поле CA1 — главная выходная структура гиппокампа.

Самая распространенная точка зрения заключается в том, что поле CA1 выполняет операцию «дополнения паттернов» (Barrientos, Tiznado, 2016; Kesner, Rolls, 2015; Rolls, 2013). Согласно этой гипотезе функция хранения информации в гиппокампе отводится полю CA3. Вход из энторинальной коры кодирует текущий поток сенсорной информации. Поле CA1 объединяет два потока информации и посылает в другие отделы мозга результаты извлечения памяти, обогащенные текущим контекстом (Barrientos, Tiznado, 2016).

Согласно другой интерпретации поле CA1 сравнивает два потока информации и выполняет функцию обнаружения новизны. В случае выявления

несоответствия информации, извлеченной из памяти, и текущей сенсорной информации поле CA1 посылает в другие отделы мозга сигнал о необходимости запомнить новую информацию (Numan, 2015; Vinogradova, 2001). Данная гипотеза отводит гиппокампу и полю CA1 в частности центральную роль в процессе внимания.

Существует точка зрения, согласно которой поле CA1 само хранит часть памяти. Авторы этой гипотезы рассматривают вход из энторинальной коры как стимул для извлечения следов памяти в поле CA1 (Cutsuridis, Hasselmo, 2012; Manns et al., 2007).

Каждая точка зрения основана на экспериментальных данных об активности нейронов гиппокампа и энторинальной коры. Тем не менее в литературе нет консенсуса о функциях поля CA1. Вместе с тем поле CA1 — это небольшая область мозга. У крыс в поле CA1 около 500 тыс. нейронов (Attili et al., 2022). Поле CA1 не может выполнять все перечисленные функции одновременно. Можно предполагать, что поле CA1 выполняет одну вычислительно простую функцию с потоками информации. В зависимости от типа эксперимента реализация этой функции наблюдается как дополнение паттернов или обнаружение новизны.

В нашем обзоре мы показали, что вычислительные возможности поля CA1 богаты: два подслоя пирамидных нейронов, плотные локальные связи между пирамидными клетками, большое разнообразие тормозных нейронов, анатомические и функциональные градиенты вдоль дорсовентральной оси. Понимание функции поля CA1 в когнитивных процессах мозга и ее реализации с помощью перечисленных вычислительных возможностей — важнейшая задача будущих исследований.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

И.Е. Мысин: Общее руководство работой. Написание разделов: «Введение», «Пространственная и непространственная память», «Частотное и фазовое кодирование», «Роль торможения в формировании кода», «Кодирование информации вдоль дорсо-вентральной оси», «Когнитивные процессы в дельта-состоянии гиппокампа», «Заключение». Рисунки: 1, 2, 3, 4.

А.О. Васильев: Написание раздела «Кодирование информации глубокими и поверхностными нейронами».

С.В. Дубровин: Написание раздела «Роль возбуждающих входов в кодировании информации в поле CA1». Рисунок 5.

С.Н. Скороход: Написание раздела «Микроорганизация кодирования в поле CA1».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03.

УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ ИЛИ НАЛИЧИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Казанович Я.Б., Мысин И.Е. Как животные ориентируются в пространстве? Клетки места и клетки решетки. Математическая биология и биоинформатика. 2015. 10(1): 88–115.
- Мысин И.Е. Механизмы типпокампального тета-ритма. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (3): 291–313.
- Alexander A.S., Carstensen L.C., Hinman J.R., Raudies F., Chapman G.W., Hasselmo M.E. Egocentric boundary vector tuning of the retrosplenial cortex. Sci. Adv. 2020. 6 (8).
- Arriaga M., Han E.B. Structured inhibitory activity dynamics in new virtual environments. eLife / ed. Scharfman H., Colgin L.L., Fenton A.A. eLife. 2019. 8.
- Attili S.M., Moradi K., Wheeler D.W., Ascoli G.A. Quantification of neuron types in the rodent hippocampal formation by data mining and numerical optimization. Eur. J. Neurosci. 2022. 55 (7): 1724–1741.
- Barrientos S.A., Tiznado V. Hippocampal CA1 Subregion as a Context Decoder. J. Neurosci. 2016. 36(25): 6602–6604.
- Belluscio M.A., Mizuseki K., Schmidt R., Kempter R., Buzsáki G. Cross-Frequency Phase–Phase Coupling between Theta and Gamma Oscillations in the Hippocampus. J. Neurosci. 2012. 32 (2): 423–435.
- Berndt M., Trusel M., Roberts T.F., Pfeiffer B.E., Volk L.J. Bidirectional synaptic changes in deep and superficial hippocampal neurons following in vivo activity. Neuron. 2023. 111 (19): 2984–2994.e4.
- Bezaire M.J., Soltesz I. Quantitative assessment of CA1 local circuits: Knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. Hippocampus. 2013. 23 (9): 751–785.
- Bi G., Poo M. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. J. Neurosci. 1998. 18 (24): 10464–10472.
- Both M., Böhner F., von Bohlen und Halbach O., Draguhn A. Propagation of specific network patterns through the mouse hippocampus. Hippocampus. 2008. 18 (9): 899–908.
- Brandon M.P., Bogaard A.R., Libby C.P., Connerney M.A., Gupta K., Hasselmo M.E. Reduction of Theta Rhythm Dissociates Grid Cell Spatial Periodicity from Directional Tuning. Science. 2011. 332 (6029): 595–599.
- Brun V.H., Solstad T., Kjelstrup K.B., Fyhn M., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. Hippocampus. 2008. 18 (12): 1200–1212.
- Buckner R.L., Carroll D.C. Self-projection and the brain. Trends Cogn. Sci. 2007. 11 (2): 49–57.
- Burak Y. Spatial coding and attractor dynamics of grid cells in the entorhinal cortex. Curr. Opin. Neurobiol. 2014. 25: 169–175.
- Burgess N., O’Keefe J. Models of place and grid cell firing and theta rhythmicity. Curr. Opin. Neurobiol. 2011. 21 (5): 734–744.
- Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. Brain Res. 1986. 398 (2): 242–252.
- Buzsáki G. Theta Oscillations in the Hippocampus. Neuron. 2002. 33 (3): 325–340.
- Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning: hippocampal sharp wave-ripple. Hippocampus. 2015. 25 (10): 1073–1188.
- Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. Nat. Neurosci. 2013. 16 (2): 130–138.
- Buzsáki G., Wang X.J. Mechanisms of Gamma Oscillations. Annu. Rev. Neurosci. 2012. 35 (1): 203–225.
- Carr M.F., Karlsson M.P., Frank L.M. Transient Slow Gamma Synchrony Underlies Hippocampal Memory Replay. Neuron. 2012. 75 (4): 700–713.
- Cenquizca L.A., Swanson L.W. Spatial Organization of Direct Hippocampal Field CA1 Axonal Projections To the Rest of the Cerebral Cortex. Brain Res. Rev. 2007. 56 (1): 1–26.
- Chen L., Lin X., Ye Q., Nenadic Z., Holmes T.C., Nitz D.A., Xu X. Anatomical organization of temporally correlated neural calcium activity in the hippocampal CA1 region. iScience. 2023. 26 (5): 106703.
- Colgin L.L. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. Annu. Rev. Neurosci. 2013. 36 (1): 295–312.
- Colgin L.L. Theta–gamma 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(4): 239–249.
- Contreras M., Pelc T., Llofriu M., Weitzenfeld A., Fellous J.M. The ventral hippocampus is involved in multi-goal obstacle-rich spatial navigation. Hippocampus. 2018. 28 (12): 853–866.
- Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. Mechanisms of Gamma Oscillations in the Hippocampus of the Behaving Rat. Neuron. 2003. 37(2): 311–322.

- Cutsuridis V., Hasselmo M.* GABAergic contributions to gating, timing, and phase precession of hippocampal neuronal activity during theta oscillations. *Hippocampus*. 2012. 22 (7): 1597–1621.
- Diehl G.W., Hon O.J., Leutgeb S., Leutgeb J.K.* Grid and Nongrid Cells in Medial Entorhinal Cortex Represent Spatial Location and Environmental Features with Complementary Coding Schemes. *Neuron*. 2017. 94 (1): 83–92.e6.
- Dombeck D.A., Harvey C.D., Tian L., Looger L.L., Tank D.W.* Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat. Neurosci.* 2010. 13 (11): 1433–1440.
- Dudok B., Szoboszlay M., Paul A., Klein P.M., Liao Z., Hwaun E., Szabo G.G., Geiller T., Vancura B., Wang B.S., McKenzie S., Homidan J., Klaver L.M.F., English D.F., Huang Z.J., Buzsáki G., Losonczy A., Soltesz I.* Recruitment and inhibitory action of hippocampal axo-axonic cells during behavior. *Neuron*. 2021. 109 (23): 3838–3850.
- Duvellé É., Grieves R.M., Hok V., Poucet B., Arleo A., Jeffery K.J., Save E.* Insensitivity of Place Cells to the Value of Spatial Goals in a Two-Choice Flexible Navigation Task. *J. Neurosci.* 2019. 39 (13): 2522–2541.
- Ego-Stengel V., Wilson M.A.* Spatial selectivity and theta phase precession in CA1 interneurons. *Hippocampus*. 2007. 17 (2): 161–174.
- Eichenbaum H.* Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15 (11): 732–744.
- English D.F., McKenzie S., Evans T., Kim K., Yoon E., Buzsáki G.* Pyramidal cell-interneuron circuit architecture and dynamics in hippocampal networks. *Neuron*. 2017. 96 (2): 505–520.
- Euston D.R., Tatsuno M., McNaughton B.L.* Fast-Forward Playback of Recent Memory Sequences in Prefrontal Cortex During Sleep. *Science*. 2007. 318 (5853): 1147–1150.
- Fanselow M.S., Dong H.W.* Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures?. *Neuron*. 2010. 65 (1): 7–19.
- Fernández-Ruiz A., Oliva A., Nagy G.A., Maurer A.P., Berényi A., Buzsáki G.* Entorhinal-CA3 Dual-Input Control of Spike Timing in the Hippocampus by Theta-Gamma Coupling. *Neuron*. 2017. 93 (5): 1213–1226.e5.
- Forro T., Valenti O., Lasztoz B., Klausberger T.* Temporal Organization of GABAergic Interneurons in the Intermediate CA1 Hippocampus During Network Oscillations. *Cereb. Cortex*. 2015. 25 (5): 1228–1240.
- Frank L.M., Stanley G.B., Brown E.N.* Hippocampal Plasticity across Multiple Days of Exposure to Novel Environments. *J. Neurosci.* 2004. 24 (35): 7681–7689.
- Geiller T., Fattahi M., Choi J.S., Royer S.* Place cells are more strongly tied to landmarks in deep than in superficial CA1. *Nat. Commun.* 2017. 8: 14531.
- Geiller T., Royer S., Choi J.S.* Segregated Cell Populations Enable Distinct Parallel Encoding within the Radial Axis of the CA1 Pyramidal Layer. *Exp. Neurobiol.* 2017. 26 (1): 1–10.
- Geiller T., Sadeh S., Rolotti S.V., Blockus H., Vancura B., Negrean A., Murray A.J., Rózsa B., Polleux F., Clopath C., Losonczy A.* Local circuit amplification of spatial selectivity in the hippocampus. *Nature*. 2022. 601 (7891): 105–109.
- Geiller T., Vancura B., Terada S., Troullinou E., Chavlis S., Tsagakatakis G., Tsakalides P., Ócsai K., Poirazi P., Rózsa B.J., Losonczy A.* Large-Scale 3D Two-Photon Imaging of Molecularly Identified CA1 Interneuron Dynamics in Behaving Mice. *Neuron*. 2020. 108 (5): 968–983.e9.
- Girardeau G., Benchenane K., Wiener S.I., Buzsáki G., Zugaro M.B.* Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat. Neurosci.* 2009. 12 (10): 1222–1223.
- Grienberger C., Milstein A.D., Bittner K.C., Romani S., Magee J.C.* Inhibitory suppression of heterogeneously tuned excitation enhances spatial coding in CA1 place cells. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (33): 417–426.
- Guan H., Middleton S.J., Inoue T., McHugh T.J.* Lateralization of CA1 assemblies in the absence of CA3 input. *Nat. Commun.* 2021. 12 (1): 6114.
- Guardamagna M., Stella F., Battaglia F.P.* Heterogeneity of network and coding states in mouse CA1 place cells. *Cell Rep.* 2023. 42(2).
- Hangya B., Li Y., Muller R.U., Czurkó A.* Complementary spatial firing in place cell–interneuron pairs. *J. Physiol.* 2010. 588(Pt 21): 4165–4175.
- Harris K.D., Csicsvari J., Hirase H., Dragoi G., Buzsáki G.* Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature*. 2003. 424 (6948): 552–556.
- Harvey C.D., Collman F., Dombeck D.A., Tank D.W.* Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*. 2009. 461 (7266): 941–946.
- Hasselmo M.E., Brandon M.P.* A Model Combining Oscillations and Attractor Dynamics for Generation of Grid Cell Firing. *Front. Neural Circuits*. 2012. 6.
- Hernández-Pérez J.J., Cooper K.W., Newman E.L.* Medial entorhinal cortex activates in a traveling wave in the rat. *eLife*. 2020. 9: e52289.
- Heys J.G., Rangarajan K.V., Dombeck D.A.* The Functional Micro-organization of Grid Cells Revealed by Cellular-Resolution Imaging. *Neuron*. 2014. 84(5): 1079–1090.
- Hinman J.R., Chapman G.W., Hasselmo M.E.* Neuronal representation of environmental boundaries in ego-centric coordinates. *Nat. Commun.* 2019. 10: 2772.
- Huxter J., Burgess N., O'Keefe J.* Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 2003. 425(6960/6960): 828–832.
- Ibbotson M., Jung Y.J.* Origins of Functional Organization in the Visual Cortex. *Front. Syst. Neurosci.* 2020. 14: 10.
- Issa J.B., Radvansky B.A., Xuan F., Dombeck D.A.* Lateral entorhinal cortex subpopulations represent experiential epochs surrounding reward. *Nat. Neurosci.* 2024. 27(3): 536–546.
- Jarzewski P., Hay Y.A., Grewe B.F., Paulsen O.* Different encoding of reward location in dorsal and intermediate hippocampus. *Curr. Biol.* 2022. 32(4): 834–841.e5.

- Jeffery K.J. Place cells, grid cells, attractors, and remapping. *Neural Plast.* 2011. 2011: 182602.
- Jin S.W., Lee I. Differential encoding of place value between the dorsal and intermediate hippocampus. *Curr. Biol.* 2021. 31(14): 3053–3072.e5.
- Jones B.F., Witter M.P. Cingulate cortex projections to the parahippocampal region and hippocampal formation in the rat. *Hippocampus*. 2007. 17(10): 957–976.
- Kamondi A., Acsády L., Wang X.J., Buzsáki G. Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: Activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*. 1998. 8(3): 244–261.
- Kazanovich Y., Mysyn I.E. How Animals Find Their Way in Space. *Experiments and Modeling. Math. Biol. Bioinforma.* 2018. 13: 29.
- Keinath A.T., Wang M.E., Wann E.G., Yuan R.K., Dudman J.T., Muzzio I.A. Precise spatial coding is preserved along the longitudinal hippocampal axis. *Hippocampus*. 2014. 24(12): 1533–1548.
- Kesner R.P., Rolls E.T. A computational theory of hippocampal function, and tests of the theory: New developments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. 48: 92–147.
- Kjelstrup K.B., Solstad T., Brun V.H., Hafting T., Leutgeb S., Witter M.P., Moser E.I., Moser M.B. Finite Scale of Spatial Representation in the Hippocampus. *Science*. 2008. 321(5885): 140–143.
- Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D.B., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature*. 2003. 421(6925): 844–848.
- Kohara K., Pignatelli M., Rivest A.J., Jung H.Y., Kitamura T., Suh J., Frank D., Kajikawa K., Mise N., Obata Y., Wickersham I.R., Tonegawa S. Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat. Neurosci.* 2014. 17(2): 269–279.
- Korotkova T., Fuchs E.C., Ponomarenko A., von Engelhardt J., Monyer H. NMDA Receptor Ablation on Parvalbumin-positive Interneurons Impairs Hippocampal Synchrony, Spatial Representations, and Working Memory. *Neuron*. 2010. 68(3): 557–569.
- Kwon O., Feng L., Druckmann S., Kim J. Schaffer Collateral Inputs to CA1 Excitatory and Inhibitory Neurons Follow Different Connectivity Rules. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2018. 38 (22): 5140–5152.
- LaChance P.A., Todd T.P., Taube J.S. A Sense of Space in Postrhinal Cortex. *Nat. Science*. 2019. 365 (6449).
- Lasztóczy B., Klausberger T. Hippocampal Place Cells Couple to Three Different Gamma Oscillations during Place Field Traversal. *Neuron*. 2016. 91 (1): 34–40.
- Lee S.H., Marchionni I., Bezaire M., Varga C., Danielson N., Lovett-Barron M., Losonczy A., Soltesz I. Parvalbumin-positive basket cells differentiate among hippocampal pyramidal cells. *Neuron*. 2014. 82 (5): 1129–1144.
- Leutgeb J.K., Leutgeb S., Moser M.B., Moser E.I. Pattern Separation in the Dentate Gyrus and CA3 of the Hippocampus. *Science*. 2007. 315 (5814): 961–966.
- Li Y., Xu J., Liu Y., Zhu J., Liu N., Zeng W., Huang N., Rasch M.J., Jiang H., Gu X., Li X., Luo M., Li C., Teng J., Chen J., Zeng S., Lin L., Zhang X. A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (4): 559–570.
- Long L.L., Bunce J.G., Chrobak J.J. Theta variation and spatiotemporal scaling along the septotemporal axis of the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9.
- Loureiro M., Lecourtier L., Engeln M., Lopez J., Cosquer B., Geiger K., Kelche C., Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A. The ventral hippocampus is necessary for expressing a spatial memory. *Brain Struct. Funct.* 2012. 217 (1): 93–106.
- Lubenov E.V., Siapas A.G. Hippocampal theta oscillations are travelling waves. *Nature*. 2009. 459(7246): 534–539.
- Lyttle D., Gereke B., Lin K.K., Fellous J.M. Spatial scale and place field stability in a grid-to-place cell model of the dorsoventral axis of the hippocampus. *Hippocampus*. 2013. 23 (8): 729–744.
- Magee J.C. Dendritic Mechanisms of Phase Precession in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *J. Neurophysiol. American Physiological Society*. 2001. 86(1): 528–532.
- Maingret N., Girardeau G., Todorova R., Goutierre M., Zugaro M. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (77): 959–964.
- Malhotra S., Cross R.W.A., Van Der Meer M.A.A. Theta phase precession beyond the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 2012. 23(1).
- Malvache A., Reichinnek S., Villette V., Haimerl C., Cosart R. Awake hippocampal reactivations project onto orthogonal neuronal assemblies. *Science*. 2016. 353 (6305): 1280–1283.
- Manns J.R., Zilli E.A., Ong K.C., Hasselmo M.E., Eichenbaum H. Hippocampal CA1 spiking during encoding and retrieval: Relation to theta phase. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. 87 (1): 9–20.
- Marr D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1971. 262 (841): 23–81.
- Masurkar A.V., Srinivas K.V., Brann D.H., Warren R., Lowes D.C., Siegelbaum S.A. Medial and Lateral Entorhinal Cortex Differentially Excite Deep versus Superficial CA1 Pyramidal Neurons. *Cell Rep.* 2017. 18 (1): 148–160.
- Masurkar A.V., Tian C., Warren R., Reyes I., Lowes D.C., Brann D.H., Siegelbaum S.A. Postsynaptic integrative properties of dorsal CA1 pyramidal neuron subpopulations. *J. Neurophysiol.* 2020. 123(3): 980–992.
- Maurer A.P., Vanrhoads S.R., Sutherland G.R., Lipa P., McNaughton B.L. Self-motion and the origin of differential spatial scaling along the septo-temporal axis of the hippocampus. *Hippocampus*. 2005. 15 (7): 841–852.
- Meer M.A.A., Redish A.D. Theta Phase Precession in Rat Ventral Striatum Links Place and Reward Information. *J. Neurosci.* 2011. 31 (8): 2843–2854.
- Mehta M.R., Barnes C.A., McNaughton B.L. Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997. 94 (16): 8918–8921.

- Mehta M.R., Quirk M.C., Wilson M.A. Experience-Dependent Asymmetric Shape of Hippocampal Receptive Fields. *Neuron*. 2000. 25 (3): 707–715.
- Middleton S.J., McHugh T.J. Silencing CA3 disrupts temporal coding in the CA1 ensemble. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (7): 945–951.
- Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Buzsáki G. Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. *Nat. Neurosci.* 2011. 14 (9): 1174–1181.
- Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Teeters J., Sirota A., Buzsáki G. Neurosharing: large-scale data sets (spike, LFP) recorded from the hippocampal-entorhinal system in behaving rats. 2014. 3.
- Mizuseki K., Royer S., Diba K., Buzsáki G. Activity Dynamics and Behavioral Correlates of CA3 and CA1 Hippocampal Pyramidal Neurons. *Hippocampus*. 2012. 22 (8): 1659–1680.
- Mizuseki K., Sirota A., Pastalkova E., Buzsáki G. Theta Oscillations Provide Temporal Windows for Local Circuit Computation in the Entorhinal-Hippocampal Loop. *Neuron*. 2009. 64 (2): 267–280.
- Moser M.B., Rowland D.C., Moser E.I. Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. 7(2).
- Murray A.J., Sauer J.F., Riedel G., McClure C., Ansel L., Cheyne L., Bartos M., Wisden W., Wulff P. Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat. Neurosci.* 2011. 14 (3): 297–299.
- 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.
- Mysin I., Shubina L. Hippocampal non-theta state: The “Janus face” of information processing. *Front. Neural Circuits*. 2023. 17.
- Nasrallah K., Therreau L., Robert V., Huang A.J.Y., McHugh T.J., Piskorowski R.A., Chevalleyre V. Routing Hippocampal Information Flow through Parvalbumin Interneuron Plasticity in Area CA2. *Cell Rep.* 2019. 27 (1): 86–98.
- Navas-Olive A., Valero M., Jurado-Parras T., de Salas-Quiroga A., Averkin R.G., Gambino G., Cid E., de la Prida L.M. Multimodal determinants of phase-locked dynamics across deep-superficial hippocampal sublayers during theta oscillations. *Nat. Commun.* 2020. 11.
- Newman E.L., Climer J.R., Hasselmo M.E. Grid cell spatial tuning reduced following systemic muscarinic receptor blockade. *Hippocampus*. 2014. 24 (6): 643–655.
- Numan R. A Prefrontal-Hippocampal Comparator for Goal-Directed Behavior: The Intentional Self and Episodic Memory. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. 9.
- O’Keefe J., Recce M.L. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*. 1993. 3 (3): 317–330.
- Oliva A., Fernández-Ruiz A., Buzsáki G., Berényi A. Spatial coding and physiological properties of hippocampal neurons in the Cornu Ammonis subregions. *Hippocampus*. 2016. 26 (12): 1593–1607.
- O’Mara S. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J. Anat.* 2005. 207 (3): 271–282.
- Patel J., Fujisawa S., Berényi A., Royer S., Buzsáki G. Traveling Theta Waves along the Entire Septotemporal Axis of the Hippocampus. *Neuron*. 2012. 75 (3): 410–417.
- Pavlidis C., Donishi T., Ribeiro S., Mello C.V., Blanco W., Ogawa S. Hippocampal functional organization: A microstructure of the place cell network encoding space. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. 161: 122–134.
- 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 (7): 919–926.
- Pfeiffer B.E. The content of hippocampal “replay”. *Hippocampus*. 2020. 30(1): 6–18.
- Pfeiffer B.E., Foster D.J. Autoassociative dynamics in the generation of sequences of hippocampal place cells. *Science*. 2015. 349 (6244): 180–183.
- del Pino I., Brotons-Mas J.R., Marques-Smith A., Marighetto A., Frick A., Marín O., Rico B. Abnormal wiring of CCK+ basket cells disrupts spatial information coding. *Nat. Neurosci.* 2017. 20(66): 784–792.
- Poucet B., Thinus-Blanc C., Muller R.U. Place cells in the ventral hippocampus of rats. *Neuroreport*. 1994. 5(16): 2045–2048.
- Poulter S., Hartley T., Lever C. The Neurobiology of Mammalian Navigation. *Curr. Biol.* 2018. 28(17): R1023–R1042.
- Quiroga R.Q., Reddy L., Kreiman G., Koch C., Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*. 2005. 435(7045): 1102–1107.
- Rolls E. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2013. 7.
- Royer S., Sirota A., Patel J., Buzsáki G. Distinct Representations and Theta Dynamics in Dorsal and Ventral Hippocampus. *J. Neurosci. Society for Neuroscience*. 2010. 30 (5): 1777–1787.
- Royer S., Zemelman B.V., Losonczy A., Kim J., Chance F., Magee J.C., Buzsáki G. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nat. Neurosci.* 2012. 15(5): 769–775.
- Sanders H., Rennó-Costa C., Idiart M., Lisman J. Grid Cells and Place Cells: An Integrated View of their Navigational and Memory Function. *Trends Neurosci.* 2015. 38 (12): 763–775.
- Schlesinger M.I., Boubil B.L., Hales J.B., Leutgeb J.K., Leutgeb S. Hippocampal Global Remapping Can Occur without Input from the Medial Entorhinal Cortex. *Cell Rep.* 2018. 22 (12): 3152–3159.
- Schomburg E.W., Fernández-Ruiz A., Mizuseki K., Berényi A., Anastassiou C.A., Koch C., Buzsáki G. Theta Phase Segregation of Input-Specific Gamma Patterns in Entorhinal-Hippocampal Networks. *Neuron*. 2014. 84 (2): 470–485.
- Sclendorovich P., Llofriu M., Fellous J.M., Weitzenfeld A. A computational model for spatial cognition combining dorsal and ventral hippocampal place field maps:

- multiscale navigation. *Biol. Cybern.* 2020. 114 (2): 187–207.
- Sharif F., Tayebi B., Buzsáki G., Royer S., Fernandez-Ruiz A. Subcircuits of Deep and Superficial CA1 Place Cells Support Efficient Spatial Coding across Heterogeneous Environments. *Neuron*. 2021. 109 (2): 363–376.
- Shpokayte M., McKissick O., Guan X., Yuan B., Rahsepar B., Fernandez F.R., Ruesch E., Grella S.L., White J.A., Liu X.S., Ramirez S. Hippocampal cells segregate positive and negative engrams. *Commun. Biol.* 2022. 5 (1): 1–15.
- Si B., Romani S., Tsodyks M. Continuous Attractor Network Model for Conjunctive Position-by-Velocity Tuning of Grid Cells. *PLoS Comput. Biol.* 2014. 10 (4).
- Sirota A., Csicsvari J., Buhl D., Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003. 100 (4): 2065–2069.
- Skelin I., Zhang H., Zheng J., Ma S., Mander B.A., Kim McManus O., Vadera S., Knight R.T., McNaughton B.L., Lin J.J. Coupling between slow waves and sharp-wave ripples engages distributed neural activity during sleep in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2021. 118 (21): e2012075118.
- Soltesz I., Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2018. 21 (4): 484–493.
- Somogyi P., Katona L., Klausberger T., Lasztlóczy B., Viney T.J. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. *Phil Trans R Soc B.* 2014. 369 (1635): 20120518.
- Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9 (3): 206–221.
- Strange B.A., Witter M.P., Lein E.S., Moser E.I. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15 (10): 655–669.
- Sugar J., Moser M.B. Episodic memory: Neuronal codes for what, where, and when. *Hippocampus*. 2019. 29 (12): 1190–1205.
- Tingley D., Buzsáki G. Transformation of a Spatial Map across the Hippocampal-Lateral Septal Circuit. *Neuron*. 2018. 98 (6): 1229–1242.e5.
- Todorova R., Zugaro M. Hippocampal ripples as a mode of communication with cortical and subcortical areas. *Hippocampus*. 2020. 30 (1): 39–49.
- Tsao A., Moser M.B., Moser E.I. Traces of Experience in the Lateral Entorhinal Cortex. *Curr. Biol. Elsevier*. 2013. 23(5): 399–405.
- Turi G.F., Li W.K., Chavlis S., Pandi I., O'Hare J., Priestley J.B., Grosmark A.D., Liao Z., Ladow M., Zhang J.F., Zemelman B.V., Poirazi P., Losonczy A. Vasoactive Intestinal Polypeptide-Expressing Interneurons in the Hippocampus Support Goal-Oriented Spatial Learning. *Neuron*. 2019. 101 (6): 1150–1165.
- Valero M., Cid E., Averkin R.G., Aguilar J., Sanchez-Aguilera A., Viney T.J., Gomez-Dominguez D., Bellistri E., de la Prida L.M. Determinants of different deep and superficial CA1 pyramidal cell dynamics during sharp-wave ripples. *Nat. Neurosci.* 2015. 18 (9): 1281–1290.
- Valero M., de la Prida L.M. The hippocampus in depth: a sublayer-specific perspective of entorhinal-hippocampal function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. 52: 107–114.
- Valero M., Zutshi I., Yoon E., Buzsáki G. Probing subthreshold dynamics of hippocampal neurons by pulsed optogenetics. *Science*. 2022. 375 (6580): 570–574.
- Vanderwolf C.H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969. 26 (4): 407–418.
- Vandyshev G., Mysyn I. Homogeneous inhibition is optimal for the phase precession of place cells in the CA1 field. *J. Comput. Neurosci.* 2023. 51: 389–403.
- Vinogradova O. Hippocampus as comparator: Role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*. 2001. 11 (5): 578–598.
- Wang C., Chen X., Lee H., Deshmukh S.S., Yoganarasimha D., Savelli F., Knierim J.J. Egocentric Coding of External Items in the Lateral Entorhinal Cortex. *Science*. 2018. 362 (6417): 945–949.
- Wilber A.A., Clark B.J., Forster T.C., Tatsuno M., McNaughton B.L. Interaction of Egocentric and World-Centered Reference Frames in the Rat Posterior Parietal Cortex. *J. Neurosci.* 2014. 34 (16): 5431–5446.
- Wills T.J., Cacucci F. The development of the hippocampal neural representation of space. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. 24: 111–119.
- Willshaw D.J., Buckingham J.T. An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1990. 329(1253): 205–215.
- Wilson M., McNaughton B. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*. 1993. 261 (5124): 1055–1058.
- Witter M.P., Doan T.P., Jacobsen B., Nilssen E.S., Ohara S. Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Front. Syst. Neurosci.* 2017. 11.
- Witter M.P., Wouterlood F.G., Naber P.A., Van Haften T. Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. 911 (1): 1–24.
- Wu C.T., Haggerty D., Kemere C., Ji D. Hippocampal awake replay in fear memory retrieval. *Nat. Neurosci.* 2017. 20 (4): 571–580.
- Yang X., Wan R., Liu Z., Feng S., Yang J., Jing N., Tang K. The differentiation and integration of the hippocampal dorsoventral axis are controlled by two nuclear receptor genes. *eLife*. 2023. 12: RP86940.
- Young C.K., McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats. *Cereb. Cortex N. Y.* 2009. 19 (1): 24–40.
- Zhang H., Jacobs J. Traveling Theta Waves in the Human Hippocampus. *J. Neurosci.* 2015. 35 (36): 12477–12487.

- Zhang X., Cao Q., Gao K., Chen C., Cheng S., Li A., Zhou Y., Liu R., Hao J., Kropff E., Miao C. Multiplexed representation of others in the hippocampal CA1 subfield of female mice. *Nat. Commun.* 2024. 15: 3702.
- Zutshi I., Valero M., Fernández-Ruiz A., Buzsáki G. Extrinsic control and intrinsic computation in the hippocampal CA1 circuit. *Neuron*. 2022. 110 (4): 658–673.e5.

REPRESENTATION OF SPATIAL INFORMATION IN THE CA1 FIELD

I. E. Mysin^{a, #}, A. O. Vasilev^a, S. V. Dubrovin^b, S. N. Skorokhod^c

^a*Laboratory of the Systemic Organization of Neurons, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

^b*Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia*

^c*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

[#]*e-mail: imysin@mail.ru*

Information in the brain is encoded by large populations of neurons – neural ensembles. The place cells in the hippocampal CA1 field have become an experimental model for the study of neural ensembles of the brain due to the convenience of research. This review is devoted to the latest studies of place cells in the CA1 field. We consider the principles of encoding space by place cells, mechanisms for controlling the activity of place cells, anatomical and physiological features of place cells in different parts of the CA1 field. Key points: 1. There are rate and phase coding; 2. Dense local connections between pyramidal neurons can provide information processing; 3. Interneurons are involved in the formation of both the rate and phase code of place cells; 4. Pyramidal neurons are anatomically and functionally divided into deep and superficial; 5. Along the dorsoventral axis, the spatial and non-spatial component of information is generalized. The CA1 field has extensive capabilities for signal processing and can implement a computationally complex operation in the cognitive processes of the brain.

Keywords: place cells, neural ensembles, phase precession, interneurons, spatial memory, theta rhythm

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;

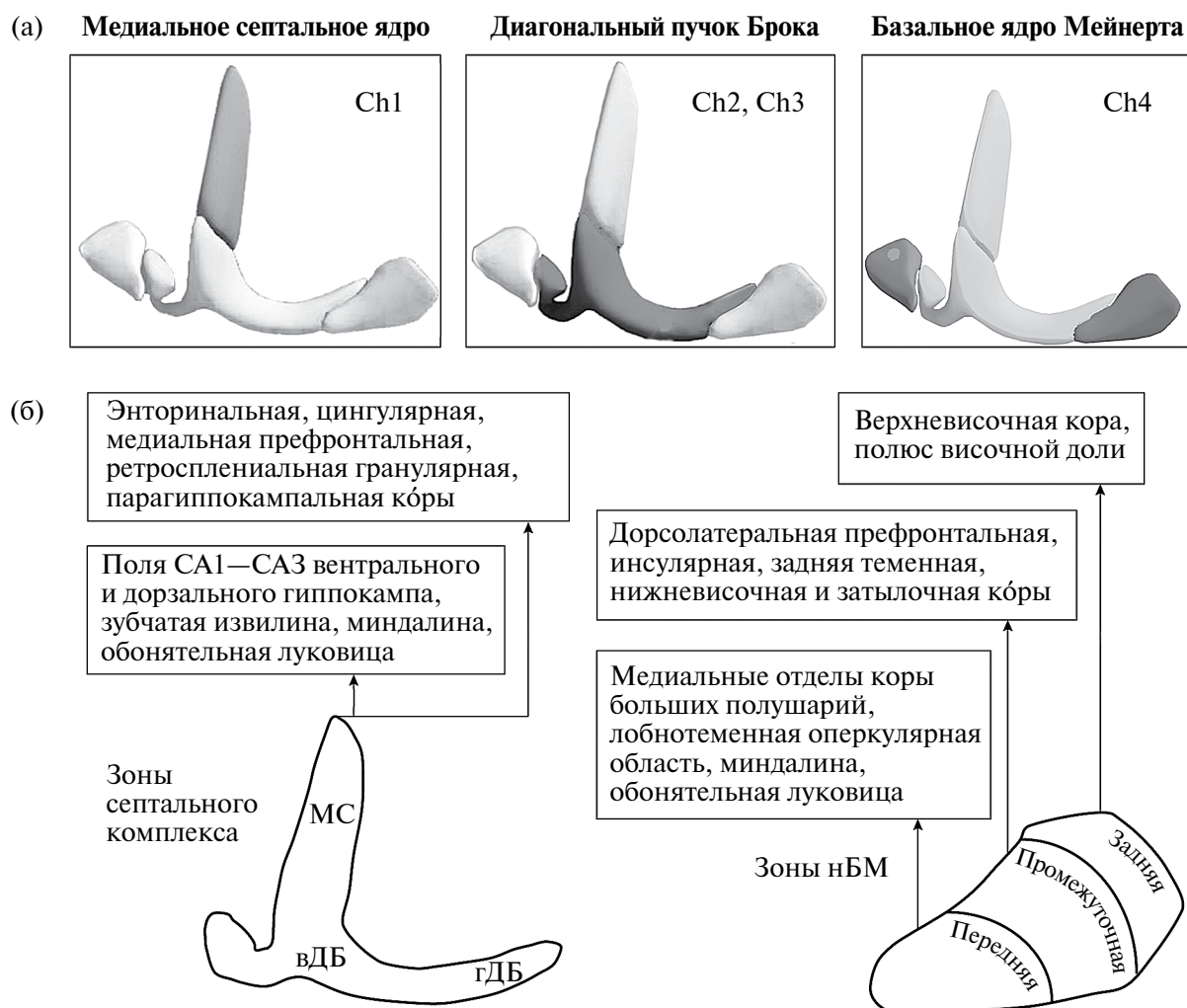


Рис. 1. (а) — схема, представляющая 3D-визуализацию БМ (МС-ДБ и нБМ). Слева направо: холинергическая группа Ch1 (медиальное септальное ядро, обозначено темным цветом); группы Ch2 и Ch3 (ядра вертикального и горизонтального пучка Брока, обозначены темным цветом); группа Ch4 (базальное ядро Мейнерта, обозначено 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

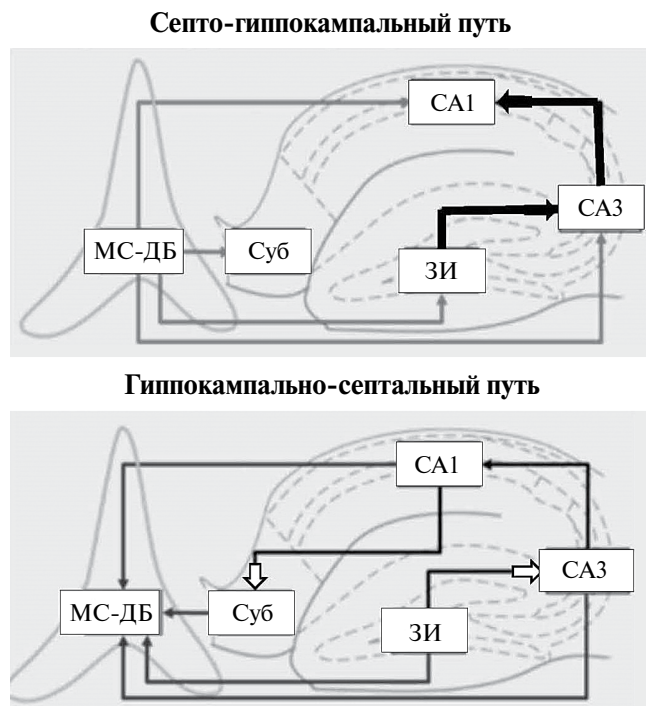


Рис. 2. Связи МС-ДБ с гиппокампальной формацией. Вверху — эфферентные пути МС-ДБ (септо-гиппокампальный путь); серые стрелки обозначают прямые пути от гиппокампальной формации к МС-ДБ; черные стрелки — не прямые пути. Внизу — афферентные пути МС-ДБ (гиппокампально-септальный путь); черные стрелки обозначают 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 каскаде 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, Leranth, 1985; Freund and Antal 1988; Vinogradova, 1995; Sotly 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

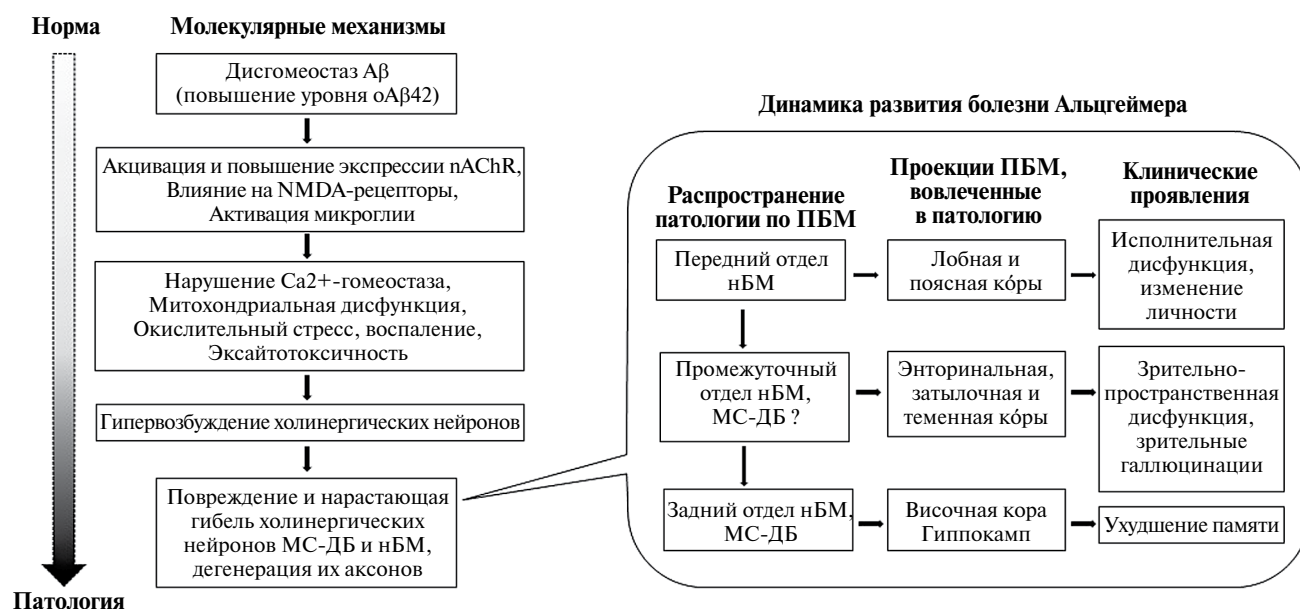


Рис. 3. Схематическое представление предполагаемых молекулярных механизмов возникновения БА, а также динамики ее развития и возможных клинических проявлений, исходя из имеющихся литературных данных. Пояснения в тексте.

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

- Бразжник 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.
- Бразжник 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., Lleo 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 Abeta1-42 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., Düzgel 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

УДК 616.009

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ СОСТОЯНИИ

© 2024 г. М. В. Кондашевская*, К. А. Артемьева, В. В. Алексанкина

Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

*e-mail: actual_probl@mail.ru

Поступила в редакцию 26.02.2024 г.

После доработки 28.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это тяжелый, инвалидизирующий синдром, который индуцируется экстремальным негативным воздействием на психику людей. Симптомы заболевания чаще всего проявляются не у всей популяции стрессированных и не сразу, а через некоторый неопределенный период времени. Заболевание обусловлено центральными генетическими, эпигенетическими и нейробиологическими детерминантами, интегрированными в основу социального и природно-антропогенного контекста. Установлено одновременное развитие патологической реакции со стороны гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, симпатoadреналовой и иммунной систем. Рассмотрено состояние основных биогенных и аминокислотных нейромедиаторов ЦНС при ПТСР. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на таких пептидных гормонах, как нейротрофический фактор головного мозга, нейропептид Y и лептин, которые могут быть использованы для диагностики и лечения ПТСР. Анализ литературы позволил сделать вывод, что об особенностях стрессоустойчивости людей и животных известно пока очень мало.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, устойчивость к стрессу, мозг, нейромедиаторы, пептидные гормоны, генетика, эпигенетика

DOI: 10.31857/S0044467724050032

ВВЕДЕНИЕ

Исследования влияния стрессорных воздействий чрезвычайной силы на людей и животных, изучение условий развития или неразвития такого заболевания, как ПТСР, у индивидов (особей) одной и той же популяции, подвергавшихся одинаковым экстремальным воздействиям, осуществляли психиатры, клиницисты и экспериментаторы на протяжении более 100 лет. Нервно-психические заболевания, связанные со стрессом, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), влекут за собой существенные социально-экономические и личностные последствия. Единичные или повторяющиеся стрессорные эпизоды, связанные с угрозой для жизни, оказывают экстремальное негативное воздействие на психику индивида, обуславливая ощущение беспомощности. Впоследствии развивается связанное со стрессом расстройство психического здоровья, которое определяет патологические изменения физиологических, поведенческих и психологических реакций. При ПТСР часто

наблюдаются следующие симптомы: повышенное возбуждение, тревога, депрессия, повторяющиеся и навязчивые воспоминания или кошмары, связанные с травматическим событием, избегающее поведение (American Psychiatric Association, 2013). Патологическое выражение страха и нарушение угашения страха являются отличительными признаками ПТСР и основной причиной его устойчивости к лечению. Для ПТСР характерно проявление симптомов не сразу, а через некоторый неопределенный по времени период (Бонкало, 2023). Временной интервал сразу после травматических событий предоставляет врачам уникальную возможность для профилактических вмешательств против потенциально вредных изменений в функциях мозга, которые индуцируют развитие ПТСР.

Наиболее часто ПТСР рассматривается как психотравмирующее последствие пребывания в боевой обстановке. Не менее актуальными пусковыми инцидентами являются стихийные, техногенные и социально-экономические катастрофы (Yehuda et al., 2015). К этому списку также следует добавить

пандемию 2019–2022 гг., вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2, характеризующимся высоким уровнем контагиозности и смертности от заболевания, названного COVID-19 (d'Ettorre et al., 2021). Следует отметить, что даже известие о том, что близкий друг или член семьи подвергся угрозе смерти, может привести к развитию ПТСР. Распространенность ПТСР, по разным источникам, составляет от 6.1 до 25.6% и выше от травмированного населения (Лапшин и др., 2023; Isaacson, 2020). В среднем ПТСР развивается менее чем у 10% людей, подвергшихся экстремальному стрессу, но после насильственных действий частота ПТСР составляет от 20% до 50%. Среди беженцев частота ПТСР колеблется от 4 до 86%, причем более высокие показатели связаны с тяжестью воздействия травмы (Bogic et al., 2015). Хорошо известно, что женщины менее устойчивы к стрессу, чем мужчины, в соотношении приблизительно 2:1. Среди факторов, связанных с полом, наиболее часто упоминаются тестостерон, эстрадиол и прогестерон. Полученные данные свидетельствуют о том, что половые различия могут влиять многообразными способами на механизмы патогенеза ПТСР, включая гендерные роли, генетическую предрасположенность и гормональные влияния. Эти факторы в совокупности повышают риск развития ПТСР у женщин.

На данный момент статистика свидетельствует об увеличении распространения ПТСР, что объясняется ростом числа неблагоприятных факторов, а также высокой степенью информатизации современного общества (Найденова, Пономарев, 2016; Шматова, 2019). В последние годы растет осведомленность о ПТСР, отчасти из-за терроризма, военных действий, стихийных бедствий, связанных с изменением климата, глобального кризиса беженцев и роста насилия в перенаселенных городских районах. Несмотря на большое число исследований, посвященных этому заболеванию, до настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов патогенеза ПТСР. Возможно, поэтому пока еще отсутствуют надежные эффективные и доступные методы лечения этого заболевания.

Особое внимание исследователей к ПТСР объясняется тем, что это практически единственное стрессорное заболевание с однозначной этиологией — для развития заболевания необходимым условием является наличие существенного травматического события. В связи с этим ПТСР может служить идеальной моделью для разграничения между предрасполагающими факторами уязвимости/устойчивости и реакцией на провоцирующее травматическое воздействие (Лапшин и др., 2023). Решение вопросов в отношении нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов устойчивости к стрессу и изучение механизмов патогенеза ПТСР у человека чаще всего либо сложно либо невозможно по этическим причинам. В связи

с этим достаточно давно исследователи начали разрабатывать и применять валидные модели ПТСР на животных. Для изучения патогенеза ПТСР и причин, объясняющих индивидуальные различия в реакции на травму, — устойчивость и неустойчивость индивидов (особей) к одному и тому же стрессорному фактору, — уже разработаны валидные животные модели (Richter — Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021). Перед специалистами остро стоит проблема выделения факторов риска, предикторов, диагностических признаков и терапевтических мишеней развития, а также неразвития ПТСР (d'Ettorre et al., 2021). Успехи в этих областях позволят разработать эффективные лекарственные препараты.

Цель настоящего обзора — представить новую информацию о текущем состоянии исследований основных нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов резистентности/сенситивности к стрессу, сосредоточив внимание на литературе, имеющей отношение преимущественно к посттравматическому стрессовому расстройству.

Основные факторы, способствующие развитию ПТСР

В настоящее время факторы риска развития ПТСР подразделяют на 4 категории (Посттравматическое стрессовое расстройство, 2015):

1) *Социально-средовые факторы.* К этой группе могут быть отнесены все те факторы, которые являются результатом влияния среды и социума. Одним из первых выделенных факторов риска развития ПТСР является значительность стрессора. По имеющимся данным, чем драматичнее травматический опыт, тем выше риск развития ПТСР.

2) *Индивидуально-психологические.* Высокий уровень личностной тревожности, наличие зависимостей (наркомания, токсикомания), отсутствие чувства контроля и восприятие изменений как необратимых способствуют развитию ПТСР.

