

Активность нейронов и ремиелинизация: новые сведения о молекулярных механизмах и достижениях в терапии

Реферативный перевод

Источник: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*; *Front. Cell Dev. Biol.* 11:1221890. doi: 10.3389/fcell.2023.1221890

Yiting Zhou, Jing Zhang

Кафедра фармакологии, медицинская школа, больница Sir Run Run Shaw, Чжэцзянский университет, Ханчжоу, Китай

ВВЕДЕНИЕ

Олигодендроциты играют существенную роль в центральной нервной системе, формируя миелиновые оболочки и поддерживая их структуру. Миелин ускоряет проведение нервных импульсов, повышает способность нейронов к обработке сигналов, поддерживает целостность аксонов и их питание. Демиелинизация характеризуется разрушением миелиновых оболочек вокруг аксона и ведет к гибели олигодендроцитов, что часто наблюдается при таких клинических нарушениях, как рассеянный склероз (РС), хроническая гипоперфузия мозга, инсульт, деменция и шизофрения [1]. Хотя при демиелинизирующих заболеваниях происходит спонтанная ремиелинизация, обычно она неполная и недостаточна для восстановления функции при таких состояниях, как РС и хроническая гипоперфузия головного мозга [2–4]. В нескольких клинических исследованиях изучался ряд молекул, потенциально способных усиливать ремиелинизацию, однако их результаты оказались неудовлетворительными [5]. Таким образом, эффективные и точные подходы к лечению демиелинизирующих нарушений исключительно важны.

Многочисленные научные группы представили доказательства, что нейронная активность может усиливать формирование миелина [6, 7]. Активация сигнальных путей между нейронами и олигоден-

дроцитами может модулировать несколько стадий развития олигодендроцитов, включая пролиферацию, дифференциацию и созревание клеток-предшественников олигодендроцитов (КПО), а также интеграцию нервных путей [4, 8]. Данные дают основания полагать, что контроль возбудимости нейронов может стать хорошим новым способом клинической терапии демиелинизирующих состояний. Активность нейронов можно стимулировать прямо или косвенно различными способами, например, оптогенетически, хемогенетически, с помощью транскраниальной стимуляции и сенсорной стимуляции [3, 9, 10]. В этом обзоре обсуждаются последние достижения в изучении нейронной активности и ремиелинизации, а также связанных механизмов нейронных сигнальных путей. Этот обзор поможет преобразовать экспериментальные данные в терапевтические стратегии и клинические исследования, направленные на усиление ремиелинизации и защиту нейронов при демиелинизирующих заболеваниях.

РОЛЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ РЕМИЕЛИНИЗАЦИИ

Ремиелинизация — необходимый процесс для восстановления функции нервов после повреждения. Она включает пролиферацию, миграцию и дифференциацию КПО, которые в конечном итоге

