



Check for updates

Обзоры

УДК 612.822.3

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем

И. Г. Силькис^{✉1}

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

Сведения об авторе

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. (2021) Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 135–146. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Получена 27 января 2021; прошла рецензирование 22 марта 2021; принята 5 апреля 2021.

Права: © Автор (2021).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В статье предложен механизм функционирования нейронной сети, включающей новую кору, базальные ганглии, мозжечок и таламус. Механизм позволяет объяснить участие мозжечка в выполнении задач, ассоциировавшихся с базальными ганглиями и неокортексом. На функционирование нейронов в сети влияет дофамин, модулирующий эффективность синаптической передачи. Сформулированы правила длительной модификации эффективности синаптических входов к нейронам мозжечка и шипиковым клеткам входного ядра базальных ганглиев — стриатума, которые отличаются от общепринятых. Из правил следует, что активация D1-рецепторов способствует индукции длительной потенциации в синапсах, образованных мшистыми волокнами, несущими сенсорную информацию к клеткам-зернам коры мозжечка и нейронам глубоких ядер мозжечка (при условии их ингибирования со стороны клеток Пуркинье). В результате усиливается дисинаптическое (через таламические ядра) возбуждение клеток-мишеней мозжечка в неокортексе, стриатуме и дофаминергических структурах. Усиление таламо-стриатного возбуждения, а также активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках и D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствуют индукции длительной потенциации и длительной депрессии эффективности кортикальных входов к этим нейронам соответственно. Вследствие этого облегчается синергичное растормаживание по прямому и непрямому пути через базальные ганглии тех таламических клеток и связанных с ними нейронов неокортекса, которые первоначально были сильно активированы сенсорными стимулами. Одновременно усиливается ингибирование со стороны базальных ганглиев активности остальных нейронов таламуса и коры. Сходным образом функционируют нейронные сети, каждая из которых включает топографически связанные области новой коры, таламуса и базальных ганглиев. Поскольку клетки-зерна, как и дофаминергические нейроны реагируют на условный сенсорный сигнал и подкрепляющий стимул, из предлагаемого механизма следует, что мозжечок вместе с базальными ганглиями может участвовать в формировании определенных паттернов нейронной активности в областях неокортекса, которые определяют сенсорное восприятие и выбор действия.

Ключевые слова: мозжечок, базальные ганглии, синаптическая пластичность, дофамин, межнейронные связи.

Possible mechanisms of interdependent roles of the basal ganglia and cerebellum in the functioning of motor and sensory systems

I. G. Silkis^{✉1}

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

Author

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. (2021). Possible mechanisms of interdependent roles of the basal ganglia and cerebellum in the functioning of motor and sensory systems. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 135–146. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Received 27 January 2021;
reviewed 22 March 2021;
accepted 5 April 2021.

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

Abstract. The article describes a mechanism of functioning of the neural network that includes the neocortex, basal ganglia, cerebellum, and thalamus. This mechanism explains the role of the cerebellum in the performance of tasks previously associated with the basal ganglia and neocortex. Rules for long-term modifications of the efficacy of synaptic inputs to cerebellar neurons and spiny cells of the striatum, an input nucleus of the basal ganglia, have been formulated. These rules differ from those generally accepted. It follows from the proposed modulation rules that the activation of D1 receptors promotes the induction of LTP in synapses formed by mossy fibers carrying sensory information to cerebellar granule cells as well as neurons of the deep cerebellar nuclei (providing that they are inhibited by Purkinje cells). This results in the enhanced disinhibitory (through the thalamic nuclei) excitation of the cerebellum target cells in the neocortex, striatum and dopaminergic structures. An increase in thalamo-striatal excitation, as well as the activation of D1 receptors on striatonigral cells and D2 receptors on striatopallidal cells, promotes the induction of LTP and LTD of the efficacy of cortical inputs to these neurons, respectively. As a consequence, synergistic disinhibition via the direct and indirect pathways through the basal ganglia is facilitated for those thalamic cells and associated neocortical neurons that were initially strongly activated by sensory stimuli. Simultaneously, the inhibition of the activity of remaining thalamic and neocortical neurons by the basal ganglia must be increased. The mechanism of functioning is similar for diverse neuronal networks, each of which includes topographically connected areas of the neocortex, thalamus and basal ganglia. Since cerebellar granule cells as well as dopaminergic neurons respond to a conditioned sensory signal and reinforcing stimulus, it follows from the proposed mechanism that the cerebellum, together with the basal ganglia, may form the patterns of neuronal activity in neocortical areas determining sensory perception and choice of action.

Keywords: cerebellum, basal ganglia, synaptic plasticity, dopamine, interneuronal connections.

Введение

Современные исследования показали, что мозжечок активируется при выполнении задач, которые ассоциировали с участием только базальных ганглиев (БГ), и наоборот (Bostan, Strick 2018). Активность нейронов определенных участков БГ больше коррелирует с когнитивными и сенсорными функциями, чем с моторной (Middleton, Strick 2000). Полагают, что в основе этих эффектов лежат связи между нейронами БГ и мозжечка, которые через таламус оказывают на неокортекс взаимозависимое и дополняющее влияние (Bostan, Strick 2018). В частности, мозжечок может вовлекаться в немоторные функции благодаря полисинаптическим реципрокным связям с префронтальной корой (ПФК) (Heskje et al. 2020). При этом каждая из структур

(БГ или мозжечок) выполняет определенные функции. В каждой из этих структур формирование выходных сигналов, определяющих воздействие на структуры-мишени, зависит от морфологической, электрофизиологической и нейрохимической организации и особенностей пластических перестроек синаптических связей между нейронами (Silkis 2000; 2001). Согласно современным представлениям, зависящая от активности модификация эффективности синаптической передачи в виде длительной потенциации (ДП) и длительной депрессии (ДД) в разных структурах центральной нервной системы является одним из механизмов обучения (Grasselli, Hanse 2014).

Полагают, что комплексный характер участия мозжечка в обучении зависит от модификации синапсов между различными элементами этой

структуры (D'Angelo et al. 2016). Имеются экспериментальные свидетельства модификации эффективности синапсов между клетками-зернами (КЗ) и клетками Пуркинье (КП) в коре мозжечка, между КП и нейронами глубоких ядер мозжечка (ГЯМ), а также синапсов, образованных несущими сенсорную информацию мшистыми волокнами (МВ) на КЗ и нейронах ГЯМ (D'Angelo et al. 2016). Показано, что для моторного обучения критичной является пластичность на возбуждательном входе МВ-ГЯМ (Bagnall, du Lac 2006), а при зрительно-вестибулярном обучении необходима индукция длительной потенциации возбуждения (ДПв) на входах к КЗ и к КП (Gao et al. 2012).