3) *Биологические факторы.* В ряде исследований было показано влияние генетических факторов на формирование ПТСР. В работах некоторых авторов показано, что 30% всех симптомов ПТСР имеют генетическую основу. Наличие психопатологий в семейном анамнезе увеличивает вероятность развития ПТСР (Alameda et al., 2022; Kuznetsov et al., 2023.).

4) *Психодинамические.* Экстраверсия связана с более низкой вероятностью развития ПТСР. Так, отмечается, что среди ветеранов Второй мировой войны, войны в Корее, страдающих ПТСР, преобладали интроверты (Посттравматическое стрессовое расстройство, 2015).

На протяжении многих лет с устойчивостью связывают несколько факторов, включая сильную

сеть социальной поддержки, а также внутренние поведенческие черты, например оптимизм (Bryant et al., 2017; McCaslin et al., 2019). Индивидуальные стратегии преодоления, такие как активные реакции совладания — преднамеренные усилия субъекта, направленные на минимизацию физического, психологического или социального вреда от стрессора, — более присущи устойчивым индивидам (особям). Пассивное совладание, напротив, включает такие механизмы, как избегание или беспомощность, бездеятельность. Считается, что такая тактика связана с повышенной уязвимостью к стрессу (Camprodónico et al., 2021; Wood, Bhatnagar, 2014). Генетическая и моральная предрасположенность могут служить причиной развития ПТСР и влияют на течение заболевания, однако они не могут быть определяющими факторами. Например, послевоенные жизненные траектории ветеранов с диагнозом ПТСР, возможно, действительно сильно зависят от того, кто их родители, но скорее в социальном плане, чем в биологическом/генетическом. Еще российский психиатр П.Б. Ганнушкин (1933) пришел к заключению, что «травма может быть настолько длительна и интенсивна, что любая сила личности окажется недостаточной» (Ганнушкин, 1933). Кроме того, в течение жизни функциональное состояние организма меняется, в связи с этим другой российский психиатр — В.П. Осипов утверждал: «Неправильно считать, что нарушения психической деятельности могут возникать только у лиц, наследственно отягощенных и психопатических, они могут возникать на основе приобретенной ослабленной сопротивляемости организма, например, вследствие предшествующих инфекций и интоксикаций, истощения, переутомления, угнетающих моральных влияний, а также сильных потрясений эмоционально-аффективного и физического свойства» (Осипов, 1923).

Как и для многих других заболеваний, для формирования ПТСР воздействие тяжелой психотравмы/травмы необходимо, но недостаточно, так как ПТСР возникает неслучайно: условия возможности проявления заболевания устанавливаются нейробиологическими, психологическими, генетическими и эпигенетическими детерминантами, интегрированными в основу социального и природно-антропогенного контекста. В работе иранских исследователей из 63 генов, образующих основной компонент связи с неустойчивостью к ПТСР, было определено 12 важнейших генов: *POMC*, *BDNF*, *FOS*, *NR3C1*, *CRH*, *IL6*, *NPS*, *HTR1A*, *NPY*, *CREB1*, *CRHR1*, *TAC1*, — участвующих в регуляции патологической реакции на стресс кортикостерона, психоэмоциональных проявлений, ассоциативного обучения и др. (Okhovatian et al., 2018). В более современном обзоре А.Г. Фаустовой и соавт. (2022) достаточно подробно рассмотрены эпигенетические и геномные механизмы патогенеза ПТСР (Фаустова, Юров, 2022).

Что касается устойчивости к стрессу, то в недавнем исследовании Z.S. Lorsch и соавт. (2019) в геномном модуле префронтальной коры (prefrontal cortex, PFC) был идентифицирован ключевой консервативный ген *Zfp189*, функция которого заключается в регуляции генов, связанных с социальным поведением и иммунитетом. Было установлено, что сверхэкспрессия *Zfp189* в PFC способствует формированию устойчивости к стрессу. Авторы сообщили, что фактор транскрипции (CREB), способный увеличивать или снижать транскрипцию генов посредством связывания с определенными последовательностями ДНК, называемыми «элементами ответа цАМФ», был самым предсказуемым регулятором генов устойчивости в рамках этого модуля (Lorsch et al., 2019).

Исследования транскрипции показали, что стрессор индуцирует специфические для региона мозга изменения экспрессии микроРНК (miRNAs) (Torres-Berrio et al., 2017). В качестве примера функции miRNAs F. Higuchi и соавт. (2016) показали, что сверхэкспрессия miR-124 (небольшая эндогенная некодирующая РНК), которая посттранскрипционно подавляет в нейронах гиппокампа экспрессию генов, в конечном итоге обуславливает устойчивость к стрессу (Higuchi et al., 2016).

Еще одним регулятором транскрипции является метилирование остатков цитозина, которое оказывает влияние на структурные характеристики ДНК. Это проявляется в облегчении перехода метилированных участков ДНК из В-формы в Z-форму, увеличении шага спирали ДНК и изменении кинетики образования крестообразных структур. Метильная группа 5-мС, расположенная на поверхности большой бороздки ДНК, находящейся в В-форме, увеличивает ее гидрофобность, что в ряде случаев является решающим фактором при взаимодействии белков с соответствующими участками ДНК. Интересной мишенью, имеющей отношение к стрессоустойчивости, является ДНК-метилтрансфераза DNMT3a. По некоторым данным, экспрессия DNMT3a повышена у мышей, чувствительных к стрессу. Недавно было показано, что любые биохимические препятствия транспортировке ключевых ядерных белков, таких как DNMT3A, способны оказывать свое патогенное действие. Выдвинуто предположение, что дефекты в компонентах нуклеоцитоплазматического транспорта могут быть общей патомеханической причиной нейродегенеративных заболеваний (Fuks, 2005).

Эпигенетические механизмы биохимически кодируют индивидуальный опыт и воздействие окружающей среды в геномный ансамбль каждой клетки, модулируя экспрессию генов и, как следствие, активность функционирования и фенотип клеток. Менее 10 лет назад американским исследователям R. Yehuda и соавт. (2016 г.) удалось впервые продемонстрировать на людях связь родительской

травмы до зачатия с эпигенетическими изменениями у потомства, что дает потенциальное представление о том, насколько тяжелая психофизиологическая травма может оказывать влияние на поколения. Исследователи показали, что Холокост оказал влияние на метилирование белка, кодируемого геном *FKBP5*, играющего важную роль в процессах регуляции активности иммунной системы. Изменения белка *FKBP5* наблюдались как у подвергшихся геноциду родителей, так и у их потомства (Yehuda et al., 2016). Таким образом, эпигеном обеспечивает геному постоянную регулируемую обратную связь от сигналов окружающей среды и служит связующим звеном между ранее существовавшими факторами и реакцией на травму (Фаустова, Юров, 2022; Yehuda et al., 2016).

В настоящее время появляется все больше клинических и доклинических данных о том, что микробиота кишечника может влиять на неврологические, электрофизиологические, иммунные и эпигенетические процессы устойчивости к стрессу. Например, было продемонстрировано, что при трансплантации фекальной микробиоты от людей, больных депрессивным расстройством, здоровым мышам, лишенным микробов, у животных-реципиентов наблюдалось депрессивноподобное поведение (Zheng et al., 2016). В исследованиях на людях с депрессивным расстройством, часто выступающим коморбидным заболеванием ПТСР, обнаружено нарушение состава кишечной микробиоты, корректирование которого пробиотиками способствовало улучшению состояния. Модификации гистонов и метилирование ДНК с участием таких ферментов, как ацетилаза и метилаза, являются двумя основными эпигенетическими маркерами, участвующими в расстройствах, связанных со стрессом (Wang et al., 2023).

Таким образом, новые данные свидетельствуют о влиянии микробиоты кишечника через нейробиологические и эпигенетические механизмы на развитие устойчивости или неустойчивости к стрессу. Дальнейшие достижения в молекулярных методах и технологиях редактирования генов позволят точно манипулировать транскрипционными факторами, или эпигенетическими механизмами устойчивости.

Животные модели для изучения посттравматического стрессового расстройства

ПТСР в настоящее время признано серьезной проблемой для здоровья, однако пока не существует эффективных средств лечения этого расстройства. Одним из основных научных инструментов, используемых для детального исследования физиологических и нейронных механизмов, лежащих в основе ПТСР, а также для разработки лекарственных препаратов и методов лечения является моделирование заболеваний человека на животных.

В связи с тем, что для развития ПТСР однозначно определен пусковой механизм — возникновение стрессора чрезвычайной силы, являющегося причиной формирования психофизиологической травмы, все модели связаны с нанесением травмы. Несмотря на исходную четкость задачи для создания модели, не совсем ясны конечные требования к результатам, получаемым на животных. Это объясняется тем, что диагностика ПТСР у людей основана на поведенческих симптомах и самоотчетах, без каких-либо объективных параметров. При этом многие симптомы в значительной степени совпадают с другими расстройствами, включая расстройства настроения, тревожные расстройства и даже злоупотребление алкоголем и наркотиками. Еще одним «камнем преткновения» являются подходы к валидации модели ПТСР, поскольку нейронные механизмы, лежащие в основе ПТСР, фактически пока неизвестны и, следовательно, невозможно проверить модель, полагаясь на конструктивную валидность. Это невозможно осуществить даже путем применения фармакологической валидации, поскольку надежного фармакологического лечения ПТСР не существует, а доступные методы лечения имеют низкую эффективность (Richter-Levin et al., 2019). На сегодняшний день единственное, что хорошо документировано при ПТСР, — это гипоактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси, связанная с гиперчувствительностью глюкокортикоидных рецепторов, дисфункцией надпочечников, индуцирующей снижение уровня кортизола в периферической крови у людей и кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Seckl, 2011; Zoladz et al., 2021; Кондашевская и др., 2021). Кроме того, показано, что полиморфизм в генах, участвующих в регуляции активности ГГА-оси, в значительной степени связан с ПТСР (Castro-Vale et al., 2016).

Первое, что необходимо учитывать при создании или использовании уже разработанной животной модели, — подвергающиеся стрессу люди наделены различными генотипами. В связи с этим работа на линейных или генетически модифицированных животных оправдана только при выполнении лишь частной специфической задачи. Основопологающим принципом совпадения животной модели с ПТСР у человека является развитие симптомов через некоторый период времени, чаще всего через 1 месяц (American Psychiatric Association, 2013). В связи с этим многие исследователи сосредоточены на поведенческих, нейробиологических и физиологических изменениях, обнаруживаемых спустя определенный период времени после нанесения травмы. Скрытый период формирования заболевания, который у людей трудно или невозможно определить, является причиной того, что до сих пор остаются неизвестными ранние реакции на травму. Кроме того, должна быть

еще одна тождественность: не у всей популяции людей, подвергавшихся одинаковому стрессу, развивается ПТСР.

При рассмотрении вопроса о моделировании ПТСР следует решить, какие показатели возможно определить у животных. Для этого следует обратиться к клиническим проявлениям ПТСР у человека. В 2013 г. Американская психиатрическая ассоциация пересмотрела диагностические критерии ПТСР в пятом издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013). Кратко перечислим включенные диагностические критерии:

А. Прямое или косвенное воздействие травматического события чрезвычайной значимости.

В. Навязчивые мысли.

С. Избегающее поведение.

Д. Негативные изменения в когнитивных функциях и настроении.

Е. Изменения возбуждения и реактивности.

Ф. Продолжительность симптомов более 1 месяца.

Г. Функциональное значение.

Н. Симптомы не связаны с приемом лекарств, психоактивных веществ, другим заболеванием.

Совершенно очевидно, что существует ряд симптомов, которые невозможно или трудно измерить у животных, например навязчивые мысли. Однако у лабораторных грызунов вполне реально измерить повышенную физиологическую реактивность после травматического напоминания о воздействии стрессора. Возможно также определить негативные изменения когнитивных способностей и мотивации, поведение избегания, социальный статус. Имеется достаточно валидизированных тестов для диагностирования раздражительности, агрессии, повышенной бдительности (тревожности), реакции испуга и параметров сна. Не следует забывать о пункте «F», гласящем о продолжительности симптомов. Конечно, 1 месяц для человека должен быть соотнесен с таковым для лабораторного грызуна. Важным оценочным признаком является критерий «G». Выявление характерных функциональных нарушений, связанных с симптомами ПТСР, которые могут быть измерены у лабораторных животных, будет иметь важное значение для обеспечения достоверности определения животного как явно пораженного данным расстройством. Многие модели в основном определяются типом травмы, наносимой животным (табл. 1).

В настоящее время из всего многообразия моделей ПТСР не определено ни одной животной модели, которая была бы более адекватной, чем другие. У разных моделей есть свои плюсы и минусы (Richter-Levin et al., 2019). В работе К.А. Тороповой и соавт. (2021) подробно изложены критерии оценки моделей ПТСР на животных,

охарактеризованы многие способы моделирования (Торопова и др., 2021). Однако перечислим несколько основных принципов, которые, по мнению авторов, имеют решающее значение и должны быть включены в разработку любой модели, чтобы повысить обоснованность применения модели и ее сходства с психопатологией человека:

1. Люди, подвергшиеся травме, имеют гетерогенный генетический фон, в связи с этим модели необходимо создавать на аутбредных популяциях животных со сходным гетерогенным генетическим фоном.

2. Для разработки моделей ПТСР следует использовать как самцов, так и самок, поскольку они различаются по чувствительности к стрессу и травмам.

3. У большей части популяции людей, подвергавшихся травме, ПТСР не развивается, что указывает на то, что травма будет формироваться только в случае взаимодействия с некоторыми дополнительными предшествующими факторами. Следовательно, необходимо учитывать добавление потенциальных факторов риска и изучение их вклада, независимо от того, какая модель травмы используется.

4. Выбрав методику моделирования, при которой психопатология развивается не у всех особей, подвергавшихся травмированию, крайне важно давать индивидуальную характеристику каждого животного, как устойчивого, так и не устойчивого к стрессу. Необходимо отметить, что для того, чтобы животное было определено как неустойчивое, его показатели должны отклоняться от установленной нормы по нескольким параметрам (например, по 4 из 6 или 5 из 8). С этой целью желательно стремиться тестировать животных с помощью методов, охватывающих несколько поведенческих особенностей.

5. Следует выбрать возраст животных, на которых должно быть произведено воздействие травмы, установить время тестирования после воздействия. Важно накапливать результаты, полученные на разных стадиях после воздействия стрессора, поскольку они, вероятно, представляют разные аспекты формирования ПТСР.

6. Целью использования моделей ПТСР на лабораторных грызунах должно быть выявление новых терапевтических мишеней. Современным подходом к решению этих проблем является нацеливание на молекулярные механизмы, вовлеченные в конкретные стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы ПТСР.

7. Не стоит сосредотачиваться на одном типе моделирования, так как у людей развитие ПТСР связано с заметно отличающимися типами травм. Таким образом, исследования, проводимые на разнообразных животных моделях, должны быть полезными для получения данных о многогранности расстройства.

Таблица 1. Наиболее разработанные модели ПТСР на животных (по Richter-Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021)
Table 1. The most developed animal models of PTSD (according to Richter-Levin et al., 2019; Toropova et al., 2021)

Модель	Общий протокол	Цель	Обоснование	Ссылка
Обусловливание страхом	Короткая серия воздействий тонального шока. Последующая реакция страха на тон, часто в форме реакции замирания, измеряется как показатель патологии	Моделирование сильной реакции страха при напоминании о первоначальной стрессорной травме	Долгосрочные поведенческие симптомы, связанные с воздействием значительного стрессора	Mahan, Ressler, 2012
Обучение страху – выработка выученной беспомощности на основе стресса	Используя электрошокер, вырабатывают неизбежную реакцию замирания, затем производят тестирование в условиях, когда животное может избежать электрокожного удара	Моделирование долгосрочных последствий травматического события	Животные, подвергнутые прежде неизбежному электрокожному шоку, оказываются неспособными освоить избегание в новой обстановке. Такое поведение принято считать проявлением нарушений аффективной сферы и эмоциональной тупости	Biltz et al., 2022
Кратковременное воздействие электрошокером	Короткий сеанс воздействия электрошокером (15 мин, 10х6сх1mA) с развитием долговременных поведенческих изменений в ответ на новые стимулы. Воздействие может иметь различную силу и длительность и быть нанесено от 1 до 5 раз, но, в отличие от выработки выученной беспомощности, все аверсивные процедуры совершаются в одну сессию	Моделирование неизбежного страха. Модель с применением напоминаний может быть использована для изучения predispositions различных животных к развитию ПТСР	Воздействие стрессора в неконтролируемых условиях. Предполагается длительное (несколько дней) изменение поведения (усиление тревожности)	Rasmussen et al., 2008
Воздействие хищника или его запаха	Непредсказуемое воздействие хищника (кошка, лиса, змея или их запаха)	Моделирование стрессовой ситуации, эволюционно закрепленной у грызунов. Разделение популяции на 2 фенотипа: устойчивых и неустойчивых к стрессору особей	Столкновение с хищником или его запахом считается высокозначимым этологическим стрессором и приводит к долговременным (до нескольких месяцев) изменениям в поведении животных. У части популяции проявляются признаки тревожности высокого уровня, эмоциональной тупости и нарушения социального поведения. В то же время 25% крыс не отличались по данным показателям от контроля	Cohen, Zohar, 2004

Окончание таблицы 1

Модель	Общий протокол	Цель	Обоснование	Ссылка
Однократный длительный стресс	Воздействие 2 ч иммобилизации, 20 мин принудительного плавания и паров эфира	Моделирование стойких симптомов, подобных ПТСР, за счет сочетания различных тяжелых стрессоров	Воздействие стрессора, выходящего за рамки естественного диапазона, активирует несколько стресс-реализующих цепей. У животных нарушается способность к пространственному обучению	Ferland-Beckham et al., 2021
Стресс при погружении в воду (утопление)	Принудительное погружение грызуна под воду на 45 с	Моделирование крайне травматичной и неизбежной ситуации	Воздействие утопления приводит к стойким симптомам, подобным ПТСР, которые возможно усиливать при последующем применении сигналов-напоминаний	Richter-Levin, 1998
Длительная иммобилизация	Помещение грызуна в узкий пенал или трубку на 2 ч	Моделирование травматичной и неизбежной ситуации	Длительная иммобилизация является высоко-стандартизированным и эффективным травматическим опытом с долгосрочными поведенческими и нейроэндокринными изменениями	Armario et al., 2008
Хронический стресс. Широко применяемый стресс социального поражения	Применение хронически повторяющихся стрессовых ситуаций социального поражения	Моделирование длительного воздействия стресса как фактора риска развития ПТСР. Возможно развитие сопутствующей патологии — депрессии	Стресс социального поражения является фактором риска развития ПТСР, приводит к формированию двух фенотипов: устойчивых и неустойчивых к стрессу	McGuire et al., 2010

8. Моделирование ПТСР на животных представляет собой сложную биоэтическую проблему, которую следует решать продуманным проведением экспериментов, стараясь максимально повысить вероятность получения существенно новых результатов.

Особенности стресс-реализующих систем организма животных и человека при ПТСР, их роль в развитии системного субклинического воспаления

В патофизиологических механизмах стресса любой силы и продолжительности фиксируется ключевая роль медиаторов активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, индуцирующей выброс глюкокортикоидов и симпатoadреналовой (СА) системы, обуславливающей выброс

адреналина и норадреналина при расстройствах, вызванных стрессом. При этом стрессоры дифференцированно влияют на ГГА- и СА-системы, а сила и результат реакции зависят от общего состояния гомеостаза организма: взаимодействия генов, состояния внутренней и окружающей среды, программирующих реакцию глюкокортикоидов, биогенных аминов и других биологически активных агентов (Sugama, Kakinuma, 2020).

Глюкокортикоидные гормоны (ГГ), как и во всех случаях стресса, играют важную роль в развитии ПТСР. Тем не менее, в то время как большинство разновидностей механизмов стресса приводит к гиперактивации ГГА-системы, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи, только при ПТСР формируется ее сенситизация. Еще в 2008 г. R. Yehuda и соавт. установили, что

при ПТСР наблюдается выраженная инактивация ГГА-системы, объясняющаяся развитием патологически быстро развивающейся отрицательной обратной связи в результате форсированного торможения выброса глюкокортикоидов — кортизола у людей или кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Bierer, 2008). Вслед за этим многие исследователи обнаружили, что более низкий уровень кортизола в остром периоде после травмы у людей является предиктором развития более тяжелых симптомов ПТСР (Dmytriv et al., 2023; Murray, Holton, 2024; Shanazz et al., 2023). В большинстве экспериментальных работ, выполненных к настоящему времени с использованием различных моделей ПТСР и разновидностей лабораторных грызунов, главным показателем развития ПТСР-подобного расстройства является снижение уровня кортикостерона в крови (Кондашевская и др., 2021; Murray, Holton, 2024; Seetharaman et al., 2016; Zoladz et al., 2021).

Изучению причин снижения уровня глюкокортикоидов при ПТСР посвящено множество работ. К настоящему времени сформировалось мнение, что изменения концентрации кортизола, кортикостерона у лабораторных грызунов, связанные с ПТСР, могут быть сопряжены со стероидогенезом, осуществляющимся внутри митохондрий. Биосинтез указанных глюкокортикоидов представляет собой многоступенчатый процесс, который протекает с участием митохондрий и эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Первой и ключевой стадией стероидогенеза является транспорт предшественника всех стероидных гормонов — холестерина во внутреннюю митохондриальную мембрану (IMM). Это происходит с участием белка-транслокатора (TSPO, Translocator protein), трансмембранных белков внешней митохондриальной мембраны и стероидогенного регуляторного белка (StAR, Steroidogenic acute regulatory protein). Далее, при помощи митохондриального фермента — цитохрома P450 (изоформа фермента CYP450) в процессе катализа, зависящего от поставления энергии клеточным мультикомпонентным ферментным комплексом (ферредоксин-NADPH⁺ редуктаза), холестерин преобразуется в прегненолон. Прегненолон попадает в ЭПР, обычно расположенный рядом с митохондриями. В результате нескольких промежуточных реакций из прегненолона образуется 11-дезоксикортизол, который переносится обратно в митохондрии, где осуществляются заключительные стадии стероидогенеза. На последнем этапе ключевую роль играют два изофермента: 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 и 2 (11 β -HSD, Steroid 11 β -hydroxylase). При ПТСР были обнаружены значительно более высокие уровни префронтально-лимбического 11 β -HSD1, но это не коррелировало с уровнем периферического кортизола в плазме. Однако фермент, обеспечивая высокий

уровень глюкокортикоидов в мозге, улучшал память о страшных событиях и мог способствовать развитию тревоги при ПТСР. Авторы исследования выдвинули гипотезу, заключающуюся в том, что из-за более низкой экспрессии TSPO предшественник стероидных гормонов может плохо транспортироваться в митохондрии, а более низкая экспрессия CYP450 способна ограничивать первый этап стероидогенеза, что может привести к снижению уровня кортизола. Однако до настоящего времени гипотеза не имеет клинических или экспериментальных подтверждений (Dmytriv et al., 2023).

Еще одну причину изменения уровня глюкокортикоидных гормонов выявили в их взаимодействии с глюкокортикоидными рецепторами (GR). Было установлено, что некоторые люди, страдающие ПТСР, имея более низкий уровень кортизола в крови, слюне и волосах, обладают значительно повышенной чувствительностью к GR (Somvanshi et al., 2020; Stalder et al., 2017). Активность GR регулируется молекулярными шаперонными гетерокомплексами, которые функционируют как факторы транскрипции разнообразного набора генов. На людях с ПТСР и на многих животных моделях ПТСР показано, что одним из важных компонентов мультибелкового комплекса, необходимого для удержания GR в цитоплазме клетки и обеспечения защиты от протеолитической деградаци, является белок FKBP5. Этот белок — член семейства иммунофилинов, кодируется геном *Fkbp5*. FKBP5 связан с шаперонами Hsp90 и Hsp70 (Heat shock protein 90 и 70), представляющими собой белки теплового шока, служащие стабилизаторами данного белка. FKBP5 является регулятором GR с отрицательной обратной связью, поэтому высокие уровни FKBP5 снижают доступность к GR, что сопровождается ослаблением способности индивидуума (особи) справляться со стрессом, включая ПТСР. Получены доказательства способности FKBP51 модулировать экспрессию своего антагониста FKBP52. В совокупности эти механизмы вызывают долгосрочные изменения в экспрессии регуляторов ГГА-оси (Criado-Marrero et al., 2018; Herrmann et al., 2021).

Н. Li и соавт., используя модель аверсивного обучения мышей C57BL/6, добиваясь ПТСР-подобного состояния, доказали, что при этом в крови животных повышается содержание комплекса GR-FKBP51. Разрушая этот комплекс, они продемонстрировали, что GR-FKBP51 является частью механизма, с помощью которого сохраняется память о страхе, а также проявлений тревожности. В области взаимодействия GR с FKBP51 был обнаружен сайт фосфорилирования GR — S211. У людей с ПТСР и мышей с ПТСР-подобным состоянием наблюдалось снижение фосфорилирования GR (S211) и образования комплекса GR-FKBP52 — антагониста комплекса GR-FKBP51. Исследователи получили

доказательства того, что повышенное взаимодействие GR-FKBP51 специфично именно для ПТСР. Установлено, что у здоровых индивидов и особей комплекс GR-FKBP51 выполняет физиологическую функцию, но появление его в избытке обуславливает развитие заболевания. Важно отметить, что у индивидов, устойчивых к развитию ПТСР, содержание в крови комплекса GR-FKBP51 не повышено. Следовательно, белковый комплекс GR-FKBP51 может быть мишенью для лечения установленных симптомов ПТСР, а также выступать в качестве биохимического диагностического маркера ПТСР (Li et al., 2020).

Кроме того, активация GR, возникающая при стрессе и приводящая к повышению экспрессии FKBP51, индуцирует отмену характерной для глюкокортикоидов реакции — реакции подавления провоспалительного ответа. Более того, FKBP51 потенцирует сигнальный каскад NF- κ B (nuclear factor κ B, нуклеарный транскрипционный фактор), контролирующей большую группу генов, отвечающих за процесс воспаления и апоптоз. Одновременно с этим NF- κ B является компонентом других провоспалительных путей, например сигнального пути TNF- α и Toll-подобных рецепторов (Kästle et al., 2018). Соответственно, в условиях повышения уровня FKBP51 различные факторы, запускающие воспаление, вызывают более сильный провоспалительный ответ (Jiang et al., 2022).

Как было указано выше, одновременно с ГГА-системой на стресс реагирует симпатoadреналовая (СА) система. Имеются сведения, что пациенты с ПТСР характеризуются повышенным уровнем норадреналина в крови и моче. Рецепторы катехоламинов присутствуют на иммунных клетках, в частности на Т-лимфоцитах. Изменяя функцию Т-лимфоцитов, катехоламины индуцируют повышение выброса таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6 и IL-17A. Важно отметить, что IL-17 в значительной степени вовлечен в ряд воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также в регуляцию поведенческих патологий, включая повышенное возбуждение, депрессивноподобное поведение, ангедонию, а также усиление системного воспаления (Alves de Lima et al., 2020).

В работе S.K. Elkhatab и соавт. (2022), выполненной на мышиной модели ПТСР с использованием стресса социального поражения, было показано, что Т-лимфоциты способны вырабатывать свои собственные катехоламины. Генерация катехоламинов Т-лимфоцитами увеличивается при достижении ПТСР-подобного состояния, усиливая секрецию IL-17 и, соответственно, провоспалительный ответ. Полученные новые сведения позволяют предположить, что катехоламины, продуцируемые Т-лимфоцитами, играют критическую роль в развитии патофизиологии

ПТСР, до конца еще не оцененную (Elkhatab et al., 2022).

В современных исследованиях определено, что стресс-реакция, кроме традиционных систем (ГГА и симпатической), запускает реакцию воспаления. Резидентные клетки иммунной системы экспрессируют трансмембранные и цитоплазматические белки, которые функционируют как сенсоры опасности. Система сенсоров включает в себя рецепторы распознавания паттернов (PRR, pattern recognition receptors), рецепторы комплемента и Fc — кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (Fc, fragment crystallizable region), рецепторы, расположенные на поверхности В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, служащие для специфичного распознавания и связывания с фрагментом молекулы антитела. PRR связывают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), которые являются эволюционно закрепленными молекулярными сигналами от микробов, сопряженными с повреждением ими клеток и тканей. В отсутствие микробов и вирусов, при ПТСР причиной повреждения клеточных мембран является окислительный стресс как неотъемлемый процесс любого патологического состояния. При ПТСР повышается уровень перекисного окисления липидов и снижается активность антиоксидантных ферментов, а именно каталазы и супероксиддисмутазы (Kondashevskaya et al., 2023; Dmytriv et al., 2023). В результате повышенной проницаемости мембран и стрессовых условий из митохондрий высвобождаются молекулярные структуры — молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP, Damage-associated molecular patterns) молекулы, являющиеся компонентом врожденного иммунного ответа. Это эндогенные молекулы, которые обычно находятся внутри митохондрий, но в условиях стресса или повреждения могут высвобождаться, запуская каскад внутриклеточной передачи сигнала, активируя экспрессию медиаторов воспаления и развитие воспаления. Активация воспаления может происходить также и через посредство высвобождения некоторых митохондриальных компонентов, имеющих сходство с бактериальными структурами, которые распознаются рецепторами PRR (Dmytriv et al., 2023). После активации PRR тканевые макрофаги, тучные клетки и стромальные клетки начинают секретировать провоспалительные медиаторы, включая вазоактивные амины, а также интерлейкины. Интерлейкины связываются со своими рецепторами на поверхности соседних клеток, что часто включает экспрессию еще большего количества цитокинов. Таким образом, растет число доказательств, указывающих на связь между ПТСР и изменениями в иммунной системе, носящими характер системного субклинического воспаления (Kelly et al., 2018; Nowotny et al., 2010).

**Нейровоспаление
в центральной нервной системе**

Достаточно давно установлено, что GR и белок FKBP51 существуют во всех ядерных клетках, во всех органах человека и животных. Наиболее высока плотность GR в ЦНС, поэтому провоспалительный ответ может индуцироваться как на периферии, так и в ЦНС. Нейровоспаление привлекает к себе внимание исследователей, занимающихся изучением патогенеза ПТСР, как хронический неконтролируемый патологический процесс, являющийся причиной тревожно-депрессивных расстройств с нарушением памяти. Н. Li и соавт. впервые выявили наличие комплекса GR-FKBP51 в мозге стрессированных электрошокером самцов мышей C57BL/6, а также в лейкоцитах периферической крови людей с ПТСР. Разрушая этот комплекс, исследователями было доказано, что GR-FKBP51 является частью механизма, с помощью которого сохраняется память о страхе, а также проявлений тревожности (Li et al., 2020).

Выше уже было отмечено, что расстройства функционирования митохондрий, обусловленные аномальной стресс-реакцией, обычно приводят к снижению выработки АТФ, в то время как количество свободных радикалов кислорода увеличивается. В структурах ЦНС эти процессы, влияя на энергоснабжение физиологической активности нервных клеток, обуславливают нарушение их жизнедеятельности, инициируя апоптоз за счет высвобождения цитохрома С и активации каспазного пути. В работах, выполненных на культуре нейрональных стволовых клеток и на мышцах-самцах C57BL/6, которым вводили разные дозы кортикостерона, Q. Gong и соавт. показали негативное влияние кортикостерона на дыхательную цепь, в основном опосредованную подмножеством ферментов, связанных с никотинамидадениндинуклеотидом в восстановленной форме (NADH) — коферментом, играющим важную роль в производстве АТФ путем окислительного фосфорилирования в митохондриях. Применяя протеомный анализ, определили, что кортикостерон интенсивно регулирует экспрессию белков в нервных клетках. Например, этот гормон способен снижать экспрессию митохондриального рибосомального белка (Mtp), провоцируя проявления тревоги и депрессии, а также снижение когнитивных функций. В совокупности указанные нарушения вызывают апоптоз, некроз, усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов и, как результат, развитие нейровоспаления (Gong et al., 2019).

Психотравмирующий стресс индуцирует в мозге массивное высвобождение глутамата, обуславливая формирование эксайтотоксичности, под которой понимают нейрохимические изменения, спровоцированные нарушениями обратного захвата

глутамата нейронами и клетками глии, изменениями рецепторного механизма глутаматергической системы и активацией нейромедиаторных систем. В физиологических условиях глутамат поглощается астроцитами и превращается в глутамин, который затем поступает обратно в нейроны в качестве альтернативного источника энергии. Однако избыток глутамата нарушает способность астроцитов выводить глутамат из внеклеточного пространства, вызывая огромный приток Ca^{2+} и Na^{+} и отток K^{+} (Кохан, 2019). Возникающий ионный дисбаланс деполяризует постсинаптическую клеточную мембрану, обуславливая длительное повышение возбуждающего постсинаптического потенциала. Измененная передача сигналов кальция активирует синтазу оксида азота (NOS), протеазы и липазы, которые запускают каскады клеточной сигнализации, связанные с эксайтотоксичностью и гибелью клеток (Jarrahi et al., 2020). Повышение уровня оксида азота (NO) нарушает биоэнергетику митохондрий, приводя к энергетическому истощению, что еще больше усиливает окислительный стресс в нейронах. Изменения в биоэнергетике митохондрий инициируют высвобождение каспаз, которые, активируя цитохром С, вызывают индуцированный воспалением апоптоз. В дополнение к эксайтотоксичности, индуцированной $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФазой, гибель клеток в результате лизиса или апоптоза также приводит к высвобождению цитоплазматического глутамата во внеклеточном пространстве. Эти две формы высвобождения глутамата обуславливают постоянный эффект клеточной возбудимости, который повышает внеклеточную концентрацию глутамата (Zhang et al., 2005). При этом механизмы эксайтотоксичности развиваются параллельно с формированием иных патологических компонентов, например с оксидативным стрессом, нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др.

Многие исследования продемонстрировали, что целостность ГЭБ утрачивается при многих заболеваниях ЦНС, таких как ПТСР, менингит, энцефалит, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и др. Относительно недавно установлено, что для повышения синаптической пластичности в физиологических и патофизиологических условиях необходимо присутствие определенных провоспалительных интерлейкинов, экспрессируемых лейкоцитами. Эти клетки привлекаются путем усиления синтеза хемокина CCL2 клетками микроглии, активированными в локальных зонах, находящихся вблизи ГЭБ. Хемокин CCL2 имеет альтернативное название — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), он является регулятором миграции и инфильтрации моноцитов, Т-лимфоцитов и натуральных клеток-киллеров (NK-клетки, Natural killer cells) в области воспаления. При этом в ГЭБ

происходит снижение содержания эндотелиального белка плотных контактов Claudin-5, что приводит к интенсификации проницаемости указанных клеток (McKim et al., 2018; Menard et al., 2017). В норме синаптическая пластичность настраивается механизмами, поддерживающими баланс возбуждающих и тормозных нейронов за счет регулирования секреции глутамата, γ -аминомасляной кислоты, 5-гидрокситриптамина и других нейромедиаторов и рецепторов в тканях головного мозга, которые в нужный момент ингибируют сверхактивацию глиальных клеток и уменьшают высвобождение провоспалительных медиаторов. Таким образом регулируются морфология и структура синапсов мозга, а также экспрессия связанных с синапсами белков при регулируемом нейровоспалении, важном для оптимизации нейропластичности, связанной с адаптацией ЦНС в норме, тогда как при ПТСР многие указанные механизмы регуляции находятся в состоянии дисфункции (Bartsch, Wulff, 2015; Su et al., 2023). Дисфункциональная передача сигналов эндотелиальными клетками и активация иммунного клеточного ответа стимулируют высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как активные формы кислорода (АФК), матриксные металлопротеиназы (MMPs), брадикинины, простагландины, цитокины и возбуждающие аминокислоты. Повышение уровня АФК стимулирует высвобождение MMP-2 и 9, вызывая повреждение белков плотных и щелевых соединений эндотелиальных клеток, таких как окклюдины, клаудины и коннексин-43 (Sharma et al., 2021).

Активация эндотелиальных клеток головного мозга и микроглии, наблюдающаяся при нарушении проницаемости ГЭБ, в свою очередь, приводит к повышению выработки IL-1 β , IL-6 и TNF- α в мозге, например, как это было установлено у мышей после повторяющегося стресса социального поражения. Важно отметить, что увеличение уровня провоспалительных интерлейкинов происходило одновременно с проявлением тревожного поведения у этих животных. Нокаут эндотелиально-специфического рецептора IL-1 типа 1 значительно ослаблял психоэмоциональные реакции тревожности у мышей (Wohleb et al., 2014). В работе Y. Cheng и соавт. (2018) зарегистрировано увеличение содержания TNF- α , IL-17 α и IL-23 в гиппокампе при нарушении ГЭБ у мышей с длительной выученной беспомощностью. Применение исследователями ингибитора TNF α в значительной степени ослабило нарушение ГЭБ (Cheng et al., 2018). Следовательно, трансмиссия провоспалительных сигналов является критическим фактором, а применение их ингибиторов способно ликвидировать нарушение ГЭБ в условиях стресса. В исследованиях с применением позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлено, что в нарушении ГЭБ большое

значение имеет системное воспаление (Chi et al., 2019). В исследовании ПЭТ и МРТ, проведенном J.D. Bremner и соавт. (2003), сообщалось, что нарушение ГЭБ при ПТСР у женщин приводило к нарушению активации гиппокампа и уменьшению его объема на 16% (Bremner et al., 2003).

Дегенеративные изменения в головном мозге

Исследования, выполненные на пациентах с диагнозом ПТСР при помощи методов нейровизуализации, таких как МРТ, ПЭТ и др., выявили изменения в структурах и функциях мозга, которые могут лежать в основе симптомов ПТСР. Уменьшение объема гиппокампа — один из наиболее часто упоминаемых результатов исследований влияния психологической травмы на головной мозг. Снижение объема гиппокампа обычно сопровождается повышением нейронального апоптоза в данной области. Установлено, что изменение плотности астроцитов и нейронов происходит одновременно, вероятно, для оптимизации взаимодействия и адаптации к стрессовым условиям (Logue et al., 2018).

В исследованиях, проведенных как на мышах, так и на людях, отмечается связь между повышенным уровнем страха, чрезмерной реакцией на стресс и уменьшением объема миндалины. Однако в других работах было показано, что повышенный уровень кортикостерона, сопровождающий реакцию на стресс, приводит к увеличению объема миндалины (Karl et al., 2006; Yang et al., 2008). Точно и однозначно известно о миндалине то, что при ПТСР ее активность значительно возрастает. Предполагается, что состояние гиперактивности и гиперчувствительности миндалины достигается изменением баланса между торможением и возбуждением и способствует развитию симптомов ПТСР. Имеются сведения, что хронический стресс усиливает апоптоз в миндалине и одновременно вызывает уменьшение числа астроцитов в этой структуре (Dong et al., 2017). Исследования, проводимые на людях, различных видах животных и с использованием различных методик моделирования ПТСР, показали, что пирамидные нейроны в гиппокампе подвергаются дендритной атрофии наряду с уменьшением плотности дендритных шипиков. В то же время нейроны в базолатеральном ядре миндалины характеризуются дендритной гипертрофией, а также увеличением плотности дендритных шипиков (Zhang J. et al., 2019). Таким образом, механизмы стресса вызывают противоположные формы пластичности в нейронах гиппокампа и миндалины, а также оказывают различное воздействие на астроциты в этих двух структурах мозга. Не вызывает сомнений, что гиппокамп и миндалина оказывают влияние друг на друга, формируя патологический замкнутый

круг и таким образом участвуя в процессе формирования тревожных расстройств. Изучение трансформаций основных церебральных структур, задействованных в механизмах тревожных расстройств, показало, что в миндалине изменения астроглии более устойчивы, чем в гиппокампе, что может обуславливать ее ведущую роль в патогенезе ПТСР и поддержании тревоги. Понимание первичной мишени для размыкания патологической цепи может быть полезным в области разработки новых препаратов для эффективного купирования тревожных расстройств (Чиркова и др., 2019).

В исследованиях, проведенных на комбатантах (возраст 32.6 ± 8.5) до участия в боевых действиях и после возвращения, с помощью воксельной морфометрии было установлено уменьшение объема медиальной префронтальной коры (mPFC), включая переднюю поясную извилину (ACC), вентромедиальную префронтальную кору (vmPFC) и таламус. Редукция этих структур мозга продолжалась в течение 6 месяцев после возвращения людей с поля боя. Сокращение объема структур не коррелировало с усилением симптомов ПТСР (Kühn et al., 2021).

Необходимо отметить, что у людей без ПТСР с возрастом наблюдаются значительные возрастные изменения — снижение объема тех же структур мозга и синаптической плотности, что и при ПТСР. Так, например, в работе Т. Тоуонага и соавт. (2024) в mPFC наблюдалось наибольшее снижение объема (на 4.9% за десятилетие), в то время как потеря синаптической плотности была наибольшей в хвостатом ядре (на 3.6%) и медиальной затылочной коре (на 3.4%). Уменьшение хвостатого ядра, вероятно, отражает, что оно является местом расположения нервных окончаний нескольких основных путей, которые подвергаются значительной возрастной нейродегенерации (Тоуонага et al., 2024).

В ряде работ показано, что люди, перенесшие травму, и у которых развилось ПТСР, подвергаются повышенному риску ухудшения состояния здоровья. Одним из механизмов, который мог бы объяснить этот процесс, является ускоренное биологическое старение, которое связано с накоплением хронических заболеваний, инвалидизацией и преждевременной смертностью. В работе К.Ж. Бурасса и соавт. (2024), выполненной на комбатантах с использованием валидированного показателя эпигенетического старения по метилированию ДНК (DNAm), показано, что у ветеранов с диагнозом ПТСР наблюдалось ускорение темпов биологического старения на 0.4 месяца каждый год. В то же время у комбатантов, излечившихся от ПТСР, этого не происходило (Bourassa et al., 2024).

Один из центральных вопросов, связанных с исследованиями ПТСР, заключается в том, как травматические события изменяют нейронные цепи. В научной литературе, посвященной изучению

ПТСР, накапливается все больше данных о принципиальной значимости нарушения исполнительного функционирования синапсов, синаптической дисконнекции. Вероятнее всего, нарушение синаптической связи при ПТСР обусловлено усилением апоптоза в гиппокампе, миндалине и других областях мозга. В ряде исследований показано, что при ПТСР может наблюдаться чрезмерный рост и разветвление аксонов за счет усиления апоптоза нейронов путем активации каспазы. При этом большие концентрации каспазы нарушают баланс между притяжением и отталкиванием конуса роста, что изменяет траекторию конуса роста аксонов, приводя к их неправильному распределению, обрезке дендритов и их дегенерации. В то же время более низкие уровни каспазы поддерживают баланс между притяжением и отталкиванием конуса роста и ингибируют удлинение аксонов. Таким образом, усиленный апоптоз способствует образованию меньшего количества aberrантных синапсов и синаптической дисконнекции (Chen et al., 2020).

В статье С.Г. Абдаллах и соавт. (2019) предлагается модель «порочного круга» патологии ПТСР, основанная на двух противоположных, но связанных друг с другом процессах, обусловленных стрессом: 1) потере синаптических коммуникаций в префронтальной коре и гиппокампе, сопряженной с нарушением регуляции нейромедиаторных аминокислот (в основном глутамата); 2) усилении синаптических связей в прилежащем ядре и базолатеральной миндалине, сопровождающемся нарушением регуляции моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, норадреналина) (Abdallah et al., 2019).

Роль основных нейромедиаторных систем ЦНС в патогенезе ПТСР

Сведения о функционировании аминокислотных нейромедиаторов при ПТСР были изложены выше. Дополнительно следует указать, что в работе N. Nawreen и соавт. (2021), при моделировании у самцов крыс Спрег-Дули ПТСР-подобного состояния методом однократного длительного стресса (ОДС), у не устойчивых к стрессу животных наблюдалось изменение электрофизиологических свойств нейронов главной проекции инфраламбической коры (infralimbic cortex, IL) — области вентромедиальной префронтальной коры (vmPFC). А именно происходило снижение возбудимости нейронов и эффективности передачи возбуждающих сигналов, что отражает сокращение пресинаптического высвобождения глутамата. Одновременно с этим обнаруживалось затухание ГАМКергических токов. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном механизме проявлений аномальной памяти о страхе, заключающемся в снижении префронтальной активности

после ОДС (Nawreen et al., 2021). В исследованиях на людях с диагнозом ПТСР была установлена необычно низкая активность mPFC, сочетающаяся с высокой активностью миндалины (Milad, Quirk, 2002). Исследования, выполненные методом МРТ, показали, что активация IL mPFC ослабляется у крыс после ОДС, то есть сведения также согласуются со снижением выработки нейромедиаторных аминокислот в IL при стрессе (Piggott et al., 2019). Нарушение регуляции глутаматергической нейротрансмиссии играет решающую роль при различных расстройствах, включая тревогу, депрессию, ПТСР и болезнь Альцгеймера. Следовательно, регулирование уровня глутамата имеет большие перспективы в качестве терапевтической мишени для лечения психических расстройств.

Система серотонинергических нейронов, образующих ядра шва ствола головного мозга, имеет обширные проекции в различные области ЦНС. Наибольшая концентрация серотонина наблюдается в лимбических структурах, а также в полосатом теле и медиальной части орбитофронтальной коры (Ogłodek, 2022). При ПТСР серотонинергическая система в значительной степени вовлекается в регуляцию тревожного поведения и многих других симптомов данного расстройства. В ряде работ, проводимых на людях, было обнаружено, что у не устойчивых к стрессу индивидов средние уровни серотонина снижались в большей степени, чем у группы устойчивых людей. Вместе с тем между исследуемыми группами не было обнаружено существенных изменений в концентрации триптофана (Ogłodek, 2022). В связи с работами, выявляющими снижение уровня серотонина при ПТСР, и с тем, что для лечения ПТСР и многих других психических и неврологических расстройств используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, статистически превосходящие по эффективности плацебо, принято считать, что при заболевании их действие связано со снижением концентрации 5-НТ в ЦНС. Однако у большинства пациентов с ПТСР зафиксирована неадекватная реакция на ингибиторы. Исходя из этого сформировалось мнение, что при ПТСР развивается не простое состояние дефицита 5-НТ, а «скорее» его избыток в среднем мозге, сопровождающийся дефицитом нейромедиатора в ключевых участках лобно-лимбической проекции. Результаты некоторых исследований показывают, что повышение уровня 5-НТ усиливает аверсивное обучение, указывая на то, что, вероятно всего, механизмы реакции на стрессор заключаются в изменении белков-транспортеров (SERT, SERotonin Transporter) и/или рецепторов серотонина 5-НТ_{2A}, участвующих в проявлении реакции страха у людей и лабораторных грызунов. В частности, было установлено изменение гена белка-транспортера серотонина *SLC6A4* (solute

carrier family 6 member 4). Каждое из указанных изменений связано с устойчивостью к лечению ингибиторами обратного захвата серотонина (Coplan et al., 2014).

В значительной части работ отмечается, что дофаминергическая система играет исключительную роль в возникновении ПТСР. Дисфункция дофаминергических путей, связанных с вознаграждением, вниманием, кратковременной памятью, мотивацией, вовлеченных в передачу сенсорной информации из таламуса в передний отдел мозга, ассоциируется с предрасположенностью к ПТСР. Многие полиморфные гены, особенно генетические детерминанты гиподофаминергии, вовлечены в патогенез ПТСР и обнаруживаются у не устойчивых к стрессу индивидов и особей (Yang et al., 2023). Совсем недавно K. Zhang и соавт. (2023), исследуя межгенетические взаимодействия (эпистаз) в генах, установили связь между дофаминергическими (DA) генами, генами рецепторов дофамина D2 и склонностью к развитию ПТСР. В частности, было определено, что наличие полиморфизма в гене *DRD2* Rs1800497 связано с нарушением плотности DA-рецепторов D2 (Zhang et al., 2018). В исследовании S. Laudani и соавт. (2023) у не устойчивых к стрессу мышей в префронтальной коре обнаружены высокие уровни метаболита р-крезола, вырабатываемого из l-тирозина некоторыми бактериями кишечной микрофлоры при моделировании ПТСР. Большая концентрация р-крезола сопровождалась значительным снижением уровня дофамина и повышением экспрессии его рецептора D3. Основываясь на работах других исследователей, было выдвинуто предположение, что р-крезол индуцирует дофаминергическую дисфункцию, оказывая генотоксическое воздействие путем усиления окислительного стресса, влияющего на функции митохондрий. В то же время устойчивые особи характеризовались противодействием этим дофаминергическим дисфункциям (Blachier, Andriamihaja, 2022; Laudani et al., 2023). Клинически показано, что стимулирование долгосрочной дофаминергической активации с помощью агонистов или антагонистов является эффективным методом при лечении расстройств, характеризующихся дисбалансом дофамина, включая ПТСР, синдром дефицита внимания/гиперактивности др. (Blum et al., 2016). Аналогичные результаты получены и на животных (Febo et al., 2017).