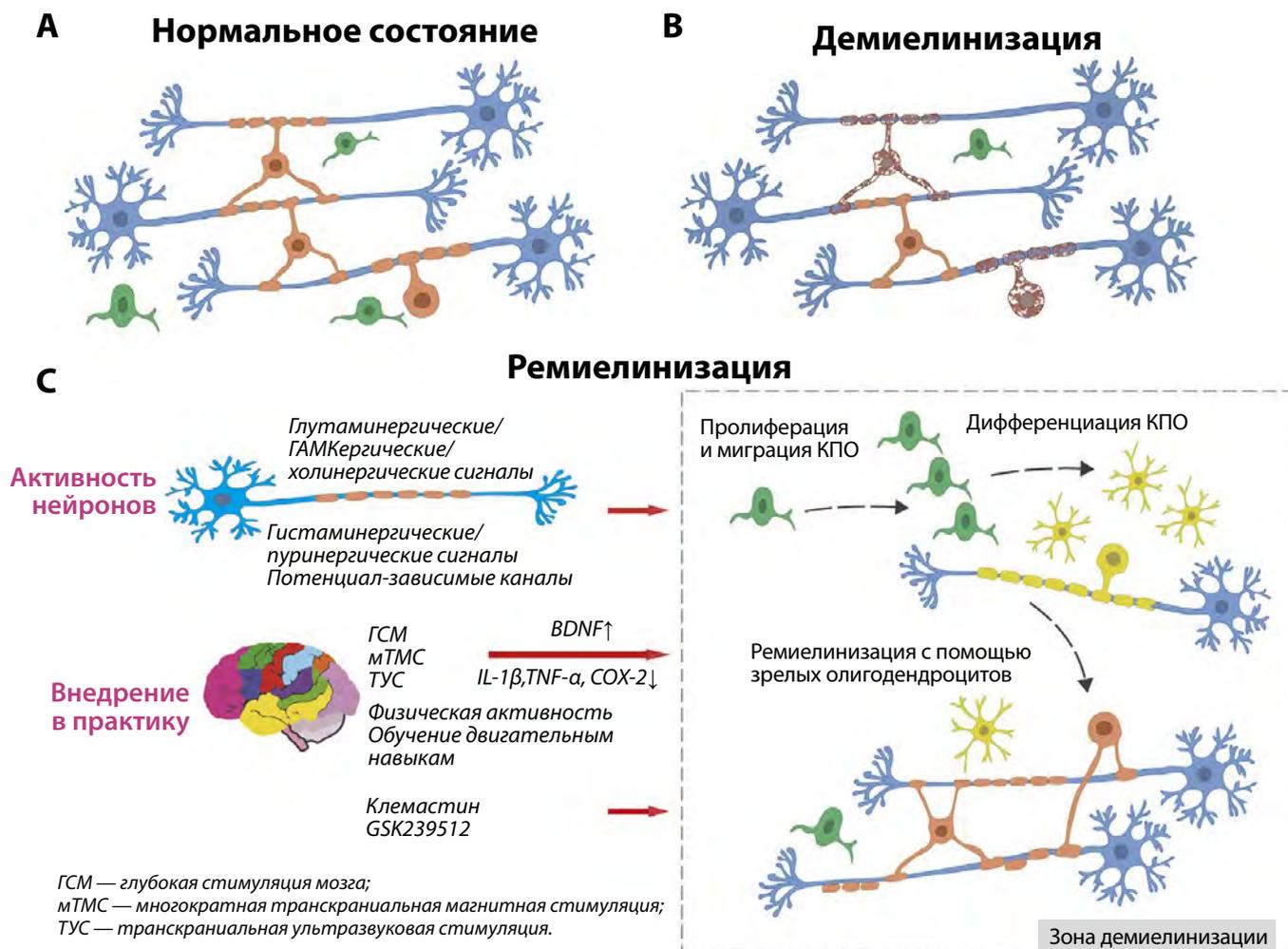


Рис. 1. Процесс ремиелинизации. Схема миелинизации в нормальных условиях (А), при демиелинизации (В) и ремиелинизации (С), показывающая пролиферацию КПО, миграцию в место повреждения, дифференциацию в миелинизирующие олигодендроциты и ремиелинизацию голых аксонов посредством стимуляции нейронной активности или методов, внедряемых в клиническую практику. Синий: нейроны, зеленый: КПО, желтый: миелинизирующие олигодендроциты, оранжевый: зрелые олигодендроциты. Темно-красный точечный: отмирающие олигодендроциты.

оборачиваются вокруг аксонов, создавая новые миелиновые оболочки (рис. 1) [11–13].

Исследования показали, что нейронная активность играет необходимую роль в формировании миелина и ремиелинизации. Как показали предыдущие исследования, электрическая стимуляция нейронной активности способствует пролиферации КПО и миелинизации *in vitro* [14, 15]. И наоборот, подавление генерации потенциала действия нейронов тетродотоксином замедляло ход миелинизации. Недавние достижения в молекулярно-биологических и генетических технологиях показали, что точная активация и передача нейромедиаторов внутри нейронов положительно влияет на формирование миелина. Активация нейронов коры способствует пролиферации и дифференциации КПО и, как было показано, даже повышает подвижность у здоровых мышей [6, 14, 16]. У людей и у мышей сделаны сходные наблюдения: ак-

тивация нейронов посредством обогащения среды и сложных двигательных навыков ускоряет формирование нового миелина и миелиновой ультраструктуры в белом веществе [17–20]. Кроме того, выключение гена регулирующего фактора миелина (MYRF) в КПО приводило к снижению способности к усвоению двигательных навыков и тормозило формирование нового миелина [17, 21]. После 7-недельного обучения двигательным навыкам экспрессия MYRF и основного белка миелина (ОБМ) у мышей дикого типа возрастала в 1,4 раза, что подчеркивает решающую роль нейронов в формировании миелина [22]. Эти исследования дают основу для изучения динамических взаимодействий сигнальных путей между нейронами и олигодендроцитами.

