

УДК 612.821.6

## НЕЙРОНАЛЬНО-ГЛИАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ НАУЧЕНИИ И ПОВЕДЕНИИ В НОРМЕ И ПРИ ОНКОГЕНЕЗЕ

© 2025 г. Я. А. Венерина<sup>1, \*</sup>, А. А. Венерин<sup>1</sup>, А. Г. Горкин<sup>2</sup>, Ю. И. Александров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН Институт Психологии РАН, Москва, Россия

\*e-mail: y.a.venerina@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.11.2024 г.

После доработки 11.12.2024 г.

Принята к публикации 11.12.2024 г.

Обзор рассматривает современные исследования глиально-нейрональных взаимодействий при формировании нового опыта в условиях нормы и при развитии патологии в головном мозге, в частности опухолевом росте. Согласно современным представлениям, глиальные клетки играют ключевую роль в синаптической пластичности, регуляции нейронной активности и формировании памяти. При онкологическом процессе в головном мозге активность атипичных клеток влияет на взаимодействие нейронов и глии, изменяя функциональную архитектуру мозга, что не всегда сопровождается утратой функции, ассоциированной с областью локализации опухоли. Проанализированные данные позволяют предположить наличие взаимной адаптации здоровых и атипичных клеток к совместному существованию, а также возможность изменения метаболизма опухолевых клеток путем специализации нейронов.

*Ключевые слова:* нейронально-глиальные взаимодействия, глиальные клетки, нейрональная активность, научение, память, глиома

**DOI:** 10.31857/S0044467725020021

### ВВЕДЕНИЕ

Одна из тенденций развития современной медицинской науки заключается в формировании холистических представлений о развитии и течении патологического процесса как общеорганизменного явления, затрагивающего все без исключения функциональные системы, обеспечивающие жизнедеятельность организма. Необходимость пересмотра традиционного подхода, сфокусированного на локальных молекулярных событиях как основе патологических явлений, была высказана еще в 30-е годы прошлого века П.К. Анохиным: «Одним из характернейших штрихов современной физиологии является попытка подвергнуть критике громадный эмпирический материал, полученный главным образом на пути аналитического исследования, и создать синтетическую картину сложных динамических процессов, протекающих в целом организме» (Анохин, 1935 с. 9). Движение в этом направлении все еще продолжается как в виде накопления эмпирического материала, получаемого в ходе междисциплинарных исследований, так и благодаря возможностям технологического прогресса, позволяющим анализировать большие массивы данных и выявлять неочевидные системные

взаимосвязи между точечными, разрозненными фактами. Смена научной парадигмы, назревшая в сфере биологических и медицинских исследований, идет, очевидно, от концепций, развивающихся в рамках *реактивной* теории, предполагающей в основе жизнедеятельности организма рефлекторный принцип «стимул – реакция», описываемый в качестве механизма реакции образование связи между афферентными и исполнительными центрами, в сторону парадигмы *активности* (Анохин, 1935, 1973; Бернштейн, 1966; Ухтомский, 1966; см. также в (Александров, 2021)). В варианте теории функциональных систем последняя формулируется как системный взгляд, в соответствии с которым мозговые структуры самой разной локализации и телесные ткани взаимодействуют для достижения полезного приспособительного результата в соотношении среды и организма как целого, что влечет за собой принципиальные изменения в постановке исследовательских задач и интерпретации полученных данных.

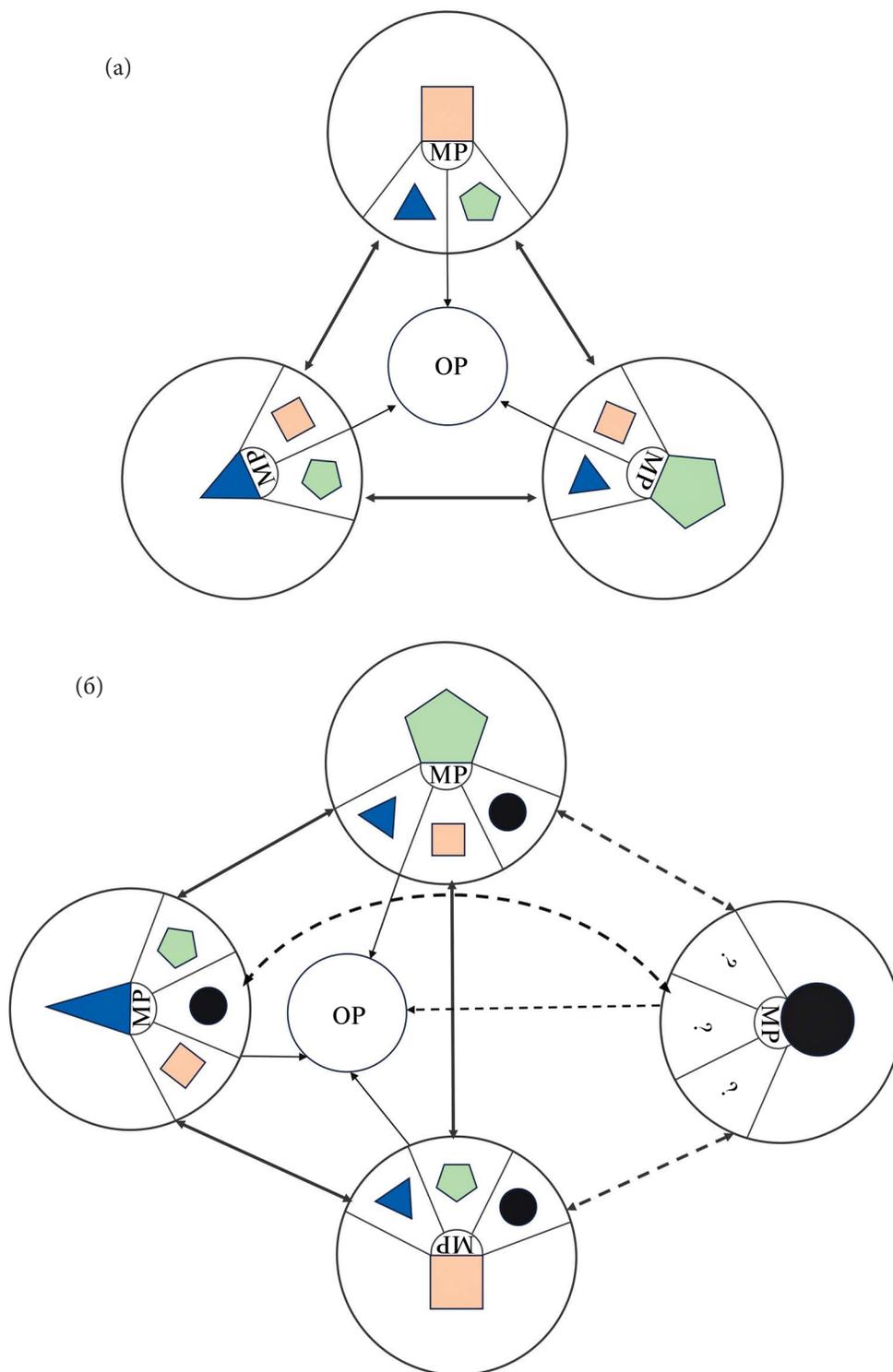
Междисциплинарный подход, выражающийся в дополнении фундаментальных исследований оценкой вклада поведенческого компонента в течение патологического процесса и отклик на различные виды терапии, все чаще встречается

в современных публикациях. Так, например, комплексный подход в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, использующий наряду с традиционной фармакотерапией когнитивно-поведенческую терапию, позволил существенно улучшить состояние пациентов, снизив у них уровень тревоги и стресса, а также сменить образ жизни на более здоровый, включающий в себя увеличение физической активности и отказ от пагубных привычек, что в совокупности позволило снизить риск ухудшения соматического состояния пациентов и положительно повлияло на их кардиометаболический профиль (Бастриков и др., 2022; Israfil et al., 2023). Аналогичный позитивный эффект применения когнитивно-поведенческой терапии и смены образа жизни описан относительно пациентов с диабетом II типа и метаболическим синдромом (García-Silva et al., 2024), хронической обструктивной болезнью легких (Chen et al., 2024), а также относительно пациентов с онкологическими заболеваниями (Poort et al., 2020). Кроме того, в последнее десятилетие появляется все больше работ, освещающих влияние реализации различных типов поведения на течение онкологического процесса. Показано положительное влияние смены образа жизни, в частности увеличения физической нагрузки, на динамику течения и терапию опухолевых заболеваний (Carlson et al., 2017; Khosravi et al., 2019; Klassen et al., 2020). В систематическом обзоре Ficarra приводятся данные об увеличении кардиореспираторной выносливости и улучшении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с раком молочной железы, проходящих адьювантную или неoadьювантную терапию в комбинации с тренировочными сессиями (Ficarra et al., 2022). Аналогичные изменения отмечаются и у пациентов с разными формами онкологических заболеваний на поздних стадиях (Rodríguez-Sañamero et al., 2022). Также описано улучшение молекулярного профиля онкологических пациентов, выражающееся в увеличении инсулиноподобного фактора роста I и II типов, увеличении количества CD-4 клеток и снижении провоспалительных маркеров на фоне физической активности (Stout et al., 2017; Khosravi et al., 2019). Особый интерес представляет работа научной группы Ben-Shaanan, отмечающая уменьшение размеров опухоли на фоне активации системы награды мозга путем стимуляции вентральной тегментальной области у мышей в моделях с карциномой легкого Льюиса и меланомой B16 (Ben-Shaanan et al., 2018), что позволяет предположить возможность влияния поведения, сопряженного с достижением положительного результата, на реорганизацию метаболизма онкологических клеток.