При обучении существенное влияние на функционирование нейронных сетей, включающих разные взаимосвязанные структуры, оказывает дофамин, выделяющийся в ответ на условный сигнал и на подкрепление и способствующий длительной модуляции эффективности синаптической передачи. Влияние дофамина на обучение и двигательную активность исследуется в основном на БГ. В задачу настоящей работы входил анализ возможных механизмов участия дофамин-зависимой модуляции эффективности синаптической передачи в функционировании нейронной сети, включающей не только БГ, неокортекс и таламус, но и мозжечок.

При решении поставленной задачи были использованы результаты предшествующих работ. Был предложен механизм функционирования нейронной сети мозжечка, состоящей из КЗ, КП, нейронов ГЯМ и интернейронов (Silkis 2000). Были сформулированы правила модификации возбуждательных и тормозных входов к нейронам мозжечка разных типов (Silkis 2000). Был предложен возможный механизм участия дофамина в функционировании параллельных нейронных цепей кора-БГ-таламус-кора (К-БГ-Т-К), включающих разные области неокортекса, БГ и таламуса, которые вовлечены в обработку сенсорной информации и выбор движения (Silkis 2001; 2007; 2015). В этих работах были использованы сформулированные нами правила модификации и дофамин-зависимой модуляции эффективности возбуждательных входов из неокортекса к шипиковым нейронам стриатума (входной структуры БГ) (Silkis 2001). Также были сформулированы правила модификации и модуляции синаптических входов к нейронам неокортекса и гиппокампа (Silkis 1998; Sil'kis 2003). Правила модулирующего влияния дофамина на эффективность входов к КЗ, КП и нейронам ГЯМ сформулированы в настоящей работе.

Организация межнейронных связей в сети, включающей мозжечок, базальные ганглии, неокортекс, таламус и дофаминергические структуры

Схема организации межнейронных связей в сети, включающей мозжечок, БГ, неокортекс, таламус и дофаминергические структуры, представленная на рисунке 1, составлена на основании известных экспериментальных данных. С целью упрощения в схему не включены интернейроны, но следует иметь в виду, что их вклад в функционирование мозжечка и БГ является существенным. Мозжечок связан с неокортексом и БГ через таламус (Bostan, Strick 2018). Нейроны глубоких ядер мозжечка (латерального, медиального и интерпозитус) иннервируют такие проецирующиеся в разные области новой коры ядра таламуса, как интра-ламинарное, вентролатеральное, заднее латеральное, внутреннее коленчатое тело (Bohne et al. 2019). Возбуждение из неокортекса поступает в мозжечок через ядра моста (ЯМ), куда проецируются нейроны моторной, первичной соматосенсорной, зрительной и слуховой областей коры (Glickstein 1997; Guell et al. 2020). Аксонные коллатерали нейронов ЯМ (т. е. МВ) оканчиваются на КЗ и на нейронах ГЯМ (Shinoda et al. 2000). Входы из ГЯМ конвергируют на нейронах ЯМ с входами из неокортекса. Таким образом формируется цепь К-ЯМ-КЗ-ГЯМ-Т-К.

Мозжечок связан с БГ через нейроны ГЯМ, которые дисинаптически (через таламус) возбуждают шипиковые клетки стриатума (Chen et al. 2014). Также аксоны нейронов ГЯМ проецируются в наружную часть бледного шара (Hoshi et al. 2005), нейроны которого оказывают ингибирующее влияние на нейроны ретикулярной части черного вещества (ЧВр) — выходного ядра БГ и на нейроны субталамического ядра (СТЯ) (рис. 1). Нейроны СТЯ являются сильным источником дисинаптического (через ЯМ) возбуждения как ядер БГ, так и нейронов ГЯМ (Bostan, Strick 2018).

Нейронные цепи К-БГ-Т-К схематически представлены на рисунке 2. Выделяют два пути через БГ. Начало прямому растормаживающему пути дают стрионигральные шипиковые клетки, на которых преимущественно располагаются дофаминовые D1-рецепторы. Начало непрямому ингибирующему пути дают стриопаллидарные клетки, на которых располагаются дофаминовые D2-рецепторы (Parent, Hazrati 1995).

Важным свойством цепей К-БГ-Т-К и мозжечок-Т-К-мозжечок является их топографическая организация и замкнутость (рис. 3). Топографическая организация проявляется в том, что в проекционные сенсорные талами-

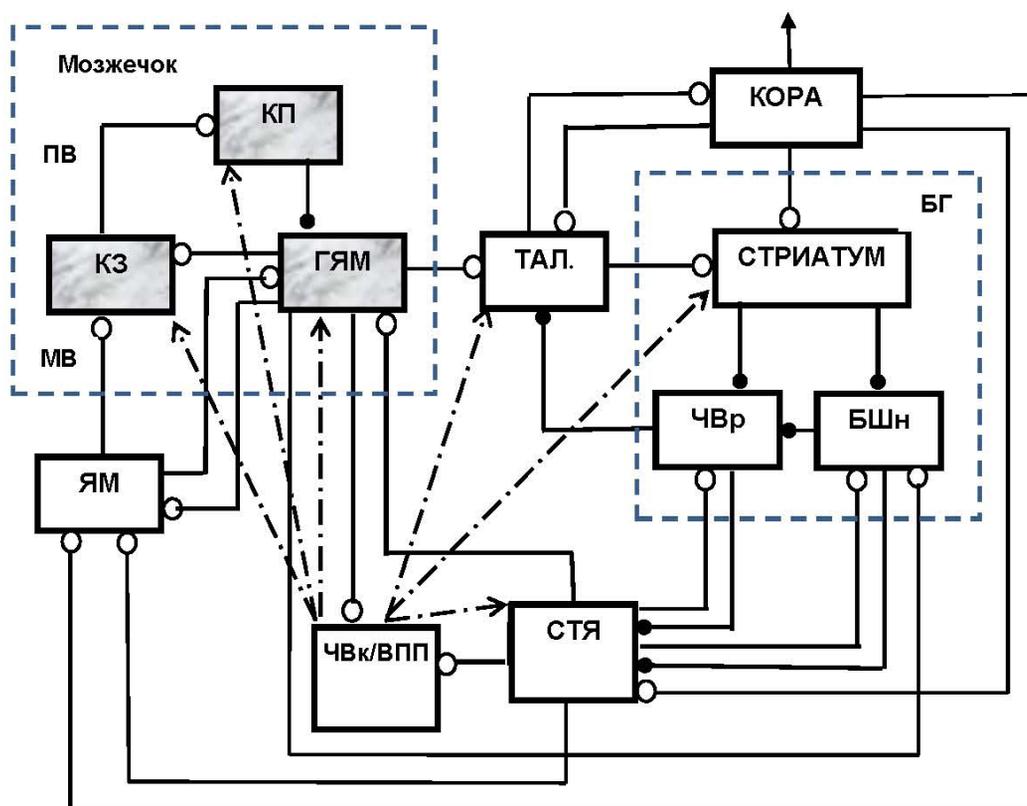


Рис. 1. Упрощенная схема организации межнейронных связей в нейронной сети, включающей новую кору, базальные ганглии, мозжечок и таламус.

