



УДК 612.822.3

EDN FDPFSW

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194>

Нейронные механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера

И. Г. Силькис ¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485, Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

Сведения об авторах

Изабелла Гершовна Силькис, SPIN-код: 7279-2039, Scopus AuthorID: 7004815840, ResearcherID: AAB-9949-2021, ORCID: 0000-0002-7622-2684, e-mail: isa-silkis@mail.ru

Для цитирования: Силькис, И. Г. (2026) Нейронные механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 176–194. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194> EDN FDPFSW

Получена 16 апреля 2026; прошла рецензирование 12 мая 2026; принята 14 мая 2026.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (№ 1021062411613-6-3.1.4).

Права: © И. Г. Силькис (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Необходимость поиска методов ослабления различных симптомов болезни Альцгеймера вызвана ее большой распространенностью, а сложная патофизиология требует комбинированных методов лечения. В настоящей работе проведен анализ возможного механизма ухудшения пространственной ориентации при болезни Альцгеймера. В основе этого механизма лежит нарушение восприятия сенсорных стимулов, служащих ориентирами, и перекартирования клеток места. Эти нарушения являются следствием изменений функционирования топографически организованных взаимосвязанных нейронных цепей: гиппокамп — базальные ганглии — ядро реуниенс — гиппокамп, кора — базальные ганглии — таламус — кора и кора — базальные ганглии — клаустрем — кора, которые включают ретроспленальную, первичные и высшие области коры. С учетом данных о дефиците дофамина и повышенной экспрессии аденозиновых A2A-рецепторов при болезни Альцгеймера проведен анализ влияния дофамина и аденозина на функционирование указанных цепей. Из него следует, что антагонисты A2A-рецепторов в сочетании с низкими дозами дофаминергических препаратов, способствуя ослаблению ингибирования таламических ядер и клаустрема со стороны базальных ганглиев, могут улучшить восприятие ориентиров клетками места в коре, гиппокампе, клауструме и стриатуме, не вызывая значительных побочных эффектов. Эти препараты могут использоваться в сочетании с низкими дозами современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов для компенсации дефицита ацетилхолина. Предлагаемый механизм является унифицированным и может быть применим к восприятию разномодальных сенсорных стимулов, зрительных, звуковых или обонятельных. В пользу следствий предлагаемого механизма свидетельствуют данные, полученные в клинических испытаниях и в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера на грызунах.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, блуждающее поведение, нейронные сети, восприятие ориентиров, синаптическая пластичность, дофамин, аденозин

Neural mechanisms of spatial orientation in normal conditions and in Alzheimer's disease

I. G. Silkis ✉¹

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
5A Butlerova Str., Moscow 117495, Russia

Authors

Isabella G. Silkis, SPIN: 7279-2039, Scopus AuthorID: 7004815840, ResearcherID: AAB-9949-2021, ORCID: 0000-0002-7622-2684, e-mail: isa-silkis@mail.ru

For citation: Silkis, I. G. (2026) Neural mechanisms of spatial orientation in normal conditions and in Alzheimer's disease. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 176–194. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194> EDN FDPFSW

Received 16 April 2026; reviewed 12 May 2026; accepted 14 May 2026.

Funding: The study was supported by federal budget funds as part of the state-commissioned assignment to the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411613-6-3.1.4).

Copyright: © I. G. Silkis (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The need to search for methods of alleviating the diverse symptoms of Alzheimer's disease stems from its high prevalence, and its complex pathophysiology calls for combined treatment approaches. This paper analyses a possible mechanism for the impairment of spatial orientation in Alzheimer's disease. This mechanism is based on disrupted perception of sensory stimuli that serve as landmarks, and remapping of place cells. These disturbances arise from the aberrant functioning of topographically organized interconnected neural loops: hippocampus — basal ganglia — nucleus reuniens — hippocampus, neocortex — basal ganglia — thalamus — neocortex, and neocortex — basal ganglia — claustrum — neocortex, which include the retrosplenial, primary, and higher-order neocortical areas. Drawing on data concerning dopamine deficiency and increased expression of adenosine A2A receptors in Alzheimer's disease, an analysis of the effects of dopamine and adenosine on the functioning of these loops is elaborated. It follows from this analysis that A2A receptor antagonists, in combination with low doses of dopaminergic agents, can, by reducing the inhibition of the thalamus and claustrum by the basal ganglia, improve landmark perception by place cells in the cortex, hippocampus, claustrum, and striatum without producing significant side effects. These agents may be used in combination with low doses of modern allosteric modulators of muscarinic M1 receptors to compensate for acetylcholine deficiency. The proposed mechanism is unified and can be applied to the perception of multimodal sensory stimuli, whether visual, auditory, or olfactory. The consequences of the proposed mechanism are supported by data obtained in clinical trials and experimental rodent models of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, wandering behavior, neural networks, landmark perception, synaptic plasticity, dopamine, adenosine

Введение

Характерными признаками болезни Альцгеймера (БА), проявляющимися уже на начальных стадиях заболевания, являются нарушения эпизодической памяти, пространственной навигации, потеря ориентации, блуждающее поведение, ухудшение аллоцентрических и эгоцентрических представлений, обработки информации об ориентирах и когнитивного картирования (Ji et al. 2023; Silva, Martínez 2023; Viana da Silva et al. 2016). Нарушение ориентации при БА связывают с изменением функционирования корковых и подкорковых структур, участвующих в сенсорном восприятии, в частности в восприятии зрительных ориентиров.

О нарушении восприятия могут свидетельствовать полученные на модели БА на мышах данные о том, что их дезориентация в пространстве сохраняется даже при наличии в окружающей среде зрительных ориентиров (Blackwell et al. 2023). Пространственная среда, в которой осуществляется перемещение, требует постоянного взаимодействия аллоцентрической и эгоцентрической систем и переключений между ними, но у пациентов с БА четко выражено нарушение этого переключения (Ruggiero et al. 2018).

Ранее исследования пространственной памяти были сосредоточены в основном на гиппокампальной формации, включающей собственно гиппокамп, зубчатую извилину (ЗИ), субикулум, пресубикулум, парасубикулум и энторинальную кору (ЭК). Однако современные

исследования дополнили нейронную сеть ориентации различными корковыми и подкорковыми структурами, включая передние и срединные таламические ядра, а также клауструм (O'Mara, Aggleton 2019). С учетом известных из литературы данных нами составлена схема функциональной организации нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации, в которой выделены нейронные цепи: кора — базальные ганглии — таламус — кора (К-БГ-Т-К); кора — базальные ганглии — клауструм — кора (К-БГ-КЛ-К) и гиппокамп — базальные ганглии — таламическое ядро реуниенс — гиппокамп (ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП).

При БА структурные и функциональные изменения наблюдали в разных элементах анализируемой нейронной сети, включая гиппокамп, ЭК, парагиппокампальную извилину, теменную долю, ретроспленальную кору (РСК), префронтальную кору (ПФК) и стриатум, являющийся входной структурой базальных ганглиев (БГ), тогда как при старении модификации происходят в основном в ПФК и гиппокампе (Lithfous et al. 2013). Во всех этих областях имеются пространственно настроенные клетки, в том числе клетки со свойствами, аналогичными клеткам места гиппокампа (O'Mara, Aggleton 2019). К нарушению функционирования сети при БА приводят изменения состава нейромодуляторов, включая дефицит ацетилхолина и дофамина (Zhang et al. 2025). Анализ механизмов участия дофамина в функционировании указанных выше корково-подкорковых нейронных цепей проведен нами ранее (Silkis 2026). Также нами был проведен анализ механизмов взаимовлияния ацетилхолина, дофамина и ГАМК на функционирование кортико-стрионигральной нейронной сети при БА (Silkis, Markevich 2017).

Цель настоящей работы — анализ особенностей функционирования нейронной сети, участвующей в пространственной ориентации, а также влияний нейромодуляторов на функционирование этой сети в норме и при БА. Понимание механизмов этого влияния должно способствовать направленному поиску новых методов лечения БА с целью улучшения сенсорного восприятия, необходимого для облегчения ориентации в пространстве.

Современное представление об участии гиппокампальной формации и связанных с ней структур в пространственной ориентации

Современные исследования выявили различия между ролью гиппокампа в простран-

ственной ориентации и навигации у человека и приматов и его ролью у грызунов. В отличие от грызунов, у приматов, включая человека, многие нейроны гиппокампальной системы воспринимают пространство, реагируя на то, куда индивид смотрит, причем это представление является аллоцентрическим. Открытие клеток пространственного восприятия в гиппокампе приматов способствовало лучшему пониманию эпизодической памяти человека, поскольку она включает понятия не только «где», но и «что» (Rolls 2023). Клетки пространственного восприятия позволяют использовать зрительные ориентиры для навигации. При этом гиппокамп получает необходимые данные от кортикальных зрительных путей, а вознаграждение — через орбитофронтальную кору (ОФК) (Rolls 2026).

Поведенческие, анатомические и физиологические данные, полученные на разных видах млекопитающих, показали, что для обработки пространственной информации и памяти важное значение имеет взаимодействие между гиппокампальной формацией, корой и передними ядрами таламуса. Для представления о собственном положении в пространстве и ориентации критически важна нейронная сеть, в которую входят клетки места гиппокампа и клетки решетки в медиальной ЭК (ЭКм) (Silva, Martínez 2023). Пространственное обучение происходит параллельно через входы в гиппокамп из ЭКм и латеральной ЭК (ЭКл). В здоровом мозге пространственно настроенные клетки места гиппокампа и клетки решетки ЭКм меняют активность в разных условиях, что называют переназначением, или перекартированием (Jun et al. 2020). Доказательства существования перекартирования в гиппокампе представлены рядом ученых (Latuske et al. 2018). Самоорганизующиеся карты, как в ЭК, так и в гиппокампе, обучаются категоризировать и усиливать наиболее выраженные и частые сочетания входных сигналов (Dumont, Taube 2015).

Полагают, что в пространственной ориентации участвуют два процесса — вспоминание и узнавание. Эти формы памяти различаются по количеству ассоциативных связей в процессе запоминания, и в них участвуют разные нейронные субстраты. Современные экспериментальные данные свидетельствуют в пользу предположения, что вспоминание включает гиппокамп и передние ядра таламуса, а узнавание — связанную с периринальной корой и ЭКм латеральную часть медиодорзального ядра таламуса (Carlesimo et al. 2015). В памяти

распознавания участвует и связанная с гиппокамповой формацией передняя часть РСК, причем в ней обрабатывается не только компонент памяти «где», но и компонент «что» (de Landeta et al. 2020). Повреждение РСК существенно нарушало аллоцентрические представления об окружающей среде, включая способность извлекать навигационную информацию из ориентиров (Miller et al. 2014). Исследования на людях и грызунах показали, что РСК играет ключевую роль в процессах включения зрительной информации в отображения ориентиров в активности нейронов, а также в интеграции многих аспектов памяти (de Landeta et al. 2021; Fischer et al. 2020).

