

КОЛОКАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В ГИППОКАМПЕ И АФФЕРЕНТНЫХ СИСТЕМАХ: ВОЗМОЖНАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ

Обзор

© 2025 В.Ф. Кичигина

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290 Пущино, Московская обл., Россия; электронная почта: vkitchigina@gmail.com

Поступила в редакцию 30.10.2024

После доработки 05.12.2024

Принята к публикации 08.12.2024

В нейрофизиологии трансмиссивный фенотип считается признаком нейронной идентичности. С конца прошлого века стало известно, что нервная клетка может использовать для связи с другими нейронами несколько разных молекул. Это могут быть «классические» трансмиссивы: глутамат или гамма-аминомасляная кислота (либо ацетилхолин, серотонин, норадреналин), а также вторичные мессенджеры, в основном нейропептиды, выделяющиеся из тех же самых нейронов. Если классические нейромедиаторы совместно высвобождаются из одной и той же нервной клетки, говорят о котрансмиссии или корелизинге (выделении из одних и тех же везикул). В данной обзорной статье используется термин «котрансмиссия» в широком смысле, обозначая нейроны, которые высвобождают более одного классического медиатора. Поскольку трансмиссивы часто являются промежуточными продуктами метаболизма и обнаруживаются во многих клетках, классификация нейронов в настоящее время основана на белках-переносчиках (транспортерах), «упаковывающих» синтезируемые в цитоплазме нейромедиаторы в везикулы. Вопрос о колокализации основных нейротрансмиссивов у млекопитающих ограничивается здесь нейронами гиппокампа и тех структур, которые посылают к нему свои пути. В обзоре рассматриваются проблемы, затрагивающие механизмы мультитрансмиссивного сигналинга, а также вероятной функциональной роли колокализации медиаторов в работе гиппокампа. Предполагается, что коэкспрессия разных медиаторных фенотипов участвует в поддержании баланса возбуждения и торможения в разных регионах гиппокампа; способствует быстрому выбору способов обработки информации, индукции долговременной потенциации, поддержанию пространственного кодирования клетками места, а также обеспечению гибкости обучения и формированию рабочей памяти. Однако функциональная роль колокализации медиаторов, а также механизмов выделения «двойных» трансмиссивов окончательно не выяснены. Решение данных проблем продвинет некоторые направления фундаментальной нейронауки и поможет в терапии тех заболеваний, где обнаруживается нарушение баланса возбуждения и торможения, например эпилепсии, болезни Альцгеймера и многих других.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, зубчатая извилина, афферентные структуры, пирамидные нейроны, гранулярные клетки, интернейроны, трансмиссивы, глутамат, ГАМК, транспортеры, тетаритм, механизмы, функциональная роль, судорожная патология.

DOI: 10.31857/S0320972525010059 EDN: CPVAUL

ВВЕДЕНИЕ

Нейромедиаторный фенотип издавна рассматривается как признак нейронной идентичности. Классическая точка зрения, сформулированная как «принцип Дейла» [1], заключалась в том, что каждый нейрон выделяет только один трансмиссив. Однако сейчас стали известны мно-

гие классы нейронов, которые синтезируют множественные передатчики. К ним относятся клетки, выделяющие несколько быстродействующих нейротрансмиссивов, передающих сигналы через ионотропные рецепторы (например, глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) или ГАМК и ацетилхолин), либо один быстродействующий нейротрансмиссив и вторую небольшую моле-

кулу, которая передает сигналы через рецепторы, связанные с G-белком (например, ГАМК и дофамин), либо классический низкомолекулярный передатчик и нейропептид (например, ГАМК и соматостатин) [2–4]. Среди нейропептидов, колокализирующихся с классическими медиаторами, известны также энкефалин, холецистокинин (ССК), нейропептид Y, нейротензин и др.

Если два нейротрансмиттера высвобождаются из одного и того же нейрона, говорят о котрансмиссии; при этом имеется в виду, что два передатчика высвобождаются из разных везикул в разных местах и/или в разное время. Дополнительный термин «одновременное высвобождение» (корелизинг) подразумевает одновременный выход двух медиаторов из одних и тех же везикул. Для того чтобы произошло одновременное высвобождение, необходимо, чтобы два «классических» передатчика из нескольких известных (глутамат, ГАМК, дофамин, ацетилхолин, серотонин, норадреналин) хранились внутри одного и того же синаптического пузырька в легко высвобождаемом пуле. При отсутствии одновременно высвобождения из одних и тех же пузырьков совместная передача может включать синхронное высвобождение двух разных наборов везикул, содержащих разные нейротрансмиттеры (см. обзор Trudeau и Mestikawy [5] и рис. 1).

В настоящем обзоре мы будем использовать термин «котрансмиссия» в широком смысле, обозначая нейроны, которые могут высвобождать более одного классического медиатора. Такое высвобождение часто происходит из одних и тех же синаптических окончаний, но может также осуществляться из разных варикозных расширений, образуемых данным нейроном.

Глутамат и ГАМК являются классическими быстродействующими нейротрансмиттерами, используемыми нервной системой на протяжении большей части филогенеза. Известно, что в мозге млекопитающих, воздействуя на различные наборы ионотропных рецепторов, эти транскмиттеры обычно оказывают противоположные эффекты на нейрон-мишень, при этом глутамат возбуждает, а ГАМК ингибирует постсинаптический нейрон. Поскольку классические медиаторы представляют собой небольшие молекулы, они часто являются промежуточными продуктами метаболизма

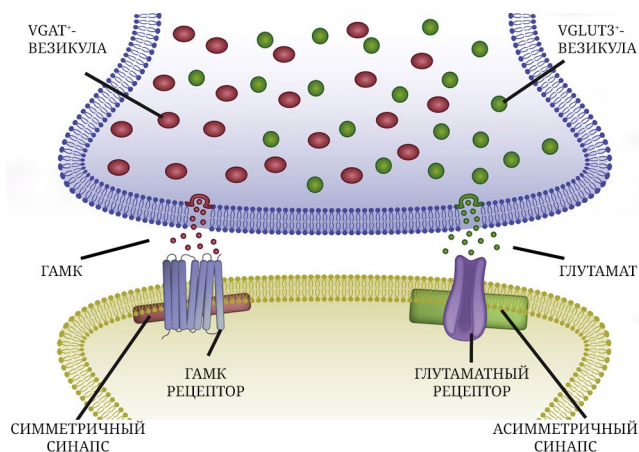


Рис. 1. Схема синаптической архитектуры «двойных» (VGLUT3⁺ и VGAT⁺) нейронов, выделяющих глутамат и ГАМК из отдельных синаптических пузырьков в независимых асимметричных или симметричных синапсах. Адаптировано из [79], с разрешения Elsevier (лицензия № 5922371097009 от 05 декабря 2024 г.). ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; VGLUT3⁺-везикулы – положительные везикулярные транспортеры глутамата; VGAT⁺-везикулы – положительные везикулярные транспортеры ГАМК

и, таким образом, обнаруживаются во многих клетках. Исходя из этого, классификация нейронов основана главным образом на белках-переносчиках (транспортерах), «упаковывающих» синтезируемые в цитоплазме нейротрансмиттеры в везикулы, из которых они позже высвобождаются в синаптическую щель [6]. Транспортеры медиаторов поддерживают их внеклеточную концентрацию вблизи синапса, чтобы контролировать активность соответствующих рецепторов.

Глутаматергические клетки (использующие глутамат в качестве медиатора) являются одним из самых распространенных типов нейронов не только в гиппокампе, но и в мозге в целом. Транспортеры везикулярного глутамата (VGLUT) экспрессируются на мембранах синаптических пузырьков и считаются характерными только для нейронов. Существует три изоформы VGLUT (VGLUT1, VGLUT2 и VGLUT3) без существенных их различий в захвате глутамата при тестировании в экспериментах *in vitro* [7, 8]. В то время как две первые изоформы транспортера обычно не колокализируются с другими основными транскмиттерами, VGLUT3 проявляет совместную локализацию

Принятые сокращения: ВТО – вентральная тегментальная область; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; интернейроны – ГАМКергические нейроны гиппокампа; МСДБ – комплекс медиального септального ядра и ядра диагонального пучка Брока; МЯШ – медианное ядро шва; СУМ – супраамиллярное ядро (часть гипоталамуса); СУМЛ – нейроны латеральной части СУМ; ССК – холецистокинин; ССК⁺-интернейроны – холецистокинин-положительные ГАМКергические нейроны; ChAT – холинацетилтрансфераза (фермент, участвующий в синтезе ацетилхолина); GAD – глутаматдекарбоксилаза (фермент, участвующий в синтезе ГАМК); SERT – транспортеры серотонина; VGAT – везикулярные транспортеры ГАМК; VGAT⁺-везикулы – VGAT-положительные везикулы; VGLUT – везикулярные транспортеры глутамата; VGLUT3⁺-везикулы – VGLUT3-положительные везикулы.

с другими медиаторами, такими как ГАМК, серотонин, дофамин или ацетилхолин [9]. Как свидетельствуют недавние данные, нейроны, которые вместе с глутаматом выделяют ГАМК, экспрессируют либо VGLUT2, либо VGLUT3, но не VGLUT1 [10].

Другой «классический» медиатор в гиппокампе представлен тормозной ГАМК. Канонически ГАМК синтезируется из внутриклеточного глутамата с помощью одной из двух разновидностей фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD65 или GAD67), что требует накопления двух противоположных классических нейротрансмиттеров в цитоплазме большинства тормозных интернейронов в ЦНС. В ГАМКергических клетках обычно отсутствуют VGLUT; исключением являются холицистокинин-экспрессирующие интернейроны [11]. Транспортёрами для ГАМК, а значит, и маркерами ГАМКергических клеток, являются везикулярные ГАМК-транспортёры (VGAT). Они представлены четырьмя основными типами: VGAT1, VGAT2, VGAT3 и VGAT4. Основными транспортёрами ГАМК в головном мозге являются VGAT1 и VGAT3; они экспрессируются как нейронами, так и некоторыми астроцитами [12].

В данном обзоре рассматривается вопрос о колокализации у млекопитающих основных медиаторов как в нейронах гиппокампа, так и в нейронах структур, посылающих к нему свои пути и имеющих мишени в виде различных субклеточных компартментов нейронов гиппокампа и зубчатой извилины. Определенное внимание здесь также уделяется вопросам о механизмах выделения и возможной функциональной роли такой колокализации в норме и при патологии.

КОЛОКАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В КЛЕТКАХ И АФФЕРЕНТНЫХ ПУТЯХ ГИППОКАМПА КАК ИНСТРУМЕНТ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МОЗГА

Известно, что гиппокамп богат как локально продуцируемым глутаматом, так и VGLUT3-положительными (VGLUT3⁺) афферентами [13, 14]. При этом VGLUT3⁺-синапсы, образуемые афферентными волокнами, образуются как на телах пирамидных клеток, так и на их дендритах [13, 15–17].

Колокализация глутамата и ГАМК в нейронах гиппокампа. Известно, что GAD-положительные (т.е. ГАМКергические) нейроны гиппокампа (интернейроны) также экспрессируют VGLUT3; это свидетельствует о том, что они могут высвобождать глутамат [13, 15–18]. В работе Stensrud et al. [13], проведенной на уровне электронной микроскопии при использовании иммунозолд-окрашивания, было обнаружено, что у мышей и крыс в гиппокампе окончания ГАМК-

ергических волокон содержат маркеры как VGAT, так и VGLUT3. Иммуноизоляция синаптических пузырьков подтвердила эти данные и показала везикулярную колокализацию VGLUT3 и VGAT.

