

УДК 57.054; 577.25

ОНТОГЕНЕЗ КОРТИКО-ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И РИСК ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В АДОЛЕСЦЕНТНЫЙ ПЕРИОД

© 2021 г. Н. Н. Дыгало^{1,2,*}

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Кафедра физиологии, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 04.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Взаимодействия миндалины, префронтальной коры и гиппокампа, ключевых структур кортико-лимбической системы играют важную роль в формировании поведенческих ответов на угрожающие стимулы. Особенности онтогенеза этих взаимодействий как на уровне формирования между структурами афферентных и эфферентных связей, так и протекающих в них нейротрансмиттерных и нейротрофических процессов могут быть причинами повышенного в подростковом (подростковый) период риска психосоциальных расстройств по сравнению с более ранними и последующими периодами жизни. Критический анализ данных литературы по этой проблеме является важным для прояснения механизмов формирования психопатологии подросткового возраста и, возможно, последующего поиска путей ее коррекции.

Ключевые слова: онтогенез, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, тревожность, мозговой нейротрофический фактор, нейротрансмиттеры, оптогенетика, хемогенетика, BDNF

DOI: 10.31857/S0044467721030047

ВВЕДЕНИЕ

Тревожными расстройствами страдают около 12% людей, что обуславливает необходимость выяснения механизмов патогенеза этих расстройств и возможных путей их коррекции (Craske, Stein, 2016). Повышенная частота эпизодов тревожности отмечается в подростковом возрасте, что полагают также определенным предиктором психиатрических заболеваний в последующие возрастные периоды (Zimmermann et al., 2019).

В модельных экспериментах на животных обнаружено, что активность нейронов базолатеральной миндалины (BLA) запускает психоповеденческие ответы на угрожающие стимулы. В этих ответах участвуют нейротрансмиттеры и нейротрофические факторы, влияющие на развитие и функционирование нейронных ансамблей, осуществляющих контроль психосоциальных функций (Tovote et al., 2015). Функции миндалины тесно сопряжены с такими структурами, связанными

с восприятием и переработкой угрожающей информации, как гиппокамп и префронтальная кора, что позволяет объединять их в единую кортико-лимбическую систему. Поэтому исследования, направленные, помимо анализа развития и функционирования этих структур отдельно, также на оценку возрастных особенностей их взаимодействия, особенно в период начала проявления тревожных расстройств, являются полезными для выявления важных компонентов формирования психопатологии.

Онтогенез кортико-лимбической системы грызунов

У грызунов нейроэпителиальные клетки дают начало первым нейронам на 9–9.5-й день эмбрионального развития и далее начинают формироваться структуры мозга. К 15–17.5 дням внутриутробного развития появляются и начинают миграцию к своим местам располо-

жения все нейроны, составляющие корковые и подкорковые области головного мозга (Rice, Barone, 2000; Carney et al., 2006; Semple et al., 2013; Jin, 2016). Нейроны, предшественники которых зарождаются в вентрикулярной зоне в районе границы зачатков коры и полосатого тела, мигрируют в развивающиеся структуры базального конечного мозга, в основном в пириформную кору и миндалину (Carney et al., 2006).

Миндалина, основная функция которой связана с контролем эмоций, включает не менее 10 функционально и анатомически различных субъядер (Sah et al., 2003; Premachandran et al., 2020). Значительная часть формирования клеточного состава этой структуры происходит в течение первых трех недель постнатального онтогенеза, что сопровождается существенными изменениями в размере, количестве и плотности клеток, морфологии дендритов, количестве синаптических контактов и экспрессии белков, необходимых для обеспечения функции нейронов (Ehrlich et al., 2012; Ryan et al., 2015; Bessières et al., 2019). Развитие отдельных областей миндалины происходит неравномерно. Например, к 7-му дню постнатального онтогенеза центральная и медиальная миндалины достигают большего процента от взрослого объема (52% и 77% соответственно), чем ядра базального комплекса (29–44%), основное увеличение объема которого происходит у крыс между 20-м и 35-м днями жизни (Premachandran et al., 2020). В течение первого постнатального месяца главные нейроны базального ядра миндалины крыс претерпевают заметные изменения свойств, состоящие в снижении их мембранной постоянной и увеличении спайковой активности (Ehrlich et al., 2012).

Гиппокамп, состоящий из зубчатой извилины и четырех (CA1-4) полей, играет ключевую роль в обучении и памяти, а также пространственной навигации. Эта структура развивается у крыс в основном в течение перинатального периода (Altman, Bayer, 1990; Tole, Grove, 2001). Так, образование зубчатой извилины из клеток-предшественников — зубчатого нейроэпителия — начинается на 13.5-й день эмбрионального развития (Urbán, Guillemot, 2014), но к моменту рождения в ней присутствует лишь примерно 15% клеток, обнаруживаемых в сформировавшейся структуре (Rice, Barone, 2000).

Созревание медиальной префронтальной коры (mPFC), вовлекаемой в контроль когнитивных функций и эмоций, происходит позже, чем других структур, и совпадает с началом проявления поведения, сопряженного с эмоциональным обучением (Tovote et al., 2015; Zimmerman et al., 2019). Процесс созревания включает в себя пролиферацию и миграцию нейронов, рост дендритов, формирование нейронных микро- и макросетей через эфферентные/афферентные аксональные проекции, а также тонкую настройку синаптических контактов и плотности нейронов, зависящую от их активностей (Schubert et al., 2015). Подростковый период развития mPFC полагают критическим для формирования поведенческого торможения. Структурные изменения в этот период сопровождаются, например, изменениями поведения, связанного с вознаграждением (Premachandran et al., 2020).

Связи кортико-лимбической системы

Префронтальная кора (PFC), миндалина и гиппокамп являются фундаментальными для формирования реакций страха, что обеспечивается установлением обширных связей как внутри самих структур, так и между ними.

У грызунов связь между VLA и центральными частями миндалины образуется быстро в течение первых 10 дней постнатального развития, опережая установление связей этой структуры с внешними для нее отделами мозга, импульсы от которых лежат в основе зависящего от миндалины поведения (Ryazantseva et al., 2020). Хотя проекции нейронов миндалины в PFC обнаруживаются уже на 7-й день жизни крыс (Bouwmeester et al., 2002a), основная иннервация коры миндалиной формируется в подростковом и молодом взрослом возрасте во втором–третьем месяцах жизни (Cunningham et al., 2002; Pattwell et al., 2017). Причем если в иннервации миндалиной некоторых других структур, например, таламуса и прилежащего ядра, не наблюдается серьезных изменений в период между 7-м и 26-м днями, то иннервация коры реорганизуется из диффузного неонатального (на 7–9-й дни) в четко очерченный с 11-го и последующие дни жизни паттерн. Этот процесс сопровождается увеличением плотности синапсов на возбуждающих и тормозных нейронах (Cunningham et al., 2002, 2008). В установлении иннервации из VLA в PFC интересен позд-

ний подростковый период, в котором, по сравнению с предыдущими периодами, наблюдается “расцвет” пластичности с высокой скоростью формирования и элиминации синаптических бутонов (Delevich et al., 2018).

Связь VLA с афферентными областями мозга, хотя и немного позже, чем между латеральной и центральными ядрами миндалина, также устанавливается в первые недели жизни грызунов. Сенсорные области таламуса начинают посылать проекции в VLA вскоре после рождения – на 7-й день жизни (Vouwmeester et al., 2002б). Проекция каудальных отделов коры в миндалину, по данным этих авторов, в это время лишь начинают появляться, но уже в течение второй постнатальной недели достигают зрелого паттерна.