В рамках прошлых работ нами была предпринята попытка переосмыслить известные положения теории онкогенеза в рамках системно-эволюционного

подхода (СЭП), разработанного в научной школе П.К. Анохина – В.Б. Швыркова и позволяющего существенно пересмотреть сложившиеся представления о жизнедеятельности организма не только в психофизиологическом ключе, но и в рамках анализа различных патологических состояний, минуя свойственный корреляционному подходу редукционизм при обеспечении мультидисциплинарности исследования (Александров, 2021). Так, в статье “Cell functioning in norm and pathology in terms of the activity paradigm: oncogenesis” нами была выдвинута гипотеза о возможной интеграции опухолевых клеток в общеорганизменную активность (Venerin et al., 2020). При возникновении расхождения между метаболическими потребностями клетки и доступными метаболитами в ее микроокружении, которые не могут быть удовлетворены в рамках имеющегося у индивида опыта, разворачивается системогенез, в процессе которого клетка адаптируется, изменяя свою активность путем актуализации ранних, закрепленных в онтогенезе морфогенетических перестроек, позволяющих ей вовлечься в новую функциональную интеграцию, обеспечивающую новое поведение (Александров, 2004). Специализация нейронов, лежащая в основе формирования нового опыта, оказывает влияние как на отдельные клетки, так и на общемозговые метаболические процессы (Александров, 2004). В то же время известно, что атипичные клетки активно реорганизуют свое микроокружение с целью получения потребных метаболитов, интегрируясь таким образом в общеорганизменные метаболические процессы (Evans et al., 2019; Alexandrov, Pletnikov, 2022), что, в свою очередь, также может быть расценено как системогенез (Venerin et al., 2020). При этом развитие и течение опухолевого процесса может модифицироваться в зависимости от того, в какую общеорганизменную интеграцию, определяющуюся тем, какой именно результат достигается, будут вовлекаться клетки тела и мозга, и какой результат индивид будет достигать (рис. 1 (а) и (б)) (Venerin et al., 2020).

В данной работе для проверки согласования получаемых экспериментальных результатов с описанной гипотезой предлагается рассмотреть течение онкологического процесса в головном мозге. Большая часть опухолей головного мозга представляет собой опухоли глиального происхождения. Глиальные клетки, как считается, выполняют не только трофическую и иммунную функции, но и принимают участие в таких процессах, как регуляция синаптической передачи (Pankratov, Lalo, 2015; Santello et al., 2019), научение и память (Santello et al., 2019; Sun et al., 2024), находясь в тесном взаимодействии с нейронами. Большой интерес представляет сравнение существующих в норме нейронально-глиальных взаимодействий в процессе формирования навыка и их модификации на фоне патологического процесса с возможным



**Рис. 1.** Изменение метаболического взаимодействия клеток, направленное на достижение общеорганизменного результата. (а) Достижение общеорганизменного результата через взаимодействие в норме неопухолевых клеток. (б) Достижение общеорганизменного результата через взаимодействие при патологии неопухолевых и опухолевых клеток.

**Fig. 1.** Changes of metabolic cooperation of cells aimed at achieving the whole-organism result. (a) Achieving the whole-organism through the interaction of non-tumor cells in normal state. (б) Achieving the whole-organism through the interaction of non-tumor and tumor cells in pathology.

вовлечением атипичных клеток. Несмотря на растущее количество исследований, стремящихся дать обобщенный взгляд на взаимодействие опухолевых клеток с их микроокружением, подобная исследовательская задача ранее не ставилась в силу парадигмальных и технических ограничений. В связи с этим в литературе почти отсутствуют данные о возможных метаболических маркерах или физиологических паттернах активности, позволяющих делать однозначный вывод о возможной вовлеченности атипичных клеток в общемозговые процессы. Данный обзор направлен на уточнение и структуризацию имеющихся данных о нейронально-глиальных взаимодействиях и методах их изучения на фоне патологического процесса в головном мозге для выявления возможных маркеров, прямо или косвенно свидетельствующих о включении атипичных клеток в реализацию каких-либо форм поведения, особенно формирование новых навыков.

### *Глиально-нейрональные взаимодействия при обучении*

В течение продолжительного времени при изучении когнитивных процессов все внимание было принято уделять нейрональной активности, что во многом предопределялось развитием электрофизиологических методов. В то же время невозбудимые глиальные клетки воспринимались исследователями не более как «клетки сопровождения» нейронов, выполняющие поддерживающую, трофическую и защитную функции. С развитием молекулярных методов исследований появилась возможность изучать и активность глиальных клеток, что положило начало концептуальным изменениям в подходах к анализу функционального значения глиально-нейрональных взаимодействий. Особого внимания в этом аспекте заслуживают исследования роли глиальных клеток в процессе обучения и формирования памяти, чему и посвящен этот раздел.

### *Роль олигодендроцитов в модуляции нейрональной активности при обучении*

Миелинизация аксонов играет важную роль в процессе эффективного обмена сигналами между клетками, что особенно актуально при обучении, так как обеспечивает более быструю и активную координацию нейронов, вовлеченных в поведение. Одно из первых исследований, указывающих на активность-зависимую миелинизацию, было проведено в 60-е годы прошлого века, когда группа Gyllensten показала увеличение сроков миелинизации зрительного нерва у мышей при световой депривации, что, по их мнению, указывало на приостановку развития структур центральной нервной системы в отсутствие необходимой стимуляции (Gyllensten, Malmfors, 1963). В то же время

исследования Tauber показали усиление миелинизации зрительного нерва у пятидневных кроликов при искусственном открывании глаз (Tauber et al., 1980). Эти исследования послужили концептуальной основой для современных работ с использованием более технически совершенных методов. В работе Kurioka и соавторов при моделировании кондуктивной тугоухости у мышей было показано, что слуховая депривация приводит к дегенерации синапсов и демиелинизации аксонов при сохранении самих кохлеарных волосковых клеток и нейронов слуховой сенсорной системы (Kurioka et al., 2020). В исследованиях с оптогенетической стимуляцией премоторной коры у бодрствующих мышей было показано, что нейрональная активация приводит к усилению созревания олигодендроцитов, чья активность сохраняется в течение нескольких недель после прекращения стимуляции и способствует увеличению толщины миелина в пределах вовлеченных в реализацию поведения нейронов, что ассоциировано с улучшением моторных показателей соответствующей конечности (Gibson et al., 2014). Также было обнаружено усиление миелинизации и олигодендрогенеза у мышей как в раннем, так и в позднем периоде формирования у них моторного навыка (McKenzie et al., 2014; Xiao et al., 2016), при этом условная делеция гена, кодирующего миелин-регулирующий фактор (MYRF), препятствовала обучению (Xiao et al., 2016; Kaller et al., 2017). Аналогичные данные были получены Steadman при изучении формирования пространственной памяти у мышей. Было обнаружено, что обучение прохождению водного лабиринта стимулирует олигодендрогенез, который наблюдается как во время обучения, так и в ближайшем посттренировочном периоде, преимущественно в областях коры, ассоциированных с консолидацией пространственной информации, при этом блокировка созревания олигодендроцитов нарушает процесс консолидации памяти (Steadman et al., 2020). Исследования с применением диффузно-тензорной визуализации позволили обнаружить аналогичные процессы при формировании сложного моторно-зрительного навыка и у людей. В частности, были выявлены изменения микроструктуры подкоркового белого вещества в областях головного мозга, ассоциированных с выполнением двигательной задачи, наблюдавшиеся в течение шестинедельного тренировочного периода (Scholz et al., 2009; Gibson et al., 2014). Похожие изменения были обнаружены при обучении игре на фортепиано в раннем возрасте (Bengtsson et al., 2005), а также при обучении чтению (Carreiras et al., 2009). В совокупности эти сведения дают основание предположить прямую связь между адаптивной пластичностью миелина и приобретением навыков.

Интересно отметить также, что в литературе, посвященной ремоделированию белого вещества,

часто встречается термин «опыт-опосредованная пластичность миелина», который, видимо, корректно отражает роль олигодендроцитов в адаптивном поведении. Это подтверждается, в частности, исследованиями с социальной изоляцией мышей в критический период их развития, которая приводила к снижению возбудимости некоторых подтипов пирамидных нейронов медиальной префронтальной коры, что сочеталось со снижением формирования олигодендроцитов и миелинизации той же области (Makinodan et al., 2012; Swire et al., 2019). Эти данные интересно рассмотреть в связи с результатами, полученными в рамках исследования, выполненного на самцах крыс породы Long-Evans, где был показан негативный эффект социальной изоляции на скорость формирования у них пищедобывательного навыка (Гаврилов и др., 2021).

Механизм активностно-зависимого олигодендрогенеза изучен не в полной мере, однако, очевиден факт важной роли нейронов в этом процессе. В качестве возможных сигнальных путей нейрон-опосредованной регуляции дифференцировки и пролиферации олигодендроцитов принято рассматривать воздействие через нейромедиаторы и ростовые факторы.

Нейромедиаторное воздействие реализуется через рецепторы, экспрессирующиеся на поверхности предшественников олигодендроцитов. В обзорах Bayón-Cordero и Nishiyama приводится подробный анализ основных эффекторов адаптивной миелинизации, в частности приводятся данные о роли всех известных ионотропных рецепторов к глутамату – AMPA-рецепторов (Baron, Kim, 2019), NMDA-рецепторов (Káradóttir, Attwell, 2007), каинатных рецепторов и метаботропных рецепторов (mGluR) (см. также обзор (Kukley, 2023)), а также ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (Zonouzi et al., 2015) (см. подробнее в (Nishiyama et al., 2021) и (Bayón-Cordero et al., 2022)). В работах Wake описано стимулирующее влияние аксональных потенциалов действия на олигодендроциты, способствующее высвобождению глутамата, который, взаимодействуя с NMDA и mGluR на отростках олигодендроцитов, вызывает в них кальциевые волны, приводящие к трансляции основного белка миелина, преимущественно на активном аксоне (Wake et al., 2011). При этом показано, что продолжительные высокоамплитудные кальциевые волны предшествуют ретракции миелиновых оболочек, в то время как низкоамплитудные кальциевые волны меньшей продолжительности регистрируются в стабилизированных оболочках и положительно коррелируют со скоростью их последующей миелинизации (Baraban et al., 2018). В работе Krasnow анализируется частотная составляющая кальциевых волн, в частности показано, что удлинение миелиновой оболочки происходит через

час после высокочастотных всплесков уровня кальция в развивающихся олигодендроцитах, в то же время укорочение миелиновой оболочки связано с более продолжительными и низкочастотными осцилляциями Ca<sup>2+</sup> (Krasnow et al., 2018). При этом регуляция миелинизации не ограничивается влиянием глутамата и может быть опосредована активацией пуринергических рецепторов (Wake et al., 2011). Также показано, что NMDAR-зависимое образование миелина вокруг активных аксонов может быть опосредовано активностью мозгового нейротрофического фактора и нейрегулина (Lundgaard et al., 2013; Kato, Wake, 2021). Многообразие возможных механизмов активации кальций-опосредованной трансляции основного белка миелина, а также наличие ингибирующих ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов обеспечивает реализацию разных функциональных эффектов, в зависимости от паттерна активности нейронов (Pajević et al., 2023).