Межнейронные взаимодействия в корково-подкорковых нейронных цепях, обеспечивающих пространственное восприятие

При составлении схемы функциональной организации межнейронных взаимодействий в корково-подкорковых нейронных цепях, обеспечивающих пространственное восприятие (рис. 1), использованы известные из литературы данные морфологических и электрофизиологических исследований. С помощью томографии показано, что гиппокамп взаимодействует с ЭК, периринальной, парагиппокамповой корой, первичными сенсорными, височной и теменной

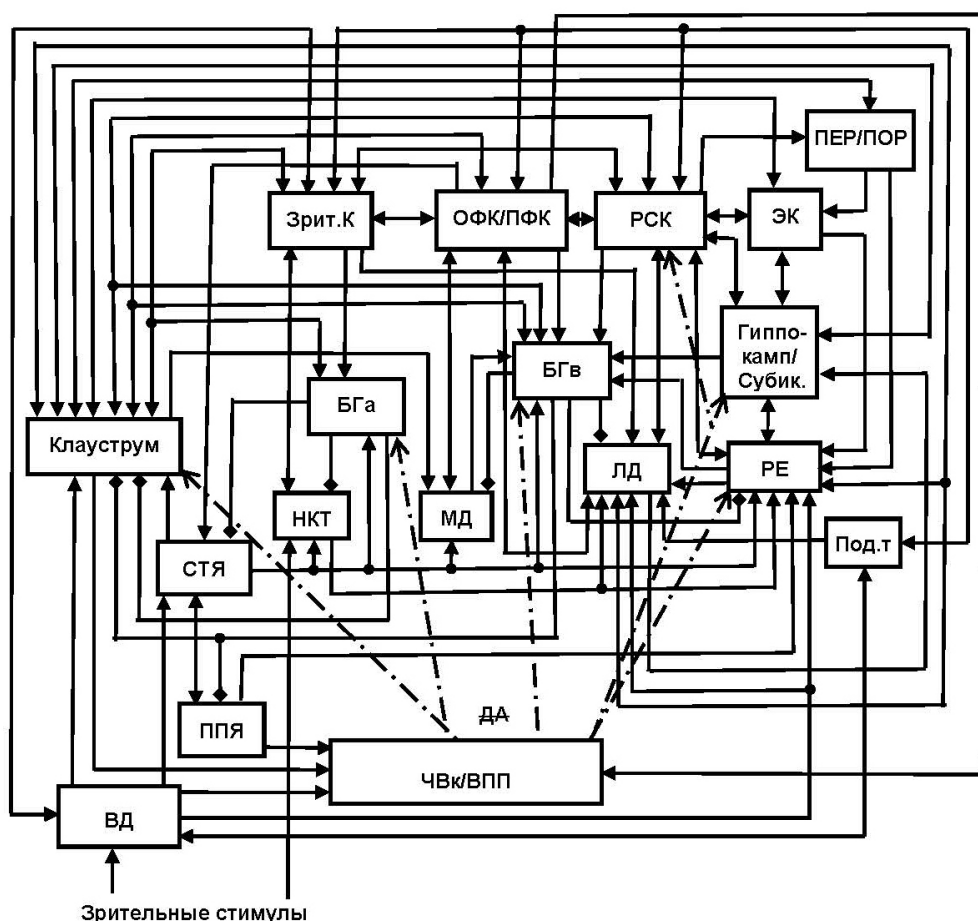


Рис. 1. Упрощенная схема функциональной организации нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации. Зрит.К — зрительная кора; ОФК, ПФК и РСК — орбитофронтальная, префронтальная и ретроспленальная кора, соответственно; ПЕР, ПОР и ЭК — периринальная, постринальная и энторинальная кора, соответственно; БГА и БГВ — ассоциативная и вентральная части базальных ганглиев, соответственно; МД, ЛД и РЕ — медиодорзальное, латеродорзальное и реуниенс — ядра таламуса, соответственно; НКТ — наружное коленчатое тело; Под.т — подушка таламуса; ВД — верхнее двухолмие; СТЯ и ППЯ — субталамическое и педункулопонтинное ядра, соответственно; ВПП и ЧВк — вентральное поле покрышки и компактная часть черного вещества, соответственно; ДА — дофамин. Линии, заканчивающиеся стрелками и ромбами — возбуждательные и тормозные входы, соответственно; двусторонние стрелки — реципрокные связи; штрихпунктирные линии с открытыми стрелками — дофаминергические входы

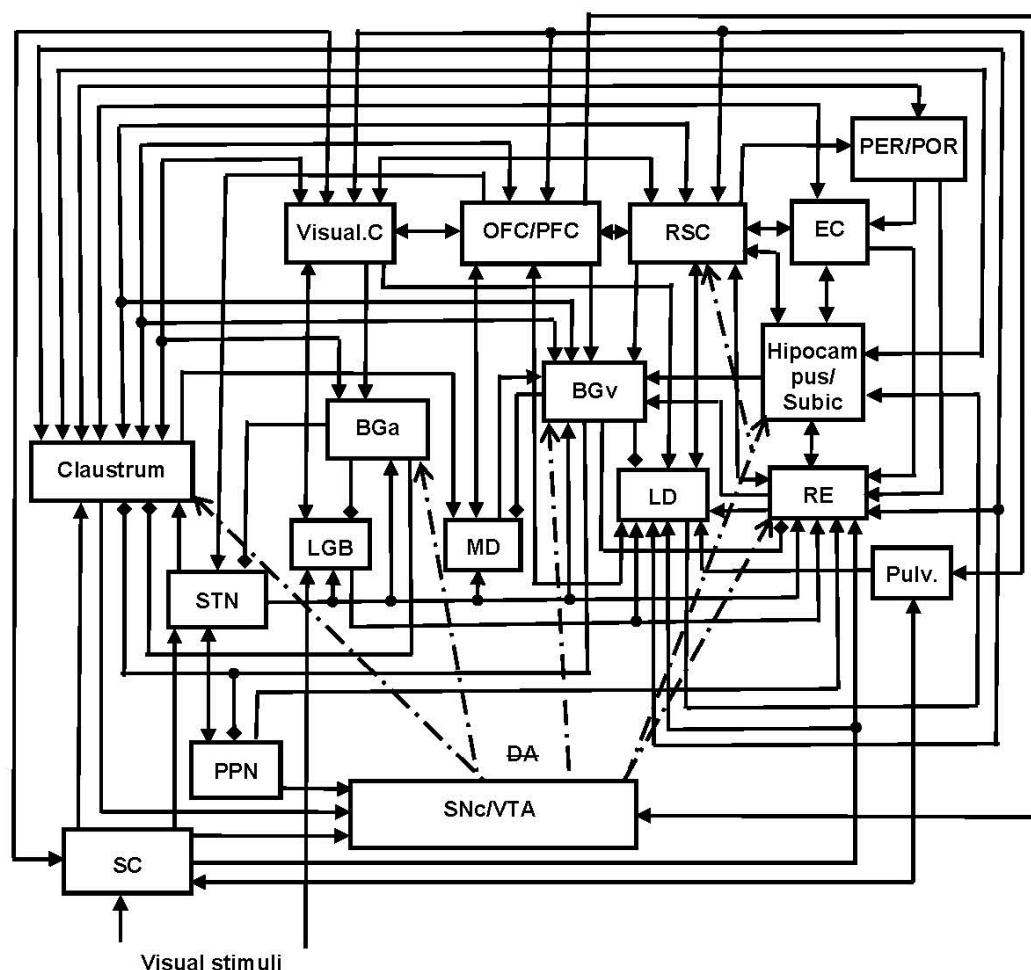


Fig. 1. Simplified schematic representation of the functional organization of neural network involved in spatial perception and orientation. Visual C — visual cortex. OFC, PFC, RSC — prefrontal, orbitofrontal, and retrosplenial cortex, respectively. PER, POR, EC — perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortex, respectively. BG_d, BG_v — dorsal, associative, and ventral parts of the basal ganglia, respectively. MD, LD, RE — mediodorsal, laterodorsal, and reuniens thalamic nuclei, respectively. LGB — lateral geniculate body. Pulv. — pulvinar. SC — superior colliculus. STN and PPN — subthalamic and pedunculopontine nucleus, respectively. VTA and SNc — ventral tegmental area and substantia nigra pars compacta, respectively. DA — dopamine. Line types: lines ending with arrows and rhombs represent excitatory and inhibitory inputs, respectively; double-sided arrows indicate reciprocal connections; dash-dotted lines with open arrows indicate dopaminergic inputs

областями коры, а также задней поясной извилиной, включая РСК (Huang et al. 2021; Ma et al. 2022). РСК участвует в пространственной навигации и памяти благодаря тому, что является важной транзитной областью между гиппокампальной формацией, ПФК, поясной корой и передним таламусом (Tan et al. 2013). У РСК макак имеются сильные функциональные связи с ЗИ, полями СА2, СА3 и СА4 гиппокампа, пре- и парасубикулумом (Alexander et al. 2023).

Проекции из таламуса в РСК берут начало в ядрах переднемедиальном, латеральном латеродорзальном (ЛД) и реуниенс (РЕ) (van Groen, Wyss 1992). Полагают, что взаимодействия РСК и задней поясной коры с передним, дорзальным

медиа́льным и ЛД ядрами таламуса поддержи-
вают различные аспекты когнитивных функций,
включая пространственную обработку инфор-
мации и память. Наибольшее количество ин-
формации о положении в пространстве посту-
пает в РСК из задней теменной коры (Gianatti
et al. 2023). Нейронную сеть от теменной коры
до РСК представляют как градиент обработки
информации от эгоцентрического к аллоцен-
трическому типу.

У людей с поражениями РСК обычно наблюдают нарушение перехода между эгоцентрическими и аллоцентрическими представлениями об окружающей среде, что является одной из причин нарушений пространственной навигации

(Pai, Yang 2013). Исследования показали, что передняя часть РСК функционально сходна с гиппокампом и участвует в обработке компонента памяти «что», а ее инактивация нарушает восприятие этого компонента (de Landeta et al. 2020). Из экспериментальных данных следует, что гиппокамп не единственный источник информации о расположении в пространстве и что РСК является центром распределенной нейронной сети, которая обменивается информацией о расположении с другими структурами (Gianatti et al. 2023). У грызунов РСК рассматривают как интегративный центр, выполняющий функции навигации и памяти (Powell et al. 2020).

