

УДК 612.822.3

## МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОННЕКТОМА, ВКЛЮЧАЮЩЕГО НЕОКОРТЕКС, ГИППОКАМП, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, МОЗЖЕЧОК И ТАЛАМУС

© 2022 г. И. Г. Силькис<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

\*e-mail: isa-silkis@mail.ru

Поступила в редакцию 24.05.2021 г.

После доработки 10.08.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Проведен анализ возможных механизмов взаимозависимого функционирования нейронов в коннектом, включающем топографически связанные области неокортекса, гиппокампа, базальных ганглиев, мозжечка, таламуса и связанные с ними различные ядра ЦНС. Эти механизмы исследуются на известных результатах морфологических и электрофизиологических исследований, сформулированных ранее унифицированных правилах модификации и модуляции эффективности синаптической передачи, а также результатах проведенного ранее анализа особенностей функционирования гиппокампальной формации, мозжечка и нейронных цепей кора – базальные ганглии – таламус – кора. Мозжечок влияет на неокортекс и базальные ганглии через топографически связанные с ними таламические ядра. На функционирование гиппокампа мозжечок может влиять через таламическое ядро реуниенс, ретроспленальную и префронтальную области коры, медиальную перегородку и супрамамиллярное ядро. Гиппокамп может влиять на функционирование мозжечка через неокортекс и ядра моста, а также через базальные ганглии, мишенями выходных ядер которых являются субталамическое ядро и педункулопонтинное ядро. Базальные ганглии, мозжечок и субталамическое ядро влияют на двигательную активность через красное ядро. С учетом топографической организации связей между структурами выдвинуто предположение, что мозг можно рассматривать как всеобъемлющий коннектом, состоящий из отдельных сходным образом организованных коннектомов, каждый из которых участвует в обработке определенного вида информации. Механизмы функционирования этих коннектомов однотипны. Проведенный анализ механизмов взаимозависимого функционирования нейронов в коннектом представляет интерес для понимания механизмов функционирования всеобъемлющего коннектома, в котором происходит обработка разномодальной сенсорной информации, ее осознание и выбор необходимой реакции. Предполагается, что нейронная сеть пассивного режима работы мозга, включающая высшие области новой коры, является частью всеобъемлющего коннектома, функционирующего в состоянии покоя. Сопоставление механизмов функционирования каждого из коннектомов в норме и патологии должно позволить оценить существующие методы лечения неврологических заболеваний и облегчить целенаправленный поиск новых методов лечения.

*Ключевые слова:* коннектом, неокортекс, гиппокамп, мозжечок, базальные ганглии, межнейронные связи, синаптическая пластичность, дофамин

DOI: 10.31857/S0044467722010105

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БГ – базальные ганглии;  
ГЯМ – глубокие ядра мозжечка;  
ДД и ДП – длительная депрессия и потенциация эффективности синаптической передачи соответственно;  
К-БГ-Т-К – нейронная сеть кора – базальные ганглии – таламус – кора;  
КП – клетки Пуркинью;

ППЯ	– педункулопонтинное ядро;
ПфК	– префронтальная кора;
РЕ	– таламическое ядро реуниенс;
СПРРМ	– нейронная сеть пассивного режима работы мозга;
СТЯ	– субталамическое ядро;
ЯМ	– ядра моста.

В настоящее время существенное внимание уделяется изучению функционирования коннектома – глобальной нейронной сети, включающей все структуры мозга. Для исследования структурных и функциональных свойств коннектома человека используются соответственно структурная и функциональная магнитно-резонансная томография. С помощью этих методов было обнаружено, что ряд неврологических расстройств соотносится со значительными нарушениями взаимодействий между разными областями коры, базальными ганглиями (БГ), таламусом и мозжечком (Hanekamp, Simonyan, 2020). В новой коре были обнаружены центры с множественными связями и центры с низким числом связей (van den Heuvel, Sporns, 2011). Центрами в коннектопе также являются мозжечок и БГ, которые связаны со многими структурами (Bostan, Strick, 2018). В обоих полушариях выявлены 12 центров с большим количеством связей. Этими центрами являются высшие фронтальные и височные области коры, гиппокамп, таламус и скорлупа стриатума (входное ядро дорзальной части БГ). Множество сведений об анатомической организации межнейронных связей в отдельных структурах, а также между разными структурами получено с помощью морфологических методов. Регистрация нейронной активности в поведенческих экспериментах позволила выявить особенности функционирования межнейронных связей. Было обнаружено, что мозжечок, который через таламус оказывает влияние на неокортекс, активируется при выполнении задач, ассоциировавшихся с участием БГ, и наоборот (Bostan, Strick, 2018). Кроме того, мозжечок участвует в задачах, ранее ассоциировавшихся с гиппокампом, а гиппокамп оказывает значительное влияние на выполнение задач, которые считали зависимыми только от мозжечка (Wikgren et al., 2010; Hoffmann et al., 2015). Так, показали, что мозжечок вовлечен в построение нейронных отображений пространственных карт в гиппокампе (при участии

клеток места) (Rochefort et al., 2013). Эти эффекты объясняют непрямым влиянием мозжечка на функционирование гиппокампа за счет связей обеих структур с новой корой (Yu, Krook-Magnuson, 2015). При исследовании коннектома необходимо учитывать то обстоятельство, что взаимозависимое функционирование структур зависит от влияний различных нейромодуляторов на эффективность синаптических связей.

Известные экспериментальные данные об изменениях эффективности межнейронных связей позволили нам сформулировать унифицированные правила модификации и модуляции эффективности возбуждательных и тормозных синаптических входов к разным типам нейронов в гиппокампе, новой коре, базальных ганглиях и мозжечке (Силькис, 2002, Силькис, 2021; Silkis, 1998; Silkis, 2000; Silkis, 2001). С учетом этих правил был проведен анализ возможных механизмов функционирования гиппокампальной формации (Силькис, 2010) и топографически организованных нейронных сетей кора – базальные ганглии – таламус – кора (К-БГ-Т-К), включающих сенсорные и моторные области указанных структур (Силькис, 2015; Silkis, 2001; Silkis, 2007). Кроме того, был предложен возможный механизм функционирования нейронной сети мозжечка (Silkis, 2000) и проведен анализ возможных механизмов функционирования нейронной сети, включающей БГ, мозжечок, таламус и новую кору (Силькис, 2021).

Существенное влияние на функционирование нейронных сетей, включающих разные структуры, оказывает дофамин, выделяющийся в ответ на условный сигнал и на подкрепление и способствующий длительной модуляции эффективности синаптической передачи. Нами предложен возможный механизм участия дофамина в функционировании мозжечка (Силькис, 2021), гиппокампальной формации (Силькис, 2016) и цепей К-БГ-Т-К, вовлеченных в обработку зрительной и слуховой информации и выбор

движения (Силькис, 2015; Silkis, 2001; Silkis, 2007).

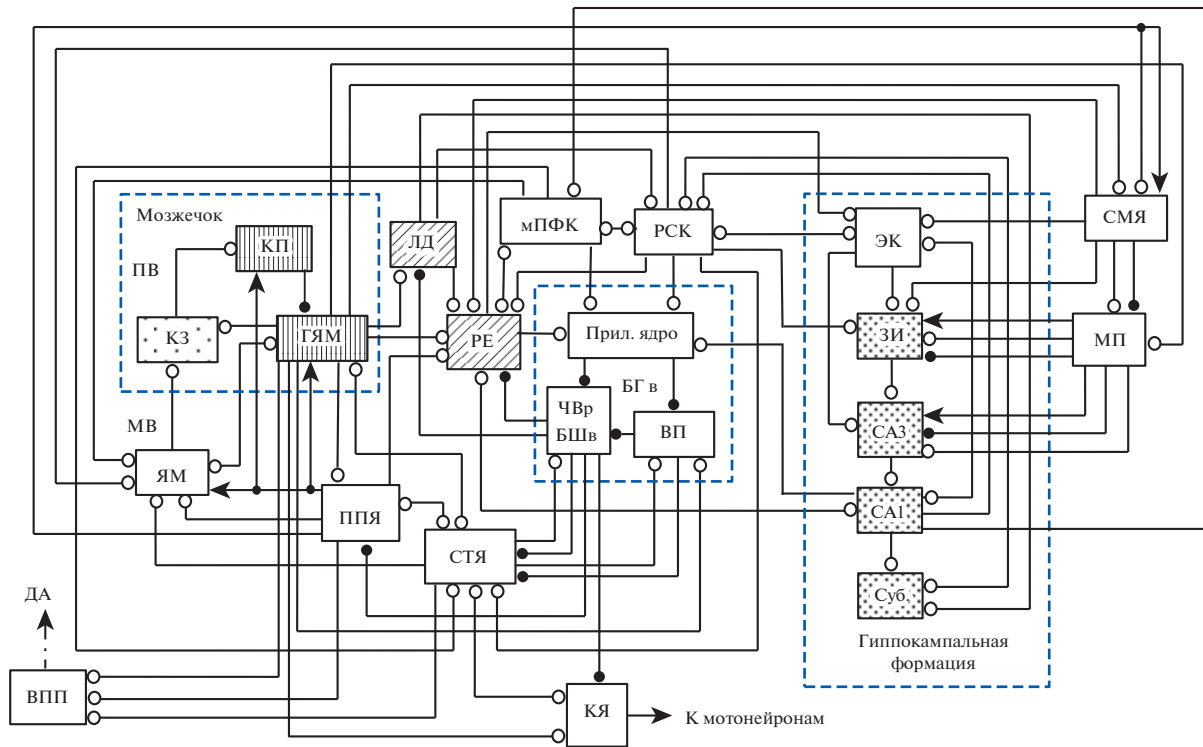
Задачей настоящей работы являлся анализ возможных механизмов взаимозависимого функционирования структур в коннектомах, включающих неокортекс, гиппокамп, БГ, мозжечок, таламус, а также определение вклада дофамин-зависимой модуляции эффективности синаптической передачи в функционирование коннектомов.

### ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖНЕЙРОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КОННЕКТОМЕ, ВКЛЮЧАЮЩЕМ НЕОКОРТЕКС, ГИППОКАМП, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, МОЗЖЕЧОК, ТАЛАМУС И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СТРУКТУРЫ ЦНС

Существующие морфологические и электрофизиологические данные указывают на то, что гиппокамп может влиять на функционирование мозжечка через БГ, таламус и новую кору (рис. 1). Через эти же структуры нейроны глубоких ядер мозжечка (ГЯМ), которые являются выходными ядрами этой структуры, могут воздействовать на гиппокамп. Кроме того, нейроны ГЯМ могут влиять на активность гиппокампа через переключение в медиальной перегородке и/или супрамамиллярном ядре (Lu et al., 2020; Watson et al., 2019) (рис. 1). Проведенный нами ранее анализ механизмов влияния супрамамиллярного ядра на функционирование гиппокампа показал, что вход из этого ядра способствует передаче сигналов из зубчатой извилины через поле CA2 в поле CA1 (Силькис, Маркевич, 2020). Нейроны ГЯМ через таламус могут влиять на активность в поле CA1 гиппокампа, субикулуме, ретроспленительной коре и ринальной коре (Vohne et al., 2019). Входная структура гиппокампальной формации – зубчатая извилина – связана с ретроспленительной корой, ринальной корой и субикулумом, которые моносинаптически связаны с вентролатеральными и латеродорзальными ядрами таламуса (Vohne et al., 2019) (рис. 1). В этих же таламических ядрах имеются проекции из ГЯМ (фастигиального, интерпозитус и латерального). Нейроны фастигиального ядра проецируются в латеродорзальное таламическое ядро (Vohne et al., 2019), которое иннервирует ретроспленительную и цингулярную области коры (Bezudnaeva, Keller, 2008) и таламическое ядро рениенс (PE). Ядро PE моносинаптически

возбуждает нейроны поля CA1 гиппокампа и реципрокно связано с префронтальной корой (ПфК) (McKenna, Vertes, 2004). Обнаружен и моносинаптический вход из вентральной части поля CA1 в медиальную ПфК (Binder et al., 2019), причем этот вход модифицируется. В нем могут индуцироваться длительная потенция (ДП), длительная депрессия (ДД) и депотенция (Laroche et al., 2000). Об эффективности влияния мозжечка на гиппокамп свидетельствуют полученные на животных данные о том, что электрическая стимуляция ГЯМ вызывает ответы в гиппокампе (Heath, Harper, 1974; Heath et al., 1978). При стимуляции фастигиального ядра мозжечка ответы с ЛП 6–8 мс и 16–29 мс наблюдали не только в гиппокампе, но и в медиальной перегородке (Snider, Maiti, 1976). К активации нейронов гиппокампа приводила и оптогенетическая активация моторной области коры мозжечка (Choe et al., 2018).

Одним из центров коннектома, по-видимому, является ретроспленительная кора, поскольку ее нейроны получают возбуждение из разных областей коры (цингулярной, дорзолатеральной, передней префронтальной, затылочной, парагиппокампальной, периринальной, энторинальной), субикулума, пре-субикулума, парасубикулума, а также из мозжечка через таламус (Kobayashi, Amaral, 2003) (рис. 1). В свою очередь, нейроны ретроспленительной коры, получающие разномодальную информацию (Li et al., 2018), иннервируют парагиппокампальную область коры, энторинальную кору, пре- и парасубикулум, дорзомедиальный стриатум, ядро PE, ретикулярное таламическое ядро и мамиллярные тела (Kobayashi, Amaral, 2007; Van Groen, Wyss, 2003). Связи между ретроспленительной корой и гиппокампом организованы топографически (Miyashita, Rockland, 2007; Wyss, Van Groen, 1992). О тесных функциональных взаимодействиях между ретроспленительной корой и гиппокампом свидетельствуют данные о том, что повреждение ретроспленительной коры приводит к такому же дефициту обучения, как и удаление гиппокампа (Berger et al., 1986). Авторы указанной работы интерпретируют эти данные как поведенческое выражение связанных с обучением изменений в активности пирамидных клеток гиппокампа, в основе которых лежат мультисинаптические проекции из гиппокампа в ретроспленительную кору и, в конечном итоге, в мозжечок.



**Рис. 1.** Схема организации связей между нейронами разных структур в коннектоме. Нейронные сети мозжечка, базальных ганглиев и гиппокампальной формации ограничены прямоугольниками из пунктирных линий. мПФК – медиальная префронтальная кора; РСК – ретроспленальная кора; ЭК – энторинальная кора; Суб. – субикулюм; СА1 и СА3 – поля гиппокампа; ЗИ – зубчатая извилина; БГв – вентральная часть базальных ганглиев; Прил. ядро – прилежащее ядро; БШв – внутренняя часть бледного шара; ВП – вентральный паллидум; ЧВр – ретикулярная часть черного вещества; СТЯ – субталамическое ядро; ППЯ – педункулопонтинное ядро; ЛД – латеродорзальное таламическое ядро; РЕ – таламическое ядро реуниенс; КЗ – клетки-зерна; КП – клетки Пуркинью; ГЯМ – глубокие ядра мозжечка; МВ – мшистые волокна; ПВ – параллельные волокна; ЯМ – ядра моста; ВПП – вентральное поле покрышки; КЯ – красное ядро; МП – медиальная перегородка; СМЯ – супрамамиллярное ядро; ДА – дофамин. Линии, оканчивающиеся белыми и черными кружками – возбуждательные и тормозные входы соответственно; линии с открытыми стрелками – холинергические входы. Интернейроны не представлены с целью упрощения.

**Fig. 1.** A scheme of the organization of connections between neurons of different structures in the connectome. The neural networks of the cerebellum, basal ganglia, and hippocampal formation are bounded by dashed rectangles. mPFC (мПФК), medial prefrontal cortex; RSC (РСК), retrosplenial cortex; EC (ЭК), entorhinal cortex; Sub. (Суб.), subiculum; CA1 and CA3, hippocampal fields; FD (ЗИ), fascia dentata; BGv (БГв), ventral part of the basal ganglia; NAcc (Прил. ядро), nucleus accumbens; GPi (БШв), internal part of the globus pallidus; VP (ВП), ventral pallidum; SNr (ЧВр), substantia nigra pars reticulata; STN (СТЯ), subthalamic nucleus; PPN (ППЯ), pedunculopontine nucleus; LD (ЛД), laterodorsal thalamic nucleus; RE (РЕ), thalamic nucleus reuniens; GCs (КЗ), granule cells; PCs (КП), Purkinje cells; DCN (ГЯМ) – deep cerebellar nuclei; MFs (МВ), mossy fibers; PFs (ПВ), parallel fibers. PN (ЯМ), pontine nuclei; VTA (ВПП), ventral tegmental area; RN (КЯ), red nucleus; MS (МП), medial septum; SMN (СМЯ), supramammillary nucleus; DA (ДА), dopamine. Lines ending in white and black circles, excitatory and inhibitory inputs, respectively; open arrows, cholinergic inputs. To motoneurons (к мотонейронам). Interneurons are not presented for simplicity of scheme.

Сигналы из различных областей коры передаются в мозжечок через ядра моста (ЯМ), причем эти проекции организованы топографически (Chen et al., 2014b; Kratochwil et al., 2017) (рис. 2). Кроме того, в ЯМ имеются входы из гипоталамуса (в частности, из супрамамиллярного ядра), вентральной части наружного коленчатого тела, верхнего двухолмия (Aas, 1989). Проекции из мамиллярных ядер

образуют в ЯМ ограниченные области, где они частично конвергируют с проекциями из коры (Brodal, Bjaalie, 1992). Также в ЯМ поступает иннервация из педункулопонтинного ядра (ППЯ) (Mori, 2016) и субталамического ядра (СТЯ) (Jwair et al., 2017). Субталамическое ядро, реципрочно связанное с ППЯ (Hammond et al., 1983), через переключение в ППЯ может дисинаптически возбуждать

клетки Пуркинье (КП) мозжечка (Jwaire et al., 2017) (рис. 1). Кроме того, нейроны ППЯ могут моно- и полисинаптически возбуждать нейроны ГЯМ. Стимуляция ППЯ вызывала ответы с латентными периодами 1.5–2 мс и 13–15 мс в основном в зубчатом ядре, но также в ядрах фасцигиальном и интерозитус (Vitale et al., 2016). В свою очередь, нейроны ГЯМ иннервируют клетки ППЯ. Этот вход образован аксонными коллатеральными нейронами ГЯМ, которые поступают в таламус (Nazrati, Parent, 1992). Поскольку нейроны ППЯ иннервируют нейроны таламуса, в частности, ядро РЕ (McKenna, Vertes, 2004), ППЯ и СТЯ (опосредованно через ППЯ) могут влиять на функционирование гиппокампа и БГ (см. рис. 1). Полагают, что ППЯ является интерфейсом между БГ и мозжечком (Mori et al., 2016). Влияние ППЯ на таламические ядра является сильным. Так, показано, что в отсутствие тормозного влияния со стороны БГ ППЯ возбуждает нейроны парафасцикулярного ядра таламуса независимо от наличия возбуждения из мозжечка (Carpazzo et al., 2003). Следует отметить, что в ППЯ имеется значительное число холинергических клеток, поэтому эффективность входов к клеткам-мишеням ППЯ модулируется ацетилхолином.

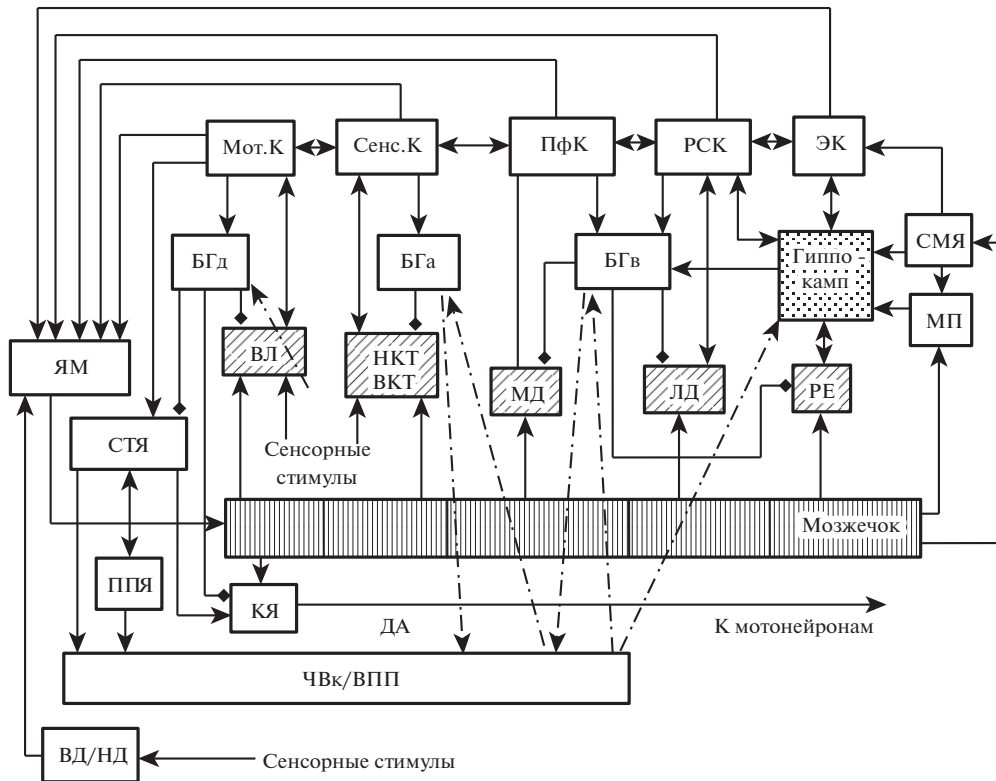
Субталамическое ядро также является одним из важных центров в коннектом, так как в нем имеются ипсилатеральные входы из разных областей коры (инфраламинарной, цингулярной, фронтальной, пириформной, первичной моторной, первичной сенсорной, инсулярной и ретроспленальной), из БГ (бледного шара, вентрального паллидума, хвостатого ядра стриатума, скорлупы стриатума, прилежащего ядра), из ГЯМ (латерального, переднего промежуточного). Кроме того, в СТЯ имеются билатеральные входы из миндалины, гипоталамуса (включая мамиллярные ядра), ретикулярного ядра таламуса, верхнего двухолмия, черного вещества (выходного ядра БГ) и красного ядра (Cavdar et al., 2018) (рис. 1). Связи СТЯ с мозжечком обнаружены и в мозге человека (Wang et al., 2020). Проекция из новой коры в СТЯ организована топографически, хотя имеется и конвергенция между входами в СТЯ из разных областей коры (Accolla et al., 2016; Haynes, Haber, 2013). С височными структурами, включая гиппокамп и миндалину, преимущественно связана более вентральная часть СТЯ. Поскольку СТЯ возбуждает различные ядра БГ, выключая выходные, гипер-