Важно отметить, что активностно-зависимое ремоделирование белого вещества необходимо для скоординированной активации нейронов, распределенных по разным областям коры и участвующих в реализации разных форм поведения. В условиях *in vitro* было показано, что при наличии выбора олигодендроциты иницируют процесс миелинизации преимущественно в электрически активных аксонах (Wake et al., 2015). В работе Nicholson показано динамическое ремоделирование миелинизированных аксонов мозолистого тела у молодых взрослых мышей, связанное с пребыванием животных в условиях обогащенной среды (Nicholson et al., 2022)

На роль активностно-зависимого ремоделирования белого вещества при консолидации гиппокамп-зависимой памяти указывается в работе Steadman (Steadman et al., 2020). Известно, что сопряжение между гиппокампальными высокочастотными колебаниями и кортикальными веретенами передней поясной коры способствует консолидации памяти (Maingret et al., 2016). В эксперименте с моделью контекстного условно-рефлекторного страха у мышей усиливалось сопряжение высокочастотных колебаний с веретенами, что было ассоциировано с более успешным научением, при этом блокирование олигодендрогенеза у этих мышей приводило к разобщению осцилляторной активности и нарушению выработки навыка (Steadman et al., 2020), что указывает на важную роль адаптивной миелинизации в обеспечении синхронизации отдельных областей головного мозга. В этой связи интерес представляют данные Dubey о парвальбумин-содержащих ГАМК-ергических интернейронах, играющих существенную роль в синхронизации нейрональной активности. В работе на модели генетически модифицированных мышей было

показано негативное действие демиелинизации парвальбумин-содержащих ГАМК-ергических интернейронов на их ингибирующую активность, проявляющееся в ослаблении их влияния на пирамидные нейроны (Dubey et al., 2022). При этом у мышей увеличивалась спектральная мощность низкочастотных ритмов, в частности тета-ритма, что сопровождалось высоко синхронизированными межприступными эпилептиформными разрядами (Dubey et al., 2022). По мнению авторов, демиелинизация этих нейронов в гиппокампальных областях может сопровождаться нарушением механизмов памяти (Dubey et al., 2022).

Аналогичные результаты были получены в исследованиях группы Kato, которая обнаружила нарушение формирования моторного навыка у трансгенных мышей, ассоциированное с дефицитом миелина, приводящим к снижению амплитуды  $Ca^{2+}$ -всплесков у трансгенных мышей как на раннем, так и на позднем этапе обучения, наряду с низкоамплитудными и более высокочастотными спонтанными кальциевыми осцилляциями по сравнению с мышами дикого типа, а также высокую изменчивость аксональной проводимости в таламокортикальных аксонах с большим разбросом во времени постсинаптических ответов коры (Kato et al., 2020). В работе Vasmeister описаны этапы ремоделирования миелина, ассоциированные с формированием моторного навыка у мышей (Vasmeister et al., 2022). На первом этапе обучения происходит увеличение длины перехватов Ранвье у активированных аксонов за счет ретракции уже существующей миелиновой оболочки, в то время как миелинизация, направленная на устранение дефектов или больших разрывов миелина, активируется после обучения (Vasmeister et al., 2022). По мнению авторов, подобное изменение миелинового рисунка, наряду с изменением распределения ионных каналов, может оказывать существенное влияние на скорость распространения потенциалов действия (Vasmeister et al., 2022). С помощью методов компьютерного моделирования было установлено, что синхронизация нейронов улучшается при добавлении в модель фактора пластичности белого вещества, которая, как предполагается, обеспечивает статистически сопоставимые скорости проведения импульса по аксонам разной длины за счет изменения степени миелинизации (Noori et al., 2020). В работе Pajević предложена математическая модель, описывающая механизм обратной связи, позволяющий глиальным клеткам обеспечивать оптимальное время проведения импульса путем изменения степени миелинизации (Pajević et al., 2023).

На основании вышеизложенных данных можно полагать, что адаптивная миелинизация участвует в синхронизации осцилляторной активности нейронов головного мозга, необходимой для формирования навыка.

### *Роль астроцитов в модуляции нейрональной активности при обучении*

Астроциты относятся к одному из самых распространенных типов глиальных клеток в головном мозге, участвующих в поддержании внеклеточного нейромедиаторного и ионного гомеостаза, обеспечении нейронов необходимыми метаболитами, а также поддержании гематоэнцефалического барьера. Наряду со вспомогательным функционалом, астроциты вовлечены и в процессы обучения и памяти. Астроциты относятся к невозбудимым тканям, их активность проявляется в увеличении внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , которое способствует высвобождению нейроактивных глиотрансмиттеров – глутамата, ГАМК, АТФ, аденозина и D-серина (подробнее в (Araque et al., 2014)). При этом кальциевые осцилляции в астроцитах могут быть опосредованы нейрональной активностью. В исследованиях Zhang отмечается увеличение кальциевых осцилляций в астроцитах соответствующей зоны коры при звуковой стимуляции, ассоциированное с активацией афферентных нейронов (Zhang et al., 2021). При этом важно учитывать, что кальциевые осцилляции, связанные с активацией нейронов, могут проявляться с переменными задержками, что может свидетельствовать о модулирующих влияниях глутамата на частоту, продолжительность и разброс кальциевых событий в астроцитах соответствующей области (Semyanov, 2019). В обзоре Paniccia подробно рассматриваются возможные механизмы влияния астроцитарных кальциевых волн на паттерны нейрональной активности (Paniccia et al., 2022).

В аспекте функционального значения астроцитов в механизмах памяти в литературе обсуждается энергетическое обеспечение активности нейронов и синаптической пластичности, а также участие в формировании долговременной потенциации (ДВП) и депрессии (ДВД).

Механизм энергетического обеспечения активности нейронов описывается как астроцит-нейронный лактатный челнок (АНЛЧ), который особенно активен при нейротрансмиссии (Pellerin, Magistretti, 1994; Schiera et al., 2019; Escalada et al., 2024). Как известно, астроциты обладают высокой гликолитической активностью, в то время как нейроны демонстрируют более интенсивный окислительный метаболизм (Escalada et al., 2024). Поглощение глутамата астроцитами происходит путем натрий-зависимого симпорта, ассоциированного с активацией  $Na^{+}/K^{+}$ -АТФазы. Подробно работа АНЛЧ рассматривается в обзорах Bonvento и Escalada (Bonvento, Bolaños, 2021; Escalada et al., 2024). Согласно модели АНЛЧ, увеличение потребления АТФ стимулирует работу глюкозного транспортера GLUT1, обеспечивая активное поступление глюкозы в астроциты, где она метаболизируется

до лактата (Bonvento, Bolaños, 2021; Escalada et al., 2024). Нейрональная активность стимулирует высвобождение лактата астроцитами, который затем поглощается нейронами, где преобразуется в пируват и используется для синтеза АТФ (Schiera et al., 2019; Escalada et al., 2024). Также отмечается роль лактата в модулирующих влияниях на сигнальные пути, ассоциированные с NMDA-рецептором, экспрессию генов, связанных с пластичностью и транскрипцию мРНК в нейронах, вовлеченных в процесс обучения (Yang et al., 2014; Descalzi et al., 2019; Hirrlinger, Nimmerjahn, 2022). Особый интерес в этой связи представляют данные Tertit, указывающие на активность глюкокортикоидзависимой серин/треониновой протеинкиназы (SGK1), опосредующей поступление глюкозы в астроциты при формировании аверсивной памяти (Tertit et al., 2018), что также указывает на роль астроцитарных глюкокортикоидных рецепторов в регуляции процессов научения (подробнее см. (Gulyaeva, 2023)). В ряде исследований подтверждается гипотеза об активностно-зависимом увеличении поглощения глюкозы астроцитами и, как следствие, увеличении уровня лактата на фоне стимуляции (Prichard et al., 1991; Alberini et al., 2018). При этом активное поглощение глутамата астроцитами служит не только для работы АНЛЧ, но и предотвращает поступление глутамата во внесинаптические области, а также создает условия для его преобразования в глутамин, который затем поставляется нейронам (Schiera et al., 2019). Основной фермент глутамат-глутаминового цикла, глутаминсинтетаза, играет важную роль в процессах синаптогенеза (Son et al., 2019; Schiera et al., 2019). Показано, что ее низкая активность нарушает процесс формирования пространственной памяти у взрослых мышей (Son et al., 2019). Важными в этой связи представляются данные Baltan, согласно которым демиелинизация в CA1-области гиппокампа приводит к увеличению количества астроцитарных отростков, контактирующих с синапсами, сопровождающемуся снижением эффективности глутаматергической передачи в этих синапсах, а также переходом нейронов в «спящее» состояние, что интерпретируется авторами как возможный механизм, обеспечивающий защиту демиелинизированных аксонов и более эффективное восстановление в ходе ремиелинизации (Baltan et al., 2021).

Участие астроцитов в синаптогенезе долгое время подвергалось сомнению. Это было связано с тем, что в созревающем мозге в области гиппокампа синаптогенез начинается до появления в этой области астроцитов (Stagaard Janas et al., 1991 a, b), что приводило к мысли о самодостаточности нейронов в процессе формирования синапсов. Однако исследования группы Barres показали, что в отсутствие астроцитов нейроны действительно способны выживать и осуществлять синаптогенез,

но сформированные синапсы при этом неэффективны (Barres et al., 1988). Позднее было обнаружено, что одним из синаптогенных факторов является холестерол, основная доля которого поставляется нейронам астроцитами в комплексе с аполипопротеином Е (Shan et al., 2021). На сегодняшний день выявлено большое количество астроцитарных синаптогенных факторов, в частности тромбоспондины (TSP), белок высоких эндотелиальных венул (hevin), секреторный кислый белок, богатый цистеином (SPARC), нейротрофические факторы мозга (BDNF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) и  $\gamma$ -протокадгерин, а также считается подтвержденным участие астроцитов в созревании глутаматергических, ГАМК-ергических, холинергических и глицинергических синапсов (Shan et al., 2021). Особый интерес представляют данные об активности астроцитов, детерминированной новым сенсорным опытом. В исследованиях на мышах показано усиление морфогенеза астроцитов в зрительной коре, совпадающее по времени с периодом после открытия глаз и ассоциированное с увеличением количества глутаматергических синапсов в нейронах (Stogsdill et al., 2017; Lawal et al., 2022). При этом монокулярная депривация у взрослых крыс приводит к увеличению объема зрительной коры на контралатеральной стороне открытого глаза, связанному во многом с морфологическими изменениями астроцитов и увеличением количества пресинаптических астроцитарных отростков (Schmidt et al., 2021), что может являться частью адаптивных перестроек, опосредованных сенсорным опытом. Пресинаптические астроцитарные отростки образуют ретикулярные структуры с многочисленными булавовидными узловыми образованиями, активация которых связана с опытом и происходит, видимо, через G-ассоциированные рецепторы, иницирующие поступление кальция, приводящее к фосфорилированию ферментов и перестройке как цитоскелета астроцитов, так и их пресинаптических отростков (Bernardinelli et al., 2014; Arizono et al., 2020; Lawal et al., 2022).