Мозжечок: КЗ — клетки-зерна; КП — клетки Пуркинье; ГЯМ — глубокие ядра мозжечка; МВ — мшистые волокна; ПВ — параллельные волокна. БГ — базальные ганглии. БШн — наружная часть бледного шара; ЧВр и ЧВк — ретикулярная и компактная часть черного вещества соответственно; ВПП — вентральное поле покрышки; ЯМ — ядра моста; ТАЛ. — таламус; СТЯ — субталамическое ядро. Линии, оканчивающиеся белыми и черными кружками — возбуждательные и тормозные входы соответственно; штрих-пунктирные линии со стрелками — дофаминергические входы. Штриховыми линиями ограничены мозжечок и БГ. Интернейроны не представлены с целью упрощения

Fig. 1. A simplified scheme of the organization of interneural connections in the neural network, including the neocortex, basal ganglia, cerebellum and thalamus.

Cerebellum: GCs (КЗ), granule cells; PCs (КП), Purkinje cells; DCN (ГЯМ), deep cerebellar nuclei; MFs (МВ), mossy fibers; PFs (ПВ), parallel fibers. BG (БГ), basal ganglia. GPe (БШн), external part of the globus pallidus; SNr and SNc (ЧВр and ЧВк), substantia nigra pars reticulata and compacta, respectively; VTA (ВПП), ventral tegmental area; PN (ЯМ), pons nuclei; Thal. (ТАЛ.), thalamus; STN (СТЯ), subthalamic nucleus. Lines ending in white and black circles denote excitatory and inhibitory inputs, respectively; dash-dotted lines with arrows, dopaminergic inputs. The cerebellum and BG are limited by dashed lines. Interneurons are not given to simplify the diagram

ческие ядра (наружное и внутреннее коленчатые тела), в связанное с моторной корой вентролатеральное ядро и в связанное с ПФК медиодорзальное ядро возбуждение поступает из разных ядер ГЯМ (Bohne et al. 2019; Çavdar et al. 2014; Halverson et al. 2010; Nakamura 2018). Афференты из вентролатерального таламического ядра конвергируют на нейронах дорзальной (моторной) части стриатума с афферентами из моторной коры (McFarland, Haber 2000). Нейроны внутреннего коленчатого тела иннервируют слуховые области коры и стриатума

(Smith et al. 2019). Замкнутость цепей проявляется в том, что области неокортекса, проецирующиеся в БГ или мозжечок, получают возбуждение из тех таламических ядер, в которые проецируются участки ЧВр или ГЯМ, активность которых зависит от этих областей неокортекса (Kelly, Strick 2003). Благодаря топографической организации в каждой из цепей имеются взаимосвязанные когнитивные, сенсорные и моторные области (Bostan, Strick 2018) (рис. 3). Так формируются параллельные модули, которые вовлечены в разные задачи.

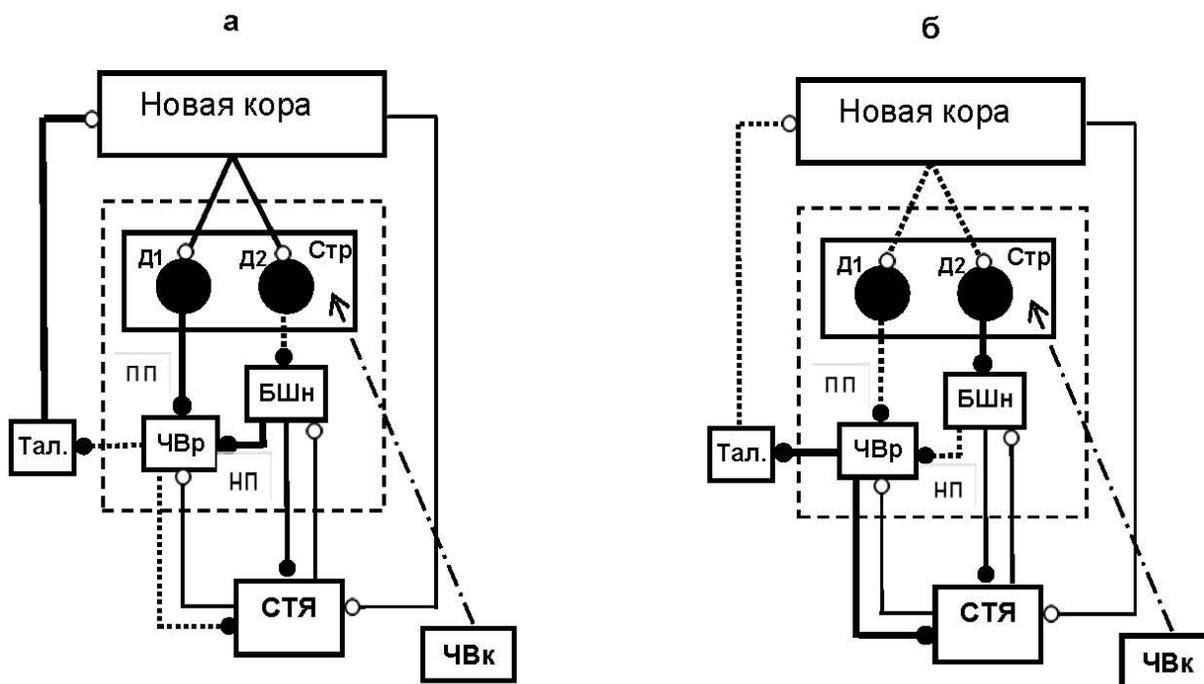


Рис. 2. Разнонаправленная дофамин-зависимая модификация сильных и слабых кортико-стриатных входов, приводящая к разной реорганизации активности в цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора. Стр. — стриатум. D1 и D2 — дофаминовые рецепторы. ПП и НП — прямой растормаживающий и непрямой ингибирующий пути через БГ соответственно. Утолщенные линии — сильные возбуждательные и тормозные входы. Пунктирные линии — слабые возбуждательные и тормозные входы. Остальные обозначения как на рис. 1

Fig. 2. Bidirectional dopamine-dependent modifications of strong and weak cortico-striatal inputs leading to different activity reorganization in the cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits. Str. (Стр.), striatum. D1 and D2 (Δ1 and Δ2), dopamine receptors. DP and IP (ПП and НП), direct disinhibitory and indirect inhibitory pathways through the BG, respectively. Bold lines denote strong excitatory and inhibitory inputs. Dotted lines denote weak excitatory and inhibitory inputs. For other abbreviations see Fig. 1

Мозжечок может влиять на выделение дофамина, поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в дофаминергические структуры — вентральное поле покрышки и компактную часть черного вещества (Carta et al. 2019) (рис. 1). Стимуляция входа из ГЯМ в вентральное поле покрышки приводила к увеличению активности дофаминергических клеток (Carta et al. 2019) и к увеличению выделения дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al. 2011). Нейроны ГЯМ могут влиять на выделение дофамина и опосредованно, за счет передачи возбуждения по цепи ГЯМ-Т-К-СТЯ-дофаминергические клетки, а также за счет влияния на СТЯ через наружную часть бледного шара. Важно отметить, что активность нейронов ГЯМ зависит от торможения со стороны КП (см. рис. 1). По этой причине КП также могут влиять на выделение дофамина, а мозжечок можно рассматривать как часть цепи подкрепления.