В период между 21-м и 39-м днями жизни у крыс, судя по повышению коннективности, формируются взаимные проекции между миндалиной и гиппокампом (Zoratto et al., 2018).

Установление взаимосвязей между отделами мозга сопровождается изменениями морфологических компонентов, обеспечивающих эти взаимосвязи (Zimmerman et al., 2019). В раннем подростковом возрасте лабораторных грызунов имеется, например, перепроизводство аксонов и синапсов, за которым в более позднем подростковом возрасте следует быстрое сокращение их количества (Crews et al., 2007). В миндалине укорачиваются дендриты (Zehr et al., 2006) и происходит постоянное увеличение плотности волокон, соединяющих миндалину и mPFC (Cunningham et al., 2002). Синаптические связи с возбуждающими и тормозными нейронами миндалина для проекций из mPFC устанавливаются в период завершения инфантильного периода одновременно с массивным увеличением синаптической нейротрансмиссии в мозге (Arruda-Carvalho et al., 2019). В последующем подростковом возрасте связи mPFC-VLA дополнительно модифицируются за счет усиления возбуждающих синапсов, а также временного всплеска тормозной регуляции. Последнее коррелирует с увеличением спонтанных тормозных токов в возбуждающих нейронах, свидетельствуя, что созревание связи mPFC-VLA достигает пика в период активного формирования основной тормозной нейромедиаторной системы с нейромедиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) (Arruda-Carvalho et al., 2019). Многочисленные данные указывают, что

особенности активностей возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии в миндалине в подростковый период могут оказывать длительное влияние на текущее и последующее поведение.

Нейромедиаторные системы

Нейромедиаторные системы, вовлекаемые в контроль психоэмоциональных состояний, таких как депрессия и/или повышенная тревожность, используют для коммуникаций спектр различных транснамиттеров, включающий глутамат, ГАМК, моноамины, ацетилхолин, эндогенные опиоиды и каннабиноиды, а также нейропептиды, например, окситоцин. Баланс их стимулирующих и/или тормозных влияний определяет активность нейронов и в итоге психоэмоциональное состояние индивида.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС млекопитающих, играющим значительную роль в регуляции множества функций и поведения, а также в развитии ЦНС (Luján et al., 2005). Большинство связей между нейронами структур мозга и внутри отдельных областей, участвующих в регуляции психоэмоциональных ответов, являются глутаматергическими. Развитие депрессивно-подобных и тревожных состояний сопровождается изменениями экспрессии генов, кодирующих белки метаболитических и субъединиц ионотропных рецепторов, а также транспортеров глутамата в мозге (Dygaló et al., 2020a).

Анализ экспрессии генов этих белков в онтогенезе грызунов выявил низкий уровень мРНК субъединицы NMDA-рецепторов NR1 в первые дни жизни и его существенное увеличение к 20-му дню (Monyer et al., 1994). Из NR2-субъединиц в незрелых глутаматергических синапсах многих областей мозга до 7-го дня постнатальной жизни преобладает NR2B, которая далее в большинстве NMDA-рецепторов замещается на NR2A (Laurie et al., 1997; Monyer et al., 1994). В латеральной миндалине неонатальных крыс NMDA-рецепторы также состоят в основном из комплекса субъединиц NR1/NR2B, но к 21-му дню NR2B заменяется на NR2A в значительной части этих рецепторов (Wang et al., 2008). В отличие от латеральной миндалина, в центральной миндалине и в PFC глутаматергические синапсы сохраняют мультимеры NR1/NR2B и во взрослом состоянии (Lopez

De Armentia, Sah, 2003). Преобладание в латеральной миндалине до 3-й недели жизни субъединиц NR2B, обуславливающих замедленную кинетику восстановления рецепторов после деактивации (Vicini et al., 1998), ассоциировано с проявлениями тревожности в этом возрасте. Пик экспрессии NR2B в 5-м слое PFC в позднем подростковом/раннем взрослом возрасте обеспечивает длительную потенциацию в ответ на стимуляцию вентрального гиппокампа (Flores-Barrera et al., 2014), подтверждая взаимодействие гиппокампа и PFC в ответах на стимулы, активирующие гиппокамп.

В mPFC крыс уровни экспрессии генов субъединиц NMDA-рецепторов NR1 и NR2A, а также индикатора активности нейронов c-Fos достигали в подростковом возрасте самых высоких значений на протяжении всего времени от рождения до взрослого состояния (Schirper et al., 2019). Поскольку миндалина опережает в своем развитии mPFC (Casey et al., 2008), это обуславливает недостаточность контроля со стороны mPFC над ее активностью, проявляющуюся повышенной экспрессией c-Fos в этой области (Somerville et al., 2010). В свою очередь повышенные уровни экспрессии c-Fos в mPFC в подростковом возрасте могут отражать компенсаторную активацию нейронов mPFC для сохранения контроля над миндалиной (Henson et al., 2017).

Связывание лиганда с рецепторами глутамата AMPA-типа в BLA 1–7-дневных грызунов невелико; хотя далее оно прогрессивно увеличивается, достигая взрослого уровня к 21-му дню жизни (Insel et al., 1990). В коре и гиппокампе в период от рождения до подросткового возраста также происходит прогрессивное увеличение экспрессии субъединиц AMPA-рецепторов GluR1-3 (Standley et al., 1995; Martin et al., 1998).

Число нейронов, продуцирующих тормозный нейромедиатор ГАМК, снижается в миндалине грызунов между второй и третьей постнатальной неделями жизни. При этом, однако, увеличиваются плотность ГАМК-ергических волокон (Brummelte et al., 2007) и количество синапсов на нейронах миндалины, на что указывает возрастающее в несколько раз число шипиков между 10-м и 28-м днями (Bosch, Ehrlich, 2015). На протяжении всего развития ГАМК-В-рецепторы функционально экспрессируются на таламических и корковых проекциях, иннервирую-

щих основные нейроны латеральной миндалины. Активация рецепторов угнетает высвобождение глутамата из окончаний этих проекций. Количество ГАМК, способного воздействовать на ГАМК-В-рецепторы, невелико у молодых животных, однако оно увеличивается с возрастом, что является критическим фактором тонического ГАМК-зависимого пресинаптического ингибирования сенсорных входов в латеральную миндалину (Bosch, Ehrlich, 2015). В первые постнатальные дни жизни функциональное торможение нейронов префронтальной коры у грызунов практически не выявляется (Luhmann, Prince, 1991). Передача сигналов через ГАМК-А-рецепторы достигает функционального созревания в гиппокампе этих животных между 10-м и 12-м днями жизни (Ben-Ari, 2002).

Взаимосвязь миндалины и PFC зависит также от тонкого баланса между возбуждающими и тормозными эффектами дофаминергических сигналов (Floresco, Tse, 2007). Наибольшие концентрации дофамина и норадреналина в миндалине крыс мужского пола выявляются в возрасте 25–60 дней и далее снижаются по мере взросления (Siddiqui, Shah, 1997). В PFC уровни дофамина также достигают пиковых значений в подростковом возрасте по сравнению с более ранними или более поздними периодами жизни (Kalsbeek et al., 1988). Экспрессия дофаминовых рецепторов начинает повышаться в гиппокампе крыс с рождения и достигает взрослого уровня к 28–35-му дням жизни (Tarazi, Baldessarini, 2000). Помимо дофамина, на вовлечение в обеспечение функционирования сети миндалина–PFC–гиппокамп указывают также суммированные в относительно недавнем обзоре ограниченные сведения о серотонине, норадреналине, ацетилхолине, эндогенных опиоидах и каннабиноидах, нейропептидах кортиколиберине и окситоцине (Kim et al., 2017).