Норадренергическая система также имеет важное значение в психоневрологических расстройствах, таких как ПТСР. Появляется все больше доказательств того, что голубое пятно (LC, locus coeruleus) — структура ядра ствола мозга, продуцирующая основное количество норадреналина в организме всех млекопитающих, — играет значительную роль в восприимчивости и устойчивости к стрессу (Morris et al., 2020). LC имеет широко

распространенные норадреналиновые проекции по всей ЦНС, которые глобально модулируют механизмы возбуждения и адаптивное поведение. В ответ на угрозу или стрессор система LC — норадреналин глобально преобразует функции возбуждения, оповещения и ориентации, что может оказывать экстремальное влияние на регуляцию коры больших полушарий, миндалины, гиппокампа, перегородки, стриатума, коры мозжечка, а также нисходящие проекции в спинной мозг (Morris et al., 2020). Н. Zhang и соавт. сообщили, что только у устойчивых к стрессу мышей наблюдается повышенное возбуждение LC-нейронов. Имитация этого адаптивного изменения путем оптогенетической стимуляции у чувствительных к стрессу хронического социального поражения самцов мышей C57BL/6J способствует формированию устойчивости (Zhang H. et al., 2019). В работе определено, что LC-нейроны, проецирующиеся на VTA, проявляют повышенную активность у выносливых мышей, а исследования молекулярного профилирования, специфичные для нервных цепей, показывают, что $\alpha 1$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы высоко экспрессируются в нейронах VTA→NAc DA. Фармакологическая активация этих рецепторов вызывает аналогичные стимулирующие устойчивость эффекты на ионном канале, клеточном и поведенческом уровнях. Хотя прямые доказательства дисфункции LC у людей с патологической тревогой остаются ограниченными, недавние достижения в области МРТ с высоким разрешением 7-Т и компьютерное моделирование начинают давать новое понимание характеристик LC (Morris et al., 2020). Таким образом, получены сведения о потенциальной терапевтической мишени, что требует дальнейших исследований.

Все вышеуказанные изменения основных нейромедиаторов ЦНС характерны не только для ПТСР, но и для многих нейродегенеративных расстройств. При этих заболеваниях выявляется однозначное снижение содержания дофамина и серотонина в основном у неустойчивых к стрессу индивидов (особей), в то время как уровень норадреналина может оказаться повышенным. При этом показатели аминокислотных нейромедиаторов пока еще не имеют конкретных направлений изменения. Несмотря на то что в протоколы по лечению пациентов с ПТСР включены лекарственные средства воздействия на основные нейромедиаторы ЦНС, хорошо известно, что эти средства далеко не всегда эффективны. Причина, вероятнее всего, заключается в комплексной и взаимозависимой реакции на стрессор нейромедиаторов ЦНС и их рецепторов. Так, например, глутамат и норадреналин, активируемые стрессором, оказывают ингибирующее действие на отток серотонина (5-НТ), частично за счет избытка серотонина при реципрокном дефиците его рецепторов (5-НТ1A)

(Coplan et al., 2014). Судя по тому, что действие нейромедиаторов во многом представляет собой комплексное влияние, лечение психических расстройств требует комплексных вмешательств.

***Секретируемые в мозге пептиды,
которые планируется использовать
в качестве диагностических критериев
устойчивости/неустойчивости к ПТСР,
и их лечебный потенциал***

Нейротрофический фактор головного мозга

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) — это полипептид, принадлежащий к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов. BDNF обнаруживается в глиальных и нейрональных клетках, где он обеспечивает жизнеспособность нервной системы и механизмы нейрональной пластичности. Наибольшая концентрация BDNF зафиксирована в коре больших полушарий, мозжечке, гиппокампе и миндалевидном теле. Кроме нейронов он может синтезироваться в клетках микроглии, астроцитах, тромбоцитах, клетках эндотелия и печени (Острова и др., 2019; Miranda et al., 2019).

BDNF и его внутриклеточный рецептор, активируя тропомиозин-родственную киназу B (TrkB), вовлекаются в нейробиологические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений ПТСР. BDNF и TrkB в высокой степени экспрессируются в областях мозга, связанных с функциями памяти, включая гиппокамп, миндалевидное тело и PFC. В некоторых работах показано, что при стрессе ухудшение функции PFC коррелирует с низким уровнем BDNF, оба этих состояния могут модулировать эффекты серотонинергической и автономной нервной системы. В совокупности эти изменения отрицательно сказываются на физиологическом и психологическом состоянии организма. Распространение стрессового сигнала на другие структуры и нейронные пути мозга может происходить через посредство влияния BDNF на 5-НТ-переносчики и рецепторы 5-НТ (Chang et al., 2018). Выявлено, что глюкокортикоидные гормоны стресса и их GR могут оказывать влияние на BDNF, ген *BDNF* и TrkB, изменяя гомеостаз во многих структурах мозга. В результате этого влияния при ПТСР наблюдалось снижение экспрессии BDNF как в мозге, так и в периферической крови, что коррелирует с проявлением симптомов, характерных для ПТСР: повышенной тревожности, усиления памяти о страхе, снижения когнитивных функций (Antolasic et al., 2024; Lu et al., 2021; Nachtigall et al., 2024).

Участие BDNF в обеспечении устойчивости к стрессу при ПТСР — один из наиболее

ожидаемых и значимых результатов. В работе индийских исследователей, проведенной на полевых мышях с моделированием ПТСР-подобного состояния воздействием запаха хищника, показано, что стресс обуславливает снижение уровня BDNF в мозге. В то же время помещение животных в условия обогащенной среды, способствующей совладанию со стрессом, сопровождается повышением содержания этого пептида (Ragu Varman, Rajan, 2015). В эмпирическом исследовании на людях, переживших психотравмирующее событие (утрату значимого друга), согласно результатам математико-статистического анализа было показано, что повышенное содержание BDNF в головном мозге и в сыворотке крови пострадавших служит предиктором устойчивости к стрессу, а пониженное — предиктором развития ПТСР (Каракулова, Селянина, 2017).

Изучение BDNF породило гипотезу о том, что у индивидов или особей, склонных к развитию ПТСР, изначально снижен уровень этого пептида в мозге. Однако, несмотря на то что в клинических и доклинических исследованиях обнаружен полиморфизм *BDNF* и снижение уровня BDNF в структурах мозга до проявления симптомов ПТСР, однозначные результаты еще не получены (Domitrovic Spudic et al., 2022; Nedjic Erjavec et al., 2021; Zou et al., 2024). Вероятно, это объясняется сложными взаимодействиями между экспрессией BDNF и другими биологически активными веществами, а также структурными элементами, участвующими в реакции на стресс. Так, например, кроме охарактеризованных выше взаимоотношений BDNF с 5-HT и GR, в самых современных исследованиях на пациентах с ПТСР было установлено, что уровень BDNF зависит от транспортировки и хранения его в тромбоцитах (Dell'Oste et al., 2024). В другом исследовании было обнаружено, что усиление при стрессе секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) индуцирует повышение скорости деградации BDNF (Martinelli et al., 2021). В клинических и доклинических исследованиях отмечены сложные взаимовлияния провоспалительных факторов и BDNF (Yang et al., 2023; Xie et al., 2024). Тем не менее гипотеза о том, что высокое содержание BDNF способно обеспечить восстановление утраченных функций после органических и психологических поражений головного мозга и развития ПТСР, заслуживает внимания и дальнейшего изучения (Острова и др., 2019).

Нейропептид Y

При стрессе, одновременно с глюкокортикоидами, адреналином и норадреналином, выделяется нейропептид Y (NPY) — высококонсервативный пептид, который широко распространен в ЦНС

и периферической нервной системе многих живых существ. В конце XX века было установлено, что NPY экспрессируется также в мозговом веществе надпочечников млекопитающих, где он выполняет аутокринно-паракринные регуляторные функции. Как и в ЦНС, при различных стимулах NPY высвобождается совместно с катехоламинами. Действует NPY в основном через свои рецепторы, связанные с G-белком (Y1R, Y2R, Y3R и Y5R). Рецепторы Y1R, Y2R и Y5R, как правило, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, атеросклероз, стрессовую и гипертрофическую кардиомиопатию и др. Имеются косвенные доказательства того, что эндогенная система NPY может играть важную роль в модуляции функций надпочечников в пограничных условиях, например, ослабляет чрезвычайно сильные реакции на стрессоры (Spinazzi et al., 2005). В ЦНС NPY специфически сосредоточен в лимбических областях. Он участвует в различных физиологических процессах, включая модуляцию эмоционально-аффективного поведения. Особо высокие концентрации синтеза этого нейропептида были обнаружены в паравентрикулярном (PVN) и дугообразном ядрах (ARC) гипоталамуса и в гиппокампе, который принято подразделять на зоны (поля), носящие имя древнеегипетского бога («Аммонов рог» — CA, cornu Ammonis): CA1, CA2, CA3 и CA4.

В 1989 г. D.A. Haas и S.R. George сообщили, что инъекции NPY в PVN приводят к резкому повышению секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) в головном мозге крыс, доказывая, что NPY-ергическая активность напрямую стимулирует высвобождение и синтез CRH (Haas, George, 1989). Следовательно, действие NPY тесно связано с регуляцией гормонов стресса при активации ГГА и симпатической нервной системы. CRH, основной ЦНС-регулятор ГГА-оси, играет ключевую роль в нейроэндокринных и поведенческих эффектах стресса и участвует в патофизиологии психоэмоционального поведения при ПТСР. NPY и CRH совместно локализуются в областях регуляции стресса, таких как миндалина и гипоталамус. NPY гиперполяризует клетки миндалины, а CRH — деполяризует. Получены данные об анксиолитическом эффекте NPY, тогда как CRH обладает анксиогенным действием. Таким образом, баланс этих двух пептидов оказывает важное влияние на регуляцию поведения. Взаимодействие систем NPY и CRH, по-видимому, регулирует модуляции страха и тревоги при ПТСР. Повышенная эмоциональность, беспокойство или стремление к алкоголю могут быть результатом нарушения аллостатического баланса между этими системами, особенно в миндалине. Эффекты NPY и CRH в различных структурах мозга могут различаться, однако они представляют собой адаптивные нейроэндокринные реакции, способствующие оптимальному

гомеостазу. Дифференцированные эффекты NPY и CRH в различных регионах мозга могут быть связаны с различием взаимодействия с эффекторными системами (Sabban et al., 2015; Sabban et al., 2018).

Таким образом, NPY характеризуется сильно выраженными анксиолитическими свойствами и плейотропными функциями, включающими преодоление стресса, регуляцию настроения, приема пищи, метаболизма, сосудистой и иммунной функций. Между состоянием организма млекопитающих при ПТСР и расстройствами иммунной системы существует сложная взаимосвязь, проанализированная нами выше. В настоящее время воспаление рассматривается как внутренний стресс-фактор. Все чаще появляются факты, подтверждающие, что биологически активные компоненты воспаления вносят свой вклад в смену настроения и патогенез метаболических нарушений. Относительно недавно обнаружено, что, в ответ на иммунный вызов, из клеток ЦНС происходит выброс NPY, ослабляющий интенсивность воспаления и предотвращающий развитие депрессии, часто сопутствующей ПТСР. Следовательно, NPY действует как уникальная сигнальная молекула взаимодействия иммунной системы и ЦНС в норме и при заболеваниях (Farzi et al., 2015).

В клинических исследованиях на пациентах с ПТСР и на лабораторных грызунах различных видов с применением разнообразных моделей ПТСР-подобного состояния установлено снижение уровня NPY в различных областях мозга, включая заднюю кору, миндалевидное тело и гиппокамп (Tasan et al., 2016.; Cohen et al., 2015). Так, в экспериментах Л.И. Серовой и соавт. (2013) с применением протокола одиночного длительного стресса (ОДС) у крыс Спрег-Дули добивались развития ПТСР-подобного состояния, затем производили однократную интраназальную инфузию NPY. Установлено, что уже через 30 минут в плазме крови крыс наблюдалось повышение уровня АКТИВ и кортикостерона, сниженных при стрессе. При этом в голубом пятне (LC) была ослаблена индукция тирозингидроксилазы — ключевого фермента биосинтеза катехоламинов. То есть наблюдалось снижение уровня норадреналина, повышение которого характерно для ПТСР (Serova et al., 2013). Немного позднее Q. Li и соавт. (2017) на срезах гиппокампа мышей C57Black/6 было доказано, что патогенетические механизмы предаторного стресса (предъявление запаха хищника) ингибируют высвобождение NPY из височно-аммонных синапсов CA1, потенциально способствуя усилению тревоги. В поведенческих опытах было установлено, что для подгруппы стрессированных мышей с пониженным уровнем NPY в мозге характерно проявление повышенной тревожности, о чем судили по увеличению амплитуды акустической реакции испуга (АРИ).

При тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) у этих мышей наблюдалось снижение времени пребывания в открытых рукавах ПКЛ, что также свидетельствует о повышении тревожности. В качестве терапии при развитии ПТСР-подобного состояния исследователи решили произвести интраназальную инфузию NPY. Обнаружилось, что эта процедура, повышая уровень NPY в мозге, ликвидировала тревогу (Li et al., 2017). В другой работе, применяя ОДС на самцах крыс Спрег-Дули, изучали роль отдельных рецепторов NPY. Животным интраназально вводили агонисты Y1R, Y2R или NPY. Через 7 и 14 сут эффекты лечения проверяли в тесте ПКЛ, тесте принудительного плавания, социального взаимодействия и АРИ. Результаты показали, что агонисты Y1R предотвращали развитие признаков ПТСР эффективнее NPY, тогда как введение агонистов Y2R не оказало никакого влияния. Был сделан вывод, что положительный эффект NPY и агонистов Y1R следует рассматривать для раннего вмешательства после травматического стресса (Nwokafor et al., 2020).

Тоническая норадренергическая гиперактивность является главным симптомом у пациентов с ПТСР (Magnin et al., 2023). NPY, существуя в центральных и периферических норадренергических нейронах как ко-трансмисмиттер норадреналина, при симпатических реакциях регулирует высвобождение и активность этого нейромедиатора. При изучении реактивности симпатической нервной системы у пациентов с ПТСР установлено, что введение йохимбина, норадренергического альфа (2)-антагониста, усиливало основные симптомы ПТСР и вызывало значительное повышение уровня метаболита распада норадреналина, 3-метил-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ), в плазме крови у индивидов с ПТСР по сравнению с группой сравнения, получавшей плацебо. При этом уровни NPY в плазме отрицательно коррелировали с оценками по шкале боевого воздействия, исходными симптомами ПТСР и паники. Был сделан вывод, что снижение NPY в плазме крови комбатантов с ПТСР способно частично регулировать гиперактивность норадренергической системы. тогда как сохранение снижения NPY может обусловить появление симптомов повышенного возбуждения и преувеличенных реакций тревоги у комбатантов с ПТСР. Обнаружено, что периферическое введение NPY ингибировало высвобождение норадреналина из симпатических норадренергических нейронов, что улучшало состояние пациентов (Rasmusson et al., 2000). В отличие от предыдущего исследования, результаты других авторов показывали как снижение, так и повышение содержания NPY в плазме крови у пациентов с ПТСР (Tural, Iosifescu, 2020). Значительно более высокие уровни NPY в плазме были зарегистрированы у выздоровевших людей с ПТСР в прошлом, что указывает

на потенциальную роль NPY в устойчивости. Высокая способность справляться с трудностями и устойчивость к стрессу обнаруживали положительную корреляцию с уровнями NPY у этих индивидов (Yehuda et al., 2006).

Полученные в доклинических экспериментах данные позволяют сделать заключение, что введение NPY в гиппокамп и/или гипоталамус, а также интраназальное введение оказываются эффективным средством снижения тревожного поведения, АРИ, нормализации реактивности ГГА-системы. В совокупности эти исследования подтверждают потенциальную привлекательность использования NPY для профилактики и лечения ПТСР. Важным ограничением для экстраполяции модельных экспериментов на человека является дифференциальная экспрессия рецепторов NPY у животных и людей. Кроме того, следует учитывать, что терапевтический подход имеет ограничения, так как NPY, обладая модулирующим действием на вазоконстрикцию, ангиогенез, адипогенез, метаболизм и многое другое, может иметь нежелательные побочные действия. В этом смысле интраназальная доставка NPY является наиболее интересным вариантом, так как она может повышать концентрацию пептида непосредственно в ЦНС без значительных эффектов на периферии. Тем не менее следует учитывать различия между грызунами, другими животными и людьми в структуре ГЭБ, его проницаемости, поглощении и механизмах деградации пептида. Также важна оценка концентрации пептида, которую необходимо доставить через интраназальный путь для достижения эффективности действия NPY в ЦНС. Следует еще раз отметить, что NPY регулирует одновременно и другие физиологические реакции, которые могут способствовать поддержанию сопутствующих заболеваний, связанных с ПТСР. В дальнейших модельных экспериментах следует более подробно изучить роль NPY в сопутствующих ПТСР заболеваниях.

Лептин

Лептин — пептидный гормон, регулирующий многие процессы, в частности энергетический обмен, потребление пищи и метаболическое состояние. Этот гормон секретируется жировыми клетками и энтероцитами тонкой кишки. Концентрация циркулирующего лептина снижается во время голодания, но увеличивается во время возобновления питания, а также при стрессе. Гормон легко проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), подавляя чувство голода в латеральном гипоталамусе, таким образом противодействуя орексигенному влиянию NPY. То есть лептин обладает анорексигенным действием. При увеличении размеров жировых клеток или накоплении в них избыточного количества жировых капель

пропорционально увеличивается уровень лептина, затем гормон проникает в ЦНС, связывается с рецепторами лептина, которые посылают сигналы для подавления аппетита и приема пищи, а также повышения расхода энергии. Однако, когда положительный энергетический баланс поддерживается в течение длительного времени, а именно — потребление калорий превышает расход энергии, возникает резистентность к лептину и вес увеличивается. Лептин взаимодействует с другими гормонами и регуляторами энергии, косвенно опосредуя эффекты инсулина, глюкагона, инсулиноподобного фактора роста, гормона роста, глюкокортикоидов, цитокинов и др.

Рецепторы лептина экспрессируются как в ЦНС — в гипоталамусе, гиппокампе и других областях мозга, так и на периферии — в печени, поджелудочной железе, слизистой ротовой полости и др. Активация рецепторов лептина ингибирует NPY, пептид, связанный с агутти — AgRP, и активирует α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH). Вне головного мозга *вторичными* функциями лептина являются: координация расхода энергии, активация иммунных клеток и модуляция воспалительной реакции, а также он содействует регуляции метаболизма плода и матери. Лептин влияет на энергетику тела двумя взаимодействующими способами, противодействующими ожирению, — путем снижения аппетита, а также усиления термогенеза (Domínguez-Reyes et al., 2015; Zhou, Rui, 2013).

Убедительные доказательства показывают, что психические расстройства характеризуются повышенным риском развития ожирения, метаболического синдрома (MetC), совокупностью сердечно-сосудистых факторов риска, включая дислипидемию, абдоминальное ожирение, гипертонию и гипергликемию. Этот повышенный риск присутствует при ряде психических расстройств, включая тяжелое депрессивное расстройство, тревожное расстройство и ПТСР. Имеются доказательства двунаправленного взаимодействия между психическими расстройствами и MetC. При этом более выраженные симптомы ПТСР коррелируют с более высокими значениями индекса массы тела, артериального давления, уровня фибриногена в крови, развитием синдрома резистентности к лептину, а также с более низкими значениями чувствительности к инсулину. Во многих исследованиях показано, что резистентность к лептину может способствовать нарушению функций гипоталамуса и расстраивать другие функции мозга, приводя к дисфункции передачи сигналов вознаграждения и неконтролируемому аппетиту (Farr et al., 2015; Penninx et al., 2018). В экспериментах Y.F. Otero и соавт. мыши линии ob/ob, у которых инактивирован ген синтеза лептина (*Lep*), непрерывно получали низкокалорийную пищу в количестве 10 калорий в течение 10 сут. В результате

подавления чувства голода мыши все-таки пере-едали и накапливали избыточную массу тела, у них развивался метаболический синдром и вырабатывалась резистентность к лептину. Исследователей удивило, что уровень лептина при таком кормлении значительно повысился. При этом усиливалось пассивное поглощение незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) клетками, которые для накопления липидов не приспособлены (гепатоциты, миоциты, кардиомиоциты, β -клетки островков), что индуцировало гибель клеток по типу апоптоза. Накопление пальмитиновых триглицеридов (ТГ) приводило к недостаточности энергетики клеток и их митохондрий в печени. Отмечено, что печень и жировая ткань реагируют на схему пищевого поведения по-разному (Otero et al., 2014). В популяции людей из Западной Вирджинии, в группах высокого риска развития ПТСР, синдром резистентности к лептину сопровождался его высокой концентрацией (выше 30 нг/мл) при отсутствии эффекта его действия, в том числе и на специфические ядра гипоталамуса, которые перестали получать центростремительную гуморальную информацию, призванную регулировать аппетит путем формирования чувства сытости. Ключевым механизмом развития резистентности к лептину становилось нейровоспаление гипоталамуса, индуцирующее структурные изменения и неэффективный контроль потребления пищи. При ожирении оказались повышенными уровни таких медиаторов воспаления, как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β) и С-реактивный белок. Участвуя в увеличении концентрации циркулирующего лептина в крови, эти факторы связаны с возникновением резистентности к лептину (Srikanthan et al., 2016). В работе китайских исследователей обнаружено, что мутации в гене лептина тесно связаны с увеличением распространенности и тяжести ПТСР у китайских старшеклас-сниц (Yang et al., 2019).

В эксперименте на трансгенных мышцах Thy1-YFP, широко используемой линии при изучении развития и регенерации нейронов, для моделирования ПТСР-подобного состояния использовали воздействие электрошоком. Как и во многих случаях, поведение животных характеризовалось повышенным числом замираний (freezing-реакций), тревожным поведением, снижением исследовательского поведения, нарушением механизмов памяти. Установлено, что в широком спектре нейронов отмечен повышенный апоптоз и избирательное повреждение астроцитарных митохондрий, что обусловлено активацией NLRP3, являющегося компонентом врожденной иммунной системы, который функционирует как рецептор распознавания образов (PRR). Все это привело к снижению синтеза АТФ и увеличению продукции АФК. Кроме того, в нейронах наблюдалось уменьшение уровня фермента, препятствующего

выработке инсулина клетками поджелудочной железы (UCP2, uncoupling protein), а также ослабление фосфорилирования белка семейства транскрипционных факторов forkhead (FOXO3) и серин/треониновой протеинкиназы (GSK-3 β , Glycogen synthase kinase 3). Применение внутривенно или внутривенно вводимого лептина в дозе 4 мг/кг/сут обусловило ингибирование выработки митохондриальных АФК в нейронах, что привело к повышению активности сигнального белка – активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT3) в астроцитах. Указанные эффекты лептина обеспечили возвращение поведения мышей к норме. Тем не менее нейроны и астроциты обладают клеточной специфичностью, что предполагает наличие различных потенциальных терапевтических мишеней для лептина при ПТСР (Gong et al., 2023; Ji et al., 2022).

В настоящее время накапливаются сведения о полифункциональном действии лептина и его влиянии на различные структуры головного мозга. Авторы экспериментов ожидают, что их исследования будут способствовать клиническому применению лептина у людей с диагнозом ПТСР.

Кроме охарактеризованных выше пептидов, с целью выявления предполагаемых биомаркеров ПТСР исследователи анализировали широкий спектр биологически активных соединений, особенно в периферической крови, что основывалось на удобстве работы с пациентами. Определяли сывороточный уровень липидов, кортизола, дегидроэпиандростеронсульфата (DHEA-S), пролактина, С-реактивного белка. Например, в работе М. Jergović и соавт. (2015) производили мультиплексный анализ одновременной оценки 13 анализируемых веществ в сыворотке крови: цитокинов (интерферон- γ , IL- 1β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α), молекул адгезии (sPECAM-1, sICAM-1), хемокинов (IL-8 и MIP-1 α), sCD40L, фактора роста нервов, BDNF, NPY и лептина. В некоторых экспериментах были обнаружены надежные корреляции ПТСР с более высокими уровнями DHEA-S и более низкими уровнями пролактина. Однако в других работах эти результаты не подтверждались (Jergović et al., 2015). В отношении BDNF, NPY и лептина были получены наиболее интересные и перспективные результаты в плане диагностики и лечения ПТСР, поэтому указанные пептиды наиболее подробно представлены в обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это заболевание, которое развивается вследствие экстремального психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся сильно выраженной стрессовой реакцией. Симптомы заболевания

развиваются не у всей популяции стрессированных индивидов (особей) и не сразу, а через некоторый неопределенный период времени. Основными клиническими проявлениями заболевания у чувствительных к стрессу субъектов выступают навязчивые переживания элементов травматического события, чрезмерная раздражительность, тревожность, иногда чередующаяся с депрессией, и др. (American Psychiatric Association, 2013). Во многих случаях расстройство принимает хроническое течение на многие годы с возможным переходом в хроническое изменение личности. До настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов развития ПТСР, неудовлетворительно разработаны нейробиологические детерминанты, определяющие устойчивость к заболеванию. Вероятно, это объясняется тем, что устойчивость включает большую совокупность процессов и механизмов, действующих до, во время и после травматического события, функционирующих в единой системе (Ritov et al., 2016; Cohen et al., 2012; Wu et al., 2013). Многомерность понятия устойчивости включает нейробиологический, личностный, семейный и социальный уровни. Профиль людей, демонстрирующих устойчивость, характеризуется высокими показателями в отношении эмоциональной стабильности, социальной компетентности, способности разрешать возникающие проблемы. Факторы устойчивости меняются в зависимости от возраста, состояния организма на момент появления стрессора, длительности его действия и времени, прошедшего после трагедии (Федунина, 2006). Перед исследователями стоит проблема детального изучения функционирования адаптационных систем человека, которые обеспечивают благоприятные условия поддержания гомеостаза, невзирая на трагедии и травмы. Так как решение вопросов нейробиологических, генетических и эпигенетических механизмов устойчивости к стрессу и изучение механизмов патогенеза ПТСР у человека чаще всего невозможно по этическим причинам, исследователи разработали валидные модели ПТСР на животных (Richter-Levin et al., 2019; Торопова и др., 2021).

В настоящее время активно исследуется вклад генетических факторов, в том числе с целью поиска диагностических и терапевтических мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. К настоящему времени уже определен ряд генов, участвующих в регуляции реакции на стресс. Интересной находкой явилось исследование, определившее, что устойчивость к стрессу обеспечивается повышенной транскрипционной активностью, отличной как от восприимчивости, так и от нормы (Bagot et al., 2015; Bagot et al., 2017). Интенсивное изучение процессов транскрипции и метилирования ДНК может способствовать в будущем выявлению основных мишеней воздействия

для увеличения устойчивости человека к стрессу. Однако реакция генов на стресс не уникальна для ПТСР, кроме того, процесс детерминируется эпигенетическими факторами, такими как личный опыт индивида (особи), его пищевые пристрастия, определяющие ансамбль бактерий кишечника, социальное и природно-антропогенное сопровождение. С целью разработки лекарственных средств для получения необходимого терапевтического эффекта при ПТСР наиболее перспективным является продолжение изучения взаимодействия мозг ↔ микрофлора кишечника. Как отмечено в нашем обзоре, на микрофлору кишечника можно успешно воздействовать путем применения пробиотиков или трансплантации микрофлоры устойчивого индивида или особи (Ke et al., 2023; Alagiakrishnan, Halverson, 2021).

Изменение уровня основных биогенных аминов, аминокислотных нейромедиаторов ЦНС и объема структур головного мозга выявляются, кроме ПТСР, при значительном числе расстройств и заболеваний ЦНС, а также в процессе старения. Вероятнее всего эти трансформации обусловлены системным воспалением и нейровоспалением, которые также сопровождают многие заболевания и старение. BDNF, нейропептид Y и лептин, изучаемые в качестве диагностических признаков развития ПТСР, как и упомянутые выше факторы, не специфичны только для ПТСР. Тем не менее лечебный эффект от введения этих пептидов, обладающих многими функциями, в том числе и противовоспалительными, следует тщательно изучать с целью разработки перспективных лекарственных средств универсального применения.

Несмотря на то что формулировка диагностики ПТСР регулярно пересматривается и уточняется в документах Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), симптомы ПТСР не уникальны и обнаруживаются при многих других расстройствах и не только у людей, но и, частично, у животных. Следовательно, для повышения диагностического порога ПТСР исследователям необходимо обнаружить уникальные биохимические компоненты этого расстройства. На сегодняшний день проанализированная нами литература позволяет считать уникальными для диагноза ПТСР только данные о снижении уровня глюкокортикоидных гормонов стресса в периферической крови — кортизола у человека и кортикостерона у лабораторных грызунов (Yehuda, Seckl, 2011; Zoladz et al., 2021; Кондашевская и др., 2021).

Что касается повышения устойчивости к стрессу людей и животных, то, вероятнее всего, детальное изучение механизмов стероидогенеза кортизола и кортикостерона в митохондриях может способствовать выявлению терапевтических мишеней ПТСР (Dmytriv et al., 2023).

Таким образом, на сегодняшний день охарактеризовано несколько специфических областей мозга, генетических, эпигенетических, нейробиологических и микробиологических контуров, которые играют решающую роль в опосредовании механизмов реакции на стресс при ПТСР. Установлено, что стрессоустойчивость представляет собой сложный динамический процесс, включающий как центральные, так и периферические механизмы. Достижения в области генетики, эпигенетики и методов нейровизуализации вытесняют психометрические методы исследований патогенеза ПТСР, так как они достовернее и валиднее. Вероятно, новые стратегии и тактики подходов к изучению ПТСР позволят вскоре увидеть плоды надежной диагностики и терапии этого тяжелого заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА (AUTHOR CONTRIBUTIONS)

М.В. Кондашевская — концепция, написание и руководство работой; К.А. Артемьева и В.В. Алексанкина — редактирование текста статьи, составление списка литературы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ (FUNDING)

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2024–2026 годы № 1023100400015-7-3.1.9.

УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ ИЛИ НАЛИЧИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ (CONFLICTS OF INTEREST)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ (COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS)

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бонкало Т.И. Посттравматическое стрессовое расстройство [Электронный ресурс]: дайджест. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. 28 с.

- Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. Москва, 1933. 144 с.
- Каракулова Ю.В., Селянина Н.В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. 117 (10): 34–37.
- Кондашевская М.В., Комелькова М.В., Цейликман В.Э., Цейликман, О.Б., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., Болтовская М.Н., Саранульцев А.П., Попков П.Н., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства — триггера дисфункции надпочечников. Доклады РАН. Науки о Жизни. 2021. 501: 28–33.
- Кохан В.С. Дисбаланс глутамат/ГАМК в сравнительном анализе радиационного и травматического поражения коры головного мозга. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019. 53 (6): 5–10.
- Лапшин М.С., Кондашевская М.В., Епишев В.В., Паточкина Н.А. Патогенез посттравматического стрессового расстройства, терапевтические мишени. Успехи физиологических наук. 2023. 54 (1): 55–69.
- Найденова С.В., Пономарев П.А. Психологическое влияние информационной среды на современного человека. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2016. 11: 2221–2225.
- Осинов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях. Берлин: Госиздат, 1923. 497–509.
- Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). Общая реаниматология. 2019. 15 (1): 70–86.
- Посттравматическое стрессовое расстройство. / Под ред. В.А. Солдаткина. ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. 624 с.
- Торопова К.А., Ивашкина О.И., Анохин К.В. Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71 (6): 735–759.
- Фаустова А.Г., Юров И.Ю. Эпигенетические и геномные механизмы в патогенезе посттравматического стрессового расстройства (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022. 8(1):15–35.
- Федунина Н.Ю. Понятия устойчивости к травме и посттравматического роста. Московский психотерапевтический журнал. 2006. 14 (4): 69–80.
- Чиркова М.А., Артемова К.Ю., Буденкова Е.А., Сидорова М.В., Тучина О.П., Ваколюк И.А. Морфологические изменения астроглии в гиппокампе и миндалине при анксиогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2019. 3: 191–202.

- Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. Проблемы развития территории. 2019. 3 (101): 76–96.
- Abdallah C.G., Averill L.A., Akiki T.J., Raza M., Averill C.L., Gomaa H., Adikey A., Krystal J.H. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019. 59: 171–189.
- Alagiakrishnan K., Halverson T. Microbial Therapeutics in Neurocognitive and Psychiatric Disorders. *J Clin Med Res*. 2021. 13: 439–459.
- Alameda L., Trotta G., Quigley H., Rodriguez V., Gadelrab R., Dwir D., Dempster E., Wong C.C.Y., Forti M.D. Can epigenetics shine a light on the biological pathways underlying major mental disorders? *Psychol Med*. 2022. 52 (9): 1645–1665.
- Alves de Lima K., Rustenhoven J., Da Mesquita S., Wall M., Salvador A.F., Smirnov I., Martelossi Cebinelli G., Mamuladze T., Baker W., Papadopoulos Z., Lopes M.B., Cao W.S., Xie X.S., Herz J., Kipnis J. Meningeal $\gamma\delta$ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons. *Nat. Immunol*. 2020. 21: 1421–1429.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, Arlington, VA, US, 2013.
- Antolasic E.J., Jaehne E.J., van den Buuse M. Interaction of Brain-derived Neurotrophic Factor, Exercise, and Fear Extinction: Implications for Post-traumatic Stress Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2024. 22 (4): 543–556.
- Armario A., Escorihuela R.M., Nadal R. Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008. 32: 1121–1131.
- Bagot R.C., Cates H.M., Purushothaman I., Vialou V., Heller E.A., Yieh L., LaBonté B., Peña C.J., Shen L., Wittenberg G.M., Nestler E.J. Ketamine and imipramine reverse transcriptional signatures of susceptibility and induce resilience-specific gene expression profiles. *Biol Psychiatry*. 2017. 81 (4): 285–295.
- Bagot R.C., Parise E.M., Peña C.J., Zhang H.X., Maze I., Chaudhury D., Persaud B., Cachepe R., Bolaños-Guzmán C.A., Cheer J.F., Deisseroth K., Han M.H., Nestler E.J. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature communications*. 2015. 6: 7062.
- Bartsch T., Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015. 309: 1–16.
- Biltz R.G., Sawicki C.M., Sheridan J.F., Godbout J.P. The neuroimmunology of social-stress-induced sensitization. *Nat Immunol*. 2022. 23 (11): 1527–1535.
- Blachier F., Andriamihaja M. Effects of the L-tyrosine-derived bacterial metabolite p-cresol on colonic and peripheral cells. *Amino Acids*. 2022. 54 (3): 325–338.
- Blum K., Febo M., Badgaiyan R.D. Fifty Years in the Development of a Glutamatergic-Dopaminergic Optimization Complex (KB220) to Balance Brain Reward Circuitry in Reward Deficiency Syndrome: A Pictorial. *Austin Addict Sci*. 2016. 1 (2): 1006.
- Bogic M., Njoku A., Priebe S. Long-term mental health of war-refugees: a systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights*. 2015. 15: 29.
- Bourassa K.J., Garrett M.E., Caspi A., Dennis M., Hall K.S., Moffitt T.E., Taylor G.A.; VA Mid Atlantic MIRECC Workgroup; Ashley-Koch A.E., Beckham J.C., Kimbrel N.A. Posttraumatic stress disorder, trauma, and accelerated biological aging among post-9/11 veterans. *Transl Psychiatry*. 2024. 14 (1): 4.
- Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Southwick S.M., McGlashan T., Nazeer A., Khan S., Vaccarino L.V., Soufer R., Garg P.K., Ng C.K., Staib L.H., Duncan J.S., Charney D.S. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160: 924–932.
- Bryant R.A., Gallagher H.C., Gibbs L., Pattison P., MacDougall C., Harms L., Block K., Baker E., Sinnott V., Iretton G., Richardson J., Forbes D., Lusher D. Mental health and social networks after disaster. *The American journal of psychiatry*. 2017. 174 (3): 277–285.
- Campodonico C., Berry K., Haddock G., Varese F. Protective factors associated with post-traumatic outcomes in individuals with experiences of psychosis. *Front Psychiatry*. 2021. 12: 735870.
- Castro-Vale I., van Rossum E.F.C., Machado J.C., Mota-Cardoso R., Carvalho D. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder: What do we know? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016. 63: 143–157.
- Chang W.H., Lee I.H., Chi M.H., Lin S.H., Chen K.C., Chen P.S., Chiu N.T., Yao W.J., Yang Y.K. Prefrontal cortex modulates the correlations between brain-derived neurotrophic factor level, serotonin, and the autonomic nervous system. *Sci Rep*. 2018. 8 (1): 2558.
- Chen X., Jiang Y., Wang J., Liu Y., Xiao M., Song C., Bai Y., Yinuo Han N., Han F. Synapse impairment associated with enhanced apoptosis in post-traumatic stress disorder. *Synapse*. 2020. 74 (2): e22134.
- Cheng Y., Desse S., Martinez A., Worthen R.J., Jope R.S., Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav. Immun*. 2018. 69: 556–567.
- Cohen S., Vainer E., Matar M.A., Kozlovsky N., Kaplan Z., Zohar J., Mathé A.A., Cohen H. Diurnal fluctuations in HPA and neuropeptide Y-ergic systems underlie differences in vulnerability to traumatic stress responses at different zeitgeber times. *Neuropsychopharmacology*. 2015. 40 (3): 774–790.
- Cohen H., Liu T., Kozlovsky N., Kaplan Z., Zohar J., Mathé A.A. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 37: 350–363.
- Cohen H., Zohar J. An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2004. 1032: 167–178.

- Coplan J.D., Gopinath S., Abdallah C.G., Berry B.R. A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression – mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Front Behav Neurosci.* 2014. 8: 189.
- Criado-Marrero M., Rein T., Binder E.B., Porter J.T., Koren J. 3rd, Blair L.J. Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018. 373 (1738): 20160532.
- Dell'Oste V., Palego L., Betti L., Fantasia S., Gravina D., Bordacchini A., Pedrinelli V., Giannaccini G., Carmassi C. Plasma and Platelet Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Bipolar Disorder Patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) or in a Major Depressive Episode Compared to Healthy Controls. *Int J Mol Sci.* 2024. 25 (6): 3529.
- d'Ettorre G., Ceccarelli G., Santinelli L., Vassalini P., Innocenti G.P., Alessandri F., Koukopoulos A.E., Russo A., d'Ettorre G., Tarsitani L. Post-traumatic stress symptoms in healthcare workers dealing with the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18 (2): 601.
- Dmytriv T.R., Tsiumpala S.A., Semchyshyn H.M., Storey K.B., Lushchak V.I. Mitochondrial dysfunction as a possible trigger of neuroinflammation at post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Physiol.* 2023. 14: 1222826.
- Domínguez-Reyes T., Astudillo-López C.C., Salgado-Goytia L., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé I.A.B., Guzmán-Guzmán I.P., Castro-Alarcón N., Moreno-Godínez M.E., Parra-Rojas I. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis.* 2015. 14: 106.
- Domitrovic Spudic S., Nikolac Perkovic M., Uzun S., Nedic Erjavec G., Kozumplik O., Svob Strac D., Mimica N., Pivac N. Reduced plasma BDNF concentration and cognitive decline in veterans with PTSD. *Psychiatry Res.* 2022. 316: 114772.
- Dong L., Wang S., Li Y., Zhao Z., Shen Y., Liu L., Xu G., Ma C., Li S., Zhang X., Cong B. RU486 Reverses Emotional Disorders by Influencing Astrocytes and Endoplasmic Reticulum Stress in Chronic Restraint Stress Challenged Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017. 42 (3): 1098–1108.
- Elkhatib S.K., Moshfegh C.M., Watson G.F., Case A.J. T-lymphocyte tyrosine hydroxylase regulates TH17 T-lymphocytes during repeated social defeat stress. *Brain Behav Immun.* 2022. 104: 18–28.
- Farr O.M., Ko B.J., Joung K.E., Zaichenko L., Usher N., Tsoukas M., Thakkar B., Davis C.R., Crowell J.A., Mantzoros C.S. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015. 25 (5): 479–488.
- Farzi A., Reichmann F., Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol (Oxf).* 2015. 213 (3): 603–627.
- Febo M., Blum K., Badgaiyan R.D., Baron D., Thanos P.K., Colon-Perez L.M., Demortroics Z., Gold M.S. Dopamine homeostasis: brain functional connectivity in reward deficiency syndrome. *Frontiers in bioscience (Landmark edition).* 2017. 22: 669–691.
- Ferland-Beckham C., Chaby L.E., Daskalakis N.P., Knox D., Liberzon I., Lim M.M., McIntyre C., Perrine S.A., Risbrough V.B., Sabban E.L., Jeromin A., Haas M. Systematic Review and Methodological Considerations for the Use of Single Prolonged Stress and Fear Extinction Retention in Rodents. *Front Behav Neurosci.* 2021. 15: 652636.
- Fuks F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes. *Curr Opin Genet Dev.* 2005. 15 (5): 490–495.
- Gong Q., Yan X.J., Lei F., Wang M.L., He L.L., Luo Y.Y., Gao H.W., Feng Y.L., Yang S.L., Li J., Du L.J. Proteomic profiling of the neurons in mice with depressive-like behavior induced by corticosterone and the regulation of berberine: pivotal sites of oxidative phosphorylation. *Mol. Brain.* 2019. 12 (1): 118.
- Gong W., Li X., Feng Y., Ji M., Zhang D., Chen B., Wang S., Wu X., Cui L., Li B., Xia M. Novel pathogenesis of post-traumatic stress disorder studied in transgenic mice. *J Psychiatr Res.* 2023. 161: 188–198.
- Haas D.A., George S.R. Neuropeptide Y-induced effects on hypothalamic corticotropin-releasing factor content and release are dependent on noradrenergic/adrenergic neurotransmission. *Brain Res.* 1989. 498(2): 333–338.
- Herrmann L., Ebert T., Rosen H., Novak B., Philipsen A., Touma C., Schreckenbach M., Gassen N.C., Rein T., Schmidt U. Analysis of the cerebellar molecular stress response led to first evidence of a role for FKBP51 in brain FKBP52 expression in mice and humans. *Neurobiol. Stress.* 2021. 15: 100401.
- Higuchi F., Uchida S., Yamagata H., Abe-Higuchi N., Hobarata T., Hara K., Kobayashi A., Shintaku T., Itoh Y., Suzuki T., Watanabe Y. Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice. *J Neurosci.* 2016. 36 (27): 7253–7267.
- Isaacson B. Mental disorders: posttraumatic stress disorder. *FP Essent.* 2020. 495: 23–30.
- Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M., Gupta R.V., Wilson M., Munie S., Ahluwalia P., Vender J.R., Vale F.L., Dhandapani K.M., Vaibhav K. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicine.* 2020. 8 (10): 389.
- Jergović M., Bendelja K., Savić Mlakar A., Vojvoda V., Abelerle N., Jovanovic T., Rabatić S., Sabioncello A., Vidović A. Circulating levels of hormones, lipids, and immune mediators in post-traumatic stress disorder – a 3-month follow-up study. *Front Psychiatry.* 2015. 6: 49.
- Ji M., Gong W., Wang S., Zhang D., Chen B., Li X., Wu X., Cui L., Feng Y., Verkhatsky A., Li B. Leptin Attenuates Fear Memory by Inhibiting Astrocytic NLRP3 Inflammasome in Post-traumatic Stress Disorder Model. *Neurochem Res.* 2023. 48 (4): 1180–1190.