прямой путь из новой коры в СТЯ может усилить эффективность торможения клеток-мишеней БГ. Приведенные данные указывают на то, что СТЯ играет существенную роль в функционировании коннектома.

Влияние мозжечка на функционирование БГ реализуется, в частности, через таламостриатный вход, который усиливает действие кортико-стриатного входа (Johnson et al., 2017) и способствует индукции ДП на кортико-стриатном входе (Chen et al., 2014a). Из механизма функционирования БГ (Silkis, 2001) следует, что это должно облегчать синергичное растормаживание нейронов СТЯ и ППЯ со стороны БГ (рис. 1). Поскольку нейроны СТЯ и ППЯ возбуждают дофаминергические клетки вентрального поля покрышки и компактной части черного вещества (рис. 2), активность последних в таком случае должна возрасти. Кроме того, мозжечок может влиять на выделение дофамина непосредственно, поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в дофаминергические структуры (Carta et al., 2019) (рис. 1). Стимуляция входа из ГЯМ в вентральное поле покрышки приводила к усилению активности дофаминергических клеток (Carta et al., 2019) и увеличению выделения дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al., 2011). Важно отметить, что активность нейронов ГЯМ зависит от торможения со стороны КП (рис. 1). О влиянии КП на выделение дофамина свидетельствуют данные о том, что у мутантных мышей с отсутствием КП выделение дофамина в медиальной ПФК уменьшалось (Rogers et al., 2013).

#### **ВСЕОБЪЕМЛЮЩИЙ КОННЕКТОМ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ НЕЙРОННАЯ СЕТЬ, СОСТОЯЩАЯ ИЗ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ТОПОГРАФИЧЕСКИ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОННЕКТОМОВ, ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ СХОДНЫМ ОБРАЗОМ**

С учетом данных о топографической организации связей между неокортексом, гиппокампом, БГ, мозжечком, таламусом и СТЯ, а также с другими связанными с ними ядрами и структурами ЦНС, мы полагаем, что всеобъемлющий коннектом, в который входят все структуры ЦНС, представляет собой глобальную нейронную сеть, состоящую из взаимосвязанных коннектомов, которые организованы сходным образом, и механизмы



**Рис. 2.** Топографическая организация нейронных цепей в глобальном коннектоме, состоящем из коннектомов, которые участвуют в обработке моторной, сенсорной и лимбической информации. Каждый коннектом включает область неокортекса, связанное с ней ядро таламуса и соответствующие участки мозжечка, базальных ганглиев, субталамического ядра, ядер моста, а также других структур. Во все коннектомы поступает дофамин. Мот.К и Сенс.К – моторная и сенсорные зоны коры соответственно; БГа и БГд – ассоциативная и дорзальная части базальных ганглиев соответственно; ВЛ и МД – вентролатеральное и медиодорзальное ядра таламуса соответственно; НКТ и ВКТ – наружное и внутреннее коленчатое тело соответственно; ВД и НД – верхнее и нижнее двуххолмие соответственно. Линии, заканчивающиеся стрелками и ромбами – возбуждающие и тормозные связи соответственно. Остальные обозначения как на рис. 1.

**Fig. 2.** Topographic organization of neural circuits in the global connectome, consisting of connectomes that are involved in the processing of motor, sensory and limbic information. Each connectome includes a neocortical area, connected with it thalamic nucleus, the corresponding regions of the cerebellum, basal ganglia, subthalamic nucleus, and pontine nucleus as well as other structures.

Mot.C and Sens.C (Mot.K and Sens.K), motor and sensory cortical areas, respectively; BGv and BGd (БГа and БГд), associative and dorsal parts of the basal ganglia, respectively; Snc (ЧВк), substantia nigra pars compacta; VL and MDN (ВЛ and МДЯ), ventrolateral and mediodorsal thalamic nuclei, respectively; LGB and MGB (НКТ and ВКТ), lateral and medial geniculate body, respectively; SC and IC (ВД and НД), superior and inferior colliculus, respectively. Lines ending with arrows and rhombuses, excitatory and inhibitory inputs, respectively. The other abbreviations are as in the Fig. 1.

функционирования которых также сходны. Каждый из коннектомов включает одну из областей коры, связанное с ней таламическое ядро, соответствующие участки БГ, ЯМ, ГЯМ, СТЯ, а также других ядер и структур ЦНС (рис. 2). В настоящей работе, кроме указанных выше структур, в коннектоме представлены только ППЯ, супрамамиллярное ядро гипоталамуса, красное ядро, медиальная перегородка, верхнее и нижнее двуххолмия, вентральное поле покрышки и компактная часть черного вещества.

Коннектомы, участвующие в обработке сенсорной информации, включают сенсорные области коры и связанные с ними части других структур. Сенсорная информация поступает в таламические ядра, от них в сенсорные области коры, а затем в мозжечок, поскольку нейроны коры иннервируют ЯМ. Кроме того, сенсорная информация поступает в ЯМ через верхнее и нижнее двуххолмия (рис. 2). Показано, что сенсорные входы в мозжечок организованы топографически. Так, ретинотопические области в мозжечке

связаны с соответствующими ретинотопическими областями в неокортексе (van Es et al., 2019). Возбуждение из нижнего двухолмия (являющегося частью слухового пути) поступает в латеральную часть ЯМ (Freeman et al., 2007). О существенном вкладе сенсорного входа в мозжечок в функционирование всеобъемлющего коннектома свидетельствуют данные о том, что повреждение входа в ЯМ из экстрастриатных зрительных областей коры приводило к зрительно-моторным нарушениям (Glickstein, 1997). При выработке глазодвигательной реакции на предъявление условного звукового стимула изменения в нейронной активности, коррелирующие с выработкой рефлекса, происходили в мозжечке раньше, чем во внутреннем коленчатом теле (проекционном ядре слухового пути) (Halverson et al., 2010). Затухание рефлекса приводило к ослаблению активности и в мозжечке, и в таламическом ядре (Halverson et al., 2010).

С учетом топографической организации сенсорных путей можно полагать, что в тех специализированных коннектомах, которые включают проекционные сенсорные области коры, происходит обработка отдельных характеристик сенсорного стимула (зрительного, слухового, сенсомоторного). В коннектомах, включающих высшие сенсорные области коры, обрабатывается информация о суммарных характеристиках сенсорных стимулов каждой модальности. Ранее нами было указано на то, что значительную роль в обработке зрительной и слуховой информации играют цепи К-БГ-Т-К (Silkis, 2007; Силькис, 2015). Эти цепи являются частями специализированных коннектомов (см. рис. 2). Согласно предложенному нами механизму функционирования цепи К-БГ-Т-К, дофамин, выделяющийся в БГ в ответ на стимул, способствует таким пластическим перестройкам синаптической передачи между разными элементами цепи, которые приводят к формированию в соответствующей области коры нейронных отображений сенсорного стимула (зрительного или слухового) (Silkis, 2007; Силькис, 2015).

От нейронных отображений сенсорных стимулов в различных областях коры сигналы через энторинальную кору поступают в гиппокамп. По мере их продвижения из зубчатой извилины в поле *CA1* гиппокампа в разных его полях формируются последовательно усложняющиеся нейронные отобра-

жения ассоциаций “объект-место” (Силькис, 2010). Такой характер совместной обработки разномодальной информации в коннектоме, включающем гиппокампаальную формацию, позволяет рассматривать его как коннектом более высокого порядка. Предположение, что гиппокамп является ключевым центром во всеобъемлющем коннектоме, было сделано ранее на основании исследований динамики взаимодействий гиппокампа с другими структурами (Mišić et al., 2014).

Ранее нами указано на то, что механизмы функционирования моторных и сенсорных цепей К-БГ-Т-К однотипны. Поэтому выделение дофамина в дорзальной части БГ способствует увеличению активности нейронного паттерна в моторной коре, который определяет выбор двигательной активности в ответ на сенсорный стимул (Silkis, 2001) (рис. 2). Не исключено, что с выполнением разных движений связаны коннектомы, включающие различные участки моторных областей коры. Важную роль в функционировании коннектомов, включающих моторные области коры, таламуса и БГ, играет мозжечок. Нейроны ГЯМ влияют на активность красного ядра, иннервирующего мотонейроны и премоторные нейроны в стволе мозга и спинном мозге (Cacciola et al., 2019) (рис. 1). Ядро интерпозитус топографически связано с магноцеллюлярной частью красного ядра, входящей в руброспинальную систему, а зубчатое ядро связано с парвоцеллюлярной частью, входящей в оливо-церебеллярную систему (Basile et al. 2021; Cacciola et al., 2019). На одних и тех же нейронах магноцеллюлярной части красного ядра входы из ядер зубчатого и интерпозитус конвергируют с входами из БГ (Pong et al., 2008). Также на активность магноцеллюлярной части красного ядра влияет вход из СТЯ (Ricardo, 1980) (рис. 2). Обе части красного ядра сильно взаимодействуют между собой и играют существенную роль не только в моторном, но и не моторном поведении (Basile et al., 2021). О взаимозависимом функционировании структур в коннектоме, включающем моторную кору, свидетельствуют данные о том, что во время концентрации внимания на подготовке к движению увеличивалась активность в цепи мозжечок — таламус — дополнительная моторная кора — хвостатое ядро стриатума — таламус — первичная моторная кора (Belkhiria et al., 2019).