Одним из часто рассматриваемых механизмов участия астроцитов в механизмах памяти является их возможная роль в инициации долговременной потенциации (ДВП), которую наряду с долговременной депрессией (ДВД) принято рассматривать в качестве одного из центральных механизмов, обеспечивающих процессы научения и поддержания долговременной памяти (см., однако, другой взгляд на феномены долговременной потенциации в (Александров, 2005; Sandler, 2008)). В исследованиях группы Adamsky показано улучшение у мышей показателей в тестах на пространственную память и модели контекстного условно-рефлекторного страха на фоне увеличения активности нейронных ансамблей области CA1 гиппокампа,

связанного с активацией Gq-сигнального пути в астроцитах, приводящего к ДВП (Adamsky et al., 2018). Механизм астроцитарной индукции ДВП остается не вполне изученным, однако предполагается ведущая роль активации NMDA-рецепторов при участии глиотрансмиттера D-серина (подробнее см. (Kofuji, Araque, 2021)). В этой связи интересно отметить роль  $\alpha 1$ -адренорецепторов, стимулирующих выделение астроцитами как D-серина, так и АТФ, который, действуя через постсинаптические пуринаргические рецепторы, участвует в астроцитарной модуляции долгосрочной синаптической пластичности (Pankratov, Lalo, 2015). Описана также холинергически индуцируемая ДВП, опосредованная увеличением концентрации кальция в астроцитах и последующим высвобождением ими глутамата, активирующего mGluR (Escalada et al., 2024).

Гораздо меньше сведений приводится относительно индукции астроцитами ДВД. Показано, что интернализация астроцитарных AMPA-рецепторов по МАРК-зависимому механизму приводит к ДВД в синапсах CA3-CA1 и нарушению рабочей (Han et al., 2012) и долгосрочной памяти (Navarrete et al., 2019; Kofuji, Araque, 2021). В работе Cavaccini описывается ДВД кортикостриатальных синапсов прямого пути дорсолатерального стриатума, опосредованная активацией нейрональных аденозиновых рецепторов (AR1) (Cavaccini et al., 2020). Высоко-частотная стимуляция астроцитов соответствующей области мозга приводила к увеличению в них концентрации кальция через активацию mGluR5, рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR) и инозитолтрифосфатных рецепторов (IP3R2) и, как следствие, выделению аденозина (Cavaccini et al., 2020).

В ряде работ освещается роль астроцитов в регуляции ритмической активности нейронов головного мозга. Один из ключевых механизмов, посредством которых астроциты влияют на нейронные осцилляции, заключается в их способности регулировать гомеостаз внеклеточных ионов. Известно, что астроциты участвуют в перераспределении ионов калия посредством каналов Kir4.1 и способны менее чем за 10 секунд буферизовать более 80% калия, высвобождаемого нейронами, восстанавливая тем самым базальный уровень внеклеточного калия и возбудимость нейронов, в значительной степени регулируя их медленную ритмическую активность в диапазоне 3–10 Гц (Sibille et al., 2015; Kjaerby et al., 2017). Также описывают модулирующее влияние кальция на медленноволновую активность. В исследованиях Poskanzer с применением оптической и электрофизиологической техники было показано увеличение уровня кальция в отростках астроцитов, которое совпадало с увеличением концентрации внеклеточного глутамата и предшествовало смене быстроволновой на медленноволновую

мозговую активность (Poskanzer, Yuste, 2016). Аналогичные данные приводятся в работе Durkee, где было показано, что стимуляция эндогенных Gq-или Gi/o-GPCR астроцитов у мышей приводит к увеличению концентрации кальция как в соне, так и в отростках астроцитов, что способствует высвобождению глиотрансмиттеров и сопровождается увеличением медленноволновой активности в дельта-диапазоне в области первичной соматосенсорной коры (Durkee et al., 2019). В совокупности с данными об изолированном снижении мощности медленноволновых нейрональных осцилляций при дисфункции астроцитов (Fellin et al., 2009; Sardinha et al., 2017) это дает основания предполагать модулирующую роль астроцитов в генерации нейронами медленноволновой активности (Oliveira, Araque, 2022).

В то же время в работе Deemyad описывается взаимодействие вставочных нейронов области CA1 гиппокампа с астроцитами, приводящее к высокочастотным нейрональным осцилляциям. Активация хотя бы одного вставочного нейрона приводила к медленному ответу в ассоциированной с ним астроцитарной сети, выражавшемся в медленной деполяризации астроцитов и увеличению в них концентрации кальция и приводившему к групповой активности в дистальных аксонах одного или нескольких интернейронов (Deemyad et al., 2018). При этом устойчивая активность интернейронов регистрировалась в бета- и гамма-диапазоне частот (Deemyad et al., 2018). Полученные в рамках этого исследования результаты согласуются с данными Wojarskaite, согласно которым увеличение астроцитарного кальция предшествует переходу от естественного медленноволнового сна к бодрствованию у мышей (Wojarskaite, 2020).

В исследовании Lines описывается более сложное нейрон-астроцитарное взаимодействие в соматосенсорной коре на фоне периферической сенсорной стимуляции, выражавшееся в снижении стимул-опосредованной активации нейронов в гамма-диапазоне при активации астроцитов, также связанной с сенсорной стимуляцией (Lines et al., 2020; Oliveira, Araque, 2022). Синхронизация кальциевых ответов с осцилляторной динамикой нейронов, видимо, позволяет астроцитам модулировать мощность, частоту и фазовую связь как низко- так и высокочастотных ритмов мозга (Bellot-Saez et al., 2018; Guerra-Gomes et al., 2018). В связи с этим большой интерес представляют данные Péter, согласно которым в соне астроцитов коры головного мозга крыс, находящихся под кетамин-ксилазиновой анестезией, индуцирующей медленноволновой сон, наблюдались колебания кальция в диапазонах дельта- и тета-ритма, связанные по фазе, которые были также синхронизированы с медленноволновой нейрональной активностью (Péter, Héja, 2024). Это сложное

взаимодействие астроцитов и нейронов позволяет осуществлять интегрированную обработку и координацию нейронных сигналов, в конечном итоге формируя сложную пространственно-временную организацию нейронной активности, которая лежит в основе ритмических паттернов, характерных для нормального функционирования мозга.

### ***Роль микроглии в модуляции нейрональной активности при обучении***

Микроглия – резидентные фагоциты ЦНС, которые рассматриваются сейчас не только в качестве иммунокомпетентных клеток, но и как полноценные участники глиально-нейронального взаимодействия, обеспечивающего синаптическую пластичность, необходимую для осуществления когнитивных процессов, таких как обучение и формирование памяти. С использованием модели ретино-коленчатого тракта мыши была показана роль микроглиальных клеток в активностно-опосредованном синаптическом прунинге через активацию специфического для микроглии фагоцитарного сигнального пути, рецептора комплемента 3(CR3)/C3 (Stevens et al., 2007; Stogsdill, Eoglu, 2017), нарушение которого приводило к значительному снижению эффективности синаптических связей (Schaffer et al., 2012). Обсуждается роль микроглии в процессах забывания. В исследованиях Wang показано нарушение забывания сформированных в модели контекстного условно-рефлекторного страха воспоминаний при дефиците или полной блокаде фагоцитоза (Wang et al., 2020).

Динамичное взаимодействие между микроглией и нейронами не ограничивается регуляцией синапсов; микроглия также играет роль в нейрогенезе во взрослом мозге (Pérez-Rodríguez et al., 2021; Smith et al., 2022). Группа Diaz-Aparicio обнаружила снижение активности нейрогенеза в гиппокампе взрослых мышей при хроническом нарушении фагоцитарной активности микроглии, в то время как острая блокада фагоцитарной активности приводила к усилению нейрогенеза (Diaz-Aparicio et al., 2020). В то же время показана большая пролиферативная активность микроглии в нейрогенных участках мозга человека, в частности в области гиппокампа, по сравнению с корой, что также может указывать на необходимость вовлечения иммунных механизмов в процесс нейрогенеза во взрослом мозге, которое реализуется посредством специфического взаимодействия активированных микроглиальных клеток с микроокружением, имеющим значение для поддержания нейрогенной ниши (Smith et al., 2022).

Кроме того, было показано, что фагоцитарный секрет микроглии уменьшает наиболее зрелую субпопуляцию нейробластов, косвенно способствуя дифференцировке астроцитов (Diaz-Aparicio

et al., 2020; Pérez-Rodríguez et al., 2021). Интересно отметить, что микроглиальные клетки используют, видимо, схожий паттерн активности как при их вовлечении в патологические процессы, так и в здоровом регулировании нейрональной пластичности (Streit, 2000; Diaz-Aparicio et al., 2020). Эта уникальная способность плавно переходить от роли иммунных клеток к нейромодуляторной активности подчеркивает критическую важность коммуникации между микроглией и нейронами для поддержания оптимальной функции мозга.

Приведенные выше данные указывают на вклад глиальных клеток как в метаболическую, так и в связанную с ней активностно-опосредованную деятельность нейронов, что может проявляться и на уровне электрофизиологических паттернов нейрональной активности. Это утверждение дает субстрат для анализа глиально-нейрональных системогенетических взаимодействий на фоне патологического, в частности опухолевого, процесса.