- Jiang A., Zhou C., Samsom J., Yan S., Yu D.Z., Jia Z.P., Wong A.H.C., Liu F. The GR-FKBP51 interaction modulates fear memory but not spatial or recognition memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022. 119: 110604.
- Karl A., Schaefer M., Malta L.S., Dorfel D., Rohleder N., Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2006. 30 (7): 1004–1031.
- Kästle M., Kistler B., Lamla T., Bretschneider T., Lamb D., Nicklin, P., Wyatt, D. FKBP51 modulates steroid sensitivity and NF- κ B signalling: A novel antiinflammatory drug target. *Eur. J. Immunol*. 2018. 48: 1904–1914.
- Ke S., Hartmann J., Ressler K.J., Liu Y.Y., Koenen K.C. The emerging role of the gut microbiome in posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun*. 2023. 114: 360–370.
- Kelly U.A., Evans D.D., Baker H., Noggle Taylor J. Determining Psychoneuroimmunologic Markers of Yoga as an Intervention for Persons Diagnosed With PTSD: A Systematic Review. *Biol Res Nurs*. 2018. 20 (3): 343–351.
- Kondashevskaya M.V., Mikhaleva L.M., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Pashkov A.A., Manukhina E.B., Downey H.F., Tselikman O.B., Yegorov O.N., Zhukov M.S., Fedotova J.O., Karpenko M.N., Tselikman V.E. Unveiling the Link: Exploring Mitochondrial Dysfunction as a Probable Mechanism of Hepatic Damage in Post-Traumatic Stress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023. 24: 13012.
- Kühn S., Butler O., Willmund G., Wesemann U., Zimmermann P., Gallinat J. The brain at war: effects of stress on brain structure in soldiers deployed to a war zone. *Transl Psychiatry*. 2021. 11 (1): 247.
- Kuznetsov A., Kokorev D., Sustretov A., Kozlov A., Lyamin A., Sheyfer M., Kolsanov A., DeSousa A., Cumming P., Gayduk A. Genetic contributors to PTSD: the role of snvs, gene interactions and haplotypes for developing PTSD prevention measures. A comprehensive review. *Psychiatr Danub*. 2023. 35 (Suppl 2): 141–149.
- Laudani S., Torrisi S.A., Alboni S., Bastiaanssen T.F.S., Benatti C., Rivi V., Moloney R.D., Fuochi V., Furneri P.M., Drago F., Salomone S., Tascetta F., Cryan J.F., Leggio G.M. Gut microbiota alterations promote traumatic stress susceptibility associated with p-cresol-induced dopaminergic dysfunctions. *Brain Behav Immun*. 2023. 107: 385–396.
- Li H., Su P., Lai T.K., Jiang A., Liu J., Zhai D., Campbell C.T., Lee F.H., Yong W., Pasricha S., Li S., Wong A.H., Ressler K.J., Liu F. The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Invest*. 2020. 130 (2): 877–889.
- Li Q., Bartley A.F., Dobrunz L.E. Endogenously Released Neuropeptide Y Suppresses Hippocampal Short-Term Facilitation and Is Impaired by Stress-Induced Anxiety. *J Neurosci*. 2017. 37 (1): 23–37.
- Logue M.W., van Rooij S.J.H., Dennis E.L., Davis S.L., Hayes J.P., Stevens J.S., Densmore M., Haswell C.C., Ipser J., Koch S.B.J., Korgaonkar M., Lebois L.A.M., Peverill M., Baker J.T., Boedhoe P.S.W., Frijling J.L., Gruber S.A., Harpaz-Rotem I., Jahanshad N., Koopowitz S., Levy I., Nawijn L., O'Connor L., Olff M., Salat D.H., Sheridan M.A., Spielberg J.M., van Zuiden M., Winter-nitz S.R., Wolff J.D., Wolf E.J., Wang X., Wrocklage K., Abdallah C.G., Bryant R.A., Geuze E., Jovanovic T., Kaufman M.L., King A.P., Krystal J.H., Lagopoulos J., Bennett M., Lanius R., Liberzon I., McGlinchey R.E., McLaughlin K.A., Milberg W.P., Miller M.W., Ressler K.J., Veltman D.J., Stein D.J., Thomaes K., Thompson P.M., Morey R.A. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological Psychiatry*. 2018. 83(3): 244–253.
- Lorsch Z.S., Hamilton P.J., Ramakrishnan A., Parise E.M., Salery M., Wright W.J., Lepack A.E., Mews P., Issler O., McKenzie A., Zhou X., Parise L.F., Pirpinias S.T., Ortiz Torres I., Kronman H.G., Montgomery S.E., Loh Y.E., Labonté B., Conkey A., Symonds A.E., Neve R.L., Turecki G., Maze I., Dong Y., Zhang B., Shen L., Bagot R.C., Nestler E.J. Stress resilience is promoted by a Zfp189-driven transcriptional network in prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2019. 22 (9): 1413–1423.
- Lu W.H., Chao H.W., Lin P.Y., Lin S.H., Liu T.H., Chen H.W., Huang Y.S. CPEB3-dowregulated Nr3c1 mRNA translation confers resilience to developing posttraumatic stress disorder-like behavior in fear-conditioned mice. *Neuropsychopharmacology*. 2021. 46 (9): 1669–1679.
- Magnin C., Poulet E., Fanton L., Vignaud P., Brunelin J. EurA non-randomized pilot trial of the use of prazosin in the prevention of transition from acute stress disorder to post-traumatic stress disorder. *J Psychotraumatol*. 2023. 14 (2): 2251250.
- Mahan A.L., Ressler K.J. Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends Neurosci*. 2012. 35: 24–35.
- Martinelli S., Anderzhanova E.A., Bajaj T., Wiechmann S., Dethloff F., Weckmann K., Heinz D.E., Ebert T., Hartmann J., Geiger T.M., Döngi M., Hafner K., Pöhlmann M.L., Jollans L., Philipsen A., Schmidt S.V., Schmidt U., Maccarrone G., Stein V., Hausch F., Turck C.W., Schmidt M.V., Gellner A.K., Kuster B., Gas-sen N.C. Stress-primed secretory autophagy promotes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. *Nat Commun*. 2021. 12 (1): 4643.
- McCaslin S.E., Cloitre M., Neylan T.C., Garvert D.W., Herbst E., Marmar C. Factors associated with high functioning despite distress in post-9/11 veterans. *Re-habil Psychol*. 2019. 64 (3): 377–382.
- McGuire J., Herman J.P., Horn P.S., Sallee F.R., Sah R. Enhanced fear recall and emotional arousal in rats recovering from chronic variable stress. *Physiol Behav*. 2010. 101: 474–82.
- McKim D.B., Weber M.D., Niraula A., Sawicki C.M., Liu X., Jarrett B.L., Ramirez-Chan K., Wang Y., Roeth R.M., Sucalido A.D., Sobol C.G., Quan N., Sheridan J.F.,

- Godbout J.P. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol. Psychiatry*. 2018. 23: 1421–1431.
- Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Kana V., Wang V.X., Bouchard S., Takahashi A., Flanigan M.E., Aleyasin H., LeClair K.B., Janssen W.G., Labonté B., Parise E.M., Lorsch Z.S., Golden S.A., Heshmati M., Tamminga C., Turecki G., Campbell M., Fayad Z.A., Tang C.Y., Merad M., Russo S.J. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nature neuroscience*. 2017. 20: 1752–1760.
- Milad M. R., Quirk G. J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*. 2002. 420: 70–74.
- Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. 13: 363.
- Morris D.L., Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009. 297 (6): E1247–1259.
- Morris L.S., McCall J.G., Charney D.S., Murrrough J.W. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv*. 2020. 4: 2398212820930321.
- Murray S.L., Holton K.F. Effects of a diet low in excitotoxins on PTSD symptoms and related biomarkers. *Nutr Neurosci*. 2024. 27 (1): 1–11.
- Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008.70: 537–56
- Nachtigall E.G., de C Myskiw J., Izquierdo I., Furini C.R.G. Cellular mechanisms of contextual fear memory reconsolidation: Role of hippocampal SFKs, TrkB receptors and GluN2B-containing NMDA receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024. 241 (1): 61–73.
- Nawreen N., Baccei M.L., Herman J.P. Single Prolonged Stress Reduces Intrinsic Excitability and Excitatory Synaptic Drive Onto Pyramidal Neurons in the Infralimbic Prefrontal Cortex of Adult Male Rats. *Front Cell Neurosci*. 2021. 15: 705660.
- Nedic Erjavec G., Nikolac Perkovic M., Tudor L., Uzun S., Kovacic Petrovic Z., Konjevod M., Sagud M., Kozumplik O., Svob Strac D., Peraica T, Mimica N., Havelka Mestrovic A., Zilic D., Pivac N. Moderating Effects of BDNF Genetic Variants and Smoking on Cognition in PTSD Veterans. *Biomolecules*. 2021. 11 (5): 641.
- Nowotny B., Cavka M., Herder C., Löffler H., Poschen U., Joksimovic L., Kempf K., Krug A.W., Koenig W., Martin S., Kruse J. Effects of acute psychological stress on glucose metabolism and subclinical inflammation in patients with post-traumatic stress disorder. *Horm Metab Res*. 2010. 42 (10): 746–53.
- Nwokafor C., Serova L.I., Nahvi R.J., McCloskey J., Sabban E.L. Activation of NPY receptor subtype 1 by [D-His26] NPY is sufficient to prevent development of anxiety and depressive like effects in the single prolonged stress rodent model of PTSD. *Neuropeptides*. 2020. 80: 102001.
- Ogłodek E.A. Changes in the Serum Concentration Levels of Serotonin, Tryptophan and Cortisol among Stress-Resilient and Stress-Susceptible Individuals after Experiencing Traumatic Stress. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 19 (24): 16517.
- Okhovatian F., Rezaei Tavirani M., Rostami-Nejad M., Rezaei Tavirani S. Protein-Protein Interaction Network Analysis Revealed a New Prospective of Posttraumatic Stress Disorder. *Galen Med J*. 2018. 7: e1137.
- Otero Y.F., Lundblad T.M., Ford E.A., House L.M., McGuinness O.P. Liver but not adipose tissue is responsive to the pattern of enteral feeding. *Physiol Rep*. 2014. 2 (2): e00250.
- Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018. 20 (1): 63–73.
- Piggott V.M., Bosse K.E., Lisieski M.J., Strader J.A., Stanley J.A., Conti A.C., Ghoddoussi F., Perrine S.A. Single-prolonged stress impairs prefrontal cortex control of amygdala and striatum in rats. *Front. Behav. Neurosci*. 2019. 13: 18.
- Ragu Varman D., Rajan K.E. Environmental Enrichment Reduces Anxiety by Differentially Activating Serotonergic and Neuropeptide Y (NPY)-Ergic System in Indian Field Mouse (*Mus booduga*): An Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *PLoS One*. 2015. 10 (5): e0127945.
- Rasmussen D.D., Crites N.J., Burke B.L. Acoustic startle amplitude predicts vulnerability to develop post-traumatic stress hyper-responsivity and associated plasma corticosterone changes in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. 33: 282–291.
- Rasmuson A.M., Hauger R.L., Morgan C.A., Bremner J.D., Charney D.S., Southwick S.M. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry*. 2000. 47 (6): 526–539.
- Richter-Levin G. Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma-potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Res*. 1998. 79: 73–83.
- Richter-Levin G., Stork O., Schmidt M.V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Mol Psychiatry*. 2019. 24 (8): 1135–1156.
- Ritov G., Boltyansky B., Richter-Levin G. A novel approach to PTSD modeling in rats reveals alternating patterns of limbic activity in different types of stress reaction. *Mol Psychiatry*. 2016. 21: 630–41.
- Sabban E.L., Laukova M., Alaluf L.G., Olsson E., Serova L.I. Locus coeruleus response to single-prolonged stress and early intervention with intranasal neuropeptide Y. *J Neurochem*. 2015. 135 (5): 975–986.
- Sabban E.L., Serova L.I., Newman E., Aisenberg N., Akirav I. Changes in Gene Expression in the Locus Coeruleus-Amygdala Circuitry in Inhibitory Avoidance PTSD Model. *Cell Mol Neurobiol*. 2018. 38 (1): 273–280.
- Seetharaman S., Fleshner M., Park C.R., Diamond D.M. Influence of daily social stimulation on behavioral and

- physiological outcomes in an animal model of PTSD. *Brain Behav.* 2016. 6 (5): e00458.
- Serova L.I., Tillinger A., Alaluf L.G., Laukova M., Keegan K., Sabban E.L. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience.* 2013. 236: 298–312.
- Shanazz K., Nalloor R., Lucas R., Vazdarjanova A. Neuroinflammation is a susceptibility factor in developing a PTSD-like phenotype. *Front Behav Neurosci.* 2023. 17:1112837.
- Sharma S., Tiarks G., Haight J., Bassuk A.G. Neuropathophysiological Mechanisms and Treatment Strategies for Post-traumatic Epilepsy. *Front Mol Neurosci.* 2021. 14: 612073.
- Somvanshi P.R., Mellon S.H., Yehuda R., Flory J.D., Makotkine I., Bierer L., Marmar C., Jett M., Doyle F.J. 3rd. Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020. 319 (1): E48–E66.
- Spinazzi R., Andreis P.G., Nussdorfer G.G. Neuropeptide-Y and Y-receptors in the autocrine-paracrine regulation of adrenal gland under physiological and pathophysiological conditions (Review). *Int J Mol Med.* 2005. 15 (1): 3–13.
- Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., Shapiro J.I., Sোধи K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016. 13 (1): 25–38.
- Stalder T., Steudte-Schmiedgen S., Alexander N., Kluckner T., Vater A., Wichmann S., Kirschbaum C., Miller R. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017. 77: 261–274.
- Su N., Cai P., Dou Z., Yin X., Xu H., He J., Li Z., Li C. Brain nuclei and neural circuits in neuropathic pain and brain modulation mechanisms of acupuncture: a review on animal-based experimental research. *Front Neurosci.* 2023. 17: 1243231.
- Sugama S., Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain Behav. Immun.* 2020. 7: 100111.
- Tasan R.O., Verma D., Wood J., Lach G., Hörner B., de Lima T.C., Herzog H., Sperk G. The role of Neuropeptide Y in fear conditioning and extinction. *Neuropeptides.* 2016. 55: 111–126.
- Torres-Berrío A., Lopez J.P., Bagot R.C., Nouel D., Dal Bo G., Cuesta S., Zhu L., Manitt C., Eng C., Cooper H.M., Storch K.F., Turecki G., Nestler E.J., Flores C. DCC confers susceptibility to depression-like behaviors in humans and mice and is regulated by miR-218. *Biol Psychiatry.* 2017. 81 (4): 306–315.
- Toyonaga T., Khattar N., Wu Y., Lu Y., Naganawa M., Gallezot J.D., Matuskey D., Mecca A.P., Pittman B., Dias M., Nabulsi N.B., Finnema S.J., Chen M.K., Arnsten A., Radhakrishnan R., Skosnik P.D., D'Souza D.C., Esterlis I., Huang Y., van Dyck C.H., Carson R.E. The regional pattern of age-related synaptic loss in the human brain differs from gray matter volume loss: in vivo PET measurement with [(11)C]UCB-J. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024. 51(4): 1012–1022.
- Tural U., Iosifescu D.V. Neuropeptide Y in PTSD, MDD, and chronic stress: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosci Res.* 2020. 98 (5): 950–963.
- Wang J., Zhou T., Liu F., Huang Y., Xiao Z., Qian Y., Zhou W. Influence of gut microbiota on resilience and its possible mechanisms. *Int J Biol Sci.* 2023. 19 (8): 2588–2598.
- Wohleb E.S., McKim D.B., Shea D.T., Powell N.D., Tarr A.J., Sheridan J.F., Godbout J.P. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain. *Biol. Psychiatry.* 2014. 75: 970–981.
- Wood S.K., Bhatnagar S. Resilience to the effects of social stress: evidence from clinical and preclinical studies on the role of coping strategies. *Neurobiology of stress.* 2014. 1: 164–173.
- Wu G., Feder A., Cohen H., Kim J.J., Calderon S., Charney D.S., Mathé A.A. Understanding resilience. *Front Behav Neurosci.* 2013. 7: 10.
- Xie P., Chen L., Wang J., Wang X., Yang S., Zhu G. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneura* Hua prevent post-traumatic stress disorder behaviors in mice: Mechanisms from the perspective of synaptic injury, oxidative stress, and neuroinflammation. *J Ethnopharmacol.* 2024. 319 (Pt 1): 117165.
- Yang C., Choi K.M., Han J., Kim H.S., Park S.S., Lee S.H. Inflammatory Markers and Brain Volume in Patients with Post-traumatic Stress Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023. 21 (2): 359–369.
- Yang M., Chen X., Guo Q.W., Si Y.J., Fan M., Su M., Zhang J.C., Fang D.Z., Lin J. The Leptin Gene rs7799039 Modulates the Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder After an Earthquake in Han Chinese Adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2019. 81 (1): 18m12706.
- Yang R.J., Mozhui K., Karlsson R.M., Cameron H.A., Williams R.W., Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology.* 2008. 33 (11): 2595–2604.
- Yehuda R., Bierer L.M. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res.* 2008: 167: 121–35.
- Yehuda R., Brand S., Yang R.K. Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. *Biol Psy.* 2006. 59 (7): 660–663.
- Yehuda R., Daskalakis N.P., Bierer L.M., Bader H.N., Klengel T., Holsboer F., Binder E.B. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biol Psychiatry.* 2016. 80 (5): 372–80.

- Yehuda R., Hoge C.W., McFarlane A.C., Vermetten E., Lanius R.A., Nievergelt C.M., Hobfoll S.E., Koenen K.C., Neylan T.C., Hyman S.E.* Post-traumatic stress disorder. Review. *Nat Rev Dis Primers*. 2015. 1: 15057.
- Yehuda R., Seckl J.* Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011. 15212: 4496–4503.
- Zhang X., Chen Y., Jenkins L.W., Kochanek P.M., Clark R.S.* Bench-to-bedside review: Apoptosis/programmed cell death triggered by traumatic brain injury. *Crit Care*. 2005. 9 (1): 66–75.
- Zhang H., Chaudhury D., Nectow A.R., Friedman A.K., Zhang S., Juarez B., Liu H., Pfau M.L., Aleyasin H., Jiang C., Crumiller M., Calipari E.S., Ku S.M., Morel C., Tzavaras N., Montgomery S.E., He M., Salton S.R., Russo S.J., Nestler E.J., Friedman J.M., Cao J.L., Han M.H.* α - and β -Adrenergic Receptor-Mediated Mesolimbic Homeostatic Plasticity Confers Resilience to Social Stress in Susceptible Mice. *Biol Psychiatry*. 2019. 85 (3): 226–236.
- Zhang J.Y., Liu T.H., He Y., Pan H.Q., Zhang W.H., Yin X.P., Yuan T.F.* Chronic stress remodels synapses in an amygdala circuit—specific manner. *Biological psychiatry*. 2019. 85(3): 189–201.
- Zhang K., Wang L., Cao C., Li G., Fang R., Liu P., Luo S., Zhang X., Liberzon I.* A DRD2/ ANNK1-COMT Interaction, Consisting of Functional Variants, Confers Risk of Post-traumatic Stress Disorder in Traumatized Chinese. *Frontiers in psychiatry*. 2018. 9: 170.
- Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., Zhang X., Yang D., Yang Y., Meng H., Li W., Melgiri N.D., Licinio J., Wei H., Xie P.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016. 21: 786–96.
- Zhou Y., Rui L.* Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013. 7 (2): 207–222.
- Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rorabaugh B.R.* Glucocorticoid Abnormalities in Female Rats Exposed to a Predator-Based Psychosocial Stress Model of PTSD. *Front Behav. Neurosci*. 2021. 15: 675206.
- Zou Y., Zhang Y., Tu M., Ye Y., Li M., Ran R., Zou Z.* Brain-derived neurotrophic factor levels across psychiatric disorders: A systemic review and network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024. 131: 110954.

CENTRAL NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF STRESS RESISTANCE IN POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

M. V. Kondashevskaya[#], K. A. Artemyeva, V. V. Aleksankina

*Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State
Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia
[#]e-mail: actual_probl@mail.ru*

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe, disabling syndrome that is induced by an extremely powerful negative impact on the people's psyche. Symptoms of the disease most often do not appear in the entire population of stressed people and not immediately, but after some indefinite period of time. The disease is caused by central, genetic, epigenetic and neurobiological determinants, interactively integrated within the underlying social and natural-anthropogenic context. The simultaneous development of a pathological reaction from the hypothalamic-pituitary-adrenal, sympathoadrenal and immune systems was established. Information on the state of the main biogenic and amino acid neurotransmitters of the central nervous system in PTSD is presented. Researchers are currently focusing on peptide hormones such as brain-derived neurotrophic factor, neuropeptide Y, and leptin, which can be used to diagnose and treat PTSD. An analysis of the literature led to the conclusion that about the characteristics of stress-resistant people and animals very little is still known.

Keywords: post-traumatic stress disorder, stress resistance, brain, neurotransmitters, peptide hormones, genetics, epigenetics

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

АКТИВНОСТЬ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ УПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОМ: НЕЙРОИНТЕРФЕЙС, ОСНОВАННЫЙ НА ВОООБРАЖЕНИИ ХОДЬБЫ

© 2024 г. Е. В. Боброва^{1, *}, В. В. Решетникова¹, А. А. Гришин¹,
Е. А. Вершинина¹, И. Н. Богачёва¹, Н. А. Щербакова¹, М. Р. Исаев^{2, 3},
П. Д. Бобров^{2, 3}, Ю. П. Герасименко¹

¹ФГБУН Институт физиологии РАН им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: eabobrovu@gmail.com

Поступила в редакцию 10.06.2024 г.

После доработки 29.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

При реабилитации двигательных нарушений с использованием нейроинтерфейсов существенен вопрос об активности мышц, которые обеспечивают реализацию воображаемого движения. Сведения в литературе об этом противоречивы. В работе проведен анализ ЭМГ-активности мышц голени и бедра 40 здоровых добровольцев при работе с нейроинтерфейсом, основанным на кинестетическом воображении ходьбы на месте и дополненным робототехническим устройством перемещения конечностей «Биокин» (механотерапия), активируемым в случае успешного воображения движений. Показано, что работа с нейроинтерфейсом в среднем по всем участникам эксперимента приводит к увеличению активности мышц при воображении ходьбы по сравнению с покоем, а активация механотренажера (АМ) дополнительно увеличивает мышечную активность, причем ее влияние в большей степени выражено в мышцах той ноги, с которой начинается воображение ходьбы. Характер реакций мышц на задачу воображения ходьбы индивидуален. С АМ при работе с нейроинтерфейсом количество участников эксперимента с выраженной ЭМГ-активностью увеличивается, как и количество значимых корреляционных связей между активностью мышц нижних конечностей. Таким образом, использование нейроинтерфейсов, основанных на воображении ходьбы, и АМ в качестве обратной связи позволяет активизировать мышцы нижних конечностей, что важно в клинической практике при реабилитации движений.

Ключевые слова: нейроинтерфейс, механотренажер, ЭМГ-активность, воображение движений, ходьба
DOI: 10.31857/S0044467724050042

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для ряда пациентов с нарушениями движений используют нейроинтерфейсы (см. обзор (Cervera et al., 2018)), в том числе дополненные механическими устройствами для перемещения конечностей (см. обзор (Colucci et al., 2022)). В основном эти устройства обеспечивают восстановление движений рук, восстановление функций нижних конечностей с помощью воображения движений — сравнительно недавно появившееся и развивающееся направление исследований (см. обзор (Боброва и др., 2019)). Большинство работ направлено на исследование возможностей восстановления функции ходьбы (Wang et al., 2010; King et al., 2013; 2014; 2015; Do et al., 2013;

García-Cossio et al., 2015; Donati et al., 2016; Villiger et al., 2013; Nenadic, 2023; Sebastián-Romagosa et al., 2023; Ferrero et al., 2021, 2023; Chung et al., 2020; Carrere et al., 2021; Biswas et al., 2024; Khan et al., 2021; Choi et al., 2020; Kim, 2020), ряд работ — на восстановление движений в голеностопном суставе (Do et al., 2011; McCrimmon et al., 2014; 2015; Barria et al., 2021).

Совместно с нейроинтерфейсами используются ФЭС (Do et al., 2011; 2012; Takahashi et al., 2012; King et al., 2014; 2015; McCrimmon et al., 2014; 2015; Mrachacz-Kersting et al., 2016; Ren et al., 2020; Chung et al., 2020; Carrere et al., 2021; Biswas et al., 2024), тактильная стимуляция опорной поверхности стоп (Cheron et al., 2012), виртуальная реальность (Ferrero et al., 2021, 2023; Ren et al., 2020; Donati

et al., 2016; Wang et al., 2010; King et al., 2013) и роботизированные устройства (Do et al., 2013; Xu et al., 2014; García-Cossio et al., 2015; Donati et al., 2016; Ferrero et al., 2023, Barria et al., 2021; Choi et al., 2020, Боброва и др., 2023). Большинство роботизированных устройств (экзоскелеты, ортезы), использующихся с нейроинтерфейсами, обеспечивают перемещение нижних конечностей в положении стоя с разгрузкой веса тела (подвесы). Обнаружено лишь одно исследование (Barria et al., 2021), в котором совместно с нейроинтерфейсом использовался ортез, обеспечивающий перемещения лишь в голеностопном суставе и дающий возможность пациенту находиться в положении сидя или лежа. Использованный в нашем пилотном исследовании (Боброва и др., 2023) и в данной работе механотренажер «БиоКин» позволяет осуществлять пассивную локомоцию в положении сидя или лежа путем изменения суставных углов всех крупных суставов нижних конечностей.

Использование дополнительных устройств при работе с нейроинтерфейсом дает возможность формирования обратной связи пользователю, что особенно актуально в целях нейрореабилитации при клиническом использовании. АМ при воображении движений, запускаемая от сигналов мозга, позволяет замкнуть сенсомоторную петлю: между формируемым при воображении движения сигналом и афферентным сигналом от сенсорной обратной связи (Jeunet et al., 2019). Одновременная активация сенсорной и моторной коры может, как предполагается, усиливать ранее неактивные контакты между нейронами за счет пластичности и таким образом вести к восстановлению двигательной функции конечностей (Murphy, Corbett, 2009).

Важным для восстановления утраченных функций и понимания механизмов, лежащих в основе этого процесса, является вопрос об активности мышц при воображении движений. Еще в 30-е годы XX века были получены данные о том, что при воображении движений мышцы активируются (Jacobson, 1931; 1932; Shaw, 1938). В ряде более современных исследований также сообщается о сублиминальной, т.е. не вызывающей сокращения мышц, ЭМГ-активности во время воображения движений (Epstein, 1980; Wehner et al., 1984; Hashimoto, Rothwell, 1999; Gandevia et al., 1997; Dickstein et al., 2005; Guillot et al., 2007; Lebon et al., 2008; Ranganathan et al., 2004; Personnier et al., 2008). Однако в части исследований вообще не была выявлена активация мышц во время выполнения задач, связанных с воображением движений как верхних конечностей (Yue and Cole, 1992; Yahagi et al., 1996; Herbert et al., 1998; Lotze et al., 1999; Gerardin et al., 2000; Naito et al., 2002; Gentili et al., 2006; Lim et al., 2006; Personnier et al.,

2008), так и нижних конечностей (Decety et al., 1993; Mulder et al., 2004; Lafleur et al., 2002; Jackson et al., 2003), а также при воображении приседания на корточках (Mulder et al., 2005) или поднятия по лестнице (Geiger et al., 2019).

Наши пилотные исследования (Боброва и др., 2023) показали, что при воображении тыльного сгибания стопы средняя по 10 участникам эксперимента ЭМГ-активность передней большеберцовой мышцы, осуществляющей это движение в реальности, во время инструкции воображать движение увеличена по сравнению с таковой во время инструкции находиться в покое. АМ при работе с нейроинтерфейсом в большей степени влияла не на увеличение ЭМГ-активности этой мышцы при воображении движения стопы, но на уменьшение ее активности при инструкции находиться в покое, т.е. конкретизировала следование инструкции, уменьшая, в основном, тоническую активность передней большеберцовой мышцы.

Сведений о том, как добавление к работе нейроинтерфейса, основанного на кинестетическом воображении локомоции, АМ в случае успешного воображения ходьбы влияет на активность мышц нижних конечностей, в литературе не обнаружено.

МЕТОДИКА

Для проведения экспериментов использовался комплекс на базе нейроинтерфейса, основанного на кинестетическом воображении движений, со зрительной обратной связью, дополненный механотренажером «БиоКин» производства ООО «Косима» (рис. 1). При работе нейроинтерфейса на экране монитора в случайном порядке предъявлялись три инструкции участнику эксперимента: воображать ходьбу на месте, начинающуюся с правой ноги, — треугольник, направленный вправо, с левой ноги — треугольник влево, нахождения в покое — треугольник, направленный вверх. Участник эксперимента получал зрительную обратную связь в виде круга, радиус которого соответствовал величине точности классификации сигналов мозга, то есть вероятности распознавания именно того ментального состояния, которое задавалось инструкцией (метод расчета подробно описан в статье (Боброва и др., 2023)). Механотренажер обеспечивал пассивное перемещение конечности человека, находящегося в положении сидя, причем перемещение активировалось только в случае успешного воображения движения, задаваемого инструкцией, — при точности классификации выше 50%.

ЭМГ-активность мышц правой и левой ноги: передних большеберцовых (*tibialis anterior*, ТА),

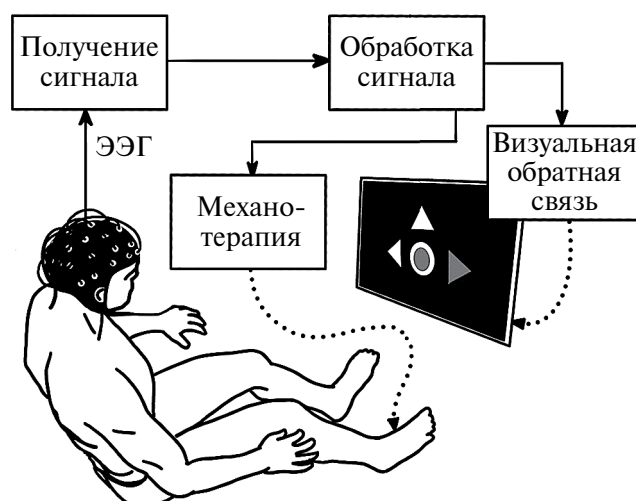


Рис. 1. Схема работы комплекса на базе нейроинтерфейса со зрительной обратной связью, дополненного механо-тренажером «Биокин».

Fig. 1. The scheme of operation of the complex based on a neurointerface with visual feedback, supplemented by the «Biokin» mechanical training device.

икроножных (*gastrocnemius*, Gs), латеральных широких мышц бедра (*vastus lateralis*, VL) и двуглавых мышц бедра (*biceps femoris*, BF) — регистрировали с помощью беспроводного миографа DELSYS Trigno.

Процедура эксперимента

Для проведения исследования было набрано 40 участников эксперимента (23 женщины и 17 мужчин в возрасте 21–40 лет), до этого не имевших опыта управления нейроинтерфейсом. Протокол исследования соответствовал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен Этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Исследования проводили с соблюдением основных биоэтических правил, все участники эксперимента дали письменное согласие на участие в экспериментах. Каждый участник эксперимента принял участие в 1 сессии, включающей в себя 2 сеанса управления нейроинтерфейсом: (1) управление нейроинтерфейсом без дополнительных воздействий, (2) управление нейроинтерфейсом с АМ в случае высокого значения точности классификации сигналов мозга.

Анализ данных

Анализировали интегральные характеристики ЭМГ-активности мышц нижних конечностей при воображении ходьбы при разных условиях проведения эксперимента. Рассчитывалось среднее значение модуля сигнала ЭМГ в интервалы времени при инструкции участнику эксперимента

воображать ходьбу с правой ноги (ПН), с левой ноги (ЛН) и находиться в покое.

Для оценки влияния условий эксперимента и инструкций участнику эксперимента на ЭМГ-активность мышц использовали дисперсионный анализ для зависимых переменных ANOVA RM. Перед проведением дисперсионного анализа проводили предварительный разведочный анализ Explore с целью определения выбросов и визуализации формы распределений и проверки гипотезы об отклонении распределений от нормального с использованием критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. В случае отклонения от нормальности, которое было выявлено для ЭМГ-активности, данные логарифмировали.

Затем при анализе ЭМГ-активности одних и тех же мышц при разных условиях эксперимента, а также при разных инструкциях проводили ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок и/или параметрический дисперсионный анализ ANOVA RM с последующими апостериорными сравнениями. Статистические решения принимались на 5%-м уровне.

Кроме того, проводили факторный анализ с использованием метода главных компонент и варимаксным вращением с нормализацией Кайзера для определения внутренней структуры связей между параметрами ЭМГ-активности мышц ног (TAR/GsR/VLR/BFR/TAL/GsL/VLL/BFL, где R — мышцы ПН, L — мышцы ЛН) при разных условиях проведения эксперимента.

Графически связи визуализировали построением плеяд, с представлением значимых корреляций

между мышцами и демонстрацией составляющих выявленных факторов.

Расчеты проводились с использованием программного комплекса SPSS Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При работе с нейроинтерфейсом, несмотря на инструкцию только воображать, но не осуществлять движение, в мышцах нижних конечностей возникала тоническая и пачечная активность (рис. 2). Степень ее выраженности отличалась у разных участников эксперимента. Зрительная оценка индивидуальной выраженности ЭМГ (рис. 3) показывает, что АМ уменьшает количество участников эксперимента, у которых ни на одной из мышц не наблюдалась ЭМГ-активность при работе с нейроинтерфейсом (пустые строки на рис. 3) — от 16 до 5 человек (значимо по критерию знаков, $p < 0.01$). В отсутствие АМ наиболее выражена активность ТА, а АМ приводит к активации большинства исследованных мышц нижних конечностей и увеличению количества участников эксперимента, у которых эта активность выражена (нижняя строка рис. 3).

Отметим здесь, что вышеописанную активность мышц при работе с нейроинтерфейсом, дополненным АМ, невозможно сравнивать с активностью тех же мышц при просто пассивном перемещении конечностей, т.е. АМ в отсутствие нейроинтерфейса (что также регистрировалось в эксперименте и будет описано в следующей статье), поскольку, как указывалось выше, при работе с нейроинтерфейсом АМ подключается только при высоких значениях точности классификации.

Результаты количественного анализа выраженности ЭМГ-активности мышц нижних конечностей при работе с нейроинтерфейсом для каждой из 8 мышц голени и бедра (рис. 4) показывают следующее.

Анализ активности ТА. В отсутствие АМ и при ее добавлении воображение ходьбы (начинающейся и с ПН, и с ЛН) значительно увеличивает ЭМГ правой и левой ТА по сравнению с покоем. При добавлении АМ возникает значимое отличие в активности правой ТА в зависимости от того, начинается воображение ходьбы с ПН или с ЛН: она выше при воображении ходьбы с ПН (ипсилатеральной ноги), чем с ЛН. ЭМГ правой ТА выше, чем левой, при всех условиях, но это значимо только при воображении ходьбы с ЛН в отсутствие АМ.

Сравнение активности ТА при управлении нейроинтерфейсом с и без АМ значимых отличий не выявляет.

Анализ активности Gs. Так же как и для ТА, воображение ходьбы значимо увеличивает ЭМГ

правой и левой Gs по сравнению с покоем, как в отсутствие АМ, так и при ее добавлении. Кроме того, так же как и для правой ТА, при добавлении АМ возникает значимое отличие в ЭМГ-активности Gs в зависимости от того, начинается воображение ходьбы с ПН или с ЛН. Однако это наблюдается для левой Gs: ее активность значительно выше при воображении ходьбы с ЛН (ипсилатеральной), чем с ПН. Левая Gs более активна, чем правая Gs, при всех условиях, но это значимо только при воображении ходьбы с ЛН при добавлении АМ (рис. 4).

Сравнение активности Gs с и без АМ показывает, что добавление АМ к работе с нейроинтерфейсом приводит к увеличению активности Gs, значимо для всех условий, кроме правой Gs, когда ходьбу следовало начинать воображать с ЛН.

Анализ активности VL. В отличие от мышц голени, VL значимо увеличивает активность при воображении ходьбы по сравнению с покоем только при АМ. Активность левой VL больше, чем правой, при всех условиях, это не значимо только при воображении ходьбы с ПН при АМ. Так же как и Gs, при добавлении АМ активность левой VL значимо выше при воображении ходьбы с ЛН, чем с ПН.

Сравнение активности VL с и без АМ показывает, что добавление АМ к работе с нейроинтерфейсом приводит к увеличению активности VL, значимо для всех условий, кроме левой VL, когда ходьбу следовало начинать воображать с ПН.

Анализ активности BF. Так же как и для мышц голени, воображение ходьбы значимо увеличивает ЭМГ правой и левой BF по сравнению с покоем, как в отсутствие АМ, так и при ее добавлении. Кроме того, при добавлении АМ, так же как и для мышц голени, активность BF больше при воображении ходьбы, начинающейся с ипсилатеральной, чем с контралатеральной ноги. Это значимо для BF обеих ног.

Сравнение активности BF с и без АМ показывает, что добавление АМ к работе с нейроинтерфейсом приводит к увеличению активности BF, значимо для всех условий, кроме левой BF, когда ходьбу следовало начинать воображать с ПН (тенденция, $p = 0.056$).

Таким образом, результаты анализа средних величин ЭМГ-активности при работе с нейроинтерфейсом в интервалы времени, когда по инструкции следовало воображать ходьбу или находиться в покое, показали:

1) Воображение ходьбы приводит к увеличению (по сравнению с покоем) средней по всем участникам эксперимента ЭМГ-активности всех анализируемых мышц. Исключение — лишь VL в отсутствие АМ.

2) Сравнение активности мышц с и без АМ показывает, что добавление АМ к работе

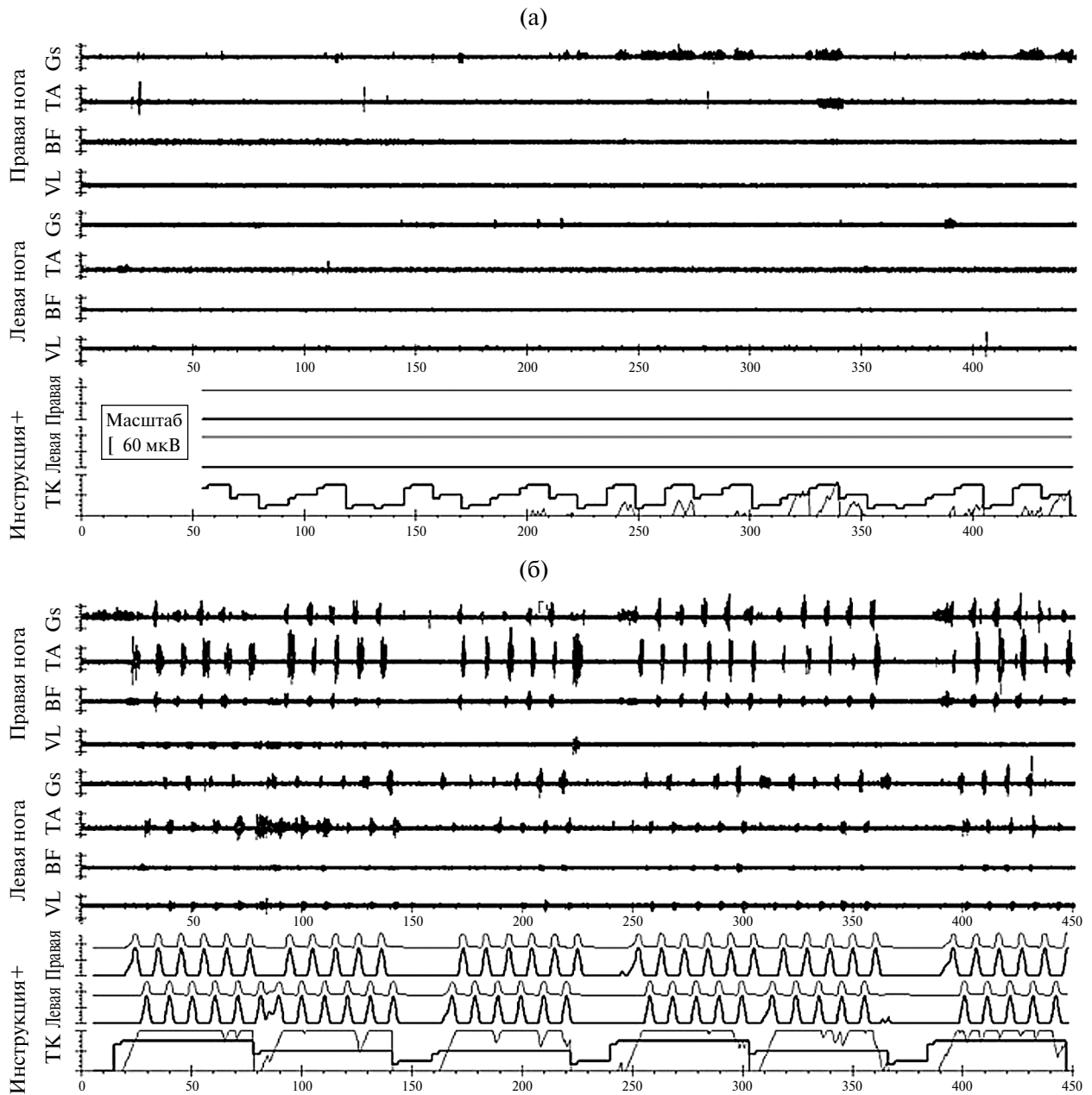


Рис. 2. Примеры ЭМГ-активности мышц одного из участников эксперимента при воображении ходьбы в условиях управления нейроинтерфейсом без (а) и с (б) активацией механотренажера. По абсциссам – время. По ординатам: первые четыре сигнала – ЭМГ-активность мышц правой ноги (ПН); следующие четыре сигнала – левой ноги (ЛН); ниже – траектория перемещений при механотерапии в голеностопном суставе (тонкая линия), в коленном суставе (жирная линия) ПН и ЛН; внизу – инструкция участнику эксперимента (жирная линия: низкая ступенька – находиться в покое, средняя ступенька – воображать ходьбу с ЛН, высокая ступенька – воображать ходьбу с ПН); текущее значение точности классификации сигналов мозга (тонкая линия).

Fig. 2. Examples of EMG activity of muscles of one of the subjects during motor imagery of walking under conditions of neuro-interface control without (a) and with (б) activation of the mechanical training device. By abscissa: time. By ordinate: first four signals – EMG activity of muscles of the right leg (RL); next four signals – of the left leg (LL); below – trajectory of movements during mechanotherapy in the ankle joint (thin line), in the knee joint (bold line) RL and LL; at the bottom – instructions to the subject (bold line: low step – remain at rest, medium step – motor imagery of walking with LL, high step – motor imagery of walking with RL); current value of accuracy of brain signal classification (thin line).

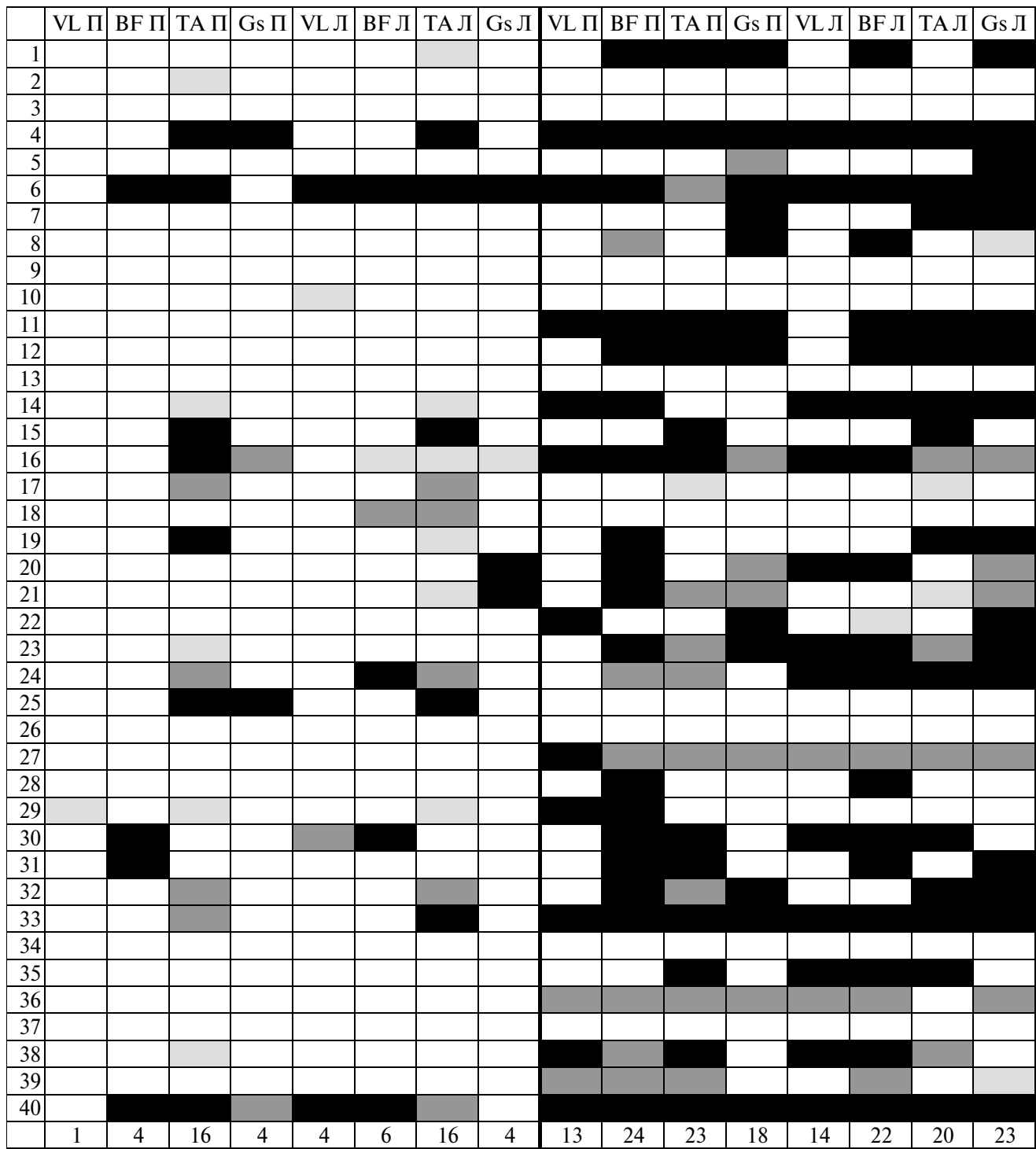


Рис. 3. Индивидуальные особенности ЭМГ-активности всех изучаемых мышц нижних конечностей при воображении движений с использованием нейроинтерфейса без и с активацией механотренажера. Строки – участники эксперимента, столбцы: мышцы. Черные прямоугольники – наличие пачечной активности, светло-серые – тонической, темно-серые – пачечной и тонической вместе. Нижняя строка – количество участников эксперимента, у которых в соответствующей мышце наблюдалась ЭМГ-активность любого типа (пачечная и/или тоническая).

Fig. 3. Individual characteristics of EMG activity of all studied muscles of the lower extremities during motor imagery using a neu- rointerface with and without activation of the mechanical training device. Rows: subjects, columns: muscles. Black rectangles indicate the presence of burst activity, light gray rectangles indicate tonic activity, dark gray rectangles indicate both burst and tonic activity. Bottom row: number of subjects who had any type of EMG activity (burst and/or tonic) in the corresponding muscle.

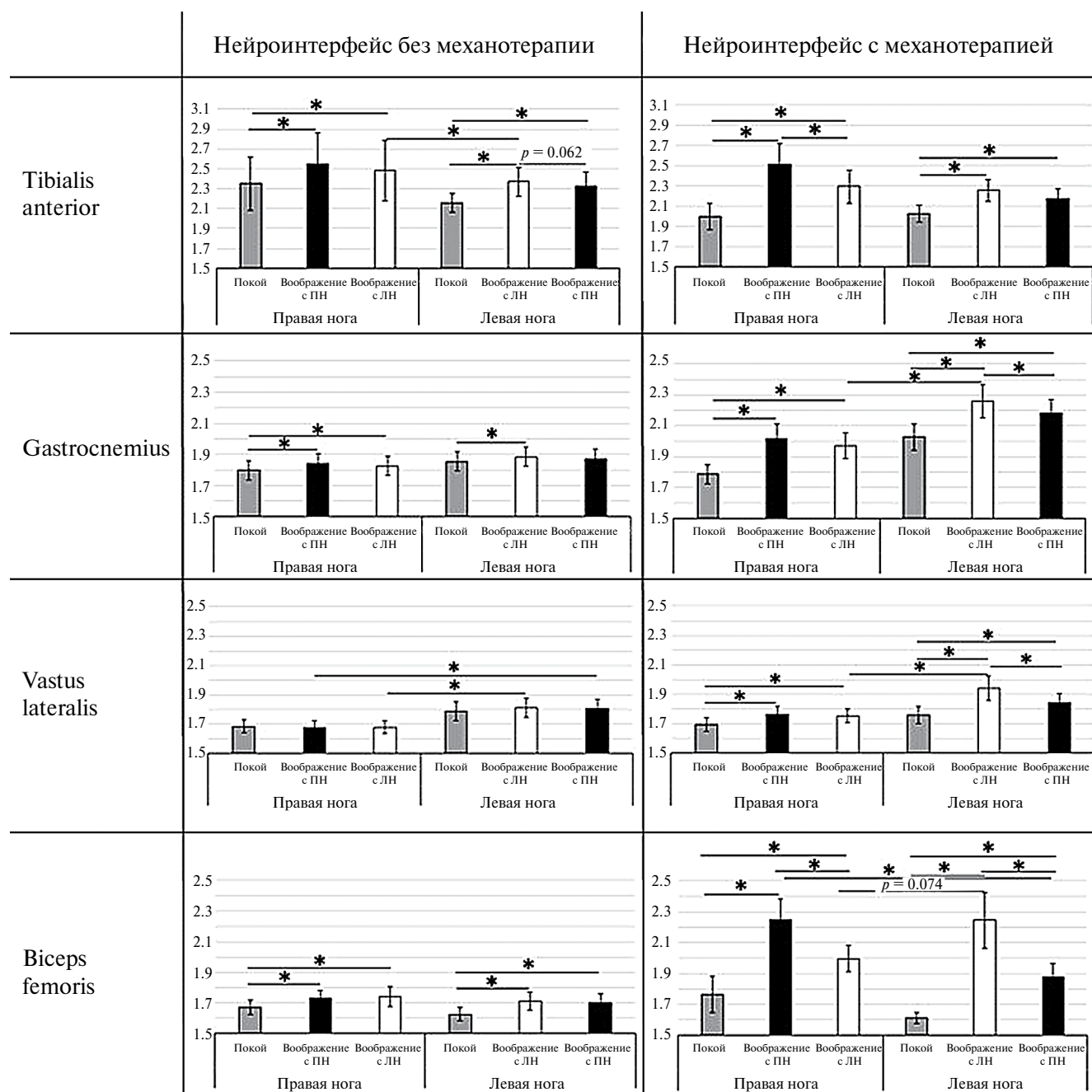


Рис. 4. Средняя по всем участникам эксперимента ЭМГ-активность мышц (мкВ) *tibialis anterior*, *gastrocnemius*, *vastus lateralis* и *biceps femoris* на правой (ПН) и на левой ноге (ЛН) в состоянии покоя (серые столбцы), а также при воображении ходьбы, начинающейся с ПН (черные столбцы) или ЛН (белые столбцы), при управлении нейроинтерфейсом без и с активацией механотренажера. Звездочкой (*) обозначены значимые при введении поправки Бонферрони отличия между значениями ЭМГ-активности, в случае наличия тенденции значимости указано значение p .

Fig. 4. Average EMG activity of the muscles (μV) of the *tibialis anterior*, *gastrocnemius*, *vastus lateralis* and *biceps femoris* on the right leg (ПН) and left one at rest (gray columns) and during motor imagery of walking beginning from ПН (black columns) or from ЛН (white columns) when controlling the neurointerface with and without activation of the mechanical training device. The asterisk (*) indicates differences between the EMG activity values that are significant when introducing the Bonferroni correction; in the case of a tendency towards significance, the p value is indicated.

с нейроинтерфейсом приводит к увеличению активности всех мышц, кроме ТА (ее активность велика и без АМ (рис. 3, 4)). Значимость этих отличий не выявлена только для мышц левого бедра (VL и BF), когда ходьбу следовало начинать воображать с ПН; а также для правой Gs, когда ходьбу следовало начинать воображать с ЛН. Следовательно, влияние добавления АМ в большей степени выражено,

когда воображение ходьбы начинается с ипсилатеральной ноги.