Фармакологическая блокада активности нейронов в модели демиелинизации приводила к повышению количества КПО в пораженных участках, а также

к снижению пропорции дифференцированных олигодендроцитов, что влияет на регенерацию миелина *in vitro* [23]. Недавние эксперименты *in vivo* показали нейропротективный эффект активности нейронов в виде ремиелинизации [4, 24, 25]. Многократная транскраниальная магнитная стимуляция (мТМС) и транскраниальная ультразвуковая стимуляция (ТУС), неинвазивные способы контроля нейронной активности — способствовали выживанию и дифференциации КПО, что дополнительно повышало восстановление миелина и когнитивной функции [26]. Точная модуляция нейронов в коре головного мозга оптогенетическими и хемогенетическими методами способствовала пролиферации и дифференциации КПО, а также обширной ремиелинизации, восстановлению нервной проводимости и снижению когнитивных нарушений в экспериментах с моделированием демиелинизации воздействием хронической гипоперфузии и лизофосфатидилхолина (ЛФХ). Эти эффекты были опосредованы путем Wnt^2 и функциональными синапсами нейрон-КПО. Эти данные дают новую информацию, которую можно использовать для клинического лечения демиелинизирующих заболеваний с помощью точной регуляции активности нейронов. Однако точно не определено, зависит ли ремиелинизация полностью от нейронной активности, так как она может также влиять на другие нейроны и глиальные клетки, а не только олигодендроциты и ремиелинизацию [3]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить механизмы взаимодействия между нейронной активностью и ремиелинизацией.

Молекулярные механизмы глутаминергических сигнальных путей

КПО отличаются от зрелых олигодендроцитов и других типов глиальных клеток, так как содержат на своей клеточной поверхности потенциал-зависимые калиевые (K^+), натриевые (Na^+) и кальциевые (Ca^{2+}) каналы, которые могут инициировать потенциалы действия. КПО в гиппокампе могут получать проекции глутаматергических нервных волокон, реагировать на нервные импульсы и генерировать потенциалы действия [27]. Синаптические связи между глутаматергическими нейронами и КПО играют решающую роль в формировании миелина, и показано, что высвобождение содержимого синаптических пузырьков влияет на процесс миелинизации [23, 28, 29]. Эти исследования поддерживают представление, что повышенная глутаматная нейронная активность положительно влияет на ремиелинизацию, хотя специфические механизмы и процессы, происходящие в функциональных синапсах глутаматергических нейронов-КПО при этом нейропротективном эффекте, требуют дальнейшего подтверждения.

Молекулярные механизмы ГАМКергических сигнальных путей

КПО экспрессируют рецепторы как ГАМК А, так и ГАМК В, что делает возможной ГАМКергическую тормозную и возбуждающую регуляцию [73]. Модуляция рецепторов ГАМК и ГАМКергических сигнальных путей играет роль в регуляции развития КПО, миелинизации и ремиелинизации [30, 31]. Препятствия для метаболизма или усвоения ГАМК могут способствовать дифференциации КПО в зрелые олигодендроциты, что усиливает синтез миелина за счет улучшения ответа на гипоксию. Рецепторы ГАМК В также играют решающую роль в регуляции синтеза миелина и его регенерации. Внутримозговая инъекция антагонистов рецептора ГАМК В новорожденным крысам повышала пролиферацию КПО, а также снижала экспрессию ОБМ и выработку миелина в поясной коре [32]. Баклофен, специфический антагонист рецепторов ГАМК В, который часто применяется как мышечный релаксант для больных РС, повышает ремиелинизацию, способствуя повышению количества гликопротеина, ассоциированного с миелином (ГАМ) под действием ГАМК и уровня экспрессии ОБМ *in vitro* в эксплантатах зрительного нерва и срезах головного мозга [31]. Serrano-Regal с соавторами дополнительно оценили влияние лечения баклофеном на ремиелинизацию *in vivo* с помощью моделирования демиелинизации у мышей воздействием ЛФХ.