### ***Функциональная реорганизация нейрональной активности на фоне опухолевого процесса***

В литературе широко освещена роль глиальных клеток в развитии патологических состояний головного мозга. В ряде работ указывается на ведущую роль глии в процессах эпилептогенеза, нейровоспаления, демиелинизации (Kim et al., 2020; Vezzani et al., 2022; Henning et al., 2023 и др.). Также большая часть опухолей головного мозга имеют глиальное происхождение (Schaff, Mellinghoff, 2023). Однако данные о нейронально-глиальных взаимодействиях, полученные в контексте подобных патологических состояний, представляются ограниченными ввиду отсутствия методов с достаточно высокой разрешающей способностью, позволяющих с высоким уровнем достоверности устанавливать наличие взаимосвязи между активностью нейронов, лежащей в основе реализуемого поведения, и сопутствующей активностью глии. На сегодняшний день существует большое количество различных методов изучения глиальных клеток *in vivo* и *in vitro* (см. подробнее (Hirbec et al., 2020)). Однако они в большей степени ориентированы на выявление границ опухоли, нежели на оценку ее функционального взаимодействия с нейронами. В связи с этим данные, полученные преимущественно с применением неинвазивных техник или инвазивных интраоперационно *in vivo*, позволяющие оценивать нейронально-глиальные взаимодействия у пациентов с глиомой при реализации ими сложных форм поведения, крайне ограничены.

Как известно, клетки глиомы вступают в активное взаимодействие с нейронами, образуя с ними синаптические контакты, при этом нейроны выступают в качестве регуляторов глиоматоза

(Venkatesh et al., 2019). Показана нейрон-опосредованная деполяризация клеток глиомы, способствующая ее пролиферации и инвазии (Venkatesh et al., 2019; Venkataramani et al., 2019).

Активная инвазия глиом в окружающую ткань сопровождается различными электрофизиологическими изменениями в активности нейронов, которые могут служить маркерами динамических процессов, происходящих при развитии опухоли головного мозга. Одним из направлений исследований в этом ключе является изучение изменений связанности клеток головного мозга, отражающих его функциональную реорганизацию на фоне патологического процесса, однако приводимые в литературе данные по этому вопросу отличаются большой вариативностью.

Наибольшее нарушение функциональной связанности, оцениваемое с помощью фМРТ, было обнаружено в глиомах с высокой метаболической активностью и положительно коррелировало со стадией глиомы, а также низкой результативностью при выполнении когнитивных тестов (Stoecklein et al., 2020). Интересные данные были получены группой Esposito при оценке активности сети состояния покоя мозга (DMN). У пациентов с глиомой связность структур, вовлеченных в DMN, была существенно снижена по сравнению со здоровыми испытуемыми, при этом большая реорганизация DMN со смещением в полушарие, контралатеральное опухоли, была характерна для пациентов с медленно растущими опухолями ранней стадии (Esposito et al., 2012). Кроме того, у этих пациентов отмечалось большее увеличение связанности между гиппокампом и переднемедиальной частью задней поясной извилины по сравнению с пациентами с быстро прогрессирующей опухолью, что связывается исследователями с необходимостью более активного вовлечения нейронных ансамблей в реализацию различных гиппокамп-ассоциированных задач (Esposito et al., 2012). В то же время глиомы поздней стадии характеризуются кортико-субкортикальным разобщением (Fekonja et al., 2022) и общей функциональной дезинтеграцией, затрагивающей весь головной мозг (Pasquini et al., 2022). При этом в ряде работ показано большее влияние латерализации опухоли на процесс реорганизации DMN: левополушарные опухоли были ассоциированы с меньшей степенью перестройки вне зависимости от стадии опухолевого процесса (Saviola et al., 2022), что наряду с данными об увеличении связанности DMN в доминирующем левом полушарии вне зависимости от локализации опухоли (Jütten et al., 2020) дает основания полагать, что в основе этих компенсаторных перестроек лежит межполушарная функциональная асимметрия. Также показано, что у пациентов с глиомой низкая результативность когнитивной деятельности была ассоциирована с увеличением связи

между DMN и фронто-париетальной сетью (Jütten et al., 2020).

Помимо функциональной связанности исследуют также и другие нейрофизиологические корреляты развития опухоли и паттерны, свидетельствующие о ее интеграции в общемозговые процессы.

В исследованиях с использованием электрокортикограммы у пациентов с кортикальным расположением опухоли регистрировалось увеличение спектральной мощности дельта-ритма, сочетавшееся со снижением мощности более высокочастотных диапазонов (Boussen et al., 2016). Также показано снижение мощности мю- и бета-ритмов, которые, как считается, отражают постсинаптические потенциалы, ассоциированные с таламокортикальными взаимодействиями (Bandt et al., 2017). Учитывая, что глиомы, как правило, обнаруживаются в области белого вещества, снижение мощности этих ритмов может указывать на разобщение таламуса и коры на фоне развивающегося опухолевого процесса (Bandt et al., 2017). В исследованиях Aabedi оценивали связанные с событиями изменения спектральной мощности в гамма-диапазоне у пациентов с глиомой на фоне воспроизведения речи. Было показано, что инфильтрированная глиомой кора участвует в координированной нейронной активности при речевой продукции (Aabedi et al., 2021). Аналогичные данные описаны в работе Krishna, где ЭКоГ регистрировалась в латеральной префронтальной коре доминирующего полушария у пациентов с глиомой при воспроизведении речи. Была обнаружена релевантная задаче нейронная активность в том числе в области коры, инфильтрированной опухолью, а также в областях коры, которые обычно не задействованы в речевой продукции, что может отражать вызванное опухолью функциональное ремоделирование нейронных взаимодействий (Krishna et al., 2023). Также показана интеграция областей коры, инфильтрированных опухолью, в функционирование широко распространенных когнитивных сетей, обеспечивающих реализацию исполнительных функций мозга, в частности переключение между задачами (Mandal et al., 2024). Полученные данные свидетельствуют о том, что области, пораженные опухолью, демонстрируют паттерны функциональной связности, соответствующие таковым в норме, и активируются при выполнении пациентом релевантной задачи (Mandal et al., 2024).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре приведены данные современных исследований, направленных на уточнение роли глиально-нейронных взаимодействий при формировании нового опыта в норме и на фоне

развития патологического процесса. Обширные сведения о механизмах взаимодействия нейронов с глиальными клетками разных типов при обучении указывают на ключевую роль глии в обеспечении синаптической пластичности, регуляции нейронной активности и формировании памяти. Однако в контексте онкологического процесса в головном мозге эта картина значительно усложняется. Активность атипичных клеток существенно изменяет функциональную архитектуру мозга, но не всегда приводит к утрате реализуемой функции, как показано в ряде исследований (Aabedi et al., 2021; Krishna et al., 2023; Mandal et al., 2024). В то же время молекулярные механизмы этих изменений и их влияние на выполнение сложных поведенческих актов остаются недостаточно изученными. Совокупность данных о реорганизации DMN и изменении связанности между структурами головного мозга в зависимости от локализации, а также о взаимном влиянии между нейронами и опухолевыми клетками позволяет предположить попытку адаптации к совместному сосуществованию здоровых и атипичных клеток (Venerin, 2020) на отрезке времени, ограниченном скоростью роста опухоли, а также, вероятно, возможность влиять на метаболическую активность клеток опухоли через модификацию метаболизма нейронов посредством их специализации.

Несмотря на имеющиеся технические ограничения, исследования в этом направлении могут привести к открытию новых физиологических паттернов и метаболических маркеров, характеризующих участие атипичных клеток как в общемозговых, так и в общеорганизменных процессах. Однако существенным недостатком опубликованных на данную тему исследований является узконаправленное изучение проблематики в рамках реактивной теории, вне концепции интегративного подхода. Вероятно, смена концепции привела бы к качественным изменениям в постановке исследовательских задач и позволила бы углубить полученные знания, сформировав новый вектор развития подходов к профилактике и лечению онкологических заболеваний.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Я.А. Венерина, А.А. Венерин — анализ источников, написание текста; А.Г. Горкин, Ю.И. Александров — дополнение и редактирование текста статьи.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках гранта РФФ № 23-18-00801.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Неприменимо.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров Ю.И.* Системогенез и смерть нейронов. *Нейрохимия*. 2004. 21 (1): 5–14.
- Александров Ю.И.* Научение и память: традиционный и системный подходы. *Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 2005. 55 (6): 842–860.
- Александров Ю.И.* Опасность междисциплинарных исследований и ее преодоление. *Психологическое знание: виды, источники, пути построения: Сборник статей*. 2021. 159–198. [https://doi.org/10.38098/thry\\_21\\_0434\\_008](https://doi.org/10.38098/thry_21_0434_008)
- Анохин П.К.* Проблема центра и периферии. 1935.
- Анохин П.К.* Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973.
- Бастриков О.Ю., Исаева Е.Р., Григоричева Е.А., Цейликман В.Э.* Эффективность психокоррекционных вмешательств в управлении сердечнососудистым риском. *Артериальная гипертензия*. 2022. 28 (3): 235–242. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-3-235-242>
- Бернштейн Н.А.* Очерки о физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966.
- Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Александров Ю.И., Гуляева Н.В.* Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2021. 71 (5): 710–719. <https://doi.org/10.31857/S004446772105004X>
- Ухтомский А. А.* Доминанта. М.: Наука, 1966.
- Aabedi A.A., Lipkin B., Kaur J., Kakaizada S., Valdivia C., Reihl S., Young J.S., Lee A.T., Krishna S., Berger M.S., Chang E.F., Brang D., Hervey-Jumper S.L.* Functional alterations in cortical processing of speech in glioma-infiltrated cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021. 118(46): e2108959118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2108959118>
- Adamsky A., Kol A., Kreisel T., Doron A., Ozeri-Engelhard N., Melcer T., Refaeli R., Horn H., Regev L., Groysman M., London M., Goshen I.* Astrocytic Activation Generates De Novo Neuronal Potentiation and Memory Enhancement. *Cell*. 2018. 174(1): 59–71.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.002>
- Alberini C.M., Cruz E., Descalzi G., Bessières B., Gao V.* Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms. *Glia*. 2018. 66(6): 1244–1262.