Следует отметить, что для взаимодействия БГ с дофаминергическими структурами ха-

рактерна спиральная организация. Поэтому изменения активности в лимбических цепях К-БГ-Т-К влияют на процессы в сенсорных цепях, а последние влияют на процессы в моторной цепи (Joel, Weiner, 2000). Исследования показали, что при выполнении поведенческих задач в активность последовательно вовлекаются разные части всеобъемлющего коннектома (Fermin et al., 2016). Вначале активируется цепь, включающая вентромедиальную ПфК, вентральный стриатум и заднюю часть мозжечка. По мере прогресса обучения активируется ассоциативная когнитивная цепь, включающая дорзолатеральную ПфК, дорзомедиальный стриатум и латеральную заднюю часть мозжечка. Затем активность смещается в моторную цепь, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка (Bostan, Strick, 2018). Таким образом, обработка поступающей информации, выбор команды для целенаправленного поведения и его осуществления являются результатом функционирования всех частей коннектома.

Поскольку каждый из коннектомов является замкнутой цепью (см. рис. 2), сигналы, поступающие в какую-либо область коры, после процесса обработки в эту же область и возвращаются. Благодаря этому, в коннектом функционируют циклы ауто-отождествления, которые, согласно выдвинутой в работе (Сергин, 2016) гипотезе, обеспечивают сенсорное осознание. При этом предполагается, что осознание какой-либо одной характеристики сенсорного стимула может происходить только в той области коры, которая отображает эту характеристику (Сергин, 2016). По аналогии можно полагать, что осознание обобщенных характеристик стимула одной модальности происходит вследствие процессов ауто-отождествления в коннектом, включающем высшую область сенсорной коры данной модальности. Совместное осознание события, состоящего из разномодальных стимулов, происходит, по-видимому, одновременно во многих коннектомах, среди которых и коннектом, включающий гиппокамп. Коннектомы, участвующие в осознании стимулов, связаны с коннектомами, обеспечивающими выполнение движения (рис. 2), причем это могут быть реакции как на осознанные, так и не осознанные стимулы. Совокупность всех этих коннектомов образует всеобъемлющий коннектом, функци-

онирование которого обеспечивает осознание события в целом и выбор адекватной реакции на это событие.

### ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РАЗНЫХ СТРУКТУР В КОННЕКТОМЕ

Дофамин играет важную роль в функционировании каждой структуры коннектома. При определении характера его влияния на синаптическую пластичность необходимо учитывать то обстоятельство, что воздействие дофамина на эффективность входа к клетке-мишени зависит от концентрации вещества, типов постсинаптических рецепторов на основной клетке и иннервирующем ее тормозном интернейроне, а также от соотношения “силы” возбуждения и торможения (Силькис, 2002). Поскольку рецепторы типов D1/D5 более чувствительны, чем D2–D4, для активации последних требуется большая концентрация дофамина. Так, показано, что при низких концентрациях дофамина преобладает его модулирующее действие на эффективность синаптической передачи через D1/D5-рецепторы, а при высоких концентрациях – через D2-рецепторы (Xu et al., 2010).

Из проведенного ранее анализа механизмов влияния дофамина на функционирование гиппокампа и формирование в разных его полях нейронных отображений ассоциаций “объект-место” следует, что дофамин улучшает условия формирования этих отображений на пирамидных клетках поля CA1 и что это отображение меньше искажается не относящейся к нему информацией, поступающей из энторинальной коры и таламуса (Силькис, 2016). Анализ влияния дофамина на функционирование нейронной цепи К–БГ–Т–К показал, что активация D1- и D2-рецепторов на шипиковые клетки стриатума способствует растормаживанию со стороны выходных ядер БГ их клеток-мишеней в таламусе, СТЯ и ППЯ (Silkis, 2001). Дофамин может модулировать эффективность возбуждения таламических нейронов и непосредственно, поскольку дофаминергическая иннервация поступает в таламические ядра. Например, дофаминергические волокна из вентрального поля покрышки имеются в ядрах PE и медиодорзальном (Melchitzky, Lewis, 2001; McKenna, Vertes, 2004). Судя по известным экспериментальным данным, правила модификации и модуляции эффективности



входов к нейронам таламуса и СТЯ такие же, какие были сформулированы для нейронов гиппокампа и новой коры (Силькис, 2002). Так, показано, что активация Д1/Д5-рецепторов приводит к увеличению деполяризации большинства нейронов наружного колленчатого тела и к усилению активности нейронов СТЯ (Baufreton et al., 2003; Govindaiah, Cox, 2005). К увеличению активности ядра РЕ и других таламических ядер средней линии приводило также использование антагонистов Д2-рецепторов (Cohen et al., 1998).

Ранее нами было указано на то, что модификация возбуждающих и тормозных синаптических входов к разным типам нейронов мозжечка происходит одновременно и взаимозависимо (Silkis, 2000). Из предложенного в работе (Силькис, 2021) механизма влияния дофамина на функционирование нейронной сети мозжечка следует, что если вход от ЯМ к клеткам-зернам коры мозжечка первоначально не являлся сильным и если на нейроны ГЯМ поступало достаточно сильное торможение от КП, так что постсинаптическая концентрация  $Ca^{2+}$  в нейронах ГЯМ относительно невелика, активация Д1-рецепторов может способствовать индукции ДП на входе от ЯМ к клеткам-зернам и к нейронам ГЯМ, что приведет к увеличению активности этих клеток. В результате увеличится возбуждающее влияние нейронов ГЯМ на таламус, а через него на новую кору, гиппокамп и БГ.

Следует отметить, что предложенные механизмы функционирования цепи К-БГ-Т-К и нейронной сети мозжечка отличаются от общепринятых, поскольку базируются на других правилах модификации и модуляции эффективности входов к нейронам стриатума, ГЯМ и к КП (Silkis, 2000; Silkis, 2001). В общепринятых моделях цепь К-БГ-Т-К функционирует таким образом, что выделение дофамина в стриатуме и активация Д1-рецепторов облегчают прохождение сигналов через прямой путь в БГ. В результате усиливается активность нейронного паттерна в моторной коре, что приводит к выполнению определенного движения. Активация Д2-рецепторов приводит к ингибированию движения через не прямой путь в БГ (Gurney et al., 2001). Из предложенного нами механизма следует, что обработка информации в цепи К-БГ-Т-К зависит от того, является ли кортико-стриатный вход сильным или слабым. В результате одновременной активации Д1- и Д2-рецепторов и прохождения сигналов по

прямому и не прямому пути через БГ синергично увеличивается активность первоначально сильно активированных нейронных паттернов в новой коре и одновременно ослабляется активность остальных нейронов (Silkis, 2001). В настоящее время именно такой механизм получил подтверждение в экспериментах, показавших, что при выполнении движения активируются и стрионигральные нейроны, на которых располагаются Д1-рецепторы и которые дают начало прямому пути через БГ, и стриопаллидарные нейроны, на которых располагаются Д2-рецепторы и которые дают начало не прямому пути через БГ (Cui et al., 2013; Tecuapetla et al., 2016).

В общепринятых моделях до настоящего времени предполагается, что сигнал из ГЯМ максимален, когда на КП индуцируется ДД, причем необходимым условием этого является сильное возбуждение КП нейронами нижней оливы (Ito, Karachot, 1992). Из предложенного нами механизма функционирования мозжечка следует, что выходной сигнал из ГЯМ является максимальным, когда на входе от ЯМ к нейронам ГЯМ индуцируется ДП. Необходимым условием для этого является индукция ДП на входе от клеток-зерен к КП и возрастание вследствие этого активности КП (Silkis, 2000). В пользу предложенного нами механизма свидетельствуют данные о том, что при выработке рефлекса потенцируется простая спайковая активность КП (Romano et al., 2018). Такая активность характерна для КП в отсутствие сигналов из нижней оливы. Более того, после блокады ДП на КП двигательное обучение нарушалось (Schonewille et al., 2011).

#### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВСЕОБЪЕМЛЮЩЕГО КОННЕКТОМА В ПАССИВНОМ РЕЖИМЕ РАБОТЫ МОЗГА (ГИПОТЕЗА)

Функциональные связи в нейронной сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), называемой в англоязычной литературе сетью оперативного покоя (*default mode network*, *DMN*) или сетью состояния покоя (*resting state network*), изучают в течение последних 20 лет (Raichle, 2015). Обычно в СПРРМ включают вентромедиальную и дорзолатеральную области ПфК, заднюю часть поясной извилины, предклинье, латеральную часть теменной коры и энторинальную кору (Raichle, 2015).

Принято считать, что эта сеть активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром, а отдыхает, погружен в себя, грезит наяву, вспоминает прошедшие события или планирует будущие действия. Ранее полагали, что во время выполнения целенаправленных поведенческих задач эта сеть отключается, но ее активность возрастает при выполнении задач, связанных с личностными проблемами и воспоминаниями. Однако к настоящему времени получены доказательства того, что активность в этой сети необходима для рабочей памяти. Выявлена динамическая реконфигурация СПРРМ при ее взаимодействии с другими сетями (Vatansever et al., 2015). Например, при выполнении задач на рабочую память существенно меняются связи билатеральных угловых извилин (одной из основных структур СПРРМ) с другими структурами (Vatansever et al., 2017). Показано также, что в состоянии покоя при решении когнитивных задач, не связанных с внешними событиями, задняя поясная извилина сильнее связана с вентромедиальными частями стриатума и бледного шара, т.е. с входным и выходным ядрами БГ (Vatansever et al., 2016). Авторы указанной работы предположили, что эти связи способствуют когнитивной гибкости. В состоянии покоя выявлены сильные структурные и функциональные связи СПРРМ с предклинием и таламусом, сильные связи таламуса с гиппокампом, а также сильные связи предклиния с таламусом и угловыми извилинами (Cunningham et al., 2017). Обычно в состоянии покоя СПРРМ и сеть, участвующая в решении поведенческих задач, связаны между собой негативно и вариабельно, но между ними имеются комплексные модуляторные взаимодействия. Показано, что на связи между этими сетями влияют такие критически важные структуры мозга, как БГ и таламус (Di Biswal, 2014). Предшествующие исследования показали, что многие области СПРРМ вовлечены в процессы направленности внимания, причем субъекты со слабой функциональной связью между таламусом и задней поясной корой более внимательны к настоящему (Wang et al., 2014) (по-видимому, потому, что не отвлекаются на внутренние процессы). Авторы работы (Wang et al., 2014) предположили, что таламус можно рассматривать как переключатель между вниманием и невниманием. С учетом приведенных выше данных мы полагаем, что СПРРМ является