В этой, а также в других работах выявлено, что VGLUT3 часто обнаруживается в симметричных (т.е. тормозных) нервных окончаниях [11, 13, 17, 18]; это подтверждает, что тормозные интернейроны, кроме ГАМК, выделяют также глутамат. Так, известный тип интернейронов, корзинчатые клетки, экспрессирующие, кроме ГАМК, нейропептид холецистокинин, содержат VGLUT3 в своих синаптических окончаниях [11, 18]; их обозначают как CCK⁺VGLUT3⁺-клетки [18]. Такие интернейроны обнаружены в полях CA1 и CA3 гиппокампа, а также в зубчатой извилине гиппокампальной формации (см. ниже). Чаще всего тормозные интернейроны, выделяющие глутамат, располагаются в stratum radiatum областей CA1 и CA3, реже они находятся в пирамидном слое и слоях oriens, lacunosum-moleculare и lucidum. В зубчатой извилине такие интернейроны локализуются в субгранулярной зоне, а также в хилусе [11, 13, 19]. По своим мишеням VGLUT3-положительные тормозные нейроны гиппокампа довольно гетерогенны [20]; воздействуя главным образом на пирамидные клетки гиппокампа, они также иннервируют некоторые интернейроны и основные клетки зубчатой извилины [11, 13, 20, 21] (рис. 2; табл. 1). Эффекты этих интернейронов преимущественно тормозные; однако в определенных условиях возбуждающее глутаматергическое действие может доминировать над тормозным, при этом оно осуществляется через ионотропные рецепторы [13, 20].

Кроме ГАМК, в гиппокампе присутствует еще один тормозный медиатор, глицин. Хотя глицин является тормозным нейротрансмиттером в ЦНС млекопитающих, он также может играть ключевую роль в возбуждающей нейротрансмиссии в качестве коагониста глутамата при действии на NMDA-рецепторы [22]. В недавней работе на мышах [23] изучалось опосредованное транспортёром взаимодействие между глицином и глутаматом и определялось сосуществование в гиппокампальных нервных терминалях транспортёров глицина и глутамата. В качестве экспериментальной модели использовались очищенные нервные терминали (синапсомы), проанализированные на ультраструктурном уровне. Обнаружено: (1) экзогенный глицин стимулировал высвобождение [3H]D-аспартата, частично за счет активации транспортёра VGLUT1 и частично через VGLUT2; (2) D-аспартат стимулировал высвобождение [3H]-глицина посредством процесса, чувствительного к блокаторам транспортёра глутамата (см. работу Cortese et al. [23]).

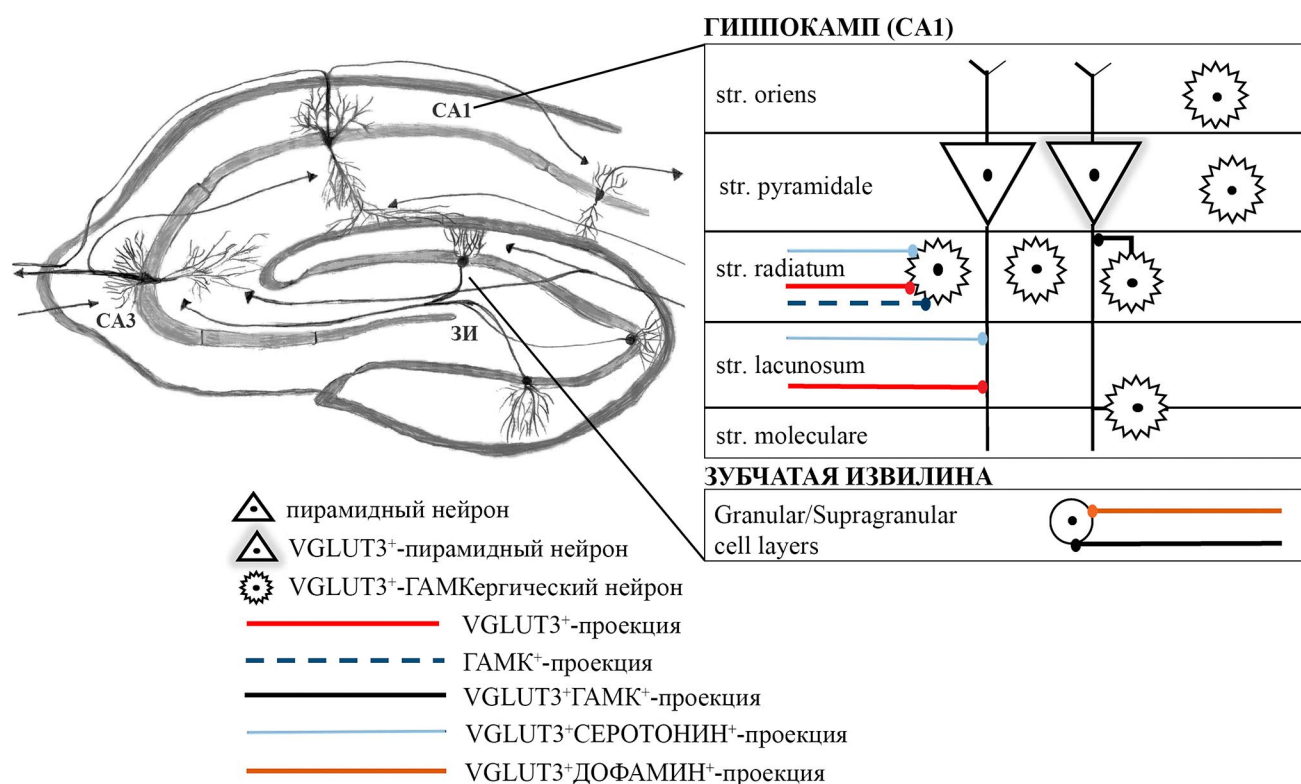


Рис. 2. Схематическое представление нейронов и аксонов в области CA1 гиппокампа и дорзальной зубчатой извилины, выявляющих колокализацию нейротрансмиттеров. Локальные ГАМКергические холинергические интернейроны экспрессируют, кроме ГАМК, также VGLUT3; эти нейроны наиболее многочисленны в stratum radiatum и посылают аксоны к пирамидным клеткам. VGLUT3⁺-афференты, выявленные с помощью *in situ* гибридизации и иммуногистохимических экспериментов, в основном локализованы в stratum radiatum и stratum lacunosum и часто, но не исключительно, коэкспрессируют серотонинергические маркеры. От медианного ядра шва (МЯШ) к гиппокампу идут VGLUT3⁺серотонин⁺-афференты, а от вентральной теменной области (ВТО) – VGLUT3⁺дофамин⁺-проекции. Обозначения: CA1, CA3 – поля гиппокампа; ЗИ – зубчатая извилина; str. moleculare, str. lacunosum, str. radiatum, str. pyramidale, str. oriens – клеточные слои в поле CA1 гиппокампа; granular и supra-granular cell layers – клеточные слои зубчатой извилины. Пояснения в тексте. Рисунок создан на основе анализа работ [11, 13, 21, 48, 62, 70, 76, 78, 79] и использует шаблоны Servier Medical Art (Servier), provided by Creative Commons Attribution 3.0 unported license

Колокализация нейротрансмиттеров в афферентных системах гиппокампа. Зубчатая извилина (*dentate gyrus*). Зубчатую извилину часто относят к гиппокампу, однако это особая, тесно связанная с гиппокампом структура, посылающая к нему афферентные волокна и составляющая вместе с ним гиппокампальную формацию. Основными элементами зубчатой извилины являются глутаматергические гранулярные нейроны, проецирующиеся посредством своих аксонов (мшистых волокон) на пирамидные клетки и интернейроны поля CA3. Гранулярные нейроны «рождаются» в течение всей жизни животных и человека, что демонстрирует способность зубчатой извилины к нейрогенезу (см. обзор Кичигиной и др. [24]).

В конце прошлого и начале этого века в зубчатой извилине развивающихся крыс (до конца третьей недели) в гранулярных нейронах и/или в образуемых мшистыми волокнами «гигантских синапсах» была обнаружена колокализация глута-

мата и ГАМК [25–29]. Это же было обнаружено в некоторых работах на материале, взятом из нормальных взрослых животных и людей [30–32]. Обнаружен также высокий уровень экспрессии мРНК везикулярного транспортера ГАМК (VGAT) в гранулярных клетках зубчатой извилины у развивающихся [26, 31, 33] и взрослых крыс [32]. Однако в некоторых работах белок-транспортер в мшистых волокнах не обнаруживался [34, 35]. Этот факт и то, что отдельные нейроны, содержащие ГАМК, не содержат VGAT [34], свидетельствовали о существовании еще не идентифицированного транспортера ГАМК [33]. Было также продемонстрировано, что для полной экспрессии ГАМКергического фенотипа в гранулярных клетках требуется приток кальция, вызванный активацией глутаматного рецептора и нейротрофина, а также синтез белка [33].

Интересные результаты в аспекте колокализации глутамата и ГАМК в гиппокампальной системе были получены Galván и Gutiérrez [36].

Таблица 1. Суммарные данные о колокализации нейротрансмиттеров в гиппокампе и афферентных структурах

Трансмиттеры	Гиппокамп	ЗИ	СУМ	ВТО
Глутамат + ГАМК	ГАМКергические интернейроны, кроме VGAT, также экспрессируют VGLUT3 [13, 15–18]	у развивающихся крыс в гранулярных нейронах присутствуют глутамат и ГАМК [25–29]; у взрослых особей это выявляется после судорожных приступов [26, 27, 40–42]	нейроны латеральной части (СУМЛ) демонстрируют маркеры двойного фенотипа: VGLUT2, VGAT и GAD65 [77–79]	около 20% нейронов экспрессируют GAD, VGAT и VGLUT2 [79]
Глутамат + серотонин	мЯШ	серотонин-содержащие клетки выявляют VGLUT3 [63–68]; около 50% таких клеток экспрессируют мРНК VGLUT3 [65, 71, 72]		
Глутамат + дофамин	ВТО	относительно высокое количество дофаминергических нейронов содержит мРНК VGLUT2 [97, 98]		
Глутамат + норадреналин	голубое пятно	часть норадреналин-содержащих нейронов демонстрирует экспрессию VGLUT2 [102, 103]		
ГАМК + ацетилхолин	МСДБ и БМ	мРНК GAD67 и мРНК ChAT выявлены в 24% нейронов МСДБ [51] и в 25% клеток БМ [53–55]		
Ацетилхолин + глутамат	МСДБ	ограниченное число холинергических нейронов МСДБ коэкспрессирует VGLUT3 [13, 57]		

Примечание. Используемые сокращения: БМ – базальное ядро Мейнерта; ВТО – вентральная тегментальная область; ЗИ – зубчатая извилина; МСДБ – комплекс медиального септального ядра и ядра диагонального пучка Брока; СУМ – супрамамиллярное ядро.

У развивающихся крыс было проанализировано возникновение и пластичность одновременной глутаматергической–ГАМКергической сигнализации в системе мшистые волокна–интернейроны поля СА3 гиппокампа. В этой работе регистрировались моносинаптические ответы, вызванные стимуляцией мшистых волокон, опосредованные глутаматным и ГАМКергическим рецепторами [36]. Многие интернейроны в stratum lucidum и stratum radiatum демонстрировали оба типа ответа, т.е. получали оба сигнала (при этом ГАМКергический сигнал подавлялся активацией метаболитных глутаматных рецепторов); в то же время интернейроны в stratum lacunosum-moleculare обнаруживали исключительно глутаматергический ответ. Примечательно, что, в то время как глутаматергические ответы подвергались долговременной депрессии, одновременно регистрируемые ГАМКергические ответы интернейронов в слое lucidum (но не radiatum) демонстрировали долговременную потенцию. Таким образом, в данной работе показан особый тип транзиттерной колокализации, при которой наблюдается «компартиментализированное» (сегрегированное или раздельное) выделение глутамата и/или ГАМК из разных окончаний волокон в одном и том же пути и дифференциальная пластичность гранулярных клеток в зависимости от типа интернейронов, на которые они проецируются [36].

В серии экспериментов с двойным иммунофлуоресцентным окрашиванием фиксированных срезов гиппокампа от грызунов было продемонстрировано, что в норме окончания аксонов гранулярных клеток (мшистых волокон) у зрелых крыс одновременно не выявляют маркеры глутаматергических и ГАМКергических синапсов [37, 38]. Аналогично в экспериментах с избирательной стимуляцией идентифицированных одиночных гигантских синапсов, образуемых мшистыми волокнами на апикальных дендритах диссоциированных пирамидных нейронов поля СА3, у взрослых крыс возникали реакции, опосредованные только глутаматными рецепторами [29] (см. также обзор Gutiérrez [39]); напротив, при стимуляции мшистых волокон у развивающихся крыс были зарегистрированы синаптические токи, опосредованные одновременно глутаматными и ГАМК-рецепторами.