Нейрохимические изменения, происходящие в кортико-лимбических структурах в подростковом возрасте, могут отражать важную роль этого периода онтогенеза для формирования механизмов психоэмоциональной регуляции.

Психоэмоциональные ответы

Параллельно со структурным и нейрохимическим формированием механизмов, обеспечивающих ответы организма на внешние стимулы, начинает проявляться и адап-

тивное поведение. Уже в ранний период, когда крысята начинают покидать гнездо (12–15-й дни жизни), они быстро учатся избегать запах, предъявляемый в сочетании с аверсивным стимулом. Обучение этому поведению в отсутствие матери вызывает активацию миндалины (Moriceau, Sullivan, 2006). Информацию о потенциально угрожающих факторах индивид получает и использует для организации адекватных ситуаций вегетативных и поведенческих реакций с участием различных систем организма и отделов мозга. Ключевую роль в центральном нервном звене этой функциональной системы играет сеть префронтальная кора–миндалины–гиппокамп. Неблагоприятные события в ранние периоды жизни, включающие даже неправильное питание матери (Glendining et al., 2018), могут изменить структурное формирование этих отделов мозга и установление между ними нормальных взаимоотношений, что в свою очередь может явиться причиной развития психиатрических нарушений.

Миндалины является ключевой областью, выполняющей первостепенную роль в обработке эмоциональных реакций, а тревога, депрессия, стресс и фобии связаны с ненормальным функционированием этой структуры мозга (Cullen et al., 2014). Например, на грызунах было показано, что такое стрессорное воздействие как социальная изоляция уже в ювенильном периоде сопровождается повышенной тревожностью, обусловленной более высокой возбудимостью пирамидных нейронов BLA (Lin et al., 2018). Именно этот комплекс ядер миндалины получает основной поток сенсорной информации и далее, по аксонам локализованных в нем глутаматергических нейронов, проецирует потоки импульсов к центральному ядру миндалины для организации вегетативных и поведенческих реакций, вызываемых состоянием страха. Полагают, что увеличенная активация миндалины на угрожающие раздражители лежит в основе тревожных расстройств человека (Etkin, Wager, 2007). На период активного структурного созревания миндалины в годы завершения детства и перехода в подростковый возраст приходится пик начала проявления многих тревожных расстройств (Zimmermann et al., 2019), причем дети с более высоким уровнем тревожности имеют сниженный объем миндалины (Warnell et al., 2018).

Разнообразные формы ранних неблагоприятных воздействий влияют на функциональное созревание взаимосвязи миндалины с PFC и, как показывают клинические наблюдения, проявляются нарушениями регуляции эмоций и психики. Исследование функциональной связи между mPFC и миндалиной с помощью магниторезонансной томографии у детей выявило изменение корреляции между активностями этих двух областей в период от детского до подросткового возраста (Gee et al., 2013). Наследственная предрасположенность к психоэмоциональным заболеваниям и стресс ослабляли у детей коннективность миндалины с лобными и парагиппокампальной извилинами, и лица как с наследственными нарушениями, так и перенесшие в раннем возрасте повышенное действие неблагоприятных средовых факторов, в дальнейшем проявляли симптомы тревожности и нарушения регуляции эмоций (Pagliaccio et al., 2015).

Электрофизиологическими исследованиями на животных было установлено, что суммирование сигналов PFC, идущих в BLA, в меньшей степени регулируется ГАМК-ергическим ингибированием у крыс-подростков, чем у взрослых животных, что может определять особенности когнитивной регуляции эмоций в подростковом возрасте (Selleck et al., 2018). По сравнению со взрослыми животными, ювенильные особи проявляли неуравновешенное и “ориентированное на крайности” поведение, состоящее в усилении поиска новизны. Это происходило наряду с уменьшением вызванного новизной стресса и тревоги и повышенным рискованным поведением в приподнятом крестообразном лабиринте, также с повышением уровня импульсивности и беспокойства (Laviola et al., 2003).

Имеющиеся данные указывают на наличие возрастных особенностей ответа миндалины на стрессоры, провоцирующие тревожное состояние. Например, повторные стрессы снижают показатели пресинаптической функции ГАМК и активности интернейронов у крыс-подростков, в то время как у взрослых крыс стресс, напротив, усиливал глутаматергический драйв проекционных нейронов BLA (Zhang et al., 2016). Сведения об эффектах стресса в раннем онтогенезе, обобщенные в недавнем обзоре (Gee et al., 2018), свидетельствуют, что индуцированные стрессорными воздействиями изменения

объемов PFC, гиппокампа и миндалины сопровождаются симптомами депрессии и тревоги. Стресс в раннем возрасте может приводить вместе со структурными нарушениями к изменению паттерна активации мозга, например, к гипоактивации PFC и гиппокампа, наряду с гиперактивацией миндалины (VanTieghem et al., 2018). Вместе с тем процессы, приводящие к этим изменениям, остаются неясными.

Как уже обсуждалось, в период раннего онтогенеза в коре, гиппокампе и миндалине увеличиваются уровни множества нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, а также факторов роста, включая нейротрофический фактор головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF), привлекающий повышенное внимание в связи с его ролью в формировании нормального и девиантного поведения (Casey et al., 2015).

BDNF

BDNF является общепризнанным важным регулятором дифференцировки и роста нейронов, формирования и пластичности синапсов, а также развития и функционирования нейронных ансамблей, осуществляющих высшие психоэмоциональные и когнитивные функции мозга млекопитающих (Park, Poо, 2013). BDNF экспрессируется в большинстве структур мозга, в том числе на высоком уровне, преимущественно глутаматергическими нейронами в миндалине (Edelmann et al., 2014). Обобщенные результаты исследований большой выборки (более тысячи) людей свидетельствуют о снижении у лиц с тревожными расстройствами уровней BDNF в плазме крови, что, по мнению авторов, в определенной степени отражает содержание нейротрофина в мозге (Suliman et al., 2013). Нейротрофины, прежде всего BDNF, обеспечивают постоянную трофическую поддержку зрелого мозга. Под воздействием факторов окружающей среды и физиологических стрессов экспрессия нейротрофинов изменяется (Berezova et al., 2011; Gray et al., 2013; Shishkina et al., 2010; 2012), что нарушает нейропластические процессы в участвующих в реакциях тревоги и страха областях мозга, включающих гиппокамп, PFC и миндалину. Важно отметить, что стресс оказывает противоположное влияние на экспрессию BDNF в миндалине и гиппокампе, увеличивая ее в первой и снижая во второй структуре (Gray

et al., 2013). Молекулярные механизмы и потенциальная роль индуцированного стрессом увеличения экспрессии BDNF, ведущего к ремоделированию синапсов в миндалине, до сих пор неясны и требуют дальнейших исследований.

