

Коннективность головного мозга в свете хемогенетического управления активностью нейронов

Н. Н. Дыгало

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, 630090 Россия

E-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 24.12.2022

Принята к печати 10.05.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.11895

РЕФЕРАТ Коннективность – согласованная активность нейронных сетей, осуществляющая функции мозга, выявляется сигналами функциональной магнитно-резонансной томографии, зависящими от содержания кислорода в крови (blood oxygen level-dependent – BOLD), снабжающей мозг. Сигнал BOLD лишь косвенно связан с лежащей в его основе активностью нейронов, поэтому открытым остается вопрос, являются ли коннективность и ее изменения только проявлениями нормальных или патологических состояний мозга, или же в какой-то мере их причинами. Создание хемогенетических рецепторов, активируемых синтетическими препаратами (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs – DREADD), которые в зависимости от типа рецептора облегчают или, наоборот, тормозят ответ нейрона на поступающие к нему физиологические стимулы, позволяет оценить коннективность мозга в свете управляемой активности нейронов. Имеющиеся данные свидетельствуют, что коннективность базируется на активности нейронов и представляет собой проявление связей областей мозга, интегрирующих сенсорные, когнитивные и моторные функции. Хемогенетическая модуляция активности разнообразных групп и типов нейронов изменяет коннективность мозга и его сложноорганизованные функции. Хемогенетика может оказаться полезной для перестройки патологических механизмов нервных и психических заболеваний. Начинаясь интеграция на основе коннектома всего пути от молекулярно-клеточных, нейрональных и синаптических процессов до высшей нервной деятельности и поведения существенно повысит фундаментальную и прикладную ценность сведений этого раздела нейронаук.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА коннективность мозга, функциональная магнитно-резонансная томография, хемогенетика, активность нейронов, поведение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ BOLD – сигналы fMRI, зависящие от содержания кислорода в крови (blood oxygen level-dependent); CaMKII – промотор, активный в пирамидных глутаматергических нейронах; CEN – центральная исполнительная сеть (Central Executive Network); CNO – клозапин-N-оксид (Clozapine N-oxide); DREADD – химерные рецепторы, активируемые исключительно синтетическими агонистами (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs); DMN – сеть пассивного режима работы головного мозга (Default Mode Network); GABA – гамма-аминомасляная кислота (Gamma-amino butyric acid); Gq – активирующий гуанинсвязывающий белок; fMRI – функциональная магнитно-резонансная томография; rs-fMRI – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя; hM3D(Gq) – активирующий хемогенетический рецептор; hM4D(Gi) – ингибирующий хемогенетический рецептор; hSyn – промотор гена синапсина человека; KORD – ингибирующий хемогенетический рецептор; LC – синее пятно (locus coeruleus); mCherry – маркерный красный флуоресцирующий белок; NE – норадреналин (norepinephrine); PFC – префронтальная кора; rAVV – рекомбинантный аденоассоциированный вирус; SN – сеть ситуативной значимости (Salience Network).

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых задач нейробиологии является выяснение связи активности нейронов мозга с высшей нервной деятельностью, включающей нормальные и патологические когнитивные

и психоэмоциональные проявления. Современные экспериментальные и клинические данные отмечают существенный вклад в механизмы функционирования мозга не только нейротрансмиссивных, нейроэндокринных, нейротрофических, иммуноло-

гических и молекулярно-генетических регуляторов [1–8], но также и взаимодействий структур мозга коннективности [9–15] – согласованной активности нейронных сетей, вовлеченных в осуществление той или иной функции мозга. Об этом свидетельствуют, например, наблюдаемые связи между активностями нейронных сетей и концентрацией внимания [16, 15], памятью [11, 17], а также многими другими поведенческими и психологическими проявлениями [18–20]. Прямое или косвенное влияние, которое одна группа нейронов оказывает на другую их группу, обозначается как эффективная коннективность.

Возросший интерес к коннективности мозга обусловлен возможностью прижизненной неинвазивной регистрации ее проявлений методом функциональной магнитно-резонансной томографии (Functional magnetic resonance imaging – fMRI). Этот метод позволяет получать сигналы, зависящие от содержания кислорода в крови (blood oxygen level-dependent – BOLD), снабжающей мозг. Считается, что локальная оксигенация крови и, следовательно, величина BOLD-сигнала в целом соответствует активности нейронов структуры. Корреляция между низкочастотными флуктуациями в BOLD-сигналах удаленных структур мозга в покое, а также при активации мозга сенсорной стимуляцией или фармакологической нагрузкой рассматривается в качестве показателя коннективности этих структур [12].

При большом числе исследований в этой области нейронаук до сих пор остается неясным, являются ли коннективность и ее нарушение одним из проявлений нормальных или патологических состояний мозга, или же в какой-то мере их причиной. Для прояснения этого вопроса необходимо отличить причинно-следственные связи между этими состояниями и коннективностью от случайных. Экспериментальные воздействия, вызывающие то или иное проявление функций мозга (поведенческие, вегетативные или иные ответы), а также сопровождающие их изменения коннективности, не достаточны для установления между ними причинности связи. Как индуцированные ответы, так и изменения коннективности могут быть независимыми проявлениями состояния, возникающего в результате воздействия. Необходимы специфические физиологические вмешательства, целенаправленно изменяющие активность нейронов и, как предполагается, коннективность, базирующуюся на этой активности. Большинство таких воздействий к людям не применимы. Поэтому для решения этой задачи резонно использовать эксперименты на животных [21].

Хемотретические методы, созданные относительно недавно [22], существенно усовершенствовали

подходы к исследованию функций мозга. Эти методы позволяют контролировать активность нужных нейронов с помощью искусственно сконструированных рецепторов, например, сопряженных с гуанин-связывающими белками или являющихся ионными каналами, управляемыми лигандами. К перспективным среди этих рецепторов относятся активируемые исключительно синтетическими препаратами дизайнерские рецепторы семейства DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs). Воздействия на такие рецепторы, в зависимости от их типа, облегчают или, наоборот, затормаживают ответ нейрона на приходящие к нему естественные физиологические стимулы, а не навязывают ему активность воздействия, внешнего для мозга и нейрона. Поэтому они дают возможность наиболее объективно взглянуть на нейронно-сетевую организацию функций головного мозга в свете управления активностью нейронов. Описание и систематизация имеющихся в настоящее время сведений по этому вопросу и стали целью данного обзора.

ДИЗАЙНЕРСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДИЗАЙНЕРСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Наиболее популярным хемотретическим подходом, используемым в исследовании регуляции разнообразных аспектов деятельности мозга экспериментальных животных нейронными сетями, является метод DREADD [22–28]. Наряду с решением задач фундаментальной науки, хемотретика потенциально может оказаться полезной для перестройки патологических механизмов нервных и психических заболеваний и их регуляции с помощью дизайнерских препаратов [29]. DREADD взаимодействуют с экзогенными синтетическими лигандами, инертными для природных рецепторов организма. Активность нейронов, экспрессирующих эти сконструированные рецепторы, может быть усилена или, напротив, ослаблена, в зависимости от использованного типа рецептора. Ниже описаны варианты DREADD и особенности их экспрессии в составе вирусных векторов или трансгенов, использованных в экспериментах, оценивающих влияние хемотретических воздействий на коннективность мозга.

Два варианта DREADD, сконструированные методами генной инженерии на основе рецептора ацетилхолина мускаринового типа человека (hM3D(Gq) и hM4D(Gi)) находят широкое применение. Для создания DREADD-hM3D(Gq), которые при взаимодействии с синтетическим лигандом клозапин-N-оксидом (CNO) повышают ответ нейрона на приходящие к нему физиологические стимулы, был использован метаботропный рецептор ацетилхо-

лина третьего типа, сопряженный с активирующим гуанинсвязывающим белком Gq. Функциональный эффект этих рецепторов связывают с повышением чувствительности нейрона к стимуляции за счет деполяризации его мембраны. DREADD-hM4D(Gi), тормозящие при взаимодействии с CNO активацию клетки, имеющей такие рецепторы, создан с использованием модифицированного метаботропного рецептора ацетилхолина четвертого типа, сопряженного с ингибирующим гуанинсвязывающим белком Gi. Считается, что hM4D(Gi) снижает возбуждение нейронов за счет гиперполяризации клетки. Наряду с ацетилхолиновыми рецепторами, для создания DREADD использовали каппа-опиоидный рецептор, сопряженный с ингибирующим гуанинсвязывающим белком Gi (KORD), снижающий активность клетки при взаимодействии со своим фармакологически инертным лигандом сальвинорин В [30]. Хомогенетическое торможение/инактивацию в экспериментальной нейроповеденческой неврологии часто называют и интерпретируют как хомогенетическое молчание (silencing).

DREADD поступают в мозг либо в составе трансгена, экспрессия которого в желаемой структуре и типе клеток достигается путем скрещивания специально созданных линий мышей [31], либо в составе вектора, как правило, на основе аденоассоциированного вируса [24–28]. Стереотаксическое введение вирусного вектора обеспечивает его локализацию в нужной структуре мозга, а промотор, управляющий экспрессией, обеспечивает присутствие DREADD в желаемом типе или типах клеток.

DREADD хорошо экспрессируются в клетках центральной нервной системы в составе вирусных векторов или в качестве трансгенов и подходят для обратимой активации или ингибирования клеток-мишеней при введении лигандов этих рецепторов системно или непосредственно в мозг. Высокий уровень экспрессии в мозге обеспечивают входящие в состав вектора неизбирательные по типу нейронов промоторы, такие, как промотор цитомегаловируса [32] или синапсина человека (hSyn) [31–36]. Использование промоторов, активных лишь в нейронах определенного типа, например, промотора CaMKII, активного в пирамидных глутаматергических нейронах [31, 37], промоторов, специфичных для ГАВАергических интернейронов, синтезирующих парвальбумин и экспрессирующих продинорфин или проэнкефалин [31], а также специфичных для серотонинергических [38], норадренергических нейронов или нейронов, отвечающих на дофамин [39–41], позволяет исследовать влияние изменения активности каждого отдельного типа или даже подтипа нейронов на коннективность в мозге.

КОННЕКТИВНОСТЬ

Функциональную коннективность определяют по уровню корреляции между значениями сигналов, зависящих от содержания кислорода в крови – BOLD, выявляемых в разных областях мозга функциональной магнитно-резонансной томографией – fMRI. Регистрируемый сигнал при отсутствии внешних стимулов относят к состоянию покоя – resting-state-fMRI. Сигналы BOLD, сопровождающие решение «задачи», составляют так называемые «ответы», например, тактильная fMRT – на стимуляцию конечностей [42]. На основе этих сигналов строятся пространственные карты [43], отражающие внутреннюю функционально-сетевую организацию мозга.

Каждая сеть состоит из групп нейронов, локализованных в разных структурах мозга, но координированно изменяющих свою активность. Например, сеть пассивного режима работы головного мозга (Default Mode Network – DMN) обеспечивает в здоровом мозге независимое от внешних стимулов мышление и саморефлексию. Подавление ее активности улучшает выполнение задач, требующих концентрации внимания [9]. Ядро DMN составляют задняя медиальная и теменная кора головного мозга, а также отдельные височные и лобные модули [44]. Сеть определения значимости (Salience Network – SN) концентрирует внимание на важных событиях, воспринимает и реагирует на сигналы, связанные с сохранением гомеостаза [45]. Основные структуры SN – передняя часть островка (anterior insula), передняя поясная кора (anterior cingulate cortex) и вентральное полосатое тело (ventral striatum). Центральная исполнительная сеть (Central Executive Network – CEN) оперирует информацией рабочей памяти и отвечает за принятие решений в ходе целенаправленного поведения. Ее центрами являются дорсолатеральная префронтальная кора и латеральная задняя теменная кора. Эти и другие крупномасштабные сети, выявленные впервые у людей [46], обнаруживают заметную гомологию с подобными сетями обезьян и грызунов [47, 48].

Активности сетей функциональной коннективности, определенные с помощью rs-fMRI, хорошо согласуются с когнитивными способностями и поведением [49], а также с изменениями уровня возбуждения мозга [10, 50]. Практически важно, что сигналы rs-fMRI пациентов с психическими [13, 20, 51, 52] или нейродегенеративными [53] заболеваниями четко отличаются от функциональной коннективности в мозге здоровых людей. И хотя это позволяет использовать rs-fMRI при диагностике патологий [54], результаты, касающиеся таких различий, часто

сложно интерпретировать, поскольку сигнал BOLD лишь слабо и косвенно связан с лежащей в его основе активностью нейронов.