Ситуация осложняется тем, что у взрослых особей в зубчатой извилине постоянно появляются новые гранулярные клетки [7]; поэтому возможно, что совместный выброс глутамата и ГАМК, обнаруженный у взрослых особей [30–32], происходит из незрелых гранулярных нейронов.

Интересно, что, в отличие от нормального мозга, после судорожных приступов у взрослых особей маркеры глутаматергического и ГАМКергического фенотипов гранулярных клеток/

синапсов мшистых волокон четко совпадали во времени [26, 27, 40–42] (табл. 1). Подчеркивается также, что выделение ГАМК из мшистых волокон значительно усиливается эпилептической активностью [41–43]. В работе Treviño и Gutiérrez [42], где изучалось ГАМКергическое влияние гранулярных клеток зубчатой извилины на нейроны поля СА3 гиппокампа после судорожных приступов, показано, что высвобождаемая из мшистых волокон ГАМК в этих случаях действует на пре- и постсинаптические участки нейронов, воздействуя на активность гиппокампа на сетевом уровне. В другом исследовании [44] обнаружено, что после генерализованных судорог в синапсах, образуемых глутаматергическими мшистыми волокнами, не только возникает ГАМКергический сигналинг, но при блокаде ионотропных рецепторов ГАМК и глутамата в пирамидных клетках и интернейронах поля СА3 гиппокампа также выявляется М1-холинергический деполяризующий сигнал, который постсинаптически модулирует глутаматергическую и ГАМКергическую быструю нейротрансмиссию. В отличие от холинергических ответов, обычно вызываемых активацией ассоциативных/комиссуральных волокон в гиппокампе, холинергические ответы на стимуляцию зубчатой извилины наблюдались только после эпилептических приступов и подавлялись активацией глутаматных рецепторов второго типа; в то же время оба вида ответов подавлялись активацией М2-холинергических рецепторов. С помощью иммуногистологических экспериментов было показано, что холинергический путь в гиппокампе проходит параллельно мшистым волокнам. Авторы приходят к заключению, что в гиппокампальной формации существует сложное взаимодействие различных нейротрансмиттеров для поддержания тонкого баланса возбуждения и торможения, обеспечивающего ее оптимальное функционирование. В частности, торможение глутаматергических мшистых волокон оказывает общее ингибирующее действие на поле СА3 гиппокампа, а нарушение этого баланса может привести к возникновению судорожного приступа [44].

Медиальный септальный комплекс (медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка Брока, МСДБ) (medial septal–diagonal band complex, MSDB). МСДБ является ядерной структурой, стоящей на входе в гиппокамп со стороны ствола мозга. Она играет важную роль в модуляции активности гиппокампа, являясь пейсмекером генерируемых в нем тета-осцилляций [45–48]. В МСДБ обнаружено три типа клеток: холинергические, ГАМКергические и глутаматергические; аксоны нейронов всех этих типов образуют пути, идущие к гиппокампу [49–52]. Впервые колокализация двух основных нейромедиаторов,

а именно ацетилхолина и ГАМК, была выявлена в проецирующихся к гиппокампу клетках МСДБ в 2003 г. [51]. Авторы обнаружили в этих нейронах мРНК декарбоксилазы 67 глутаминовой кислоты (GAD67), которая иногда локализовалась совместно с мРНК холин-ацетилтрансферазы (ChAT). Нейроны, одновременно выявляющие GAD67 и ChAT, составляли 24% от всего клеточного состава МСДБ. Результаты, демонстрирующие колокализацию ацетилхолина и ГАМК, подтвердили данные более ранних экспериментов, проведенных на диссоциированной клеточной культуре МСДБ и/или базального ядра Мейнерта, где была выявлена колокализация мРНК ChAT и GAD67 у 25% нейронов [53–55] (табл. 1). Примерно у такого же числа нейронов МСДБ обнаружена способность одновременно синтезировать и выделять два других трансммиттера, а именно: ацетилхолин и глутамат. Это было выявлено в клеточной культуре МСДБ при использовании электрофизиологического метода с фармакологической идентификацией высвобождающихся нейротрансмиттеров [56]. Интересно, что способность к одновременному выбросу этих двух трансммиттеров возрастала при использовании нейроростового фактора (NGF): после его воздействия количество нейронов, выделяющих оба медиатора, ацетилхолин и глутамат, возрастало с 29% до 48%. Колокализация этих двух основных нейромедиаторов в нейронах МСДБ подтвердилась позднее, когда было выявлено, что ограниченное число холинергических нейронов этой структуры коэкспрессирует VGLUT3 [13, 57] (табл. 1). Все эти данные свидетельствуют о том, что нейроны МСДБ, составляющие часть переднебазальной области мозга и проецирующиеся к гиппокампу, обладают молекулярной способностью для совместного выделения нескольких передатчиков.

Ядра шва. Ядра шва являются главным источником серотонинергических путей к гиппокампу; медианное ядро шва (мЯШ) и дорзальное ядро шва (дЯШ) проецируются к полям СА1 и СА3 гиппокампа, а также к зубчатой извилине. Основной афферентный путь от мЯШ идет к дорзальной части гиппокампальной формации [58, 59], а дЯШ проецируется к вентральному гиппокампу и формирует значительно менее существенные проекции [60, 61].

Медианное ядро шва (median raphe nucleus) известно своим содержанием серотонина, маркером которого является транспортер серотонина (SERT). Анатомические данные показывают, что проекции мЯШ образуют классические синапсы на ГАМКергических интернейронах в гиппокампе [62], потенциально обеспечивая субстрат для быстрой нейромодуляции гиппокампальной сети.

Кроме серотонина в клетках этого ядра может содержаться глутамат [15, 63–69]. Об этом свидетельствуют данные, показавшие, что в нейронах МЯШ (и/или в их аксонах), наряду с SERT, присутствует VGLUT3 [63–68], а также факты, полученные в анатомических и электрофизиологических исследованиях [66, 69]. Интересно, что при этом маркеры SERT⁺ и VGLUT3⁺ часто коэкспрессируются, но могут встречаться и по отдельности [15, 63–67]. Хотя в первоначальных исследованиях предполагалось, что большинство серотонинергических нейронов дорсального и медианного ядер шва экспрессируют мРНК VGLUT3 [63, 70], последующие работы показали, что только около 50% клеток экспрессируют мРНК VGLUT3 [65, 71, 72] (табл. 1). Исходя из этого, некоторые авторы считают, что многие популяции нейронов в мозге используют глутамат в дополнение к своему «основному» нейротрансмиттеру [5]. В некоторых работах [67, 68] было показано, что большинство варикозных узлов вдоль стволов аксонов, идущих к гиппокампу от нейронов МЯШ, экспрессируют маркеры как SERT, так и VGLUT3, но в других исследованиях [65] были показаны противоположные результаты: в гиппокампе в одном и том же варикозном расширении эти два маркера (SERT и VGLUT3) одновременно практически не экспрессировались. Пока не известно, являются ли эти противоречия результатом различий применяемых методов, или же это представляет собой физиологически важное наблюдение, связанное с функциональным состоянием нейронов.

В нейронах МЯШ, наряду с SERT и глутаматом, была обнаружена также и ГАМК [71, 72]. Что касается возможности колокализации серотонина и ГАМК в проекционных путях от МЯШ к гиппокампу, существуют работы, подтверждающие [21] и опровергающие это предположение [20, 73], т.е. этот вопрос остается открытым.

Супрамамиллярное ядро (СУМ) (*supramammillary nucleus*). СУМ представляет собой тонкую структуру, лежащую над мамиллярными телами в гипоталамусе; это ядро посылает к гиппокамповой формации существенные проекции. СУМ состоит из нескольких популяций клеток, которые различаются по нейрохимическому составу и специфичности связей. Нейроны СУМ посылают свои аксоны к полю CA2/CA3а дорсального и вентрального гиппокампа, а также к зубчатой извилине (см. обзоры Pan и McNaughton [74], Vertes и Kocsis [75]). На клеточном уровне было обнаружено, что нейроны латеральной части СУМ (СУМЛ) являются особенной популяцией. Они интенсивно иннервируют супрагранулярный слой дорсальной зубчатой извилины, повышая активность этой части гранулярных нейронов, и в меньшей степени проецируются к вентральной зубчатой из-

вилине [76]. При этом нейроны СУМЛ демонстрируют маркеры двойного фенотипа: VGLUT2, VGAT и GAD65, т.е. одновременно способны высвободить глутамат и ГАМК [77–79] (табл. 1). Существуют морфологические подтверждения двойного действия СУМЛ на нейроны зубчатой извилины у крыс и мышей: они устанавливают асимметричные (предположительно, возбуждающие) и симметричные (предположительно, тормозные) контакты на разных нейронах этой структуры [76, 78, 79] (см. рис. 1). В работе Billwiller et al. [76] также было показано, что один аксонный бутон, образуемый нейроном СУМЛ, может формировать асимметричный синапс на одних гранулярных клетках и симметричный синапс – на других. При этом стимуляция окончаний аксонов нейронов СУМЛ, иннервирующих дорсальную зубчатую извилину, индуцирует котрансмиссию ГАМК и глутамата почти на всех гранулярных клетках [76, 80, 81].

Важно, что СУМ контролирует гиппокампальный тета-ритм [75, 82, 83] и участвует в обучении и формировании эмоциональной памяти [74, 84–88]. Недавнее исследование, упомянутое выше [76], показало, что во время быстрого (REM) сна у мышей мощность тета- и гамма-ритмов в зубчатой извилине может увеличиваться под влиянием оптогенетической стимуляции СУМЛ. Кроме того, во время медленноволнового сна активация пути СУМЛ–зубчатая извилина вызывала пробуждение мышей, переключение с дельта- на тета-активность и увеличение мощности гамма-осцилляций. Таким образом, супрамамиллярные нейроны, колокализующие ГАМК и глутамат, могут участвовать в контроле тета- и гамма-осцилляций в зубчатой извилине во время быстрого и медленноволнового сна, способствуя осуществлению таких когнитивных функций, как обучение и память.

Вентральная тегментальная область (ВТО) (*ventral tegmental area*). ВТО или A10 является основным источником дофамина в вентральном гиппокампе. Применение иммунохимических методов и флуоресцентной гистохимии показало, что дофаминергические аксоны распределяются в зубчатой извилине и, в меньшей степени, в поле CA1 гиппокампа крыс; незначительное количество волокон обнаружено также в поле CA3 [89]. У обезьян плотность дофаминергических волокон умеренна и диффузна по всему гиппокампу [90]. Многочисленные работы с использованием электрофизиологических и оптогенетических методов показали, что во многих случаях дофамин-продуцирующие нейроны высвобождают также глутамат [91–94] и ацетилхолин [95, 96]. Исследование распределения мРНК VGLUT2 в ВТО выявило относительно высокое количество дофаминерги-

ческих нейронов, содержащих мРНК VGLUT2, в росто-медиальной области ВТО [97, 98]. В недавней работе было обнаружено, что нейроны ВТО, содержащие VGLUT2 (т.е. выделяющие глутамат), выявляют также ГАМКергические маркеры, GAD и VGAT [79]; при этом было обнаружено, что в ВТО содержится более 20% нейронов, имеющих такой фенотип (табл. 1).

Голубое пятно (*locus coeruleus*). Голубое пятно – это небольшое ядро, расположенное глубоко в стволе мозга, которое является основным источником норадреналина для гиппокампа [99–101]. В целом паттерн норадренергической иннервации одинаков на всех септо-темпоральных уровнях гиппокампальной формации; самые плотные сплетения обнаружены в хилусе зубчатой извилины, str. lacunosum CA3, str. moleculare всего гиппокампа и субикулуме [99]. Часть содержащих норадреналин нейронов демонстрируют глутаматергический фенотип и экспрессию VGLUT2 [102, 103] (табл. 1). При этом зависящие от активности голубого пятна концентрации норадреналина локально модулируются в структурмишени за счет выделяемого глутамата; осуществляемые при этом в гиппокампе пластические преобразования (потенциация или депрессия) зависят от локальных концентраций норадреналина [103]. Интересно, что нейроны голубого пятна могут выделять также дофамин [104–106]; при этом его высвобождение в гиппокампе зависит от изменения активности транспортера норадреналина, триггеруемого высокими уровнями локального глутамата, а также от активации NMDA-рецепторов на терминалах норадренергических нейронов [107, 108]. Возможность совместного высвобождения дофамина и норадреналина в присутствии высокого уровня локального глутамата в гиппокампе является важным механизмом, и его расшифровка может улучшить наше понимание влияния голубого пятна на пластические процессы в мозге и на разгадку природы внимания и памяти.