частью всеобъемлющего коннектома, который функционирует в таких режимах, как пассивное бодрствование, медитация, сон, галлюцинации. В режиме покоя решаются задачи, связанные с воображением образов, обдумыванием и оценкой личностных прошедших и/или будущих событий, решением научных проблем или мысленным созданием каких-либо новых произведений в области искусства и литературы. При переходе из одного функционального состояния в другое в отдельных коннектомах происходит переключение режима обработки внешней информации на режим обработки внутренней информации. Это предположение базируется на следующих фактах. Во-первых, активность взаимосвязанных высших областей коры (которые, как полагают, образуют СПРРМ) зависит от возбуждения, поступающего к ним из высших сенсорных зон коры, причем последние должны быть активны, чтобы воспоминания были возможны. Показано, что рабочая память требует реактивации сенсорных областей коры (Hayden, Gallant, 2013). При формировании кратковременной памяти на запоминание определенной характеристики зрительного стимула активность нейронов в зрительном поле V4 синхронизируется с активностью ПФК (Liebe, et al., 2012). Во-вторых, энторинальная кора не может функционировать независимо от гиппокампа. В-третьих, все области коры не могут функционировать независимо от входов из топографически связанных с ними таламических ядер, от которых они получают возбуждение. В-четвертых, таламические ядра не могут функционировать независимо от БГ, поскольку их активность зависит от торможения со стороны выходных ядер БГ и поскольку нейроны таламуса возбуждают нейроны стриатума. Мы полагаем, что таламические ядра, которые реципрокно связаны с соответствующими областями новой коры, являются важными звеньями переключения работы мозга.

Согласно современным представлениям, активность СПРРМ лежит в основе сновидений и гипнотического сна (Fazekas, Nemeth, 2020). С нашей точки зрения, при сновидениях СПРРМ активируется совместно с гиппокампом, различными зрительными областями коры, таламическими ядрами, БГ и другими структурами. Ранее нами было указано на то, что во время сновидений в парадоксальной фазе сна, когда поток внешней зритель-

ной информации не может проходить через наружное коленчатое тело в первичное зрительное поле V1, в сетях К-БГ-Т-К, включающих разные зрительные области коры, циркулируют сигналы, поступающие в наружное коленчатое тело и другие таламические ядра из внутренних источников (Силькис, 2006). Таким образом, переключение с восприятия внешних зрительных стимулов на сновидения происходит в коннектах, участвующих в обработке разных свойств зрительных образов. При этом в коннекте, включающем гиппокамп, также происходят изменения. В частности, депрессируется эффективность передачи в полисинаптическом пути через гиппокамп, но облегчается его связь с энторинальной корой. Вследствие этого сновидения и носят причудливый характер (Силькис, 2006). Согласно выдвинутой нами ранее гипотезе, в основе появления ночных кошмаров лежит вызванное стрессом изменение влияния базолатерального ядра миндалины на модификацию эффективности синаптических связей во всеобъемлющем коннекте, включающем ПФК, зрительные области коры, гиппокамп, связанные с ними ядра таламуса, БГ и других структур (Силькис, 2019). Нами предположено также, что при галлюцинациях в состоянии бодрствования активность в зрительных коннектах запускается благодаря измененному составу нейромодуляторов по сравнению с составом в норме (Силькис, 2005). Галлюцинации в виде осознанных зрительных образов являются результатом селекции сигналов, циркулирующих в нескольких замкнутых взаимосвязанных цепях К-БГ-Т-К, каждая из которых включает одну из зрительных областей коры, ПФК, одно из связанных с этой областью коры таламических ядер, а также соответствующую область в БГ, верхнем двухолмии и педункулопонтинном ядре.

Выдвинутые нами гипотезы опираются на данные о том, что в отсутствие входов из сетчатки, в возникновении различных зрительных образов, таких как сновидения, галлюцинации, воображаемые картины, участвуют не только высшие зрительные области коры, но и первичная зрительная кора V1 (Stoerig et al., 2001). При этом для активации поля V1 достаточно возвратных путей из экстрастриатных областей (Stoerig et al., 2001), а характер зрительных галлюцинаций зависит от того, какие зрительные области коры активируются (Santhouse et al., 2000). Отмечено, что активация нейронов области V1 необходима, но недостаточна для возникновения зрительного ощущения, для которого требуется взаимодействие зрительной коры, лобных областей коры и гиппокампа (Crick, Koch, 1995).

Согласно гипотезе, выдвинутой в работе (Onofrij et al., 2013), в основе появления зрительных галлюцинаций лежат нарушения функционального баланса между дорзальной и вентральной сетями внимания, а также продолжающаяся активность СПРРМ во время выполнения активных задач, хотя обычно активность этой сети ингибируется при наличии внимания. Показано, что субъекты со слабой функциональной связью между таламусом и задней поясной корой более внимательны к настоящему (Wang et al., 2014). Авторы указанной работы предположили, что таламус можно рассматривать как переключатель между вниманием и отсутствием внимания. Это согласуется с нашей гипотезой, поскольку при слабой функциональной связи между таламусом и СПРРМ в состоянии активного бодрствования создаются более благоприятные условия для обработки внешней информации, причем направленность произвольного и непроизвольного внимания к стимулу является частью обработки (Silkis, 2007).

#### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОННЕКТОМА ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В силу взаимодействий между структурами в коннекте, изменения активности в какой-либо одной структуре могут приводить к изменениям функционирования других. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что при выделении дофамина в стриатуме должно уменьшиться тормозное действие со стороны БГ на нейроны красного ядра (см. рис. 1), а при недостатке дофамина торможение красного ядра должно возрасти. Вызванные дефицитом дофамина изменения активности той части красного ядра, которая участвует в контроле движений головы и лица, приводили к таким симптомам, как шейная дистония и паркинсоническое лицо (Pong et al., 2008). При болезни Паркинсона меняется активность не только БГ, но и мозжечка (Mirdamadi, 2016). Перестройки в мозжечке могут быть вызваны снижением концентрации дофамина, использованием дофа-

минергических препаратов, изменением влияния со стороны БГ (Wu, Hallett, 2013; Wichmann, 2019). Показано, что изменения взаимодействий между БГ и мозжечком приводят к двигательным расстройствам (Quartarone et al., 2020). С изменениями функционирования мозжечка связывают такие симптомы болезни Паркинсона, как нарушение походки, акинезия, ригидность, тремор, дискинезия (Wu, Hallett, 2013).

Исследование коннектома человека показало, что стимуляция СТЯ (которую часто используют для лечения болезни Паркинсона) усиливает взаимодействие между моторными областями новой коры и таламуса, но уменьшает влияние БГ на активность мозжечка (Horn et al., 2019). Судя по проведенному в настоящей работе анализу, стимуляция ППЯ должна привести к изменению активности и в СТЯ, и в мозжечке (см. рис. 2). Примечательно, что мозжечок может способствовать не только усилению, но и ослаблению некоторых симптомов болезни Паркинсона, поскольку нейроны ГЯМ возбуждают СТЯ и ППЯ. Если стимуляция СТЯ уменьшает тормозное влияние на мозжечок со стороны БГ, как это показано в работе (Horn et al., 2019), то активность нейронов ГЯМ должна возрасти. Это должно усилить эффект от стимуляции СТЯ. Для облегчения замирания походки и снижения постуральной нестабильности у пациентов с запущенной формой болезни Паркинсона используют стимуляцию ППЯ (Mori et al., 2016).

Исследование нарушений функционирования коннектома человека с помощью повреждений разных структур, которые могли бы быть связаны с возникновением тремора Холмса, позволило показать, что этот синдром вызван изменениями в сети, включающей красное ядро, бледный шар, таламус и мозжечок (Joutsa et al., 2019). На этом основании авторы указанной работы заключили, что стимуляция СТЯ, обычно используемая для лечения тремора Холмса, вряд ли может быть полезной, так как СТЯ непосредственно не относится к этой сети, тогда как бледный шар относится.

Предполагают, что при болезни Паркинсона изменения активности в стриато-таламо-кортикальной цепи компенсируются интактной таламо-рubro-мозжечковой цепью и увеличением размера красного ядра (Philiprens et al., 2019). Компенсаторная роль мозжечка при болезни Паркинсона проявлялась

в ослаблении как некоторых моторных, так и не моторных симптомов, поэтому его рассматривают как потенциальную структуру для воздействия при лечении этого заболевания (Wu, Hallett, 2013; Meoni et al., 2020).

Дефицит дофамина приводит к изменениям и в гиппокампе. Так, при болезни Паркинсона меньше, чем в норме, толщина клеточного слоя в поле CA1 (La et al., 2019), уменьшен объем всего гиппокампа и нарушен нейрогенез (Lim et al., 2018). Кроме того, меняются связи гиппокампа с энторинальной корой, медиальной перегородкой и дофаминергическими структурами (Jeon et al., 2018). С аномальным функционированием гиппокампа при болезни Паркинсона связывают ухудшение памяти узнавания (Das et al., 2019) и депрессию (Lim et al., 2018). Однако системное использование дофаминергических препаратов для лечения болезни Паркинсона должно воздействовать и на гиппокамп. Из проведенного анализа следует, что дофамин может улучшить условия для формирования на нейронах гиппокампа отображений ассоциаций "объект-место". В согласии с этим заключением на мутантных мышцах, на которых моделировали болезнь Паркинсона, показали, что активация D1/D5-рецепторов, способствующая индукции ДП в гиппокампе, ослабляет когнитивный дефицит (Costa et al., 2012).

При различных неврологических заболеваниях меняется и эффективность связей в СПРРМ. Например, показано, что при БП снижается функциональная связь между задней поясной извилиной и медиальной височной долей (Lucas-Jiménez et al., 2016). Более низкая функциональная связь в СПРРМ коррелировала с более низкой вербальной и зрительной памятью при БП. Снижение связей между областями в СПРРМ коррелировало со снижением когнитивных способностей.

Различные изменения взаимодействий структур в коннектоме человека ассоциируют с разными неврологическими заболеваниями. Например, депрессию ассоциируют с чрезмерной функциональной связью мозжечка с вентромедиальной ПфК и передней цингулярной корой, тогда как когнитивные нарушения соотносят с отсутствием функциональной связи мозжечка с дорзолатеральной ПфК и задней цингулярной корой (Yin et al., 2015). При обсессивно-компульсивном расстройстве наблюдаются изменения связей между мозжечком, таламусом и неокортек-

сом. В частности, увеличены по сравнению с контролем связи между мозжечком, моторными и соматомоторными областями, а также связи между левой частью хвостатого ядра стриатума и дорзолатеральной ПФК в обоих полушариях, причем чем сильнее связи, тем больше выражены симптомы (Sha et al., 2020a; Sha et al., 2020b).