Уровни BDNF в отделах мозга резко возрастают в раннем постнатальном онтогенезе (Menshanov et al., 2015), достигая максимального содержания в период перехода от ювенильных к подростковым формам получения и использования информации об угрожающих сигналах. У мышей такое повышение, начинающееся с 10-го дня жизни, достигает пиковых значений между 20–30-ми днями (Casey et al., 2015; Schipper et al., 2019). У молодых и взрослых животных выявлены особенности экспрессии незрелой формы BDNF. Если в ювенильном периоде иммунореактивность proBDNF наблюдается диффузно во всем развивающемся гиппокампе, то у взрослых распространение иммунореактивности proBDNF в значительной степени ограничено мшистыми волокнами гранулярных нейронов зубчатой извилины (Greenberg et al., 2009).

Свидетельства связи BDNF с тревожным поведением в моделях на животных ограничены и противоречивы. Например, стресс, вызванный электрошоком, снижал уровень mRNA BDNF в гиппокампе и повышал тревожность животных, что указывает на возможность наличия в этих условиях причинно-следственных взаимоотношений между нейротрофином и тревожным состоянием (Rasmusson et al., 2002). Подтверждение наличия такой связи было получено с помощью кондиционного нокаута BDNF в постнатальном мозге, что приводило после воздействия стрессоров к гиперактивности животных и увеличению проявлений тревожности в тесте “светло-темная камера” (Rios et al., 2001). Кроме того, мыши, несущие в гене *bdnf*-мутацию, гомологичную замене Val66Met в нейротрофине человека, воспроизводили “тревожный” фенотип людей с полиморфизмом Val66Met, что подтверждалось повышенным тревожным поведением в тестах “Открытое поле” и “Приподнятый крестообразный лабиринт” (Chen et al., 2006). Мутанты с делецией *bdnf* характеризовались в стрессорных условиях гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адренотрофической системы и повышенным депрессивно- и тревожно-подобным поведением (Yu et al., 2012). Однако у

генетически модифицированных мышей со сверхэкспрессией *bdnf* в возбуждающих нейронах переднего мозга, включая гиппокамп, кору и миндалину, в тестах “Открытое поле” и “Приподнятый крестообразный лабиринт” также было обнаружено повышение тревожности, которой сопутствовал увеличенный синаптогенез в базолатеральной миндалине (Govindarajan et al., 2006). Эти результаты подчеркивают ведущую роль BDNF-обусловленных процессов в миндалине для определения психоэмоционального фенотипа. Повышение тревожности сопровождается повышением экспрессии BDNF в миндалине, а ее ослабление ассоциируется с ростом уровня нейротрофина в коре или гиппокампе (Gray et al., 2013). Продолжительное воздействие гормоном стресса кортикостероном также увеличивало уровни мРНК и белка BDNF в ВЛА мышей и подкрепляло запоминание ими устрашающего стимула (Inagaki et al., 2018). Результаты подобных исследований, проведенных в основном на взрослых особях, суммированы в большом числе обзоров (например, Duman, Monteggia, 2006; Castrén, Kojima, 2017; Kowiański et al., 2018). Вместе с тем мало известно о том, как нейротрофические факторы участвуют в зависимом от активности нейронов онтогенезе системы восприятия и переработки угрожающей информации, особенно в период развития, соответствующий пику возникновения и появления психоэмоциональных расстройств в детско-подростковом возрасте.

Экспрессия BDNF в нейронах регулируется разнообразными молекулярно-клеточными механизмами, подробно разобранными в ряде обзоров (например, Lu, 2003; Greenberg et al., 2009; Zheng et al., 2012). Важно, что BDNF не только необходим для многих аспектов пластичности мозга, зависимой от активности клеток, но его экспрессия также запускается, как установлено опытами *in vitro*, активностью нейронов (например, Gorba et al., 1999; Lu, 2003; Greenberg et al., 2009). Установлено, что нейрональная активность регулирует функцию BDNF, включая транскрипцию *bdnf*, направление и доставку мРНК и белка BDNF в дендриты, а также секрецию и внеклеточную конверсию proBDNF в зрелый BDNF. Экспрессия мРНК *bdnf* в клетках органотипической культуры коры *in vitro* зависела от спонтанной биоэлектрической активности пирамидных нейронов. Изначально низкая, она нарастала по мере повышения

разрядной активности нейронов и по срокам согласовалась с динамикой нарастания уровня этого транскрипта в коре *in vivo*: низкого в течение первых двух недель жизни крыс с пиком на 40-й день жизни и последующим снижением до уровня у взрослых животных (Gorba et al., 1999). Нарушения этих механизмов способствуют проявлению когнитивной дисфункции и тревожному поведению (Greenberg et al., 2009).

При значительном интересе к исследованию BDNF в литературе имеется лишь небольшое число публикаций, касающихся роли нейротрофина в развитии миндалины. Следует отметить, что основные результаты получены на взрослых животных и исследованиях префронтальной коры и гиппокампа. В то же время имеются очевидные возрастные особенности и еще более явные различия понижения активности нейропластических процессов в коре и гиппокампе и, напротив, их активации в миндалине под влиянием анксиогенных стимулов (Gray et al., 2013). Имеющиеся данные, несмотря на их ограниченность, позволяют предположить, что зависимость от активности нейронов продукция BDNF в развивающемся мозге в раннем подростковом возрасте способна регулировать пластичность миндалины, обеспечивающей ответ на угрожающие стимулы, и тем самым оказывать длительное влияние на тревожное поведение и связанные с тревогой расстройства. Однако эта гипотеза нуждается в экспериментальном подкреплении.

Нейроны, “выключающие страх”

Экспериментальные возможности постгеномной нейробиологии, такие, как опто- и хемогенетика, позволяют подойти к прямому экспериментальному анализу влияния активности нейронов миндалины на проявление тревожности и экспрессию BDNF в этом отделе головного мозга у молодых и взрослых животных *in vivo*. Как опто- (Fenno et al., 2011), так и хемогенетика (Sternson, Roth, 2014) позволяют селективно изменять активность конкретных нейронов и их ансамблей. Оба подхода базируются на экспрессии в желаемом типе клеток, в том числе и нервных, новых для организма белков-рецепторов, воспринимающих в первом случае свет определенной длины волны, а во втором — необычную для организма химическую молекулу лиганда, связывающуюся с этим рецепто-

ром. При поступлении к клетке сигнала, воспринимаемого ее новым рецептором, в зависимости от молекулярных особенностей рецептора, множество типов которых уже создано, активность клетки, например, частота разрядов нейрона, повышается или, наоборот, снижается. Эти подходы позволяют выяснять роль определенных групп нейронов в проявлении того или иного типа поведения (Dygalo et al., 2016), а также влияния на них фармакологических препаратов, индуцирующих изменение активности ограниченной группы нейронов (Dygalo et al., 2019). Наряду с этим мы обратили внимание на возможность применения опто- (Lanshakov et al., 2017) и, возможно, хемогенетики для исследования экспрессии белков в нейроне в зависимости от его активности.