- <https://doi.org/10.1002/glia.23250>  
*Alexandrov Y.I., Pletnikov M.V.* Neuronal metabolism in learning and memory: The anticipatory activity perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022. 137: 104664. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104664>
- Araque A., Carmignoto G., Haydon P.G., Oliet S.H., Robitaille R., Volterra A.* Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron.* 2014. 81(4): 728–739. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.007>
- Arizono M., Inavalli V.V.G.K., Panatier A., Pfeiffer T., Angibaud J., Levet F., Ter Veer M.J.T., Stobart J., Bellocchio L., Mikoshiba K., Marsicano G., Weber B., Oliet S.H.R., Nägerl U.V.* Structural basis of astrocytic Ca<sup>2+</sup> signals at tripartite synapses. *Nat Commun.* 2020. 11(1): 1906. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15648-4>
- Bacmeister C.M., Huang R., Osso L.A., Thornton M.A., Conant L., Chavez A.R., Poleg-Polsky A., Hughes E.G.* Motor learning drives dynamic patterns of intermittent myelination on learning-activated axons. *Nat Neurosci.* 2022. 25(10): 1300–1313. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01169-4>
- Baltan S., Jawaid S.S., Chomyk A.M., Kidd G.J., Chen J., Battapady H.D., Chan R., Dutta R., Trapp B.D.* Neuronal hibernation following hippocampal demyelination. *Acta Neuropathol Commun.* 2021. 9(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01130-9>
- Bandt S.K., Roland J.L., Pahwa M., Hacker C.D., Bundy D.T., Breshears J.D., Sharma M., Shimony J.S., Leuthardt E.C.* The impact of high grade glial neoplasms on human cortical electrophysiology. *PLoS One.* 2017. 12(3): e0173448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173448>
- Baraban M., Koudelka S., Lyons D.A.* Ca<sup>2+</sup> activity signatures of myelin sheath formation and growth in vivo. *Nat Neurosci.* 2018 Jan; 21(1): 19–23. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0040-x>
- Barres B.A., Silverstein B.E., Corey D.P., Chun L.L.* Immunological, morphological, and electrophysiological variation among retinal ganglion cells purified by panning. *Neuron.* 1988. 1: 791–803. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(88\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90127-4)
- Barron T., Kim J.H.* Neuronal input triggers Ca<sup>2+</sup> influx through AMPA receptors and voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels in oligodendrocytes. *Glia.* 2019. 67(10): 1922–1932. <https://doi.org/10.1002/glia.23670>
- Bayón-Cordero L., Ochoa-Bueno B.I., Ruiz A., Ozalla M., Matute C., Sánchez-Gómez M.V.* GABA Receptor Agonists Protect From Excitotoxic Damage Induced by AMPA in Oligodendrocytes. *Front Pharmacol.* 2022. 13: 897056. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.897056>
- Bellot-Saez A., Cohen G., van Schaik A., Ooi L.W., Morley J., Buskila Y.* Astrocytic modulation of cortical oscillations. *Sci Rep.* 2018. 8(1): 11565. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30003-w>
- Bengtsson S.L., Nagy Z., Skare S., Forsman L., Forssberg H., Ullén F.* Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 2005. 8(9): 1148–1150. <https://doi.org/10.1038/nn1516>
- Ben-Shaanan T.L., Schiller M., Azulay-Debby H., Korin B., Boshnak N., Koren T., Krot M., Shakya J., Rahat M.A., Hakim F., Rolls A.* Modulation of anti-tumor immunity by the brain's reward system. *Nat Commun.* 2018. 9(1): 2723. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05283-5>
- Bernardinelli Y., Randall J., Janett E., Nikonenko I., König S., Jones E.V., Flores C.E., Murai K.K., Bouchet C.G., Holtmaat A., Muller D.* Activity-dependent structural plasticity of perisynaptic astrocytic domains promotes excitatory synapse stability. *Curr Biol.* 2014. 24(15): 1679–1688. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.06.025>
- Bojarskaite L., Bjørnstad D.M., Pettersen K.H., Cunen C., Hermansen G.H., Åbjørsbråten K.S., Chambers A.R., Sprengel R., Vervaeke K., Tang W., Enger R., Nagelhus E.A.* Astrocytic Ca<sup>2+</sup> signaling is reduced during sleep and is involved in the regulation of slow wave sleep. *Nat Commun.* 2020. 11(1): 3240. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17062-2>
- Bonvento G., Bolaños J.P.* Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity. *Cell Metab.* 2021. 33(8): 1546–1564. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.006>
- Boussen S., Velly L., Benar C., Metellus P., Bruder N., Trébuchon A.* In Vivo Tumor Mapping Using Electrocor-ticography Alterations During Awake Brain Surgery: A Pilot Study. *Brain Topogr.* 2016/ 29(5): 766–782. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0502-6>
- Carlson L.E., Zelinski E., Toivonen K., Flynn M., Qureshi M., Piedalue K.A., Grant R.* Mind-Body Therapies in Cancer: What Is the Latest Evidence? *Curr Oncol Rep.* 2017. 19(10): 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0626-1>
- Carreiras M., Seghier M.L., Baquero S., Estévez A., Lozano A., Devlin J.T., Price C.J.* An anatomical signature for literacy. *Nature.* 2009. 461(7266): 983–986. <https://doi.org/10.1038/nature08461>
- Cavaccini A., Durkee C., Kofuji P., Tonini R., Araque A.* Astrocyte Signaling Gates Long-Term Depression at Corticostriatal Synapses of the Direct Pathway. *J Neurosci.* 2020. 40(30): 5757–5768. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2369-19.2020>
- Chen X., Guo Y., Zhang T., Lin J., Ding X.* Effects of cognitive behavioral therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2024. 21(3): 288–306. <https://doi.org/10.1111/wvn.12705>
- Deemyad T., Lüthi J., Spruston N.* Astrocytes integrate and drive action potential firing in inhibitory subnetworks. *Nat Commun.* 2018. 9(1): 4336. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06338-3>
- Descalzi G., Gao V., Steinman M.Q., Suzuki A., Alberini C.M.* Lactate from astrocytes fuels learning-induced

- mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons. *Commun Biol.* 2019. 2: 247.  
<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0495-2>
- Diaz-Aparicio I., Paris I., Sierra-Torre V., Plaza-Zabala A., Rodríguez-Iglesias N., Márquez-Ropero M., Becari S., Huguet P., Abiega O., Alberdi E., Matute C., Bernales I., Schulz A., Otrokocsi L., Sperlagh B., Happonen K.E., Lemke G., Maletic-Savatic M., Valero J., Sierra A.* Microglia Actively Remodel Adult Hippocampal Neurogenesis through the Phagocytosis Secretome. *J Neurosci.* 2020. 40(7): 1453–1482.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0993-19.2019>
- Dubey M., Pascual-García M., Helmes K., Wever D.D., Hamada M.S., Kushner S.A., Kole M.H.P.* Myelination synchronizes cortical oscillations by consolidating parvalbumin-mediated phasic inhibition. *Elife.* 2022. 11: e73827.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.73827>
- Durkee C.A., Covelo A., Lines J., Kofuji P., Aguilar J., Araque A.* G<sub>i/o</sub> protein-coupled receptors inhibit neurons but activate astrocytes and stimulate gliotransmission. *Glia.* 2019. 67(6): 1076–1093.  
<https://doi.org/10.1002/glia.23589>
- Escalada P., Ezkurdia A., Ramírez M.J., Solas M.* Essential Role of Astrocytes in Learning and Memory. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(3): 1899.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25031899>
- Esposito R., Mattei P.A., Briganti C., Romani G.L., Tartaro A., Caulo M.* Modifications of default-mode network connectivity in patients with cerebral glioma. *PLoS One.* 2012. 7(7): e40231.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040231>
- Evans J.J., Alkaisy M.M., Sykes P.H.* Tumor initiation: a discussion on evidence for a “Load-Trigger” mechanism. *Cell Biochem Biophys.* 2019. 77: 293–308.  
<https://doi.org/10.1007/s12013-019-00888-z>
- Fekonja L.S., Wang Z., Cacciola A., Roine T., Aydogan D.B., Mewes D., Vellmer S., Vajkoczy P., Picht T.* Network analysis shows decreased ipsilesional structural connectivity in glioma patients. *Commun Biol.* 2022. 5(1): 258.  
<https://doi.org/10.1038/s42003-022-03190-6>
- Fellin T., Halassa M.M., Terunuma M., Succol F., Takano H., Frank M., Moss S.J., Haydon P.G.* Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. 106(35): 15037–42.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0906419106>
- Ficarra S., Thomas E., Bianco A., Gentile A., Thaller P., Grassadonio F., Papakonstantinou S., Schulz T., Olsson N., Martin A., Wagner C., Nordström A., Hofmann H.* Impact of exercise interventions on physical fitness in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Breast Cancer.* 2022. 29 (3): 402–418.  
<https://doi.org/10.1007/s12282-022-01347-z>
- García-Silva J., Borrego I.R.S., Navarrete N.N., Peralta-Ramírez M.I., Águila F.J., Caballo V.E.* Efficacy of cognitive-behavioural therapy for lifestyle modification in metabolic syndrome: a randomised controlled trial with a 18-months follow-up. *Psychol Health.* 2024. 39(2): 195–215.  
<https://doi.org/10.1080/08870446.2022.2055023>
- Gibson E.M., Purger D., Mount C.W., Goldstein A.K., Lin G.L., Wood L.S., Inema I., Miller S.E., Bieri G., Zuchero J.B., Barres B.A., Woo P.J., Vogel H., Monje M.* Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science.* 2014. 344(6183): 1252304.  
<https://doi.org/10.1126/science.1252304>
- Guerra-Gomes S., Sousa N., Pinto L., Oliveira J.F.* Functional Roles of Astrocyte Calcium Elevations: From Synapses to Behavior. *Front Cell Neurosci.* 2018. 11: 427.  
<https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00427>
- Gulyaeva N.V.* Glucocorticoids Orchestrate Adult Hippocampal Plasticity: Growth Points and Translational Aspects. *Biochemistry (Mosc).* 2023. 88(5): 565–589.  
<https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>
- Gyllenstein L., Malmfors T.* Myelination of the optic nerve and its dependence on visual function- a quantitative investigation in mice. *J Embryol Exp Morphol.* 1963. 11: 255–66.
- Han J., Kesner P., Metna-Laurent M., Duan T., Xu L., Georges F., Koehl M., Abrous D.N., Mendizabal-Zubiaga J., Grandes P., Liu Q., Bai G., Wang W., Xiong L., Ren W., Marsicano G., Zhang X.* Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell.* 2012. 148(5): 1039–1050.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.037>
- Henning L., Unichenko P., Bedner P., Steinhäuser C., Heneberger C.* Overview Article Astrocytes as Initiators of Epilepsy. *Neurochem Res.* 2023. 48(4): 1091–1099.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-022-03773-z>
- Hirbec H., Déglon N., Foo L.C., Goshen I., Grutzendler J., Hangen E., Kreisel T., Linck N., Muffat J., Regio S., Rion S., Escartin C.* Emerging technologies to study glial cells. *Glia.* 2020. ff10.1002/glia.23780ff. ffa1-02448198f
- Hirrlinger J., Nimmerjahn A.* A perspective on astrocyte regulation of neural circuit function and animal behavior. *Glia.* 2022. 70(8): 1554–1580.  
<https://doi.org/10.1002/glia.24168>
- Israfil I., Ah Yu., Ferry E.* Effect of Cognitive Behavioral Therapy on The Behavior of Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Gaceta Médica de Caracas.* 2023. 131: 478. 10.47307/GMC.2023.131.s3.22.
- Jütten K., Mainz V., Delev D., Gauggel S., Binkofski F., Wiesmann M., Clusmann H., Na C.H.* Asymmetric tumor-related alterations of network-specific intrinsic functional connectivity in glioma patients. *Hum Brain Mapp.* 2020. 41(16): 4549–4561.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.25140>
- Kaller M.S., Lazari A., Blanco-Duque C., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H.* Myelin plasticity and behaviour-connecting the dots. *Curr Opin Neurobiol.* 2017. 47: 86–92.  
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.014>