Изменения в функционировании коннектома человека наблюдались и при нарушениях восприятия сенсорной информации. Так, при длительной унилатеральной потере слуха выявлены ослабление одних связей и усиление других в сенсорных областях коры, подкорковых цепях и мозжечке, причем эти изменения коррелировали с длительностью заболевания и степенью поражения слуха (Zhang et al., 2018). Так, было показано, что при билатеральной потере слуха не только снижается активность в слуховых областях коры, но и ослабляются связи мозжечка с рядом областей таламуса и коры, а также взаимодействия между разными участками мозжечка (Xu et al., 2019). Не исключено, что этот эффект связан с ослаблением слуховой иннервации мозжечка. Различные нарушения восприятия у пациентов с шизофренией и аутизмом также связывают с изменением функционирования мозжечка (Baumann et al., 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ механизмов взаимодействий разных структур мозга в отдельных коннектомах представляет интерес для понимания его функционирования как всеобъемлющего коннектома, в котором происходит обработка поступающей разномодальной информации, ее осознание как целостного события и выбор необходимой поведенческой реакции. С нашей точки зрения, такой всеобъемлющий коннектом удовлетворяет некоторым требованиям, предъявляемым для когнитивного термина, предложенного в работе (Анохин, 2021) для обозначения совокупности познавательных способностей мозга. Предполагается, что когнитивный термин представляет собой глобальную нейронную сеть, состоящую из нейронных групп со специфическими когнитивными свойствами (Анохин, 2021). В дальнейшем предполагается включить в анализируемый всеобъемлющий коннектом миндалин. Благодаря связям с различными структурами миндалин может влиять на функционирование коннектов и

поведенческие реакции. Например, показано, что инактивация центрального ядра миндалины, которое связано с мозжечком через ЯМ, ухудшает выработку мигательного рефлекса (Farley et al., 2018). Ослабление по сравнению с нормой связи миндалины с медиальной ПФК может привести к шизофрении (Mukherjee et al., 2016). Вследствие конвергенции входов из миндалины, ПФК и гиппокампа на нейронах прилежащего ядра миндалина влияет на функционирование лимбических нейронных сетей К–БГ–Т–К (Силькис, 2014). Проведенный в указанной работе анализ показал, что повреждение входов в прилежащее ядро из разных структур должно приводить к различным нарушениям поведения.

Также предполагается провести анализ влияния разных нейромодуляторов на функционирование всеобъемлющего коннектома. Например, известно, что выделяемые при стрессе глюкокортикоиды влияют на активность гиппокампа, инсулы и дорзального стриатума, от которых зависят разные формы памяти (Schwabe, 2017). Кроме того, острый стресс приводит к изменениям связей миндалины с гиппокампом, ПФК и дорзальным стриатумом, что создает условия для перехода от когнитивного контроля за обучением и памятью к более рефлексивным “привычным” процессам, позволяющим справиться с внешними угрозами (Schwabe, 2017). Нарушения функционирования холинергической и серотонинергической систем ассоциируют с различными симптомами болезни Альцгеймера. Исследование коннектома человека показало, что ингибитор ацетилхолинэстеразы приводит к изменениям в сети мозжечка, а также влияет на связи мозжечка с таламусом (Klaassens et al., 2019).

Мы полагаем, что не только обнаружение межнейронных взаимодействий в коннектоме человека и выявление изменений их эффективности, но и понимание механизмов, лежащих в основе пластических перестроек эффективности связей между нейронами в коннектомах, необходимы для оценки используемых в настоящее время терапевтических методов лечения различных неврологических заболеваний и облегчения целенаправленного поиска новых методов лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин К.В.* Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2021. 71 (1): 39–71.  
<https://doi.org/10.31857/S0044467721010032>
- Сергин В.Я.* Авто-отождествление паттернов нейронной активности как физиологический механизм осознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2016. 66 (3): 259–278.  
<https://doi.org/10.7868/S0044467716020076>
- Силькис И.Г.* Возможный механизм влияния нейромодуляторов и модифицируемого торможения на длительную потенциацию и депрессию возбудительных входов к основным нейронам гиппокампа. Журн. высш. нервн. деят. 2002. им. И.П. Павлова. 52 (4): 392–405.
- Силькис И.Г.* Роль базальных ганглиев в появлении зрительных галлюцинаций (Гипотетический механизм). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2005. 55 (5): 592–607.
- Силькис И.Г.* Роль базальных ганглиев в появлении сновидений при парадоксальном сне (Гипотетический механизм). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (1): 5–21.
- Силькис И.Г.* Преимущества иерархического обобщения и хранения отображений ассоциаций “объект-место” в полях гиппокампа (Гипотеза). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2010. 61 (6): 645–663.
- Силькис И.Г.* Механизмы взаимозависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалины на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (1): 82–100.  
<https://doi.org/10.7868/S0044467714010110>
- Силькис И.Г.* О роли базальных ганглиев в обработке сложных звуковых стимулов и слуховом внимании. Успехи физиол. 2015. 46 (3): 76–92.
- Силькис И.Г.* Вклад дофамина в функционирование гиппокампа при пространственном обучении (гипотетический механизм). Нейрохимия 2016. 33 (1): 1–14.  
<https://doi.org/10.7868/S1027813316010131>
- Силькис И.Г.* Возможный механизм появления ночных кошмаров при посттравматическом стрессовом расстройстве и подходы к их предотвращению. Нейрохимия 2019. 36 (4): 275–291.  
<https://doi.org/10.1134/S1027813319030129>
- Силькис И.Г., Маркевич В.А.* Возможные механизмы влияния супрамамиллярного ядра на функционирование зубчатой извилины и поля СА2 гиппокампа (роль растормаживания). Нейрохимия. 2020. 37 (4): 328–337.  
<https://doi.org/10.31857/S1027813320040111>
- Силькис И.Г.* Влияние дофамина на взаимозависимое функционирование мозжечка, базальных ганглиев и новой коры (гипотетический механизм). Успехи физиол. наук. 2021. 52 (1): 49–63.  
<https://doi.org/10.31857/S0301179821010094>
- Aas J.E.* Subcortical projections to the pontine nuclei in the cat. J. Comp. Neurol. 1989. 282 (3): 331–354.  
<https://doi.org/10.1002/cne.902820303>
- Accolla E.A., Herrojo Ruiz M., Horn A., Schneider G.H., Schmitz-Hübsch T., Draganski B., Kühn A.A.* Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. Brain. 2016. 139 (Pt. 9): 2503–2515.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aww182>
- Basile G.A., Quartu M., Bertino S., Serra M.P., Boi M., Bramanti A., Anastasi G.P., Milardi D., Cacciola A.* Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. Brain Struct. Funct. 2021. 226 (1): 69–91.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-020-02171-x>
- Baufreton J., Garret M., Rivera A., de la Calle A., Gonon F., Dufy B., Bioulac B., Taupignon A.* D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance. J. Neurosci. 2003. 23 (3): 816–825.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00816.2003>
- Baumann O., Borra R.J., Bower J.M., Cullen K.E., Habas C., Ivry R.B., Leggio M., Mattingley J.B., Molinari M., Moulton E.A., Paulin M.G., Pavlova M.A., Schmahmann J.D., Sokolov A.A.* Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. Cerebellum. 2015. 14 (2): 197–220.  
<https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>
- Belkhiria C., Mssedi E., Habas C., Driss T., de Marco G.* Collaboration of cerebello-rubral and cerebello-striatal loops in a motor preparation task. Cerebellum. 2019. 18 (2): 203–211.  
<https://doi.org/10.1007/s12311-018-0980-z>
- Berger T.W., Weikart C.L., Bassett J.L., Orr W.B.* Lesions of the retrosplenial cortex produce deficits in reversal learning of the rabbit nictitating membrane response: implications for potential interactions between hippocampal and cerebellar brain systems. Behav. Neurosci. 1986. 100 (6): 802–809.  
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.6.802>
- Bezudnaya T., Keller A.* Laterodorsal nucleus of the thalamus: A processor of somatosensory inputs. J. Comp. Neurol. 2008. 507 (6): 1979–1989.  
<https://doi.org/10.1002/cne.21664>
- Binder S., Mölle M., Lippert M., Bruder R., Aksamaz S., Ohl F., Wiegert J.S., Marshall L.* Monosynaptic hippocampal-prefrontal projections contribute to spatial memory consolidation in mice. J. Neurosci. 2019. 39 (35): 6978–6991.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2158-18.2019>
- Bohne P., Schwarz M.K., Herlitze S., Mark M.D.* A new projection from the deep cerebellar nuclei to the hippocampus via the ventrolateral and laterodorsal thalamus in mice. Front. Neural Circuits. 2019.