У нейронов РСК и первичного зрительного поля V1 мышей обнаружена удивительно схожая пространственная настройка (Fischer et al. 2020). Модуляция активности отдельных нейронов была более выражена в РСК, чем в поле V1, причем свойства ответов стабильно сохранялись в течение многих недель, что указывает на возможность формирования пространственной памяти (Powell et al. 2020). Обычно различают поле V1 как эгоцентрическую перцептивную карту, а гиппокамп как аллоцентрическую когнитивную карту. Однако у нейронов поля V1 выявлены такие функции, как оценка расстояния, размера и мультисенсорная интеграция (Ekman et al. 2023). То, что нейроны поля V1 отображают карту зрительного мира, показано и для человека с помощью ФМРТ (Ekman et al. 2023). Нейроны поля V1 и связанного с ними верхнего двухолмия (ВД) участвуют в зрительно-пространственном обнаружении (Kim et al. 2026). Нейроны поля V1 реципрокно связаны и с клауструмом (Wang et al. 2023).

Благодаря реципрокным связям с различными корковыми и подкорковыми структурами, клауструм играет важную роль в функционировании всей сети (Kitanishi, Matsuo 2017) (рис. 1). У клауструма человека самое большое число связей на кубический миллиметр среди всех других структур мозга (Dillingham et al. 2017). Вентральная и дорзальная части клауструма связаны с ЭКм и ЭКл (Kitanishi, Matsuo 2017). Более дорзальная часть клауструма реципрокно связана преимущественно с ПФК, ОФК, островковой корой, а также с периринальной корой (из которой информация передается в ЭКл) (Tanné-Gariépy et al. 2002). При этом нейроны клауструма связаны с нейронами ЭК, срединных и теменных областей коры топографически (Wang et al. 2023). Ввиду связей с таламическим ядром РЕ (Vertes et al. 2006), через которое гиппокамп взаимодействует с мПФК (Dolleman-van der Weel et al. 2019), клауструм может играть

существенную роль в консолидации памяти (Dillingham et al. 2017). В клауструме имеются клетки, реагирующие на местоположение (Chen et al. 2023).

К настоящему времени получены новые сведения о специализации таламо-кортикальных нейронных цепей, включая зрительные (Guillamón-Vivancos et al. 2025). Кортико-таламо-кортикальные взаимодействия через таламические ядра более высокого порядка дополняют прямые связи между областями новой коры. Одно из ядер высшего порядка РЕ оказывает мощное возбуждающее действие на поле СА1, периринальную и энторинальную области коры, субикулум и парасубикулум. Ядро РЕ сильно иннервирует ОФК, РСК, переднюю поясную, прелимбическую, инфралимбическую, островковую и затылочную области коры, а также прилежащее ядро (ПЯ) стриатума (Vertes et al. 2006). Основными источниками возбуждения ядра РЕ являются орбитомедиальная, островковая и периринальная области коры, РСК, ЭК, а также область СА1/субикулум, клауструм, наружное коленчатое тело, ВД и педункулопонтинное ядро, а источником дофаминергической иннервации является вентральное поле покрышки (ВПП) (Vertes et al. 2006). Полагают, что ядро РЕ непосредственно участвует в решении зрительно-пространственных задач, а также в когнитивных задачах, связанных со стриато-кортикальными взаимодействиями (Vertes et al. 2022).

Значительный вклад в пространственное обучение и память у млекопитающих вносит ЛД ядро таламуса, относящееся к передней группе ядер, которое взаимосвязано с РСК и зрительной системой (Perry, Mitchell 2019). На крысах показано, что ЛД ядро получает возбуждение из РСК, первичных зрительных полей V1 и V2, наружного коленчатого тела и ВД, а также из пресубикулума (Thompson, Robertson 1987) и возбуждает постсубикулум (Shires et al. 2017). По мнению авторов работы (Perry, Mitchell 2019), ЛД ядро влияет на корково-корковые взаимодействия и совместно с расширенной гиппокампальной системой участвует в пространственной навигации.

Подушка таламуса, относительно недавно возникшая у приматов, получает иннервацию от многих корковых областей и участвует в различных интегративных функциях (Homman-Ludiye et al. 2020). В частности, она реципрокно связана с РСК, ПФК, ОФК и теменной корой (Homman-Ludiye et al. 2020). Подушка таламуса иннервирует также ЛД ядро и ВД (рис. 1). Данные о структурно-функциональной организации

ВД млекопитающих, его связей с БГ и их роли в организации сложных поведенческих реакций можно найти в ряде работ (Melleu, Canteras 2024). Так, информация из ВД может поступать в стриатум через латеральные задние, парафасцикулярные и ростральные интраламинарные ядра таламуса, а также в субталамическое ядро. Это ядро связано как с подкорковыми структурами, так и с различными областями коры, включая высшие. Через него ВД может влиять на активность БГ (рис. 1). Кроме того, ВД возбуждает дофаминергические структуры, от активности которых критически зависит активность БГ (Melleu, Canteras 2024).

Известные данные о характерных для БА структурных и функциональных нарушениях в нейронной сети, участвующей в восприятии ориентиров

При БА уменьшение объема и нарушение функционирования выявлены практически в большинстве структур, участвующих в пространственной навигации. У пациентов с БА с помощью фМРТ обнаружено значительное уменьшение объема гиппокампа (Kim et al. 2023). Для дезориентации при БА характерна дегенерация путей, связывающих гиппокамп с верхней теменной и задней поясной корой (Giannakopoulos et al. 2000). Нейровизуализация на доклиническом этапе у пациентов с БА и электрофизиологические исследования на генно-модифицированных грызунах, на которых моделировали БА, показали, что нарушение нейронной активности в ЭК предшествует нейродегенерации клеток (Igarashi 2023). Из этого следует, что на начальной стадии БА нарушения памяти и пространственной навигации вызваны дисфункцией ЭК, а не гибелью нейронов. У генно-модифицированных мышей типа APP-KI с нарушенной пространственной памятью нейроны ЭКм существенно утрачивали пространственную настройку, клетки решетки практически отсутствовали и ухудшалось переназначение клеток места в поле CA1 (Jun et al. 2020).

По мнению ряда авторов, одним из механизмов ухудшения пространственной памяти при БА является нарушение перекартирования в гиппокампе, связанное с отсутствием клеток решетки в ЭК (Jun et al. 2020). У мышей типа APP/PS1 еще до образования бляшек была нарушена индукция НМДА-зависимой ДП в пути от ЗИ к пирамидным клеткам поля CA3, а также связи CA3-CA3 (Viana da Silva et al. 2016; 2019). Кроме того, у мышей типа APP/PS1 повышено выделение ГАМК содержащими парвальбумин интер-

нейронами, которые проецируются на пирамидные клетки полей CA1 и CA3 (Hollnagel et al. 2019). Это обстоятельство может влиять как на активность пирамидных клеток, так и на взаимодействие между полями гиппокампа.

При БА обнаружена значительная потеря ткани в мезокортикально-лимбической системе, по сравнению с нигростриатной. Атрофия была выявлена в ОФК, ПЯ и медиальной височной доле (Iaccarino et al. 2020). При БА одной из первых поражается РСК, чья активность в норме увеличивается при использовании зрительных ориентиров для навигации (Fischer et al. 2020; Tan et al. 2013). У пациентов с БА, которые теряются даже в местах, где они раньше бывали много раз, объем РСК значительно снижен, в отличие от пациентов с лобно-височной деменцией (Tan et al. 2013). Кроме того, при пространственных нарушениях выявлено снижение функциональной связи между РСК и ПФК в эгоцентрической сети, а также между РСК и гиппокампом в аллоцентрической сети (Chen et al. 2021).

В нарушениях зрительно-пространственных способностей и памяти при БА участвует клауструм (Chen et al. 2023). При БА изменения выявлены во внешнем виде, структуре и объеме клауструма (Nikolenko et al. 2021). В передней части клауструма имеется большое количество клеток, реагирующих на местоположение, с характеристиками, сходными с гиппокампом и ЭК (Jankowski, O'Mara 2015). Однако у пациентов с БА в этой области клауструма наблюдали снижение нейронной активности и даже атрофию, что нарушало его пространственные реакции (Hashimoto, Masliah 1999). Связи клауструма с гиппокампом и ЭК, а также с затылочной, височно-теменной и лобной областями коры, т. е. с нейронной сетью, участвующей в пространственных способностях, указывают на его вовлечение в механизмы когнитивных нарушений в процессе прогрессирования БА (Plaza-Rosales et al. 2023; Smith et al. 2020).

У пациентов с БА объем таламуса и подушки таламуса значительно меньше в каждом полушарии, а разные части подушки таламуса слабее взаимодействуют между собой (Veliloglu et al. 2023). С БА связывают дисфункцию ядра PE (Dolleman-van der Weel et al. 2019). В посмертных исследованиях мозга пациентов с БА выявлена значительная атрофия не только ядра PE, но и ЛД ядра (Censi et al. 2024; Kim et al. 2023). Кроме того, при БА в ядрах PE и ЛД обнаружены многочисленные нейрофибриллярные клубки и нейропильные нити (Braak, Braak 1991). Ядро PE и передние ядра таламуса, к которым относят

и ЛД ядро, содержат нейроны, реагирующие на пространственные стимулы. Исследователи полагают, что, поскольку передние ядра таламуса играют решающую роль во многих аспектах пространственного кодирования и выполнения гиппокамп-зависимых задач, а ядро РЕ способствует когнитивному контролю, поражения этих ядер могут ухудшать гиппокамп-зависимое пространственное обучение (Mathiasen et al. 2020). Нейрофибрилярные клубки были обнаружены также в субталамическом ядре, особенно у пациентов с запущенной стадией БА (Mattila et al. 2002).

Помимо наиболее широко признанных причин БА, к которым относят чрезмерную агрегацию бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка и дефицит ацетилхолина, многочисленные исследования показали тесную связь дисфункции дофаминергической системы с возникновением и развитием этого заболевания (Zhang et al. 2025). Дофаминергический вход в гиппокамп из ВПП имеет решающее значение для гиппокамп-зависимой памяти, а изменения в дофаминергической системе среднего мозга, которые часто наблюдали при БА, способствуют ухудшению памяти и когнитивных функций (Cordella et al. 2018).

Существенную роль в развитии когнитивных нарушений и нарушений памяти при БА играет эндогенный нейромодулятор аденозин. Полагают, что в патологические эффекты при БА наиболее сильно вовлечены аденозиновые A2A рецепторы (Sun et al. 2024). С когнитивными нарушениями при БА, ранним проявлением которых является ухудшение пространственной навигации, связывают чрезмерную активацию A2A рецепторов (Ji et al. 2023). У пациентов с БА экспрессия гена A2A рецепторов значительно повышена в гиппокампе и ЭК и в меньшей степени во фронтальной коре (Gessi et al. 2021). На модели БА у мышей, вызванной внутрижелудочковым введением амилоидных пептидов (A β) и характеризующейся снижением ДП в области СА1 гиппокампа, показано, что увеличения экспрессии A2A рецепторов в синапсах гиппокампа достаточно для дефицита гиппокамп-зависимой памяти (Lopes et al. 2023).