Молекулярные механизмы холинергических сигнальных путей

Участие ацетилхолина (АХ) в формировании миелина описано во многих источниках. Однако конкретное влияние холинергических нейронов и холинергических сигнальных путей на олигодендроциты пока еще до конца не установлено. Несколько исследователей подтвердили присутствие рецепторов АХ в олигодендроцитах. Кроме того, эти исследования подтвердили, что активация сигнальных путей в КПО и других клетках, родственных олигодендроцитам, индуцируется рецепторами АХ [33, 34]. Олигодендроциты экспрессируют два типа рецепторов АХ, включая мускариновые рецепторы ацетилхолина (мРАХ) и никотиновые рецепторы ацетилхолина (нРАХ) [35, 36]. Транскрипционная регуляция холинергических сигнальных путей, активируемых рецепторами АХ, может влиять на развитие и функцию олигодендроцитов. мРАХ, особенно подтипы М1, М3 и М4, экспрессировались на КПО в высокой степени; это дает основания полагать, что мРАХ участвуют в начальных фазах развития олигодендроцитов [36, 37]. Fields и соавт. установили, что фармакологические антагонисты рецептора могут снижать уровень экспрессии фосфори-

лированного CREB и c-fos в КПО и стимулировать пролиферацию КПО посредством активации холинергических путей, опосредованных mPAC [38]. Мускариновая сигнализация подавляла дифференциацию КПО и формирование миелина, а также снижала экспрессию ОБМ, как показано дальнейшими исследованиями [36]. Другая научная группа обсуждала использование антагониста mPAC бензтропина для ускорения созревания КПО, с благоприятными результатами в виде снижения демиелинизации в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [39, 40]. Кроме того, в предыдущих исследованиях раскрывается наличие множественных подтипов nPAC в КПО, расположенных, в том числе, в гиппокампе и мозолистом теле и влияющих на дифференциацию КПО [41–43]. Холинергическая противовоспалительная система регулирует внутренний иммунологический гомеостаз и чрезмерные иммунные воспалительные реакции. Обнаружено, что при демиелинизирующих нарушениях возникают дефекты в противовоспалительных сигнальных путях АХ, опосредованных рецепторами АХ. Исследование, проведенное Piovesana и соавт., показало, что применение ингибитора ацетилхолинэстеразы приводило к облегчению нейровоспаления и демиелинизации, индуцированных экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ), а также снижению когнитивно-поведенческих нарушений [44]. Соответственно, этот нейропротективный эффект снижался при лечении антагонистами $\alpha 7$ nPAC. Введение никотина или использование мышей с выключенным геном nPAC $\alpha 9/\alpha 10$ значительно снижало тяжесть ЭАЭ и замедляло развитие симптомов болезни. Это исследование также показало снижение инфильтрации иммунными клетками, содержания реакционноспособных соединений кислорода и демиелинизации спинного и головного мозга у мышей с выключенным геном nPAC $\alpha 9/\alpha 10$, указывая, что nPAC могут играть иммуномодулирующие роли при аутоиммунных демиелинизирующих нарушениях [45]. Кроме того, неселективные антиму斯卡риновые препараты предотвращали характерное для демиелинизации поведение, подобное шизофрении, у мышей в экспериментах с купризоном, а также возобновляли восстановление миелина [46]. Благодаря специфическому действию на mPAC или КПО антиму斯卡риновые эффекты резко усиливали дифференциацию КПО и выработку миелина, снижали деградацию ультраструктуры миелина и улучшали функциональное восстановление после гипоксического повреждения мозга [47]. Показано, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы улучшают регенерацию миелина при демиелинизирующих заболеваниях, включая РС и его модели на живот-

ных. Imamura и соавт. показали, что применение фармакологического ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила улучшает дифференциацию и созревание КПО, происходящих из нервных стволовых клеток, не влияя на их пролиферацию или созревание [42, 48]. Введение донепезила приводило к значительной активации критических белков, связанных с миелином, таких как ГАМ, миелиновый протеолипидный белок (ПЛБ) и ОБМ. Стимулирующее действие донепезила на созревание КПО очевидно подавлялось антагонистом nPAC — мекаламином. Однако недавнее исследование показало, что ингибирование холинергических сигнальных путей может снизить скорость проведения миелина и толщину миелина в мозолистом теле, приводя к недостаточности синтеза миелина [49]. Существующие данные согласуются с ролью холинергических сигнальных путей в когнитивных заболеваниях, связанных с когнитивной дисфункцией и демиелинизацией белого вещества. Регуляция холинергических сигнальных путей может дать возможность терапевтического воздействия, способствующего регенерации миелина и восстановлению белого вещества, однако в этой области все еще существуют спорные вопросы.