В связи с этим разрабатываются подходы к выявлению возможной связи между региональной функциональной связностью и прямыми индикаторами активации нейронов, высвобождением нейротрансмиттеров или метаболизма в клетках мозга. Для этого необходимо индуцировать изменения активности нейронов и при этом регистрировать сигналы rs-fMRI или позитронно-эмиссионной томографии. Последний метод используется существенно реже, чем rs-fMRI, поскольку сопряжен с использованием позитрон-излучающих радиоизотопов, например, ^{18}F -фтордезоксиглюкозы [55]. Применимый для человека метод транскраниальной магнитной стимуляции действительно влияет на связность DMN [56]. Однако изменения активности нейронов, выходящие за пределы ее нормальных паттернов, нарушают структуру и функционирование сети. Поэтому для оценки влияния активности нейронов на связность в мозге подходит лишь ее модуляция в пределах естественного диапазона [57]. Этому условию среди разнообразных способов изменения активности нейронов (фармакологических, электрофизиологических, с помощью воздействий магнитным полем, а также оптогенетических) в наибольшей мере удовлетворяет хемогенетический подход. Этот метод главным образом облегчает или, наоборот, затормаживает ответ нейрона на приходящие к нему естественные физиологические стимулы. Некоторым вариантам таких методов авторы дали специальные названия. Например, метод, включающий технологию DREADD и визуализацию ^{18}F -фтордезоксиглюкозы с помощью позитронно-эмиссионной томографии, назван (DREAMM) (DREADD-Assisted Metabolic Mapping – метаболическое картирование с помощью DREADD) [55]. Объединение технологии DREADD с rs-fMRI для изучения изменений спонтанной активности нейронов названо chemo-fMRI – хемо-fMRT [38].

Следует отметить, что активация узловых нейронов сети распространяется даже по ее удаленным участкам. Так, например, хемогенетическая стимуляция нейронов, экспрессирующих рецептор D1 дофамина, в дорсальном полосатом теле лишь одного полушария, активирует электрофизиологические ответы медиального таламуса, прилежащего ядра и коры обоих полушарий мыши [41]. Подавление нейронной активности в узловых участках сети также может иметь волновой характер распространения, выходящий за рамки связей с узлом, и захватывать другие нейронные сети мозга [35].

Большинство накопленных к настоящему времени экспериментальных данных, которые будут рассмотрены ниже, свидетельствуют об изменении связности при хемогенетической модуляции активности разнообразных групп и типов нейронов головного мозга.

ВОЗДЕЙСТВИЯ, НЕИЗБИРАТЕЛЬНЫЕ ПО ТИПУ НЕЙРОНОВ

К настоящему времени ряд лабораторий использует неизбирательную по типу нейронов хемогенетическую модуляцию их активности совместно с fMRI [34–39, 58] для исследования ответов связности нейронных сетей мозга лабораторных животных.

Мозг млекопитающих является сложной системой, и изменение активности нейронов даже одной области может иметь широкомасштабные последствия для многих функций. Например, у макаков хемогенетическая инактивация нейронов всех типов, экспрессирующих под промотором hSyn DREADD – hM4D, угнетающего активность нейронов в миндале, подкорковой области с широкими связями в коре, нарушила амигдало-корковую fMRI связность и распределение кортико-кортикальных взаимосвязей между функциональными сетями мозга [33]. Большое количество DREADD-трансфицированных клеток в миндале ассоциировалось с более существенным нарушением функциональной связности между этой структурой и моносинаптически связанными, а также и не связанными с нею прямыми областями мозга. Коммуникационные контакты через моносинаптические и полисинаптические пути в совокупности объясняли значительную часть корреляционной структуры эндогенной активности мозга и многие ее изменения, возникающие в результате снижения активности миндалины. Такие результаты указывают на структурную основу нейронной активности и вероятную связь невропатологии с удаленными от презумптивного очага ее возникновения нейрофизиологическими изменениями [33].

Сеть пассивного режима работы головного мозга DMN является основной сетью мозга млекопитающих. Однако функциональная роль узлов этой сети и то, как ее организация связана с поведением, которое она контролирует, все еще неясны. Для получения информации по этим вопросам применяли хемогенетическую инактивацию ключевого узла DMN – дорсальной передней поясной коры (dorsal Anterior Cingulate Cortex) в сочетании с функциональной магнитно-резонансной томографией в состоянии покоя (rs-fMRI) и поведенче-

ским тестированием бодрствующих крыс [34]. Этот метод авторы назвали «chemo-rsfMRI-behavior approach» – химио-fMRT-покоя – поведенческий подход. Подавление активности дорсальной передней поясной коры с использованием DREADD-hM4Di, экспрессированного под промотором hSyn, значительно снизило активность нейронов пре-лимбической и дорсальной коры средней поясной извилины и индуцировало разнонаправленные изменения коннективности между узлами DMN. Изменения коннективности коррелировали с поведением животных – проявлениями беспокойства и двигательной активности в домашней клетке. Результаты свидетельствуют, что активность DMN у грызунов, как и у людей, скоординирована с поведенческими проявлениями [34].

Хемотретическая активация мезолимбических или мезокортикальных путей – проекций от вентральной области покрышки (Ventral Tegmental Area) к прилежащему ядру (Nucleus Accumbens) или медиальной префронтальной коре (medial Prefrontal Cortex), соответственно, индуцировала ответы, регистрируемые по уровню оксигенации крови BOLD, не только в областях, экспрессирующих DREADD, но также и в нейронных сетях, отдаленных от мест введения хемотретических векторов, в которых DREADD не экспрессировались [36]. Нейрохимическая природа этих путей, очевидно, гетерогенна, поскольку для экспрессии DREADD-hM3D(Gq) был использован неизбирательный по типу нейронов промотор-hSyn, а проекции из вентральной области покрышки в прилежащее ядро, например, высвобождают дофамин, глутамат, GABA, мозговой нейротрофический фактор и другие сигнальные молекулы [59]. Время активации мозга соответствовало проявлению поведенческого ответа – двигательной гиперактивности животных с хемотретически активированным мезолимбическим путем. Такая активация специфически увеличивала активность нейронов, тогда как функциональная коннективность, оцениваемая с помощью fMRI в состоянии покоя, оставалась стабильной. Положительные и отрицательные ответы BOLD четко отражали одновременную активацию вентрального паллидума и деактивацию сетчатой части черной субстанции, соответственно, демонстрируя скоординированные противоположно направленные изменения активности разных участков нейронной сети после стимуляции специфических проекционных нейронов среднего мозга [36]. Следует отметить, что, в отличие от Roelofs с коллегами [36], отметивших стабильность функциональной коннективности при хемотретической активации подкорковых путей, авторы всех остальных

рассмотренных в данном обзоре статей наблюдали изменения функциональной коннективности после хемотретической модуляции активности нейронов разных типов, локализованных во многих структурах головного мозга.