3) В случаях, когда имеют место значимые различия в зависимости от того, воображают ли ходьбу начиная с ПН, или с ЛН, ЭМГ-активность всегда больше при воображении ходьбы, начинающейся с ипсилатеральной, чем с контралатеральной ноги. Этот эффект наблюдается при

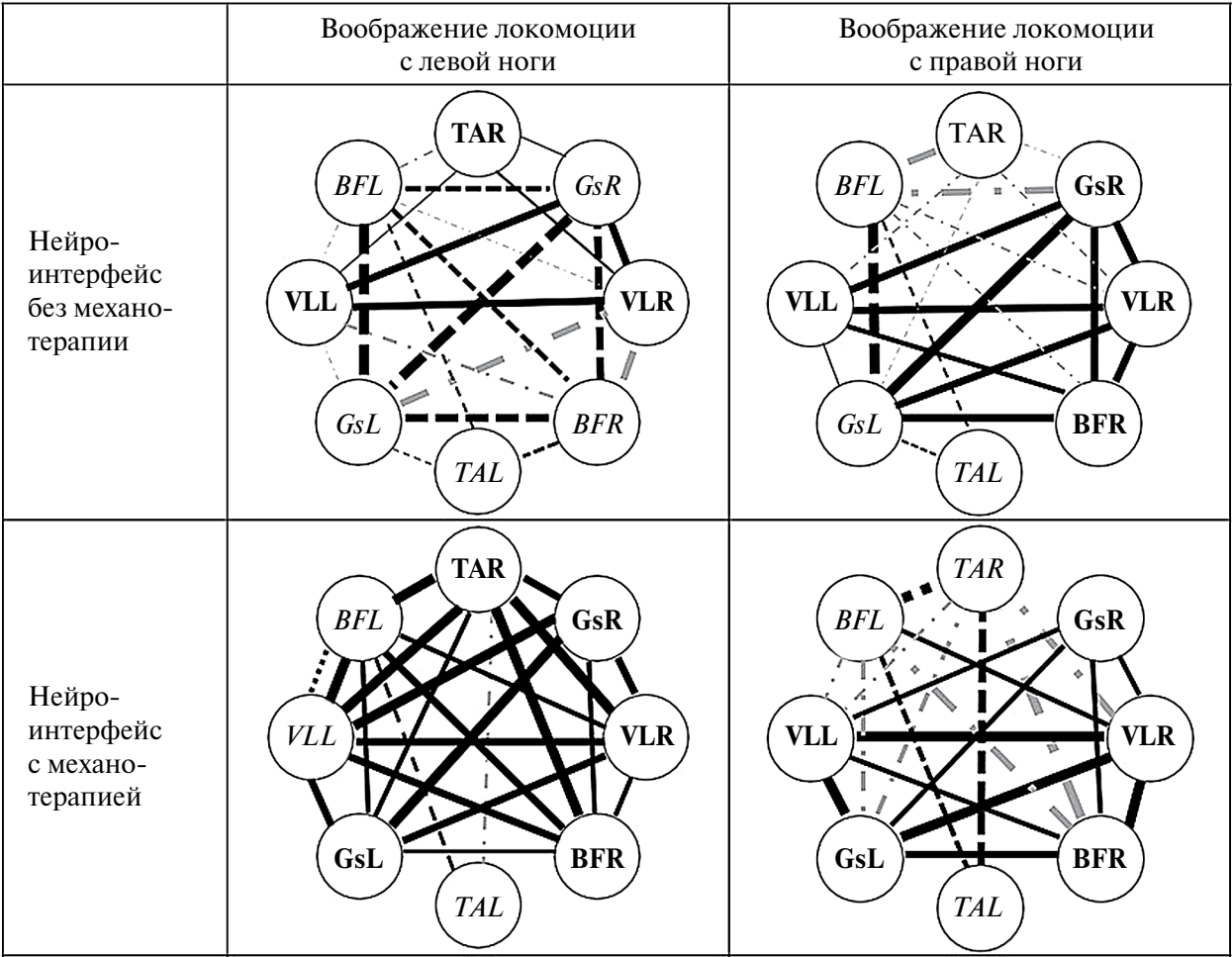


Рис. 5. Плеяды, отражающие результаты факторного и корреляционного (по критерию Спирмена) анализа средней ЭМГ-активности мышц *tibialis anterior* (ТА), *gastrocnemius* (Gs), *vastus lateralis* (VL) и *biceps femoris* (BF) правой (R) и левой (L) ног при управлении нейроинтерфейсом, основанным на воображении ходьбы, начинающейся с левой или правой ноги, без и с активацией механотренажера. Названия мышц, выделенные жирным шрифтом, входят в 1-й фактор, определенный при факторном анализе, курсивом – во 2-й фактор. Черные сплошные линии отражают значимые корреляционные связи между ЭМГ-активностью мышц, входящих в 1-й фактор, черные пунктирные – входящих во 2-й фактор, серые штрих-пунктирные – не входящих ни в один из компонентов. Толщина линий отражает величину коэффициента корреляции (чем он выше, тем линия толще).

Fig. 5. Pleiades reflecting the results of factor and correlation (by Spearman criterion) analysis of the average EMG activity of the *tibialis anterior* (TA), *gastrocnemius* (Gs), *vastus lateralis* (VL) and *biceps femoris* (BF) muscles of the right (R) and left (L) legs during control of the neurointerface based on motor imagery of walking, beginning with the left or right leg, with and without activation of the mechanical training device. The muscle names in bold are included in the 1st factor determined by factor analysis, in italics – in the 2nd factor. Black solid lines reflect significant correlations between the EMG activity of the muscles included in the 1st factor, black dotted lines – included in the 2nd factor, gray dashed-dotted lines – not included in any of the components. The thickness of the lines reflects the value of the correlation coefficient (the higher it is, the thicker the line).

Таблица 1. Факторные нагрузки всех исследуемых мышц в выделенных факторах при управлении нейроинтерфейсом без и с активацией механотренажера при воображении ходьбы с правой (ПН) и левой (ЛН) ноги.*

Table 1. Factor loads of all the studied muscles in the selected factors when controlling the neurointerface with and without activation of the mechanical training device during motor imagery of walking with the right (ПН) and left (ЛН) leg.*

	Нейроинтерфейс				Нейроинтерфейс с механотерапией			
	Ходьба с ЛН		Ходьба с ПН		Ходьба с ЛН		Ходьба с ПН	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
TAR	0.674		0.757	0.449	0.436	0.786	0.362	0.396
GsR	0.616	0.501	0.784		0.811		0.683	0.399
VLR	0.743		0.773		0.758		0.767	
BFR	0.384	0.663	0.794	0.362	0.717	0.353	0.699	
TAL		0.798		0.892		0.837		0.734
GsL	0.476	0.649	0.713		0.767		0.525	0.635
VLL	0.770		0.709	0.510	0.714	0.437	0.817	
BFL		0.740	0.511	0.689	0.396	0.793		0.827

Примечание. * – Приведены только два первых фактора, которые объясняют большую часть дисперсии. Факторные нагрузки ниже 0.35 в таблице не приведены.

Note. * – Only the first two factors are given, which explain most of the variance. Factor loadings below 0.35 are not given in the table.

работе с нейроинтерфейсом совместно с АМ для правой ТА, для левых Gs и VL, а также обеих BF.

Для выяснения взаимоотношений между активностью исследованных мышц нижних конечностей был проведен корреляционный и факторный анализ (рис. 5, табл. 1). Можно видеть, что характер корреляционных связей и группировки мышц по компонентам (факторам), выявленным факторным анализом, меняется в зависимости от условий проведения эксперимента: от наличия/отсутствия АМ и от того, с какой ноги начинается воображение ходьбы.

При работе с нейроинтерфейсом без АМ наиболее сильны корреляционные связи между активностью правой и левой Gs ($r = 0.634$ и $r = 0.608$, здесь и далее при воображении ходьбы, начинающейся с ПН и с ЛН соответственно), Gs и BF левой ноги ($r = 0.620$ и $r = 0.630$), правой и левой VL ($r = 0.495$ и $r = 0.506$) (рис. 5). При добавлении АМ увеличивается сила корреляционных связей между мышцами ($p < 0.05$ по критерию Вилкоксона), возникают выраженные корреляции между правыми ТА и BF ($r = 0.606$ и $r = 0.841$), правой ТА и левой BF ($r = 0.796$ и $r = 0.660$), левыми VL и Gs ($r = 0.648$ и $r = 0.595$). Можно считать, что увеличение силы связей между исследованными мышцами при добавлении АМ демонстрирует и факторный анализ, поскольку два первых фактора в случае использования только нейроинтерфейса объясняют 60.8% и 58.8% дисперсии при воображении ходьбы с ЛН и ПН соответственно, а при добавлении АМ к работе нейроинтерфейса примерно на 10% больше – соответственно 70.3% и 70.6%. Паттерн

связей и состав компонентов отличаются в зависимости от того, с какой ноги начинается воображение ходьбы.

В 1-й фактор, определенный по результатам факторного анализа, который несет основную факторную нагрузку, при всех условиях эксперимента (без и с АМ, воображение ходьбы с ПН и с ЛН) с большей факторной нагрузкой всегда входят правая Gs и VL обеих ног (табл. 1, к ним, в зависимости от условий, могут добавляться другие мышцы). Эта группа мышц при всех условиях связана корреляционными связями, наибольшими при управлении нейроинтерфейсом без АМ (рис. 5). В 1-й фактор ни при каких условиях не входит левая ТА. Во 2-й фактор при всех условиях эксперимента с большей факторной нагрузкой входят ТА и BF левой ноги (табл. 1, к ним, в зависимости от условий, могут добавляться другие мышцы), корреляционные связи между их активностью значимы для всех условий эксперимента. Остальные мышцы входят в факторы, выделенные факторным анализом, с разной факторной нагрузкой в зависимости от наличия/отсутствия АМ и от того, с какой ноги начинается воображение ходьбы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сопоставление основных результатов исследования с имеющимися в литературе данными показывает следующее:

1) Полученные нами результаты об увеличении средней по всем участникам эксперимента

ЭМГ-активности мышц нижних конечностей при воображении ходьбы соответствуют имеющимся в литературе данным об увеличении активности мышц при воображении движений (Jacobson, 1931; 1932; Shaw, 1938; Epstein, 1980; Wehner et al., 1984; Hashimoto, Rothwell, 1999; Gandevia et al., 1997; Dickstein et al., 2005; Guillot et al., 2007; Lebon et al., 2008; Ranganathan et al., 2004; Personnier et al., 2008).

2) Различия в литературных данных по поводу наличия либо отсутствия мышечной активности при воображении движений связаны, по-видимому, с индивидуальными особенностями реакций мышц на задачу воображения движений. Индивидуальный характер успешности управления нейроинтерфейсом неоднократно описывался ранее, но это касалось различий в активности мозга и личностных характеристик участников эксперимента (Jeunet et al., 2016; Боброва и др., 2017, 2020, 2022; Решетникова и др., 2021; Bobrova et al., 2021). Данных об индивидуальных особенностях выраженности ЭМГ-активности при кинестетическом воображении движений нами в литературе не обнаружено.

3) То, что при добавлении АМ к работе с нейроинтерфейсом увеличивается количество участников эксперимента, у которых выражена ЭМГ-активность при воображении ходьбы, и то, что средняя по всем участникам эксперимента ЭМГ при воображении ходьбы увеличивается при добавлении АМ, связано, по-видимому, с активацией обратных связей от мышечных и суставных рецепторов, активирующих цепи в ЦНС, управляющие движениями (Jeunet et al., 2019), что важно для клинических целей (Murphy, Corbett, 2009).

4) То, что влияние АМ в большей степени выражено в мышцах той же ноги, с которой начинается воображение ходьбы (ипсилатеральной), а также то, что ЭМГ-активность всегда больше при воображении ходьбы, начинающейся с ипсилатеральной, чем с контралатеральной ноги, связано, по-видимому, с процессами внимания. Задача воображения движений требует сильной концентрации внимания, при воображении локомоции активируется островковая кора (van der Meulen et al., 2014), тесно связанная с системой регуляции внимания (Kucyi et al., 2012; Vossel et al., 2014). Представляется вероятным, что при воображении ходьбы большее внимание уделяется представлению кинестетических ощущений при осуществлении первого шага, что сказывается на большей активации мышц той ноги, которая «делает» этот воображаемый шаг.

5) Выявленные с помощью корреляционного и факторного анализа особенности взаимодействий между активностью мышц нижних конечностей, как можно предполагать, отражают мышечные синергии при организации локомоции. Эти данные,

вероятно, сопоставимы с результатами исследования мышечных синергий с применением факторизации данных и анализом пространственно-временных паттернов активации мышц (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022), которые показали, что в управлении локомоциями задействованы единые мышечные модули, структура которых модифицируется в зависимости от условий их реализации. В наших экспериментах в результате применения факторного анализа были получены факторы, в которых наибольшие факторные нагрузки в мышцах правой и левой ноги различны, что соответствует результатам анализа при реальной ходьбе (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022). При добавлении АМ перераспределяются нагрузки в факторах, меняется структура факторов, что также соответствует сведениям из исследований (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022) об изменении характера взаимодействия между мышцами нижних конечностей при изменении условий ходьбы. Вместе с тем полного соответствия между результатами нашего и этих исследований (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022) нет, что связано, по-видимому, с различиями задач: воображение локомоции в нашем исследовании и осуществление реальной локомоции в работе (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022). Асимметрия в составе мышц, формирующих мышечные синергии при локомоции, связана, по-видимому, с феноменом ведущей ноги. Сравнение активности мышц правой и левой голени при ходьбе (Liang et al., 2016) показало, что ЭМГ-активность правой ТА выше, чем левой ТА, а левой камбаловидной мышцы выше, чем правой (среднее 9 участников эксперимента с ведущей ПН). Отметим, что, по данным этих авторов, при стоянии знак разности между активностью вышеуказанных мышц правой и левой ноги противоположен (зависимость от задачи), что, как можно предполагать, связано с различиями в распределении мышечной активности при статических и динамических задачах.

Вопрос о мышечных синергиях при локомоции тесно связан с результатами исследования (Ivanenko et al., 2007) о том, что локомоторная программа может быть представлена как последовательность пяти основных временных пиков активности различных мышц, обеспечивающих локомоцию, которые объясняют более 90% вариации ЭМГ всех мышц. Следует отметить, однако, что особенностью представленных в данной работе результатов является отсутствие анализа временных аспектов локомоции, поскольку парадигма воображения локомоции в условиях управления нейроинтерфейсом такой возможности не давала.

То, что в данном исследовании добавление АМ приводило к существенному увеличению значимых корреляционных связей между активностью

мышц нижних конечностей, свидетельствует, по-видимому, об увеличении количества мышц нижних конечностей, формирующих мышечных синергии. Это, как можно предполагать, происходит благодаря афферентным сигналам от сенсорной обратной связи и замыканию сенсомоторной петли между этими сигналами и сигналами, формируемыми при воображении движения, что имеет важное значение для применения в клинике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Управление нейроинтерфейсом, основанным на воображении ходьбы на месте, несмотря на отсутствие реальных движений, приводит к увеличению ЭМГ-активности мышц нижних конечностей. Этот эффект в среднем по 40 участникам экспериментов статистически значим, однако у части участников эксперимента он выражен больше, а у части не наблюдается, что, по-видимому, объясняет различия в литературных данных. Добавление АМ к работе нейроинтерфейса приводит к увеличению ЭМГ-активности мышц и силы корреляционных связей между активностью мышц нижних конечностей. Связи между активностью мышц нижних конечностей, выявленные с помощью факторного и корреляционного анализа, дают основания предполагать существование модульного контроля при воображении локомоции, аналогичного ранее описанному для реальной ходьбы (Моисеев, Городничев, 2023; Моисеев, 2022; Ivanenko et al., 2007), но отличающегося по составу мышц. Результаты исследования могут быть использованы в нейрореабилитации двигательных нарушений.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Боброва, Ю.П. Герасименко — концепция и руководство работой; В.В. Решетникова — проведение экспериментов; Е.В. Боброва, В.В. Решетникова — написание текста; Е.А. Вершинина — статистическая обработка данных; И.Н. Богачёва, Н.А. Щербакова — помощь в обработке и представлении данных; М.Р. Исаев, П.Д. Бобров — техническое обеспечение эксперимента, обработка данных; А.А. Гришин — техническое обеспечение эксперимента; Е.В. Боброва, В.В. Решетникова, А.А. Гришин — обсуждение результатов исследования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН» (№1021062411782-5-3.1.8).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность П.И. Летягину за помощь в проведении эксперимента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», протокол №21-02 от 17.09.2021. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные доступны для ознакомления по запросу у авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Боброва Е.В., Решетникова В.В., Вершинина Е.А., Гришин А.А., Фролов А.А., Герасименко Ю.П. Межполушарная асимметрия и личностные характеристики пользователя мозг-компьютерного интерфейса при воображении движений рук. ДАН. 2020. 495(6): 558–561.
- Боброва Е.В., Решетникова В.В., Вершинина Е.А., Гришин А.А., Исаев М.Р., Бобров П.Д., Герасименко Ю.П. Зависимость обучения управлению мозг-компьютерным интерфейсом от личностных характеристик. Доклады РАН. Науки о жизни. 2022. 507(1): 68–73.
- Боброва Е.В., Решетникова В.В., Волкова К.В., Фролов А.А. Влияние эмоциональной устойчивости на успешность обучения управлению системой «интерфейс мозг-компьютер». Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова. 2017. 67 (4): 485–492.
- Боброва Е.В., Решетникова В.В., Гришин А.А., Вершинина Е.А., Исаев М.Р., Пляченко Д.Р., Бобров П.Д., Герасименко Ю.П. Анализ мозговой и мышечной активности при управлении кортико-спинальным нейроинтерфейсом. Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова. 2023. 73(4): 510–523.
- Боброва Е.В., Решетникова В.В., Фролов А.А., Герасименко Ю.П. Воображение движений нижних конечностей для управления системами

- «интерфейс мозг-компьютер». Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69(5): 529–540.
- Моисеев С.А., Городничев Р.М. Пространственно-временные паттерны кортико-мышечного взаимодействия при локомоции. Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова. 2023. 73(5): 666–679.
- Моисеев С.А. Пространственно-временные паттерны межмышечного взаимодействия при локомоциях, вызванных чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга. Ж. эвол. биохим. и физиол. 2022. 58(6): 549–557.
- Решетникова В.В., Боброва Е.В., Вершинина Е.А., Гришин А.А., Фролов А.А., Герасименко Ю.П. Зависимость успешности воображения движений правой и левой руки от личностных характеристик пользователей. Журнал высш. нервн. деятельности им. И.П.Павлова. 2021. 71(6): 830–839.
- Baniqued P.D.E., Stanyer E.C., Awais M., Alazmani A., Jackson A.E., Mon-Williams M.A., Mushtaq F., Holt R.J. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. J Neuroeng Rehabil. 2021. 18(1): 15.
- Barria P., Pino A., Tovar N., Gomez-Vargas D., Baleta K., Díaz C.A.R., Múnera M., Cifuentes C.A. BCI-based control for ankle exoskeleton T-FLEX: Comparison of visual and haptic stimuli with stroke survivors. Sensors. 2021. 21: 6431.
- Belda-Lois J.-M., Mena-del Horno S., Bermejo-Bosch I., Moreno J.C., Pons J.L., Farina D., Iosa M., Molinari M., Tamburella F., Ramos A., Caria A., Solis- Escalante T., Brunner C., Rea M. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. J. Neuroeng Rehabil. 2011. 8: 66.
- Biswas P., Dodakian L., Wang P.T., Johnson C.A., See J., Chan V., Chou C., Lazouras W., McKenzie A.L., Reinkensmeyer D.J., Nguyen D.V., Cramer S.C., Do A.H., Nenadic Z. A single-center, assessor-blinded, randomized controlled clinical trial to test the safety and efficacy of a novel brain-computer interface controlled functional electrical stimulation (BCI-FES) intervention for gait rehabilitation in the chronic stroke population. BMC Neurol. 2024. 24(1): 200.
- Bobrova E.V., Reshetnikova V.V., Vershinina E.A., Grishin A.A., Bobrov P.D., Frolov A.A., Gerasimenko Y.P. Success of hand movement imagination depends on personality traits, brain asymmetry, and degree of handedness. Brain Sciences. 2021. 11: 853.
- Carrere L.C., Taborda M., Ballario C., Tabernig C. Effects of brain-computer interface with functional electrical stimulation for gait rehabilitation in multiple sclerosis patients: preliminary findings in gait speed and event-related desynchronization onset latency. J Neural Eng. 2021. 18(6): 066023.
- Cervera M.A., Soekadar S.R., Ushiba J., Millán J.D.R., Liu M., Birbaumer N., Garipelli G. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol. 2018. 5(5): 651–663.
- Cheron G., Duvinage M., De Saedeleer C., Castermans T., Bengoetxea A., Petieau M., Seetharaman K., Hoellinger T., Dan B., Dutoit T., Sylos L.F., Lacquaniti F., Ivanenko Y. From spinal central pattern generators to cortical network: integrated BCI for walking rehabilitation. Neural Plast. 2012. 2012: 375148.
- Choi J., Kim K.T., Jeong J.H., Kim L., Lee S.J., Kim H. Developing a motor imagery-based real-time asynchronous hybrid BCI controller for a lower-limb exoskeleton. Sensors (Basel). 2020. 20(24): 7309.
- Choi J., Kim K.T., Jeong J.H., Kim L., Lee S.J., Kim H. Developing a motor imagery-based real-time asynchronous hybrid BCI controller for a lower-limb exoskeleton. Sensors. 2020. 20: 7309.
- Chung E., Lee B.H., Hwang S. Therapeutic effects of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation training on balance and gait performance for stroke: A pilot randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2020. 99(51): e22612.
- Colucci A., Vermehren M., Cavallo A., Angerhöfer C., Peekhaus N., Zollo L., Kim W.S., Paik N.J., Soekadar S.R. Brain-computer interface-controlled exoskeletons in clinical neurorehabilitation: ready or not? Neurorehabil Neural Repair. 2020. 36(12): 747–756.
- Decety J., Jeannerod M., Durozard D., Baverel G. Central activation of autonomic effectors during mental simulation of motor actions in man. J Physiol. 1993. 461: 549–563.
- Dickstein R., Gazit-Grunwald M., Plax M., Dunskey A., Marcovitz E. EMG activity in selected target muscles during imagery rising on tiptoes in healthy adults and poststroke hemiparetic patients. J. Mot. Behav. 2005. 37: 475–483.
- Do A.H., Wang P.T., King C.E., Abiri A., Nenadic Z. Brain-computer interface controlled functional electrical stimulation system for ankle movement. J. Neuroeng Rehabil. 2011. 8: 49.
- Do A.H., Wang P.T., King C.E., Chun S.N., Nenadic Z. Brain-computer interface controlled robotic gait orthosis. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2013. 10: 111.
- Donati A., Shokur S., Morya E., Campos D., Moiola R., Gitti C., Augusto P., Tripodi S., Pires C., Pereira G., Brasil F., Gallo S., Lin A., Takigami A., Aratanha M., Bleuler H., Cheng G., Rudolph A., Nicoletti M. Long-term training with a brain-machine interface-based gait protocol induces partial neurological recovery in paraplegic patients. Scientific Reports. 2016. 6: 30383.
- Epstein M.L. The relationship of mental imagery and mental rehearsal to performance of a motor task. Journal of Sport Psychology. 1980. 2(3): 211–220.
- Ferrero L., Ortiz M., Quiles V., Iáñez E., Azorín J.M. Improving motor imagery of gait on a brain-computer interface by means of virtual reality: A case of study. IEEE Access. 2021. 9: 49121–49130.
- Ferrero L., Quiles V., Ortiz M., Iáñez E., Gil-Agudo Á., Azorín J.M. Brain-computer interface enhanced

- by virtual reality training for controlling a lower limb exoskeleton. *iScience*. 2023. 26(5): 106675.
- Gandevia S.C., Wilson L.R., Inglis J.T., Burke D. Mental rehearsal of motor tasks recruits α -motoneurons but fails to recruit human fusimotor neurones selectively. *The Journal of Physiology*. 1997. 505: 259–266.
- García-Cossio E., Severens M., Nienhuis B., Duysens J., Desain P., Keijsers N., Farquhar J. Decoding sensorimotor rhythms during robotic-assisted treadmill walking for brain computer interface (BCI) applications. *PLoS One*. 2015. 10(12): e0137910.
- Geiger D.E., Behrendt F., Schuster-Amft C. EMG muscle activation pattern of four lower extremity muscles during stair climbing, motor imagery, and robot-assisted stepping: a cross-sectional study in healthy individuals. *Biomed Res Int*. 2019. 2019: 9351689.
- Gentili R., Papaxanthis C., Pozzo T. Improvement and generalization of arm motor performance through imagery practice. *Neuroscience*. 2006. 137: 761–772.
- Gerardin E., Sirigu A., Lehericy S., Poline J.B., Gaymard B., Marsault C., Agid Y., Le Bihan D. Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex*. 2000. 10(11): 1093–1104.
- Guillot A., Lebon F., Rouffet D., Champely S., Doyon J., Collet C. Muscular responses during motor imagery as a function of muscle contraction types. *International Journal of Psychophysiology*. 2007. 66(1): 18–27.
- Hashimoto R., Rothwell J. Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Exp Brain Res*. 1999. 125: 75–81.
- Herbert R.D., Dean C., Gandevia S.C. Effects of real and imagined training on voluntary muscle activation during maximal isometric contractions. *Acta Physiol. Scand*. 1998. 163: 361–368.
- Ivanenko Y.P., Cappellini G., Dominici N., Poppele R.E., Lacquaniti F. Modular control of limb movements during human locomotion. *J Neurosci*. 2007. 27(41): 11149–11161.
- Jackson P.L., Lafleur M.F., Malouin F., Richards C.L., Doyon J. Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery. *Neuroimage*. 2003. 20: 1171–1180.
- Jacobson E. Electrical measurements of neuromuscular states during mental activities. *Am. J. Physiol*. 1931. 96: 115–121.
- Jacobson E. Electrophysiology of mental activities. *Am. J. Psychol*. 1932. 44: 677–694.
- Jeunet C., Glize B., McGonigal A., Batail J.-M., Micoulaud-Franchi J.-A. Using EEG-based brain computer interface and neurofeedback targeting sensorimotor rhythms to improve motor skills: Theoretical background, applications and prospects. *Neurophysiologie Clinique*. 2019. 49: 125–136.
- Jeunet C., N'Kaoua B., Lotte F. Advances in user-training for mental-imagery-based BCI control: Psychological and cognitive factors and their neural correlates. *Prog. Brain. Res*. 2016. 228: 3–35.
- Khan H., Naseer N., Yazidi A., Eide P.K., Hassan H.W., Mirtaheeri P. Analysis of human gait using hybrid EEG-fNIRS-Based BCI system: A review. *Front Hum Neurosci*. 2021. 14: 613254.
- King C.E., Wang P.T., Chui L.A., Do A.H., Nenadic Z. Operation of a brain-computer interface walking simulator for individuals with spinal cord injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2013. 10: 77.
- King C.E., Wang P.T., McCrimmon C.M., Chou C.C.Y., Do A.H., Nenadic Z. Brain-computer interface driven functional electrical stimulation system for overground walking in spinal cord injury participant. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. 2014. 2014: 1238–1242.
- King C.E., Wang P.T., McCrimmon C.M., Chou C.C.Y., Do A.H., Nenadic Z. The feasibility of a brain-computer interface functional electrical stimulation system for the restoration of overground walking after paraplegia. *J. Neuroeng. Rehabil*. 2015. 12: 80.
- Kucyi A., Moayed M., Weissman-Fogel I., Hodaie M., Davis K.D. Hemispheric asymmetry in white matter connectivity of the temporoparietal junction with the insula and prefrontal cortex. *PLoS One*. 2012. 7(4): e35589.
- Lafleur M.F., Jackson P.L., Malouin F., Richards C.L., Evans A.C., Doyon J. Motor learning procedures parallel dynamic functional changes during the execution and the imagination of sequential foot movements. *Neuroimage*. 2002. 16: 142–157.
- Lebon F., Rouffet D., Collet C., Guillot A. Modulation of EMG power spectrum frequency during motor imagery. *Neuroscience Letters*. 2008. 435(3): 181–185.
- Liang S., Xu J., Wang L., Zhao G. An investigation into the bilateral functional differences of the lower limb muscles in standing and walking. *PeerJ*. 2016. 4: e2315.
- Lim V.K., Polych M.A., Holländer A., Byblow W.D., Kirk I.J., Hamm J.P. Kinesthetic but not visual imagery assists in normalizing the CNV in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2006. 117: 2308–2314.
- Lotze M., Montoya P., Erb M., Hulsmann E., Flor H., Klose U. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J. Cogn. Neurosci*. 1999. 11: 491–501.
- McCrimmon C.M., King C.E., Wang P.T., Cramer S.C., Nenadic Z., Do A.H. Brain-controlled functional electrical stimulation for lower-limb motor recovery in stroke survivors. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. 2014. 2014: 1247–1250.
- McCrimmon C.M., King C.E., Wang P.T., Cramer S.C., Nenadic Z., Do A.H. Brain-controlled functional electrical stimulation therapy for gait rehabilitation after stroke: a safety study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2015. 12: 57.
- Mrachacz-Kersting N., Jiang N., Stevenson A.J.T., Niaz I.K., Kostic V., Pavlovic A., Radovanovic S., Djuric-Jovicic M., Agosta F., Dremstrup K., Farina D. Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface. *J. Neurophysiol*. 2016. 115(3): 1410–1421.

- Mulder T., de Vries S., Zijlstra S. Observation, imagination and execution of an effortful movement: more evidence for a central explanation of motor imagery. *Exp. Brain Res.* 2005. 163: 344–351.
- Mulder T., Zijlstra S., Zijlstra W., Hochstenbach J. The role of motor imagery in learning a totally novel movement. *Exp. Brain Res.* 2004. 154: 211–217.
- Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2009. 10: 861–872.
- Naito E., Kochiyama T., Kitada R., Nakamura S., Matsu-mura M., Yonekura Y., Sadato N. Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical areas and the cerebellum. *J. Neurosci.* 2002. 22: 3683–3691.
- Nenadic Z. Brain-computer interfaces for human gait restoration. *Control Theory Technol.* 2021. 19: 516–528.
- Personnier P., Paizis C., Ballay Y., Papaxanthis C. Mentally represented motor actions in normal aging II. The influence of the gravito-inertial context on the duration of overt and covert arm movements. *Behav Brain Res.* 2008. 186(2): 273–283.
- Ranganathan V.K., Siemionow V., Liu J.Z., Sahgal V., Yue G.H. From mental power to muscle power – gaining strength by using mind. *Neuropsychologia.* 2004. 42: 944–956.
- Ren S., Wang W., Hou Z.-G., Liang X., Wang J., Shi W. Enhanced motor imagery based brain-computer interface via FES and VR for lower limbs. *IEEE TNSRE.* 2020. 28(8): 1846–1855.
- Sebastián-Romagosa M., Cho W., Ortner R., Sieghartsleitner S., Von Oertzen T.J., Kamada K., Laureys S., Allison B.Z., Guger C. Brain-computer interface treatment for gait rehabilitation in stroke patients. *Front. Neurosci.* 2023. 17: 1256077.
- Shaw W.A. The distribution of muscular action potentials during imaging. *Psychol. Rec.* 1938. 2: 195–216.
- Takahashi M., Takeda K., Otaka Y., Osu R., Hanakawa T., Gouko M., Ito K. Event related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: A feasibility study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.* 2012. 9: 56.
- van der Meulen M., Allali G., Rieger S. W., Rieger S.W., Assal F., Vuilleumier P. The influence of individual motor imagery ability on cerebral recruitment during gait imagery. *Human Brain Mapping.* 2014. 35(2): 455–470.
- Villiger M., Estevez N., Hepp-Reymond M.-C., Kiper D., Kollias S., Eng K., Hotz-Boendermaker S.S. Enhanced activation of motor execution networks using action observation combined with imagination of lower limb movements. 2013. *PLoS ONE.* 8(8): e72403.
- Vossel S., Geng J.J., Fink G.R. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist.* 2014. 20(2): 150–159.
- Wang P.T., King C.E., Chui L.A., Nenadic Z., Do A.H. BCI controlled walking simulator for a BCI driven FES device. *RESNA Annual Conference.* Las Vegas, Nevada. June 26 – 30, 2010.
- Wehner T., Vogt S., Stadler M. Task-specific EMG-characteristics during mental training. *Psychol Res.* 1984. 46(4): 389–401.
- Xu R., Jiang N., Mrachacz-Kersting N., Lin C., As G., Moreno J.C., Pons J.L., Member S., Dremstrup K., Farina D. A closed-loop brain-computer interface triggering an active ankle-foot orthosis for inducing cortical neural plasticity. *IEEE transactions on biomedical engineering.* 2014. 61(7): 2092–2101.
- Yahagi S., Shimura K., Kasai T. An increase in cortical excitability with no change in spinal excitability during motor imagery. *Percept. Mot. Skills.* 1996. 83: 288–290.
- Yue G., Cole K.J. Strength increases from the motor program: comparison of training with maximal voluntary and imagined muscle. *J. Neurophysiol.* 1992. 67: 1114–1123.

LOWER LIMB MUSCLE ACTIVITY DURING NEUROINTERFACE CONTROL: NEUROINTERFACE BASED ON MOTOR IMAGERY OF WALKING

**E. V. Bobrova^{a, #}, V. V. Reshetnikova^a, A. A. Grishin^a,
E. A. Vershinina^a, I. N. Bogacheva^a, N. A. Chsherbakova^a,
M. R. Isaev^{b, c}, P. D. Bobrov^{b, c}, Yu. P. Gerasimenko^a**

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^b*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^c*Institute of Translational Medicine of Pirogov of Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

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

The question of the activity of muscles that provide the realization of imaginary movement is essential in the rehabilitation of motor disorders using neurointerfaces. The literature data on this issue are contradictory. The paper analyzes the EMG activity of the shin and thigh muscles of 40 healthy volunteers when working with a neurointerface based on kinesthetic motor imagery of walking in place and supplemented with the «Biokin» robotic limb movement device (mechanotherapy), activated in case

of successful motor imagery. It is shown that working with a neurointerface, on average for subjects, leads to an increase in muscle activity when motor imagery of walking compared to rest, and activation of the mechanical training device (AM) further increases muscle activity, with its effect being more pronounced in the muscles of the leg from which motor imagery of walking begins. The nature of muscle reactions to the task of motor imagery of walking is individual. AM when working with a neurointerface, the number of subjects with pronounced EMG activity increases, as does the number of significant correlations between the activity of the muscles of the lower limbs. Thus, the use of neurointerfaces based on motor imagery of walking and the addition of AM as feedback allows activating the muscles of the lower extremities, which is important in clinical practice in the rehabilitation of movements.

Keywords: neurointerface, mechanical training device, EMG activity, motor imagery, walking.

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821+612.822.3

**ЛОКАЛЬНЫЕ ПОЛЕВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ
И АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В МОТОРНЫХ СЕТЯХ
ПРИ ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСКИНЕЗИИ
НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

© 2024 г. Е. С. Бражник, И. Е. Мысин, Н. И. Новиков*

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия

*e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com

Поступила в редакцию: 01.04. 2024 г.

После доработки: 24.05.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

*Посвящается 95-летию со дня рождения
заслуженного деятеля науки РФ
Ольги Сергеевны Виноградовой*

Леводопа, метаболический предшественник дофамина (ДА), используется для устранения двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Длительное применение леводопы вызывает серьезный побочный эффект, известный как леводопа-индуцированная дискинезия (ЛИД). При развитии ЛИД в записях локальных полевых потенциалов (ЛПП) моторной коры (МСх) у крыс с экспериментальной БП и у пациентов с болезнью Паркинсона регистрируются высокочастотные гамма-осцилляции (~100 Гц). Механизмы, лежащие в основе возникновения этих осцилляций, и их связь с ЛИД до конца не ясны. Изучение нейронной активности в отделах моторной сети может дать важную информацию о механизмах развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД. Крысам с экспериментальной БП вводили леводопу в течение 7 дней. Локальные полевые потенциалы (ЛПП) и нейронную активность регистрировали с электродов, имплантированных в моторную кору, вентромедиальное ядро таламуса (Vm) и сетчатую часть черной субстанции (SNpr). Дискинезию оценивали по стандартной шкале аномальных произвольных движений. Введение леводопы значительно снижало мощность бета-осцилляций (30–36 Гц) во всех 3 отделах моторной нейросети, связанных с брадикинезией при БП, и вызывало появление когерентных осцилляций в гамма-диапазоне ЛПП в Vm и МСх. Их когерентность возрастала к 7-му дню введения леводопы. Эта активность тесно связана с возникновением дискинезии. При ЛИД увеличение частоты нейронной активности в Vm и МСх сопровождалось усилением ее синхронизации с кортикальными гамма-осцилляциями в Vm (68%) и МСх (25%). В отличие от Vm и МСх, в SNpr при ЛИД не наблюдалась осцилляторная активность в гамма-диапазоне, и его нейронная активность не была синхронизована с ЛПП в Vm и МСх. Существенно, что в период ЛИД частота спайковой активности SNpr в большинстве записей (76%) значительно снижалась и была примерно в три раза ниже исходной (до введения леводопы). Введение антидискинетического препарата, 8-ОН-DPAT, восстанавливало исходные характеристики ЛПП (30–36 Гц осцилляции), нейронной активности и брадикинезию. Таким образом, многократное введение леводопы приводит к снижению тормозного контроля в моторных нейросетях за счет значительного уменьшения активности нейронов SNpr. Очевидно, что Vm и SNpr можно рассматривать как важнейшие компоненты моторной нейросети, вносящие основной вклад в возникновение высокочастотных гамма-осцилляций и ЛИД.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, базальные ганглии, бета- и гамма-осцилляции, брадикинезия, когерентность, дискинезия

DOI: 10.31857/S0044467724050058

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-ОНДА — 6-гидроксидофамин гидробромид;
БГ — базальные ганглии;
БП — болезнь Паркинсона;
ДА — дофамин;
ЛИД — леводопы-индуцированная дискинезия;
ЛПП — локальные полевые потенциалы;
DRAT — 8-ОН-DRAT — агонист серотонинергических 5HT_{1A}-рецепторов;
МСх — моторная кора;
SNpr — черная субстанция;
Vm — вентромедиальное ядро таламуса;
WAY — WAY-100635 — антагонист 5-HT_{1A}-рецепторов.

ВВЕДЕНИЕ

Предшественник дофамина леводопы является основным средством устранения двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Длительный прием леводопы сопровождается, как правило, возникновением гиперкинетического побочного эффекта, леводопы-индуцированной дискинезии (ЛИД), как у пациентов, так и у животных с экспериментальной моделью БП. Тяжесть ЛИД определяется по шкале выраженности аномальных непроизвольных движений (ALO AIMS) (Lundblad et al., 2002). Локальный полевой потенциал (ЛПП) и записи ЭЭГ моторной коры и базальных ганглиев пациентов с БП (Jenkinson et al., 2013; Brittain, Brown, 2014; Swann et al., 2016; di Biase et al., 2023) и крыс с экспериментальной БП (Halje et al., 2012; Delaville et al., 2015; Dupre et al., 2016; Petersson et al., 2019; Güttler et al., 2021) при хроническом применении леводопы показали наличие выраженных осцилляций в диапазоне высоких гамма-частот (70–140 Гц). Нейронные механизмы и функциональные корреляты этой узкополосной осцилляторной активности в высокочастотном гамма-диапазоне изучены недостаточно.

В записях с таламуса у пациентов с БП, получавших леводопу, также выявлена ~100-герцевая осцилляторная активность в ЛПП (Kempf et al., 2009). Ранее в экспериментальных исследованиях установлено, что вентромедиальное ядро таламуса играет решающую роль в распространении повышенной осцилляторной активности в бета-частотном диапазоне и последовательной синхронизации активности структур нейронной сети, включающей базальные ганглии — таламус — моторную кору пораженного полушария крыс при ходьбе (Brazhnik et al., 2016; Nakamura et al., 2021; Cavarretta et al., 2023). Возможно, что активность нейронов в вентромедиальном ядре таламуса способствует также возникновению ~100 Гц гамма-осцилляций в моторных нейросетях при дискинезии, вызванной применением леводопы.

Механизмы, лежащие в основе формирования высокочастотных гамма-осцилляций, и их связь с ЛИД до конца не изучены. Лекарственные препараты, применяемые для предотвращения развития дискинезии, не дают клинически значимых и стабильных эффектов. Разработка методов и средств профилактики и устранения ЛИД остается острой проблемой при лечении пациентов с БП. Изучение нейронной активности в критических элементах сети «базальные ганглии — таламус — кора» (МСх, Vm, SNpr) при применении леводопы может дать новую информацию о процессах, лежащих в основе развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД.

Целью настоящего исследования было изучение механизмов генерации и распространения ~80–120-герцевой гамма-активности ЛПП и коррелированной активности нейронов в трех звеньях моторной нейросети: SNpr (выходное ядро базальных ганглиев), Vm таламуса и первичной моторной коры (МСх) и ее связи с возникновением леводопы-индуцированной дискинезии на модели болезни Паркинсона у крыс.

МЕТОДИКА

Животные и хирургические операции. Опыты проводились на крысах-самцах аутобредной линии Вистар (300–350 г). Животные содержались в виварии в индивидуальных клетках в контролируемых условиях (22–24 °С, 12 ч цикл свет/темнота) и имели доступ к корму и воде без ограничения.

Крыс анестезировали тилетамин-золепамом (Золетил, 18 мг/кг) и ксилазином (12 мг/кг), вводимыми внутривенно. Для поддержания нормальной температуры тела животных использовали термоплатформу, частоту сердечных сокращений контролировали пульсоксиметром (Oxy9Vet Plus, Bionet, S. Korea). Животное помещали в стереотаксис, местный анестетик (1%-й мепивакаин гидрохлорид) вводили в зону намечаемого разреза. Для разрушения ДА-синтезирующих клеток черной субстанции ($n = 8$) в область левого медиального переднемозгового пучка (координаты: AP = 4.6 мм, ML = 1.2 мм, DV = –8.3 мм) вводили 6 мкг нейротоксина 6-ОНДА (Sigma-Aldrich Co.) в объеме 3 мкл физиологического раствора, содержащего 0.01% аскорбиновой кислоты, со скоростью 1 мкл/мин. Для защиты норадренергических нейронов за 20 мин до инъекции 6-ОНДА вводили дезметилимипрамин (15 мг/кг, в/б/р).

Для регистрации ЛПП и нейронной активности использовали имплант, состоящий из пучка 9 стальных изолированных электродов (диаметр 50 мкм), с одного из которых удаляли изоляцию на расстоянии 0.5 мм от кончика (локальный референтный электрод). Животным с повреждением ДА-синтезирующих нейронов

имплантировали электроды в левую половину полушария в три структуры: 5/6-й слой MCx (AP = -2.0 мм, ML = 2.7 мм, DV = -2.0 мм), SNpr (AP = 5.7 мм, ML = 2.2 мм, DV = -8.0 мм), Vm (AP = -2.6 мм, ML = 1.5 мм, DV = -4.5 мм). Общим заземлением служил винт в кости над мозжечком.

Регистрация локальных полевых потенциалов и нейронной активности. Активность нейронов и ЛПП регистрировали на бодрствующих крысах в дневное время. Спайки и ЛПП-сигналы реферировали к локальному референтному электроду в том же пучке. Внеклеточная спайковая активность и ЛПП-сигналы были усилены с использованием Neurodata Acquisition System (Model 12, США) и оцифрованы с использованием PCI-DAS1200JR (США). Сигнал с каждого электрода подавался на два входа с разной полосой пропускания для нейронов и ЛПП. Нейронные потенциалы действия усиливали (в 10 000 раз) и подвергали полосовой фильтрации (0.15–8 кГц). ЛПП были усилены ($\times 1000$) и подвергнуты полосовой фильтрации (0.7–200 Гц). Частота дискретизации составляла 40 кГц для спайковой активности и 2 кГц для ЛПП. Записи нейронной активности и ЛПП были сохранены и проанализированы off-line с использованием программного обеспечения Spike2.

Регистрация электрофизиологической активности проводилась во время ходьбы животных в круговом тредмилле (Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2016; Brazhnik et al., 2021) до введения леводопы. После введения леводопы животных помещали в прозрачный пластиковый цилиндр (диаметр 27 см, высота 50 см), и регистрация электрофизиологической активности велась в течение 3 часов. Регистрацию активности в отделах моторной нейросети начинали на 18–20-й день после имплантации электродов. В 1-й день, после 10-минутной записи активности во время ходьбы в тредмилле, крысам вводили леводопу с последующей регистрацией активности нейронов и ЛПП. Видеорегистрация поведения крысы была синхронизирована с записью ЛПП и активностью клеток.

Спектральный анализ локальных полевых потенциалов. Для анализа электрической активности взяты записи, не имевшие двигательных артефактов. Записи экспортировали в программу Spike2 (CED, UK) с последующим анализом с помощью скриптов, написанных для Spike2 и MATLAB. Для расчета мощности и когерентности брали 60-секундные эпохи и использовали оконное преобразование Фурье (ширина окна 1 с, смещение 250 мс). Данные, полученные с 2 электродов в каждой структуре, усредняли. Гистограммы спектральной плотности строили в диапазоне 10–150 Гц с разрешением 1 Гц, вычисляли ведущую частоту, интегральную мощность ритмов ($\text{мВ}^2/\text{Гц}$) и когерентность между структурами в исследуемых диапазонах

частот. Частоты пиков в спектрах мощности и когерентности считали значимыми, если они удовлетворяли критериям, описанным ранее (Brazhnik et al., 2016). При анализе ЛПП использовали величины значимых пиков спектров в бета- (25–40 Гц) и гамма- (80–120 Гц) частотных диапазонах.

Для построения спектрограмм мы использовали пакет `ruswt` (`ruswt.readthedocs.io`) для Python. В качестве базового вейвлета применяли функцию Морле для построения спектра и карты вейвлет-когерентности. Число циклов колебаний внутри вейвлета равно 48. Большое число циклов было выбрано для получения более высокого частотного разрешения (Torrence, Compo, 1998).

Сортировка клеток и анализ сигналов, запускаемых спайками (STWA). Внеклеточные сигналы нейронной активности дополнительно отфильтровывали на частоте 300 Гц для удаления низкочастотного компонента из записей. Мы использовали пороговую дискриминацию для выделения сигнала, превышающего 5-кратный среднеквадратический порог базового шума. Спайковые сигналы были отсортированы off-line с использованием анализа главных компонент в Spike2. Гистограммы межспайковых интервалов проверялись на предмет отсутствия спайков в пределах предполагаемого рефрактерного периода 1 мс.

В исследовании оценивали временные отношения между нейронной активностью в 3 отделах моторной нейросети (SNpr, Vm и MCx) и 80–120-герцевыми гамма-осцилляциями ЛПП моторной коры и Vm. Усредненные сигналы, запускаемые исходной серией спайков (STWAs), были построены для 100 с эпох нейронной активности и ЛПП, отфильтрованных в частотном диапазоне 80–120 Гц, с использованием пакета скриптов в Spike2. Затем межимпульсные интервалы в каждой исходной серии спайков были рандомизированы 50 раз, и каждая новая последовательность спайков использовалась для создания новой STWA, для которой измерялась амплитуда от пика до минимума. Считается, что спайки в значительной степени коррелируют с ЛПП, когда амплитуда STWA от пика до минимума исходного набора спайков была больше, чем среднее значение 50 амплитуд от пика до минимума рандомизированных последовательностей спайков плюс три стандартных отклонения. Отношение STWAs, полученных из исходных записей нейронной активности, к среднему значению 50 STWAs рандомизированных серий спайков использовали в качестве характеристики синхронизации спайков с доминирующими осцилляциями в ЛПП MCx (см. описание в Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2016).

Анализ был выполнен для записей, полученных во время ходьбы в тредмилле перед введением леводопы (исходное состояние/ходьба), во время дискинезии, вызванной леводопой (ЛИД), и после

введения агониста серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов, 8-ОН-ДРАТ.

Введение препаратов. Препараты (Sigma-Aldrich Co.) растворяли в стерильном физиологическом растворе. Метилловый эфир леводопы (12 мг/кг) совместно с DL-серин 2-(2,3,4-тригидроксibenзил) гидразид гидрохлоридом (бенсеразид; 15 мг/кг) вводили подкожно для индукции дискинезии. На 8-й день после семи дней ежедневных инъекций леводопы крысы получали леводопу и через 85 мин после ее введения агонист 5-HT_{1A}-рецепторов (+)-8-гидрокси-2-(дипропиламино)-тетралин гидробромид (8-ОН-ДРАТ; 0.2 мг/кг, подкожно). Последующее введение антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов WAY-100635 (0.3 мг/кг, п/к; через 20 мин после ДРАТ) применяли для устранения эффектов ДРАТ.

Статистика. Спектральная мощность осцилляций ЛПП, межструктурная когерентность, коэффициенты STWA и ALO AIMs (см. оценки интенсивности ЛИД в Lundblad et al., 2002) анализировали с использованием SigmaStat 12 (USA), применяя дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA). Для выявления достоверности различий применялся апостериорный тест (Холм – Сидак). В тех случаях, когда данные не соответствовали предположениям о нормальном распределении и/или равной дисперсии, использовались ANOVA повторных измерений Фридмана с апостериорными сравнениями Данна. Разницу между двумя группами переменных оценивали с помощью парного *t*-критерия или критерия знакового ранга Уилкоксона. Разницу в доле значимо коррелирующих нейронов оценивали с помощью тестов χ^2 -квадрат. Все результаты, за исключением ALO AIMs, представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM). Данные ALO AIM представлены как медианное значение $\pm$ медианное абсолютное отклонение.