Молекулярные механизмы гистаминергических сигнальных путей

Гистамин — повсеместно распространенный посредник воспаления, играющий роль в патологической физиологии различных аллергических, аутоиммунных, воспалительных и неврологических нарушений [50, 51]. Сообщается, что гистаминовая сигнализация регулирует дифференциацию КПО, ослабляет демиелинизацию и способствует восстановлению миелина, в особенности при РС [52–54]. Отмечено, что эффекты гистаминовой сигнализации могут быть как благоприятными, так и вредоносными за счет его иммуномодулирующих свойств или непосредственной регуляции гистаминергических рецепторов H1–H4 при РС [49, 55, 56]. Гистамин потенциально способен изменить проницаемость гематоэнцефалического барьера и усилить клеточную инфильтрацию в центральной нервной системе, приводя к вредоносному нейровоспалению [51]. В экспериментах на мышах с моделированием ЭАЭ рецепторы H1 потенциально способны ускорять развитие иммунологического воспаления, демиелинизации и поведенческих нарушений [57]. Самые последние исследования показали, что рецепторы H2, как и рецепторы H1, способствуют патогенному эффекту, снижая созревание КПО после гипоксического повреждения мозга [53]. Рецепторы H2 также оказывают нейро-

протективное действие, ослабляя демиелинизацию, а также индуцируют подавление иммунологической воспалительной реакции [58]. Рецепторы H3 действуют как авто-рецепторы, модулируя активность гистаминергических нейронов и регулируя синтез и секрецию гистамина [55]. Необходимы дополнительные исследования для изучения специфической роли гистамина и гистаминергических сигнальных путей.

Молекулярные механизмы пуринергических сигнальных путей

Показано, что пуринергические сигнальные пути влияют на рост олигодендроцитов, формирование миелина и ремиелинизацию как в нормальных, так и в патологических условиях [59, 60]. Аденозин и АТФ являются известными модуляторами иммунной функции и действуют как активаторы и хемотаксические сигналы для различных иммунных клеток [61]. Пурины служат нейромедиаторами и способствуют передаче нервных сигналов посредством активации пуринергических рецепторов. Олигодендроциты преимущественно экспрессируют аденозин-связывающие рецепторы P1 и АТФ- и АДФ-связывающие рецепторы P2 [62]. Рецепторы P1 подразделяются на четыре типа, а именно, A1, A2a, A2b и A3, все из которых являются рецепторами, сцепленными с G-белком. A1 и A3 оказывают ингибирующее действие на аденилатциклазу, приводя к снижению содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). И наоборот, A2a и A2b стимулируют аденилатциклазу, приводя к повышению внутриклеточных концентраций цАМФ [61]. Рецепторы P2 классифицируются на ионотропные P2X (P2X1-7) или метаботропные P2Y (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6 и P2Y11-14) подтипы.

Молекулярные механизмы потенциал-зависимых каналов

В сером и белом веществе КПО экспрессируют разные потенциал-зависимые ионные каналы. Они включают потенциал-зависимые K⁺ каналы, Na⁺ каналы и Ca²⁺ каналы, регулирующие цикл и функцию КПО [63]. Избыточная экспрессия субъединиц Kir4.1 и Kv1.3 белка K⁺ каналов стимулировала пролиферацию КПО *in vitro*, тогда как избыточная экспрессия Kv1.6 подавляла индуцированный митогеном ход клеточного цикла, указывая на участие K⁺ каналов в регуляции пролиферации КПО [64]. В целом, модуляция экспрессии и активности потенциал-зависимых ионных каналов — многообещающая терапевтическая стратегия для стимуляции пролиферации и дифференциации КПО и улучшения ремиелинизации после повреждения.

ПОДХОДЫ К ВНЕДРЕНИЮ В ПРАКТИКУ И ПРЕПАРАТЫ

Модуляция нейронных сигнальных путей, непосредственно влияющая на активность нейронов, может способствовать выживанию, пролиферации и дифференциации, что делает нейронную активность мощным внешним регулятором ремиелинизации при демиелинизирующих заболеваниях. Активность нейронов можно модулировать инвазивным способом, таким как глубокая стимуляция мозга (ГСМ) и неинвазивными способами, таким как мТМС, ТУС и поведенческий тренинг [26].