- Káradóttir R., Attwell D.* Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes. *Neuroscience*. 2007. 145(4): 1426–1438.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.070>
- Kato D., Wake H., Lee P.R., Tachibana Y., Ono R., Sugio S., Tsuji Y., Tanaka Y.H., Tanaka Y.R., Masamizu Y., Hira R., Moorhouse A.J., Tamamaki N., Ikenaka K., Matsukawa N., Fields R.D., Nabekura J., Matsuzaki M.* Motor learning requires myelination to reduce asynchrony and spontaneity in neural activity. *Glia*. 2020. 68(1): 193–210.  
<https://doi.org/10.1002/glia.23713>
- Kato D., Wake H.* Myelin plasticity modulates neural circuitry required for learning and behavior. *Neurosci Res*. 2021. 167: 11–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.12.005>
- Khosravi N., Stoner L., Farajivafa V., Hanson E.D.* Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2019. 81: 92–104.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.08.187>
- Kjaerby C., Rasmussen R., Andersen M., Nedergaard M.* Does Global Astrocytic Calcium Signaling Participate in Awake Brain State Transitions and Neuronal Circuit Function? *Neurochem Res*. 2017. 42(6): 1810–1822.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-017-2195-y>
- Kim Y.S., Choi J., Yoon B.E.* Neuron-Glia Interactions in Neurodevelopmental Disorders. *Cells*. 2020. 9(10): 2176.  
<https://doi.org/10.3390/cells9102176>
- Klassen O., König A., von Haehling S., Bräulke F.* Kardiovaskuläre Fitness in der Onkologie: Bewegung und Sport (Cardiovascular fitness in oncology: Exercise and sport). *Internist (Berl)*. 2020. 61(11): 1140–1150.  
<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00882-1>
- Kofuji P., Araque A.* Astrocytes and Behavior. *Annu Rev Neurosci*. 2021. 44: 49–67.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-101920-112225>
- Krasnow A.M., Ford M.C., Valdivia L.E., Wilson S.W., Attwell D.* Regulation of developing myelin sheath elongation by oligodendrocyte calcium transients in vivo. *Nat Neurosci*. 2018. 21(1): 24–28.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-017-0031-y>
- Krishna S., Choudhury A., Keough M.B., Seo K., Ni L., Kakaizada S., Lee A., Aabedi A., Popova G., Lipkin B., Cao C., Nava Gonzales C., Sudharshan R., Egladyous A., Almeida N., Zhang Y., Molinaro A.M., Venkatesh H.S., Daniel A.G.S., Shamardani K., Hyer J., Chang E.F., Findlay A., Phillips J.J., Nagarajan S., Raleigh D.R., Brang D., Monje M., Hervey-Jumper S.L.* Glioblastoma remodelling of human neural circuits decreases survival. *Nature*. 2023. 617(7961): 599–607.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06036-1>
- Kukley M.* Recent Insights into the Functional Role of AMPA Receptors in the Oligodendrocyte Lineage Cells In Vivo. *Int J Mol Sci*. 2023. 24(4): 4138.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24044138>
- Kurioka T., Mogi S., Tanaka M., Yamashita T.* Activity-Dependent Neurodegeneration and Neuroplasticity of Auditory Neurons Following Conductive Hearing Loss in Adult Mice. *Cell Mol Neurobiol*. 2021. 41(1): 31–42.  
<https://doi.org/10.1007/s10571-020-00829-y>
- Lawal O., Ulloa Severino F.P., Eroglu C.* The role of astrocyte structural plasticity in regulating neural circuit function and behavior. *Glia*. 2022. 70(8): 1467–1483.  
<https://doi.org/10.1002/glia.24191>
- Lines J., Martin E.D., Kofuji P., Aguilar J., Araque A.* Astrocytes modulate sensory-evoked neuronal network activity. *Nat Commun*. 2020. 11(1): 3689.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17536-3>
- Lundgaard I., Luzhynskaya A., Stockley J.H., Wang Z., Evans K.A., Swire M., Volbracht K., Gautier H.O., Franklin R.J., Ffrench-Constant C., Attwell D., Káradóttir R.T.* Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes. *PLoS Biol*. 2013. 11(12): e1001743.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001743>
- Maingret N., Girardeau G., Todorova R., Goutierre M., Zugaro M.* Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci*. 2016. 19(7): 959–64.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4304>
- Makinodan M., Rosen K.M., Ito S., Corfas G.* A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*. 2012. 337(6100): 1357–60.  
<https://doi.org/10.1126/science.1220845>
- Mandal A.S., Wiener C., Assem M., Romero-Garcia R., Coelho P., McDonald A., Woodberry E., Morris R.C., Price S.J., Duncan J., Santarius T., Suckling J., Hart M.G., Erez Y.* Tumour-infiltrated cortex participates in large-scale cognitive circuits. *Cortex*. 2024. 173: 1–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.01.004>
- McKenzie I.A., Ohayon D., Li H., de Faria J.P., Emery B., Tohyama K., Richardson W.D.* Motor skill learning requires active central myelination. *Science*. 2014. 346(6207): 318–322.  
<https://doi.org/10.1126/science.1254960>
- Navarrete M., Cuartero M.I., Palenzuela R., Draffin J.E., Konomi A., Serra I., Colié S., Castaño-Castaño S., Hasan M.T., Nebreda Á.R., Esteban J.A.* Astrocytic p38 $\alpha$  MAPK drives NMDA receptor-dependent long-term depression and modulates long-term memory. *Nat Commun*. 2019. 10(1): 2968.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10830-9>
- Nicholson M., Wood R.J., Gonsalvez D.G., Hannan A.J., Fletcher J.L., Xiao J., Murray S.S.* Remodelling of myelinated axons and oligodendrocyte differentiation is stimulated by environmental enrichment in the young adult brain. *Eur J Neurosci*. 2022 Dec; 56(12): 6099–6114.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.15840>
- Nishiyama A., Shimizu T., Sherafat A., Richardson W.D.* Life-long oligodendrocyte development and plasticity. *Semin Cell Dev Biol*. 2021. 116: 25–37.

- <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2021.02.004>  
*Noori R., Park D., Griffiths J.D., Bells S., Frankland P.W., Mabbott D., Lefebvre J.* Activity-dependent myelination: A glial mechanism of oscillatory self-organization in large-scale brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020. 117(24): 13227–13237.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1916646117>
- Oliveira J.F., Araque A.* Astrocyte regulation of neural circuit activity and network states. *Glia.* 2022. 70(8): 1455–1466.  
<https://doi.org/10.1002/glia.24178>
- Pajevic S., Plenz D., Basser P.J., Fields R.D.* Oligodendrocyte-mediated myelin plasticity and its role in neural synchronization. *Elife.* 2023. 12: e81982.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.81982>
- Pankratov Y., Lalo U.* Role for astroglial  $\alpha 1$ -adrenoreceptors in gliotransmission and control of synaptic plasticity in the neocortex. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 230.  
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00230>
- Paniccia J.E., Otis J.M., Scofield M.D.* Looking to the stars for answers: Strategies for determining how astrocytes influence neuronal activity. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022. 20: 4146–4156.  
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.07.052>
- Pasquini L., Jenabi M., Yildirim O., Silveira P., Peck K.K., Holodny A.I.* Brain Functional Connectivity in Low- and High-Grade Gliomas: Differences in Network Dynamics Associated with Tumor Grade and Location. *Cancers (Basel).* 2022. 14(14): 3327.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14143327>
- Pellerin L., Magistretti P.J.* Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994. 91(22): 10625–9.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625>
- Pérez-Rodríguez D.R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M.* The Participation of Microglia in Neurogenesis: A Review. *Brain Sci.* 2021. 11(5): 658.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci11050658>
- Péter M., Héja L.* High-Frequency Imaging Reveals Synchronised Delta- and Theta-Band  $Ca^{2+}$  Oscillations in the Astrocytic Soma In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(16): 8911.  
<https://doi.org/10.3390/ijms25168911>
- Poort H., Peters M.E.W.J., van der Graaf W.T.A., Nieuwkerk P.T., van de Wouw A.J., Nijhuis-van der Sanden M.W.G., Bleijenberg G., Verhagen C.A.H.H.V.M., Knoop H.* Cognitive behavioral therapy or graded exercise therapy compared with usual care for severe fatigue in patients with advanced cancer during treatment: a randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2020. 31(1): 115–122.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.09.002>
- Prichard J., Rothman D., Novotny E., Petroff O., Kuwabara T., Avison M., Howseman A., Hanstock C., Shulman R.* Lactate rise detected by  $^1H$  NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991. 88(13): 5829–5831.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5829>
- Poskanzer K.E., Yuste R.* Astrocytes regulate cortical state switching in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. 113(19): E2675–84.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1520759113>
- Rodríguez-Cañamero S., Cobo-Cuenca A.I., Carmona-Torres J.M., Pozuelo-Carrascosa D.P., Santacruz-Salas E., Rabanales-Sotos J.A., Cuesta-Mateos T., Laredo-Aguilera J.A.* Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2022. 11(19): 3714–3727.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.4746>
- Sandler U., Tsitlovsky L.* Neural cell behavior and fuzzy logic. New York: Springer. 2008.
- Santello M., Toni N., Volterra A.* Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nat Neurosci.* 2019. 22(2): 154–166.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0325-8>
- Sardinha V.M., Guerra-Gomes S., Caetano I., Tavares G., Martins M., Reis J.S., Correia J.S., Teixeira-Castro A., Pinto L., Sousa N., Oliveira J.F.* Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia.* 2017. 65(12): 1944–1960.  
<https://doi.org/10.1002/glia.23205>
- Saviola F., Zigiotta L., Novello L., Zacà D., Annicchiarico L., Corsini F., Rozzanigo U., Papagno C., Jovicich J., Sarubbo S.* The role of the default mode network in longitudinal functional brain reorganization of brain gliomas. *Brain Struct Funct.* 2022. 227(9): 2923–2937.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-022-02490-1>
- Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R., Ransohoff R.M., Greenberg M.E., Barres B.A., Stevens B.* Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012. 74(4): 691–705.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.026>
- Schaff L.R., Mellinghoff I.K.* Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA.* 2023. 329(7): 574–587.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.0023>
- Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I.* Cell-to-Cell Communication in Learning and Memory: From Neuro- and Glio-Transmission to Information Exchange Mediated by Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci.* 2019. 21(1): 266.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21010266>
- Schmidt S., Gull S., Herrmann K.H., Boehme M., Irintchev A., Urbach A., Reichenbach J.R., Klingner C.M., Gaser C., Witte O.W.* Experience-dependent structural plasticity in the adult brain: How the learning brain grows. *Neuroimage.* 2021. 225: 117502.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117502>
- Scholz J., Klein M.C., Behrens T.E., Johansen-Berg H.* Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci.* 2009. 12(11): 1370–1371.  
<https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Semyanov A.* Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network. *Cell Calcium.* 2019. 78: 15–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.12.007>