Возможное функциональное значение колокализации медиаторов в гиппокампе. Умозрительно можно предположить, что клетки с двумя или несколькими передатчиками могут способствовать снижению метаболических затрат и ошибок сигнализации, а также повышают информационные возможности нейронных сетей и обеспечивают точность и гибкость их работы.

При исследовании вопроса о том, каковы функции совместного высвобождения глутамата и ГАМК в гиппокампальной формации, интересно рассмотреть следующие экспериментальные факты: при стимуляции внутренних систем связей от зубчатой извилины к полю CA3 гиппокампа (при слегка надпороговых токах) чаще всего наблю-

далась тормозная реакция и лишь при дальнейшем повышении интенсивности тока возникал нейронный разряд [109]. Учитывая возможность совместного высвобождения глутамата и ГАМК из мшистых волокон в зубчатой извилине [32, 110], это явление можно объяснить следующим образом: при слабых сигналах синапс, в который выбрасываются два указанных медиатора, «работает» как чисто ГАМКергический, а при их усилении – и как глутаматергический. Анализ внеклеточных ответов нейронов гиппокампа и связанных с ним структур показывает, что начальная фаза, часто рассматриваемая как латентный период, в действительности при соотнесении с предшествующей спонтанной активностью включает краткий тормозный «сброс» (reset). Этим может достигаться значительное повышение отношения сигнал/шум и синхронизация ответов, улучшающие воздействие слабых сигналов [46, 111]. При отсутствии тормозного «сброса» отношение сигнал/шум резко снижается, часто до нуля, и реакции в гиппокампе блокируются [47, 112]. Аналогичные факты были получены при активации волокон перфорантного пути и регистрации ответов в зубчатой извилине и поле CA1 гиппокампа [113]. Кроме гиппокампа значение эффекта тормозного «сброса», или «обнуления», показано в соответствующих системах как при обработке сигналов, так и при подготовке к движению [114, 115]. Что касается механизма этих событий, экспериментальные данные и компьютерное моделирование показывают, что торможение в течение нескольких миллисекунд в непосредственной близости от возбуждающихся глутаматных рецепторов эффективно снижает амплитуду постсинаптического кальциевого ответа [116–118]; при этом также может быть повышена пространственная специфичность динамики кальция [118]. Недавно было также обнаружено, что в соматостатин-положительных интернейронах гиппокампа приток кальция через NMDA-рецепторы избирательно усиливает торможение со стороны подмножества тормозных синапсов (см. статью Chiu et al. [117]). Кроме того, VGLUT, экспрессируемый в окончаниях аксонов, может приводить к усиленному поглощению ГАМК в синаптические пузырьки (везикулярная синергия) [32, 119], тем самым увеличивая высвобождение ГАМК. Более того, совместное воздействие на глутаматные и ГАМК-рецепторы в постсинапсе может обеспечивать быструю и более целенаправленную форму короткого торможения [4].

Кроме собственно гиппокампа, еще одной структурой, где можно проследить действие медиаторов противоположной направленности, выделяющихся при одном и том же стимуле и имеющих одну мишень, является зубчатая

извилины, относящаяся к гиппокампулярной форме. Действительно, гранулярные клетки и их аксоны (мшшстые волокна) регулируемым образом экспрессируют все маркеры обоих фенотипов: глутамат и ГАМК, а также GAD, VGLUT и VGAT; их активация вызывает в постсинаптических клетках-мишенях синаптические ответы, опосредованные как глутаматергическими, так и ГАМКергическими рецепторами. Отмечалось, что динамика экспрессии фенотипа нейротрансмиттера в гранулярных клетках следующая: изначально ГАМКергическая, затем двойная глутаматергическая–ГАМКергическая, затем только глутаматергическая, но после периода повышенной возбудимости она может временно стать глутаматергической–ГАМКергической (см. обзор Gutiérrez [27]). Экспрессия этих фенотипов, зависящая от деятельности мозга, в которой задействована зубчатая извилина, по-видимому, участвует в поддержании баланса возбуждения и торможения в контактах между зубчатой извилиной и полем СА3 (см. обзор Gutiérrez [39]).

С другой стороны, активность клеток зубчатой извилины модулируется нейронами СУМЛ также посредством высвобождения глутамата и ГАМК [77, 79]. В работе Ajibola et al. [120] на мышцах при использовании оптогенетических, электрофизиологических и фармакологических подходов продемонстрировано, что СУМЛ дифференциально регулирует активность разных нейронов зубчатой извилины посредством различных синаптических механизмов. Хотя активация СУМЛ приводит к синаптическому возбуждению и торможению всех постсинаптических клеток, соотношение этих двух воздействий вариативно и зависит от типа клетки. В частности, те интернейроны в зубчатой извилине, которые получают проекции на дендриты, испытывают преимущественно синаптическое возбуждение, тогда как другие интернейроны, которые получают проекции на сому, а также гранулярные клетки лишь снижают латентный период ответов на возбуждающие импульсы и повышают точность срабатывания. Кроме того, возбуждение СУМЛ усиливает выход глутамата из гранулярных нейронов в ответ на корковые входные сигналы, тем самым способствуя индукции долговременной потенциации в синапсах от неокортекса к гранулярным нейронам. В совокупности эти данные свидетельствуют о важном физиологическом значении котрансмиссии глутамата и ГАМК нейронами СУМЛ для функционирования сети зубчатой извилины [120].

Относительно роли котрансмиссии в генерации тета-ритма в гиппокампе (что необходимо для обработки информации, обучения и запоминания [45]), предполагается, что ГАМКергические

клетки МСДБ, фазически воздействуя на холинергические нейроны этой структуры посредством ГАМК-рецепторов, вовлекают большую популяцию септальных нейронов в синхронную активность [45]. Учитывая, что к гиппокампу проецируются также глутаматергические нейроны МСДБ [51, 52], а часть холинергических нейронов этой структуры коэкспрессирует VGLUT3 [13, 57], можно полагать, что выделяющийся из септальных нейронов глутамат играет существенную роль в генерации гиппокампулярного тета-ритма.

Кроме гиппокампа и зубчатой извилины, структурой, где могут работать два нейротрансмиттера противоположного действия, выделяющиеся при одном и том же стимуле и имеющие одну мишень, является МЯШ, где такими медиаторами являются глутамат и серотонин. Глутамат в МЯШ высвобождается из VGLUT3⁺-везикул тех клеток, в которых он является основным нейротрансмиттером; однако этот медиатор обнаруживается и в серотонинергических нейронах, а также – в небольшом проценте – в ГАМКергических клетках [21, 71, 72]. В отличие от медленного модуляторного эффекта, обычно связываемого с восходящими системами, электрическая стимуляция этого ядра или пути от МЯШ вызывает быструю и надежную модуляцию сетевой активности гиппокампа, МСДБ и других нижележащих структур [75, 121, 122]. В гиппокампе это осуществляется классическими синапсами, образуемыми клетками МЯШ на ГАМКергических интернейронах, потенциально обеспечивающих субстрат для быстрой нейромодуляции гиппокампулярной сети [16]. Таким образом, демонстрация быстрой синаптической активации интернейронов гиппокампа с помощью МЯШ-афферентов посредством совместной передачи глутамата и серотонина показывает, что представление о подкорковом контроле кортикальной активности как медленной и диффузной модуляции, зависящей от состояния [123, 124], теперь дополняется сведениями о способности субкортикальных афферентов осуществлять синаптические влияния с высоким временным и пространственным разрешением [125–127]. Это, вероятно, способствует быстрому формированию и выбору определенных локальных представлений или способов обработки информации в гиппокампе [128, 129]. Предполагалось, что это может осуществляться за счет быстрых изменений относительного вклада различных классов интернейронов гиппокампа в ритмическую популяционную активность [130, 131]. Это предположение подтверждается другими, в частности, более поздними работами [20, 21, 132, 133].

Известно, что различные типы тормозных интернейронов гиппокампа специализируются на иннервации определенных классов пирамидных

клеток и, внутри них, различных субклеточных компартментов (в частности, специфических частей дендритов) [132, 133]. Одним из замечательных типов интернейронов в гиппокампе являются «двойные» CCK-VGLUT3-положительные корзинчатые клетки, имеющие возможность посылать сигналы как с помощью глутамата, так и ГАМК; кроме этого, они содержат пресинаптические каннабиноидные рецепторы типа 1 (CB1R), что указывает на их тесные двунаправленные взаимодействия с постсинаптическими пирамидными клетками. Функции этих нейронов детально исследованы проведенными одновременно работами двух групп авторов [18, 21]. Показано, что у мышей с отсутствием VGLUT3 в CCK⁺-нейронах (линия VGLUT3^{-/-}) обнаруживается заметное увеличение ГАМКергической передачи к пирамидным клеткам поля CA1. Это свидетельствует о том, что торможение, осуществляемое ГАМКергическими CCK⁺-нейронами, является VGLUT3-зависимым [21]. В работе Del Pino et al. [18] выявлено, что при отсутствии рецептора тирозинкиназы ErbB4 во время развития животных (мышей) нарушается нормальная интеграция CCK-VGLUT3-положительных корзинчатых клеток в нейронные сети и снижается количество образуемых ими тормозных синапсов. Соответственно, уменьшается ингибирующее воздействие, которое они оказывают на пирамидные нейроны уже у взрослых животных. У таких мышей, а также при отсутствии у мышей VGLUT3 [21] наблюдались сдвиг синаптической пластичности в системе коллатерали Шеффера-поля CA1 и нарушение тета-осцилляций [18, 21]. Показано также, что снижение количества синаптических контактов, образуемых корзинчатыми CCK-VGLUT3-положительными интернейронами, нарушало пространственное кодирование клетками места гиппокампа. Так, в тестах распознавания расположения объекта и в водном лабиринте Морриса это вызвало избирательные изменения в пространственном обучении и памяти [18]. Эти результаты свидетельствуют о том, что нормальная интеграция VGLUT3⁺ ГАМКергических корзинчатых клеток в нейронные сети является ключом к поддержанию регулируемого тета-осцилляциями пространственного кодирования клетками места в гиппокампе.

Значение котрансмиссии в обучении и памяти. Некоторые исследования выявили участие колокализирующихся нейромедиаторов, включая глутамат, ГАМК, ацетилхолин и серотонин, в формировании контекстуальной памяти на страх [134–138]. Известно, что субпопуляции нейронов и волокон гиппокампа, миндалины и префронтальной коры, высвобождающие более одного нейромедиатора [5, 119], при выработке реакции, сопровождаемой чувством страха, экспрессируют

атипичный везикулярный транспортер глутамата типа 3, VGLUT3 [21, 139–142]. Несколько исследований показали, что отсутствие данного транспортера в нейронах приводило к блокаде глутаматергических токов, опосредованных мускариновыми глутаматными рецепторами в гиппокампе [21], тогда как другие показали блокаду глутаматергических ионотропных токов [126]. Интересно, что мыши VGLUT3^{-/-} демонстрируют стойкую гиперреактивность на стресс [139] и нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной системы [143]. Несколько исследований показали, что мыши с дефицитом VGLUT3 имеют более сильную контекстуальную память на страх и склонны «переносить» выработанный в определенной ситуации страх на другие ситуации (так называемое обобщение) [143] без других серьезных нарушений памяти [144].