Острое хемотретическое ингибирование нейронов PFC с помощью DREADD-hM4D(Gi) под не-селективным к типу нейронов промотором hSyn увеличивало fMRI-коннективность между этой областью и ее прямыми таламо-кортикальными мишенями. Торможение PFC усиливало мощность низкочастотных осцилляций путем снижения разрядной активности нейронов, не связанной по фазе с медленными ритмами, что приводило к увеличению когерентности медленных и δ -диапазонов ритмов электроэнцефалограммы между областями, демонстрирующими сверхконнективность fMRI. Очевидно, что инактивация коры может увеличивать коннективность fMRI через усиление медленных колебательных процессов [31].

Одновременная хемотретическая реактивация набора многих ансамблей нейронов, вовлеченных в формирование памятного следа (энграммы) об угрожающих условиях и маркированных в этих условиях повышенной экспрессией гена раннего ответа *c-fos*, функционально связанных, в частности, с нейронами гиппокампа или миндалина, более эффективно реализовала на уровне поведения энграмму, чем реактивация лишь одного ансамбля, и воспроизводила более полно страх, вызываемый угрожающей обстановкой. Эти результаты показывают, что коннективность удаленных структур является естественным компонентом реализации сложноорганизованных функций мозга [60].

Хемотретическое блокирование коннективности орбитофронтальной коры и ростромедиальной части хвостатого ядра (rostromedial caudate nucleus) макак-резусов путем контралатеральной экспрессии в этих структурах мозга тормозного DREADD hM4Di нарушало адекватное определение ценности пищевого вознаграждения [32]. В этих экспериментах экспрессию DREADD обеспечивал цитомегаловирусный промотор, и нарушение коннективности нельзя отнести на счет снижения активности нейронов какого-либо определенного типа или клеток глии [61]. Тем не менее, ясно, что коннективность орбитофронтальной коры и ростромедиальной части хвостатого ядра, вероятно, имеет решающее значение для формирования мотивированного поведения на базе интеграции внешних стимулов с внутренним побуждением обезьян [32].

Не только неизбирательная по типу нейронов модуляция их активности, но и изменения активности нейронов какого-либо определенного типа

также влияли на коннективность и, по-видимому, на зависящие от нее проявления высшей нервной деятельности.

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ

Хемотропическая тоническая активация норадренергических NE-нейронов синего пятна LC в области моста головного мозга мышей снижала его кровоснабжение и поглощение глюкозы этими нейронами, а также увеличивала синхронную низкочастотную активность fMRI в сети пассивного режима работы DMN в лобной коре, существенно удаленной от LC. Активация LC-NE индуцировала высвобождение NE, усиливала кальциевые сигналы нейронов и снижала кровоснабжение в передней поясной коре. Стимуляция LC-NE также усиливала функциональную коннективность в лобном отделе DMN и, очевидно, способствовала проявлению поведения, связанного с этой сетью мозга [40]. Активация LC у людей ассоциируется со сдвигом коннективности в сетях мозга в пользу обработки наиболее значимой информации [62]. Возможную причинно-следственную связь в рамках этой ассоциации анализировали на мышах путем совмещения хемотропической активации LC с fMRT в состоянии покоя [39]. Такой подход назван «хемо-коннектомика» («chemo-connectomics»). Обнаружено, что активация LC быстро прерывает текущее поведение и значительно увеличивает коннективность в масштабах всего мозга, с наиболее глубокими эффектами в сети ситуативной значимости SN, а также и в сети миндалины. Изменения функциональной коннективности коррелировали с уровнями транскриптов альфа-1- и бета-1-адренергических рецепторов в головном мозге, а коннективность функциональной сети коррелировала с обменом норадреналина в структурах мозга. Вероятно, эти изменения коннективности в крупномасштабных сетях мозга могут оказывать влияние на оптимизацию нейрональной обработки информации, значимой для повышения бдительности и обнаружения угроз [39].

Хемотропическая активация нейронов, экспрессирующих рецепторы D1 дофамина в левом дорсальном отделе полосатого тела мыши, увеличивала фракционную амплитуду низкочастотных колебаний (fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations – fALFF) в медиальном таламусе, прилежащем ядре и коре обоих полушарий. Кроме того, локальные полевые потенциалы в гамма-диапазоне были увеличены как в стимулированном стриатуме, так и в коре обоих полушарий [41].

Нейроны, продуцирующие серотонин, обильно иннервируют области мозга через протяженные

проекции [63]. Использование chemo-fMRI для выявления возможного влияния серотонинергической нейротрансмиссии на региональную и глобальную функциональную активность позволило обнаружить, что эндогенная стимуляция нейронов, продуцирующих серотонин, не влияла на глобальную активность мозга, но приводила к региональной активации ряда первичных областей-мишеней, охватывающих кортико-гиппокампальные и вентральные области стриатума. В то же время фармакологическое повышение уровня серотонина приводило к широко распространяемой в мозге fMRT-деактивации, вероятно, отражая смешанный вклад центральных и периваскулярных констрикторных эффектов. Эти результаты идентифицируют основные функциональные мишени эндогенной серотонинергической стимуляции и свидетельствуют о возможной причинно-следственной связи между активацией серотонинергических нейронов и регионарными сигналами fMRT [38].

МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ И ИНТЕРНЕЙРОНОВ

Хемотропическая стимуляция нейронов ядра ложа конечной полоски (Bed Nucleus of the Stria Terminalis), экспрессирующих везикулярный транспортер гамма-аминомасляной кислоты (vesicular γ -aminobutyric acid (GABA) transporter), с помощью DREADD-hM3Dq способствовала проявлению тревожно-подобного поведения, а также вызывала длительную депрессию глутаматергической нейротрансмиссии, указывающую на изменения в синаптической пластичности. Метаболическое картирование активности всего мозга после этого воздействия выявило повышенную активность структур вентрального среднего мозга, включая вентральную область покрышки, а также структур заднего мозга, таких, как синее пятно LC и парабрахияльное ядро (parabrachial nucleus). Активность этих ядер мозга ассоциирована с тревожно-подобным поведением. Использование микрофлюидного профилирования рецепторной системы отдельных нейронов ядра ложа конечной полоски, экспрессирующих везикулярный транспортер гамма-аминомасляной кислоты, выявило, что стимуляция сопряженного с Gq-белком серотонинового рецептора типа 2c ответственна за тревожно-подобное поведение [64].