Гистологический контроль. После окончания экспериментов у животных под глубоким наркозом проводили электролитическую маркировку мест регистрации сигналов. Крыс перфузировали 4%-м раствором формальдегида в фосфатном буфере. На срезах мозга, толщиной 40 микрон и окрашенных по Нисслю, верифицировали положение электродов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Таламокортикальная ЛПП-осцилляторная активность в диапазоне высоких гамма-частот и дискинезия усиливаются в результате хронических инъекций леводопы. Развитие аномальных непроизвольных движений (AIM's) у крыс с экспериментальным паркинсонизмом, получавших леводопу в течение семи дней, сопровождалось устранением

доминирующей 30–36 Гц бета-осцилляторной активности и появлением осцилляторной ЛПП-активности в диапазоне 80–120 Гц гамма-частот (пик 95–98 Гц) в моторной коре и вентромедиальном ядре таламуса (см. спектрограммы на рис. 1 (а)). Эта активность характеризуется высокой когерентностью высокочастотных гамма-осцилляций между исследованными отделами моторной нейросети (рис. 1 (б); $n = 8$). Как и в более ранних исследованиях (Halje et al., 2012;; Dupre et al., 2016), спектрограммы мощности активности ЛПП демонстрируют узкополосную осцилляторную активность с пиком ~95–98 Гц в моторной коре и таламусе (V_m), вызванной первой инъекцией высокой дозы леводопы (ЛИД1, 12 мг/кг подкожно, рис. 2 (а)). Действительно, мощность ЛПП-активности в моторной коре (через 60, 90 и 120 мин после введения леводопы) и V_m (через 90 и 120 мин после введения леводопы) и когерентность между этими структурами (через 60, 90, 120 мин и 150 мин после введения леводопы) значительно возрастали после применения леводопы по сравнению с величинами этих показателей, полученными при ходьбе животных в тредмилле (рис. 2 (б)).

В соответствии с результатами Dupre et al. (2016), мощность кортикальных ЛПП-гамма-осцилляций увеличивалась между 1-м (ЛИД1) и 7-м (ЛИД7) днями введения леводопы (через 60, 90 и 120 мин, $p < 0.05$; рис. 2 (а)). Мощность ЛПП-гамма-осцилляций в V_m таламуса также возрастала к 7-му дню введения леводопы, хотя это повышение не было статистически значимым для 90 и 120 мин ($p > 0.05$). Когерентность между моторной корой и V_m таламуса в этом диапазоне частот существенно возросла к 7-му дню введения леводопы ($p < 0.05$; рис. 2 (б)). При этом к 7-му дню введения леводопы сократился латентный период до начала ЛИД и достоверно возросла ее интенсивность (по величинам показателей AOL AIMs) во временном интервале от 20 до 50 мин (рис. 2 (в)). Существенно, что интенсивность вращений (поворот животного на 360°) достоверно возросла в период от 50 до 120 мин при ЛИД7 (рис. 2 (г)). Одновременное усиление таламокортикальной гамма-осцилляторной активности ЛПП и интенсивности AIMs/дискинезии, индуцированных леводопой, позволяет предположить, что эти два события могут быть связаны друг с другом.

2. Стимуляция 5-HT_{1A}-рецепторов одновременно снижает устойчивые таламокортикальные гамма-осцилляции и дискинезию, вызванные леводопой. Для изучения связи между таламокортикальной 100-герцевой гамма-активностью и дискинезией, индуцированной леводопой, крысам на пике дискинезии вводили антидискинетическое соединение 8-ОН-ДРАТ (ДРАТ, 0.2 мг/кг, п/к) примерно через 85 мин после леводопы. Стимуляция серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов

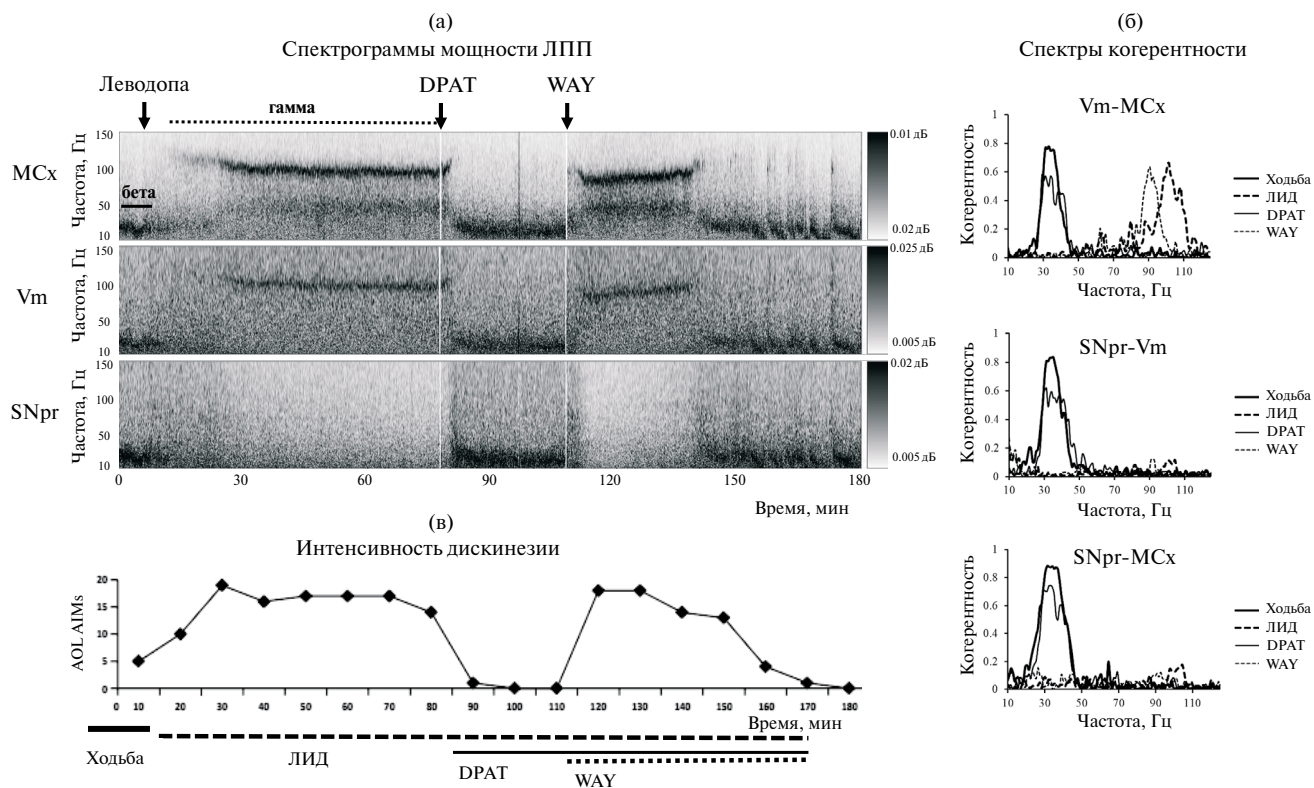


Рис. 1. Эффекты агониста и антагониста серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов на высокочастотную гамма-активность и дискинезию на примере 3-часовой записи с одного животного. (а) — типичные частотно-временные вейвлет-скалограммы спектральной мощности в записях ЛПП в MCx (вверху), Vm (в центре) и SNpr (внизу) во время ходьбы, после введения леводопы, после введения DPAT (~85 мин после введения леводопы) и антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов, WAY, через 20 мин после DPAT. Маркировка спектральной мощности представлена в виде полосы справа как отношение сигнал/шум (дБ), при этом более высокие значения мощности обозначены темным цветом. (б) — спектры когерентности в парах MCx—Vm (вверху), Vm—SNpr (в центре) и MCx—SNpr (внизу). Графики построены для 60-секундных периодов записи, представленной на (а) при ходьбе до введения леводопы (сплошная линия, толстая), во время ЛИД (штрих-линия, толстая), после введения DPAT (сплошная линия, тонкая), после введения WAY (штрих-линия, тонкая). (в) — оценка интенсивности дискинезии в величинах ALO AIMs. Отметим, что DPAT снижал мощность гамма-осцилляций в MCx и Vm, когерентность осцилляций между MCx и Vm и устранял дискинезию, восстанавливая бета-частотные осцилляции (30–36 Гц) и брадикинезию. В то время как WAY восстанавливал гамма-осцилляторную активность и дискинезию.

Fig. 1. Effects of serotonergic 5-HT_{1A}-receptors agonist and antagonist on high-frequency gamma activity and dyskinesia. An example of a 3-hour recording from one animal. (a) — representative time-frequency wavelet scalograms of spectral power in LFP recordings from MCx (top), Vm (center) and SNpr (bottom) during walking, post-levodopa, post-DPAT (~85 min post-levodopa), and 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY1006355 (WAY, 20 min after DPAT). The spectral power label is represented as a bar on the right as signal-to-noise ratio (dB), with higher power indicated by a darker color. (b) — coherence spectra in pairs MCx—Vm (top), Vm—SNpr (center), and MCx—SNpr (bottom). Graphs are plotted for the 60-second recording periods shown in (a), during walking before levodopa administration (solid line, thick), during LID (dashed line, thick), after DPAT administration (solid line, thin), after introduction of WAY (dashed line, thin). (c) — assessment of the intensity of dyskinesia in ALO AIM values. Note that DPAT reduced the power of gamma-oscillations in MCx and Vm, the coherence of oscillations between MCx and Vm, and eliminated dyskinesia, restoring beta frequency oscillations (30–36 Hz), and bradykinesia. While WAY restored gamma oscillatory activity and dyskinesia.

одновременно снижала мощность вызванных леводопой таламокортикальных гамма-осцилляций в моторной нейросети и устраняла дискинезию.

Как показано на рис. 1 (а) и 1 (б), мощность ЛПП-гамма-осцилляций в моторной коре и Vm, а также когерентность в этом частотном диапазоне между

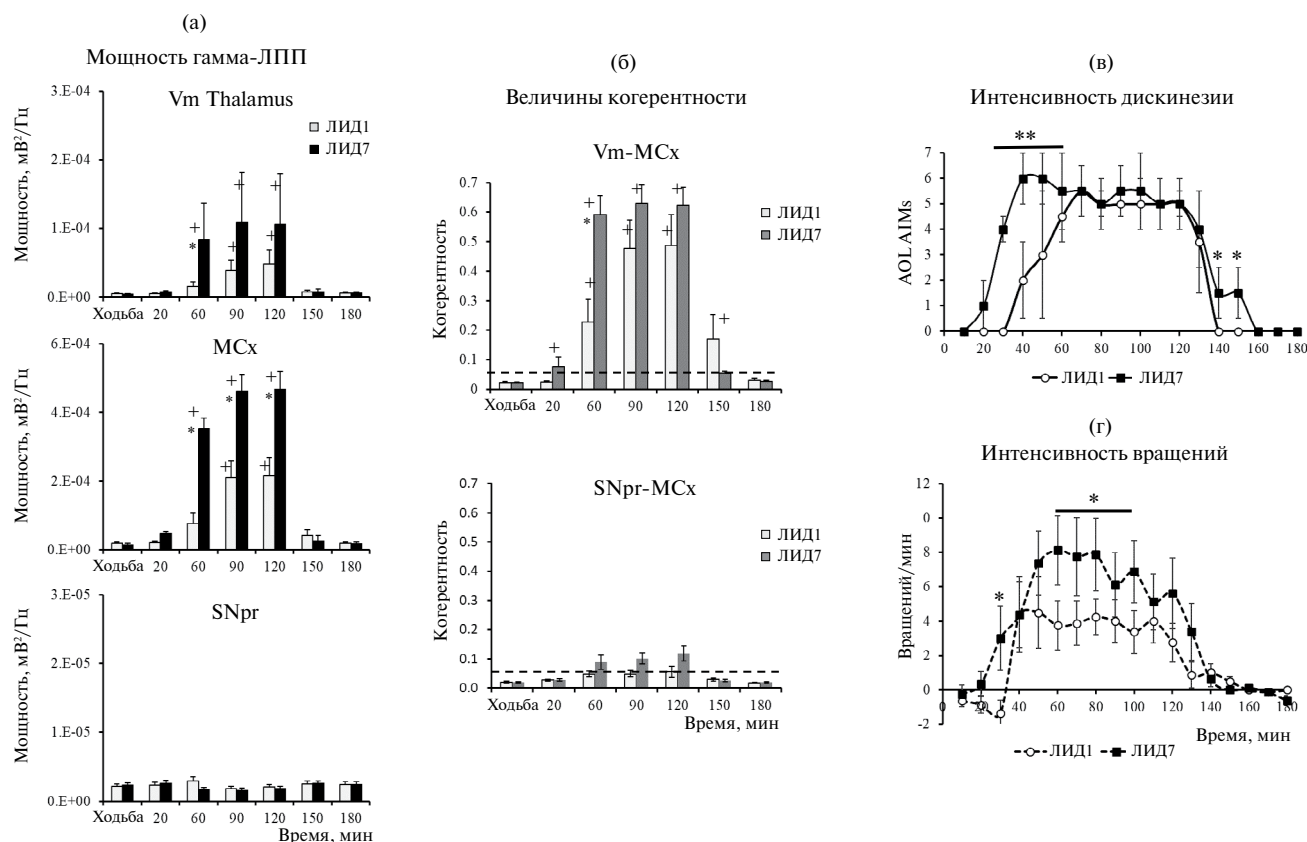


Рис. 2. Высокочастотная гамма-осцилляторная ЛПП-активность в MCx, Vm таламуса и SNpr в первый и седьмой дни введения леводопы. Столбцы на (а) представляют величины средней суммарной мощности высокочастотных гамма-осцилляций ЛПП MCx (в середине), Vm (вверху) и SNpr (внизу). Столбцы на (б) представляют величины когерентности в парах MCx–Vm (вверху) и MCx–SNpr (внизу) в дни 1 (белый цвет) и 7 (светло-серый цвет) праймирования леводопой. (в): линейные графики отображают показатели ALO AIMs в дни 1 (светлые кружки) и 7 (черные квадраты) праймирования. (г): линейные графики отображают число вращений в цилиндре в дни 1 (светлые кружки) и 7 (черные квадраты). Для построения графиков (а) и (б) были взяты 60-секундные эпохи записей ЛПП во время ходьбы до введения леводопы и шести периодов после введения леводопы, соответствующие началу (20 мин), пику (60, 90 и 120 мин) и завершению (150 и 180 мин) дискинезии. Отметим, что увеличение мощности и когерентности высокочастотной ЛПП-гамма-активности и ALO AIMs было больше на 7-й, чем в первый день введения леводопы. На (а) и (б) – * – различия мощности ЛПП и когерентности между 1-м и 7-м днями введения леводопы ($p < 0.05$); + – достоверные различия по сравнению с периодом ходьбы в тредмиле ($p < 0.05$). Пунктирная линия в (б) обозначает порог значимости для усредненных значений когерентности. На (в) и (г) – * – различия по величинам ALO AIMs ($p < 0.01$) и количеству вращений ($p < 0.05$) между ЛИД1 и ЛИД7.

Fig. 2. High-frequency gamma oscillatory LFP activity in MCx, Vm of the thalamus and SNpr on the first and seventh days of levodopa administration. Columns in (a) represent the average total power of high-frequency gamma oscillations of the LFP MCx (middle), Vm (top), and SNpr (bottom). The bars in (b) represent the coherence values in the MCx–Vm (top) and MCx–SNpr (bottom) pairs on days 1 (white) and 7 (light gray) of levodopa priming. (v) – line graphs display ALO AIM scores on days 1 (open circles) and 7 (black squares) of priming. (r): line graphs represent the number of rotations in the cylinder on days 1 (open circles) and 7 (black squares). To construct graphs (a) and (b), 60-second epochs of LFP recordings were taken during walking before the administration of levodopa and six periods after the administration of levodopa, corresponding to the beginning (20 min), peak (60, 90 and 120 min) and end (150 and 180 min) dyskinesia. Note that the increase in the power and coherence of high-frequency LFP gamma activity and ALO AIM was greater on the 7th day than on the first day of levodopa administration. On (a) and (b) * – difference in LFP power and coherence between days 1 and 7 of levodopa administration ($p < 0.05$); + – the differences compared to the walking period in treadmills ($p < 0.05$). The dotted line in (b) indicates the threshold for the meaningful averaged coherence values. On (v) and (r) * – difference in the ALO AIMs ($p < 0.01$) and the rotation score ($p < 0.05$) between LID1 and LID7.

этими структурами значительно уменьшились после DPAT (90 мин после инъекции леводопы) по сравнению с величинами этих показателей на пике ЛИД (60–85 мин; $p < 0.01$). Одновременно со снижением мощности гамма-осцилляций уменьшились, вплоть до нуля, величины показателей дискинезии ALO AIMs ($p < 0.05$) (рис. 1 (в)). Действительно, отсутствие дискинезии, устранение гамма-осцилляций в моторной коре и Vm и когерентности между ними, а также появление в ЛПП коры и Vm 30–36 Гц бета-осцилляций в сочетании с выраженной брадикинезией характерны для исходного состояния животного, наблюдавшегося до введения леводопы. Введение антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов WAY через 20 мин после DPAT восстанавливало когерентные 80–120-герцевые гамма-осцилляции в моторной коре и Vm (рис. 1 (а) и 1 (б)) и дискинезию (рис. 1 (в)). Полученные результаты свидетельствуют о наличии положительной корреляции между появлением высокочастотных гамма-осцилляций в таламокортикальной нейросети и дискинезией, вызванной леводопой.

3. Коррелированные изменения нейронной и ЛПП-активности в моторной нейросети при развитии индуцированной леводопой дискинезии. Чтобы показать, что когерентная активность ЛПП в БГ-таламокортикальной цепи отражает последовательные изменения нейронной активности компонентов цепи, мы исследовали временные отношения между спайковой активностью в МСх, SNpr и Vm в частотном диапазоне 80–120 Гц при ходьбе до введения леводопы (исходное состояние), во время стабильной ЛИД (60–70 мин после введения леводопы, пик ЛИД) и после введения DPAT (85–105 мин после введения леводопы), устраняющего как гамма-осцилляции, так и дискинезию, и восстанавливающего 30–36-герцевые бета-осцилляции во всех звеньях таламокортикальной нейросети и брадикинезию (рис. 1 (а)).

Частоту спайковой активности и спайк-ЛПП синхронизацию определяли в МСх, Vm и SNpr для выявления изменений уровня нейронной активности и ее временной корреляции с 80–120-герцевыми гамма-осцилляциями, регистрируемыми в ЛПП МСх и Vm при дискинезии (% синхронизированных нейронов). Для этого средние величины STWAs, полученные для оценки синхронизации нейронов в трех отделах моторной нейросети — МСх, Vm и SNpr, — сравнивали в 3 состояниях: до введения леводопы (ходьба), во время дискинезии (ЛИД) и после реверсивного эффекта агониста 5HT_{1A}-рецепторов, DPAT, который блокирует высвобождение дофамина из серотонинергических терминалей (Altwal et al., 2021) и устраняет ЛИД.

В целом, увеличение мощности осцилляций ЛПП (рис. 3 (а)) Vm в диапазоне 80–120 Гц во время ЛИД было связано с умеренным

повышением частоты нейронной активности при ЛИД относительно частоты в исходном состоянии (16.5 ± 1.5 спайк/с и 13.9 ± 1.1 спайк/с соответственно; 80 нейронов, 5 крыс; $p < 0.05$, рис. 3 (б), 3 (в)), и значительным усилением спайк-ЛПП синхронизации с кортикальными гамма-осцилляциями (62% нейронов). Это также стало очевидным, когда мы проанализировали синхронизацию спайк-ЛПП на популяционном уровне. Во-первых, средние величины STWA для всех эпох в записях Vm таламуса во время ЛИД были значительно выше, чем в записях, предшествующих введению леводопы (5.6 ± 0.7 и 1.2 ± 0.1 соответственно; $p < 0.001$; рис. 3 (г)). Во-вторых, число нейронов Vm, синхронизованных с осцилляциями кортикальных ЛПП, существенно увеличилось при ЛИД (62%) по сравнению с синхронизацией тех же нейронов до введения леводопы (5%; $p < 0.001$; рис. 3 (д)).

Аналогично Vm, увеличение мощности осцилляций ЛПП МСх в диапазоне 80–120 Гц (рис. 4 (а)) совпадало с более высокими показателями активности нейронов МСх (11.5 ± 1.1 спайк/с при ЛИД по сравнению с 8.7 ± 0.8 спайк/с до введения леводопы, 56 нейронов, 6 крыс; $p < 0.05$, рис. 4 (б), 4 (в)). Однако число нейронов в МСх, синхронизованных с гамма-осцилляциями, было значительно меньше (25%), чем в Vm. Средние величины STWA для всех эпох в записях МСх во время ЛИД были относительно выше, чем в записях, предшествовавших введению леводопы (1.9 ± 0.2 и 1.1 ± 0.05 соответственно; $p < 0.001$; рис. 4 (г), 4 (д)), но в 3 раза ниже значений в Vm во время ЛИД (рис. 3 (д)).

Агонист 5HT_{1A}-рецепторов устранял высокочастотные гамма-осцилляции в ЛПП Vm и МСх и спайк-ЛПП синхронизацию (снижение до 5–7%, так же, как и величин STWAs до 1.2 ± 0.1 и 1.2 ± 0.06 соответственно). Частота нейронной активности в этих отделах моторной нейросети также снижалась (14.9 ± 1.1 в Vm и 5.1 ± 0.5 в МСх, рис. 3 (в) и 4 (в)) соответственно). Полученные данные подтверждают предположение, что при ЛИД ритмичный вход от нейронов Vm к моторной коре может приводить к вовлечению ЛПП МСх и значительному усилению осцилляторной активности в моторной нейросети в гамма-частотном диапазоне.

Аналогично Vm и МСх, в SNpr, выходном ядре базальных ганглиев, доминирующая 30–36-герцевая бета-осцилляторная активность при ходьбе у крыс с экспериментальной БП устранялась инъекциями леводопы и восстанавливалась после введения DPAT (рис. 1 (а)). Однако, в отличие от Vm и МСх, в ЛПП SNpr не выявлены высокочастотные гамма-осцилляции, когерентные с активностью в Vm и МСх во время дискинезии (рис. 2 (а, б)). Отметим, что активность 99% клеток в SNpr не коррелировала с гамма-осцилляциями ЛПП МСх (рис. 5 (г), 5 (д); 84 нейрона; 7 крыс; $p > 0.05$)

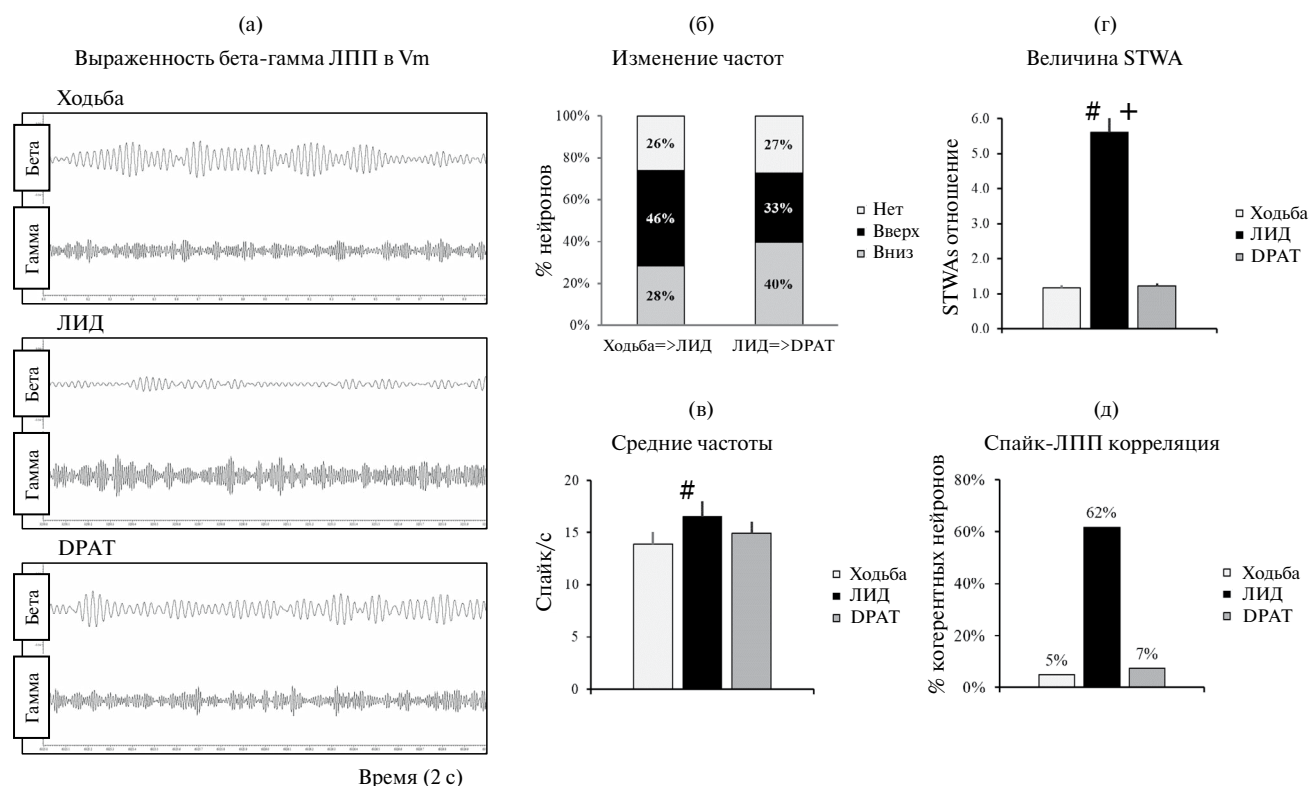


Рис. 3. Изменения частот активности нейронов вентромедиального ядра таламуса при ЛИД и фазовой синхронизации их спайков с ЛПП МСх. (а) — осцилляторная активность ЛПП в Vm в 3 последовательных записях до, после введения леводопы и DPAT. Необработанные сигналы (длительность 2 с) отфильтрованы в выбранных диапазонах частот — бета (30–36 Гц) и гамма (80–120 Гц). ЛПП бета- и гамма-осцилляции перед введением леводопы (верхняя вставка); в период ЛИД (средняя вставка) и после введения DPAT (нижняя вставка). (б) — изменение частот нейронной активности в 3 состояниях на популяционном уровне. Левый столбец представляет изменение частот при ЛИД в сравнении с периодом ходьбы до введения леводопы. Правый столбец представляет изменение частот при переходе от ЛИД к DPAT. Цвет столбцов определяет направление изменения характеристики: возрастание (черный), снижение (серый) или отсутствие изменений (светло-серый). (в) — частота активности нейронов (спайк/с) до введения леводопы, при ЛИД и после DPAT. (г–д) — синхронизация спайков с ЛПП в моторной нейросети: (г) — средние отношения амплитуд STWAs, характеризующие спайк-ЛПП-синхронизацию до введения леводопы, во время ЛИД и после введения DPAT; (д) — % нейронов, имеющих выраженную спайк-ЛПП-синхронизацию до введения леводопы, при ЛИД и после введения DPAT. Для (в), (г) и (д) две эпохи (по 100 с) взяты для одних и тех же идентифицированных нейронов в трех последовательных записях — ходьбе до введения леводопы (светло-серые столбцы), во время ЛИД (черные столбцы) и после введения DPAT (серые столбцы). Значения представлены в процентах или в виде среднего значения $\pm$ SEM. # — различия с данными, полученными при ходьбе до введения леводопы; + — различия с данными, полученными после введения DPAT.

Fig. 3. Changes in the frequencies of activity of neurons in the ventromedial nucleus of the thalamus during LID and the synchronization of their spikes with the MCx LFPs. (a) — oscillatory activity of LFP in MCx in 3 consecutive recordings before and after administration of levodopa and DPAT. Raw signals (2 s) are filtered in selected frequency ranges — beta (30–36 Hz) and gamma (80–120 Hz). LFP beta- and gamma-oscillations before levodopa administration (top inset); during the LID period (middle inset) and after DPAT administration (lower inset). (б) — changes in the frequencies of neuronal activity in 3 conditions at the population level. The left column represents changes in frequency during LID compared with walk before levodopa administration. The right column represents the frequency changes during transition from LID to DPAT. The color of the columns determines the direction of changes: increase (black), decrease (gray) or no change (light gray). (в) — frequency of neuronal activity (spike/s) before levodopa administration, during LID and after DPAT. (г–д) — synchronization of spikes with LFP in a motor neural network: (г) — average amplitude ratios of STWAs characterizing spike-LFP synchronization before levodopa administration, during LID and after DPAT administration; (д) — % of neurons having pronounced spike-LFP synchronization before levodopa administration, during LID and after DPAT administration. For (в), (г) and (д)

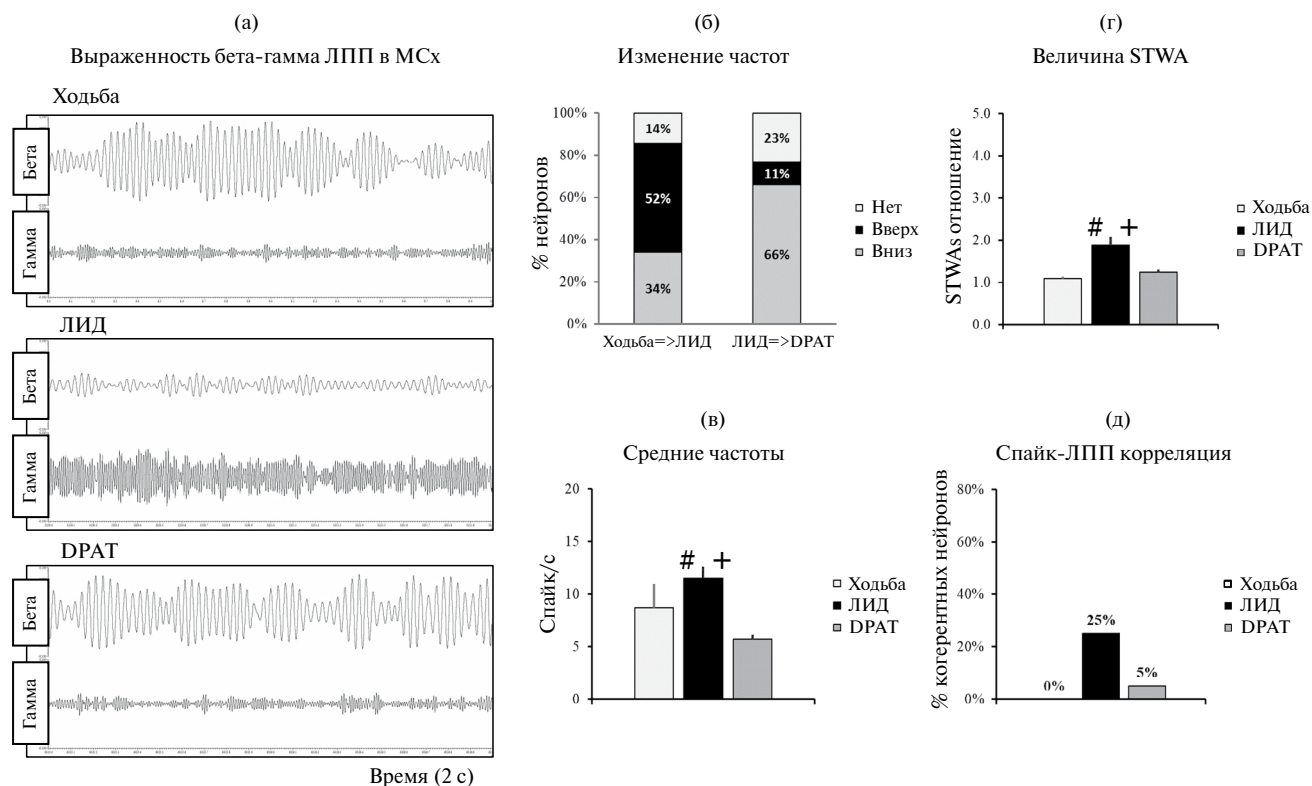


Рис. 4. Изменения частот активности пирамидных нейронов коры и синхронизации их спайков с ЛПП МСх при ЛИД. Все обозначения в (а), (б), (в), (г) и (д) такие же, как на рис. 3.

Fig. 4. Changes in the frequencies of activity of cortical pyramidal neurons and the synchronization of their spikes with MCx LFP during LID. All designations in (a), (b), (v), (r) and (d) are the same as on Fig. 3.

и Vm (вставка на рис. 5 (г), 5 (д)). Однако в SNrg наблюдались наиболее выраженные и устойчивые различия между исходной активностью клеток, при ЛИД и после введения ДРАТ. В частности, активность в большинстве SNrg-нейронов (76%) значительно снижалась во время ЛИД и полностью (рис. 5 (б), 5 (в)) восстанавливалась после введения ДРАТ (17.5 ± 1.9 во время ходьбы, 7.3 ± 0.6 при ЛИД и 17.3 ± 1.1 после ДРАТ; $p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для изучения сетевых нейронных взаимодействий ядер базальных ганглиев и таламокортикальной нейросети в процессах генерации и передачи высоких гамма-частотных осцилляций ЛПП при БП и леводоп-индуцированной дискинезии использовали крыс с односторонним повреждением

дофаминергической системы мозга. В соответствии с предыдущими наблюдениями (Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2012; 2014; 2016), в записях из полушария, лишенного ДА, были зарегистрированы мощные ЛПП-осцилляции в диапазоне частот 30–36 Гц в МСх, Vm и SNrg с высокой когерентностью осцилляций в данном частотном диапазоне между МСх, Vm и SNrg и брадикинезия, которые считаются характерными признаками БП. Показано, что введение леводопы значительно снижает выраженность бета-частотной синхронизации во всех указанных структурах и способствует появлению относительно узкой полосы высокочастотной гамма-активности ЛПП (диапазон 80–120 Гц с пиковой частотой ~95–98 Гц) в моторной коре и вентромедиальном ядре таламуса. Гамма-осцилляции были тесно связаны с возникновением дискинезии, вызванной леводопой.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, в которых показано наличие

two epochs (100 s each) are taken from the same identified neurons in three consecutive recordings – walking before levodopa administration (light gray bars), during LID (black bars) and after DPAT administration (gray bars). Values are presented as percentages or means $\pm$ SEM. # – significant differences with data obtained during walking before administration of levodopa, + – significant differences with data obtained after administration of DPAT.

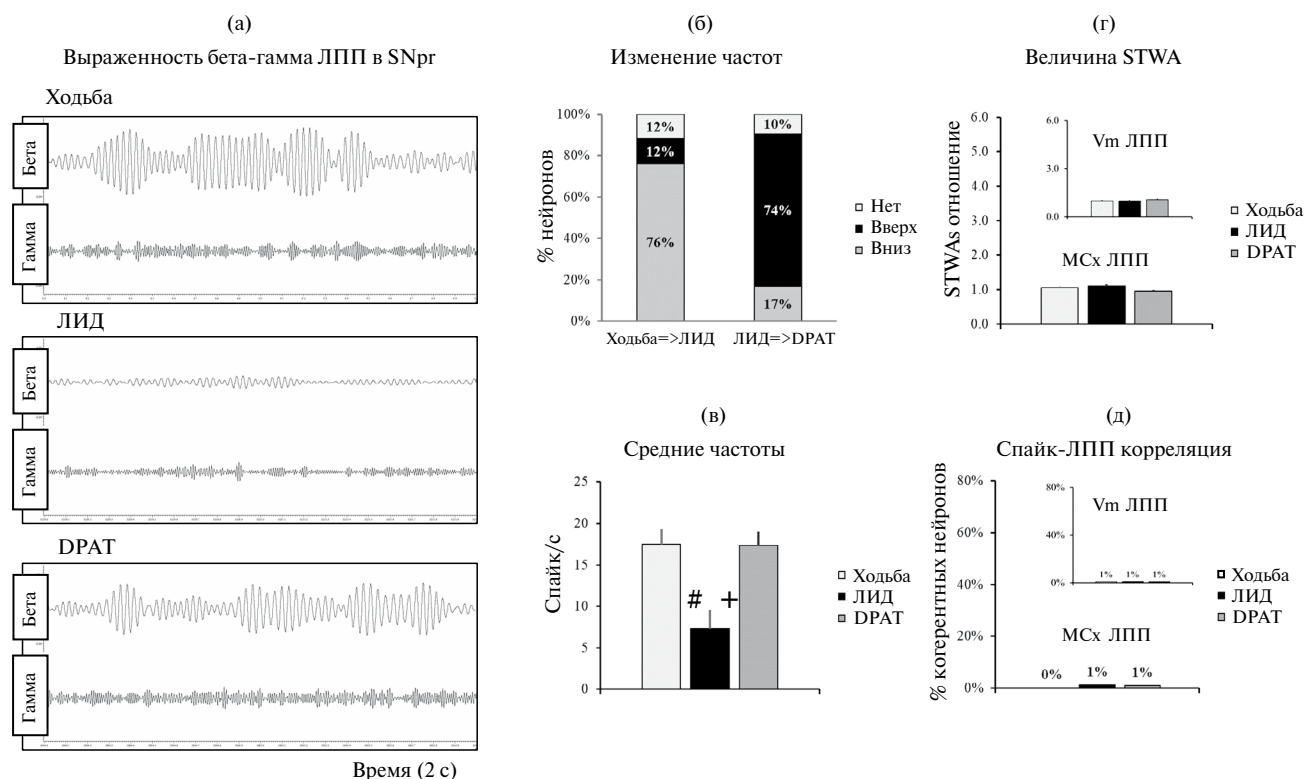


Рис. 5. Изменения частот активности нейронов SNpr и синхронизации их спайков с ЛПП MCx и Vm при ЛИД. Все обозначения в (а), (б), (в), (г) и (д) такие же, как на рис. 3. Вставки на рис. 5 (г) — величины STWAs для спайк-ЛПП-синхронизации с ЛПП Vm; на рис. 5 (д) — % нейронов SNpr, синхронизированных с ЛПП Vm.

Fig. 5. Changes in the activity frequencies of SNpr neurons and the synchronization of their spikes with the MCx and Vm LFP during LID. All designations in (a), (б), (в), (г) and (д) are the same as on Fig. 3. Inserts in Fig. 5 (г) — STWAs values for spike-LFP synchronization with Vm LFP; in Fig. 5д — % of SNpr neurons synchronized with Vm LFP.

высокочастотной гамма-активности в моторной коре и полосатом теле (Halje et al., 2012; Dupre et al., 2016; Delaville et al., 2015; Güttler et al., 2021; Skovgård et al., 2023; Cenci et al., 2024) у крыс с дискинезией, индуцированной леводопой, и соответствуют клиническим сообщениям о появлении «finely tuned» (точно настроенной) гамма-активности в моторной коре, субталамическом ядре и таламусе у пациентов с БП при заместительной терапии леводопой (Litvak et al., 2012; Jenkinson et al., 2013; Alegre et al., 2005; Kempf et al., 2009; Trottenberg et al., 2006; Alegre et al., 2012; Ozturk et al., 2020; Wiest et al., 2022). Антидискинетический агонист 5-HT_{1A}-рецепторов, 8-ОН-DPAT (Pinna et al., 2016; Yüewei et al., 2023), убирает эти эффекты, устраняя высокочастотные гамма-осцилляции ЛПП в таламокортикальной нейросети и дискинезию, а также способствует восстановлению 30–36 Гц бета-активности в моторной нейросети и брадикинезии. Таким образом, представленные результаты указывают на возможную функциональную корреляцию между появлением

узкополосных высокочастотных гамма-осцилляций в таламокортикальной нейросети и возникновением дискинезии. Однако нет сомнений в необходимости более детального изучения функционирования компонентов моторной сети (базальные ганглии — таламус — кора) на уровне нейронов, что может дать дополнительную информацию о сетевых механизмах, лежащих в основе развития патологических гамма-осцилляций и ЛИД.

Протокол и препараты, которые мы использовали для изучения нейронных взаимоотношений между основными отделами моторной нейросети в 3 поведенческих состояниях, наблюдавшихся в течение непрерывной 3-часовой записи: (1) БП/брадикинезия, (2) леводопы/ЛИД и (3) реверсивный эффект DPAT, возвращающего симптомы к исходной стадии БП, — представляют собой важный инструмент изучения механизмов возникновения высокочастотной гамма-осцилляторной активности и развития дискинезии, вызванной длительным применением леводопы.

Исследование включает серию экспериментов, результаты которых подтверждают предположение, что таламическое ядро Vm является критическим компонентом сети, способствующим возникновению и передаче мощной и высоко коррелированной осцилляторной активности гамма-частотного диапазона в таламокортикальной моторной сети при дискинезии, индуцированной леводопой у крыс с экспериментальной БП.

Показано, что при введении леводопы, вызывающей ЛИД, осцилляторная активность в бета-частотном диапазоне (30–36 Гц) в SNpr, Vm и MCx замещалась узкополосными ЛПП-осцилляциями высокочастотного гамма-диапазона (80–120 Гц) в двух звеньях моторной нейросети – Vm таламуса и MCx. Это сопровождалось устойчивой синхронизацией спайковой активности нейронов Vm (62%) и в меньшей степени MCx (25%) с кортикальными ЛПП в гамма-частотном диапазоне, и высокой когерентностью между активностью в Vm и MCx. Кроме того, частота спайковой активности в Vm и MCx была относительно выше во время ЛИД по сравнению с зарегистрированной до введения леводопы. Снижение частоты клеточной активности и спайк-ЛПП-синхронизации в Vm таламуса и MCx до исходного уровня после введения DPAT свидетельствует о наличии положительной корреляции между увеличением частоты и синхронизации спайк-ЛПП и индукцией высокочастотной гамма-активности в таламокортикальной сети при длительном применении леводопы, сопровождающиеся появлением дискинезии.

Мы показали, что спайк-ЛПП-синхронизация как в Vm таламуса, так и в моторной коре в диапазоне 80–120 Гц положительно коррелирует с высокочастотными кортикальными гамма-осцилляциями во время ЛИД. Это подтверждает предположение, что усиление мощности высоко коррелированной осцилляторной активности в гамма-диапазоне и ее проведение по моторным нейросетям связаны с появлением выраженной спайк-ЛПП фазовой синхронизации в таламическом Vm и пирамидных нейронах (5/6-й слою) моторной коры при ЛИД (Meidahl et al., 2019; Li et al., 2021; Sun et al., 2023). Наши результаты противостоят данным, представленным Dupre et al. (2016), согласно которым имеет место отрицательная корреляция фазовой синхронизации спайк-ЛПП в моторной коре во время ЛИД.

С другой стороны, мы действительно обнаружили, что меньшее число корковых нейронов (25%) демонстрирует спайк-ЛПП фазовую синхронизацию по сравнению с клетками Vm таламуса (62%). Это согласуется с предположением, что кортикальные гамма-осцилляции не что иное, как подпороговые колебания ЛПП, вызванные восходящим входным сигналом, например, от таламуса (Stark et al., 2022; Rena et al., 2022). Ранее нами показано,

что ГАМК-А-агонист, мусцимол, введенный в Vm таламуса одновременно с системным введением леводопы (Brazhnik et al., SfN Abstract 2013 on-line), полностью устраняет высокочастотные гамма-осцилляции в ЛПП моторной коры, но не влияет на выраженность и продолжительность дискинезии. Наши результаты, а также аналогичные данные, полученные в записях с таламуса у пациентов с БП во время дискинезии (Kempf et al., 2009; Jenkinson et al., 2013; Brittain, Brown, 2014), подтверждают предположение о том, что активность нейронов таламического ядра Vm может способствовать возникновению высокочастотных гамма-осцилляций в моторных нейросетях.

Учитывая тот факт, что черная субстанция (SNpr), выходное ядро базальных ганглиев, посылает прямые тормозные проекции к таламическому Vm, а Vm напрямую проецируется на MCx, необходимо было выявить роль SNpr и Vm таламуса в генерации и/или распространении гамма-осцилляций во время ЛИД. Мы исследовали связь между спайковой активностью в SNpr и гамма-осцилляциями ЛПП в Vm и MCx в исходном состоянии (ходьба), их изменениями во время дискинезии и после действия DPAT. Установлено, что, в отличие от Vm и MCx, в SNpr отсутствуют гамма-осцилляции ЛПП с частотой 80–120 Гц, когерентные с ЛПП Vm и MCx во время ЛИД. Кроме того, спайковая активность в SNpr не была синхронизована с гамма-осцилляциями ЛПП в Vm и MCx. Необходимо отметить, что в SNpr нами обнаружены наиболее устойчивые изменения в частоте нейронной активности между исходным состоянием (ходьба в тредмилле) и зарегистрированной после введения леводопы ЛИД, и после введения DPAT. Частота спайковой активности SNpr нейронов была примерно в два раза выше до введения леводопы и после введения DPAT по сравнению с частотой при ЛИД.

Таким образом, мы обнаружили, что хроническое введение леводопы приводит к снижению тормозного контроля таламокортикального пути со стороны SNpr при БП, что в итоге может вызывать устойчивую гиперактивность в моторных нейросетях. Это согласуется с недавними клиническими наблюдениями, показывающими наличие тормозного дефицита при выполнении двигательных и когнитивных тестов в сочетании с повышенной импульсивностью у пациентов с дискинезиями, что позволяет предположить, что дискинезия может быть связана с дисфункцией торможения в моторных нейросетях у пациентов с БП (Picazio et al., 2018; Si et al., 2022; Mirabella et al., 2023).

Очевидно, что Vm можно рассматривать в качестве звена моторной нейросети, вносящего главный вклад в возникновение гамма-осцилляций ЛПП частотой 80–120 Гц в MCx, возникающих при ЛИД. Понимание характера взаимодействий

между компонентами моторных нейросетей при дискинезии является фундаментальным требованием для разработки новых методов устранения двигательных нарушений при БП. Отметим также, что SNpr и Vm, как важнейшие звенья БГ-таламокортикальной моторной нейросети, можно рассматривать в качестве основных мишеней терапевтического воздействия с целью восстановления нормальной двигательной функции при БП и, возможно, предотвращения ЛИД.

Причинную связь между высокочастотной гамма-осцилляторной активностью ЛПП и дискинезией еще предстоит доказать. Представленная в нашей работе узкополосная высокочастотная гамма-активность, по-видимому, соответствует «finely tuned» гамма-активности, о которой сообщается в клинических исследованиях (Swann et al., 2016; di Biase et al., 2023). Дальнейшее исследование активности нейронов в звеньях моторных нейросетей на модели БП крыс при ЛИД может дать информацию о процессах, способствующих возникновению дискинезии у пациентов с БП.

ВЫВОДЫ

1. Длительное применение леводопы вызывает усиление когерентных высокочастотных гамма-осцилляций ЛПП в ведущих звеньях моторной нейросети — Vm таламуса и МСх, сопровождающееся повышением интенсивности дискинезии.

2. При ЛИД высококогерентная гамма-активность в моторных нейросетях тесно связана с повышением частоты нейронной активности и существенным усилением спайк-ЛПП-МСх-синхронизации в Vm (62%) и в меньшей степени в пирамидных нейронах МСх (25%).

3. В отличие от Vm и МСх, в ЛПП SNpr не выявлены высокочастотные гамма-осцилляции и синхронизация спайков с ЛПП МСх во время ЛИД, однако в большинстве записей SNpr (76%) зарегистрировано значительное снижение частоты нейронной активности.

4. Антидискинетический препарат 8-ОН-DPAT полностью восстанавливал исходные характеристики ЛПП (30–36-герцевые осцилляции) и нейронной активности в моторной нейросети, как и брадикинезию.

5. Длительное использование леводопы может привести к критическому снижению тормозного контроля в моторных нейросетях за счет значительного уменьшения активности большинства тормозных проекционных нейронов в SNpr.

6. Очевидно, что Vm и SNpr можно рассматривать как важнейшие компоненты моторной нейросети, вносящие ключевой вклад в индукцию высокочастотных гамма-осцилляций и ЛИД.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Бражник — концепция, проведение экспериментов, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи. И.Е. Мысин — статистическая обработка результатов, написание текста. Н.И. Новиков — проведение экспериментов, написание и редактирование текста статьи, руководство работой.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты на животных проведены согласно регламентам комиссии по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (Протокол № 7/2022 от 05.03.2022 г.). Приложены все усилия, чтобы свести к минимуму количество используемых животных и их дискомфорт.

ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Результаты экспериментов были тщательно обработаны и представлены в статье. При необходимости они могут быть предоставлены автором, отвечающим за переписку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alegre M., Alonso-Frech F., Rodriguez-Oroz M.C., Guridi J., Zamaride I., Valencia M., Manrique M., Obeso J.A., Artieda J. Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci*. 2005. 22(9): 2315–2324.
- Altwal F., Padovan-Neto F.E., Ritger A., Steiner H., West A.R. Role of 5-HT1A Receptor in Vilazodone-Mediated Suppression of L-DOPA-Induced Dyskinesia and Increased Responsiveness to Cortical Input in Striatal Medium Spiny Neurons in an Animal Model of Parkinson's Disease Molecules. 2021 Oct; 26(19): 5790. Published online 2021 Sep 24. doi: 10.3390/molecules26195790.
- Avila I., Parr-Brownlie L.C., Brazhnik E., Castaneda E., Bergstrom D.A., Walters J.R. Beta frequency synchronization

- in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. *Exp Neurol*. 2010; 221(2):307–319.
- Brazhnik E., Novikov N.I., Dupre K.B., Wahba M.I., McCoy A., Walters J.R. Dissociation of high frequency (100 Hz) oscillatory activity within the thalamocortical network from L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *SfN Abstract*, 2013 on-line
- Brazhnik E., Cruz A.V., Avila I., Wahba M.I., Novikov n., Ilieva N.M., McCoy A.J., Gerber C., Walters J.R. State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats. *J Neurosci*. 2012. 32 (23): 7869–7880.
- Brazhnik E., Novikov N., McCoy A.J., Cruz A.V., Walters J.R. Functional correlates of exaggerated oscillatory activity in basal ganglia output in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol*. 2014. 261: 563–577.
- Brazhnik E., McCoy A.J., Novikov N., Hatch C.E., Walters J.R. Ventral Medial Thalamic Nucleus Promotes Synchronization of Increased High Beta Oscillatory Activity in the Basal Ganglia-Thalamocortical Network of the Hemiparkinsonian Rat. *J Neurosci*. 2016. 36(15): 4196–208.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.3582-15.2016.
- Brazhnik E., Novikov N., McCoy A.J., Ilieva N.M., Ghraib M.W., Walters J.R. Early decreases in cortical mid-gamma peaks coincide with the onset of motor deficits and precede exaggerated beta build-up in rat models for Parkinson's disease *Neurobiol Dis*. 2021 Jul; 155:105393.
doi: 10.1016/j.nbd.2021.105393. Epub 2021 May 15.
- Brittain J.S., Brown P. Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *NeuroImage*. 2014. 2:637–647.
- Cavarretta F., Jaeger D. Modeling Synaptic Integration of Bursty and β Oscillatory Inputs in Ventromedial Motor Thalamic Neurons in Normal and Parkinsonian States. *eNeuro* 2023 Dec 12; 10 (12): ENEURO.0237-23.2023.
doi: 10.1523/ENEURO.0237-23.2023.
- Cenci M.A., Kumar A. Cells, pathways, and models in dyskinesia research. *Curr Opin Neurobiol*. 2024 Feb. 84: 102833.
doi: 10.1016/j.conb.2023.102833.
- Delaville C., McCoy A.J., Gerber C.M., Cruz A.V., Walters J.R. Subthalamic nucleus activity in the awake hemiparkinsonian rat: relationships with motor and cognitive networks. *J Neurosci*. 2015. 35(17): 6918–6930.
- di Biase L., Pecoraro P.M., Carbone S.P., Caminiti M.L., Di Lazzaro V. Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: An Overview on Pathophysiology, Clinical Manifestations, Therapy Management Strategies and Future Directions *J Clin Med*. 2023 Jul.12 (13): 4427.
doi: 10.3390/jcm12134427
- Dupre K.B., Cruz A.V., McCoy A.J., Delaville C., Gerber C.M., Eyring K.W., Walters J.R. Effects of L-dopa priming on cortical high beta and high gamma oscillatory activity in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2016. 1–15.
doi: 10.1016/j.nbd.
- Güttler C., Altschüler J., Tanev K. Böckmann S., Haumesser J.K., Nikulin V.V., Kühn A.A., van Riesen C. Levodopa-Induced Dyskinesia Are Mediated by Cortical Gamma Oscillations in Experimental Parkinsonism. *Mov Disord*. 2021 Apr; 36 (4): 927–937.
doi: 10.1002/mds.28403.
- Halje P., Tamte M., Richter U., Mohammed M., Cenci M.A., Petersson P. Levodopa-induced dyskinesia is strongly associated with resonant cortical oscillations. *J Neurosci*. 2012. 32 (47): 16541–16551.
- Jenkinson N., Kuhn A.A., Brown P. Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp Neurol*. 2013. 245: 72–76.
- Kempf F., Brucke C., Salih F., Trottenberg T., Kupsch A., Schneider G.H., Doyle Gaynor L., Hoffmann K.T., Vesper J., Wöhrle J., Altenmüller D.M., Krauss J.K., Mazzoni P., Di Lazzaro V., Yelnik J., Kuhn A., Brown P. Gamma activity and reactivity in human thalamic local field potentials. *Eur J Neurosci*. 2009. 29(5): 943–953.
- Kuhn A.A., Trottenberg T., Kivi A., Kupsch A., Schneider G.H., Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005.194 (1): 212–220.
- Li M., Wang X., Yao X., Wang X., Chen F., Zhang X., Sun S., He F., Jia Q., Guo M., Chen D., Sun Y., Li Y., He Q., Zhu Z., Wang M. Roles of Motor Cortex Neuron Classes in Reach-Related Modulation for Hemiparkinsonian Rats. *Front Neurosci*. 2021 Apr 27. 15:645849.
doi: 10.3389/fnins.2021.645849.
- Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Friston K., Brown P. Movement-related changes in local and long-range synchronization in Parkinson's disease revealed by simultaneous magnetoencephalography and intracranial recordings. *J Neurosci*. 2012. 32(31):10541–10553.
- Lundblad M., Andersson M., Winkler C., Kirik D., Wierup N., Cenci M.A. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2002. 15 (1): 120–132.
- Meidahl A.C., Moll C.K.E., van Wijk B.C.M., Gulberti A., Tinkhauser G., Westphal M., Engel A.K., Hamel W., Brown P., Sharott A. Synchronized spiking activity underlies phase amplitude coupling in the subthalamic nucleus of Parkinson's disease patients. *Neurobiol Dis*. 2019 Jul. 127:101–113.
doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.005.
- Mirabella G., Pilotto A., Rizzardi A., Montalti M., Olivola E., Zatti C., Di Caprio V., Ferrari E., Modugno N., Padovani A. Effects of dopaminergic treatment on inhibitory control differ across Hoehn and Yahr stages of Parkinson's disease. *Brain Commun*. 2023 Dec; 20.6(1): fcad350.
doi: 10.1093/braincomms/fcad350.
- Nakamura K.C., Sharott A., Tanaka T., Magill P.J.J. Input Zone-Selective Dysrhythmia in Motor Thalamus after Dopamine Depletion. *J. Neurosci.*, 2021. 41(50):10382–10404.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1753-21.2021.

- Ozturk M., Kaku H., Jimenez-Shahed J., Viswanathan A., Sheth S.A., Kumar S., Ince N.F. Subthalamic Single Cell and Oscillatory Neural Dynamics of a Dyskinetic Medicated Patient with Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2020 Apr 24. 14:391. doi: 10.3389/fnins.2020.00391.
- Pena R.F.O., Rotstein H.G. The voltage and spiking responses of subthreshold resonant neurons to structured and fluctuating inputs: persistence and loss of resonance and variability. *Biol Cybern.* 2022 Apr; 116 (2):163–190. doi: 10.1007/s00422-021-00919-0.
- Petersson P., Halje P., Cenci M.A. Significance and Translational Value of High-Frequency Cortico-Basal Ganglia Oscillations in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9(1): 183–196. doi: 10.3233/JPD-181480.
- Picazio S., Ponzo V., Caltagirone C., Brusa L., Koch G.J. Dysfunctional inhibitory control in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Neurol.* 2018 Sep; 265 (9): 2088–2096. doi: 10.1007/s00415-018-8945-1.
- Pinna A., Ko W.K., Costa G., Tronci E., Fidalgo C., Simola N., Li Q., Tabrizi M.A., Bezard E., Carta M., Morelli M. Antidyskinetic effect of A2A and 5HT1A/1B receptor ligands in two animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016 Apr; 31 (4): 501–11. D
- Si Q., Gan C., Zhang H., Cao X., Sun H., Wang M., Wang L., Yuan Y., Zhang K. Altered dynamic functional network connectivity in levodopa-induced dyskinesia of Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Jan; 29(1): 192–201. doi: 10.1111/cns.13994.
- Skovgård K., Barrientos S.A., Petersson P., Halje P., Cenci M.A. Distinctive Effects of D1 and D2 Receptor Agonists on Cortico-Basal Ganglia Oscillations in a Rodent Model of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotherapeutics.* 2023 Jan; 20 (1): 304–324. doi: 10.1007/s13311-022-01309-5.
- Stark E., Levi A., Rotstein H.G. Network resonance can be generated independently at distinct levels of neuronal organization. *PLoS Comput Biol.* 2022 Jul 18;18(7): e1010364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010364.
- Sun S., Wang X., Shi X., Fang H., Sun Y., Li M., Han H., He Q., Wang X., Zhang X., Zhu Z.W., Chen F., Wang M. Neural pathway connectivity and discharge changes between M1 and STN in hemiparkinsonian rats. *Brain Res Bull.* 2023 May; 196: 1–19. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.03.002.
- Swann N.C., de Hemptinne C., Miocinovic S. et al. Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016; 36 (24): 6445–6458.
- Torrence C., Compo G. P. A Practical Guide to Wavelet Analysis. *Bulletin of the American Meteorological Society, American Meteorological Society,* 1998. 79: 61–78.
- Trottenberg T., Fogelson N., Kuhn A.A., Kupsch A., Schneider G-H., Brown P. Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2006; 200(1): 56–65.
- Wiest C., Torrecillos F., Tinkhauser G. Pogosyan A., Morgante F., Pereira E.A., Tan H. Finely tuned gamma oscillations: Spectral characteristics and links to dyskinesia *Exp Neurol.* 2022 May; 351:113999. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.113999.
- Yuewei B., Pengfei W., Jianshen Y., Zhuyong W., Hanjie Y., Yuhao D., Jianwei G., Wangming Z. Eltoprazine modulated gamma oscillations on ameliorating L-dopa-induced dyskinesia in rats *CNS. Neurosci Ther.* 2023 Oct; 29(10): 2998–3013. doi: 10.1111/cns.14241

LOCAL FIELD POTENTIALS AND NEURAL ACTIVITY IN MOTOR NETWORKS IN LEVODOPA-INDUCED DYKINESIA IN A MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

E. S. Brazhnik, I. E. Mysin, N. I. Novikov[#]

*Federal State Budgetary Educational Institution, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics,
Pushchino, Russia*

[#]*e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com*

Levodopa, a metabolic precursor of dopamine (DA), is used to treat movement disorders in Parkinson's disease (PD). Long-term use of levodopa causes a serious side effect known as levodopa-induced dyskinesia (LID). With the development of LID, high-frequency gamma oscillations (80–120 Hz) are reported in recordings of local field potentials (LFPs) from the motor cortex (MCx) in rats with experimental PD and in patients with Parkinson's disease. The mechanisms underlying the occurrence of these oscillations and their connection with LID are not entirely clear. The study of activity in divisions of the motor network can provide valuable information about the mechanisms of development of pathological gamma-oscillations and LID. Rats with experimental PD were treated with levodopa for 7 days. Local field potentials and neural activity were recorded from electrodes

implanted in the motor cortex, ventromedial nucleus of the thalamus (Vm), and substantia nigra pars reticularis (SNpr). Dyskinesia was assessed using a standard abnormal involuntary movement scale. Administration of levodopa significantly reduced the power of beta-oscillations (30–36 Hz) in all 3 parts of the motor neural network associated with bradykinesia in PD and caused the appearance in Vm and MCx coherent LFP oscillations in the high gamma-frequency range. Their coherence increased during priming between days 1 and 7. This activity was strongly associated with the occurrence of dyskinesia. In LID, an increase in the frequency of neuronal activity in Vm and MCx was accompanied by increased synchronization of neuronal activity with cortical gamma-oscillations in VM (68%) and MCx (25%). In contrast to Vm and MCx, SNpr did not exhibit gamma-range oscillatory activity during LID, and its neural activity was not synchronized with LFPs in Vm or MCx. It is significant that during the LID period the frequency of SNpr spike activity in most recordings (76%) decreased significantly and was approximately three times lower than the initial one (before the administration of levodopa). Administration of the antidyskinetic drug, 8-OH-DPAT, restored the initial characteristics of LFPs (30–36 Hz oscillation), neuronal activity, and bradykinesia. Thus, repeated administration of levodopa leads to a decrease of the inhibitory control in motor neural networks due to a significant reduction in activity of SNpr. Obviously, Vm and SNpr can be considered as the most important components of the motor neural network, making the main contribution to the occurrence of high-frequency gamma oscillations and LID.

Keywords: Parkinson's disease, basal ganglia, beta- and gamma-oscillations, bradykinesia, coherence, dyskinesia

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.821

**ВЛИЯНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ
В ВОДНОМ ЛАБИРИНТЕ МОРРИСА У КРЫС
С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ**

© 2024 г. М. И. Зайченко^{1, *}, В. В. Сидорина¹, Г. А. Григорьян¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

*e-mail: mariya-zajchenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.04.2024 г.

После доработки 25.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Известно, что содержание животных в обогащенной среде (ОС) предотвращает развитие тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, вызванных разными стрессами. В очень ограниченном числе работ по исследованию обучения и памяти в водном лабиринте Морриса животные подвергались провоспалительному стрессу (ПВС) до влияния ОС. В настоящей работе мы впервые исследовали обратную последовательность взаимодействия ОС и стресса, когда животные сначала содержались в ОС, а потом уже подвергались ПВС. С этой целью 40 крыс в возрасте от 25 до 45 дней помещали в ОС, а 40 других крыс содержали в стандартных условиях. ПВС у крыс обеих групп вызывали введением либо 350 мкг/кг бактериального липополисахарида (ЛПС) однократно (острый стресс) или 200 мкг/кг многократно (хронический) за 1 час до начала поведенческих тестов и по ходу их проведения. Контрольным животным вводили физраствор в том же объеме. Полученные данные свидетельствуют, что крысы, содержавшиеся в ОС, быстрее находили скрытую под водой платформу и проплывали до нее меньшее расстояние, чем крысы, которых содержали в стандартных условиях. У животных с острым и хроническим ЛПС-стрессом предварительное содержание в условиях ОС приводило к нормализации показателей поведения до наблюдаемых у контрольных крыс. Под влиянием ОС у тех же крыс происходило также улучшение показателей поведения при оценке рабочей памяти. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ОС в благотворном влиянии на поведение крыс при поиске безопасной платформы.

Ключевые слова: обогащенная среда, острый ЛПС-стресс, хронический стресс, обучение, память, водный лабиринт Морриса

DOI: 10.31857/S0044467724050061

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что развитие организма, помимо строгого генетического контроля, находится под постоянным влиянием окружающей среды. Это влияние проявляется в форме разнообразных эпигенетических модификаций, определяющих вектор развития организма. Особенно чувствительным к таким модификациям является период раннего постнатального онтогенеза. Сильные негативные воздействия внешней среды в этот период, такие как интоксикация, инфекция, отлучение от матери, социальная изоляция, холод и иные формы стресса, нарушают нормальное развитие гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой, иммунной и других систем организма, что может привести в будущем к различным психическим заболеваниям, таким

как тревожно-депрессивные расстройства, фобии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и пр. (Pavlova et al., 2022; Cao et al., 2021; Deng et al., 2021; Upthegrove, Handaker, 2020; Wang et al., 2015). Важным патофизиологическим звеном в генезе всех этих заболеваний является процесс нейровоспаления (Григорьян, 2022; Manickavasagam et al., 2020; Zhao et al., 2019). В экспериментах на животных нейровоспаление чаще всего моделируют с помощью введения провоспалительного ЛПС (Alexander, Rietschel, 2001) или путем прямого введения провоспалительных цитокинов в разные структуры мозга. ЛПС составляют внешнюю часть мембраны грамотрицательных бактерий. Введение в организм ЛПС вызывает развитие нейровоспалительной реакции (sickness behavior – повышение температуры тела, слабость, вялость, нарушение

аппетита и т.д.), нарушение когнитивных (обучения и памяти) и двигательных функций (Czerniawski et al., 2015; Sparkman et al., 2005; Pugh et al., 1998).

Эмпирические наблюдения над людьми и экспериментальные работы на животных показывают, что одним из важных положительных факторов, корректирующих различные психонервные расстройства и нейродегенеративные патологии, является длительное воздействие на организм обогащенной среды (ОС). ОС представляет собой содержание животных в больших группах (социальная стимуляция) или в больших клетках, в которые помещаются разные игрушки, предметы, материал для строительства гнезд (сенсорная стимуляция), лесенки и колеса для бега (двигательная стимуляция). Для обоснования положительных эффектов ОС на эмоционально-когнитивные и двигательные функции мозга мы предложили концепцию функциональной системы (Григорьян, 1990; 2006), в которой центральное место занимает аппарат памяти (Grigoryan, 2023). В частности, недавно в обзорной статье мы (Grigoryan, 2023) детально описали системные механизмы влияния ОС на проявления условной реакции страха с участием разных компонентов функциональной системы в этом процессе.

В литературе накопилось немало работ, в которых исследовали влияние ОС на поведение животных, испытывавших в разные периоды жизни ПВС, вызванный введением ЛПС. Подробно эти работы были недавно обобщены в обзорной статье Лендольфо и соавторов (Landolfo et al., 2023). Так, 5-недельное пребывание взрослых крыс в ОС восстанавливало до нормы увеличенный под влиянием ЛПС уровень кортикостерона в крови и надпочечниках (Mlynarik et al., 2004). ОС усиливала плотность глиальных маркеров в зубчатой фации и уменьшала повышенный под действием ЛПС уровень цитокинов и хемокинов в гиппокампе (Williamson et al., 2012). ОС также восстанавливала ухудшенные под влиянием ЛПС показатели обучения и памяти (Keymoradzadeh et al., 2022; 2020; Aranda et al., 2019; Ji et al., 2017; Kawano et al., 2014). В частности, пребывание в ОС улучшало обучение в водном лабиринте Морриса (Keymoradzadeh et al., 2020), реакцию пассивного избегания (Keymoradzadeh et al., 2022), узнавание нового объекта (Kavano et al., 2014) и реакцию условного страха (Ji et al., 2017). Во всех этих работах животных вначале подвергали ЛПС-стрессу, а затем исследовали корректирующее влияние ОС на эффекты ПВС. Мы не нашли в литературе ни одной работы, в которой последовательность влияний ЛПС и ОС была бы обратной, то есть сначала животных содержали бы в ОС, а затем подвергали их ЛПС-стрессу.

Учитывая это обстоятельство, целью настоящей работы было исследование обучения и памяти у крыс, подвергнутых ЛПС-стрессу после

их предварительного пребывания в ОС. Эксперименты проводили на двух больших группах животных, содержащихся в ОС и стандартных (СТАНД) условиях в течение 25 дней. В возрасте 45 дней за час до начала обучения в водном лабиринте Морриса одной группе крыс вводили ЛПС однократно (острый стресс), а другой многократно (6 дней подряд) (хронический стресс). Контрольным животным по той же схеме вводили физиологический раствор (рис. 1).

МЕТОДИКА

Опыты проводили на 80 крысах-самцах линии Вистар в возрасте от 25 дней до 5 месяцев, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА. Все животные содержались в виварии при обычном 12-часовом световом режиме в свободном доступе к воде и стандартному корму. В экспериментах соблюдались принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU), и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

В возрасте 25 дней 40 крыс помещали на 20 дней в обогащенную среду (ОС). Их содержали в 4 трехъярусных клетках размером 60 x 38 x 90 см, которые были оборудованы беличьим колесом, лесенками, материалом для зарывания, игрушками и гамаками. В одной большой клетке находилось 10 крыс из одной группы. Другую группу такого же возраста из 40 животных содержали в стандартных условиях (СТАНД) в домашней клетке размером 51 x 40.5 x 30 см по 5 крыс в клетке без бегового колеса и других дополнительных предметов в клетке. Острый ПВС у крыс обеих групп (ОС и СТАНД) ($n = 10$ в каждой группе) вызывали введением бактериального ЛПС, выделенного из наружной оболочки *Escherichia coli* (кишечная палочка) (ЛПС, 350 мкг/кг) однократно за 1 час до начала обучения (ЛПС-О). Контрольным животным вводили физраствор в том же объеме (ФИЗ-О). Хронический ПВС (ЛПС-Х) вызывали многократным (в течение 6 дней) введением ЛПС в дозе 200 мкг/кг за 1 час до начала поведенческих тестов. Контрольным крысам столько же раз вводили физраствор (ФИЗ-Х). Таким образом, всего в экспериментах участвовало 8 групп животных: 4 группы со СТАНД-условиями проживания и 4 группы с проживанием в ОС.

Обучение в водном лабиринте Морриса. Лабиринт представлял собой круглый пластиковый бассейн черного цвета диаметром 1.5 м и высотой 60 см (Noldus Ltd, Нидерланды), наполненный водой до уровня 30 см. Он располагался в углу большой комнаты и был отделен от остального пространства темной матерчатой шторой. На стенах комнаты и на шторах располагались картинки и/или знаки (квадраты, кресты и т.д.), которые служили

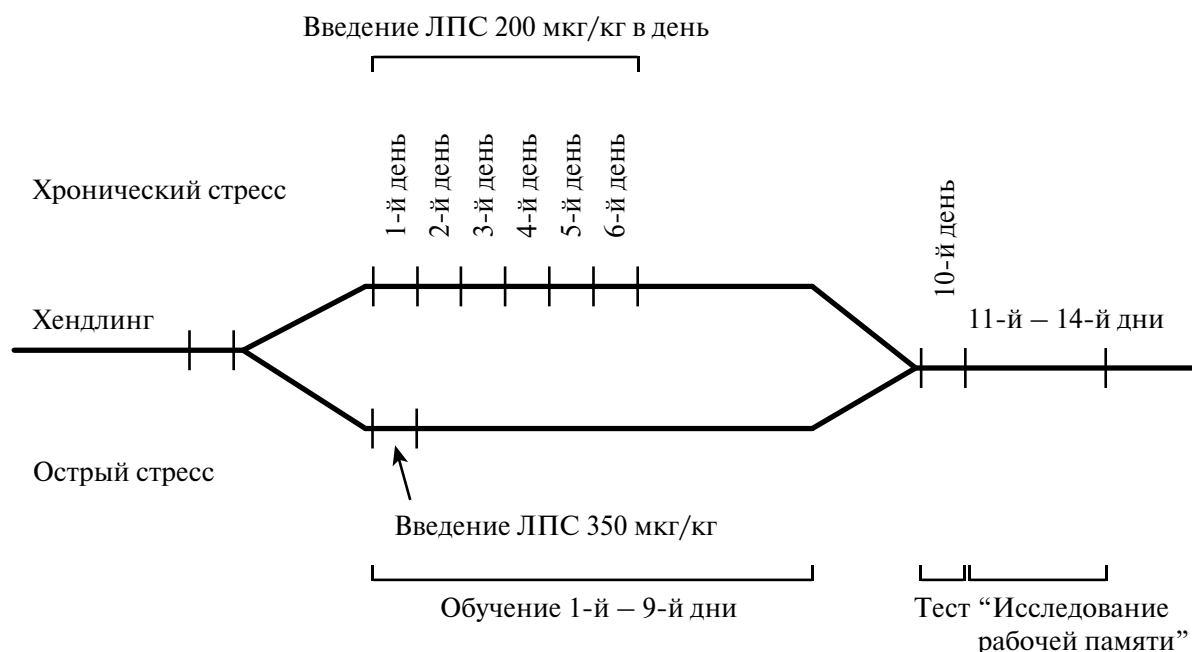


Рис. 1. План экспериментов.
Fig. 1. The plan of experiments.

в качестве внешних стимулов для ориентации животных в пространстве и фиксации положения в бассейне скрытой под водой платформы. Бассейн условно, с помощью двух пересекающихся через центр прямых, делился на 4 квадранта. Точки пересечения прямых со стенками бассейна служили в качестве мест погружения животных в воду (условно — север, юг, запад, восток). В середину одного из квадрантов помещали платформу (10 x 10 см) из прозрачного пластика, верхний край которой находится на 1.5–2.0 см ниже уровня воды. Во время опытов в комнате было тусклое освещение; температура воды в ходе опытов — 22–24°.

Процедура тестирования долгосрочной памяти. Обучение проводили в течение 9 дней. В день осуществляли 2 пробы продолжительностью 60 с и с интервалом примерно 10 мин (Grigoryan et al., 1994). После каждой пробы крыс вынимали из бассейна и протирали сухим полотенцем. Погружение крыс в воду в разные дни осуществляли всегда из двух точек, например с юга в первой пробе и с запада во второй. Если крыса в течение 60 с не находила платформу, то ее сажали на платформу и оставляли на ней в течение 10–15 с. На 10-й день проводили специальную тестовую пробу, во время которой платформа убиралась из бассейна. Крыс погружали в бассейн на 60 с и измеряли время их пребывания в каждом квадранте (Grigoryan et al., 1994).

Процедура тестирования рабочей памяти. Опыты проводили в течение 4 дней после завершения

обучения и проведения тестовой пробы. Ежедневно проводили 4 пробы продолжительностью 60 с каждая. Интервал между пробами составлял 30 с. Крыс в 1-й и в последующих пробах погружали в бассейн с разных стартовых точек (юг, север, запад, восток). Местоположение платформы в разные опытные дни было разным, но в течение одного дня оно оставалось неизменным (Grigoryan et al., 1994). Принципиально важным в этой процедуре является интервал времени между пробами. В течение 30 с крысы должны удерживать в памяти местоположение безопасной платформы и в следующих пробах быстро находить ее. Чем быстрее они это делают, тем лучше у них рабочая память.

Перемещение крыс в бассейне регистрировали с помощью видеотрекинговой системы EthoVision фирмы Noldus Ltd. Оценивали время с момента погружения крыс в бассейн до момента нахождения платформы и взбирания на нее (латентный период), проплываемое за это время расстояние (дистанция), время пребывания в каждом квадранте, скорость движения.

Статистический анализ. Нормальность распределения данных проверяли с помощью теста Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении данные обрабатывали с помощью дисперсионного факторного анализа ANOVA, в остальных случаях — с помощью теста Kruskal-Wallis и Медианного теста. Исследовали влияние факторов: УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ (СТАНД против ОС), СТРЕСС (ЛПС против ФИЗ),

ХАРАКТЕР СТРЕССА (острый, О, против хронического, Х), **ВОЗДЕЙСТВИЕ** (ЛПС-О против ФИЗ-О, ЛПС-Х против ФИЗ-Х), **ДНИ**, **ПРОБЫ** и взаимодействие этих факторов. При post-hoc-анализе применяли критерий Newman–Keuls test. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SEM. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$, отмечали наличие тенденции при $0.05 < p < 0.1$. Использовали программу Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние условий содержания на обучение крыс с острым и хроническим ЛПС в водном лабиринте Морриса. Из результатов, представленных на рис. 2, видно, что крысы, содержащиеся в СТАНД-условиях

и ОС и испытывавшие однократный острый (рис. 2 (а)) и многократный хронический ЛПС-стресс (рис. 2 (б)), хорошо обучались находить скрытую под водой платформу. Более успешными в плане нахождения платформы были крысы групп ФИЗ-О и ЛПС-О (94.4% и 92.2% успешных проб соответственно), содержащиеся в условиях ОС, худший результат показали крысы групп ЛПС-Х и ФИЗ-О, содержащиеся в СТАНД-условиях (66.7% и 68.9% успешных проб соответственно). Крыс этих групп чаще приходилось подсаживать на платформу. Успешность нахождения платформы у крыс других групп находилась в диапазоне от 75% до 81%. Неудачные попытки сопровождались принудительной посадкой крыс на платформу. Об успешности обучения свидетельствуют прогрессивное уменьшение латентного периода нахождения платформы и проплываемое

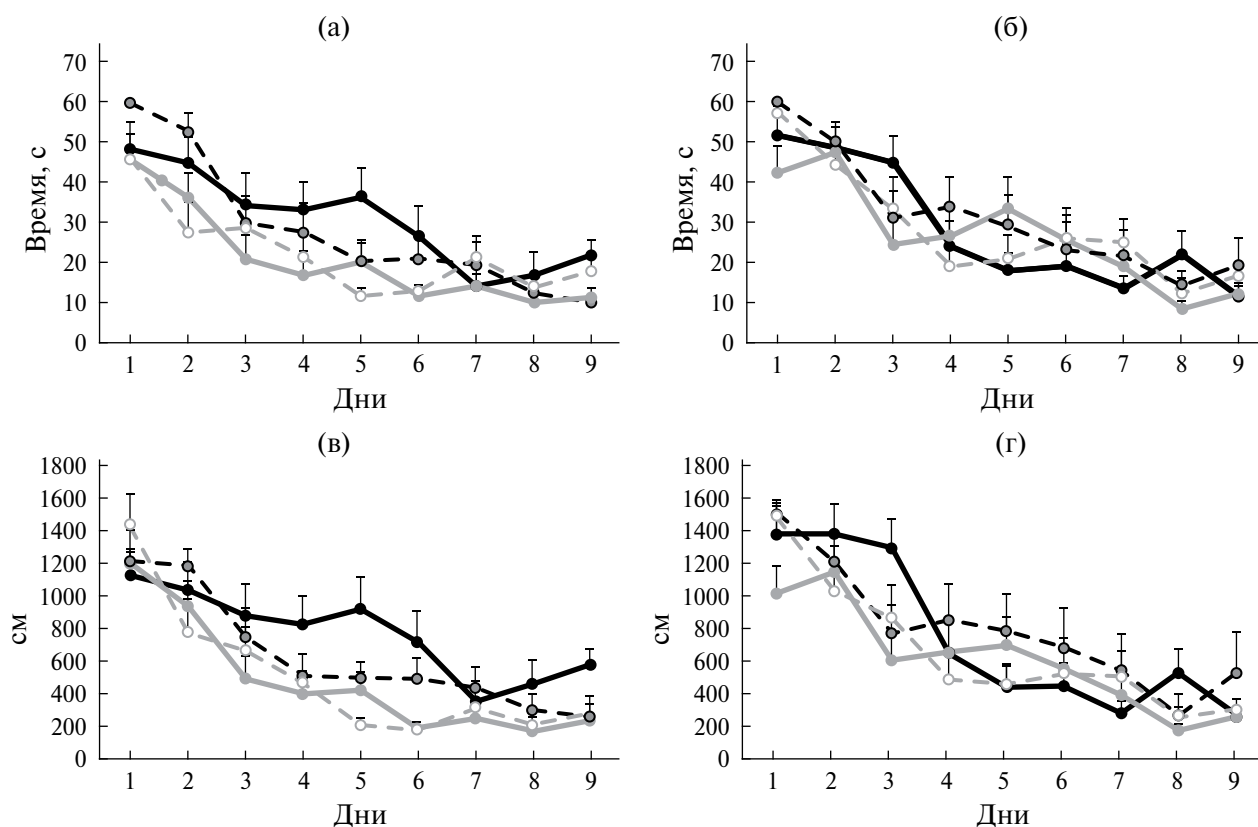


Рис. 2. Динамика обучения крыс в бассейне Морриса под действием острого (а, в) и хронического (б, г) провоспалительного ЛПС-стресса у животных, содержащихся в стандартных условиях (черные линии) и условиях обогащенной среды (серые линии). По оси ординат на панелях а и б время в сек, а на панелях в и г – расстояние в см. По оси абсцисс – дни тестирования. Сплошные линии – контрольные данные с введением физраствора, пунктирные – данные с введением ЛПС.

Fig. 2. Dynamics of learning in the Morris water maze under the influence of acute (а, в) and chronic (б, г) pro-inflammatory LPS stress in rats housed under standard conditions (black lines) and enriched environment (gray lines). Ordinate in the panels а and б shows time in sec, and in the panels в and г – the distance swum in cm. Abscissa shows days of animal testing. Solid lines – data with injection of saline, dotted lines – with injection of the pro-inflammatory LPS.

до нее расстояние (фактор ДНИ по латентному периоду $F(8, 1404) = 86.186, p = 0.0000$ и по дистанции $F(8, 1404) = 92.270, p = 0.0000$). Причем по показателю латентного периода достоверным оказалось также взаимодействие факторов УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ $\times$ ДНИ $F(8, 1404) = 2.2614, p = 0.02112$. Различия проявились за счет более быстрого достижения платформы крысами, предварительно пребывавшими в ОС, по сравнению со СТАНД-условиями проживания (суммарно по всем группам). Взаимодействие факторов ХАРАКТЕР СТРЕССА $\times$ ДНИ и УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ $\times$ ХАРАКТЕР СТРЕССА $\times$ ДНИ оказалось недостоверным, что свидетельствует об отсутствии различий в обучении крыс с острым и хроническим ПВС и их зависимости от условий содержания.

Несмотря на то что взаимодействие указанных выше факторов было недостоверным, влияние фактора УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ по времени достижения платформы и проплываемой дистанции оказалось статистически значимым ($F(1, 1404) = 47.714, p = 0.00000$ для времени достижения платформы и $F(1, 1404) = 60.596, p = 0.00000$ для проплываемого расстояния). Крысы, содержащиеся в ОС, достигали платформы быстрее и проплывали до нее с меньшим расстоянием, чем крысы, содержащиеся в условиях СТАНД (суммарно по всем группам).

Статистически значимые различия ($F(1, 1404) = 5.6339, p = 0.01775$) были выявлены также для взаимодействия факторов УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ $\times$ ХАРАКТЕР СТРЕССА по времени достижения

платформы. Эти различия проявились за счет более быстрого нахождения платформы крысами, содержащимися в ОС, по сравнению со СТАНД-группой, $p < 0.05$, и более быстрым достижением платформы группой крыс, испытывавших острый ЛПС-стресс по сравнению с крысами, перенесшими хронический стресс ($p < 0.05$, *Newman-Keuls test*) (рис. 3 (а)). У животных СТАНД-группы различий между ЛПС-О и ЛПС-Х, ЛПС-О и ФИЗ-О, ЛПС-Х и ФИЗ-Х, а также у животных ОС-группы между ЛПС-Х и ФИЗ-Х не наблюдалось (рис. 3 (а)).

По показателю проплываемой дистанции значимые различия проявились у группы ОС-ЛПС-О vs СТАНД-ЛПС-О, между ОС-ЛПС-О vs ОС-ЛПС-Х и за счет различий между ОС-ЛПС-Х vs СТАНД-ЛПС-Х ($p < 0.05$, *Newman-Keuls test*) (рис. 3 (б)). Крысы группы ОС-ЛПС-Х проплывали меньшее расстояние, чем крысы группы СТАНД-ЛПС-Х. Значимым было также влияние фактора ХАРАКТЕР СТРЕССА по времени нахождения платформы ($F(1, 1404) = 12.643, p = 0.00039$) и проплытому расстоянию ($F(1, 1404) = 18.932, p = 0.00001$), что проявилось при сравнении суммарных данных для острого и хронического ЛПС-стресса (рис. 3). В целом можно отметить, что ОС оказывала стимулирующее влияние на обучение в водном лабиринте Морриса как у нормальных (контрольных) животных, так и у испытывавших острый и хронический ЛПС-стресс, причем в большей степени у тех, которые испытывали острый стресс.

Скорость плавания крыс, содержащихся в ОС, была статистически значимо ниже, чем

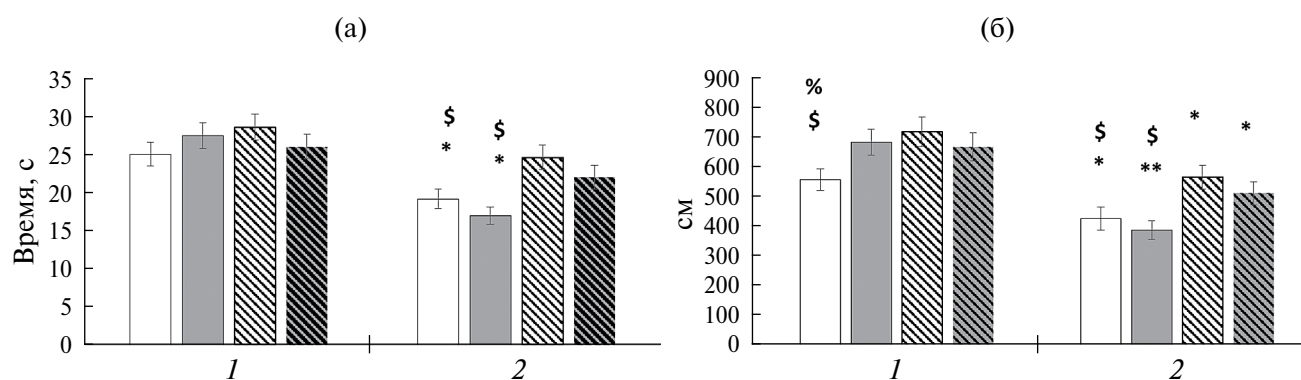


Рис. 3. Время достижения платформы (а) и проплываемая дистанция (б) у крыс, содержащихся в стандартных условиях (1) и в условиях обогащенной среды (2). Белые столбики – острый ЛПС-стресс, серые – контроль (физиологический). Столбики со светлой штриховкой – хронический ЛПС-стресс, столбики с темной штриховкой – контроль (физиологический). * – различия статистически значимы $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ по условиям содержания, \$ – между острым и хроническим ЛПС-стрессом, $p < 0.05$.

Fig. 3. Time to reach the platform (a) and distance swum (b) in rats housed under standard conditions (1) and in an enriched environment (2). White bars – acute LPS stress, gray bars – controls (saline solution). Bars with light shading – chronic LPS stress, bars with dark shading – controls. * – the differences are statistically significant between groups with different housing conditions, $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, \$ – between groups with acute and chronic LPS stress, $p < 0.05$.

у СТАНД-группы: $F(1, 1404) = 22.818, p = 0.000$. В то же время если у животных СТАНД-группы как острый, так и хронический стресс приводил к снижению скорости, то в группе крыс, содержащихся в ОС, значительное снижение скорости плавания по сравнению с контролем наблюдалось только у животных с острым ПВС.

Тестовая проба без платформы

В тестовой пробе с отсутствием платформы в бассейне животные, содержащиеся в ОС, проводили в квадранте платформы больше времени, чем те, которые проживали в СТАНД-условиях, хотя различия были лишь на уровне тенденции, $F(1, 74) = 3.65, p = 0.059$. Между группами с острым и хроническим ЛПС-стрессом, а также между группами со стрессом и введением физ. раствора статистически значимых различий обнаружено не было. Также значимые различия не проявились у исследованных групп по проплываемому расстоянию в квадранте, где в ходе обучения располагалась платформа. Это говорит о том, что в конце обучения все группы крыс примерно одинаково находили скрытую под водой платформу и проплывали до нее примерно одинаковое расстояние.

Рабочая память в зависимости от условий содержания у крыс с острым и хроническим провоспалительным стрессом

ANOVA-анализ показал статистически значимое снижение времени достижения платформы и проплываемого расстояния от первой к четвертой пробе (фактор ПРОБА): $F(3, 1279) = 121.30, p = 0.0000$ по времени достижения платформы и $F(3, 1279) = 73.392, p = 0.0000$ по дистанции (рис. 4). Фактор ДНИ, отражающий время нахождения платформы и проплываемого до нее расстояния в каждый опытный день, оказался также статистически значимым, $F(3, 1279) = 7.2054, p = 0.00009$ и $F(3, 1279) = 7.4531, p = 0.00006$. Это говорит о том, что обучение нахождению платформы с использованием рабочей памяти улучшалось не только при переходе от 1-й пробы к 4-й ежедневно, но и от 1-го к 4-му дню экспериментов.

У животных с острым ЛПС-стрессом в группах ОС и СТАНД различий в проявлениях рабочей памяти по показателю времени нахождения платформы не было (рис. 4 (а)). Но по пройденной дистанции от 1-й ко 2-й пробе рабочая память улучшилась у крыс ОС-ЛПС-О vs ОС-ФИЗ-О, vs СТАНД-ЛПС-О vs СТАНД-ФИЗ-О групп ($p < 0.05$, *Newman-Keuls test*) (рис. 4 (б)). У крыс СТАНД-группы хронический ЛПС-стресс вызывал существенное ($p < 0.01$, *Newman-Keuls test*) ухудшение рабочей памяти по сравнению с контрольными (СТАНД-ФИЗ) животными, что проявилось

в значимом увеличении времени нахождения платформы и проплываемой до нее дистанции (рис. 4 (б, г)). Пребывание в ОС предотвращало ухудшение обучения с использованием рабочей памяти у крыс с ЛПС. Анализ взаимодействия факторов УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ x ВОЗДЕЙСТВИЕ выявил статистически значимые различия по времени достижения платформы и пройденному расстоянию: $F(3, 1279) = 6.6978, p = 0.00017$ и $F(3, 1279) = 73.392, p = 0.0000$ соответственно. Они проявились за счет различий между группами ОС-ЛПС-Х и СТАНД-ЛПС-Х ($p < 0.01$). Хотя по проплываемой дистанции взаимодействие факторов ВОЗДЕЙСТВИЕ x ПРОБА различий не выявило, $F(3, 1279) = 0.20790, p = 0.89097$, животные ЛПС-О-группы использовали до достижения платформы более короткий путь. Это говорит о том, что рабочая память по показателю проплываемой дистанции не зависела от характера стресса, но по непонятным причинам крысы, испытывавшие острый стресс, проплывали до нее меньшее расстояние.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящих опытах крысы с острым ЛПС-стрессом быстрее находили скрытую под водой платформу и проплывали до нее меньшее расстояние, чем крысы с хроническим ЛПС-стрессом, причем скорость плавания у них была меньше, чем у контрольных «физрастворных» животных. Эти результаты совпадают с литературными данными (Kupersmidt et al., 2020; Xi et al., 2019; Kahn et al., 2012; Sparkman et al., 2005; Shaw et al., 2001). Различия между острым и хроническим стрессом могли быть вызваны двумя основными причинами. Во-первых, что хронический стресс оказывает более длительное нейротоксическое влияние, чем острый стресс. Это приводит к более интенсивному и продолжительному проявлению «болезненного состояния» (sickness behavior) для животного (Barter et al., 2020). Во-вторых, хроническое многократное введение ЛПС вызывает более интенсивное выделение микроглией провоспалительных цитокинов, хемокинов и других агентов, обостряющих воспалительный процесс и усиливающих «болезненное состояние».

Влияние условий содержания на поведение крыс в водном лабиринте Морриса проявилось за счет значимого влияния фактора УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ (по суммарным данным за все время обучения) и в результате достоверного взаимодействия факторов УСЛОВИЯ СОДЕРЖАНИЯ x ДНИ. В первом случае различия были получены благодаря значимому влиянию обогащенной среды по сравнению со СТАНД-условиями проживания, а во втором — вследствие различий в обучении поиска скрытой под водой платформы у крыс

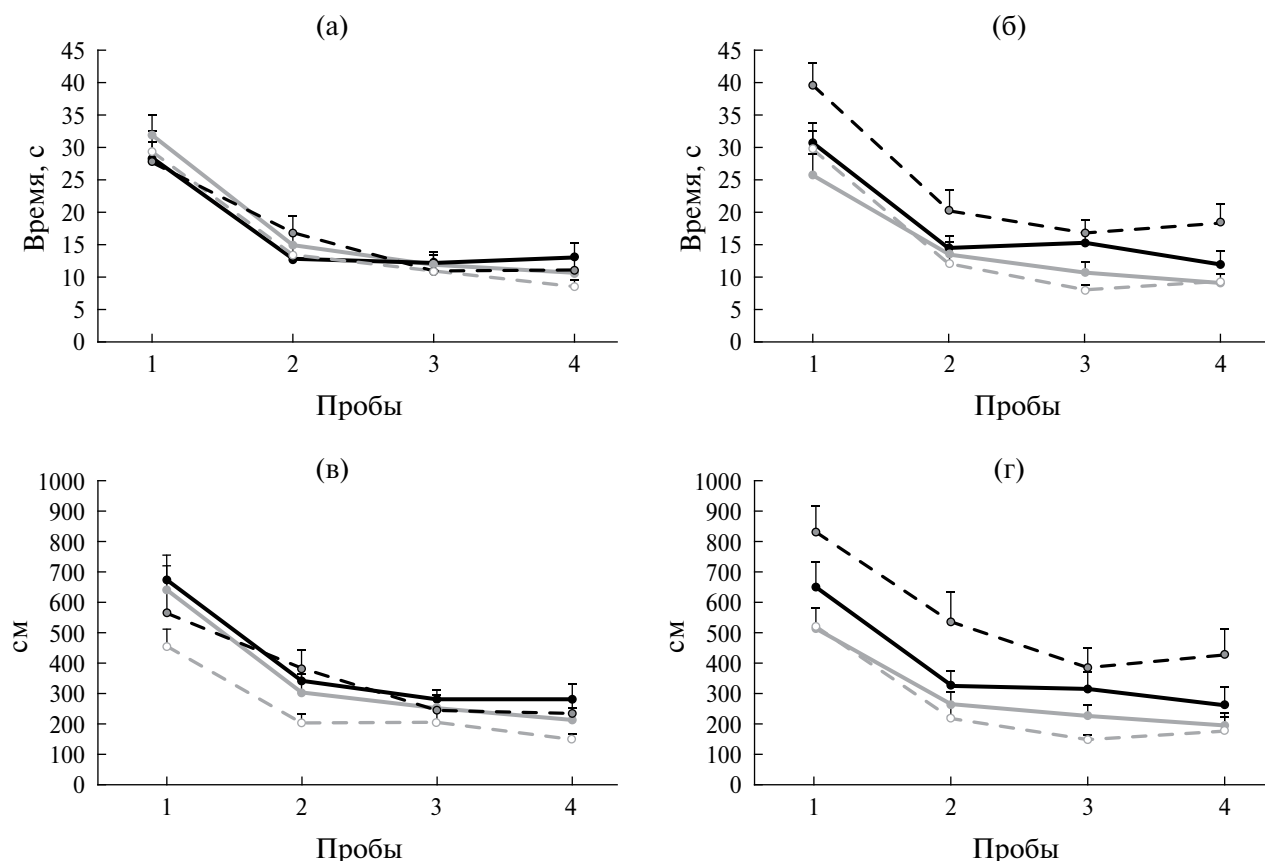


Рис. 4. Динамика времени нахождения платформы (а, б) и проплываемого расстояния (в, г) в бассейне Морриса под действием острого (а, в) и хронического (б, г) провоспалительного ЛПС-стресса у животных, содержащихся в условиях СТАНД (черные линии) и ОС (серые линии). По оси ординат на панелях а и б — время в сек, на панелях в и г — расстояние в см. По оси абсцисс — номера тестирования. Сплошные линии — контрольные данные с введением физраствора, пунктирные — данные с введением провоспалительного ЛПС.

Fig. 4. Dynamics of the time spent on the platform (а, б) and the distance swum (в, г) in the Morris water maze under the influence of acute (а, в) and chronic (б, г) pro-inflammatory LPS stress in animals kept in STAND conditions (black lines) and in the EE (gray lines). Ordinate in the panels а and б — time in sec; in the panels в and г — distance in cm; Abscissa — number of the trial. Solid lines — control data with injection of saline, dot lines — with LPS administration.