В работе Fasekas et al. [144] проверялась гипотеза о том, что дефицит везикулярного транспортера глутамата 3 (VGLUT3) связан с когнитивными нарушениями. Самцы мышей с генетическим нокаутом VGLUT3 (KO) и мышей дикого типа (ДТ) были подвергнуты серии поведенческих тестов, основанных на спонтанном исследовательском поведении, а также на подкреплении. Для проверки когнитивной гибкости было использовано обратное обучение. KO-мыши продемонстрировали определенную способность к обучению; так, память социального узнавания у таких мышей была нетронутой. Тест в Y-образном лабиринте выявил более слабую рабочую память у KO-мышей, но и здесь серьезных нарушений в обучении не наблюдалось. В парадигме оперантного обусловливания или дискриминации также не было серьезных нарушений в обучении. В тестах на обучение, основанных на избегании (водный лабиринт Морриса и активное избегание), KO-мыши демонстрировали более медленный процесс обучения по сравнению с ДТ-мышами, но не полное нарушение обучаемости. В тестах, основанных на простых ассоциациях (оперантное обусловливание, обучение избеганию), у KO-мышей наблюдалось ослабление когнитивной гибкости. Таким образом, генетический нокаут VGLUT3 приводит к легким нарушениям рабочей памяти и гибкости обучения. Авторы делают вывод, что этот переносчик глутамата не является основным игроком в обучении и формировании памяти в целом. Отмечается, что необходимы дальнейшие изыскания для выявления роли локальных VGLUT3-положительных нейронов и их терминалей в процессах, необходимых для разных типов декларативной памяти [144].

Имеющиеся данные о функциональной роли колокализации нейротрансмиттеров суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Функциональная роль колокализации медиаторов в гиппокампе и афферентных структурах

Трансмиттеры	Функциональное значение
Глутамат + ГАМК	повышение отношения сигнал/шум и синхронизация ответов, улучшающих воздействие слабых сигналов [46, 109, 111]; обеспечение синаптической пластичности, генерации тета-осцилляций в гиппокампе, улучшение пространственного обучения и памяти [18, 21]; поддержание баланса возбуждения и торможения в системе ЗИ-поле СА3 гиппокампа [39]; индукция долговременной потенциации в пути от неокортекса к гранулярным нейронам ЗИ [120]
Глутамат + серотонин	быстрая и надежная модуляция сетевой активности гиппокампа, МСДБ и других структур переднего мозга [75, 121, 122]; поддержание синаптических влияний с высоким временным и пространственным разрешением в системе МЯШ-гиппокамп [125–127]; улучшение пространственного кодирования клетками места в гиппокампе [18], обработки информации в целом [128, 129]
Глутамат + дофамин	обеспечение обучения на основе вознаграждения (оперантное обусловливание с участием ВТО) [144]; улучшение гибкости обучения и формирования рабочей памяти [144]
Глутамат + норадреналин	регуляция пластических преобразований в гиппокампе (потенциации или депрессии) локальными концентрациями норадреналина [103]
ГАМК + ацетилхолин	обеспечение механизма генерации тета-ритма в гиппокампе, участвующего в обработке информации, обучении и памяти [45]

Примечание. Используемые сокращения: ВТО – вентральная тегментальная область; ЗИ – зубчатая извилина; МСДБ – комплекс медиального септального ядра и ядра диагонального пучка Брока; СУМ – супрамамиллярное ядро.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время известно, что нервная клетка может продуцировать и использовать для связи с другими нейронами несколько разных молекул, в том числе несколько классических медиаторов, которые могут оказывать на мишень противоположное действие. Колокализация нейротрансмиттеров в клетках гиппокампа и его афферентных системах, предположительно, повышает информационные возможности нейронных сетей, а также обеспечивает точность и гибкость их работы. Механизмы выделения колокализующихся трансмиттеров и их функциональная роль в работе гиппокампа пока окончательно не выяснены. Предполагается, что воздействие слабых сигналов, поступающих к гиппокампу, может усиливаться за счет выброса ГАМК и глутамата со строго определенными временными задержками, определяемыми генерируемым тета-ритмом. Как следствие, это может значительно повышать синхронизацию ответов основных нейронов и отношение сигнал/шум в нейронной сети. Предполагается также, что экспрессия разных медиаторных фенотипов в гиппокампе способствует быстрому выбору способов обработки информации, индукции долговременной потенциации и пространственному кодированию клетками места. Кроме этого, получены факты, указывающие, что

колокализация трансмиттеров может обеспечивать гибкость обучения и формирование рабочей памяти.

Важно, что колокализация нейромедиаторов в клетках гиппокампа и афферентных системах участвует в поддержании баланса возбуждения и торможения в отдельных его регионах, что необходимо для нормального функционирования всего мозга.

Некоторые вопросы остаются открытыми и должны быть решены, чтобы полностью понять функциональное значение совместного высвобождения нейротрансмиттеров из одних и тех же нейронов. Во-первых, хотя существуют факты, указывающие, что в мозге могут работать два медиатора противоположного действия, выделяющиеся при одном и том же стимуле и имеющие одну мишень, остается неизвестным, могут ли они одновременно влиять на один и тот же нейронный локус этой мишени. Есть и другие не до конца решенные вопросы. Используются ли оба передатчика для выполнения схожих или разных функций (оптогенетическая стимуляция не позволяет однозначно ответить на этот вопрос, поскольку она обычно вызывает высвобождение обоих передатчиков)? В том случае, если в активной зоне присутствуют отдельные популяции везикул (см. статью Root et al. [79]), направлены ли эти везикулы к различным местам высвобождения?

Содержит ли каждая синаптическая везикула только один или несколько классов транспортеров? Имеет ли место выборочный контроль выброса каждого нейротрансммиттера? Существование еще одного, не идентифицированного, транспортера ГАМК (кроме VGAT) (см. работу Gomez-Lira et al. [33]) также до сих пор не подтверждено, но и не опровергнуто.

Нет пока ответа и на вопрос о том, как система зубчатая извилина–поле СА3 гиппокампа взрослого мозга после судорожного приступа становится подобной таковой в развивающемся мозге. Существует ли изначально колокализация ГАМК и глутамата в гранулярных клетках зубчатой извилины и возможность их одновременного выделения из мшистых волокон в зрелом мозге, которая явно реализуется лишь в постсудорожном периоде? Если это так, то благодаря какому тормозному контролю, существующему в норме, этот механизм подавляется?

На эти вопросы должны ответить будущие исследования с применением последних достиже-

ний нейронауки (в частности, подходы, использующие оптогенетику в сочетании с микроскопией сверхвысокого разрешения и визуализацией пре- и постсинаптических белков (см., например, сравнительное исследование Dani et al. [145] и работу Chang et al. [146]). Решение данных проблем продвинет некоторые направления фундаментальной науки, а также поможет в терапии тех заболеваний, где обнаруживается нарушение баланса возбуждения и торможения, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера и многих других.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-03.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Обзор написан с соблюдением этических норм, принятых РФ и международными организациями.

Благодарность. Автор благодарит Любовь Владимировну Шубину (ИТЭБ РАН) за помощь в оформлении статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dale, H. H. (1935) Pharmacology and nerve endings, *Proc. R. Soc. Med.*, **28**, 319-332, <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3859.1161>.
2. Nusbaum, M. P., Blitz, D. M., Swensen, A. M., Wood, D., and Marder, E. (2001) The roles of co-transmission in neural network modulation, *Trends Neurosci.*, **24**, 146-154, [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01723-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01723-9).
3. Vaaga, C. E., Borisovska, M., and Westbrook, G. L. (2014) Dual-transmitter neurons: Functional implications of co-release and co-transmission, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **29**, 25-32, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.04.010>.
4. Tritsch, N. X., Granger, A. J., and Sabatini, B. L. (2016) Mechanisms and functions of GABA co-release, *Nat. Rev. Neurosci.*, **17**, 139-45, <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.21>.
5. Trudeau, L. E., and El Mestikawy, S. (2018) Glutamate cotransmission in cholinergic, GABAergic and monoamine systems: contrasts and commonalities, *Front. Neural. Circuits*, **12**, 113, <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00113>.
6. Takamori, S., Rhee, J. S., Rosenmund, C., and Jahn, R. (2000) Identification of a vesicular glutamate transporter that defines a glutamatergic phenotype in neurons, *Nature*, **407**, 189-194, <https://doi.org/10.1038/35025070>.
7. Weston, M. C., Nehring, R. B., Wojcik, S. M., and Rosenmund, C. (2011) Interplay between VGLUT isoforms and endophilin A1 regulates neurotransmitter release and short-term plasticity, *Neuron*, **69**, 1147-1159, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.002>.
8. Preobraschenski, J., Zander, J. F., Suzuki, T., Ahnert-Hilger, G., and Jahn, R. (2014) Vesicular glutamate transporters use flexible anion and cation binding sites for efficient accumulation of neurotransmitter, *Neuron*, **84**, 1287-1301, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.11.008>.
9. Fremeau, R. T. Jr., Troyer, M. D., Pahner, I., Nygaard, G. O., Tran, C. H., Reimer, R. J., Bellocchio, E. E., Fortin, D., Storm-Mathisen, J., and Edwards, R. H. (2001) The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse, *Neuron*, **31**, 247-260, [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00344-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00344-0).
10. Xu, J., Jo, A., DeVries, R. P., Deniz, S., Cherian, S., Sunmola, I., Song, X., Marshall, J. J., Gruner, K. A., Daigle, T. L., et al. (2022) Intersectional mapping of multi-transmitter neurons and other cell types in the brain, *Cell Rep.*, **40**, 111036, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111036>.
11. Somogyi, J., Baude, A., Omori, Y., Shimizu, H., El Mestikawy, S., Fukaya, M., Shigemoto, R., Watanabe, M., and Somogyi, P. (2004) GABAergic basket cells expressing cholecystokinin contain vesicular glutamate transporter type 3 (VGLUT3) in their synaptic terminals in hippocampus and isocortex of the rat, *Eur. J. Neurosci.*, **19**, 552-569, <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2003.03091.x>.
12. Scimemi, A. (2014) Plasticity of GABA transporters: an unconventional route to shape inhibitory synaptic transmission, *Front. Cell Neurosci.*, **8**, 128, <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00128>.