- 13, Article 51.  
<https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00051>
- Bostan A.C., Strick P.L.* The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. 19 (6): 338–350.  
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>
- Brodal P., Bjaalie J.G.* Organization of the pontine nuclei. *Neurosci. Res.* 1992. 13 (2): 83–118.  
[https://doi.org/10.1016/0168-0102\(92\)90092-q](https://doi.org/10.1016/0168-0102(92)90092-q)
- Cacciola A., Milardi D., Basile G.A., Bertino S., Calamuneri A., Chillemi G., Paladina G., Impellizzeri F., Trimarchi F., Anastasi G., Bramanti A., Rizzo G.* The cortico-rubral and cerebello-rubral pathways are topographically organized within the human red nucleus. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 12117.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48164-7>
- Capozzo A., Florio T., Cellini R., Moriconi U., Scarnati E.* The pedunculopontine nucleus projection to the parafascicular nucleus of the thalamus: an electrophysiological investigation in the rat. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2003. 110 (7): 733–747.  
<https://doi.org/10.1007/s00702-003-0820-1>
- Carta I., Chen C.H., Schott A.L., Dorizan S., Khodakhah K.* Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science* 2019. 363 (6424): eaav0581.  
<https://doi.org/10.1126/science.aav0581>
- Cavdar S., Özgür M., Çakmak Y.Ö., Kuvvet Y., Kunt S.K., Sağlam G.* Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: emphasis on bilateral and inter-hemispheric connections. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*. 2018. 78 (3): 251–263.
- Chen C.H., Fremont R., Arteaga-Bracho E.E., Khodakhah K.* Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nature Neurosci.* 2014a. 17 (12): 1767–1775.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3868>
- Chen H., Yang L., Xu Y., Wu G.Y., Yao J., Zhang J., Zhu Z.R., Hu Z.A., Sui J.F., Hu B.* Prefrontal control of cerebellum-dependent associative motor learning. *Cerebellum*. 2014b. 13 (1): 64–78.  
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0517-4>
- Choe K.Y., Sanchez C.F., Harris N.G., Otis T.S., Mathews P.J.* Optogenetic fMRI and electrophysiological identification of region-specific connectivity between the cerebellar cortex and forebrain. *NeuroImage* 2018. 173: 370–383.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.047>
- Cohen B.M., Wan W., Froimowitz M.P., Ennulat D.J., Cherkerzian S., Konieczna H.* Activation of midline thalamic nuclei by antipsychotic drugs. *Psychopharmacol. (Berl.)*. 1998. 135 (1): 37–43.  
<https://doi.org/10.1007/s002130050483>
- Costa C., Sgobio C., Siliquini S., Tozzi A., Tantucci M., Ghiglieri V., Di Filippo M., Pendolino V., de Iure A., Marti M., Morari M., Spillantini M.G., Latagliata E.C., Pascucci T., Puglisi-Allegra S., Gardoni F., Di Luca M., Picconi B., Calabresi P.* Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease. *Brain*. 2012. 135 (Pt. 6): 1884–1899.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aws101>
- Crick F., Koch C.* Are we aware of neuronal activity in primary visual cortex? *Nature*. 1995. 375 (6527): 121–123.  
<https://doi.org/10.1038/375121a0>
- Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M., Vogel S.S., Lovinger D.M., Costa R.M.* Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*. 2013. 494 (7436): 238–242.  
<https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Cunningham S.I., Tomasi D., Volkow N.D.* Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum. Brain Mapp.* 2017. 38 (2): 938–956.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23429>
- Das T., Hwang J.J., Poston K.L.* Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. *Cortex*. 2019. 113: 191–209.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.11.021>
- Di X., Biswal B.B.* Modulatory interactions between the default mode network and task positive networks in resting-state. *Peer J*. 2014. 2: e367.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.367>
- Farley S.J., Albazboz H., De Corte B.J., Radley J.J., Freeman J.H.* Amygdala central nucleus modulation of cerebellar learning with a visual conditioned stimulus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. 150: 84–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.011>
- Fazekas P., Nemeth G.* Dreaming, Mind-wandering, and hypnotic dreams. *Front. Neurol.* 2020. 11: 565673.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.565673>
- Fermin A.S., Yoshida T., Yoshimoto J., Ito M., Tanaka S.C., Doya K.* Model-based action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks. *Sci. Rep.* 2016. 6: 31378.  
<https://doi.org/10.1038/srep31378>
- Freeman J.H., Halverson H.E., Hubbard E.M.* Inferior colliculus lesions impair eyeblink conditioning in rats. *Learn. Mem.* 2007. 14 (12): 842–846.  
<https://doi.org/10.1101/lm.716107>
- Glickstein M.* Mossy-fibre sensory input to the cerebellum. *Prog Brain Res.* 1997. 114: 251–259.  
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63368-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63368-3)
- Govindaiah G., Cox C.L.* Excitatory actions of dopamine via D1-like receptors in the rat lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 2005. 94 (6): 3708–3718.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00583.2005>
- Gurney K., Prescott T.J., Redgrave P.* A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol. Cybernetics*. 2001. 84 (6): 411–423.  
<https://doi.org/10.1007/PL00007985>
- Halverson H.E., Lee I., Freeman J.H.* Associative plasticity in the medial auditory thalamus and cerebel-

- lar interpositus nucleus during eyeblink conditioning. *J. Neurosci.* 2010. 30 (26): 8787–8796. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0208-10.2010>
- Hammond C., Rouzair-Dubois B., Féger J., Jackson A., Crossman A.R.* Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience.* 1983. 9 (1): 41–52. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90045-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90045-3)
- Hanekamp S., Simonyan K.* The large-scale structural connectome of task-specific focal dystonia. *Hum. Brain Mapp.* 2020. 41 (12): 3253–3265. <https://doi.org/10.1002/hbm.25012>
- Hayden B.Y., Gallant J.L.* Working memory and decision processes in visual area V4. *Front. Neurosci.* 2013. 7: 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00018>
- Haynes W.I., Haber S.N.* The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.* 2013. 33 (11): 4804–4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
- Hazrati L.N., Parent A.* Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1992. 585 (1–2): 267–271. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91216-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91216-2)
- Heath R.G., Dempsey C.W., Fontana C.J., Myers W.A.* Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry.* 1978. 13 (5): 501–529.
- Heath R.G., Harper J.W.* Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala, and other temporal lobe sites: evoked potential and histological studies in monkeys and cats. *Exp. Neurol.* 1974. 45 (2): 268–287. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90118-6)
- Hoffmann L.C., Cicchese J.J., Berry S.D.* Harnessing the power of theta: natural manipulations of cognitive performance during hippocampal theta-contingent eyeblink conditioning. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9: Article 50. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00050>
- Horn A., Wenzel G., Irmén F., Huebl J., Li N., Neumann W.J., Krause P., Bohner G., Scheel M., Kühn A.A.* Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease. *Brain.* 2019. 142 (10): 3129–3143. <https://doi.org/10.1093/brain/awz239>
- Ito M., Karachot L.* Protein kinases and phosphatase inhibitors mediating long-term desensitization of glutamate receptors in cerebellar Purkinje cells. *Neurosci. Res.* 1992. 14 (1): 27–38. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(05\)80004-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(05)80004-5)
- Jeon S.G., Kim Y.J., Kim K.A., Mook-Jung I., Moon M.* Visualization of altered hippocampal connectivity in an animal model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55 (10): 7886–7899. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0918-y>
- Joel D., Weiner I.* The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience.* 2000. 96 (3): 451–474. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00575-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00575-8)
- Johnson K.A., Mateo Y., Lovinger D.M.* Metabotropic glutamate receptor 2 inhibits thalamically-driven glutamate and dopamine release in the dorsal striatum. *Neuropharmacology.* 2017. 117: 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.038>
- Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D.* Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann. Neurol.* 2019. 86 (6): 812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>
- Jwair S., Coulon P., Ruigrok T.J.H.* Disynaptic subthalamic input to the posterior cerebellum in rat. *Front. Neuroanat.* 2017. 11: Article 13. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00013>
- Klaassens B.L., van Gerven J.M.A., Klaassen E.S., van der Grond J., Rombouts S.A.R.B.* Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2019. 199: 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.044>
- Kobayashi Y., Amaral D.G.* Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 2003. 466 (1): 48–79. <https://doi.org/10.1002/cne.10883>
- Kobayashi Y., Amaral D.G.* Macaque monkey retrosplenial cortex: III. Cortical efferents. *J. Comp. Neurol.* 2007. 502 (5): 810–833. <https://doi.org/10.1002/cne.21346>
- Kratochwil C.F., Maheshwari U., Rijli F.M.* The long journey of pontine nuclei neurons: from rhombic lip to cortico-ponto-cerebellar circuitry. *Front. Neural. Circuits.* 2017. 11: Article 33. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00033>
- La C., Linortner P., Bernstein J.D., Ua Cruadhlaioich M.A.I., Fenesy M., Deutsch G.K., Rutt B.K., Tian L., Wagner A.D., Zeineh M., Kerchner G.A., Poston K.L.* Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2019. 23: 101824. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101824>
- Laroche S., Davis S., Jay T.M.* Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus.* 2000. 10 (4): 438–446. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3)
- Li P., Shan H., Liang S., Nie B., Duan S., Huang Q., Zhang T., Sun X., Feng T., Ma L., Shan B., Li D.,*



- Liu H.* Structural and functional brain network of human retrosplenial cortex. *Neurosci. Lett.* 2018. 674: 24–29.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.016>
- Liebe S., Hoerzer G.M., Logothetis N.K., Rainer G.* Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nat. Neurosci.* 2012. 15 (3): 456–462, S1–2.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3038>
- Lim J., Bang Y., Choi H.J.* Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *Arch. Pharm. Res.* 2018. 41 (10): 943–954.  
<https://doi.org/10.1007/s12272-018-1063-x>
- Lu L., Ren Y., Yu T., Liu Z., Wang S., Tan L., Zeng J., Feng Q., Lin R., Liu Y., Guo Q., Luo M.* Control of locomotor speed, arousal, and hippocampal theta rhythms by the nucleus incertus. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1): 262.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-14116-y>
- Lucas-Jiménez O., Ojeda N., Peña J., Díez-Cirarda M., Cabrera-Zubizarreta A., Gómez-Esteban J.C., Gómez-Beldarrain M.Á., Ibarretxe-Bilbao N.* Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. 33: 58–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.012>
- McKenna J.T., Vertes R.P.* Afferent projections to nucleus reuniens of the thalamus. *J. Comp. Neurol.* 2004. 480 (2): 115–142.  
<https://doi.org/10.1002/cne.20342>
- Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Dopamine transporter-immunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey. *Neuroscience.* 2001. 103 (4): 1033–1042.  
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00021-5)
- Meoni S., Cury R.G., Moro E.* New players in basal ganglia dysfunction in Parkinson's disease. *Prog. Brain Res.* 2020. 252: 307–327.  
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.01.001>
- Mirdamadi J.L.* Cerebellar role in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 2016. 116 (3): 917–919.  
<https://doi.org/10.1152/jn.01132.2015>
- Mišić B., Goñi J., Betzel R.F., Sporns O., McIntosh A.R.* A network convergence zone in the hippocampus. *PLoS Comput. Biol.* 2014. 10 (12): e1003982.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003982>
- Miyashita T., Rockland K.S.* GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2007. 26: 1193–1204.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05745.x>
- Mori F., Okada K.I., Nomura T., Kobayashi Y.* The pedunculopontine tegmental nucleus as a motor and cognitive interface between the cerebellum and basal ganglia. *Front. Neuroanat.* 2016. 10: Article 109.  
<https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00109>
- Mukherjee P., Sabharwal A., Kotov R., Szekely A., Parsey R., Barch D.M., Mohanty A.* Disconnection between amygdala and medial prefrontal cortex in psychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2016. 42 (4): 1056–1067.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw012>
- Onofrij M., Taylor J.P., Monaco D., Franciotti R., Anzellotti F., Bonanni L., Onofrij V., Thomas A.* Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behav. Neurol.* 2013. 27(4): 479–493.  
<https://doi.org/10.3233/BEN-129022>
- Philippens I.H.C.H.M., Wubben J.A., Franke S.K., Hofman S., Langermans J.A.M.* Involvement of the red nucleus in the compensation of Parkinsonism may explain why primates can develop stable Parkinson's Disease. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 880.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37381-1>
- Pong M., Horn K.M., Gibson A.R.* Pathways for control of face and neck musculature by the basal ganglia and cerebellum. *Brain Res. Rev.* 2008. 58 (2): 249–264.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.006>
- Quartarone A., Cacciola A., Milardi D., Ghilardi M.F., Calamuneri A., Chillemi G., Anastasi G., Rothwell J.* New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain.* 2020. 143 (2): 396–406.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awz310>
- Raichle M.E.* The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience.* 2015. 38: 433–447.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Ricardo J.A.* Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res.* 1980. 202 (2): 257–271.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90140-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90140-7)
- Rochefort C., Lefort J.M., Rondi-Reig L.* The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Front. Neural Circuits.* 2013. 7: Article 35.  
<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00035>
- Rogers T.D., Dickson P.E., Heck D.H., Goldowitz D., Mittleman G., Blaha C.D.* Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse.* 2011. 65 (11): 1204–1212.  
<https://doi.org/10.1002/syn.20960>
- Rogers T.D., Dickson P.E., McKimm E., Heck D.H., Goldowitz D., Blaha C.D., Mittleman G.* Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder. *Cerebellum.* 2013. 12 (4): 547–556.  
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0462-2>
- Romano V., De Propriis L., Bosman L.W., Warnaar P., Ten Brinke M.M., Lindeman S., Ju C., Velauthapillai A., Spanke J.K., Middendorp Guerra E., Hoogland T.M., Negrello M., D'Angelo E., De*