Оба подхода уже использовались в ряде недавних работ для исследования функции миндалины, связей между ядрами этой структуры, а также с корой, гиппокампом и таламусом. Так, было показано, что оптогенетическая стимуляция глутаматергических пирамидных нейронов VLA ингибировала активность нейронов центрального медиального ядра миндалины. Непродолжительная активация этих нейронов во время выработки реакции страха нарушала запоминание угрожающего стимула взрослыми самцами мышей (Jasnow et al., 2013). Высокочастотная оптогенетическая стимуляция проекций VLA в mPFC, вызывающая синаптическую депрессию, препятствовала запоминанию угрожающей ситуации, ослабляла выработанные ранее ответы нейронов mPFC, связанные с такой ситуацией, и способствовала угасанию памяти о ней (Klavir et al., 2014). В дальнейшем оптогенетическая и хемогенетическая модуляция активности этих нейронов VLA позволила установить их функцию в качестве нейронов, угнетающих поведенческие проявления страха или, по выражению авторов, “выключающих страх” (McCullough et al., 2016). Оптогенетическое ингибирование пути VLA-энториальная кора у мышей во время выработки страха в определенном контексте снижало их реакцию замирания при повторном предъявлении контекста (Sparta et al., 2014). Напротив, оптогенетическая стимуляция проекций VLA в прелимбическую кору усиливала проявление страха, в то время как хемогенетическое или оптогенетическое ингибирование этих проекций его уменьшало (Burgos-Robles et al., 2017). Кратковременное оптогенетиче-

ское ингибирование нейронов VLA в периоды аверсивного подкрепления снижало восприятие условных стимулов, делая их менее запоминаемыми и позволяющими контролировать страх или безопасное поведение (Sengupta et al., 2018).

Хемогенетическое возбуждение глутаматергических нейронов VLA взрослых мышей не влияло на обучение и запоминание угрожающего стимула, однако препятствовало запоминанию сигнала отмены угрожающего стимула, что приводило к значительным нарушениям в подавлении страха (Sengupta et al., 2016). Хемогенетическое ингибирование ГАМК-ергических, но не пирамидных нейронов базального ядра миндалины нарушало обучение на устрашающий стимул. Кроме того, как хемогенетическая стимуляция ГАМК-ергических, так и хемогенетическое ингибирование пирамидных нейронов этого ядра миндалины было достаточным для формирования ассоциации между поведением и нейтральным звуковым сигналом (Tipps et al., 2018). Оптогенетические манипуляции активностью интернейронов миндалины при исследовании механизмов выработки реакции условного страха выявили многогранную роль торможения, эффекты которого зависели как от типа стимула (условный – безусловный), так и от типа интернейрона (парвалбуминовый – соматостатиновый) (Wolff et al., 2014). С использованием оптогенетического подхода были получены свидетельства, что при выработке реакции условного страха активизируются соматостатин-позитивные нейроны, которые ингибируют импульсацию нейронов латерального отдела центральной миндалины, снимая тем самым их ингибирующее влияние на медиальный отдел центральной миндалины, способствуя проявлению страха (Li et al., 2013).

Оптогенетическая инактивация VLA во время принятия животным решения для получения пищевого вознаграждения увеличивала импульсивный выбор у взрослых 6-месячных, но не оказывала влияния на старых 24-месячных крыс (Hernandez et al., 2019). Нейроны латерального отдела центрального ядра миндалины, активно отвечающие на оптогенетическую афферентацию из паравентрикулярного ядра таламуса, могут быть ключевыми регуляторами проявления обусловленного страха (Chen, Bi, 2019). Оптогенетическая активация VLA мышей снижала импульсивность, но увеличивала компуль-

сивность, тревожно-подобное поведение и пространственную рабочую память, а ингибирование имело противоположные эффекты (Yin et al., 2019). Хемогенетическая блокада проекций передней поясной коры или вентрального гиппокампа в BLA значительно снижала проявления тревожности в новом, не угрожающем контексте, но не влияла на тревожность в обстановке, известной взрослым мышам как угрожающая (Ortiz et al., 2019). После выработки ассоциации аверсивного стимула с оптогенетической стимуляцией слуховых входов в миндалину последующая оптогенетически вызванная длительная депрессия этого входа деактивировала память о стимуле, а оптогенетическая индукция длительной потенциации ее восстанавливала (Nabavi et al., 2014). Хемогенетическая активация проекций инфралимбической коры в BLA увеличивала экспрессию c-Fos в этом отделе PFC и уменьшала ее в BLA. Это хемогенетическое воздействие во время теста социального конфликта тормозило приобретение условной реакции поражения у субординантных, но не доминантных хомячков (Dulka et al., 2020).

Из двух подходов, обеспечивающих избирательное по типу клеток и анатомической локализации изменение активности нейронов, использование хемогенетики, особенно в варианте DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) (Sternson, Roth, 2014), является более привлекательным, чем оптогенетика, для исследования функций нейронов, участвующих в проявлении, например, нейропластических и психоповеденческих процессов. Этот подход способен обеспечить продолжительное изменение активности нейронов и не ограничивает движения животного необходимостью освещения нейронов мозга светом необходимой длины волны. Кроме того, хемогенетика уже рассматривается как перспективный подход для терапии тяжелых неврологических и психоэмоциональных расстройств (Lieb et al., 2019). Вместе с тем возможности этого подхода для выяснения влияния активности нейронов в мозге животных подросткового возраста на их психоэмоциональное поведение только начинают использоваться. В нашем недавнем исследовании (Dygalo et al., 2020b) с помощью хемогенетического анализа было обнаружено, что активация глутаматергических нейронов PFC ослабляет проявления психоэмоциональной тревожности в юве-

нильный период онтогенеза так же, как и у взрослых животных (Yun et al., 2018). Очевидно, причины, лежащие в основе наблюдаемого в клинике нарушения в подростковом возрасте чувства страха (Zimmermann et al., 2019), шире предполагаемого в настоящее время “недостаточного контроля миндалины со стороны коры” (Casey et al., 2019) и еще ожидают своего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие миндалины и тесно взаимодействующих с ней в реализации ответов на угрожающие стимулы PFC и гиппокампа включает в себя каскад изменений объединяющих их нейронных сетей. Имеющиеся данные свидетельствуют, что паттерны связей внутри и между этими структурами претерпевают в онтогенезе иерархические изменения от подкорково-подкорковых к подкорково-кортикальным, кортико-подкорковым и, наконец, к кортико-кортикальным, что может лежать в основе постепенных изменений эмоциональной реактивности и регуляции на протяжении позднего детского – подросткового периода и далее молодого взрослого возраста. В качестве одной из основных причин “подростковой” предрасположенности к психоэмоциональным расстройствам и особенностей реагирования в этом возрасте на угрожающие стимулы рассматривается недостаточность контроля со стороны коры над активностью миндалины (Casey et al., 2019). Вместе с тем способность хемогенетической активации коры снижать тревожность как у взрослых (Yun et al., 2018), так и у ювенильных грызунов (Dygalo et al., 2020b), указывает на необходимость расширения поиска возможных причин подростковых особенностей психоэмоционального реагирования. Одной из таких причин, судя по сведениям литературы, могут оказаться онтогенетические особенности влияния активности глутаматергических нейронов BLA на экспрессию BDNF в этом отделе мозга и последующие проявления тревожного и депрессивно-подобного поведения у особей ювенильного и взрослого возраста. Однако возможность зависимости от BDNF функционирования амигдаларной системы восприятия и переработки угрожающей информации, а также реагирования на нее в возрастной период, соответствующий пику начала появления психоэмоциональ-

ных расстройств в клинике, еще нуждается в исследовании.