обеих этих групп. В целом животные, содержащиеся в ОС, тратили меньше времени и проплывали меньшее расстояние до платформы, чем крысы СТАНД-группы. Они также проводили больше времени в квадранте платформы в ходе тестовой пробы без платформы. Улучшение поведенческих показателей под влиянием ОС происходило как при сравнении групп крыс, испытывавших ПВС, так и при сравнении контрольных групп, получавших инъекции физраствора. Обучение под влиянием ОС по сравнению со СТАНД-группой улучшалось у крыс, получавших острый ЛПС-стресс, по времени достижения платформы, и у крыс, получавших острый и хронический ЛПС-стресс, по показателю проплываемой дистанции. Более того,

ОС в большей степени улучшала показатели обучения у крыс с острым, чем у крыс с хроническим ЛПС-стрессом. Таким образом, если резюмировать полученные нами данные по обучению в водном лабиринте Морриса в зависимости от условий содержания, можно сказать, что 20-дневное пребывание крыс в ОС оказывает существенное и благотворное влияние на поведение нормальных крыс и животных, испытывавших острый и хронический ЛПС-стресс. Здесь важно отметить, что, хотя результаты нашей работы и перекликаются с литературными данными, они впервые, в отличие от работ такого рода, получены при обратной последовательности событий, т.е. когда пребывание животных в обогащенной среде предваряет

воздействие воспалительной интоксикации и последующее проведение опытов. О том, что в литературе «все работы основаны на влияниях ОС после введения ЛПС», говорится в обзорной работе Лендольфо и соавт. (Landolfo et al., 2003, стр. 21). Влияние ОС на обучение и память в водном лабиринте Морриса у нормальных грызунов разного пола, возраста и других особенностей подробно изложено нами ранее в работе (Григорьян, 2021). Нам известна только одна работа (Keumoradzadeh et al., 2020), в которой исследовали влияние обогащенной среды на обучение в водном лабиринте Морриса у крыс с хроническим ПВС. В этой работе ЛПС в очень высокой дозе (1 мг/кг) вводили в 1, 3, 5 и 7-й дни опытов; через одну неделю после введения ЛПС крыс помещали в обогащенную среду и еще через 3 недели исследовали поиск ими скрытой платформы в водном лабиринте Морриса. Хотя отмеченная процедура (4 пробы в день с интервалом в 15 мин, в течение 3 дней) обучения отличалась от той, которая использовалась нами, в обоих случаях были получены примерно одинаковые результаты. Многократный хронический стресс ухудшал латентный период достижения платформы и уменьшал время пребывания в этом квадранте в тестовой пробе, а ОС восстанавливала эти показатели до нормальных значений. Примечательно, что авторы сравнивали между собой усредненные суммарные данные показателей поведения по каждому из трех дней, не приводя данных по взаимодействию факторов ГРУППА x ДНИ, хотя при этом ссылались на использованный ими однофакторный дисперсионный анализ. Что касается возможных системных механизмов облегчающего влияния ОС на обучение в водном лабиринте Морриса, то мы на этот счет высказали гипотезу (Grigoryan, 2023), которая объясняет положительные эффекты ОС с позиций функциональной системы организации поведения (Григорьян, 2006; 1990). Согласно этой гипотезе, ОС влияет практически на работу каждого звена функциональной системы (обработка информации, память, мотивации, подкрепление и двигательная активность), направляя поведение через настройку этих звеньев на снижение страха, ослабление негативной памяти и оптимальный поиск.

Результаты статистического анализа при исследовании рабочей памяти крыс в водном лабиринте Морриса показали, что, хотя основные взаимодействия факторов УСЛОВИЯ ПРОЖИВАНИЯ x ХАРАКТЕР СТРЕССА x ПРОБА, оценивающие проявления рабочей памяти, оказались недостоверными, другие взаимодействия, например, такие, как УСЛОВИЯ ПРОЖИВАНИЯ x ХАРАКТЕР СТРЕССА, проявились с высокой достоверностью. Это было вызвано тем, что у крыс СТАНД-группы хронический ЛПС-стресс существенно ухудшал показатели поведения по сравнению с контрольными животными, что проявилось в увеличении

времени нахождения платформы и проплываемой до нее дистанции. Пребывание в ОС возвращало к контрольным значениям оба этих показателя поведения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что поведение крыс в водном лабиринте Морриса в зависимости от проживания их в ОС и характера испытанного ими стресса существенно различается, но эти различия отражают не разницу в проявлениях рабочей памяти, а какие-то иные функциональные изменения в работе мозга. В любом случае в проведенных опытах ОС оказывала благотворное, положительное влияние на проявление этих функций. В литературе мы нашли только одну похожую работу с влиянием ОС на проявления рабочей памяти у крыс, подверженных перинатальной асфиксии (Galeano et al., 2015). Но, во-первых, нейровоспаление в этой работе вызывалось асфиксией при родах, а не с помощью ЛПС в зрелом периоде. Во-вторых, крыс помещали в ОС с момента отлучения от матери до 17-месячного возраста. В-третьих, оценку рабочей памяти проводили не в 4 последовательных пробах с интервалом в 30 с, а в двух пробах с тем же интервалом, одна из которых была образцовой (sample trial), а другая тестовой (matching trial). ОС в этих опытах существенно уменьшала время достижения платформы у крыс с асфиксией до контрольного уровня, чего не наблюдалось у крыс, содержащихся в стандартных условиях (Galeano et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В небольшом числе работ по исследованию влияния ОС на поведение крыс в водном лабиринте Морриса, испытывавших ПВС с помощью липополисахаридной интоксикации, вначале вызывали ПВС, а затем помещали крыс в ОС и после этого тестировали поведение. В настоящей работе мы впервые, по данным литературы, исследовали обучение и рабочую память крыс в водном лабиринте Морриса при обратной последовательности событий, т.е. пребывание животных в обогащенной среде предвляло воздействие воспалительной интоксикации и последующее проведение опытов. Однако, несмотря на разный порядок пребывания крыс в ОС и получения ими ПВС, результаты опытов совпали. При любом порядке применения ОС оказывала благотворное положительное влияние на поиск скрытой под водой платформы в лабиринте Морриса. Под влиянием ОС происходило более быстрое нахождение безопасной платформы с меньшим проплываемым до нее расстоянием у животных, подвергавшихся острому и хроническому ПВС, и у контрольных крыс, получавших физраствор. Следует также отметить, что динамика обучения и особенности проявления

долговременной и рабочей памяти у крыс с острым и хроническим ПВС была схожей, что свидетельствует о сходном влиянии ОС на функциональные изменения в работе мозга крыс вне зависимости от характера последующего стресса. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ОС в благотворном влиянии на поведение крыс при поиске безопасной платформы.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента — Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Проведение экспериментов и обработка материала — Зайченко М.И., Сидорина В.В. Написание статьи и подбор литературы — Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Редактирование и рецензирование рукописи — Зайченко М.И., Григорьян Г.А.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2023-2025 годы (№ г.р. 1021062411613-6-3.1.4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов, связанных с публикацией данной статьи, отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все экспериментальные процедуры с участием животных соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, директивам Совета Европейского парламента по защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2010/63/EU) и рекомендациям биоэтического комитета ИВНД и НФ РАН (протокол № 3 от 10.07.2020).

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

При необходимости первичные данные можно запросить у авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Григорьян Г.А. Взаимодействие сигнальных мотивационных и исполнительных компонентов условного

рефлекса. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1990. 40 (4): 629–642.

Григорьян Г.А. Память и депрессии. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (4): 556–570.

Григорьян Г.А. Молекулярно-клеточные механизмы пластических перестроек, вызванных обогащенной средой. Влияние на обучение и память. Нейрохимия. 2021. 38 (3): 205–220.

Зайченко М.И., Филенко П.А., Сидорина В.В., Григорьян Г.А. Острый и хронический провоспалительный стресс, вызванный введением липополисахарида, регион-специфично изменяет уровень генов провоспалительных цитокинов в мозге крыс и влияет на обучение и память. Спецвыпуск «Molecular mechanisms underpinning different levels of brain plasticity: genes, synapses, cells, neuronal nets, cognition». Журнал Биохимия. 2023.88 (4): 642–655.

Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2021. 71 (5): 690–709.

Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. J. Endotoxin Res. 2001. 7(3): 167–202.

Aranda M.L., González Fleitas M.F., Dieguez H.H., Milne G.A., Devouassoux J.D., Keller Sarmiento M.I., Chianelli M., Sande P.H., Dorfman D., Rosenstein R.E. Therapeutic benefit of environmental enrichment on optic neuritis. Neuropharmacology. 2019. 145: 87–98.

Barter J., Kumar A., Rani A., Colon-Perez L.M., Febo M., Foster T.C. Differential effect of repeated lipopolysaccharide treatment and aging on hippocampal function and biomarkers of hippocampal senescence. Mol. Neurobiol. 2020. 57: 4045–4059.

Cao P., Chen C., Liu A., Shan Q., Zhu X., Jia C., Peng X., Zhang M., Farzinpour Z., Zhou W., Wang H., Zhou J.N., Song X., Wang L., Tao W., Zheng C., Zhang Y., Ding Y.Q., Jin Y., Xu L., Zhang Z. Early-life inflammation promotes depressive symptoms in adolescence via microglial engulfment of dendritic spines. Neuron. 2021.109(16): 2573–2589.

Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F. Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. Brain Behav. Immun. 2015. 44: 159–166.

Dandi E., Kalamari A., Touloumi O., Lagoudaki R., Nouisopoulou E., Simeonidou C., Spandou E., Tata D.A. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. Int. J. Dev. Neurosci. 2018.67:19–32.

Deng I., Wiese M.D., Zhou X.F., Bobrovskaya L. The efficacy of systemic administration of lipopolysaccharide

- in modelling pre-motor Parkinson's disease in C57BL/6 mice. *Neurotoxicology*. 2021. 85: 254–264.
- Galeano P., Blanco E., Logica Tornatore T.M., Romero J.I., Holubiec M.I., Rodríguez de Fonseca F., Capani F. Life-long environmental enrichment counteracts spatial learning, reference and working memory deficits in middle-aged rats subjected to perinatal asphyxia. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. 8:406.
- Grigoryan G. A., Mitchell S.N., Hodges H., Sinden J.D., Gray J.A. Are the cognitive-enhancing effects of nicotine in the rat with lesions to the forebrain cholinergic projection system mediated by an interaction with the noradrenergic system? *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994. 49(3): 511–521.
- Grigoryan G.A. Neuroinflammation and memory reconsolidation. *The Neurochemical Journal*. 2022. 16 (2): 109–120.
- Grigoryan G.A. The systemic effects of the enriched environment on the conditioned fear reaction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience. REVIEW article. Sec. Learning and Memory*. 2023: 17.
- Ji M.-H., Tang H., Luo D., Qiu L.-L., Jia M., Yuan H.-M., Feng S.-W., Yang J.-J. Environmental conditions differentially affect neurobehavioral outcomes in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. *Oncotarget*. 2017. 8: 82376–82389.
- Kahn M.S., Kranjac D., Alonzo C.A., Haase J.H., Cedillos R.O., et al. Prolonged elevation in hippocampal A β and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behav. Brain Res.* 2012. 229: 176–184.
- Kawano T., Morikawa A., Imori S., Waki S., Tamura T., Yamanaka D., Yamazaki F., Yokoyama M. Preventive effects of multisensory rehabilitation on development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J. Anesth.* 2014. 28: 780–784.
- Keymoradzadeh A., Hedayati Ch. M., Abedinzade M., Gazor R., Rostampour M., Taleghani B.K. Enriched environment effect on lipopolysaccharide-induced spatial learning, memory impairment and hippocampal cytokine levels in male rats. *Behav. Brain Res.* 2020. 394: 112814.
- Keymoradzadeh A., Hedayati Ch M., Abedinzade M., Khakpour-Taleghani B. Enriched environment restores passive avoidance memory impairment in a rat model of neuroinflammation. *Physiol. Pharmacol.* 2022. 26: 127–137.
- Kupferschmid B.J., Rowsey P.J., Riviera M. Characterization of spatial learning and sickness responses in aging rats following recurrent lipopolysaccharide administration. *Biol. Res. Nurs.* 2020. 22: 92–102.
- Landolfo E., Cutuli D., Decandia D., Balsamo F., Petrosini L., Gelfo F. Environmental enrichment protects against neurotoxic effects of lipopolysaccharide: A comprehensive overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(6): 5404.
- Manickavasagam D., Lin L., Oyewumi M.O. Nose-to-brain Co-delivery of repurposed simvastatin and BDNF synergistically attenuates LPS-induced neuroinflammation. *Nanomedicine*. 2020. 23: 102107.
- Mlynarik M., Johansson B.B., Jezova D. Enriched environment influences adrenocortical response to immune challenge and glutamate receptor gene expression in rat hippocampus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. (1018): 273–280.
- Pavlova I.V., Broshevitskaya N., Zaichenko M.I., Grigoryan G.A. The influence of long-term housing in enriched environment on behavior of normal rats and subjected to early pro-inflammatory lipopolysaccharide stress. *Brain Behav. Immun. Health* 2023. 30:100639.
- Pavlova I., Broshevitskaya N., M. Zaichenko M., Grigoryan G. Effects of Social isolation and an enriched environment on anxious-depressive behavior in rats in normal conditions and after early proinflammatory stress. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022. 52 (5): 684–697.
- Pugh C.R., Kumagawa K., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav. Immun.* 1998. 12: 212–229.
- Shaw K.N., Commins S., O'Mara S.M. Lipopolysaccharide causes deficits in spatial learning in the watermaze but not in BDNF expression in the rat dentate gyrus. *Behav. Brain Res.* 2001. 124: 47–54.
- Sparkman N.L., Martin L.A., Calvert W.S., Boehm G.W. Effects of intraperitoneal lipopolysaccharide on Morris maze performance in year-old and 2-month-old female C57BL/6J mice. *Behav. Brain Res.* 2005. 159: 145–151.
- Upthegrove R., Khandaker G.M. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Curr Top Behav. Neurosci.* 2020. 44: 49–66.
- Xi Y.R., Jiang J.X., Hu Y., Pan J.P., Mi X.N., Gao Q., Xiao F., Zhang W., Luo H.M. The Immune system drives synapse loss during lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment in mice. *Aging Neurosci.* 2019. 11: 279.
- Wang W.-Y., Tan M.-S., Yu J.-T., Tan L. Role of pro-Inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann. Transl. Med.* 2015. 3: 136.
- Williamson L.L., Chao A., Bilbo S.D. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus. *Brain Behav. Immun.* 2012. (26): 500–510.
- Zhao J., Bi W., Xiao S., Lan X., Cheng X., Zhang J., Lu D., Wei W., Wang Y., Li H., et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci. Rep.* 2019. 9: 5790.

THE INFLUENCE OF ENRICHED ENVIRONMENT ON LEARNING AND MEMORY IN THE MORRIS WATER MAZE IN RATS WITH ACUTE AND CHRONIC PRO-INFLAMMATORY STRESS

M. I. Zaichenko^{a, #}, V. V. Sidorina^a, G. A. Grigoryan^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: mariya-zaichenko@yandex.ru*

It is known that housing in an enriched environment (EE) prevents the development of anxiety-depressive disorders and cognitive impairment caused by various stresses. In a very limited number of studies on learning and memory in the Morris water maze, pro-inflammatory stress was elicited before the exposure of animals in the EE. In this study, we, for the first time, examined the inverse sequence of interaction between EE and stress; in the first place was the action of the EE, while on the second place – the influence of stress. 40 rats aged 25 to 45 days were placed in the EE and 40 other rats were kept under standard conditions. Pro-inflammatory stress in rats of both groups was induced by injection of a bacterial toxin, lipopolysaccharide LPS, once (acute stress, 350 µg/kg) and repeatedly (chronic, 200 µg/kg) 1 hour before the start of behavioral experiments and during their performance. Control animals were injected with saline at the same volume. Rats of the EE group found the platform faster and swam a shorter distance to it than rats of the standard group. Improvements in behavioral parameters were observed in animals with acute and chronic LPS stress, and in control rats. It should also be noted that the dynamics of learning and the features of the long-term and working memory in rats with acute and chronic LPS were similar, which points to a similar effect of EE on functional changes in the brain activity of rats, regardless of the nature of the subsequent stress. The results obtained indicate the important role of EE in beneficially influencing the behavior of rats when searching for a safe platform.

Keywords: the enriched environment, acute and chronic LPS stress, learning, memory, water maze

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.22, 619, 591.1

**ИНТЕРВАЛЬНОЕ ИНГАЛЯЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
КИСЛОРОДНО-ГЕЛИЕВОЙ СМЕСИ УСТРАНЯЕТ ПОСЛЕДСТВИЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ВОЗДУШНОЙ ЭМБОЛИИ У КРЫС**

© 2024 г. В. А. Паликов^{1,2}, Н. Б. Павлов¹, А. М. Исмаилова², Р. Р. Амиров¹,
И. А. Дьяченко², Н. А. Бороздина², А. В. Бервинова², А. Т. Логунов³,
А. Н. Мурашев², В. М. Баранов^{1, *}

¹Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Филиал Государственного научного центра Института биоорганической химии
им. академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Пущино, Россия

³ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН», Химки, Россия

*e-mail: baranov-vm@mail.ru

Поступила в редакцию 06.05.2024 г.

После доработки 12.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Кислородно-гелиевая смесь демонстрирует выраженную эффективность на животных моделях ишемии/реперфузии, что открывает возможность использования гелиевых смесей в качестве экстренной меры для терапии сосудистой эмболии. Нами была смоделирована церебральная артериальная воздушная эмболия путем введения пузырька воздуха во внутреннюю сонную артерию бодрствующим крысам. Ингаляция подогретой кислородно-гелиевой смеси в первый час после моделирования артериальной эмболии нормализует физиологические отклонения и предупреждает ишемические повреждения головного мозга, в то время как применение подогретой кислородно-гелиевой смеси через 2 часа после моделирования артериальной эмболии значительно ухудшает состояние животных.

Ключевые слова: кислородно-гелиевая смесь (КГС), церебральная артериальная воздушная эмболия (ЦАВЭ), ишемия головного мозга, крысы SD.

DOI: 10.31857/S0044467724050072

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные окклюзии, вызванные воздушной эмболией, чувствительны ко времени, что требует альтернативной стратегии неотложного лечения и реперфузии. Исследования *in vivo* уже показали, что три 5-минутные ингаляции 70% гелия и 30% кислорода перед окклюзией коронарной артерии и реперфузией значительно уменьшают размер инфаркта миокарда у кроликов (Pagel et al., 2007). Однако лишь немногие исследователи изучали влияние ингаляции КГС на нервную систему. В 2007 и 2011 гг. Рап с соавторами продемонстрировали снижение площади поражения мозга при применении гелиокса (30% кислорода/70% гелия) после окклюзии/реперфузии сосудов головного мозга (Рап et al., 2007, 2011).

Ранее нами была показана эффективность КГС при церебральной воздушной эмболии

(ЦАВЭ) (Palikov et al., 2024). Мы сравнили эффективность КГС с кислородотерапией в нормobarических условиях. При помощи измерения физиологических параметров и стандартного окрашивания фронтальных срезов головного мозга мы показали, что КГС превосходит стандартную кислородотерапию. Более того, применение КГС было сопоставимо по эффективности с группой, где использовалась гипербарическая терапия при давлении 3 АТА. В своей работе мы пришли к выводу, что КГС эффективен в первые минуты после эмболизации. Однако известно, что при insultе существует промежуток времени, при котором терапия наиболее эффективна и оказывает существенное влияние на исход заболевания (Рап et al., 2007). Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования являлось изучение эффективности КГС в более отдаленные промежутки времени после ЦАВЭ.

МЕТОДИКА

Животные

В исследованиях принимали участие 24 самца крыс SD SPF-статуса в возрасте 8–10 недель. Животные были получены из НПП «Питомник лабораторных животных» ИБХ РАН. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Институтской биоэтической комиссией (протокол № 922/22 от 27.12.2022).

Моделирование церебральной артериальной воздушной эмболии

Перед моделированием ЦАВЭ проводилась катетеризация внутренней сонной артерии. Катетеризация животных проходила под общей интубационной анестезией (Телазол®, 30 мг/кг/Ксила®, 10 мг/кг). Через сутки после катетеризации моделировали ЦАВЭ. Животное помещалось в домик-фиксатор в бодрствующем состоянии. К катетеру, выведенному на холку крысы, подключали шприц, заполненный воздухом и установленный в инфузомат. Скорость подачи воздуха через катетер составляла 10 мкл в минуту, объем воздуха — 100 мкл на животное.

В зависимости от применяемой терапии после ЦАВЭ животные были разделены на 4 группы по 6 животных. В группе 1 животные не подвергались терапии. В группе 2 — ингаляция КГС непосредственно после моделирования ЦАВЭ, в группе 3 ингаляция КГС проводилась через 1 час, и в группе 4 — ингаляция КГС через 2 часа после моделирования ЦАВЭ.

Введение тестируемых газовых смесей

Ингаляция КГС («Дыхательная газовая смесь "Геофарм-3" (гипероксическая)», состав — 32% O₂/68% He, производитель — ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН», по ТУ 20.11.12-007-45745482-2019) проводилась с использованием «Лабораторного ингаляционного комплекса для подачи газовых смесей», ЗАО «СКБ ЭО при ИМБП РАН». КГС нагревалась до необходимой температуры и через рассеиватель равномерно подавалась в отверстие, к которым были подсоединены домики-фиксаторы с крысами. Ингаляционный сеанс КГС проводился интервально: 3 раза по 5 минут, с 5-минутными перерывами.

Функциональные тесты

Функциональные тесты на животных проводились до эмболизации, в качестве входного контроля, и через 24 часа после ЦАВЭ.

Температуру тела измеряли с помощью медицинского цифрового термометра (B. Well, Швейцария), с диапазоном работы от 32 °С до 42 °С.

Параметры внешнего дыхания оценивали с помощью системы «PowerLab 8/35» (ADInstruments Pty Ltd., Австралия) с использованием блока спирометра и дыхательной головки FE141 Spirometer. Регистрировалась частота дыхания и дыхательный объем. Минутный объем дыхания рассчитывался исходя из вышеуказанных параметров.

Параметры сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью компьютеризированной системы NIBP PowerLab 8/35 (ADInstruments Pty Ltd., Австралия). Датчик пульса с манжетой располагали на основании хвоста на вентральной поверхности, непосредственно под каудальной артерией, добившись четкого пульсового сигнала путем изменения положения датчика на хвосте. При накачивании манжеты регистрировали значения систолического артериального давления.

Локомоторную активность животных оценивали в течение 3 минут с помощью компьютеризированной системы Multiple Activity Cage 47420 with CUB 2005 v.3.0.15 software, Ugo Basile, в которой для подсчета локомоторных движений используются инфракрасные фотодатчики, расположенные по периметру прозрачной пластиковой квадратной клетки.

Гистологический анализ

Животные были подвергнуты эвтаназии спустя сутки после эмболизации при помощи анестезии (Телазол®/Ксила®) с последующим терминальным взятием крови. Была проведена некропсия всех животных. Некропсия включала вскрытие дорзального свода черепа без повреждения ткани мозга с последующим извлечением головного мозга и осмотром мозговых оболочек. Мозг извлекали, нарезали на фронтальные срезы толщиной 2 мм. Затем из этих срезов были изготовлены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Статистический анализ

Данные для сравнения показателей одной группы до и после моделирования ЦАВЭ были проанализированы с помощью Repeated Measures ANOVA, межгрупповые различия определялись с помощью параметрического однофакторного анализа (ANOVA) с пост-тестом Tukey. Статистический анализ был проведен программой Prism 8.0 (GraphPad, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Понижение температуры тела через 24 часа после моделирования ЦАВЭ было значительно

выражено в группе без терапии, а также в группе с применением КГС через час и 2 часа после моделирования ЦАВЭ (рис. 1 (а)). Однако более выраженное снижение температуры тела наблюдалось при применении КГС через 2 часа после ЦАВЭ.

Минутный объем дыхания статистически значимо снижался через 24 часа после моделирования ЦАВЭ во всех группах, однако наиболее выраженное снижение минутного дыхательного объема наблюдалось в группе с применением КГС через 2 часа после моделирования ЦАВЭ, что показало ухудшенные результаты даже относительно группы без терапии (рис. 1 (б)).

Артериальное давление через 24 часа после моделирования ЦАВЭ было значительно снижено только у животных, которым давалась КГС через час и 2 часа после моделирования ЦАВЭ (рис. 1 (в)). Применение КГС через 2 часа после моделирования ЦАВЭ показало наибольшее снижение артериального давления относительно всех групп.

Локомоторная активность через 24 часа после ЦАВЭ была значительно снижена в группах без терапии, а также с применением КГС через час и 2 часа после ЦАВЭ (рис. 1 (г)). Локомоторная активность животных с терапией КГС через 2 часа через сутки эксперимента была значительно ниже, чем в группе без терапии.

Гистологический анализ

Спустя 24 часа у животных с ЦАВЭ без терапии обнаруживаются мультифокальные очаги ишемического инсульта. В ишемизированных областях наблюдается гибель клеток, характеризующаяся ядерными пикнотическими изменениями (рис. 2 (а)). У животных с применением КГС сразу после ЦАВЭ или спустя 1 час после ЦАВЭ отсутствуют участки повреждения ткани головного мозга (рис. 2 (б-в)). У животных с применением КГС спустя 2 часа после ЦАВЭ наблюдалась геморрагическая трансформация очага ишемического инфаркта (рис. 2 (г)).

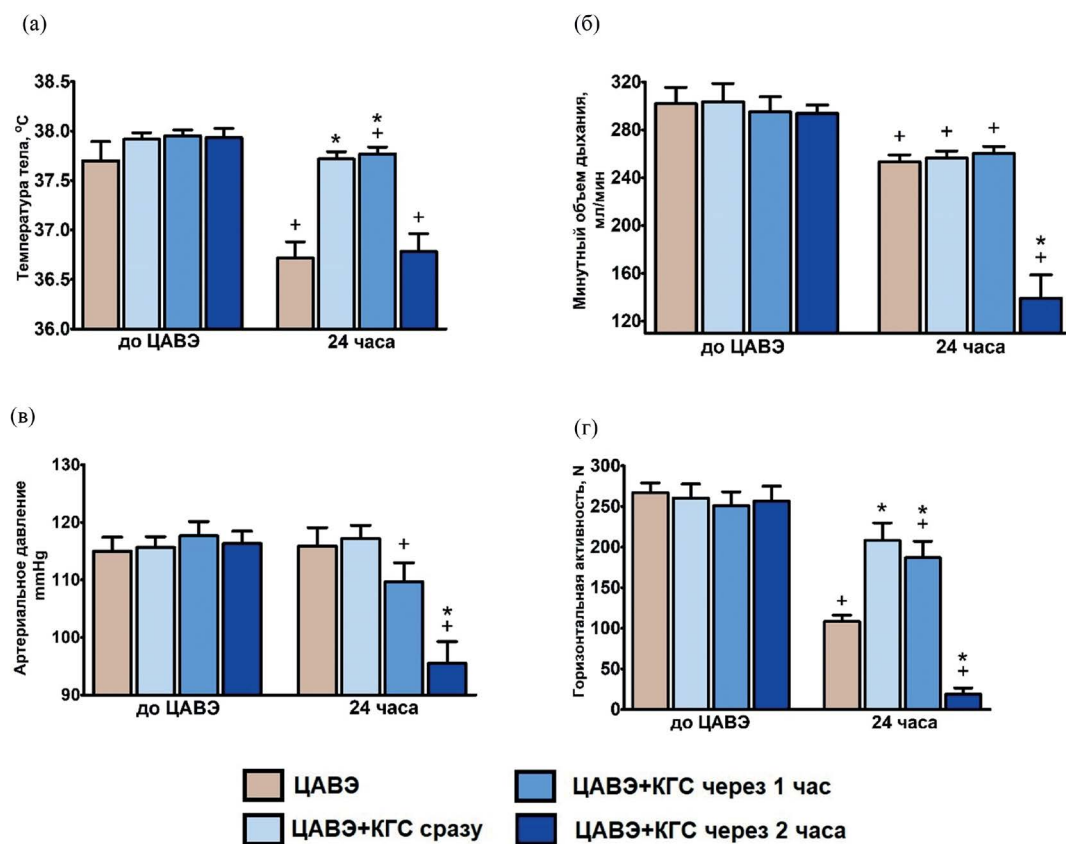


Рис. 1. Результаты функциональных тестов до моделирования ЦАВЭ и через 24 часа после моделирования ЦАВЭ. (а) – температура тела, (б) – минутный объем дыхания, (в) – артериальное давление, (г) – горизонтальная активность в открытом поле. Примечание: * – $p < 0.05$ в сравнении с группой ЦАВЭ, + – $p < 0.05$ в сравнении с параметрами до моделирования ЦАВЭ одной группы.

Fig. 1. Results of functional tests before CAE modeling and 24 hours after CAE modeling. (а) – body temperature, (б) – minute respiratory volume, (в) – blood pressure, (г) – horizontal activity in the open field. Note: * – $p < 0.05$ in comparison with CAE group, + – $p < 0.05$ in comparison with parameters before CAE modelling of one group.

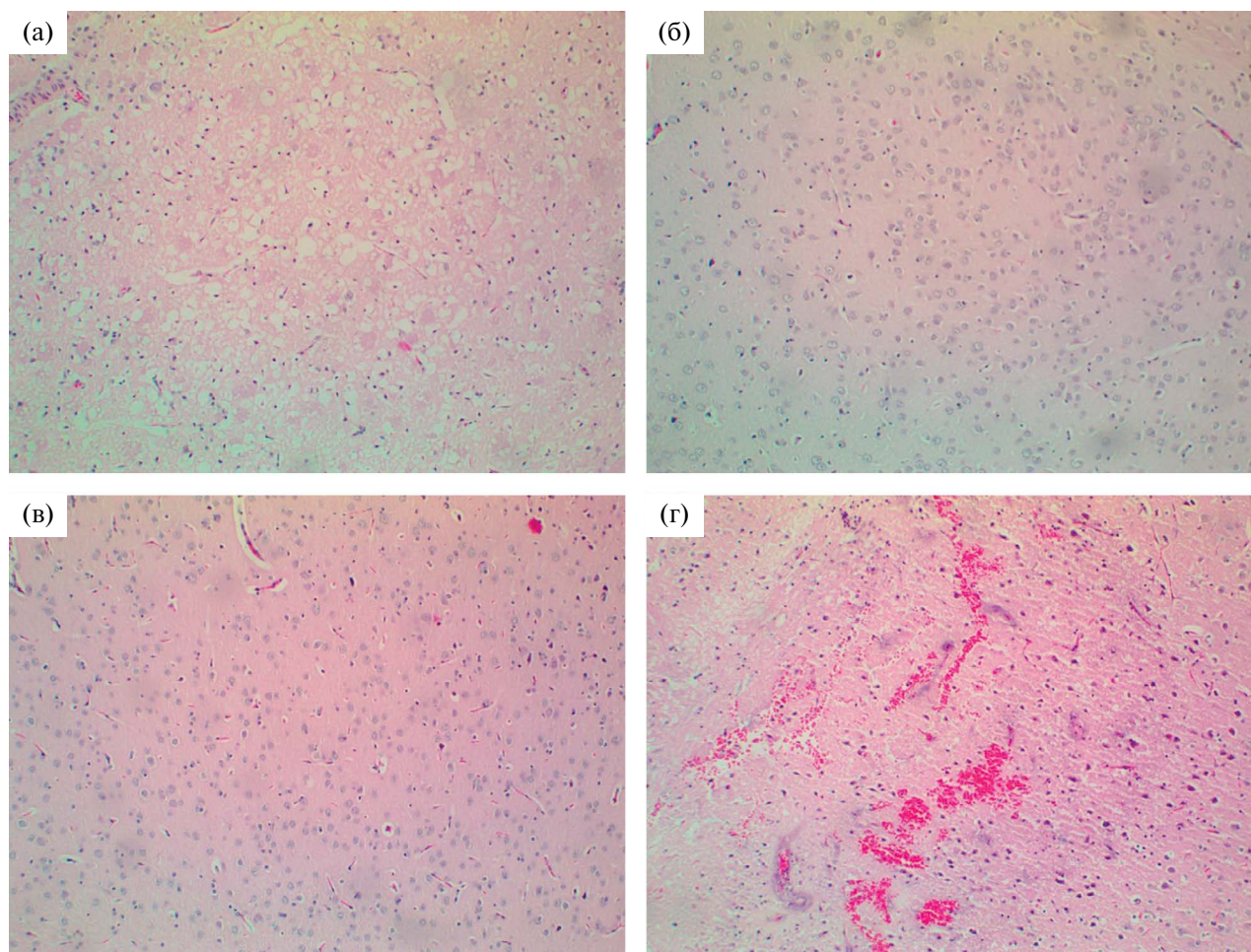


Рис. 2. Гистологические снимки фронтальных срезов головного мозга спустя 24 часа после ЦАВЭ. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. (а) — очаг ишемического инсульта у животного из группы с ЦАВЭ без терапии; (б) — головной мозг животного из группы с ЦАВЭ и терапией КГС сразу после эмболии; (в) — головной мозг животного из группы с ЦАВЭ и терапией КГС спустя час после эмболии; (г) — очаг геморрагического инсульта у животного из группы с ЦАВЭ и терапией КГС спустя 2 часа после эмболии.

Fig. 2. Histological images of frontal brain slices, 24 hours after CAE. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$. (a) — ischemic stroke foci in an animal with CAE; (б) — brain of an animal with CAE and HOM therapy immediately after CAE; (в) — brain of an animal with CAE and HOM therapy one hour after CAE; (г) — hemorrhagic stroke foci in an animal with CAE and HOM therapy 2 hours after CAE.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У бодрствующих крыс нами была смоделирована церебральная артериальная воздушная эмболия путем введения пузырька воздуха в сонную мозговую артерию. Моделирование ЦАВЭ сопровождалось снижением температуры тела, минутного объема дыхания и горизонтальной локомоторной активности через 24 часа. Стоит отметить, что у Рап и соавт. не наблюдалось изменения этих физиологических показателей при окклюзии средней мозговой артерии (Рап et al., 2011). Можно полагать, что, исключив действие наркоза, мы создали клинически и патофизиологически релевантную модель ЦАВЭ на грызунах.

При гистологии обнаруженные изменения в головном мозге у мышей без лечения соответствуют описанным изменениям на мышинных моделях и у человека в ранней фазе ишемического некроза. У животных с применением КГС сразу после ЦАВЭ или спустя 1 час после ЦАВЭ не было обнаружено изменений, соответственно, растворение воздушных эмболов прошло в фазе «терапевтического окна», во время которого должна проводиться реперфузия при инсульте (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021). Вероятно, незамедлительное применение КГС после ЦАВЭ способствовало предотвращению коагуляции крови вокруг воздушного эмбола, чего не удалось бы избежать через 1 или 2 часа после

моделирования ЦАВЭ (Li et al., 2021). Применение КГС через 2 часа после ЦАВЭ провоцирует восстановление кровотока, что приводит к закономерной геморрагической трансформации очага ишемического инфаркта, что также описано у человека при реперфузии вне «терапевтического окна», вследствие некротических изменений сосудистой стенки в зоне инфаркта, что в результате приводит к большей смертности или инвалидизации (Randhawa et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интервальный ингаляционный сеанс подогретой КГС в первый час после моделирования ЦАВЭ предотвращает развитие физиологических нарушений, а также появление очагов ишемического повреждения головного мозга. Применение КГС спустя 2 часа после эмболизации, напротив, приводит к геморрагической трансформации инсульта и ухудшению состояния животных.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Паликов, И.А. Дьяченко, А.Н. Мурашев, академик РАН В.М. Баранов — концепция и руководство работой; Н.Б. Павлов, А.М. Исмаилова, Р.Р. Амиров, А.В. Бервинова — проведение экспериментов; В.А. Паликов, И.А. Дьяченко, А.Н. Мурашев, Н.Б. Павлов, Р.Р. Амиров, А.Т. Логунов, академик РАН В.М. Баранов, Н.А. Бороздина — обсуждение результатов исследования; Н.А. Бороздина — написание и редактирование текста статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Авторы не получали финансовой поддержки для проведения исследования и публикации этой статьи.

УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ ИЛИ НАЛИЧИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Автор А.Т. Логунов работает в ЗАО «Специальное Конструкторское бюро экспериментального оборудования при Институте медико-биологических проблем Российской Академии Наук». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены Институтской

биоэтической комиссией (протокол № 922/22 от 27.12.2022).

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные могут быть получены при обращении на электронную почту корреспондирующего автора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации — Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых — 2021-2022-2023. 2021. 168 с.
- Archer D.P., Walker A.M., McCann S.K., Moser J.J., Apireddy R.M. Anesthetic Neuroprotection in Experimental Stroke in Rodents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2017. 126 (4): 653–665.
- Fakkert R.A., Karlas N., Schober P., Weber N. C., Preckel B., van Hulst R. A., Weenink R.P. Early hyperbaric oxygen therapy is associated with favorable outcome in patients with iatrogenic cerebral arterial gas embolism: systematic review and individual patient data meta-analysis of observational studies. *Critical Care*. 2023. 27 (1): 282.
- Li Z., Li G., Li Y., Chen Y., Li J., Chen H. Flow field around bubbles on formation of air embolism in small vessels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021. 118(26):e2025406118.
- Pagel P.S., Krolkowski J.G., Shim Y.H., Venkatapuram S., Kersten J.R., Weihrauch D., Wartier D.C., Pratt P.F. Jr. Noble gases without anesthetic properties protect myocardium against infarction by activating prosurvival signaling kinases and inhibiting mitochondrial permeability transition in vivo. *Anesth Analg*. 2007. 105 (3): 562–569.
- Palikov V.A., Pavlov N.B., Amirov R.R., Ismailova A.M., Borozdina N.A., Palikova Y.A., Dyachenko I.A., Khokhlova O.N., Ponomareva T.I., Rykov V.A., Logunov A.T., Murashev A.N., Baranov V.M. Effect of a helium and oxygen mixture on physiological parameters of rats with cerebral arterial air embolism. *Frontiers in physiology*. 2024. 15: 1388331.
- Pan Y., Zhang H., Acharya A.B., Cruz-Flores S., Panne-ton W.M. The effect of heliox treatment in a rat model of focal transient cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2011. 497 (2): 144–147.
- Pan Y., Zhang H., VanDeripe D.R., Cruz-Flores S., Panne-ton W.M. Heliox and oxygen reduce infarct volume in a rat model of focal ischemia. *Exp Neurol*. 2007. 205 (2): 587–90.
- Randhawa A.S., Pariona-Vargas F., Starkman S., Sannossian N., Liebeskind D. S., Avila G., Stratton S.,

- Gornbein J., Sharma L., Restrepo-Jimenez L., Valdes-Sueiras M., Kim-Tenser M., Villablanca P., Conwit R., Hamilton S., Saver J.L. Beyond the Golden Hour: Treating Acute Stroke in the Platinum 30 Minutes. *Stroke*. 2022. 53 (8): 2426–2434.
- Wang Q., Zhang X., Suo Y., Chen Z., Wu M., Wen X., Lai Q., Yin X., Bao B. Normobaric hyperoxia therapy in acute ischemic stroke: A literature review. *Heliyon*. 2023. 10 (1): e23744.
- Zhong W., Cheng J., Yang X., Liu W., Li Y. Heliox Preconditioning Exerts Neuroprotective Effects on Neonatal Ischemia/Hypoxia Injury by Inhibiting Necroptosis Induced by Ca²⁺ Elevation. *Transl Stroke Res*. 2023. 14 (3): 409–424.

INTERVAL INHALATION APPLICATION OF AN OXYGEN-HELIUM MIXTURE REVERSES THE EFFECTS OF CEREBRAL ARTERIAL AIR EMBOLISM

V. A. Palikov^{a, b}, N. B. Pavlov^a, A. M. Ismailova^b, R. R. Amirov^a, I. A. Dyachenko^b,
N. A. Borozdina^b, A. V. Bervinova^b, A. T. Logunov^c, A. N. Murashev^b, V. M. Baranov^{a, #}

^a*Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

^c*Closed joint stock company «Specialized Design Bureau of Experimental Equipment at the Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences», Khimki, Russia*

[#]*e-mail: baranov-vm@mail.ru*

Oxygen-helium mixture demonstrates marked efficacy of helium mixtures in animal models of ischemia/reperfusion, which opens the possibility of its use as an emergency measure for therapy of vascular embolism. We modelled cerebral arterial air embolism by injecting an air bubble into the internal carotid artery of awake rats. Inhalation of a heated oxygen-helium mixture immediately after modelling arterial embolism normalizes physiological abnormalities and prevents ischemic brain damage, whereas application of a heated oxygen-helium mixture 2 hours after modelling arterial embolism significantly worsens the condition of the animals.

Keywords: helium-oxygen mixture (HOM), cerebral arterial air embolism (CAE), cerebral ischemia, SD rats

ИНФОРМАЦИЯ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова» публикует экспериментальные, теоретические и обзорные статьи по нейрофизиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека и животных на русском и английском языках, ранее нигде не опубликованные.

В журнале имеются разделы: краткие сообщения; обзоры и теоретические статьи; физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека; физиологические механизмы поведения животных (восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память); экспериментальная патология высшей нервной деятельности; нейробиофотоника и нейрогенетика; клеточная нейрофизиология; нейрофилософия; методика; дискуссионные статьи; история исследования ВНД.

К обзорным статьям предъявляются следующие требования:

- 1) у авторов должны быть собственные работы по теме обзора;
- 2) список цитированной литературы должен включать работы, опубликованные по данной теме в течение последних 5 лет;
- 3) обзор не должен быть дословным цитированием кусков ранее опубликованных работ, в нем должен быть критический разбор цитируемых материалов и своя концепция, свое видение проблемы, побудившее авторов написать данный обзор.

В рубрике журнала «Краткие сообщения» публикуются короткие (до 10 страниц, включая список литературы и рисунки) статьи приоритетного характера; после положительной оценки двумя рецензентами и утверждения главным редактором и редколлегией журнала эти статьи будут иметь преимущество по срокам опубликования.

По решению редколлегии журнала статьи, не имеющие цитирования (из истории науки; хроника; рецензии; информация), размещаются только на сайте журнала.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Редакция принимает на рассмотрение рукописи, присланные по электронной почте на адреса редакции: zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com.

При первичном представлении следует предоставить электронную версию статьи, таблиц и рисунков к ней (при наличии), а также следующие сопроводительные документы: направление от института и заключение экспертной комиссии,

договор о передаче авторского права. Первая страница статьи должна быть завизирована руководителем лаборатории, отдела или кафедры учреждения, в котором была выполнена работа.

Авторы могут назвать четырех потенциальных рецензентов статьи (ФИО, место работы, контактный телефон и e-mail). Редакция оставляет за собой право обратиться к указанным или иным рецензентам.

В случае необходимости внести изменения в статью в соответствии с замечаниями рецензентов и требованиями редакции автор должен вернуть статью в течение двух месяцев, иначе статья считается поступившей вновь. К переработанной рукописи авторам необходимо приложить письмо с описанием сделанных исправлений и содержащее ответы на каждое замечание рецензента.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

1. Объем рукописей

Краткие сообщения — не должны превышать 10 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках и список литературы, до 3 рисунков и таблиц.

Экспериментальные работы — до 30 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, до 6 рисунков и таблиц.

Обзорные и теоретические статьи — до 60 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, до 3 рисунков и таблиц.

2. Текст

Заглавие должно быть максимально кратким, информативным и не включать сокращений.

Текст печатается через полтора интервала; верхнее, нижнее и левое поля должны быть не менее 2.5 см. Шрифт Times New Roman 14, нумерация страниц дается вверху, в центре. Начало статьи оформляется по образцу: УДК (индекс уникальной десятичной классификации) в левом верхнем углу страницы, название статьи, авторы (инициалы перед фамилией), полное название учреждений, в которых выполнялась работа, адрес электронной почты, дата поступления, дата доработки и дата принятия к публикации (приводятся после окончательного принятия статьи). Например:

УДК 612.821.6

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

© 2024 г. А. А. Иванов*, А. Б. Петров

Кафедра физиологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail:

Поступила в редакцию (дата)

После доработки (дата)

Принята к публикации (дата)

Далее следует краткая аннотация (не более 1/2 страницы) и ключевые слова (не более 10). Аннотация и ключевые слова на английском языке ставится в конце текста, после списка литературы. Не рекомендуется вводить в аннотацию нестандартные аббревиатуры и ссылки на литературу.

В начале статьи следует привести обоснование и четко сформулировать задачу работы, затем выделить разделы: МЕТОДИКА (где следует указать, кто и руководствуясь какими правилами утвердил протоколы работы с животными, наличие оснований для работы на человеке), РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ и ЗАКЛЮЧЕНИЕ или ВЫВОДЫ.

В статьях, публикуемых ЖВНД, обязательна статистическая обработка полученных результатов. В разделе МЕТОДИКА должно присутствовать описание статистических методов, а также должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

Далее следует указать отдельными абзацами:

Информация о вкладе каждого автора

Источник финансирования работы

Благодарности (при наличии)

Указание на отсутствие или наличие конфликта интересов

Соблюдение этических стандартов (разрешение этической комиссии учреждения с номером и датой; указание на наличие информированного согласия от пациентов)

Указание на доступность первичных данных.

3. Список литературы

Список литературы должен начинаться с новой страницы и включать только опубликованные работы, процитированные в тексте. Ссылки на работы в тексте в соответствии со списком даются в круглых скобках (Фамилия, год). Например, (Иванов, 1987), (Иванов, Петров, 1993), три и более трех авторов (Иванов и др., 1995), (Roger et al., 1985).

В список литературы следует включать работы в алфавитном порядке, сначала на русском языке, затем на иностранных языках. Следует привести фамилии всех авторов, название статьи, название журнала, год, том, первую и последнюю страницы; или название книги, город, издательство, год, число страниц. Список идет без нумерации.

Например:

Иванов И.М., Петров П.П. Векторное кодирование и нейронные карты. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1993. 43 (5): 102–110.

Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 269 с.

Olds J. Mechanisms of instrumental conditioning. EEG a. Clin. Neurophysiol. 1963. 24: 219–225.

Roger D. Operant control of evoked potentials. Self-regulation of the Brain and Behavior. Ed. Elbert T.H. Berlin: Springer-Verlag, 1984. 180–195 pp.

Если статья была опубликована в нашем журнале, а затем переведена и опубликована в «Neuroscience and Behavioral Physiology», цитировать ее следует по первой публикации в «Журнале высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова».

Цитировать Журнал высшей нервной деятельности в статьях на английском языке нужно следующим образом:

Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. 2000. V.50. № 3. P. 25–30.

Важные требования

3) не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, то есть опубликованной за 5 последние лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией); 2) самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

4. Таблицы

Таблицы следует приводить в тех случаях, когда данные не могут быть приведены в тексте. Каждая таблица оформляется на отдельной странице и имеет свой заголовок. Заголовок таблицы дается на русском и английском языках. Колонки в таблице должны быть озаглавлены. Необходимо стремиться к макет-мальной краткости заголовков колонок. Повторение одних и тех же данных в тексте, в таблицах или на рисунках не до путается. Таблицы принимаются только в формате Word (doc, docx).

5. Иллюстрации

Форматы файлов: tif, jpg.

Рисунок должен обладать высоким реальным разрешением: не ниже 300 dpi для полутонных иллюстраций; не ниже 600 dpi для штриховых и смешанных (полутонных/штриховых) иллюстраций. Линии рисунков должны быть толщиной не менее 3 пунктов (point). Следует избегать чрезмерно мелких обозначений (букв, цифр, значков и т.д.).

Рисунки даются в виде отдельных графических файлов. Название каждого файла должно содержать порядковый номер рисунка в настоящей статье (например: «1_Схема.Ш»).

В тексте статьи, на полях должно быть указано, где именно следует поместить рисунок.

На рисунках рекомендуется размер букв и цифр 9 пунктов, шрифт Arial.

Рисунки не должны содержать подрисуночные подписи.

Подрисуночные подписи (максимально краткие) даются на русском и английском языках на отдельных листах и должны содержать информацию обо всех рисунках, на которые есть ссылки в статье: номер рисунка (в порядке упоминания в тексте), его название, все надписи, расположенные на рисунке, а также расшифровку всех обозначений, использованных на рисунке.

Цветные иллюстрации публикуются бесплатно для авторов в том случае, если они будут размещены только в электронной версии статьи, а в печатной версии журнала они будут в черно-белом исполнении. При этом авторы должны иметь в виду, что в печатной версии с черно-белыми рисунками сохраняются подрисуночные подписи из цветной электронной версии, поэтому следует избегать указаний на цвет в подрисуночных подписях. Авторам необходимо подбирать цвета таким образом, чтобы при черно-белой печати не утратилась информативность. Цветные линии графиков желательно размечать обозначениями, цифрами или спецсимволами или делать различающиеся типы линий для каждого цвета. Цветные области на иллюстрациях желательно размечать различающимися обозначениями или спецсимволами, а не одинаковыми символами разных цветов. Если цветовое разделение областей находится примерно в одном цветовом тоне, то желательно

провести тонкую линию границы между ними. При большом количестве цветных областей в схожих цветовых тонах желательно дополнительно обозначить области символами или штриховкой. Все надписи и обозначения желательно делать не цветными, а черными или белыми, в зависимости от цвета подложки.

Подготовленные рисунки желательно распечатать и убедиться, что они хорошо выглядят в напечатанном виде. Все элементы рисунка должны быть хорошо видны на распечатке, фон должен быть чистым, надписи и цифры должны быть четкими.

Если рисунок был опубликован ранее, необходимо письменное разрешение от владельца права на его публикацию.

6. Формулы

Формулы должны быть оформлены только в MathType.

7. Дополнительные материалы

Ссылка на наличие дополнительных материалов при их наличии. Дополнительные материалы публикуются только в электронной версии журнала на сайте журнала <https://jvnd.ru/supplemental-materials/> Подробнее с правилами оформления можно ознакомиться на сайте журнала <https://jvnd.ru/index.php>. Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.