Метод, включающий технологию DREADD и визуализацию ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (FDG) с помощью микропозитронно-эмиссионной томографии, названный DREAMM (DREADD-assisted metabolic mapping), позволил создать метаболические карты целого мозга в условиях свободного поведения

животных [65]. Этим методом обнаружена ассоциация различных кортиколимбических сетей со специфическими поведенческими проявлениями при торможении активности экспрессирующих продинорфин или проэнкефалин ГАВАергических тормозных средних шипиковых нейронов (medium spiny neurons) оболочки прилежащего ядра (Nucleus Accumbens Shell) [65], вовлекаемых в нейropsychиатрические расстройства.

Снижение у мышей активности глутаматергических нейронов правой передней поясной области коры (Anterior Cingulate Cortex) с помощью ингибирующего каппа-опиоидного рецептора DREADD (KORD), экспрессированного под промотором CaMKII, вызывало в этом отделе мозга ослабление зависящего от уровня оксигенации крови BOLD-сигнала fMRI и его усиление в связанных с передней поясной областью коры регионах мозга обоих полушарий. Изменения активности нейронов наблюдались в функциональных сетях, включая связи с сенсорной корой, таламусом, базолатеральной миндалиной и вентральным паллидумом (globus pallidus s. pallidum) – областями, участвующими в процессах внимания, рабочей памяти, страха и вознаграждения соответственно. Эти модуляции активности нейронов сопровождалась снижением внутри- и межполушарной функциональной связности [58].

Хемогенетическое возбуждение главных глутаматергических пирамидных нейронов, экспрессирующих активирующей DREADD-hM3D(Gq) под CaMKII-промотором, или ингибирование ГАВАергических интернейронов, синтезирующих парвальбумин, в префронтальной коре ослабляли ее связи с кортикальными проекциями DMN. Оба воздействия повышали локальную скорость возбуждения и сдвигали мощности локального полевого потенциала (Local Field Potential – LFP) в сторону более высоких частот, эффективно обращая электрофизиологические эффекты, вызываемые ингибирующим DREADD-hM4D(Gi), экспрессированным в коре под неселективным к типу нейронов промотором hSyn. Стимуляция пирамидных нейронов подавляла активность медленного и дельта-диапазона LFP более эффективно, чем воздействие на интернейроны. Предполагается, что наблюдаемая в таких опытах функциональная сверхсвязность может быть обусловлена как повышенным соотношением возбуждения и торможения в префронтальной коре, так и неспецифическим функциональным снижением активности ГАВАергических нейронов [31].

Хемогенетическая активация глутаматергических нейронов паравентрикулярного ядра (Paraventricular Hypothalamic Nucleus) гипоталамуса, экспрессирующих вектор rAVV-CaMKII α -

hM3Dq-mCherry, увеличивала выявляемые методом хемо-fMRT сигналы BOLD и функциональную связность между паравентрикулярным и обонятельным ядрами, поясной корой, паравентрикулярным ядром таламуса, периакведуктальным серым веществом (Periaqueductal Gray Nucleus) и гиппокампом после введения крысам CNO [66].

АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ МОДУЛИРУЮТ ПОВЕДЕНИЕ ЧЕРЕЗ КОННЕКТИВНОСТЬ

Результаты недавних экспериментов, подобных описанным выше, позволяют рассматривать специфические изменения связности, вызываемые хемогенетическими воздействиями, не только как сопутствующие признаки нарушения тех или иных проявлений высшей нервной деятельности, но и в качестве вероятной причины этих нарушений. Так, обнаружена ассоциация различных кортиколимбических сетей со специфическими поведенческими проявлениями при угнетении активности ГАВАергических тормозных средних шипиковых нейронов. Если эти нейроны экспрессировали продинорфин, то усиливалось левовращательное поведение, а если проэнкефалин, то правовращательное поведение. Угнетение активности этих нейронов в состоянии бодрствования или под наркозом приводило к изменению активности разных нейронных сетей [65]. Хемогенетическая инактивация взаимодействия между орбитофронтальной и обонятельной корой с помощью hM4Di-DREADD снижала способность обезьян различать в поведенческом тесте ожидаемые размеры вознаграждения [67]. Хемогенетические нарушения связности орбитофронтальной коры и ростромедиальной части хвостатого ядра изменяли формирование мотивированного поведения на базе интеграции внешних стимулов с внутренним побуждением обезьян [32]. Подавление активности дорсальной передней поясной коры с использованием DREADD-hM4D(Gi), экспрессированного под промотором hSyn, значительно снижало активность нейронов прелимбической и дорсальной коры средней поясной извилины и индуцировало разнонаправленные изменения связности между узлами DMN. Эти изменения коррелировали с поведением животных – проявлениями беспокойства и двигательной активности в домашней клетке. Очевидно, активность DMN у грызунов, как и у людей, скоординирована с поведенческими проявлениями [34]. Хемогенетическая активация LC-NE индуцировала высвобождение NE, усиливала кальциевые сигналы нейронов и снижала кровоснабжение в передней поясной коре. Активация LC-NE также усиливала функциональную связность в лобном отделе DMN и, соот-

ветственно, способствовала проявлению поведения, связанного с этой сетью мозга [40].

Контралатеральная, как и билатеральная, но не ипсилатеральная хомогенетическая инактивация преимущественно глутаматергических нейронов двух структур (дорсального гиппокампа и PFC), нарушала обучение крыс в W-образном лабиринте. Эти результаты свидетельствуют, что коннективность дорсального гиппокампа и PFC играет ключевую роль в пространственном обучении и памяти [68]. Совместное применение хомогенетического подавления активности первичной соматосенсорной коры с тактильной fMRT выявило взаимосвязи активности нейронов, коннективности и поведения макака. Фокальное хомогенетическое ингибирование функционально идентифицированной области руки соматосенсорной коры нарушило хватательное поведение. Это же ингибирование ослабляло также сигнал fMRT, вызванный стимуляцией рук, как в локальном месте ингибирования, так и в анатомически и/или функционально связанной нижестоящей сети, лежащей в основе индуцированного нарушения хватательного поведения. Более того, ингибирование области рук неожиданно растормаживало репрезентацию ног с сопутствующей поведенческой гиперсенсibilизацией [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коннективность – проявление естественных связей областей мозга, которые избирательно интегрируют сенсорные, когнитивные и моторные активации. Эти связи имеют корни в эволюции мозга [69], а их индивидуальные особенности закладываются в онтогенезе [70]. В формирование индивидуальных особенностей коннектома существенный вклад вносит генетический компонент. Большинство из 19 различных нейропсихиатрических и идиопатических психических состояний, исследованных у более чем 30000 человек, имели характерные для состояния коннектомные профили, коррелирующие с геномными и транскриптомными особенностями этих состояний [71]. Гены играют важную роль в формировании функционально значимых, метаболически затратных взаимодействий между узловыми участками коннектомов. Эти участки имеют похожие паттерны транскрипционной активности, связанные с их сходными метаболическими и цитоархитектоническими особенностями. Гены, участвующие в формировании и поддержании синапсов и аксонов, важны для установления связей между областями мозга, а особенности транскриптомов узловых центров нейронных сетей обусловлены метаболическими потребностями этих центров [72, 73]. Следует отметить, что при активации DREADD изменяется