- Zeeuw C.* Potentiation of cerebellar Purkinje cells facilitates whisker reflex adaptation through increased simple spike activity. *Elife*. 2018. 7: e38852. <https://doi.org/10.7554/eLife.38852>
- Santhouse A.M., Howard R.J., Ffytche D.H.* Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain*. 2000. 123 (Pt. 10): 2055–2064. <https://doi.org/10.1093/brain/123.10.2055>
- Schonewille M., Gao Z., Boele H.J., Veloz M.F., Amerika W.E., Simek A.A., De Jeu M.T., Steinberg J.P., Takamiya K., Hoebeek F.E., Linden D.J., Haganir R.L., De Zeeuw C.I.* Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning. *Neuron*. 2011. 70 (1): 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.044>
- Schwabe L.* Memory under stress: from single systems to network changes. *Eur. J. Neurosci*. 2017. 45 (4): 478–489. <https://doi.org/10.1111/ejn.13478>
- Sha Z., Edmiston E.K., Versace A., Fournier J.C., Graur S., Greenberg T., Lima Santos J.P., Chase H.W., Stiffler R.S., Bonar L., Hudak R., Yendiki A., Greenberg B.D., Rasmussen S., Liu H., Quirk G., Haber S., Phillips M.L.* Functional disruption of cerebello-thalamo-cortical networks in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2020a. 5 (4): 438–447. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.002>
- Sha Z., Versace A., Edmiston E.K., Fournier J., Graur S., Greenberg T., Santos J.P.L., Chase H.W., Stiffler R.S., Bonar L., Hudak R., Yendiki A., Greenberg B.D., Rasmussen S., Liu H., Quirk G., Haber S., Phillips M.L.* Functional disruption in prefrontal-striatal network in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry. Res. Neuroimaging*. 2020b. 300: 111081. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.111081>
- Silkis I.G.* The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity. *Biosystems*. 1998. 48 (1–3): 205–213. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(98\)00067-7](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(98)00067-7)
- Silkis I.* Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network. *Biosystems*. 2000. 54 (3): 141–149. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(99\)00075-1](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(99)00075-1)
- Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*. 2001. 59 (1): 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
- Silkis I.* A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*. 2007. 89 (1–3): 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
- Snider R.S., Maiti A.* Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J. Neurosci. Res*. 1976. 2 (2): 133–146. <https://doi.org/10.1002/jnr.490020204>
- Stoerig P.* The neuroanatomy of phenomenal vision: a psychological perspective. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001. 929: 176–194. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05716.x>
- Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M.* Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*. 2016. 166 (3): 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
- van den Heuvel M.P., Sporns O.* Rich-club organization of the human connectome. *J. Neurosci*. 2011. 31 (44): 15775–15786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>
- van Es D.M., van der Zwaag W., Knapen T.* Topographic maps of visual space in the human cerebellum. *Curr. Biol*. 2019. 29 (10): 1689–1694.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.012>
- Van Groen T., Wyss J.M.* Connections of the retrosplenial granular cortex in the rat. *J. Comp. Neurol*. 2003. 463 (3): 249–263. <https://doi.org/10.1002/cne.10757>
- Vatansever D., Menon D.K., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Stamatakis E.A.* Default mode dynamics for global functional integration. *J. Neurosci*. 2015. 35 (46): 15254–15262. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2135-15.2015>
- Vatansever D., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Menon D.K., Stamatakis E.A.* Cognitive flexibility: A default network and basal ganglia connectivity perspective. *Brain Connect*. 2016. 6 (3): 201–207. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0388>
- Vatansever D., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Menon D.K., Stamatakis E.A.* Angular default mode network connectivity across working memory load. *Hum. Brain Mapp*. 2017. 38 (1): 41–52. <https://doi.org/10.1002/hbm.23341>
- Vitale F., Mattei C., Capozzo A., Pietrantonio I., Mazzone P., Scarnati E.* Cholinergic excitation from the pedunculopontine tegmental nucleus to the dentate nucleus in the rat. *Neuroscience*. 2016. 317: 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.055>
- Wang Z.-M., Wei P.-H., Shan Y., Han M., Zhang M., Liu H., Gao J.-H., Lu J.* Identifying and characterizing projections from the subthalamic nucleus to the cerebellum in humans. *Neuroimage*. 2020. 210: 116573. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116573>
- Wang X., Xu M., Song Y., Li X., Zhen Z., Yang Z., Liu J.* The network property of the thalamus in the default mode network is correlated with trait mindfulness. *Neuroscience*. 2014. 278: 291–301. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.006>
- Watson T.C., Obiang P., Torres-Herraez A., Watilliaux A., Coulon P., Rochefort C., Rondi-Reig L.* Anatomical and physiological foundations of cerebello-hippocampal interaction. *Elife*. 2019. 8: e41896. <https://doi.org/10.7554/eLife.41896>
- Wichmann T.* Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism. *Mov Disord*. 2019. 34 (8): 1130–1143. <https://doi.org/10.1002/mds.27741>

- Wikgren J., Nokia M.S., Penttonen M.* Hippocampocerebellar theta band phase synchrony in rabbits. *Neuroscience*. 2010. 165 (4): 1538–1545. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.044>
- Wu T., Hallett M.* The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*. 2013. 136 (Pt. 3): 696–709. <https://doi.org/10.1093/brain/aws360>
- Wyss J.M., Van Groen T.* Connections between the retrosplenial cortex and the hippocampal formation in the rat: a review. *Hippocampus*. 1992. 2 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020102>
- Xu X.M., Jiao Y., Tang T.Y., Zhang J., Lu C.Q., Luan Y., Salvi R., Teng G.J.* Dissociation between cerebellar and cerebral neural activities in humans with long-term bilateral sensorineural hearing loss. *Neural. Plast.* 2019. 2019: 8354849. <https://doi.org/10.1155/2019/8354849>
- Xu T.X., Ma Q., Speelman R.D., Yao W.D.* Amphetamine modulation of long-term potentiation in the prefrontal cortex: dose dependency, monoaminergic contributions, and paradoxical rescue in hyperdopaminergic mutant. *J. Neurochem.* 2010. 115 (6): 1643–1654. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07073.x>
- Yin Y., Hou Z., Wang X., Sui Y., Yuan Y.* Association between altered resting-state cortico-cerebellar functional connectivity networks and mood/cognition dysfunction in late-onset depression. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2015. 122 (6): 887–896. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1347-3>
- Yu W., Krook-Magnuson E.* Cognitive collaborations: bidirectional functional connectivity between the cerebellum and the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9: 177. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00177>
- Zhang Y., Mao Z., Feng S., Liu X., Lan L., Zhang J., Yu X.* Altered functional networks in long-term unilateral hearing loss: A connectome analysis. *Brain Behav.* 2018. 8 (2): e00912. <https://doi.org/10.1002/brb3.912>

## MECHANISMS OF FUNCTIONING OF A CONNECTOME THAT INCLUDES THE NEOCORTEX, HIPPOCAMPUS, BASAL GANGLIA, CEREBELLUM AND THALAMUS

I. G. Silkis<sup>a, #</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: isa-silkis@mail.ru*

The analysis was performed regarding possible mechanisms of the interdependent functioning of neurons in the connectome, including the topographically connected areas of the neocortex, hippocampus, basal ganglia, cerebellum, thalamus, and various nuclei of the central nervous system associated with them. These mechanisms are based on known results of morphological and electrophysiological studies, on previously formulated unitary modification and modulation rules for the efficacy of synaptic transmission as well as on results of earlier performed analysis of functioning of the hippocampal formation, cerebellum and cortico – basal ganglia – thalamocortical neural loops. The cerebellum affects the neocortex and basal ganglia through the thalamic nuclei that are topographically connected with them. The cerebellum can influence functioning of the hippocampus through the thalamic nucleus reuniens, retrosplenial and prefrontal cortical areas, medial septum, and supramammillary nucleus. The hippocampus can affect the functioning of the cerebellum through the neocortex and pontine nuclei, as well as through the basal ganglia, which output nuclei send projections to the subthalamic nucleus and the pedunculopontine nucleus. The basal ganglia, cerebellum, and subthalamic nucleus affect motor activity through the red nucleus. Taking into account the topographic organization of connections between structures, it has been suggested that the brain can be considered as a global connectome, consisting of separate, similarly organized connectomes, each participating in the processing of a certain type of information. Each of these connectomes includes one neocortical area, one thalamic nucleus associated with it, as well as the corresponding areas of the basal ganglia and subthalamic nucleus. The functioning mechanisms of these connectomes are of the same type. The performed analysis of the mechanisms of the interdependent functioning of neurons in the connectome is of interest for understanding the mechanisms of functioning of the global connectome, in which the processing of multi-modal sensory information, its perception and the selection of the required reaction take place. It is assumed that the default mode network of the brain that includes the higher areas of the neocortex is a part of the global connectome that functions at a rest state. Comparison of mechanisms of functioning of each of the connectomes in normal and pathological conditions should make it possible to evaluate existing methods of treating neurological diseases and facilitate targeted search for new methods of treatment.

**Keywords:** connectome, neocortex, hippocampus, cerebellum, basal ganglia, synaptic plasticity, dopamine