Возможный механизм влияния дофамина на синаптическую пластичность в мозжечке и функционирование нейронной сети мозжечка

Согласно известным из литературы экспериментальным данным, знак модификации синаптических входов к нейронам мозжечка (ДП или ДД) зависит от вызванного стимулом увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Показано, что высокочастотная стимуляция МВ приводит к ДПв на синаптическом входе МВ-КЗ (D'Angelo et al. 2005). Эти данные позволяют полагать, что для КЗ правила модификации такие же, какие были сформулированы для нейронов неокортекса и гиппокампа (Silkis 1998). Для КП и нейронов ГЯМ показано, что при относительно низкой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ее увеличение, вызванное стимуляцией, способствует индукции ДПв и длительной депрессии

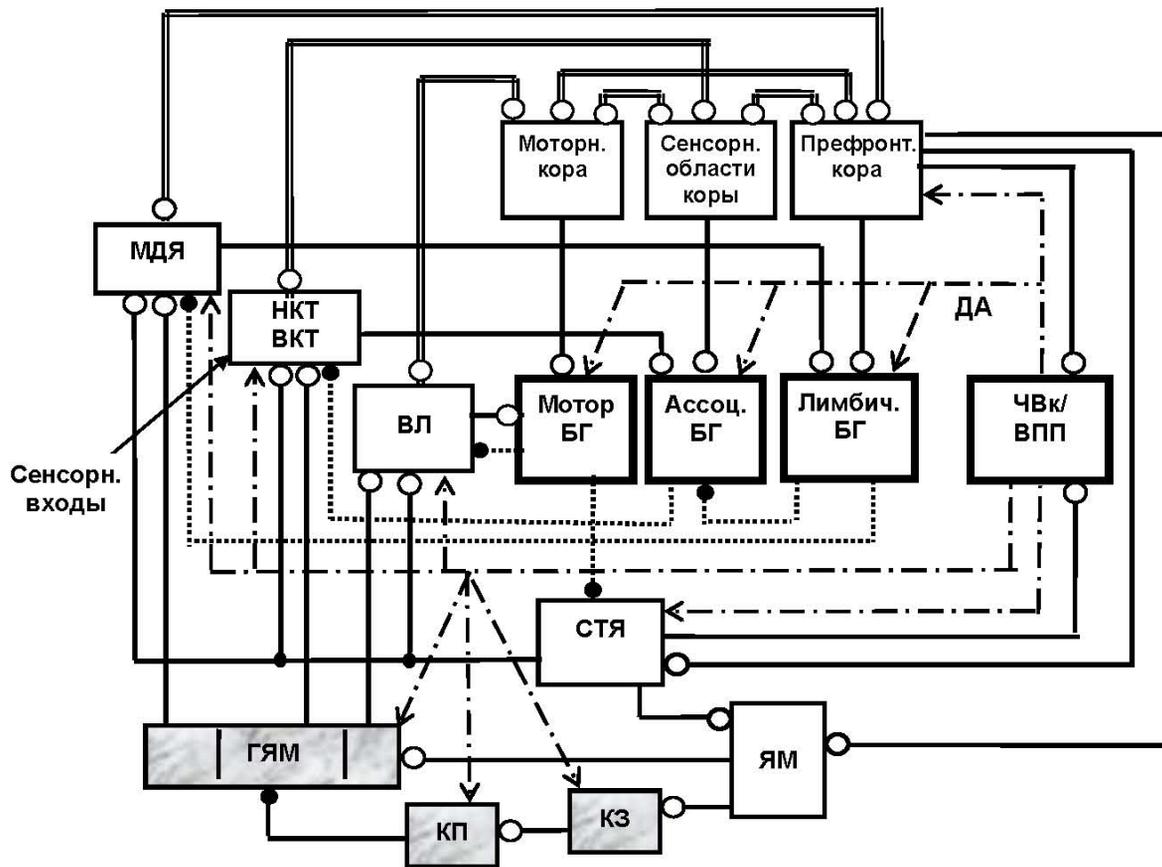


Рис. 3. Топографическая организация связей в замкнутых нейронных цепях, включающих соответствующие участки мозжечка, базальных ганглиев, неокортекса, таламуса и дофаминергических структур.

VL и МДЯ — вентролатеральное и медиодорзальное ядра таламуса соответственно; НКТ и ВКТ — наружное и внутреннее колеччатое тело соответственно. Двойные линии, заканчивающиеся белыми кружками, — реципрокные таламо-кортикальные и корково-корковые связи. Остальные обозначения как на рис. 1 и 2

Fig. 3. Topographic organization of connections in closed neural circuits, including the corresponding parts of the cerebellum, basal ganglia, neocortex, thalamus and dopaminergic structures.

VL and MDN (VL and МДЯ), ventrolateral and mediodorsal thalamic nuclei, respectively; LGB and MGB (НКТ and ВКТ), lateral and medial geniculate body, respectively. Double lines ending with white circles denote reciprocal thalamo-cortical and cortico-cortical connections. For other abbreviations see Fig. 1 and Fig. 2

торможения (ДДт) (Hashimoto, Kano 2001; Pugh, Raman 2008). В этом случае правила модификации эффективности синаптических входов к КП и нейронам ГЯМ такие же, как для нейронов коры и гиппокампа. Для КП и нейронов ГЯМ показано также, что при относительно высокой концентрации Ca^{2+} характер модификации входов к нейронам этих типов противоположен по знаку тому, который имеет место при низкой концентрации Ca^{2+} (Hashimoto, Kano 2001; Pugh, Raman 2008). С учетом этих данных в сформулированных нами правилах модификации входов к КП и нейронам ГЯМ знак изменения эффективности синапсов для высоких и низких