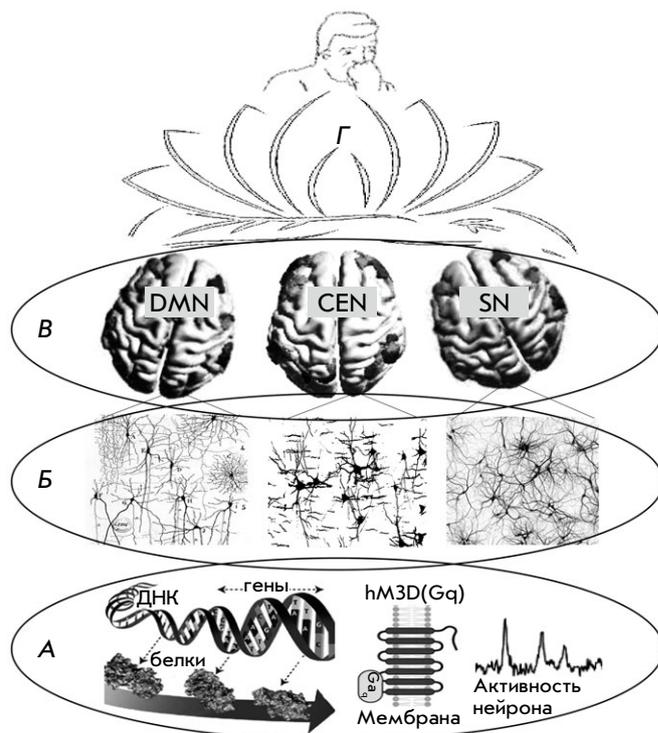


Рис. 1. Схема многоуровневой организации функций головного мозга млекопитающих. А – молекулярно-клеточные процессы, включающие гены, белки, мембрану клетки со встроенными в нее белками (в качестве одного из мембранных белков представлена схема хомогенетического рецептора активирующего типа hM3D(Gq)), а также электрофизиологическая активность нейрона. Б – нейронно-сетевые процессы, являющиеся основой структурно-функциональной организации мозга, осуществляют ансамбли взаимосвязанных контактами нейронов. В – процессы в крупномасштабных сетях головного мозга, каждая из которых формировалась в ходе эволюции на основе нейронных ансамблей, схемы которых представлены в части (Б), для преимущественного выполнения каждой из них определенных адаптивных функций. На схемах апикальной поверхности мозга человека представлены три крупномасштабные сети: сеть пассивного режима работы головного мозга (Default Mode Network, DMN), центральная исполнительная сеть (Central Executive Network, CEN) и сеть ситуативной значимости (Salience Network, SN). Наиболее важные участки каждой из сетей затемнены. По-видимому, взаимодействия DMN, CEN, SN, а также ряда других крупномасштабных сетей головного мозга обеспечивают когнитивные и поведенческие проявления у человека (Г)

экспрессия генов. Так, хомогенетическая активация глутаматергических нейронов верхних бугорков четверохолмия значительно изменяла транскриптом этой структуры в сторону преобладания нейротрофических процессов [74]. Тринадцать дефек-

тов развития нервной системы, неврологических и психических расстройств, предикторами которых являются молекулярно-генетические и биохимические нарушения, ассоциировались со структурно-анатомическими паттернами корковых аномалий, затрагивающих основную сетевую архитектуру мозга, что указывает на вероятное взаимное усиление негативных вкладов локальных молекулярных и глобальных коннектомных механизмов в патологию [75].

Во многих исследованиях и обзорах обсуждалась вариабельность паттернов экспрессии генов в мозге в одних и тех же психоэмоциональных состояниях, вплоть до практически полного несовпадения у разных линий мышей [76]. Поэтому одним из путей прояснения структуры и функции механизмов таких состояний может быть опора на более близкие к психоэмоциональной регуляции параметры мозга, такие, как коннективность, основанная, в том

числе, и на экспрессии генов [8]. Имеющиеся в настоящее время результаты, включая и рассмотренные в данном обзоре, дают для этого достаточные основания.

Вместе с тем, выявление биологического смысла, заключенного в коннектоме, требует не только данных его регистрации, но и результатов смежных наук, таких, как, анатомия, физиология, молекулярная генетика, анализ поведения. Необходимы сведения о внутриклеточных процессах и свойствах клеток, пластичности синапсов, об эффектах нейромодуляторов на клетки и синапсы. Такие данные позволяют интегрировать на основе коннектома весь путь от молекулярно-клеточных, нейрональных и синаптических процессов до высшей нервной деятельности и поведения (*рис. 1*). ●