13. Stensrud, M. J., Chaudhry, F. A., Leergaard, T. B., Bjaalie, J. G., and Gundersen, V. (2013) Vesicular glutamate transporter-3 in the rodent brain: vesicular colocalization with vesicular gamma-aminobutyric acid transporter, *J. Comp. Neurol.*, **521**, 3042-3056, <https://doi.org/10.1002/cne.23331>.
14. Szonyi, A., Zicho, K., Barth, A. M., Gonczi, R. T., Schlingloff, D., Torok, B., Sipos, E., Major, A., Bardoczi, Z., Sos, K. E., Gulyás, A. I., Varga, V., Zelená, D., Freund, T. F., and Nyiri, G. (2019) Median raphe controls acquisition of negative experience in the mouse, *Science*, **366**, 6469, <https://doi.org/10.1126/science.aay8746>.
15. Fremeau, R. T. Jr., Burman, J., Qureshi, T., Tran, C. H., Proctor, J., Johnson, J., Zhang, H., Sulzer, D., Copenhagen, D. R., Storm-Mathisen, J., Reimer, R. J., Chaudhry, F. A., and Edwards, R. H. (2002) The identification of vesicular glutamate transporter 3 suggests novel modes of signaling by glutamate, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 14488-14493, <https://doi.org/10.1073/pnas.222546799>.
16. Schafer, M. K., Varoqui, H., Defamie, N., Weihe, E., and Erickson, J. D. (2002) Molecular cloning and functional identification of mouse vesicular glutamate transporter 3 and its expression in subsets of novel excitatory neurons, *J. Biol. Chem.*, **277**, 50734-50748, <https://doi.org/10.1074/jbc.m206738200>.
17. Stensrud, M. J., Sogn, C. J., and Gundersen, V. (2015) Immunogold characteristics of VGLUT3-positive GABAergic nerve terminals suggest corelease of glutamate, *J. Comp. Neurol.*, **523**, 2698-2713, <https://doi.org/10.1002/cne.23811>.
18. Del Pino, I., Brotons-Mas, J. R., Marques-Smith, A., Marighetto, A., Frick, A., Marin, O., and Rico, B. (2017) Abnormal wiring of CCK⁺ basket cells disrupts spatial information coding, *Nat. Neurosci.*, **20**, 784-792, <https://doi.org/10.1038/nn.4544>.
19. Klausberger, T., Marton, L. F., O'Neill, J., Huck, J. H. J., Dalezios, Y., Fuentealba, P., Suen, W. Y., Papp, E., Kaneko, T., Watanabe, M., Csicsvari, J., and Somogyi, P. (2005) Complementary roles of cholecystokinin- and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations, *J. Neurosci.*, **25**, 9782-9793, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005>.
20. Pelkey, K. A., Calvigioni, D., Fang, C., Vargish, G., Ekins, T., Auville, K., Wester, J. C., Lai, M., Mackenzie-Gray Scott, C., Yuan, X., Hunt, S., Abebe, D., Xu, Q., Dimidschstein, J., Fishell, G., et al. (2020) Paradoxical network excitation by glutamate release from VGLUT3⁺ GABAergic interneurons, *Elife*, **9**, e51996, <https://doi.org/10.7554/eLife.51996>.
21. Fasano, C., Rocchetti, J., Pietrajtis, K., Zander, J. F., Manseau, F., Sakae, D. Y., Marcus-Sells, M., Ramet, L., Morel, L. J., Carrel, D., Dumas, S., Bolte, S., Bernard, V., Vigneault, E., Goutagny, R., Ahnert-Hilger, G., Giros, B., Dumas, S., Williams, S., and El Mestikawy, S. (2017) Regulation of the hippocampal network by VGLUT3-positive CCK-GABAergic basket cells, *Front. Cell Neurosci.*, **11**, 140, <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00140>.
22. Johnson, J. W., and Ascher, P. (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons, *Nature*, **325**, 529-531, <https://doi.org/10.1038/325529a0>.
23. Cortese, K., Gagliani, M. C., and Raiteri, L. (2023) Interactions between glycine and glutamate through activation of their transporters in hippocampal nerve terminals, *Biomedicines*, **11**, 3152, <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123152>.
24. Кичигина В. Ф., Шубина Л. В., Попова И. Ю. (2022) Роль зубчатой извилины в осуществлении функций гиппокампа: здоровый мозг, *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*, **72**, 317-342, <https://doi.org/10.31857/S0044467722030030>.
25. Ramirez, M., and Gutiérrez, R. (2001) Activity-dependent expression of GAD67 in the granule cells of the rat hippocampus, *Brain Res.*, **917**, 139-146, [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02794-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02794-9).
26. Gutiérrez, R. (2003) The GABAergic phenotype of the "glutamatergic" granule cells of the dentate gyrus, *Prog. Neurobiol.*, **71**, 337-358, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.11.004>.
27. Gutiérrez, R. (2005) The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells, *Trends Neurosci.*, **28**, 297-303, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.005>.
28. Safiulina, V. F., Fattorini, G., Conti, F., and Cherubini, E. (2006) GABAergic signaling at mossy fiber synapses in neonatal rat hippocampus, *J. Neurosci.*, **26**, 597-608, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4493-05.2006>.
29. Beltrán, J. Q., and Gutiérrez, R. (2012) Co-release of glutamate and GABA from single, identified mossy fibre giant boutons, *J. Physiol.*, **590**, 4789-4800, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.236372>.
30. Sloviter, R. S., Dichter, M. A., Rachinsky, T. L., Dean, E., Goodman, J. H., Sollas, A. L., and Martin, D. L. (1996) Basal expression and induction of glutamate decarboxylase and GABA in excitatory granule cells of the rat and monkey hippocampal dentate gyrus, *J. Comp. Neurol.*, **373**, 593-618, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960930\)373:4<593::AID-CNE8>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960930)373:4<593::AID-CNE8>3.0.CO;2-X).
31. Bergersen, L., Ruiz, A., Bjaalie, J. G., Kullmann, D. M., and Gundersen, V. (2003) GABA and GABAA receptors at hippocampal mossy fibre synapses, *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 931-941, <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02828.x>.
32. Zander, J. F., Munster-Wandowski, A., Brunk, I., Pahner, I., Gomez-Lira, G., Heinemann, U., Gutiérrez, R., Laube, G., and Ahnert-Hilger, G. (2010) Synaptic and vesicular coexistence of VGLUT and VGAT in selected excitatory and inhibitory synapses, *J. Neurosci.*, **30**, 7634-7645, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0141-10.2010>.

33. Gomez-Lira, G., Lamas, M., Romo-Parra, H., and Gutierrez, R. (2005) Programmed and induced phenotype of the hippocampal granule cells, *J. Neurosci.*, **25**, 6939-6946, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1674-05.2005>.
34. Chaudhry, F. A., Reimer, R., Bellocchio, E. E., Danbolt, N. C., Osen, K. K., Edwards, R. H., and Storm-Mathisen, J. (1998) The vesicular GABA transporter, VGAT, localizes to synaptic vesicles in sets of glycinergic as well as GABAergic neurons, *J. Neurosci.*, **18**, 9733-9750, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09733.1998>.
35. Sperk, G., Wieselthaler-Hölzl, A., Pirker, S., Tasan, R., Strasser, S. S., Drexel, M., Piffl, C., Marschalek, J., Ortler, M., Trinka, E., Heitmaier-Wietzorrek, K., Ciofi, P., et al. (2012) Glutamate decarboxylase 67 is expressed in hippocampal mossy fibers of temporal lobe epilepsy patients, *Hippocampus*, **22**, 590-603, <https://doi.org/10.1002/hipo.20923>.
36. Galván, E. J., and Gutiérrez, R. (2017) Target-dependent compartmentalization of the corelease of glutamate and GABA from the mossy fibers, *J. Neurosci.*, **37**, 701-714, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1915-16.2016>.
37. Uchigashima, M., Fukaya, M., Watanabe, M., and Kamiya, H. (2007) Evidence against GABA release from glutamatergic mossy fiber terminals in the developing hippocampus, *J. Neurosci.*, **27**, 8088-8100, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0702-07.2007>.
38. Xiong, G., Zhang, L., Mojsilovic-Petrovic, J., Arroyo, E., Elkind, J., Kundu, S., Johnson, B., Smith, C. J., Cohen, N. A., Grady, S. M., and Cohen, A. S. (2012) GABA and glutamate are not colocalized in mossy fiber terminals of developing rodent hippocampus, *Brain Res.*, **1474**, 40-49, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.042>.
39. Gutiérrez, R. (2016) The plastic neurotransmitter phenotype of the hippocampal granule cells and of the mossy fibers, *J. Chem. Neuroanat.*, **73**, 9-20, <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.11.007>.
40. Gutiérrez, R. (2000) Seizures induce simultaneous GABAergic and glutamatergic transmission in the dentate gyrus-CA3 system, *J. Neurophysiol.*, **84**, 3088-3090, <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.6.3088>.
41. Walker, M. C., Ruiz, A., and Kullmann, D. M. (2002) Do mossy fibers release GABA? *Epilepsia*, **43**, 196-202, <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.5.6.x>.
42. Treviño, M., and Gutiérrez, R. (2005) The GABAergic projection of the dentate gyrus to hippocampal area CA3 of the rat: pre- and postsynaptic actions after seizures, *J. Physiol.*, **567**, 939-949, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092064>.
43. Walker, M. C., Ruiz, A., and Kullmann, D. M. (2001) Monosynaptic GABAergic signaling from dentate to CA3 with a pharmacological and physiological profile typical of mossy fiber synapses, *Neuron*, **29**, 703-715, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00245-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00245-8).
44. Romo-Parra, H., Vivar, C., Maqueda, J., Morales, M. A., and Gutiérrez, R. (2003) Activity-dependent induction of multitransmitter signaling onto pyramidal cells and interneurons of hippocampal area CA3, *J. Neurophysiol.*, **89**, 3155-3167, <https://doi.org/10.1152/jn.00985.2002>.
45. Vinogradova, O. S. (1995) Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm, *Prog. Neurobiol.*, **45**, 523-583, [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00051-I](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00051-I).
46. Vinogradova, O. S. (2001) Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information, *Hippocampus*, **11**, 578-598, <https://doi.org/10.1002/hipo.1073>.
47. Vinogradova, O. S., Brazhnik, E. S., Kitchigina, V. F., and Stafekhina, V. S. (1993) Acetylcholine, theta-rhythm and activity of the hippocampal neurons in the rabbit. IV. Sensory stimulation, *Neuroscience*, **53**, 993-1007, [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90484-w](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90484-w).
48. Buzsáki, G. (2002) Theta oscillations in the hippocampus, *Neuron*, **33**, 325-340, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00586-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00586-x).
49. Freund, T. F., and Gulyás, A. I. (1997) Inhibitory control of GABAergic interneurons in the hippocampus, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **75**, 479-487, <https://doi.org/10.1139/y97-033>.
50. Toth, K., Freund, T. F., and Miles, R. (1997) Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum, *J. Physiol.*, **500**, 463-474, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp022033>.
51. Sotty, M., Danik, F., Manseau, F., Laplante, R., Quirion, S., and Williams, S. (2003) Glutamatergic, cholinergic and GABAergic neurons contribute to the septohippocampal pathway and exhibit distinct electrophysiological properties: novel implications for hippocampal rhythmicity, *J. Physiol.*, **551**, 927-943, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.046847>.
52. Colom, L. V., Castañeda, M. T., Reyna, T., Hernandez, S., and Garrido-Sanabria, E. (2005) Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus, *Synapse*, **58**, 151-164, <https://doi.org/10.1002/syn.20184>.
53. Tkatch, K., Baranauskas, G., and Surmeier, D. J. (1998) Basal forebrain neurons adjacent to the globus pallidus co-express GABAergic and cholinergic marker mRNAs, *Neuroreport*, **9**, 1935-1939, <https://doi.org/10.1097/00001756-199806220-00004>.
54. Puma, C., Danik, M., Quirion, R., Ramon, F., and Williams, S. (2001) The chemokine interleukin-8 acutely reduces Ca^{2+} currents in identified cholinergic septal neurons expressing CXCR1 and CXCR2 receptor mRNAs, *J. Neurochem.*, **78**, 960-971, <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00469.x>.