Предлагаемый механизм влияния дофамина и аденозина на функционирование нейронной сети, участвующей в восприятии сенсорных стимулов

В схему нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации (рис. 1), включен клаустрем, который взаимосвязан

со многими структурами, участвующими в восприятии пространства, включая гиппокамп, ЭК, а также затылочные, височно-теменные и лобные области коры (Chen et al. 2023; Plaza-Rosales et al. 2023; Smith et al. 2020). Полагают, что по характеру функционирования в нейронной сети клаустрем сходен с таламическими ядрами (Borra et al. 2024). С учетом сходства функциональной организации нейронных цепей, включающих участки клаустрема или одно из таламических ядер, нами было выдвинуто предположение, что механизм функционирования цепей К-БГ-Кл-К аналогичен механизму функционирования ассоциативных и лимбических нейронных цепей К-БГ-Т-К (Silkis 2026). Анализ особенностей функционирования цепей К-БГ-Т-К, участвующих в восприятии разномодальных сенсорных стимулов, был проведен нами ранее (Silkis 2007; 2023a; 2023b). Существенный вклад в активность нейронов в рассматриваемых цепях вносит дофамин, который воздействует на D1-рецепторы, расположенные на стрионигральных шипиковых клетках (дающих начало прямому растормаживающему пути через БГ), и на D2 рецепторы, расположенные на стриопаллидарных шипиковых клетках (дающих начало непрямому ингибирующему пути через БГ) (рис. 2).

При выделении дофамина в стриатуме и одновременной активации D1- и D2-рецепторов на шипиковых клетках в результате модификации синаптической передачи синергично усиливается растормаживание и ослабляется ингибирование клеток-мишеней БГ со стороны выходных ядер БГ (Silkis 2001) (рис. 2). Это приводит к дополнительному усилению активности нейронов в разных ядрах таламуса и частях клаустрема, а также их клеток-мишеней в разных областях коры и в гиппокампе. Этот эффект реализуется только для тех клеток, для которых входящий сигнал (от объекта, являющегося ориентиром) был предпочтительным и сильно их активировал, так что поступающее от них возбуждение к шипиковым клеткам стриатума приводило к открыванию НМДА каналов.

Для тех клеток таламуса и коры, которые при этом слабо активировались, а их возбуждающее действие на шипиковые клетки было недостаточным для открывания НМДА каналов, правила дофамин-зависимой модификации возбуждающих входов к шипиковым клеткам противоположны по знаку (Silkis 2001). В результате усиливается ингибирование слабо возбужденных клеток-мишеней БГ, их активность дополнительно уменьшается и снижается возбуждение связанных с ними нейронов коры

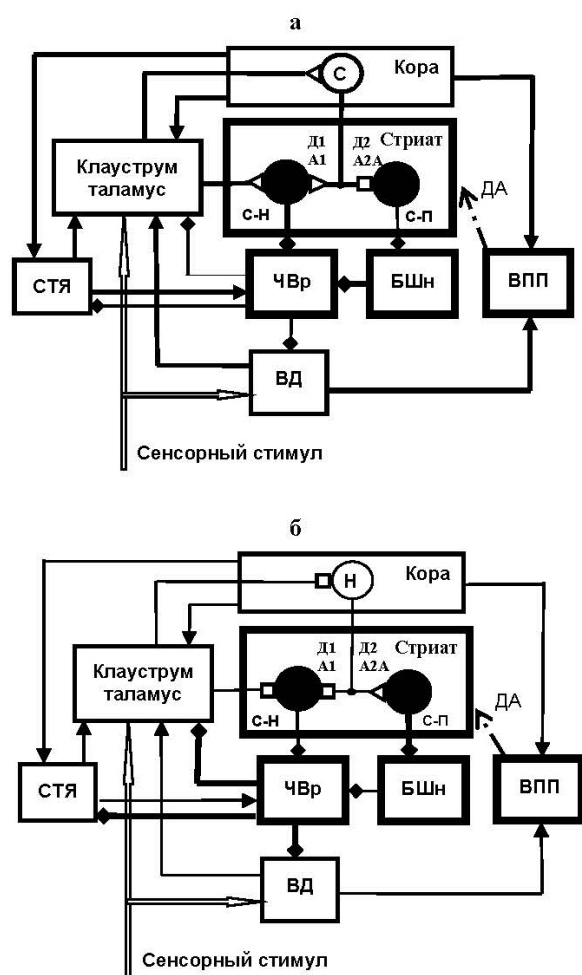


Рис. 2. Упрощенная схема нейронной цепи: кора — базальные ганглии — таламус (клаустрем) — кора, участвующей в обработке информации. а. Обработка стимулов, являющихся предпочтительными и вызывающих сильные реакции (С). б. Обработка не предпочтительных стимулов, не вызывающих сильных реакций (Н). Стриат. — стриатум; D1 и D2 — рецепторы дофамина; A1 и A2A — рецепторы аденозина; C-H — стрионигральные шипиковые клетки; C-П — стриопаллидарные шипиковые клетки; ЧВр — ретикулярная часть черного вещества; БШн — наружная часть бледного шара. Черные кружки — ГАМКергические клетки. Маленькие светлые треугольники и квадраты — потенцированные и депрессированные возбуждающие синаптические входы, соответственно. Толстые и тонкие линии — сильные и слабые входы соответственно. Прямоугольники, обозначающие ядра базальных ганглиев, очерчены более толстыми линиями, чем другие структуры. Остальные обозначения как на рисунке 1

и гиппокампа. Вследствие усиления возбуждения одних клеток и одновременного ослабления других в коре формируются контрастные нейронные отображения сенсорных стимулов (Silkis 2007; 2023a; 2023b).

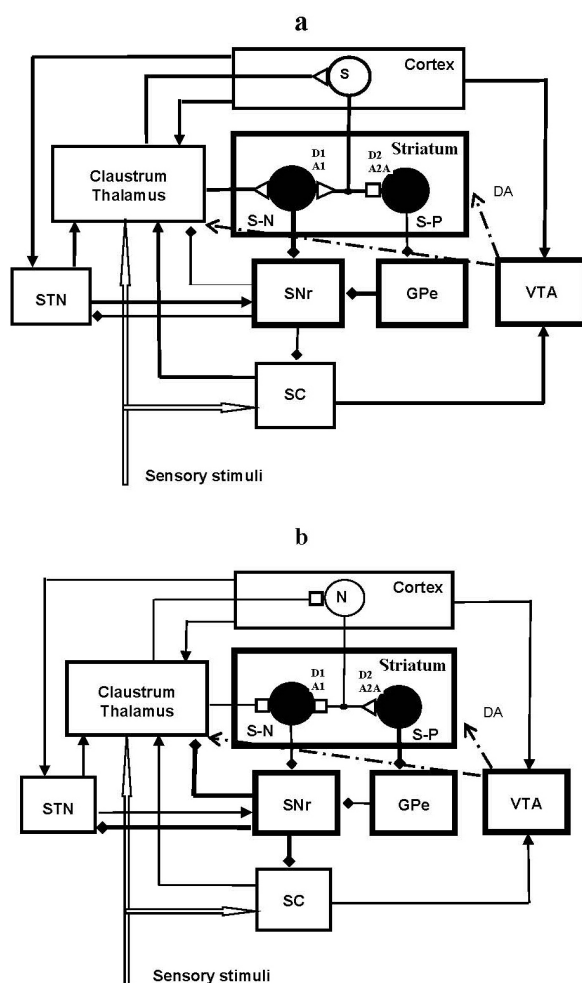


Fig. 2. Simplified schematic representation of the cortico-basal ganglia-thalamo (claustrum)-cortical neural loop involved in information processing. a. Processing of preferred stimuli that elicit strong responses (S). b. Processing of non-preferred stimuli that do not elicit strong responses (N). D1 and D2 — dopamine receptors. A1 and A2A — adenosine receptors. S-N — striatonigral spiny cells. S-P — striatopallidal spiny cells. SNr — reticular part of the substantia nigra. GPe — external part of the globus pallidus. Black circles represent GABAergic cells. Small light triangles and squares represent potentiated and depressed excitatory synaptic inputs, respectively. Thick and thin lines indicate strong and weak inputs, respectively. Rectangles representing basal ganglia nuclei are outlined with thicker lines than those representing other structures. See Fig. 1 for other abbreviations

К такому же характеру функционирования цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К должны приводить антагонисты связанных с Gi/0-белками аденозиновых A1 и связанных с Gs-белками аденозиновых A2A-рецепторов, которые ко-экспрессируются

на шипиковых клетках с D1- и D2-рецепторами соответственно (рис. 2). Воздействие аденозина на сильные возбуждающие входы к стрионигральным и стриопаллидарным клеткам должно способствовать индукции ДП и ДД соответственно (Silkis 2001). Антагонисты мускариновых M2- и M1-рецепторов, которые ко-экспрессируются на шипиковых клетках с D1- и D2-рецепторами соответственно, также могут ослабить ингибирование клеток-мишеней выходных ядер БГ и способствовать улучшению сенсорного восприятия.

Проведенный нами ранее анализ вклада дофамина в функционирование гиппокампальной формации показал, что воздействие на D1/D5-рецепторы на гранулярных клетках ЗИ, пирамидных нейронах поля СА1 и ПФК, способствуя индукции на них ДП, должно улучшать пространственное обучение (Silkis 2016). При действии дофамина на D1-рецепторы нейронное отображение выученной ассоциации «объект — место» в поле СА1 должно слабее искажаться не относящейся к ней информацией, поступающей из ЭК и таламуса (Silkis 2016). Поскольку объектом может являться ориентир, дофамин должен облегчать пространственную ориентацию.

Возможный механизм ухудшения пространственной ориентации при БА и предлагаемые подходы к ее улучшению

Так как одним из механизмов нарушения пространственной ориентации при БА может являться ухудшение восприятия ориентиров, поиск методов лечения этого симптома должен быть направлен на улучшение восприятия сенсорных стимулов. Лечение должно компенсировать характерные для БА снижение концентраций ацетилхолина и дофамина, увеличение экспрессии A2A рецепторов. Из предложенного механизма сенсорного восприятия следует, что улучшению восприятия при участии цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К должны способствовать агонисты дофаминовых D1- и D2-рецепторов, а также антагонисты аденозиновых A1- и A2A-рецепторов и мускариновых M1- и M2-рецепторов. Агонисты дофаминовых рецепторов могут компенсировать снижение уровня дофамина, а антагонисты аденозиновых A2A-рецепторов могут компенсировать их повышенную экспрессию. Однако системное использование антагонистов мускариновых рецепторов следует исключить, поскольку БА характеризуется дефицитом ацетилхолина (Chen et al. 2022). Использование антагонистов мускариновых рецепторов для лечения болезни Паркинсона

вызывало усиление патологии, характерной для БА (Fisher et al. 2003). Снижению воздействия на мускариновые рецепторы на шипиковых клетках могут способствовать антагонисты A2A-рецепторов, которые располагаются на холинергических интернейронах стриатума. Эти антагонисты должны способствовать индукции ДД на возбуждающих входах к этим интернейронам, что приведет к снижению их активности и уменьшению выделения ацетилхолина только в стриатуме (Silkis 2014).