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-015-00129) и FWNR-2022-0023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McEwen B.S. // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. № 3. P. 873–904.
- McEwen B.S., Bowles N.P., Gray J.D., Hill M.N., Hunter R.G., Karatsoreos I.N., Nasca C. // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 10. P. 1353–1363.
- Dygalo N.N., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Yudina A.M., Ovchinnikova E.S. // *Pharmacol Biochem. Behav.* 2006. № 85. № 1. P. 220–227.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Sournina N.Y., Dygalo N.N. // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. № 2. P. 726–731.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. // *Neuroscience.* 2004. V. 129. № 3. P. 521–528.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Bulygina V.V., Dygalo N.N. // *Behav. Brain. Res.* 2010. V. 213. № 2. P. 218–224.
- Shishkina G.T., Dygalo N.N. // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlova.* 2010. V. 60. № 2. P. 138–152.
- Dygalo N.N., Kalinina T.S., Shishkina G.T. // *Stress.* 2020. V. 23. № 6. P. 700–707.
- Whitfield-Gabrieli S., Ford J.M. // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012. V. 8. P. 49–76.
- Allen E.A., Damaraju E., Plis S.M., Erhardt E.B., Eichele T., Calhoun V.D. // *Cereb. Cortex.* 2014. V. 24. № 3. P. 663–676.
- Avery E.W., Yoo K., Rosenberg M.D., Greene A.S., Gao S., Na D.L., Scheinost D., Constable T.R., Chun M.M. // *J. Cogn. Neurosci.* 2020. V. 32. № 2. P. 241–255.
- Friston K.J. // *Brain Connect.* 2011. V. 1. № 1. P. 13–36.
- Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. // *Neuron.* 2019. V. 102. № 1. P. 75–90.
- Dygalo N.N., Shishkina G.T. // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlova.* 2020. V. 70. № 1. P. 3–11.
- Rosenberg M.D., Scheinost D., Greene A.S., Avery E.W., Kwon Y.H., Finn E.S., Ramani R., Qiu M., Constable R.T., Chun M.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 7. P. 3797–3807.
- Kucyi A., Daitch A., Raccach O., Zhao B., Zhang C., Esterman M., Zeineh M., Halpern C.H., Zhang K., Zhang J., Parvizi J. // *Nat. Commun.* 2020. V. № 11. P. 325.
- Yamashita M., Yoshihara Y., Hashimoto R., Yahata N., Ichikawa N., Sakai Y., Yamada T., Matsukawa N., Okada G., Tanaka S.C., et al. // *Elife.* 2018. V. 10. № 7. P. e38844.
- Woodward N.D., Cascio C.J. // *JAMA Psychiatry.* 2015. V. 72. № 8. P. 743–744.
- Yan C.G., Chen X., Li L., Castellanos F.X., Bai T.J., Bo Q.J., Cao J., Chen G.M., Chen N.X., Chen W., Cheng C., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 18. P. 9078–9083.
- Li S., Hu N., Zhang W., Tao B., Dai J., Gong Y., Tan Y., Cai D., Lui S. // *Front. Psychiatry.* 2019. № 10. P. 482.
- Pais-Roldán P., Mateo C., Pan W.J., Acland B., Kleinfeld D., Snyder L.H., Yu X., Keilholz S. // *Neuroimage.* 2021. № 245. P. 118630.
- Armbruster B.N., Li X., Pausch M.H., Herlitze S., Roth B.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 12. P. 5163–5168.
- Atasoy D., Sternson S.M. // *Physiol. Rev.* 2018. V. 98. № 1. P. 391–418.
- Roth B.L. // *Neuron.* 2016. V. 89. № 4. P. 683–694.
- Dygalo N.N. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2020. V. 50. № 8. P. 1051–1056.
- Dygalo N.N., Lanshakov D.A., Komysheva N.P., Drozd U.S., Shaburova E.V., Sukhareva E.V., Shishkina G.T. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020. V. 490. № 1. P. 16–18.
- Kolesov D.V., Sokolinskaya E.L., Lukyanov K.A., Bogdanov A.M. // *Acta Naturae.* 2021. V. 13. № 4. P. 17–32.
- Swanson J.L., Chin P.S., Romero J.M., Srivastava S., Ortiz-Guzman J., Hunt P.J., Arenkiel B.R. // *Front. Neural Circuits.* 2022. V. 16. P. 886302.
- Ozawa A., Arakawa H. // *Behav. Brain Res.* 2021. V. 406. P. 113234.
- Vardy E., Robinson J.E., Li C., Olsen R.H.J., DiBerto J.F., Giguere P.M., Sassano F.M., Huang X.P., Zhu H., Urban D.J., et al. // *Neuron.* 2015. V. 86. № 1. P. 936–946.
- Rocchi F., Canella C., Noei S., Gutierrez-Barragan D., Colletta L., Galbusera A., Stuefer A., Vassanelli S., Pasqualetti M., Iurilli G., et al. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 1056.
- Oyama K., Hori Y., Mimura K., Nagai Y., Eldridge M.A.G., Saunders R.C., Miyakawa N., Hirabayashi T., Hori Y., Inoue K.I., et al. // *J. Neurosci.* 2022. V. 42. № 32. P. 6267–6275.
- Grayson D.S., Bliss-Moreau E., Machado C.J., Bennett J.,