55. Han, S.-H., McCool, B. A., Murchison, D., Nahm, S.-S., Parrish, A., and Griffith, W. H. (2002) Single-cell RT-PCR detects shifts in mRNA expression profiles of basal forebrain neurons during aging, *Mol. Brain Res.*, **98**, 67-80, [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(01\)00322-9](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(01)00322-9).
56. Huh, C. Y., Danik, M., Manseau, F., Trudeau, L. E., and Williams, S. (2008) Chronic exposure to nerve growth factor increases acetylcholine and glutamate release from cholinergic neurons of the rat medial septum and diagonal band of Broca via mechanisms mediated by p75NTR, *J. Neurosci.*, **6**, 1404-1409, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4851-07.2008>.
57. Case, D. T., Burton, S. D., Gedeon, J. Y., Williams, S. G., Urban, N. N., and Seal, R. P. (2017) Layer- and cell type-selective co-transmission by a basal forebrain cholinergic projection to the olfactory bulb, *Nat. Commun.*, **8**, 652, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00765-4>.
58. Hillegaart, V. (1991) Functional topography of brain serotonergic pathways in the rat, *Acta Physiol. Scand.*, **142**, 1-54.
59. Acsády, L., Halasy, K., and Freund, T. D. (1993) Calretinin is present in nonpyramidal cells of the rat hippocampus. III. Their inputs from the medial raphe and medial septal nuclei, *Neuroscience*, **52**, 829-841, [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90532-k](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90532-k).
60. McQuade, R., and Sharp, T. (1997) Functional mapping of dorsal and median raphe 5-hydroxytryptamine pathways in forebrain of the rat using microdialysis, *J. Neurochem.*, **69**, 791-796, <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69020791.x>.
61. Kusljic, S., and van den Buuse, M. (2004) Functional dissociation between serotonergic pathways in dorsal and ventral hippocampus in psychotomimetic drug-induced locomotor hyperactivity and prepulse inhibition in rats, *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 3424-3432, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03804.x>.
62. Freund, T. F., Gulyás, A. I., Acsády, L., Görös, T., and Tóth, K. (1990) Serotonergic control of the hippocampus via local inhibitory interneurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 8501, <https://doi.org/10.1073/pnas.87.21.8501>.
63. Gras, C., Herzog, E., Bellenchi, G. C., Bernard, V., Ravassard, P., Pohl, M., Gasnier, B., Giros, B., and El Mestikawy, S. (2002) A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons, *J. Neurosci.*, **22**, 5442-5451, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05442.2002>.
64. Shutoh, F., Ina, A., Yoshida, S., Konno, J., and Hisano, S. (2008) Two distinct subtypes of serotonergic fibers classified by co-expression with vesicular glutamate transporter 3 in rat forebrain, *Neurosci. Lett.*, **432**, 132-136, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.050>.
65. Voisin, A. N., Mnie-Filali, O., Giguere, N., Fortin, G. M., Vigneault, E., El Mestikawy, S., Descarries, L., and Trudeau, L. E. (2016) Axonal segregation and role of the vesicular glutamate transporter VGLUT3 in serotonin neurons, *Front. Neuroanat.*, **10**, 39, <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00039>.
66. Calizo, L. H., Akanwa, A., Ma, X., Pan, Y. Z., Lemos, J. C., Craige, C., Heemstra, L. A., and Beck, S. G. (2011) Raphe serotonin neurons are not homogenous: Electrophysiological, morphological and neurochemical evidence, *Neuropharmacology*, **61**, 524-543, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.008>.
67. Gagnon, D., and Parent, M. (2014) Distribution of VGLUT3 in highly collateralized axons from the rat dorsal raphe nucleus as revealed by single-neuron reconstructions, *PLoS One*, **9**, e87709, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087709>.
68. Belmer, A., Beecher, K., Jacques, A., Patkar, O. L., Sicherre, F., and Bartlett, S. E. (2019) Axonal Non-segregation of the vesicular glutamate transporter VGLUT3 within serotonergic projections in the mouse forebrain, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 193, <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00193>.
69. Ren, J., Friedmann, D., Xiong, J., Liu, C. D., Ferguson, B. R., Weerakkody, T., DeLoach, K. E., Ran, C., Pun, A., Sun, Y., Weissbourd, B., Neve, R. L., Huguenard, J., et al. (2018) Anatomically defined and functionally distinct dorsal raphe serotonin sub-systems, *Cell*, **175**, 472-487, e420, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.043>.
70. Herzog, E., Gilchrist, J., Gras, C., Muzerelle, A., Ravassard, P., Giros, B., Gaspar, P., and El Mestikawy, S. (2004) Localization of VGLUT3, the vesicular glutamate transporter type 3, in the rat brain, *Neuroscience*, **123**, 983-1002, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.10.039>.
71. Hioki, H., Nakamura, H., Ma, Y. F., Konno, M., Hayakawa, T., Nakamura, K. C., Fujiyama, F., and Kaneko, T. (2010) Vesicular glutamate transporter 3-expressing nonserotonergic projection neurons constitute a subregion in the rat midbrain raphe nuclei, *J. Comp. Neurol.*, **518**, 668-686, <https://doi.org/10.1002/cne.22237>.
72. Sos, K. E., Mayer, M. I., Cserep, C., Takacs, F. S., Szonyi, A., Freund, T. F., and Nyiri, G. (2017) Cellular architecture and transmitter phenotypes of neurons of the mouse median raphe region, *Brain Struct. Funct.*, **222**, 287-299, <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1217-x>.
73. Zimmermann, J., Herman, M. A., and Rosenmund, C. (2015) Co-release of glutamate and GABA from single vesicles in GABAergic neurons exogenously expressing VGLUT3, *Front. Synaptic Neurosci.*, **7**, 16, <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2015.00016>.
74. Pan, W. X., and McNaughton, N. (2004) The supramammillary area: its organization, functions and relationship to the hippocampus, *Prog. Neurobiol.*, **74**, 127-166, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.09.003>.

75. Vertes, R. P., and Kocsis, B. (1997) Brainstem-diencephalo-septohippocampal system controlling the theta rhythm of the hippocampus, *Neuroscience*, **81**, 893-926, [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00239-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00239-x).
76. Billwiller, F., Castillo, L., Elseedy, H. A., Ivanov, A. I., Scapula, J., Ghestem, A., Carponcy, J., Libourel, P. A., Bras, H., Abdelmeguid, N. E. S., Krook-Magnuson, E., Soltesz, I., Bernard, C., Luppi, P.-H., and Esclapez, M. (2020) GABA-glutamate supramammillary neurons control theta and gamma oscillations in the dentate gyrus during paradoxical (REM) sleep, *Brain Struct. Funct.*, **225**, 2643-2668, <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02146-y>.
77. Boulland, J. L., Jenstad, M., Boekel, A. J., Wouterlood, F. G., Edwards, R. H., Storm-Mathisen, J., and Chaudhry, F. A. (2009) Vesicular glutamate and GABA transporters sort to distinct sets of vesicles in a population of pre-synaptic terminals, *Cereb. Cortex*, **19**, 241-248, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn077>.
78. Soussi, R., Zhang, N., Tahtakran, S., Houser, C. R., and Esclapez, M. (2010) Heterogeneity of the supramammillary-hippocampal pathways: evidence for a unique GABAergic neurotransmitter phenotype and regional differences: GABAergic and glutamatergic supramammillary-hippocampal pathways, *Eur. J. Neurosci.*, **32**, 771-785, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07329.x>.
79. Root, D. H., Zhang, S., Barker, D. J., Miranda-Barrientos, J., Liu, B., Wang, H. L., and Morales, M. (2018) Selective brain distribution and distinctive synaptic architecture of dual glutamatergic-GABAergic neurons, *Cell Rep.*, **23**, 3465-3479, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.063>.
80. Pedersen, N. P., Ferrari, L., Venner, A., Wang, J. L., Abbott, S. B. G., Vujovic, N., Arrigoni, E., Saper, C. B., and Fuller, P. M. (2017) Supramammillary glutamate neurons are a key node of the arousal system, *Nat. Commun.*, **8**, 1405, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01004-6>.
81. Hashimoto-dani, Y., Karube, F., Yanagawa, Y., Fujiyama, F., and Kano, M. (2018) Supramammillary nucleus afferents to the dentate gyrus co-release glutamate and GABA and potentiate granule cell output, *Cell Rep.*, **25**, 2704-2715, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.016>.
82. Kocsis, B., and Vertes, R. P. (1994) Characterization of neurons of the supramammillary nucleus and mammillary body that discharge rhythmically with the hippocampal theta rhythm in the rat, *J. Neurosci.*, **14**, 7040-7052, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07040.1994>.
83. Kocsis, B., and Kaminski, M. (2006) Dynamic changes in the direction of the theta rhythmic drive between supramammillary nucleus and the septohippocampal system, *Hippocampus*, **16**, 531-540, <https://doi.org/10.1002/hipo.20180>.
84. Pasquier, D. A., and Reinoso-Suarez, F. (1976) Direct projections from hypothalamus to hippocampus in the rat demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase, *Brain Res.*, **108**, 165-169, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90172-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90172-4).
85. Richmond, M. A., Yee, B. K., Pouzet, B., Veenman, L., Rawlins, J. N., Feldon, J., and Bannerman, D. M. (1999) Dissociating context and space within the hippocampus: effects of complete, dorsal, and ventral excitotoxic hippocampal lesions on conditioned freezing and spatial learning, *Behav. Neurosci.*, **113**, 1189-1203, <https://doi.org/10.1037/0735-7044.113.6.1189>.
86. Pan, W. X., and McNaughton, N. (2002) The role of the medial supramammillary nucleus in the control of hippocampal theta activity and behaviour in rats, *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 1797-1809, <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02267.x>.
87. Santin, L. J., Aguirre, J. A., Rubio, S., Begega, A., Miranda, R., and Arias, J. L. (2003) c-Fos expression in supramammillary and medial mammillary nuclei following spatial reference and working memory tasks, *Physiol. Behav.*, **78**, 733-739, [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(03\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00060-x).
88. Shahidi, S., Motamedi, F., and Naghdi, N. (2004) Effect of reversible inactivation of the supramammillary nucleus on spatial learning and memory in rats, *Brain Res.*, **1026**, 267-274, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.030>.
89. Gasbarri, A., Verney, C., Innocenzi, R., Campana, E., and Pacitti, C. (1994) Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study, *Brain Res.*, **668**, 71-79, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90512-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90512-6).
90. Samson, Y., Wu, J. J., Friedman, A. H., and Davis, J. N. (1990) Catecholaminergic innervation of the hippocampus in the cynomolgus monkey, *J. Comp. Neurol.*, **298**, 250-263, <https://doi.org/10.1002/cne.902980209>.
91. Sulzer, D., Joyce, M. P., Lin, L., Geldwert, D., Haber, S. N., Hattori, T., and Rayport, S. (1998) Dopamine neurons make glutamatergic synapses *in vitro*, *J. Neurosci.*, **18**, 4588-4602, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-12-04588.1998>.
92. Hnasko, T. S., Chuhma, N., Zhang, H., Goh, G. Y., Sulzer, D., Palmiter, R. D., Rayport, S., and Edwards, R. H. (2010) Vesicular glutamate transport promotes dopamine storage and glutamate corelease *in vivo*, *Neuron*, **65**, 643-656, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.012>.
93. Chuhma, N., Mingote, S., Moore, H., and Rayport, S. (2014) Dopamine neurons control striatal cholinergic neurons via regionally heterogeneous dopamine and glutamate signaling, *Neuron*, **81**, 901-912, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.027>.

94. Trudeau, L.-E., Hnasko, T. S., Wallén-Mackenzie, A., Morales, M., Rayport, S., and Sulzer, D. (2014) The multilingual nature of dopamine neurons, *Prog. Brain Res.*, **211**, 141-164, <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63425-2.00006-4>.
95. Nelson, A. B., Bussert, T. G., Kreitzer, A. C., and Seal, R. P. (2014) Striatal cholinergic neurotransmission requires VGLUT3, *J. Neurosci.*, **34**, 8772-8777, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0901-14.2014>.
96. Frahm, S., Antolin-Fontes, B., Görlich, A., Zander, J.-F., Ahnert-Hilger, G., and Ibañez-Tallon, I. (2015) An essential role of acetylcholine-glutamate synergy at habenular synapses in nicotine dependence, *Elife*, **4**, e11396, <https://doi.org/10.7554/elife.11396>.
97. Yamaguchi, T., Sheen, W., and Morales, M. (2007) Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area, *Eur. J. Neurosci.*, **25**, 106-118, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05263.x>.
98. Li, X., Qi, J., Yamaguchi, T., Wang, H.-L., and Morales, M. (2013) Heterogeneous composition of dopamine neurons of the rat A10 region: molecular evidence for diverse signaling properties, *Brain Struct. Funct.*, **218**, 1159-1176, <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0452-z>.
99. Loy, R., Koziell, D. A., Lindsey, J. D., and Moore, R. Y. (1980) Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation, *J. Comp. Neurol.*, **189**, 699-710, <https://doi.org/10.1002/cne.901890406>.
100. Ford, B., Holmes, C. J., Mainville, L., and Jones, B. E. (1995) GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: tegmental neurons projecting to the posterior hypothalamus, *J. Comp. Neurol.*, **363**, 177-196, <https://doi.org/10.1002/cne.903630203>.
101. Privitera, M., von Ziegler, L. M., Floriou-Servou, A., Duss, S. N., Zhang, R., Waag, R., Leimbacher, S., Sturman, O., Roessler, F. K., Heylen, A., Vermeiren, Y., Van Dam, D., et al. (2024) Noradrenaline release from the locus coeruleus shapes stress-induced hippocampal gene expression, *Elife*, **12**, RP88559, <https://doi.org/10.7554/eLife.88559>.
102. Stornetta, R. L., Rosin, D. L., Simmons, J. R., McQuiston, T. J., Vujovic, N., Weston, M. C., and Guyenet, P. G. (2005) Coexpression of vesicular glutamate transporter-3 and g-aminobutyric acidergic markers in rat rostral medullary raphe and intermediolateral cell column, *J. Comp. Neurol.*, **492**, 477-494, <https://doi.org/10.1002/cne.20742>.
103. Mather, M., Clewett, D., Sakaki, M., and Harley, C. W. (2016) Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: how arousal amplifies selectivity in perception and memory, *Behav. Brain Sci.*, **39**, e200, <https://doi.org/10.1017/S0140525X15000667>.
104. Devoto, P. and Flore, G. (2006) On the origin of cortical dopamine: is it a co-transmitter in noradrenergic neurons? *Curr. Neuropharmacol.*, **4**, 115-125, <https://doi.org/10.2174/157015906776359559>.
105. Smith, C. C., and Greene, R. W. (2012) CNS dopamine transmission mediated by noradrenergic innervation, *J. Neurosci.*, **32**, 6072-6080, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6486-11.2012>.
106. Hansen, N., and Manahan-Vaughan, D. (2014) Dopamine D1/D5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity, *Cereb. Cortex*, **24**, 845-858, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs362>.
107. Takeuchi, T., Duzsikiewicz, A. J., Sonneborn, A., Spooner, P. A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C. C., Fernández, G., Deisseroth, K., Greene, R. W., and Morris, R. G. M. (2016) Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory, *Nature*, **537**, 357-362, <https://doi.org/10.1038/nature19325>.
108. Sonneborn, A., and Greene, R. W. (2021) Norepinephrine transporter antagonism prevents dopamine-dependent synaptic plasticity in the mouse dorsal hippocampus, *Neurosci. Lett.*, **740**, 135450, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135450>.
109. Bragin, A. G., Zhadina, S. D., Vinogradova, O. S., and Kozhechkin, S. N. (1977) Topography and some characteristics of the dentate fascia-field CA3 relations investigated in hippocampal slices *in vitro*, *Brain Res.*, **135**, 55-66.
110. Lehmann, H., Ebert, U., and Loscher, W. (1996) Immunocytochemical localization of GABA immunoreactivity in dentate granule cells of normal and kindled rats, *Neurosci. Lett.*, **212**, 41-44, [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12777-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12777-4).
111. Виноградова О. С. (2000) Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*, **50**, 743-774.
112. Kitchigina, V. F. (2010) Theta oscillations and reactivity of hippocampal stratum oriens neurons, *Sci. World J.*, **10**, 930-943, <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.90>.
113. Bartsaghi, R., and Gessi, T. (2003) Activation of perforant path neurons to field CA1 by hippocampal projections, *Hippocampus*, **13**, 235-249, <https://doi.org/10.1002/hipo.10074>.
114. Conrad, B., Benecke, R., and Goehmann, M. (1983) Premovement silent period in fast movement initiation, *Exp. Brain Res.*, **51**, 310-313, <https://doi.org/10.1007/BF00237208>.
115. Чебкасов С. А. (1995) Предстимульное торможение в нейронных модулях зрительной коры мозга морской свинки, *Физиол. Журн. Сеченова*, **81**, 119.
116. Gemin, O., Serna, P., Zamith, J., Assendorp, N., Fossati M., Rostaing, P., Triller, A., and Charrier, C. (2021) Unique properties of dually innervated dendritic spines in pyramidal neurons of the somatosensory cortex uncovered by 3D correlative light and electron microscopy, *PLoS Biol.*, **19**, e3001375, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001375>.