Работа поддержана: в части анализа миндалины — Российским фондом фундаментальных исследований [№ 20-015-00129], анализа коры и гиппокампа — грантом Российского научного фонда [№ 19-15-00093], среднего и заднего мозга — базовым финансированием ИЦиГ СО РАН 0324-2019-0041-С-01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Altman J., Bayer S.A.* Migration and distribution of two populations of hippocampal granule cell precursors during the perinatal and postnatal periods. *J. Comp. Neurol.* 1990. 301: 365–381.
- Arruda-Carvalho M., Wu W.C., Cummings K.A., Clem R.L.* Optogenetic examination of prefrontal-amygdala synaptic development. *J. Neurosci.* 2017. 15: 2976–2985.
- Ben-Ari Y.* Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. 3: 728–739.
- Berezova I.V., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N.* Behavior in the forced-swimming test and expression of BDNF and Bcl-xl genes in the rat brain. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2011. 61 (3): 332–339.
- Bessières B., Jia M., Travaglia A., Alberini C.M.* Developmental changes in plasticity, synaptic, glia, and connectivity protein levels in rat basolateral amygdala. *Learn Mem.* 2019. 15: 436–448.
- Bouwmeester H., Smits K., Van Ree J.M.* Neonatal development of projections to the basolateral amygdala from prefrontal and thalamic structures in rat. *J. Comp. Neurol.* 2002a. 450: 41–55.
- Bouwmeester H., Wolterink G., van Ree J.M.* Neonatal development of projections from the basolateral amygdala to prefrontal, striatal, and thalamic structures in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2002b. 442: 239–249.
- Bosch D., Ehrlich I.* Postnatal maturation of GABAergic modulation of sensory inputs onto lateral amygdala principal neurons. *J. Physiol.* 2015. 593: 4387–4409.
- Brummelte S., Witte V., Teuchert-Noodt G.* Postnatal development of GABA and calbindin cells and fibers in the prefrontal cortex and basolateral amygdala of gerbils [*Meriones unguiculatus*]. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2007. 25: 191–200.
- Burgos-Robles A., Kimchi E.Y., Izadmehr E.M., Porzenheim M.J., Ramos-Guasp W.A., Nieh E.H., Felix-Ortiz A.C., Namburi P., Leppla C.A., Presbrey K.N., Anandalingam K.K., Pagan-Rivera P.A., Anahtar M., Beyeler A., Tye K.M.* Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat. Neurosci.* 2017. 20: 824–835.
- Carney R.S., Alfonso T.B., Cohen D., Dai H., Nery S., Stoica B., Slotkin J., Bregman B.S., Fishell G., Corbin J.G.* Cell migration along the lateral cortical stream to the developing basal telencephalic limbic system. *J. Neurosci.* 2006. 26: 11562–11574.
- Casey B.J., Jones R.M., Hare T.A.* The adolescent brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. 1124: 111–126.
- Casey B.J., Glatt C.E., Lee F.S.* Treating the developing versus developed brain: translating preclinical mouse and human studies. *Neuron.* 2015. 86: 1358–1368.
- Casey B.J., Heller A.S., Gee D.G., Cohen A.O.* Development of the emotional brain. *Neurosci. Lett.* 2019. 693: 29–34.
- Castrén E., Kojima M.* Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol. Dis.* 2017. 97 [Pt B]: 119–126.
- Chen M., Bi L.L.* Optogenetic long-term depression induction in the PVT-CeL circuitry mediates decreased fear memory. *Mol. Neurobiol.* 2019. 56: 4855–4865.
- Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S.* Genetic variant BDNF [Val66Met] polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006. 314: 140–143.
- Craske M.G., Stein M.B.* Anxiety. *Lancet.* 2016. 388: 3048–3059.
- Crews F., He J., Hodge C.* Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007. 86: 189–199.
- Cullen K.R., Westlund M.K., Klimes-Dougan B., Mueller B.A., Houry A., Eberly L.E., Lim K.O.* Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry.* 2014. 71: 1138–1147.
- Cunningham M.G., Bhattacharyya S., Benes F.M.* Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *J. Comp. Neurol.* 2002. 453: 116–130.
- Cunningham M.G., Bhattacharyya S., Benes F.M.* Increasing interaction of amygdala afferents with GABAergic interneurons between birth and adulthood. *Cereb. Cortex.* 2008. 18: 1529–1535.
- Delevich K., Thomas A.W., Wilbrecht L.* Adolescence and “late blooming” synapses of the prefrontal cortex. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2018. 83: 37–43.
- Dulka B.N., Bagatelas E.D., Bress K.S., Grizzell J.A., Cannon M.K., Whitten C.J., Cooper M.A.* Chemo-genetic activation of an infralimbic cortex to basolateral amygdala projection promotes resistance to acute social defeat stress. *Sci. Rep.* 2020. 10: 6884.

- Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2006; 59: 1116–1127.
- Dygalo N.N., Drozd U.S., Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Shishkina G.T., Lanshakov D.A.* Subanesthetic dose of ketamine relieves depression-like behavior induced by optogenetic stimulation of the hippocampal pyramidal neurons. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29 (Suppl. 6): S94.
- Dygalo N.N., Kalinina T.S., Shishkina G.T.* Stress-induced expression pattern of glutamate signaling genes associated with anhedonia. *Stress.* 2020a Sep. 2: 1–8. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1812574>
- Dygalo N.N., Lanshakov D.A., Drozd U.S., Sukhareva E.V., Bulygina V.V., Kalinina T.S.* Optogenetic activation of the CA1 hippocampal pyramidal neurons induces a depressive-like behavioural phenotype. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. 26 (Suppl. 2): S277–S278.
- Dygalo N.N., Lanshakov D.A., Komysheva N.P., Drozd U.S., Shaburova E.V., Sukhareva E.V., Shishkina G.T.* Chemogenetic activation of glutamatergic neurons in the juvenile rat cortex reduces anxiety. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020b. 490 (1): 16–18.
- Edelmann E., Lessmann V., Brigadski T.* Pre- and post-synaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2014. 76 Pt C: 610–627.
- Ehrlich D.E., Ryan S.J., Rainnie D.G.* Postnatal development of electrophysiological properties of principal neurons in the rat basolateral amygdala. *J. Physiol.* 2012. 590: 4819–4838.
- Etkin A., Wager T.D.* Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry.* 2007. 164: 1476–1488.
- Fenno L., Yizhar O., Deisseroth K.* The development and application of optogenetics. *Annu. Rev. Neurosci.* 2011. 34: 389–412.
- Flores-Barrera E., Thomases D.R., Heng L.J., Cass D.K., Caballero A., Tseng K.Y.* Late adolescent expression of GluN2B transmission in the prefrontal cortex is input-specific and requires postsynaptic protein kinase A and D1 dopamine receptor signaling. *Biol. Psychiatry.* 2014. 75: 508–516.
- Floresco S.B., Tse M.T.* Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J. Neurosci.* 2007. 27: 2045–2057.
- Gee D.G., Bath K.G., Johnson C.M., Meyer H.C., Murty V.P., van den Bos W., Hartley C.A.* Neurocognitive development of motivated behavior: dynamic changes across childhood and adolescence. *J. Neurosci.* 2018. 38: 9433–9445.
- Gee D.G., Gabard-Durnam L.J., Flannery J., Goff B., Humphreys K.L., Telzer E.H., Hare T.A., Bookheimer S.Y., Tottenham N.* Early developmental emergence of human amygdala-prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. 110: 15638–15643.
- Glendinning K.A., Fisher L.C., Jasoni C.L.* Maternal high fat diet alters offspring epigenetic regulators, amygdala glutamatergic profile and anxiety. *Psychoneuroendocrinology.* 2018. 96: 132–141.
- Gorba T., Klostermann O., Wahle P.* Development of neuronal activity and activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in organotypic cultures of rat visual cortex. *Cereb. Cortex.* 1999. 9: 864–977.
- Govindarajan A., Rao B.S., Nair D., Trinh M., Mawjee N., Tonegawa S., Chattarji S.* Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. 103: 13208–13213.
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S.* Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013. 239: 214–227.
- Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L.* New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 2009. 29:12764–12767.
- Henson M.A., Tucker C.J., Zhao M., Dudek S.M.* Long-term depression-associated signaling is required for an in vitro model of NMDA receptor-dependent synapse pruning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 138: 39–53.
- Hernandez C.M., Orsini C.A., Labiste C.C., Wheeler A.R., Ten Eyck T.W., Bruner M.M., Sahagian T.J., Harden S.W., Frazier C.J., Setlow B., Bizon J.L.* Optogenetic dissection of basolateral amygdala contributions to intertemporal choice in young and aged rats. *Elife.* 2019. 8: e46174.
- Inagaki R., Moriguchi S., Fukunaga K.* Aberrant amygdala-dependent fear memory in corticosterone-treated mice. *Neuroscience.* 2018. 388: 448–459.
- Insel T.R., Miller L.P., Gelhard R.E.* The ontogeny of excitatory amino acid receptors in rat forebrain—I. N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *Neuroscience.* 1990. 35: 31–43.
- Jasnaw A.M., Ehrlich D.E., Choi D.C., Dabrowska J., Bowers M.E., McCullough K.M., Rainnie D.G., Ressler K.J.* Thy1-expressing neurons in the basolateral amygdala may mediate fear inhibition. *J. Neurosci.* 2013. 33: 10396–10404.
- Jin X.* The role of neurogenesis during development and in the adult brain. *Eur. J. Neurosci.* 2016. 44: 2291–2299.
- Kalsbeek A., Voorn P., Buijs R.M., Pool C.W., Uylings H.B.* Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1988. 269: 58–72.
- Kim J.H., Perry C.J., Ganella D.E., Madsen H.B.* Postnatal development of neurotransmitter systems