- Shen K., Grant K.A., Fair D.A., Amaral D.G. // *Neuron*. 2016. V. 91. № 2. P. 453–466.
34. Tu W., Ma Z., Ma Y., Dopfel D., Zhang N. // *Cereb. Cortex*. 2021. V. 31. № 1. P. 312–323.
35. Tu W., Ma Z., Zhang N. // *Neuroimage*. 2021. V. 237. P. 118219.
36. Roelofs T.J.M., Verharen J.P.H., van Tilborg G.A.F., Boekhoudt L., van der Toorn A., de Jong J.W., Luijendijk M.C.M., Otte W.M., Adan R.A.H., Dijkhuizen R.M. // *Neuroimage*. 2017. V. 156. P. 109–118.
37. Peeters L.M., van den Berg M., Hinz R., Majumdar G., Pintelon I., Keliris G.A. // *Science*. 2020. V. 9. P. 101455.
38. Giorgi A., Migliarini S., Galbusera A., Maddaloni G., Mereu M., Margiani G., Gritti M., Landi S., Trovato F., Bertozzi S.M., Armirotti A., et al. // *Cell Rep*. 2017. V. 21. № 4. P. 910–918.
39. Zerbi V., Floriou-Servou A., Markicevic M., Vermeiren Y., Sturman O., Privitera M., von Ziegler L., Ferrari K.D., Weber B., De Deyn P.P., et al. // *Neuron*. 2019. V. 103. № 4. P. 702–718.
40. Oyarzabal E.A., Hsu L.M., Das M., Chao T.H., Zhou J., Song S., Zhang W., Smith K.G., Sciolino N.R., Evsyukova I.Y., et al. // *Sci. Adv*. 2022. V. 8. № 17. P. eabm9898.
41. Nakamura Y., Nakamura Y., Pelosi A., Djemai B., Debacker C., Hervé D., Girault J.A., Tsurugizawa T. // *Neuroimage*. 2020. V. 220. P. 117079.
42. Hirabayashi T., Nagai Y., Hori Y., Inoue K.I., Aoki I., Takada M., Sahara T., Higuchi M., Minamimoto T. // *Neuron*. 2021. V. 109. № 20. P. 3312–3322.
43. Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S. // *Magn. Reson. Med*. 1995. V. 34. P. 537–541.
44. Raichle M.E. // *Annu. Rev. Neurosci*. 2015. V. 8. № 38. P. 433–447.
45. Seeley W.W.J. // *Neurosci*. 2019. V. 39. № 50. P. 878–882.
46. Power J.D., Cohen A.L., Nelson S.M., Wig G.S., Barnes K.A., Church J.A., Vogel A.C., Laumann T.O., Miezin F.M., Schlaggar B.L., et al. // *Neuron*. 2011. V. 72. № 4. P. 665–678.
47. Grandjean J., Canella C., Anckaerts C., Ayranci G., Bougacha S., Bienert T., Buehlmann D., Coletta L., Gallino D., Gass N., et al. // *Neuroimage*. 2020. V. 205. P. 116278.
48. Xu N., LaGrow T.J., Anumba N., Lee A., Zhang X., Yousefi B., Bassil Y., Clavijo G.P., Khalilzad Sharghi V., et al. // *Front. Neurosci*. 2022. V. 16. P. 816331.
49. Smith S.M., Nichols T.E., Vidaurre D., Winkler A.M., Behrens T.E., Glasser M.F., Ugurbil K., Barch D.M., van Essen D.C., Miller K.L. // *Nat. Neurosci*. 2015. V. 18. № 11. P. 1565–1567.
50. Tagliazucchi E., Laufs H. // *Neuron*. 2014. V. 82. № 3. P. 695–708.
51. Zhang L., Wu H., Xu J., Shang J. // *Front. Neurosci*. 2018. V. 12. P. 692.
52. Yang H., Zhang H., Meng C., Wohlschläger A., Brandl F., Di X., Wang S., Tian L., Biswal B. // *Hum. Brain Map*. 2022. V. 43. № 12. P. 3792–3808.
53. Sorg C., Riedel V., Mühlau M., Calhoun V.D., Eichele T., Läer L., Drzezga, Förstl H., Kurz A., Zimmer C., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 47. P. 18760–18765.
54. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2013. V. 34. № 10. P. 1866–1872.
55. Michaelides M., Hurd Y.L. // *Neuropsychopharmacology*. 2015. V. 40. № 1. P. 239–240.
56. Liston C., Chen A.C., Zebley B.D., Drysdale A.T., Gordon R., Leuchter B., Voss H.U., Casey B.J., Etkin A., Dubin M.J. // *Biol. Psychiatry*. 2014. V. 76. № 7. P. 517–526.
57. Jazayeri M., Afraz A. // *Neuron*. 2017. V. 93. № 5. P. 1003–1014.
58. Peeters L.M., Hinz R., Detrez J.R., Missault S., De Vos W.H., Verhoye M., van der Linden A., Keliris G.A. // *Neuroimage*. 2020. V. 220. P. 117088.
59. Morales M., Margolis E.B. // *Nat. Rev. Neurosci*. 2017. V. 18. P. 73–85.
60. Roy D.S., Park Y.G., Kim M.E., Zhang Y., Ogawa S.K., DiNapoli N., Gu X., Cho J.H., Choi H., Kametsky L., et al. // *Nat. Commun*. 2022. V. 13. P. 1799.
61. Betley J.N., Sternson S.M. // *Hum. Gene. Ther*. 2011. V. 22. № 6. P. 669–677.
62. Hermans E.J., Henckens M.J., Joëls M., Fernández G. // *Trends Neurosci*. 2014. V. 37. № 6. P. 304–314.
63. Awasthi J.R., Tamada K., Overton E.T.N., Takumi T. // *J. Comp. Neurol*. 2021. V. 529. № 7. P. 1391–1429.
64. Mazzone C.M., Pati D., Michaelides M., DiBerto J., Fox J.H., Tipton G., Anderson C., Duffy K., McKlveen J.M., Hardaway J.A., et al. // *Mol. Psychiatry*. 2018. V. 23. № 1. P. 143–153.
65. Michaelides M., Anderson S.A., Ananth M., Smirnov D., Thanos P.K., Neumaier J.F., Wang G.J., Volkow N.D., Hurd Y.L. // *J. Clin. Invest*. 2013. V. 123. № 12. P. 5342–5350.
66. Liu Y., Rao B., Li S., Zheng N., Wang J., Bi L., Xu H. // *Front. Pharmacol*. 2022. V. 13. P. 814623.
67. Eldridge M.A., Lerchner W., Saunders R.C., Kaneko H., Krausz K.W., Gonzalez F.J., Ji B., Higuchi M., Minamimoto T., Richmond B.J. // *Nat. Neurosci*. 2016. V. 19. № 1. P. 37–39.
68. Maharjan D.M., Dai Y.Y., Glantz E.H., Jadhav S.P. // *Neurobiol. Learn. Mem*. 2018. V. 155. P. 351–360.
69. Thiebaut de Schotten M., Forkel S.J. // *Science*. 2022. V. 378. № 6619. P. 505–510.
70. Bragg-Gonzalo L., De León Reyes N.S., Nieto M. // *Semin. Cell. Dev. Biol*. 2021. V. 118. P. 24–34.
71. Moreau C.A., Kumar K., Harvey A., Huguet G., Urchs S., Schultz L.M., Sharmarke H., Jizi K., Martin C.O., Younis N., et al. // *Brain*. 2022. awac315.
72. Arnatkevičiūtė A., Fulcher B.D., Fornito A. // *Front. Neural Circuits*. 2019. V. 13. P. 47.
73. Arnatkevičiūtė A., Fulcher B.D., Oldham S., Tiego J., Paquola C., Gerring Z., Aquino K., Hawi Z., Johnson B., Ball G., et al. // *Nat. Commun*. 2021. V. 12. P. 4237.
74. Claes M., Geeraerts E., Plaisance S., Mentens S., Van den Haute C., De Groef L., Arckens L., Moons L. // *Cells*. 2022. V. 11. № 11. P. 1784.
75. Hansen J.Y., Shafei G., Vogel J.W., Smart K., Bearden C.E., Hoogman M., Franke B., van Rooij D., Buitelaar J., McDonald C.R., et al. // *Nat. Commun*. 2022. V. 13. № 1. P. 4682.
76. Mozhui K., Karlsson R.M., Kash T.L., Ihne J., Norcross M., Patel S., Farrell M.R., Hill E.E., Graybeal C., Martin K.P., et al. // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 15. P. 5357–5367.