Очевидно, что при системном введении лекарственных препаратов должна меняться активность нейронов не только в стриатуме, но и в других корковых и подкорковых структурах. Это приводит к нежелательным изменениям активности всей сети и появлению побочных эффектов. Так, к различным побочным эффектам приводит воздействие на дофаминергическую систему (Zhang et al. 2025). Воздействие на D1 рецепторы на проецирующихся в кору нейронах клауструма может играть существенную роль в появлении бреда (Borrito-Escuela, Fuxe 2020). В предшествующей работе (Silkis 2026) нами было указано на то, что галлюцинации и бред может вызвать необходимое для улучшения сенсорного восприятия повышение активности нейронов клауструма, таламуса и коры.

На основании проведенного нами анализа было сделано заключение, что для ослабления побочных эффектов при лечении неврологических заболеваний следует избирательно воздействовать на рецепторы тех типов, плотность которых в коре и гиппокампе невелика, так что активность нейронов в этих структурах должна зависеть в основном от степени ингибирования нейронов клауструма и таламуса со стороны БГ (Silkis 2026). С учетом известных данных о расположении рецепторов разных типов на нейронах анализируемых структур, было указано на то, что ослаблению побочных эффектов может способствовать снижение дозы дофаминовых препаратов в сочетании с использованием избирательных антагонистов A2A рецепторов (Silkis 2026).

Следует отметить, что число A2A-рецепторов в стриатуме значительно больше, чем в коре и гиппокампе, однако воздействие на A2A-рецепторы оказывает влияние на синаптическую пластичность в разных частях гиппокампа (Merighi et al. 2022). В согласии со сформулированными нами правилами модуляции (Silkis 2002) показано, что активация A2A-рецепторов способствует индукции ДП в синапсах, образованных коллатеральными Шэффера на пирамидных клетках поля СА1 (Mouro et al. 2018), а также

усиливает активность тормозных интернейронов гиппокампа и увеличивает высвобождение ГАМК (Cunha, Ribeiro 2000). У мышей типа APPPS1 наблюдали увеличение выделения ГАМК содержащими парвальбумин интернейронами, иннервирующими пирамидные клетки полей CA1 и CA3 (Hollnagel et al. 2019). Поэтому, с одной стороны, аденозин через A2A-рецепторы может усилить дисинаптическое торможение пирамидных клеток в гиппокампе, а с другой — он может контролировать связи между тормозными интернейронами, способствуя растормаживанию пирамидных клеток поля CA1 и усилению их возбуждения. Исследователи (Silva et al. 2018) предположили, что восстановление амплитуды ДП у трансгенных мышей типа 3xTg с БА и дефицитом памяти при использовании антагонистов A2A-рецепторов было связано с растормаживанием. Результирующий эффект должен зависеть от соотношения силы возбуждения и торможения основной клетки. У мышей типа APP/PS1 избирательный антагонист A2A-рецепторов SCH58261 восстанавливал ДП и баланс возбуждения/торможения в ЗИ (Ji et al. 2023).

Использование антагонистов A2A-рецепторов для лечения БА должно быть полезным еще и потому, что повышенная экспрессия этих рецепторов и их активация аденозином могут привести к чрезмерному возбуждению интернейронов, их гибели и последующему гипервозбуждению в нейронных сетях (Leitch 2024). Выявленная в моделях БА на мышах сетевая гипервозбудимость могла приводить к нейродегенерации (Palor et al. 2007). Потерю содержащих парвальбумин тормозных интернейронов связывают со снижением когнитивных функций и ухудшением памяти при БА (Leitch 2024). Следует отметить, что и в новой коре стабильность тормозной передачи зависит от активации A2A-рецепторов, а избирательный антагонист A2A-рецепторов SCH58261 влиял на торможение пирамидных клеток (Roseti et al. 2008). Из предлагаемого механизма следует, что инактивация A2A-рецепторов может улучшать когнитивные функции при БА за счет изменений функционирования БГ, коры и гиппокампа. При этом снижение дозы дофаминергических препаратов может ослабить побочные эффекты.

С целью компенсации дефицита ацетилхолина при БА ранее использовали средства, непосредственно повышающие его концентрацию или ингибиторы холинэстеразы. Однако они приводят к побочным эффектам, так как при их системном введении одновременно активируются все типы холинорецепторов в разных

структурах, причем стриатные, гиппокампальные и кортикальные нейроны по-разному реагируют на ацетилхолин. Воздействие на M1-рецепторы в гиппокампе, коре и клауструме обладает прокогнитивным потенциалом. Из правил модуляции (Silkis 2002) следует, что воздействие на M1/M3- и M2/M4-рецепторы должно способствовать соответственно увеличению и снижению активности постсинаптических нейронов в разных структурах.

Проведенный нами ранее анализ возможных механизмов влияния различных концентраций ацетилхолина на функционирование гиппокампа показал, что при характерном для БА снижении в гиппокампе концентрации ацетилхолина и плотности M1/M3-рецепторов, а также увеличении связывания M2-рецепторов могут уменьшаться реакции пирамидных нейронов полей CA3 и CA1 на возбуждение, поступающее из ЭК (Silkis, Markevich 2016). Вследствие этого взаимодействие информации, хранящейся в коре, с информацией об эпизоде, хранящейся в гиппокампе, должно затрудняться, что может лежать в основе нарушений извлечения информации из памяти при БА (Silkis, Markevich 2016). С учетом снижения иммунореактивности M1-рецепторов и увеличения связываемости M4-рецепторов в клауструме и коре при БА из правил модуляции следует, что при воздействии на M4-рецепторы должна уменьшиться активность нейронов клауструма и коры и, следовательно, возбуждение их клеток-мишеней в стриатуме. В результате должна ухудшиться обработка сенсорной информации в цепях К-БГ-Кл-К и К-БГ-Т-К.

Известные данные об ослаблении симптомов БА в результатах воздействия на рецепторы дофамина, аденозина и ацетилхолина — свидетельства в пользу следствий предлагаемого механизма

Большинство данных о роли дофамина в ослаблении ряда симптомов БА получено в экспериментах на трансгенных мышах, на которых моделировали БА. Выявлена зависимость распознавания объектов и консолидации памяти от активности дофаминергической системы (Guzmán-Ramos et al. 2012). Усиление воздействия на дофаминовые D1/D5-рецепторы должно способствовать индукции ДП на нейронах разных структур. Действительно, консолидации памяти на распознавание объектов способствовала активация D1/D5-рецепторов в передней РСК (de Landeta et al. 2022). Долговременное хранение информации в передней

РСК, регулируемое через D1/D5-рецепторы, зависело от функционального взаимодействия между ней и дорсальным гиппокампом (Katche et al. 2013). Наоборот, антагонисты D1/D5-рецепторов или инактивация ВПП, чьи дофаминергические клетки иннервируют РСК, другие области коры, гиппокамп и ПЯ, приводили к амнезии (de Landeta et al. 2022).

Повреждение дофаминергических нейронов среднего мозга предотвращало индукцию ДП в пути СА3-СА1 и ухудшало память на распознавание объектов, тогда как активация дофаминергических клеток ВПП с помощью оптогенетической стимуляции восстанавливала функционирование гиппокампа (Ficchi et al. 2025). Значительно улучшало память распознавания объектов и пространственную память у трансгенных мышей введение леводопы (Ambrée et al. 2009). Однако системное введение леводопы может приводить к различным побочным эффектам (Zhang et al. 2025). Побочные эффекты вызывал и агонист дофаминовых рецепторов ропинирол, хотя он улучшал пространственное обучение и память у мышей с дефицитом памяти, вызванным Aβ₂₅₋₃₅ (Chakkittukandiyil et al. 2024).

К настоящему времени появляется все больше свидетельств в пользу антагонистов A2A-рецепторов для обучения, памяти и облегчения симптомов БА (Takahashi et al. 2008). Данные, полученные в основном в экспериментальных моделях этой болезни на грызунах, выявили зависимость эффектов от изменений синаптической пластичности. Так, показано, что избирательные антагонисты A2A-рецепторов усиливали синаптическую передачу в гиппокампе и значительно улучшали пространственную память у мышей типа APP/PS1, характеризующихся дефицитом памяти (Ji et al. 2023; Silva et al. 2018). У этих мышей наблюдали восстановление ДП в ЗИ и ДП ассоциативных связей между нейронами поля СА3 (Ji et al. 2023; Viana da Silva et al. 2016; 2019). По-видимому, важную роль в улучшении пространственной памяти играет то обстоятельство, что связи СА3-СА3 позволяют восстанавливать полные пространственные воспоминания на основе неполных наборов подсказок (Nakazawa et al. 2002).

На модели БА у мышей, которым в желудочек вводили амилоидные пептиды (Aβ), показано, что антагонист A2A-рецепторов SCH58261 предотвращал ослабление ДП в поле СА1 и улучшал гиппокамп-зависимую память (Lopes et al. 2023). Использование SCH58261 не только ослабляло когнитивные нарушения, но и снижало экспрессию биомаркеров БА, включая амилоиды

Aβ и гиперфосфорилирование тау-белков (Sun et al. 2024). Полагают, что нейропротекцию потенциально способен обеспечить антагонист A2A-рецепторов истрадефиллин, уже одобренный для лечения болезни Паркинсона (Franco et al. 2020). Лечение истрадефиллином в низких дозах улучшало пространственную память у мышей с амилоидными бляшками, подтверждая вывод о том, что блокаторы A2A-рецепторов могут противодействовать проблемам с памятью у пациентов с БА (Orr et al. 2018). Примечательно, что истрадефиллин не только улучшал когнитивные показатели у крыс с ослаблением дофаминергического входа в ПФК, но и способствовал повышению уровня дофамина в ПФК (Kadowaki Horita et al. 2013), что также должно способствовать улучшению сенсорного восприятия.