- and their relevance to extinction of conditioned fear. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 138: 252–270.
- Klavir O., Prigge M., Sarel A., Paz R., Yizhar O.* Manipulating fear associations via optogenetic modulation of amygdala inputs to prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 2017. 20: 836–844.
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J.* BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018. 38: 579–593.
- Lanshakov D.A., Drozd U.S., Dygalo N.N.* Optogenetic stimulation increases level of antiapoptotic protein Bcl-xL in neurons. *Biochemistry (Mosc).* 2017. 82: 340–344.
- Laviola G., Macri S., Morley-Fletcher S., Adriani W.* Risk-taking behavior in adolescent mice: psychological determinants and early epigenetic influence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003. 27: 19–31.
- Laurie D.J., Bartke I., Schoepfer R., Naujoks K., Seeburg P.H.* Regional, developmental and interspecies expression of the four NMDAR2 subunits, examined using monoclonal antibodies. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997. 51: 23–32.
- Li H., Penzo M.A., Taniguchi H., Kopec C.D., Huang Z.J., Li B.* Experience-dependent modification of a central amygdala fear circuit. *Nat. Neurosci.* 2013. 16: 332–339.
- Lieb A., Weston M., Kullmann D.M.* Designer receptor technology for the treatment of epilepsy. *EBio-Medicine.* 2019. 43: 641–649.
- Lin S., Li X., Chen Y.H., Gao F., Chen H., Hu N.Y., Huang L., Luo Z.Y., Liu J.H., You Q.L., Yin Y.N., Li Z.L., Li X.W., Du Z.J., Yang J.M., Gao T.M.* Social isolation during adolescence induces anxiety behaviors and enhances firing activity in BLA pyramidal neurons via mGluR5 upregulation. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55: 5310–5320.
- Lopez de Armentia M., Sah P.* Development and subunit composition of synaptic NMDA receptors in the amygdala: NR2B synapses in the adult central amygdala. *J. Neurosci.* 2003. 23: 6876–6883.
- Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn. Mem.* 2003. 10: 86–98.
- Luján R., Shigemoto R., López-Bendito G.* Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience.* 2005. 130: 567–580.
- Luhmann H.J., Prince D.A.* Postnatal maturation of the GABAergic system in rat neocortex. *J. Neurophysiol.* 1991. 65: 247–263.
- Martin L.J., Furuta A., Blackstone C.D.* AMPA receptor protein in developing rat brain: glutamate receptor-1 expression and localization change at regional, cellular, and subcellular levels with maturation. *Neuroscience.* 1998. 83: 917–928.
- McCullough K.M., Choi D., Guo J., Zimmerman K., Walton J., Rainnie D.G., Ressler K.J.* Molecular characterization of Thyl expressing fear-inhibiting neurons within the basolateral amygdala. *Nat. Commun.* 2016. 7: 13149.
- Menshanov P.N., Lanshakov D.A., Dygalo N.N.* proBDNF is a major product of bdnf gene expressed in the perinatal rat cortex. *Physiol. Res.* 2015. 64: 925–934.
- Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J., Sakmann B., Seeburg P.H.* Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron.* 1994. 12: 529–540.
- Moriceau S., Sullivan R.M.* Maternal presence serves as a switch between learning fear and attraction in infancy. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 1004–1006.
- Nabavi S., Fox R., Proulx C.D., Lin J.Y., Tsien R.Y., Malinow R.* Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature.* 2014. 511: 348–352.
- Ortiz S., Latsko M.S., Fouty J.L., Dutta S., Adkins J.M., Jasnaw A.M.* Anterior cingulate cortex and ventral hippocampal inputs to the basolateral amygdala selectively control generalized fear. *J. Neurosci.* 2019. 39: 6526–6539.
- Pagliaccio D., Luby J.L., Bogdan R., Agrawal A., Gaffrey M.S., Belden A.C., Botteron K.N., Harms M.P., Barch D.M.* Amygdala functional connectivity, HPA axis genetic variation, and life stress in children and relations to anxiety and emotion regulation. *J. Abnorm. Psychol.* 2015. 124: 817–833.
- Park H., Poo M.M.* Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. 14: 7–23.
- Pattwell S.S., Bath K.G.* Emotional learning, stress, and development: An ever-changing landscape shaped by early-life experience. *Neurobiol Learn Mem.* 2017 Sep; 143: 36–48.
- Premachandran H., Zhao M., Arruda-Carvalho M.* Sex differences in the development of the rodent corticolimbic system. *Front. Neurosci.* 2020. 14: 583477.
- Rasmusson A.M., Shi L., Duman R.* Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology.* 2002. 27: 133–142.
- Rice D., Barone S. Jr.* Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health. Perspect.* 2000. 108: 511–533.
- Rios M., Fan G., Fekete C., Kelly J., Bates B., Kuehn R., Lechan R.M., Jaenisch R.* Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol. Endocrinol.* 2001. 15: 1748–1757.
- Ryan T.J., Roy D.S., Pignatelli M., Arons A., Tonegawa S.* Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science.* 2015. 348 (6238): 1007–1013.