концентраций Ca^{2+} разнонаправленный (Silkis 2000). Из этих правил следует, что в случае индукции ДПв на входе КЗ-КП тормозное действие со стороны КП на нейроны ГЯМ должно возрасти. В результате внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в нейронах ГЯМ будет сравнительно небольшой, так что на входе МВ-ГЯМ должна индуцироваться ДПв, а на входе КП-ГЯМ должна индуцироваться ДДт. Такой вывод кажется парадоксальным, поскольку усиление тормозного влияния на нейроны неокортекса или гиппокампа препятствует индукции ДПв или приводит к уменьшению ее выраженности (Arima-Yoshida et al. 2011). Однако вывод

из предложенных нами правил модификации входов МВ-ГЯМ и КП-ГЯМ согласуется с экспериментальными данными. Так, показано, что в индукции ДПв на нейронах ГЯМ участвует не только возбуждение, но и торможение (Zheng, Raman 2010). Если обычная тетанизация МВ не приводила к индукции ДПв на входе МВ-ГЯМ, то эффективность возбуждения нейронов ГЯМ увеличивалась при совпадении сигналов от МВ с тормозным входом от КП и усилении тормозного воздействия на нейроны ГЯМ со стороны КП (Wu, Raman 2017).

Дофаминергические волокна иннервируют нейроны коры мозжечка (КЗ, КП и интернейроны), а также нейроны ГЯМ (Locke et al. 2018). На КЗ и нейронах ГЯМ располагаются D1-рецепторы (Locke et al. 2018; Yang et al. 2011), которые связаны с Gs-белками. Из правил модуляции (Sil'kis 2003) следует, что если постсинаптическая концентрация Ca^{2+} сравнительно невелика, активация D1-рецепторов должна способствовать увеличению выраженности ДПв в синапсах МВ-КЗ и МВ-ГЯМ. Показано, что D1-рецепторы активируются при малых концентрациях дофамина, тогда как D2-рецепторы активируются только при большой концентрации (Korshounov et al. 2010). Поэтому при обучении, даже если выделение дофамина невелико, он может воздействовать на D1-рецепторы и способствовать индукции ДПв на входах МВ-КЗ и МВ-ГЯМ. Это приведет к увеличению активности КЗ и нейронов ГЯМ. В результате повышения под действием дофамина активности нейронов ГЯМ должно увеличиться возбуждение их клеток-мишеней, включая нейроны дофаминергических структур. В пользу предлагаемого механизма влияния дофамина на активность нейронов мозжечка свидетельствуют данные о том, что по мере прогресса обучения ответ, обусловленный подкреплением, наблюдался у двух третей зарегистрированных КЗ (Giovannucci et al. 2017), т. е. усиливалось возбуждение этих клеток. То, что выходной сигнал из мозжечка ассоциируется с сигналом подкрепления из вентрального поля покрышки, продемонстрировано в работе (Heffley, Hull 2019).

Возможный механизм влияния дофамина на функционирование нейронной цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора

Нами впервые было указано на то, что правила модификации эффективности сильных кортико-стриатных входов (которые позволяют открыть и АМПА-, и НМДА-каналы и привести

к значительному увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+}) такие же, как для нейронов неокортекса и гиппокампа. Правила модификации слабых кортико-стриатных входов (которые позволяют открыть только АМПА-каналы) противоположны по знаку (Silkis 2001). В основе этого эффекта лежит участие в фосфорилировании АМПА- и НМДА-рецепторов протеинкиназ, активность которых разнонаправленно зависит от увеличения концентрации Ca^{2+} . При поступлении сигналов от сенсорных стимулов первоначально сильно активируются только определенные группы топографически связанных нейронов в таламусе и неокортексе. Из правил модуляции следует, что, если кортико-стриатные входы сильные, активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует индукции ДПв, тогда как активация D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствует индукции ДДв (Silkis 2001). Вследствие этого синергично по прямому и непрямоу пути через БГ должно усилиться растормаживание со стороны ЧВр первоначально сильно активированных нейронов таламуса и связанных с ними нейронов неокортекса (Silkis 2001) (рис. 2а). Если кортико-стриатные входы слабые, активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует индукции ДДв, тогда как активация D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствует индукции ДПв. В этом случае синергично через оба пути в БГ усиливается ингибирование со стороны ЧВр топографически связанных первоначально слабо активированных нейронов таламуса и неокортекса (рис. 2б).

Таким образом, из предложенного механизма функционирования цепи К-БГ-Т-К следует, что вследствие выделения дофамина в стриатуме увеличивается активность первоначально сильно активированных стимулом нейронов таламуса и коры (рис. 2а), тогда как активность остальных клеток одновременно уменьшается (рис. 2б). В результате в коре происходит контрастное выделение определенного паттерна активности, который представляет собой нейронное отображение сенсорного стимула. Мы полагаем, что параллельные нейронные цепи К-БГ-Т-К, включающие фронтальные, сенсорные, моторные области неокортекса и связанные с ними ядра таламуса и БГ (рис. 3), функционируют сходным образом. Цепь, включающая моторные области, участвует в выборе движения, а цепи, включающие зрительные и слуховые области, участвуют в обработке соответственно зрительной и слуховой информации (Silkis 2001; 2007; 2015).

Отличия предлагаемых механизмов функционирования нейронной сети мозжечка и нейронной цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора от общепринятых механизмов их функционирования

Используемые в настоящей работе механизмы функционирования нейронной цепи К-БГ-Т-К и нейронной сети мозжечка, которые являются составными частями сети, включающей все упомянутые структуры, базируются на сформулированных нами правилах модификации синапсов, отличных от правил, применяемых другими авторами. Вследствие этого предлагаемый характер формирования выходных сигналов в каждой из структур принципиально отличается от общепринятого. Так, в общепринятых моделях функционирования цепей К-БГ-Т-К активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует выполнению движения, а воздействие на D2-рецепторы на стриопаллидарных клетках препятствует выполнению движения (Gurney et al. 2001). Однако такая гипотеза не согласуется с данными о том, что один и тот же нейрон моторной коры (связанный с определенным движением) возбуждает оба типа шипиковых клеток (Doig et al. 2010; Parent, Hazrati 1995). Кроме того, в общепринятых моделях по умолчанию подразумевается, что кортико-стриатные входы сильные, а слабые не рассматриваются. Из предложенного нами механизма функционирования цепи К-БГ-Т-К (Silkis 2001) следует, что при участии дофамина шипиковые клетки стриатума обоих типов функционируют синергично, обеспечивая выполнение определенного движения и одновременное подавление других движений. В пользу этого предложенного в 2001 году механизма свидетельствуют полученные позднее данные о том, что при выполнении движения активируются и стрионигральные, и стриопаллидарные шипиковые клетки (Cui et al. 2013; Tesucapetla et al. 2016).