Хотя агонисты M1-рецепторов обладают прокогнитивным потенциалом, их клиническое применение ограничено значительными побочными эффектами (Ibrahim et al. 2025). Побочные эффекты часто возникают в результате холинергической стимуляции периферической парасимпатической системы (Gauthier et al. 2025). Для предотвращения последних при лечении БА и шизофрении был разработан и одобрен препарат ксаномелин/тропиум хлорид, в котором ксаномелин действует как агонист M1- и M4-рецепторов в головном мозге, а тропиум хлорид снижает периферические холинергические побочные эффекты (Syed 2025). Недавно был разработан препарат VU0486846, который связывается с аллостерическим участком на M1-рецепторе, увеличивая его сродство с ацетилхолином и усиливая активность рецептора только при наличии исходного нейромедиатора. Использование VU0486846 привело к улучшению распознавания новых объектов и водном лабиринте Морриса у мышей типа APP/PS1, а также снизило патологию Aβ и ослабило нейровоспаление (Ibrahim et al. 2025).

Новые исследования с использованием переносных оптогенетических и хемотропических технологий продемонстрировали возможность избирательного воздействия на экспрессирующие парвальбумин ГАМКергические интернейроны с целью восстановления баланса возбуждения и торможения в мозге животных. Было показано, что антагонисты A2A-рецепторов могут предотвращать гибель интернейронов и гипервозбуждение основных клеток (Leitch 2024). По мнению ряда авторов, эти интернейроны могут стать важными мишенями при разработке будущих методов лечения пациентов с БА (Leitch 2024).

Таким образом, различные клинические и экспериментальные данные (Gessi et al. 2021; Ibrahim et al. 2025; Merighi et al. 2022; Viana da Silva et al. 2016) свидетельствуют в пользу предлагаемого механизма, из которого следует, что препараты, разрабатываемые для лечения пациентов с БА, должны представлять собой сочетание антагонистов A2A-рецепторов с низкими дозами дофаминергических препаратов и современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов. Следует отметить, что употребление кофеина, который является неизбирательным антагонистом аденозиновых рецепторов, также снижает когнитивные нарушения у пациентов с БА (Chen 2014). Получены доказательства того, что кофеин оказывает свое нейропротекторное действие за счет антагонистического связывания с A2A-рецепторами (Merighi et al. 2023). Клинические исследования показали, что кофеин является нормализатором когнитивных функций и обладает нейропротекторным действием (M Yelanchezian et al. 2022).

Сопоставление предлагаемого механизма ориентирования и памяти с известными гипотезами о характере функционирования сети навигации

Предлагаемый механизм базируется на данных о том, что в пространственной памяти и навигации участвует сложная нейронная сеть, состоящая из многих взаимосвязанных корково-подкорковых структур, которые образуют параллельно функционирующие нейронные цепи. В результате их функционирования в сенсорных и высших областях коры, а также в связанном с ними гиппокампе формируются и сохраняются нейронные отображения ориентиров. На это указывают данные о наличии клеток места не только в гиппокампе, но и в других структурах большой нейронной сети, анатомически и функционально взаимосвязанной с гиппокампом (Dumont, Taube 2015).

Высказанное рядом авторов (McNaughton, Bannerman 2024) предположение о том, что гиппокамп реагирует на эфферентные копии целей, закодированных в других областях, обладает сходством с предлагаемым нами механизмом. Многие нейроны полей места в гиппокампе и стриатуме (входной структуре БГ) одинаково реагировали на изменения зрительного контекста (Mizumori et al. 2004), что свидетельствует об их взаимозависимом функционировании и согласуется с предлагаемым нами механизмом. Сделано предположение, что гиппокамп и стриатум необходимы, когда крысам

приходится корректировать навигацию в среде с подсказками, причем стриатум вовлекается в активность первым (Gasser et al. 2020).

То, что стриатум выступает в качестве ключевого элемента кортико-стриатно-таламусной сети, опосредующей пространственную обработку, предположено рядом авторов (Kamishina et al. 2008). В отличие от этого предположения, в предлагаемом нами механизме обработка осуществляется не в цепях К-стриатум-Т, а в цепях К-БГ-Кл-К, ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП и К-БГ-Т-К, так как, во-первых, стриатум не проецируется в таламус, а, во-вторых, для восприятия информации необходимо прохождение сигналов через все ядра БГ и их возвращение в кору. Существует мнение, что к дефициту пространственной памяти и ухудшению навигации при БА приводят нарушения картирования и перекартирования в сети, связывающей гиппокамп с ЭК (Silva, Martínez 2023). С точки зрения предлагаемого нами механизма гиппокамп и ЭК являются лишь звеньями сложной сети, в которой перестройка активности происходит в каждом ее элементе.

В литературе (Herrero et al. 2002) высказано предположение, что положительную обратную связь с «правильным» входным сигналом обеспечивают кортикофугальные проекции, которые одновременно подавляют нерелевантную информацию. Но, в отличие от этой точки зрения, в предлагаемом нами механизме выделение сильных сигналов («предпочтительных» ориентиров) одновременно с подавлением остальных сигналов осуществляется в цепях К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К, причем этот эффект реализуется не за счет кортикофугальных проекций, а вследствие усиления растормаживания определенных клеток таламуса и клауструма одновременно с ингибированием других нейронов в этих структурах со стороны выходных ядер БГ. Ключевую роль в этом процессе играет модификация эффективности возбуждательных входов к шипиковым клеткам стриатума под действием нейромодуляторов, в частности, дофамина. Также в литературе встречается мнение, что дофамин может служить для дифференцированного регулирования нейронной обработки таким образом, чтобы наиболее успешная ее форма оказывала сильное влияние на выбор ответа (Mizumori et al. 2009).

Заключение

Известно, что БА является одной из основных причин деменции в мире. Число пациентов с этим заболеванием превышает 50 млн человек.

Только в США БА выявлена у 6,2 млн человек в возрасте 65 лет и старше (Udo et al. 2025). По прогнозам, БА станет наиболее значительной проблемой здравоохранения в XXI в. с предполагаемым числом больных деменцией в 131,5 млн человек к 2050 г. (M Yelanchezian et al. 2022). Большой распространенностью БА вызвана необходимость поиска путей ослабления различных симптомов этого заболевания, причем его сложная патофизиология требует комбинированных методов лечения.

В настоящей работе проведен анализ возможных механизмов появления одного из симптомов БА — ухудшения пространственной ориентации вследствие нарушения восприятия ориентиров (в частности, зрительных). Использован предложенный нами ранее унифицированный механизм сенсорного восприятия в нейронных цепях К-БГ-Т-К, который применим к обработке разномодальных стимулов, служащих ориентирами (зрительных, звуковых или обонятельных) (Silkis 2023a; 2023b). В сенсорном восприятии участвуют также цепи К-БГ-Кл-К и ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП, функционирование которых зависит от влияний различных нейромодуляторов (Silkis 2026).

Из результатов проведенного анализа следует, что для улучшения зрительного восприятия и ориентации при БА могут быть полезны антагонисты аденозиновых A2A-рецепторов в сочетании с небольшими дозами дофаминовых препаратов и современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов. Совместное использование этих трех типов препаратов в определенной дозировке должно не только компенсировать характерные для БА

снижение уровней дофамина и ацетилхолина, увеличение экспрессии A2A-рецепторов и снижение связываемости M1-рецепторов, но и минимизировать побочные эффекты. Кроме того, антагонисты A2A-рецепторов и аллостерические модуляторы M1-рецепторов оказывают нейропротекторное действие.

Воздействие на A2A-рецепторы является одним из ключевых факторов ауторегуляции сосудов в мозге (Udo et al. 2025). Ряд авторов полагают, что при БА высокоизбирательный антагонист A2A рецепторов истрадефиллин может способствовать распознаванию новых объектов и выполнению пространственных задач благодаря нормализации функционирования сосудов. Хотя имеются данные, свидетельствующие о потенциально защитной роли умеренного потребления неспецифического антагониста аденозиновых рецепторов кофеина против прогрессирования БА, но его эффект зависит от дозы, генетических факторов и времени воздействия (Ashfaq et al. 2025). Для выявления тех, кому кофеин с большой вероятностью принесет пользу, и для установления оптимальных доз необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

References

- Alexander, A. S., Place, R., Starrett, M. J. et al. (2023) Rethinking retrosplenial cortex: Perspectives and predictions. *Neuron*, vol. 111, no. 2, pp. 150–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.11.006> (In English)
- Ambrée, O., Richter, H., Sachser, N. et al. (2009) Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, vol. 30, no. 8, pp. 1192–1204. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010> (In English)
- Ashfaq, Z., Younas, Z., Nathaniel, E. et al. (2025) Association between caffeine intake and alzheimer's disease progression: A systematic review. *Cureus Journal of Medical Science*, vol. 17, no. 3, article e80923. <https://doi.org/10.7759/cureus.80923> (In English)
- Blackwell, A. A., Jodelka, F. M., Lake, R. I. et al. (2023) Spatial disorientation under dark conditions across development in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuroscience*, vol. 511, pp. 53–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.012> (In English)
- Borra, E., Ballestrazzi, G., Biancheri, D. et al. (2024) Involvement of the claustrum in the cortico-basal ganglia circuitry: connectional study in the non-human primate. *Brain Structure & Function*, vol. 229, no. 5, pp. 1143–1164. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02784-6> (In English)
- Borroto-Escuela, D. O., Fuxe, K. (2020) On the G protein-coupled receptor neuromodulation of the claustrum. *Neurochemical Research*, vol. 45, no. 1, pp. 5–15. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02822-4> (In English)
- Braak, H., Braak, E. (1991) Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathologica*, vol. 81, no. 3, pp. 261–268. <https://doi.org/10.1007/BF00305867> (In English)