- Shan L., Zhang T., Fan K., Cai W., Liu H.* Astrocyte-Neuron Signaling in Synaptogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021. 9: 680301.  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.680301>
- Sibille J., Dao Duc K., Holcman D., Rouach N.* The neuroglial potassium cycle during neurotransmission: role of Kir4.1 channels. *PLoS Comput Biol.* 2015. 11(3): e1004137.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004137>
- Smith A.M., Park T.I., Aalderink M., Oldfield R.L., Bergin P.S., Mee E.W., Faull R.L.M., Dragunow M.* Distinct characteristics of microglia from neurogenic and non-neurogenic regions of the human brain in patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2022. 16: 1047928.  
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1047928>
- Son H., Kim S., Jung D.H., Baek J.H., Lee D.H., Roh G.S., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S., Lee D.K., Kim H.J.* Insufficient glutamine synthetase activity during synaptogenesis causes spatial memory impairment in adult mice. *Sci Rep.* 2019. 9(1): 252.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36619-2>
- Stagaard Janas M., Nowakowski R.S., Terkelsen O.B., Mollgard K.* Glial cell differentiation in neuron-free and neuron-rich regions. I. Selective appearance of S-100 protein in radial glial cells of the hippocampal fimbria in human fetuses. *Anat. Embryol. (Berl.).* 1991b. 184: 549–558.  
<https://doi.org/10.1007/BF00942577>
- Steadman P.E., Xia F., Ahmed M., Mocle A.J., Penning A.R.A., Geraghty A.C., Steenland H.W., Monje M., Josselyn S.A., Frankland P.W.* Disruption of Oligodendrogenesis Impairs Memory Consolidation in Adult Mice. *Neuron.* 2020. 105(1): 150–164.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.013>
- Stevens B., Allen N.J., Vazquez L.E., Howell G.R., Christopherson K.S., Nouri N., Micheva K.D., Mehalow A.K., Huberman A.D., Stafford B., Sher A., Litke A.M., Lambiris J.D., Smith S.J., John S.W., Barres B.A.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007. 131(6): 1164–1178.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.036>
- Stoecklein V.M., Stoecklein S., Galiè F., Ren J., Schmutz M., Unterrainer M., Albert N.L., Kreth F.W., Thon N., Liebig T., Ertl-Wagner B., Tonn J.C., Liu H.* Resting-state fMRI detects alterations in whole brain connectivity related to tumor biology in glioma patients. *Neuro Oncol.* 2020. 22(9): 1388–1398.  
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa044>
- Stogsdill J.A., Ramirez J., Liu D., Kim Y.H., Baldwin K.T., Enustun E., Ejikeme T., Ji R.R., Eroglu C.* Astrocytic neuroligins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis. *Nature.* 2017. 551(7679): 192–197.  
<https://doi.org/10.1038/nature24638>
- Stogsdill J.A., Eroglu C.* The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2017. 42: 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.09.016>
- Stout N.L., Baima J., Swisher A.K., Winters-Stone K.M., Welsh J.* A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005–2017). *PM R.* 2017. 9(9S2): S347–S384.  
<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.07.074>
- Streit W.J.* Microglial response to brain injury: a brief synopsis. *Toxicol Pathol.* 2000. 28(1): 28–30.  
<https://doi.org/10.1177/019262330002800104>
- Sun W., Liu Z., Jiang X., Chen M.B., Dong H., Liu J., Südhof T.C., Quake S.R.* Spatial transcriptomics reveal neuron-astrocyte synergy in long-term memory. *Nature.* 2024. 627(8003): 374–381.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-07011-6>
- Swire M., Kotelevtsev Y., Webb D.J., Lyons D.A., Ffrench-Constant C.* Endothelin signalling mediates experience-dependent myelination in the CNS. *Elife.* 2019. 8: e49493.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.49493>
- Tauber H., Waehnel T.V., Neuhoff V.* Myelination in rabbit optic nerves is accelerated by artificial eye opening. *Neurosci Lett.* 1980. 16(3): 235–238.  
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90003-8)
- Tertil M., Skupio U., Barut J., Dubovyk V., Wawrzczak-Bargiela A., Soltys Z., Golda S., Kudla L., Wiktorowska L., Szklarczyk K., Korostynski M., Przewlocki R., Slezak M.* Glucocorticoid receptor signaling in astrocytes is required for aversive memory formation. *Transl Psychiatry.* 2018 Nov 28; 8(1): 255.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0300-x>
- Venerin A.A., Venerina Y.A., Alexandrov Y.I.* Cell functioning in norm and pathology in terms of the activity paradigm: Oncogenesis. *Med Hypotheses.* 2020. 144: 110240.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110240>
- Venkataramani V., Tanev D.I., Strahle C., Studier-Fischer A., Fankhauser L., Kessler T., Körber C., Kardorff M., Ratliff M., Xie R., Horstmann H., Messer M., Paik S.P., Knabbe J., Sahn F., Kurz F.T., Acikgöz A.A., Herrmannsdörfer F., Agarwal A., Bergles D.E., Chalmers A., Miletic H., Turcan S., Mawrin C., Hänggi D., Liu H.K., Wick W., Winkler F., Kuner T.* Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature.* 2019. 573(7775): 532–538.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1564-x>
- Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C., Silverbush D., Gillespie S.M., Arzt M., Monje M.* Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature.* 2019. 573(7775): 539–545.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1563-y>
- Vezzani A., Ravizza T., Bedner P., Aronica E., Steinhäuser C., Boison D.* Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2022. 18(12): 707–722.  
<https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5>
- Wake H., Lee P.R., Fields R.D.* Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science.* 2011. 333(6049): 1647–51.  
<https://doi.org/10.1126/science.1206998>
- Wake H., Ortiz F.C., Woo D.H., Lee P.R., Angulo M.C., Fields R.D.* Nonsynaptic junctions on myelinating glia promote preferential myelination of electrically

- active axons. *Nature Communications*. 2015. 6: 7844.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms8844>
- Wang C., Yue H., Hu Z., Shen Y., Ma J., Li J., Wang X.D., Wang L., Sun B., Shi P., Wang L., Gu Y. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination. *Science*. 2020. 367(6478): 688–694.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz2288>
- Xiao L., Ohayon D., McKenzie I.A., Sinclair-Wilson A., Wright J.L., Fudge A.D., Emery B., Li H., Richardson W.D. Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nat Neurosci*. 2016. 19(9): 1210–1217.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4351>
- Yang J., Ruchti E., Petit J.M., Jourdain P., Grenningloh G., Allaman I., Magistretti P.J. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111(33): 12228–33.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1322912111>
- Zhang K., Förster R., He W., Liao X., Li J., Yang C., Qin H., Wang M., Ding R., Li R., Jian T., Wang Y., Zhang J., Yang Z., Jin W., Zhang Y., Qin S., Lu Y., Chen T., Stobart J., Weber B., Adelsberger H., Konnerth A., Chen X. Fear learning induces  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor-mediated astrocytic responsiveness that is required for memory persistence. *Nat Neurosci*. 2021. 24(12): 1686–1698.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00949-8>
- Zonouzi M., Scafidi J., Li P., McEllin B., Edwards J., Dupree J.L., Harvey L., Sun D., Hübner C.A., Cull-Candy S.G., Farrant M., Gallo V. GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nat Neurosci*. 2015. 18(5): 674–682.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3990>

## NEURONAL-GLIAL INTERACTIONS IN LEARNING AND BEHAVIOR UNDER NORMAL CONDITIONS AND DURING ONCOGENESIS

Y. A. Venerina<sup>a, #</sup>, A. A. Venerin<sup>a</sup>, A. G. Gorkin<sup>b</sup>, Yu. I. Alexandrov<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Sechenov University, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: y.a.venerina@yandex.ru*

The review examines modern studies of glial-neuronal interactions in the formation of new experiences under normal conditions and in the development of pathology in the brain, in particular, tumor growth. According to modern concepts, glial cells play a key role in synaptic plasticity, regulation of neural activity and memory formation. In the oncological process in the brain, the activity of atypical cells affects the interaction of neurons and glia, changing the functional architecture of the brain, which is not always accompanied by loss of function associated with the area of tumor localization. The analyzed data suggest the presence of mutual adaptation of healthy and atypical cells to co-existence, as well as the possibility of changing the metabolism of tumor cells by specializing neurons.

*Keywords:* neuronal-glial interactions, glial cells, neuronal activity, learning, memory, glioma