117. Chiu, C. Q., Martenson, J. S., Yamazaki, M., Natsume, R., Sakimura, K., Tomita, S., Steven, J. T., and Higley, M. J. (2018) Input-specific NMDAR-dependent potentiation of dendritic GABAergic inhibition, *Neuron*, **97**, 368-377.e3, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.032>.
118. Dorman, D. B., Jędrzejewska-Szmek, J., and Blackwell, K. T. (2018) Inhibition enhances spatially-specific calcium encoding of synaptic input patterns in a biologically constrained model, *Elife*, **7**, e38588, <https://doi.org/10.7554/eLife.38588>.
119. El Mestikawy, S., Wallén-Mackenzie, Å., Fortin, G. M., Descarries, L., and Trudeau, L. E. (2011) From glutamate co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters, *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 204-216, <https://doi.org/10.1038/nrn2969>.
120. Ajibola, M. I., Wu, J.-W., Abdulmajeed, W. I., and Lien, C.-C. (2021) Hypothalamic glutamate/GABA cotransmission modulates hippocampal circuits and supports long-term potentiation, *J. Neurosci.*, **41**, 8181-8196, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0410-21.2021>.
121. Кичигина В. Ф., Гордеева Т. А. (1995) Регуляция септального пейсмекера тета-ритма медианным ядром шва, *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*, **45**, 848-859.
122. Nitz, D. A., and McNaughton, B. L. (1999) Hippocampal EEG and unit activity responses to modulation of serotonergic median raphe neurons in the freely behaving rat, *Learn. Mem.*, **6**, 153-167.
123. Huh, C. Y., Jacobs, B. L., and Azmitia E. C. (1992) Structure and function of the brain serotonin system, *Physiol. Rev.*, **72**, 165-229, <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.165>.
124. Kandel, E., Schwartz, J. H., and Jessel, T. M. (2000) *Principles of Neural Science*, McGraw Hill, New York, Edn. 4.
125. Varga, V., Losonczy, A., Zemelman, B. V., Borhegyi, Z., Nyiri, G., Domonkos, A., Hangya, B., et al. (2009) Fast synaptic subcortical control of hippocampal circuits, *Science*, **326**, 449-453, <https://doi.org/10.1126/science.1178307>.
126. Collins, S. A., Stinson, H. E., Himes, A., Nestor-Kalinoski, A., and Ninan, I. (2023) Sex-specific modulation of the medial prefrontal cortex by glutamatergic median raphe neurons, *Sci. Adv.*, **9**, eadg4800, <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg4800>.
127. Gullino, L. S., Fuller, C., Dunn, P., Collins, H. M., El Mestikawy, S., and Sharp, T. (2024) Evidence for a Role of 5-HT-glutamate co-releasing neurons in acute stress mechanisms, *ACS Chem Neurosci.*, **15**, 1185-1196, <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.3c00758>.
128. Hirase, H., Leinekugel, X., Csicsvari, J., Czurkó, A., and Buzsáki, G., (2001) Behavior-dependent states of the hippocampal network affect functional clustering of neurons, *J. Neurosci.*, **21**, RC145, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-10-j0003.2001>.
129. Moita, M. A. P., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J. E., and Blair, H. T. (2003) Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning, *Neuron*, **37**, 485-497, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00033-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00033-3).
130. Freund, T. F., and Antal, M. (1988) GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus, *Nature*, **336**, 170-173, <https://doi.org/10.1038/336170a0>.
131. Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., and Moore, C. I. (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses, *Nature*, **459**, 663, <https://doi.org/10.1038/nature08002>.
132. Klausberger, T., and Somogyi, P. (2008) Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations, *Science*, **321**, 53-57, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005>.
133. Valero, M., Cid, E., Averkin, R. G., Aguilar, J., Sanchez-Aguilera, A., Viney, T. J., Gomez-Dominguez, D., Bellistri, E., and de la Prida, L. M. (2015) Determinants of different deep and superficial CA1 pyramidal cell dynamics during sharp-wave ripples, *Nat. Neurosci.*, **18**, 1281-1290, <https://doi.org/10.1038/nn.4074>.
134. Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., and Baker, A. (2008) Optimizing inhibitory learning during exposure therapy, *Behav. Res. Ther.*, **46**, 5-27, <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.10.003>.
135. Ballinger, E. C., Ananth, M., Talmage, D. A., and Role, L. W. (2016) Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline, *Neuron*, **91**, 1199-1218, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.006>.
136. Baratta, M. V., Kodandaramaiah, S. B., Monahan, P. E., Yao, J., Weber, M. D., Lin P.-A., Gisabella, B., Petrossian, N., Amat, J., Kim, K., Yang, A., Forest, C. R., Boyden, E. S., and Goosens, K. A. (2016) Stress enables reinforcement-elicited serotonergic consolidation of fear memory, *Biol. Psychiatry*, **79**, 814-822, [10.1016/j.biopsych.2015.06.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.025).
137. Wilson, M. A., and Fadel, J. R. (2017) Cholinergic regulation of fear learning and extinction, *J. Neurosci. Res.*, **95**, 836-852, <https://doi.org/10.1002/jnr.23840>.
138. Krabbe, S., Gründemann, J., and Lüthi, A. (2018) Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning, *Biol. Psychiatry*, **83**, 800-809, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.006>.
139. Amilhon, B., Lepicard, È., Renoir, T., Mongeau, R., Popa, D., Poirel, O., Miot, S., Gras, C., Gardier, A. M., Gallego, J., Hamon, M., et al. (2010) VGLUT3 (vesicular glutamate transporter type 3) contribution to the regulation of serotonergic transmission and anxiety, *J. Neurosci.*, **30**, 2198-2210, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5196-09.2010>.

140. Omiya, Y., Uchigashima, M., Konno, K., Yamasaki, M., Miyazaki, T., Yoshida, T., Kusumi, I., and Watanabe, M. (2015) VGLUT3-expressing CCK-positive basket cells construct invaginating synapses enriched with endocannabinoid signaling proteins in particular cortical and cortex-like amygdaloid regions of mouse brains, *J. Neurosci.*, **35**, 4215-4228, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4681-14.2015>.
141. Rovira-Esteban, L., Péterfi, Z., Vikór, A., Máté, Z., Szabó, G., and Hájos, N. (2017) Morphological and physiological properties of CCK/CB1 repressing interneurons in the basal amygdala, *Brain Struct. Funct.*, **222**, 3543-3565, <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1417-z>.
142. Sengupta, A., and Holmes, A. (2019) A discrete dorsal raphe to basal amygdala 5-HT circuit calibrates aversive memory, *Neuron*, **103**, 489-505.e7, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.029>.
143. Balázsfi, D., Fodor, A., Török, B., Ferenczi, S., Kovács, K. J., Haller, J., and Zelena, D. (2018) Enhanced innate fear and altered stress axis regulation in VGLUT3 knockout mice, *Stress*, **21**, 151-161, <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1423053>.
144. Fazekas, C. L., Balázsfi, D., Horvath, H. R., Balogh, Z., Aliczki, M., Puhova, A., Balagova, L., Chmelova, M., Jezova, D., Haller, J., and Zelena, D. (2019) Consequences of VGLUT3 deficiency on learning and memory in mice, *Physiol. Behav.*, **212**, 112688, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112688>.
145. Dani, A., Huang, B., Bergan, J., Dulac, C., and Zhuang, X. (2010) Superresolution imaging of chemical synapses in the brain, *Neuron*, **68**, 843-856, <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2010.11.021>.
146. Chang, J. B., Chen, F., Yoon, Y. G., Jung, E. E., Babcock, H., Kang, J. S., Asano, S., Suk, H. J., Pak, N., Tillberg, P. W., et al. (2017) Iterative expansion microscopy, *Nat. Methods*, **14**, 593-599, <https://doi.org/10.1038/nmeth.4261>.

COLOCALIZATION OF NEUROTRANSMITTERS IN THE HIPPOCAMPUS AND AFFERENT SYSTEMS: POSSIBLE FUNCTIONAL ROLE

Review

V. F. Kitchigina

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Moscow Region, Russia; e-mail: vkitchigina@gmail.com*

In neurophysiology, the transmitter phenotype is considered a sign of neuronal identity. Since the end of the last century, it has become known that a nerve cell can produce and use several different molecules to communicate with other neurons. These can be “classical” transmitters: glutamate or gamma-aminobutyric acid (or acetylcholine, serotonin, norepinephrine), as well as second messengers, mainly neuropeptides released from the same neurons. If classical neurotransmitters are released together from the same nerve cell, this is called cotransmission or coreleasing (release from the same vesicles). In this review article, the term “cotransmission” is used in a broad sense, denoting neurons that can release more than one classical mediator. Since transmitters are often intermediate products of metabolism and are found in many cells, the classification of neurons is currently based on carrier proteins (transporters) that “pack” neurotransmitters synthesized in the cytoplasm into vesicles. Here, we limit the question of colocalization of the main neurotransmitters in mammals to neurons of the hippocampus and those structures that send their pathways to it. The review considers problems affecting the mechanisms of multitransmitter signaling, as well as the probable functional role of mediator colocalization in the work of the hippocampus, which has not yet been clarified. It is suggested that co-expression of different mediator phenotypes is involved in maintaining the balance of excitation and inhibition in different regions of the hippocampus; facilitates rapid selection of information processing methods, induction of long-term potentiation, maintenance of spatial coding by place cells, as well as ensuring flexibility of learning and formation of working memory. However, the functional role of mediator colocalization, as well as the mechanisms of release of “dual” transmitters, have not been fully clarified. The solution of these problems will advance some areas of fundamental neuroscience and help in the treatment of those diseases where a violation of the balance of excitation and inhibition is detected, for example, epilepsy, Alzheimer’s disease and many others.

Keywords: hippocampus, dentate gyrus, afferent structures, pyramidal neurons, granule cells, interneurons, transmitters, glutamate, GABA, transporters, theta rhythm, mechanisms, functional role, seizure pathology