В общепринятых моделях функционирования нейронной сети мозжечка предполагается, что поступление сигнала из нижней оливы к КП и увеличение постсинаптической концентрации Ca^{2+} необходимо для индукции ДДв на входе КЗ-КП, снижения активности КП и ослабления торможения нейронов ГЯМ (Grasselli, Hansel 2014). В результате возрастет активность нейронов ГЯМ, увеличится активность нейронов моторной коры и облегчится выполнение движения. Из предложенного нами механизма функционирования нейронной сети мозжечка

(Silkis 2000) следует, что на входе КЗ-КП необходимо индуцировать не ДДв, а ДПв. При этом одновременно будут индуцироваться ДДт на входе КП-ГЯМ и ДПв в синапсах МВ-ГЯМ. Последующее увеличение активности нейронов ГЯМ приведет к усилению возбуждения их клеток-мишеней в таламусе, стриатуме и дофаминергических структурах. Таким образом, для усиления возбуждения нейронов неокортекса (через таламус), а также дофаминергических клеток необходимы тормозное влияние на ГЯМ со стороны КП и достаточно высокая активность КП. В пользу предложенного нами механизма функционирования нейронной сети мозжечка свидетельствует ряд данных. Так, показано, что у мутантных мышей с отсутствием КП уменьшено выделение дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al. 2013). Показано также, что для зрительно-вестибулярного обучения на входе КЗ-КП необходима индукция ДПв, а не ДДв (Gao et al. 2012). Более того, двигательное обучение нарушалось после блокады ДПв на входе КЗ-КП (Grasselli, Hansel 2014; Schonewille et al. 2011). Проведенное в работе (Inagaki, Hirata 2017) моделирование также показало, что индукция ДПв в синапсах КЗ-КП или подавление в них ДДв должны усилить сигналы, управляющие движением глаз.

Особенности взаимозависимого функционирования мозжечка, базальных ганглиев и неокортекса при обучении

Необходимость пластических перестроек в нейронных цепях, включающих неокортекс, БГ и мозжечок, для ряда моторных и когнитивных функций обсуждается в работе (Caligiore et al. 2017). Как указано выше, на пластические перестройки влияет дофамин. Согласно предлагаемому механизму, при обучении в результате выделения дофамина должна увеличиться активность нейронов ГЯМ. Это приведет к усилению возбуждения их клеток-мишеней в дофаминергических структурах и таламусе, а затем в неокортексе и стриатуме. Благодаря усилению таламо-стриатных входов нейроны ГЯМ могут влиять на активность нейронных цепей К-БГ-Т-К, включающие моторные, зрительные и слуховые области неокортекса и связанные с ними шипиковые клетки в разных участках стриатума (рис. 3). Действительно показано, что стимуляция дисинаптического пути из мозжечка в стриатум через интраламнарное ядро таламуса меняет коротколатентные ответы примерно у половины нейронов моторной части стриатума и способствует индукции ДПв

на кортико-стриатных входах (Chen et al. 2014). В свою очередь, это должно привести к синергичному растормаживанию через БГ не только нейронов таламуса и связанных с ними нейронов неокортекса, но и СТЯ, которое возбуждает дофаминергические клетки (рис. 1 и рис. 2). Дополнительное выделение дофамина должно способствовать улучшению обучения.

Методом визуализации показано, что при различных стратегиях улучшения выполнения задачи в активность вовлекаются разные участки цепей БГ — мозжечок — неокортекс (Fermin et al. 2016), причем активность нейронов в топографически связанных областях БГ, мозжечка и неокортекса меняется во время обучения. 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 часть цепи, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка (Bostan, Strick 2018). Мы полагаем, что в основе этого эффекта может лежать спиральная организация связей БГ с дофаминергическими структурами. Указание на существование спиральной организации дано в работе (Joel, Weiner 2000). Вследствие такой организации лимбическая цепь К-БГ-Т-К может влиять на процессы в ассоциативных и моторной цепях К-БГ-Т-К (см. рис. 3). Мозжечок включается в эти процессы благодаря связям (через таламус) с БГ и неокортексом, а также с дофаминергическими структурами. Согласно предложенному в настоящей работе механизму влияния дофамина на функционирование нейронной сети, включающей мозжечок, БГ, неокортекс и таламус, вызванное повышением активности нейронов ГЯМ увеличение выделения дофамина и активация D1-рецепторов на КЗ и нейронах ГЯМ в дополнение к действию дофамина на моторную цепь К-БГ-Т-К должны облегчить выполнение движения.

Заключение

В настоящей работе предложен механизм функционирования сходным образом организованных параллельных нейронных цепей, каждая из которых включает топографически взаимосвязанные области новой коры, БГ, мозжечка и таламуса. У млекопитающих эти цепи участвуют в формировании двигательной актив-

ности, обработке сенсорной информации, когнитивных процессах. Такие элементы сети, как мозжечок, таламус и БГ, являются филогенетически древними структурами, и формирование связей между ними предшествовало образованию их связей с неокортексом. С учетом данных о том, что сильные таламо-стриатные входы могут возбуждать шипиковые клетки стриатума независимо от наличия входа к ним из неокортекса (Chen et al. 2014), есть основания полагать, что механизм функционирования БГ в отсутствие неокортекса должен быть аналогичен тому, который характерен для сети с неокортексом. В таком случае параллельные замкнутые цепи, связывающие мозжечок, таламус и БГ, могут функционировать как частные случаи предложенного в настоящей работе унифицированного механизма для сети, включающей новую кору. Для понимания механизмов обработки сенсорной информации и выбора двигательной активности у разных классов позвоночных необходимо учитывать их положение в филогенетическом ряду, морфологические особенности мозговых структур и характер организации взаимодействий между ними. Например, у птиц, которые в филогенетическом ряду расположены близко к млекопитающим, есть лишь аналог новой коры, называемый паллиумом. В вокальном обучении певчих птиц участвует анатомически определенная и функционально выделенная цепь, которая гомологична цепи К-БГ-Т-К у млекопитающих (Gale, Perkel 2010). Одна часть этой цепи, называемая областью X, имеет много сходных свойств с характеристиками стриатума и бледного шара у млекопитающих, включая типы клеток и связей между ними (Gale, Perkel 2010). При этом у птиц, как и у млекопитающих, связанные с пением части стриатума и паллиума получают информацию от той области дорзального таламуса, на которую они затем проецируются и в которую поступает возбуждение из мозжечка (Nicholson et al. 2018). Таким образом, у птиц цепи, связывающие мозжечок, таламус, БГ и паллиум, топографически организованы. Не исключено, что благодаря топографической организации связей у птиц, как и млекопитающих, в разные виды поведения вовлечены различные параллельные нейронные цепи.