- Ryazantseva M., Englund J., Shintyapina A., Huupponen J., Shteinikov V., Pitkänen A., Partanen J.M., Lauri S.E. Kainate receptors regulate development of glutamatergic synaptic circuitry in the rodent amygdala. *Elife*. 2020. 9: e52798.
- Sah P., Faber E.S., Lopez De Armentia M., Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.* 2003. 83: 803–834.
- Schipper P., Brivio P., de Leest D., Madder L., Asrar B., Rebuglio F., Verheij M.M.M., Kozicz T., Riva M.A., Calabrese F., Henckens M.J.A.G., Homberg J.R. Impaired fear extinction recall in serotonin transporter knockout rats is transiently alleviated during adolescence. *Brain Sci.* 2019. 9: 118.
- Schubert D., Martens G.J., Kolk S.M. Molecular underpinnings of prefrontal cortex development in rodents provide insights into the etiology of neurodevelopmental disorders. *Mol. Psychiatry.* 2015. 20: 795–809.
- Selleck R.A., Zhang W., Samberg H.D., Padival M., Rosenkranz J.A. Limited prefrontal cortical regulation over the basolateral amygdala in adolescent rats. *Sci. Rep.* 2018. 8: 17171.
- Semple B.D., Blomgren K., Gimlin K., Ferriero D.M., Noble-Haeusslein L.J. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog. Neurobiol.* 2013. 106–107: 1–16.
- Sengupta A., Winters B., Bagley E.E., McNally G.P. Disrupted prediction error links excessive amygdala activation to excessive fear. *J. Neurosci.* 2016. 36: 385–395.
- Sengupta A., Yau J.O.Y., Jean-Richard-Dit-Bressel P., Liu Y., Millan E.Z., Power J.M., McNally G.P. Basolateral amygdala neurons maintain aversive emotional salience. *J. Neurosci.* 2018. 38: 3001–3012.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-xl expression. *Behav. Brain Res.* 2010. 213: 218–224.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Dygalo N.N. Stress-induced activation of the brainstem Bcl-xL gene expression in rats treated with fluoxetine: correlations with serotonin metabolism and depressive-like behavior. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 177–183.
- Siddiqui A., Shah B.H. Neonatal androgen manipulation differentially affects the development of monoamine systems in rat cerebral cortex, amygdala and hypothalamus. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1997. 98: 247–252.
- Somerville L.H., Jones R.M., Casey B.J. A time of change: Behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn.* 2010, 72: 124–133.
- Sparta D.R., Smithuis J., Stamatakis A.M., Jennings J.H., Kantak P.A., Ung R.L., Stuber G.D. Inhibition of projections from the basolateral amygdala to the entorhinal cortex disrupts the acquisition of contextual fear. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8: 129.
- Standley S., Tocco G., Tourigny M.F., Massicotte G., Thompson R.F., Baudry M. Developmental changes in alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor properties and expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience.* 1995. 67: 881–892.
- Sternson S.M., Roth B.L. Chemogenetic tools to interrogate brain functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. 37: 387–407.
- Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 2013. 7: 55.
- Tarazi F.I., Baldessarini R.J. Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. 18: 29–37.
- Tipps M., Marron Fernandez de Velasco E., Schaeffer A., Wickman K. Inhibition of pyramidal neurons in the basal amygdala promotes fear learning. *eNeuro.* 2018. 5 (5): ENEURO.0272-18.2018.
- Tole S., Grove E.A. Detailed field pattern is intrinsic to the embryonic mouse hippocampus early in neurogenesis. *J. Neurosci.* 2001. 21: 1580–1589.
- Tovote P., Fadok J.P., Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. 16: 317–331.
- Urbán N., Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Front. Cell. Neurosci.* 2014. 8: 396.
- VanTieghem M.R., Tottenham N. Neurobiological programming of early life stress: Functional development of amygdala-prefrontal circuitry and vulnerability for stress-related psychopathology. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. 38: 117–136.
- Vicini S., Wang J.F., Li J.H., Zhu W.J., Wang Y.H., Luo J.H., Wolfe B.B., Grayson D.R. Functional and pharmacological differences between recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Neurophysiol.* 1998. 79: 555–566.
- Wang H., Stradtman G.G. 3rd, Wang X.J., Gao W.J. A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. 105: 16791–16796.
- Warnell K.R., Pecukonis M., Redcay E. Developmental relations between amygdala volume and anxiety traits: Effects of informant, sex, and age. *Dev. Psychopathol.* 2018. 30: 1503–1515.
- Wolff S.B., Gründemann J., Tovote P., Krabbe S., Jacobson G.A., Müller C., Herry C., Ehrlich I., Friedrich R.W., Letzkus J.J., Lüthi A. Amygdala inter-

- neuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature*. 2014. 509: 453–458.
- Yin F., Guo H., Cui J., Shi Y., Su R., Xie Q., Chang J., Wang Y., Lai J. The basolateral amygdala regulation of complex cognitive behaviours in the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. 236: 3135–3146.
- Yu H., Wang D.D., Wang Y., Liu T., Lee F.S., Chen Z.Y. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *J. Neurosci*. 2012. 32: 4092–4101.
- Yun S., Reynolds R.P., Petrof I., White A., Rivera P.D., Segev A., Gibson A.D., Suarez M., DeSalle M.J., Ito N., Mukherjee S., Richardson D.R., Kang C.E., Ahrens-Nicklas R.C., Soler I., Chetkovich D.M., Kourrich S., Coulter D.A., Eisch A.J. Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive. *Nat. Med*. 2018. 24: 658–666.
- Zehr J.L., Todd B.J., Schulz K.M., McCarthy M.M., Sisk C.L. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster. *J. Neurobiol*. 2006. 66: 578–590.
- Zhang W., Rosenkranz J.A. Effects of repeated stress on age-dependent GABAergic regulation of the lateral nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2016. 41: 2309–2323.
- Zheng F., Zhou X., Moon C., Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol*. 2012. 4: 188–200.
- Zimmermann K.S., Richardson R., Baker K.D. Maturation changes in prefrontal and amygdala circuits in adolescence: Implications for understanding fear inhibition during a vulnerable period of development. *Brain Sci*. 2019. 9: 65.
- Zoratto F., Altabella L., Tistarelli N., Laviola G., Adriani W., Canese R. Inside the developing brain to understand teen behavior from rat models: Metabolic, structural, and functional-connectivity alterations among limbic structures across three pre-adolescent stages. *Front. Behav. Neurosci*. 2018. 12: 208.

ONTOGENESIS OF THE CORTICO-LIMBIC SYSTEM AND THE RISK OF ANXIETY DISORDERS DURING ADOLESCENCE

N. N. Dygalo^{a,b,#}

^a Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

^b Department of Physiology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

[#]e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

The interactions of the amygdala, prefrontal cortex, and hippocampus, key structures of the cortico-limbic system, play an important role in shaping behavioral responses to threatening stimuli. The features of the ontogeny of these interactions, both at the level of the neurotransmitter and neurotrophic processes occurring in the structures and the development of afferent and efferent connections between them, may underlie the increased risk of mood disorders during the adolescence compared to earlier and subsequent periods of life. Critical analysis of literature data presented in this review is important for understanding possible mechanisms of adolescent psychopathology and might be useful for future search for the ways to treat it.

Keywords: ontogenesis, amygdala, prefrontal cortex, hippocampus, anxiety, brain neurotrophic factor, neurotransmitters, optogenetics, chemogenetics, BDNF