- Carlesimo, G. A., Lombardi, M. G., Caltagirone, C., Barban, F. (2015) Recollection and familiarity in the human thalamus. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, vol. 54, pp. 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.006> (In English)
- Censi, S., Sestieri, C., Punzi, M. et al. (2024) “Back to Braak”: Role of nucleus reuniens and subcortical pathways in Alzheimer’s disease progression. *Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, vol. 11, no. 4, pp. 1030–1040. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.42> (In English)
- Chakkittukandiyil, A., Chakraborty, S., Kothandan, R. et al. (2024) Side effects based network construction and drug repositioning of ropinirole as a potential molecule for Alzheimer’s disease: An *in-silico*, *in-vitro*, and *in-vivo* study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 42, no. 20, pp. 10785–10799. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2258968> (In English)
- Chen, J. F. (2014) Adenosine receptor control of cognition in normal and disease. *International Review of Neurobiology*, vol. 119, pp. 257–307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00012-X> (In English)
- Chen, L., Christenson Wick, Z., Vetere, L. M. et al. (2023) Progressive excitability changes in the medial entorhinal cortex in the 3xtg mouse model of Alzheimer’s disease pathology. *Journal of Neuroscience*, vol. 43, no. 44, pp. 7441–7454. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1204-23.2023> (In English)
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S.-L., Hong, F. F. (2022) Role of cholinergic signaling in Alzheimer’s disease. *Molecules*, vol. 27, no. 6, article 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816> (In English)
- Chen, Q., Qing, Z., Jin, J. et al. (2021) Ego- and allo-network disconnection underlying spatial disorientation in subjective cognitive decline. *Cortex*, vol. 137, pp. 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.022> (In English)
- Cordella, A., Krashia, P., Nobili, A. et al. (2018) Dopamine loss alters the hippocampus-nucleus accumbens synaptic transmission in the Tg2576 mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiological Diseases*, vol. 116, pp. 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.006> (In English)
- Cunha, R. A., Ribeiro, J. A. (2000) Purinergic modulation of [³H] GABA release from rat hippocampal nerve terminals. *Neuropharmacology*, vol. 39, no. 7, pp. 1156–1167. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00237-3) (In English)
- De Landeta, A. B., Medina, J. H., Kathe, C. (2022) Dopamine D1/D5 receptors in the retrosplenial cortex are necessary to consolidate object recognition memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 16, article 922971. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.922971> (In English)
- De Landeta, A. B., Pereyra, M., Medina, J. H., Kathe, C. (2020) Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 4002. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60937-z> (In English)
- De Landeta, A. B., Pereyra, M., Miranda, M. et al. (2021) Functional connectivity of anterior retrosplenial cortex in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 186, article 107544. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107544> (In English)
- Dillingham, C. M., Jankowski, M. M., Chandra, R. et al. (2017) The claustrum: Considerations regarding its anatomy, functions and a programme for research. *Brain and Neuroscience Advances*, vol. 1, article 2398212817718962. <https://doi.org/10.1177/2398212817718962> (In English)
- Dolleman-van der Weel, M. J., Griffin, A. L., Ito, H. T. et al. (2019) The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior. *Learning and Memory*, vol. 26, no. 7, pp. 191–205. <https://doi.org/10.1101/lm.048389.118> (In English)
- Dumont, J. R., Taube, J. S. (2015) The neural correlates of navigation beyond the hippocampus. *Progress in Brain Research*, vol. 219, pp. 83–102. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.03.004> (In English)
- Ekman, M., Kusch, S., de Lange, F. P. (2023) Successor-like representation guides the prediction of future events in human visual cortex and hippocampus. *Elife*, vol. 12, article e78904. <https://doi.org/10.7554/eLife.78904> (In English)
- Ficchi, S., Cauzzi, E., La Barbera, L. et al. (2025) Optogenetic stimulation of midbrain dopaminergic neurons rescues hippocampal synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Translational Psychiatry*, vol. 15, no. 1, article 371. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03588-w> (In English)
- Fischer, L. F., Mojica Soto-Albors, R., Buck, F., Harnett, M. T. (2020) Representation of visual landmarks in retrosplenial cortex. *Elife*, vol. 9, article e51458. <https://doi.org/10.7554/eLife.51458> (In English)
- Fisher, A., Pittel, Z., Haring, R. et al. (2003) M₁ muscarinic agonists can modulate some of the hallmarks in Alzheimer’s disease: Implications in future therapy. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 20, no. 3, pp. 349–356. <https://doi.org/10.1385/JMN:20:3:349> (In English)
- Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Casanovas, M. et al. (2020) Adenosine A_{2A} receptor antagonists affects NMDA glutamate receptor function. Potential to address neurodegeneration in Alzheimer’s disease. *Cells*, vol. 9, no. 5, article 1075. <https://doi.org/10.3390/cells9051075> (In English)
- Gasser, J., Pereira de Vasconcelos, A., Cosquer, B. et al. (2020) Shifting between response and place strategies in maze navigation: Effects of training, cue availability and functional inactivation of striatum or hippocampus in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 167, article 107131. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107131> (In English)
- Gauthier, S., Therriault, J., Rosa-Neto, P. (2025) Cholinergic therapy in Alzheimer disease. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 211, pp. 155–159. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19088-9.00015-9> (In English)

- Gessi, S., Poloni, T. E., Negro, G. et al. (2021) A_{2A} adenosine receptor as a potential biomarker and a possible therapeutic target in Alzheimer's disease. *Cells*, vol. 10, no. 9, article 2344. <https://doi.org/10.3390/cells10092344> (In English)
- Gianatti, M., Garvert, A. C., Lenkey, N. et al. (2023) Multiple long-range projections convey position information to the agranular retrosplenial cortex. *Cell Reports*, vol. 42, no. 9, article 113109. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113109> (In English)
- Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M. et al. (2000) Neural substrates of spatial and temporal disorientation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, vol. 100, no. 2, pp. 189–195. <https://doi.org/10.1007/s004019900166> (In English)
- Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L. et al. (2025) Sensory modality-specific wiring of thalamocortical circuits. *Nature Review Neuroscience*, vol. 26, no. 10, pp. 623–641. <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00945-y> (In English)
- Guzmán-Ramos, K., Moreno-Castilla, P., Castro-Cruz, M. et al. (2012) Restoration of dopamine release deficits during object recognition memory acquisition attenuates cognitive impairment in a triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Learning and Memory*, vol. 19, no. 10, pp. 453–460. <https://doi.org/10.1101/lm.026070.112> (In English)
- Hashimoto, M., Masliah, E. (1999) Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, vol. 9, pp. 707–720. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x> (In English)
- Herrero, M. T., Barcia, C., Navarro, J. M. (2002) Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nervous System*, vol. 18, no. 8, pp. 386–404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1> (In English)
- Hollnagel, J. O., Elzoheiry, S., Gorgas, K. et al. (2019) Early alterations in hippocampal perisomatic GABAergic synapses and network oscillations in a mouse model of Alzheimer's disease amyloidosis. *PLoS One*, vol. 14, no. 1, article e0209228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209228> (In English)
- Homman-Ludiyé, J., Mundinano, I. C., Kwan, W. C. et al. (2020) Extensive connectivity between the medial pulvinar and the cortex revealed in the marmoset monkey. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 3, pp. 1797–1812. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz203> (In English)
- Huang, C. C., Rolls, E. T., Hsu, C. H. et al. (2021) Extensive cortical connectivity of the human hippocampal memory system: Beyond the “What” and “Where” dual stream model. *Cerebral Cortex*, vol. 31, no. 10, pp. 4652–4669. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab113> (In English)
- Iaccarino, L., Sala, A., Caminiti, S. P. et al. (2020) *In vivo* MRI structural and PET metabolic connectivity study of dopamine pathways in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 75, no. 3, pp. 1003–1016. <https://doi.org/10.3233/JAD-190954> (In English)
- Ibrahim, K. S., Colson, T. L., Ferguson, S. S. G., Abd-Elrahman, K. S. (2025) Positive allosteric modulation of M1 mAChRs with VU0486846 reverses cognitive deficits in male APPswe/PSEN1deltaE9 Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*, vol. 280, article 110654. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110654> (In English)
- Igarashi, K. M. (2023) Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, vol. 46, no. 2, pp. 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.006> (In English)
- Jankowski, M. M., O'Mara, S. M. (2015) Dynamics of place, boundary and object encoding in rat anterior claustrum. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 9, article 250. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00250> (In English)
- Ji, Q., Yang, Y., Xiong, Y. et al. (2023) Blockade of adenosine A_{2A} receptors reverses early spatial memory defects in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by promoting synaptic plasticity of adult-born granule cells. *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 15, no. 1, article 187. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01337-z> (In English)
- Jun, H., Bramian, A., Soma, S. et al. (2020) Disrupted place cell remapping and impaired grid cells in a knockin model of Alzheimer's disease. *Neuron*, vol. 107, no. 6, pp. 1095–1112.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.023> (In English)
- Kadowaki Horita, T., Kobayashi, M., Mori, A. et al. (2013) Effects of the adenosine A_{2A} antagonist istradefylline on cognitive performance in rats with a 6-OHDA lesion in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berlin)*, vol. 230, no. 3, pp. 345–352. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3158-x> (In English)
- Kamishina, H., Yurcisin, G. H., Corwin, J. V., Reep, R. L. (2008) Striatal projections from the rat lateral posterior thalamic nucleus. *Brain Research*, vol. 1204, pp. 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.094> (In English)
- Katche, C., Dorman, G., Gonzalez, C. et al. (2013) On the role of retrosplenial cortex in long-lasting memory storage. *Hippocampus*, vol. 23, no. 4, pp. 295–302. <https://doi.org/10.1002/hipo.22092> (In English)
- Kim, J., Beltramo, R., Poort, J. (2026) Contributions of superior colliculus and primary visual cortex to visual spatial detection in freely moving mice. *Current Biology*, vol. 36, no. 6, pp. 1562–1570.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2026.01.077> (In English)
- Kim, G. W., Park, K., Jeong, G. W. (2023) Early detection of Alzheimer's disease in postmenopausal women using thalamic subnuclear volumetry. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 21, article 6844. <https://doi.org/10.3390/jcm12216844> (In English)
- Kitanishi, T., Matsuo, N. (2017) Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 269–280. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016> (In English)