Известно, что нейроны ГЯМ через вентролатеральное и латеродорзальное ядра таламуса связаны с полем CA1 гиппокампа и с ретроспленниальной корой (Bohne et al. 2019). В дальнейшем в анализируемую нейронную сеть предполагается включить и такую филогенетически древнюю структуру, как гиппокамп. Наличием связей ГЯМ

с миндалиной объясняют участие мозжечка в аверзивном обучении (Farley et al. 2018). Инактивация центрального ядра миндалины, которое связано с мозжечком через ЯМ, ухудшила связываемый с мозжечком мигательный рефлекс (Farley et al. 2018). Авторы указанной работы полагают, что нейроны миндалины влияют на этот вид обучения благодаря усилению сенсорного входа (через ЯМ) в кору мозжечка и в одно из ядер ГЯМ — интерпозитус. Эти данные позволяют полагать, что включение гиппокампа и миндалины в нейронную цепь, связывающую мозжечок, БГ, неокортекс и таламус, будет способствовать пониманию механизмов участия мозжечка в таких когнитивных функциях, как рабочая память, пространственная навигация, целенаправленное поведение.

Анализ особенностей пластических перестроек в указанных нейронных сетях представляет интерес в связи с тем, что нарушения в их функционировании ассоциируют с когнитивной дисфункцией при болезни Альцгеймера (Zheng et al. 2017), с аутизмом и шизофренией (Strata 2015). Изменения активности не только в БГ, но и в цепи мозжечок — таламус — кора наблюдаются у пациентов с болезнью Паркинсона при треморе покоя (Dirkx et al. 2016), а перенос аномальной активности из мозжечка в БГ может привести к дистонии (Chen et al. 2014). Понимание механизмов, лежащих в основе патологического функционирования нейронных сетей при различных неврологических заболеваниях, может быть полезным для поиска подходов к ослаблению симптомов этих заболеваний.

Список сокращений

БГ — базальные ганглии; ГЯМ — глубокие ядра мозжечка; ДДв и ДДт — длительная депрессия эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи соответственно; ДПв и ДПт — длительная потенциация эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи соответственно; К-БГ-Т-К — нейронная сеть кора — базальные ганглии — таламус — кора; КЗ — клетки зерна коры мозжечка; КП — клетка Пуркинью; МВ — мшистые волокна; ПфК — префронтальная кора; СТЯ — субталамическое ядро; ЧВр — ретикулярная часть черного вещества; ЯМ — ядра моста

References

- Arima-Yoshida, F., Watabe, A. M., Manabe, T. (2011) The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 9, pp. 1637–1646. <https://www.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07657.x> (In English)
- Bagnall, M. W., du Lac, S. (2006) A new locus for synaptic plasticity in cerebellar circuits. *Neuron*, vol. 51, no. 1, pp. 5–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.014> (In English)
- Bohne, P., Schwarz, M. K., Herlitze, S., Mark, M. D. (2019) A new projection from the deep cerebellar nuclei to the hippocampus via the ventrolateral and laterodorsal thalamus in mice. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2019.00051> (In English)
- Bostan, A. C., Strick, P. L. (2018) The basal ganglia and the cerebellum: Nodes in an integrated network. *Nature Review Neuroscience*, vol. 19, no. 7, pp. 338–350. <https://www.doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7> (In English)
- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G. et al. (2017) Consensus paper: Towards a systems-level view of cerebellar function: The interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. *Cerebellum*, vol. 16, no. 1, pp. 203–229. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3> (In English)
- Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L. et al. (2019) Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, vol. 363, no. 6424, article eaav0581. <https://www.doi.org/10.1126/science.aav0581> (In English)
- Çavdar, S., Özgür, M., Uysal, S. P., Amuk, Ö. C. (2014) Motor afferents from the cerebellum, zona incerta and substantia nigra to the mediodorsal thalamic nucleus in the rat. *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 565–578. <https://www.doi.org/10.1142/S0219635214500198> (In English)
- Chen, C. H., Fremont, R., Arteaga-Bracho, E. E. et al. (2014) Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, vol. 17, no. 12, pp. 1767–1775. <https://www.doi.org/10.1038/nn.3868> (In English)
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X. et al. (2013) Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, vol. 494, no. 7436, pp. 238–242. <https://www.doi.org/10.1038/nature11846> (In English)
- D'Angelo, E., Mapelli, L., Casellato, C. et al. (2016) Distributed circuit plasticity: New clues for the cerebellar mechanisms of learning. *The Cerebellum*, vol. 15, no. 2, pp. 139–151. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-015-0711-7> (In English)
- D'Angelo, E., Rossi, P., Gall, D. et al. (2005) Long-term potentiation of synaptic transmission at the mossy fiber-granule cell relay of cerebellum. *Progress in Brain Research*, vol. 148, pp. 69–80. [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(04\)48007-8](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(04)48007-8) (In English)

- Dirkx, M. F., den Ouden, H., Aarts, E. et al. (2016) The cerebral network of Parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study. *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 19, pp. 5362–5372. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016> (In English)
- Doig, N. M., Moss, J., Bolam, J. P. (2010) Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 44, pp. 14610–1468. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1623-10.2010> (In English)
- Farley, S. J., Albazboz, H., de Corte, B. J. et al. (2018) Amygdala central nucleus modulation of cerebellar learning with a visual conditioned stimulus. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 150, pp. 84–92. <https://www.doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.011> (In English)
- Fermin, A. S. R., Yoshida, T., Yoshimoto, J. et al. (2016) Model-based action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks. *Scientific Reports*, vol. 6, article 31378. <https://www.doi.org/10.1038/srep31378> (In English)
- Gale, S. D., Perkel, D. J. (2010) Anatomy of a songbird basal ganglia circuit essential for vocal learning and plasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 39, no. 2, pp. 124–131. <https://www.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.07.003> (In English)
- Gao, Z., van Beugen, B. J., de Zeeuw, C. I. (2012) Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nature Review Neuroscience*, vol. 13, no. 9, pp. 619–635. <https://www.doi.org/10.1038/nrn3312> (In English)
- Giovanucci, A., Badura, A., Deverett, B. et al. (2017) Cerebellar granule cells acquire a widespread predictive feedback signal during motor learning. *Nature Neuroscience*, vol. 20, no. 5, pp. 727–734. <https://www.doi.org/10.1038/nn.4531> (In English)
- Glickstein, M. (1997) Chapter 14. Mossy-fibre sensory input to the cerebellum. *Progress in Brain Research*, vol. 114, pp. 251–259. [https://www.doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63368-3](https://www.doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63368-3) (In English)
- Grasselli, G., Hansel, C. (2014) Chapter three — Cerebellar long-term potentiation: Cellular mechanisms and role in learning. *International Review of Neurobiology*, vol. 117, pp. 39–51. <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-12-420247-4.00003-8> (In English)
- Guell, X., D'Mello, A. M., Hubbard, N. A. et al. (2020) Functional territories of human dentate nucleus. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 4, pp. 2401–2417. <https://www.doi.org/10.1093/cercor/bhz247> (In English)
- Gurney, K., Prescott, T. J., Redgrave, P. (2001) A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics*, vol. 84, no. 6, pp. 411–423. <https://www.doi.org/10.1007/PL00007985> (In English)
- Halverson, H. E., Lee, I., Freeman, J. H. (2010) Associative plasticity in the medial auditory thalamus and cerebellar interpositus nucleus during eyeblink conditioning. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 26, pp. 8787–8796. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0208-10.2010> (In English)
- Hashimoto, K., Kano, M. (2001) Calcium dependent forms of synaptic plasticity in cerebellar Purkinje cells. *Clinical Calcium*, vol. 11, no. 11, pp. 1432–1439. PMID: [15775659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775659/). (In Japanese)
- Heffley, W., Hull, C. (2019) Classical conditioning drives learned reward prediction signals in climbing fibers across the lateral cerebellum. *eLife*, vol. 8, article e46764. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.46764> (In English)
- Heskje, J., Heslin, K., de Corte, B. J. et al. (2020) Cerebellar D1DR-expressing neurons modulate the frontal cortex during timing tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 170, article 107067. <https://www.doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107067> (In English)
- Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J. et al. (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, vol. 8, no. 11, pp. 1491–1493. <https://www.doi.org/10.1038/nn1544> (In English)
- Inagaki, K., Hirata, Y. (2017) Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation. *Cerebellum*, vol. 16, no. 4, pp. 827–839. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-017-0857-6> (In English)
- Joel, D., Weiner, I. (2000) 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*, vol. 96, no. 3, pp. 451–474. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00575-8](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00575-8) (In English)
- Korchounov, A., Meyer, M. F., Krasnianski, M. (2010) Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *Journal of Neural Transmission*, vol. 117, no. 12, pp. 1359–1369. <https://www.doi.org/10.1007/s00702-010-0454-z> (In English)
- Kelly, R. M., Strick, P. L. (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 23, pp. 8432–8444. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003> (In English)
- Locke, T. M., Soden, M. E., Miller, S. M. et al. (2018) Dopamine D₁ receptor-positive neurons in the lateral nucleus of the cerebellum contribute to cognitive behavior. *Biological Psychiatry*, vol. 84, no. 6, pp. 401–412. <https://www.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.019> (In English)
- McFarland, N. R., Haber, S. N. (2000) Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 3798–3813. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03798.2000> (In English)

- Middleton, F. A., Strick, P. L. (2000) Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and Cognition*, vol. 42, no. 2, pp. 183–200. <https://www.doi.org/10.1006/brcg.1999.1099> (In English)
- Nakamura, H. (2018) Cerebellar projections to the ventral lateral geniculate nucleus and the thalamic reticular nucleus in the cat. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 96, no. 1, pp. 63–74. <https://www.doi.org/10.1002/jnr.24105> (In English)
- Nicholson, D. A., Roberts, T. F., Sober, S. J. (2018) Thalamostriatal and cerebellothalamic pathways in a songbird, the Bengalese finch. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 526, no. 9, pp. 1550–1570. <https://www.doi.org/10.1002/cne.24428> (In English)
- Parent, A., Hazrati, L.-N. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Review*, vol. 20, no. 1, pp. 91–127. [https://www.doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-c](https://www.doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-c) (In English)
- Pugh, J. R., Raman, I. M. (2008) Mechanisms of potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by coincident synaptic excitation and inhibition. *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 42, pp. 10549–10560. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2061-08.2008> (In English)
- Rogers, T. D., Dickson, P. E., Heck, D. H. et al. (2011) Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: Neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse*, vol. 65, no. 11, pp. 1204–1212. <https://www.doi.org/10.1002/syn.20960> (In English)
- Rogers, T. D., Dickson, P. E., McKimm, E. et al. (2013) Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder. *The Cerebellum*, vol. 12, no. 4, pp. 547–556. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-013-0462-2> (In English)
- Schonewille, M., Gao, Z., Boele, H.-J. et al. (2011) Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning. *Neuron*, vol. 70, no. 1, pp. 43–50. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.044> (In English)
- Shinoda, Y., Sugihara, I., Wu, H.-S., Sugiuchi, Y. (2000) The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex. *Progress in Brain Research*, vol. 124, pp. 173–186. [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)24015-6](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(00)24015-6) (In English)
- Silkis, I. G. (1998) The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity. *Biosystems*, vol. 48, no. 1-3, pp. 205–213. [https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(98\)00067-7](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(98)00067-7) (In English)
- Silkis, I. (2000) Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network. *Biosystems*, vol. 54, no. 3, pp. 141–149. [https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(99\)00075-1](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(99)00075-1) (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://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0) (In English)
- Silkis, I. G. (2003) A possible mechanism for the effect of neuromodulators and modifiable inhibition on long-term potentiation and depression of the excitatory inputs to hippocampal principal cells. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 33, no. 6, pp. 529–541. <https://www.doi.org/10.1023/a:1023960402109> (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://www.doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020> (In English)
- Silkis, I. G. (2015) Mechanisms of the interdependent influences of the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala on the functioning of the basal ganglia and the selection of behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 7, pp. 729–742. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-015-0137-1> (In English)
- Smith, P. H., Uhlrich, D. J., Manning, K. A. (2019) Evaluation of medial division of the medial geniculate (MGM) and posterior intralaminar nucleus (PIN) inputs to the rat auditory cortex, amygdala, and striatum. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 527, no. 9, pp. 1478–1494. <https://www.doi.org/10.1002/cne.24644> (In English)
- Strata, P. (2015) The emotional cerebellum. *Cerebellum*, vol. 14, no. 5, pp. 570–577. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-015-0649-9> (In English)
- Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S. Q., Costa, R. M. (2016) Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*, vol. 166, no. 3, pp. 703–715. <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032> (In English)
- Wu, Y., Raman, I. M. (2017) Facilitation of mossy fibre-driven spiking in the cerebellar nuclei by the synchrony of inhibition. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 15, pp. 5245–5264. <https://www.doi.org/10.1113/JP274321> (In English)
- Yang, G., Zhou, M. H., Ren, Z. et al. (2011) Amoxapine inhibits delayed outward rectifier K⁺ currents in cerebellar granule cells via dopamine receptor and protein kinase A activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 28, no. 1, pp. 163–174. <https://www.doi.org/10.1159/000331725> (In English)
- Zheng, W., Liu, X., Song, H. et al. (2017) Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, article 143. <https://www.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00143> (In English)
- Zheng, N., Raman, I. M. (2010) Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei. *The Cerebellum*, vol. 9, no. 1, pp. 56–66. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-009-0140-6> (In English)