- Latuske, P., Kornienko, O., Kohler, L., Allen, K. (2018) Hippocampal remapping and its entorhinal origin. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 11, article 253. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00253> (In English)
- Leitch, B. (2024) Parvalbumin interneuron dysfunction in neurological disorders: Focus on epilepsy and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 10, article 5549. <https://doi.org/10.3390/ijms25105549> (In English)
- Lithfous, S., Dufour, A., Després, O. (2013) Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, vol. 12, no. 1, pp. 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.007> (In English)
- Lopes, C. R., Silva, A. C., Silva, H. B. et al. (2023) Adenosine A_{2A} receptor up-regulation pre-dates deficits of synaptic plasticity and of memory in mice exposed to A β_{1-42} to model early Alzheimer's disease. *Biomolecules*, vol. 13, no. 8, article 1173. <https://doi.org/10.3390/biom13081173> (In English)
- Ma, Q., Rolls, E. T., Huang, C. C. et al. (2022) Extensive cortical functional connectivity of the human hippocampal memory system. *Cortex*, vol. 147, pp. 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.11.014> (In English)
- Mathiasen, M. L., O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2020) The anterior thalamic nuclei and nucleus reuniens: So similar but so different. *Neuroscience and BioBehavioral Reviews*, vol. 119, pp. 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.006> (In English)
- Mattila, P., Togo, T., Dickson, D. W. (2002) The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, vol. 320, no. 1–2, pp. 81–85. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00006-x) (In English)
- McNaughton, N., Bannerman, D. (2024) The homogenous hippocampus: How hippocampal cells process available and potential goals. *Progress in Neurobiology*, vol. 240, article 102653. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102653> (In English)
- Melleu, F. F., Canteras, N. S. (2024) Pathways from the superior colliculus to the basal ganglia. *Current Neuropharmacology*, vol. 22, no. 9, pp. 1431–1453. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230911102118> (In English)
- Merighi, S., Borea, P. A., Varani, K. et al. (2022) A_{2A} Adenosine receptor antagonists in neurodegenerative diseases. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 29, no. 24, pp. 4138–4151. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211129122550> (In English)
- Merighi, S., Travagli, A., Nigro, M. et al. (2023) Caffeine for prevention of Alzheimer's disease: Is the A_{2A} adenosine receptor its target? *Biomolecules*, vol. 13, no. 6, article 967. <https://doi.org/10.3390/biom13060967> (In English)
- Miller, A. M., Vedder, L. C., Law, L. M., Smith, D. M. (2014) Cues, context, and long-term memory: The role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, article 586. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00586> (In English)
- Mizumori, S. J., Puryear, C. B., Martig, A. K. (2009) Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behavioral Brain Research*, vol. 199, no. 1, pp. 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.014> (In English)
- Mizumori, S. J., Yeshenko, O., Gill, K. M., Davis, D. M. (2004) Parallel processing across neural systems: Implications for a multiple memory system hypothesis. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 82, no. 3, pp. 278–298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.07.007> (In English)
- Mouro, F. M., Rombo, D. M., Dias, R. B. et al. (2018) Adenosine A_{2A} receptors facilitate synaptic NMDA currents in CA1 pyramidal neurons. *British Journal of Pharmacology*, vol. 175, no. 23, pp. 4386–4397. <https://doi.org/10.1111/bph.14497> (In English)
- M Yelanchezian, Y. M., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., Kwakowsky, A. (2022) Neuroprotective effect of caffeine in Alzheimer's disease. *Molecules*, vol. 27, no. 12, article 3737. <https://doi.org/10.3390/molecules27123737> (In English)
- Nakazawa, K., Quirk, M. C., Chitwood, R. A. et al. (2002) Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science*, vol. 297, no. 5579, pp. 211–218. <https://doi.org/10.1126/science.1071795> (In English)
- Nikolenko, V. N., Rizaeva, N. A., Beeraka, N. M. et al. (2021) The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 17, no. 1, article 8. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00181-1> (In English)
- O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2019) Space and memory (far) beyond the hippocampus: Many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 52. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00052> (In English)
- Orr, A. G., Lo, I., Schumacher, H. et al. (2018) Istradefylline reduces memory deficits in aging mice with amyloid pathology. *Neurobiology of Disease*, vol. 110, pp. 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.10.014> (In English)
- Pai, M. C., Yang, Y. C. (2013) Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer Research*, vol. 10, no. 1, pp. 95–103. (In English)
- Palop, J. J., Chin, J., Roberson, E. D. et al. (2007) Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, vol. 55, no. 5, pp. 697–711. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.025> (In English)
- Perry, B. A. L., Mitchell, A. S. (2019) Considering the evidence for anterior and laterodorsal thalamic nuclei as higher order relays to cortex. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 12, article 167. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00167> (In English)

- Plaza-Rosales, I., Brunetti, E., Montefusco-Siegmund, R. et al. (2023) Visual-spatial processing impairment in the occipital-frontal connectivity network at early stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1097577. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1097577> (In English)
- Powell, A., Connelly, W. M., Vasalauskaite, A. et al. (2020) Stable encoding of visual cues in the mouse retrosplenial cortex. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 8, pp. 4424–4437. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa030> (In English)
- Rolls, E. T. (2023) Hippocampal spatial view cells, place cells, and concept cells: View representations. *Hippocampus*, vol. 33, no. 5, pp. 667–687. <https://doi.org/10.1002/hipo.23536> (In English)
- Rolls, E. T. (2026) Hippocampal revolutions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 180, article 106492. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106492> (In English)
- Roseti, C., Martinello, K., Fucile, S. et al. (2008) Adenosine receptor antagonists alter the stability of human epileptic GABA_A receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, vol. 105, no. 39, pp. 15118–15123. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807277105> (In English)
- Ruggiero, G., Iavarone, A., Iachini, T. (2018) Allocentric to egocentric spatial switching: Impairment in aMCI and Alzheimer's disease patients? *Current Alzheimer Research*, vol. 15, no. 3, pp. 229–236. <https://doi.org/10.2174/1567205014666171030114821> (In English)
- Shires, K. L., Hawthorne, J. P., Hope, A. M. et al. (2013) Functional connectivity between the thalamus and postsubiculum: analysis of evoked responses elicited by stimulation of the laterodorsal thalamic nucleus in anesthetized rats. *Hippocampus*, vol. 23, no. 7, pp. 559–569. <https://doi.org/10.1002/hipo.22114> (In English)
- Silkis, I. (2001) 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*, vol. 59, no. 1, pp. 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0) (In English)
- Silkis, I. (2007) A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, vol. 89, no. 1–3, pp. 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020> (In English)
- Silkis, I. G. (2002) Unified postsynaptic mechanism of the influence of various neuromodulators on the modification of excitatory and inhibitory inputs to hippocampal neurons (Hypothesis). *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 33, no. 1, pp. 40–56. (In Russian)
- Silkis, I. G. (2014) The reasons for the preferable use of A2A receptor antagonists for improvement of locomotor activity and learning. *Neurochemical Journal*, vol. 8, no. 4, pp. 247–258. <https://doi.org/10.1134/S1819712414040072> (In English)
- Silkis, I. G. (2016) The contribution of dopamine to the functioning of the hippocampus during spatial learning (A hypothetical mechanism). *Neurochemical Journal*, vol. 10, no. 1, pp. 34–46. <https://doi.org/10.1134/S181971241601013X> (In English)
- Silkis, I. G. (2023a) On the similarity of the mechanisms of processing olfactory, auditory, and visual information in the CNS: A Hypothesis. *Neurochemical Journal*, vol. 17, no. 1, pp. 52–64. <https://doi.org/10.1134/S1819712423010191> (In English)
- Silkis, I. G. (2023b) Possible mechanisms of interdependent processing of multi-modal sensory and spatial information in the CNS. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 18–42. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-18-42> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2026) Mechanisms of occurrence of side effects and approaches to their weakening in the treatment of neurological diseases. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. 46–76. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-46-76> (In Russian)
- Silkis, I. G., Markevich, V. A. (2016) Possible mechanisms of influence of different acetylcholine concentrations on hippocampal functioning. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 47, no. 4, pp. 57–76. (In Russian)
- Silkis, I. G., Markevich, V. A. (2017) The influence of acetylcholine, dopamine, and GABA on the functioning of the corticostriatal neuronal network in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A hypothetical mechanism. *Neurochemical Journal*, vol. 11, no. 1, pp. 10–22. <https://doi.org/10.1134/S1819712416040103> (In English)
- Silva, A. C., Lemos, C., Gonçalves, F. Q. et al. (2018) Blockade of adenosine A_{2A} receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 117, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024> (In English)
- Silva, A., Martínez, M. C. (2023) Spatial memory deficits in Alzheimer's disease and their connection to cognitive maps' formation by place cells and grid cells. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 16, article 1082158. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1082158> (In English)
- Smith, J. B., Lee, A. K., Jackson, J. (2020) The claustrum. *Current Biology*, vol. 30, no. 23, pp. R1401–R1406. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.069> (In English)
- Sun, Y., Liu, C., He, L. (2024) Adenosine A2A receptor antagonist Sch58261 improves the cognitive function in Alzheimer's disease model mice through activation of Nrf2 via an autophagy-dependent pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 41, no. 16–18, pp. 1117–1133. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0455> (In English)
- Syed, Y. Y. (2025) Xanomeline/tropium chloride: First approval. *Drugs*, vol. 85, no. 1, pp. 103–109. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02126-0> (In English)
- Takahashi, R. N., Pamplona, F. A., Prediger, R. D. (2008) Adenosine receptor antagonists for cognitive dysfunction: A review of animal studies. *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, pp. 2614–2632. <https://doi.org/10.2741/2870> (In English)

- Tan, R. H., Wong, S., Hodges, J. R. et al. (2013) Retrosplenial cortex (BA 29) volumes in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 35, no. 3–4, pp. 177–182. <https://doi.org/10.1159/000346392> (In English)
- Tanné-Gariépy, J., Boussaoud, D., Rouiller, E. M. (2002) Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 454, no. 2, pp. 140–157. <https://doi.org/10.1002/cne.10425> (In English)
- Thompson, S. M., Robertson, R. T. (1987) Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex. II. Afferent projections to the thalamic lateral dorsal nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 265, no. 2, pp. 189–202. <https://doi.org/10.1002/cne.902650204> (In English)
- Udo, M. S. B., Zaccarelli-Magalhães, J., Clemons, G. A. et al. (2025) Blockade of A_{2A}R improved brain perfusion and cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Geroscience*, vol. 47, no. 3, pp. 4153–4167. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01526-8> (In English)
- Vakalopoulos, C. (2013) A cholinergic hypothesis of the unconscious in affective disorders. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 7, article 220. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00220> (In English)
- Van Groen, T., Wyss, J. M. (1992) Connections of the retrosplenial dysgranular cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 315, no. 2, pp. 200–216. <https://doi.org/10.1002/cne.903150207> (In English)
- Velioglu, H. A., Ayyildiz, B., Ayyildiz, S. et al. (2023) A structural and resting-state functional connectivity investigation of the pulvinar in elderly individuals and Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dementia*, vol. 19, no. 7, pp. 2774–2789. <https://doi.org/10.1002/alz.12850> (In English)
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Do Valle, A. C. et al. (2006) Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 499, no. 5, pp. 768–796. <https://doi.org/10.1002/cne.21135> (In English)
- Vertes, R. P., Linley, S. B., Rojas, A. K. P. (2022) Structural and functional organization of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus. *Frontiers in Behaviour Neuroscience*, vol. 16, article 964644. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.964644> (In English)
- Viana da Silva, S., Haberl, M. G., Zhang, P. et al. (2016) Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A_{2A} receptors. *Nature Communications*, vol. 7, article 11915. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915> (In English)
- Viana da Silva, S., Zhang, P., Haberl, M. G. et al. (2019) Hippocampal mossy fibers synapses in CA3 pyramidal cells are altered at an early stage in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 21, pp. 4193–4205. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2868-18.2019> (In English)
- Wang, Q., Wang, Y., Kuo, H. C. et al. (2023) Regional and cell-type-specific afferent and efferent projections of the mouse claustrum. *Cell Reports*, vol. 42, no. 2, article 112118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112118> (In English)
- Zhang, Y., Liang, Y., Gu, Y. (2025) The dopaminergic system and Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, vol. 20, no. 9, pp. 24952512. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00230> (In English)