ГСМ

В настоящее время ГСМ одобрена FDA для лечения нескольких нарушений, включая болезнь Паркинсона, дистонию, эссенциальный тремор, обсессивно-компульсивное расстройство и эпилепсию, устойчивую к медикаментозному лечению. Хотя лежащие в основе механизмы в значительной мере неизвестны, ГСМ хорошо переносилась и улучшала средние оценки по шкале тремора у больных РС через 6 месяцев [65].

мТМС

Сообщается, что мТМС в виде периодической стимуляции тета-вспышками повышает выживание олигодендроцитов и способствует миелинизации. Показано, что ежедневная мТМС в течение 4 недель усиливает миелинизацию олигодендроцитов у здоровых взрослых и демиелинизированных мышей, при этом также снижая симптомы, подобные депрессии, и способствуя когнитивному восстановлению у демиелинизированных мышей [10, 66, 92]. Основной молекулярный механизм ремиелинизации связан с повышением содержания мозгового нейротрофного фактора (BDNF) и снижением содержания интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) во время лечения с помощью мТМС [67].

ТУС

Показано, что лечение ультразвуком усиливает ремиелинизацию при демиелинизации, индуцированной ЛФХ для моделирования РС, снижая нейровоспаление, повышая плотность зрелых олигодендроцитов и способствуя экспрессии BDNF [68]. ТУС характеризуется большим пространственным разрешением и более глубоким проникновением, что может индуцировать кратковременные и долговременные изменения в возбудимости нейронов и частоте спонтанных импульсов. Кроме того, этот способ позволяет избирательно воздействовать на мелкие подкорковые структуры, по сравнению с другими неинвазивными способами стимуляции [26].

Физическая активность

Показано, что приобретение определенных новых двигательных навыков влияет на адаптивное формирование миелина как в здоровой, так и в демиелинизированной нервной системе. Во время физической активности запланированные, структурированные и повторяющиеся движения тела, требующие затрат энергии и улучшающие физическую форму, могут способствовать ремиелинизации нервной системы при патологических процессах [69]. Целостность белого вещества влияет на когнитивные возможности, и наоборот, поведенческий тренинг может также способствовать регенерации белого вещества. Индуцированная физическим движением нейронная активность может влиять на специфические для нервной сети изменения миелинизации [19]. Физические упражнения и тренировка двигательных навыков способствуют ремиелинизации. Сообщается, что тренировка двигательных навыков по точному временному графику после начала ремиелинизации усиливает последнюю за счет новообразованных и существующих олигодендроцитов, способствуя восстановлению после демиелинизирующего повреждения [18]. Также сообщается, что физические упражнения влияют на поляризацию астроцитов, что способствует очистке от остатков разрушенного миелина и ремиелинизации [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ремиелинизация происходит при различных клинических нарушениях, но не приводит к полному восстановлению функции. Проведено несколько клинических исследований способов усиления ремиелинизации, однако результаты неудовлетворительны [5]. Недавние данные дают основания полагать, что усиленное формирование миелина и ремиелинизацию можно стимулировать с помощью нейронной активности, что может помочь разработке стратегий лечения демиелинизирующих заболеваний [3]. Фармакологическая блокада нейронной активности препятствует регенерации миелина, тогда как неинвазивные способы контроля нейронной активности способствуют выживанию и дифференциации ПКО и, таким образом, восстановлению миелина и когнитивной функции [26].

Развитие КПО, формирование миелина и ремиелинизация зависят от глутаматергических сигнальных путей. Синаптические связи между глутаматергическими нейронами и КПО положительно влияют на ремиелинизацию, регулируя экспрессию рецепторов AMPA и NMDA на КПО. Рецепторы AMPA оказы-

вают значимое действие на более поздних стадиях регенерации миелина, тогда как рецепторы NMDA необходимы для ускорения и улучшения формирования миелина [23, 71]. Однако данные о влиянии рецепторов NMDA на миелин и структуры аксонов противоречивы, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы убедиться в их благоприятном влиянии на ремиелинизацию [72].

ГАМКергические сигнальные пути участвуют в регуляции клеток головного мозга, известных как КПО. Сигнальные пути, опосредованные рецептором ГАМК А, препятствуют синтезу миелина, и их влияние на миелинизацию может измениться в нормальных и патологических условиях [73]. Рецепторы ГАМК В также играют важную роль в регуляции синтеза миелина и ремиелинизации, о чем говорят исследования с использованием антагонистов и агонистов рецепторов ГАМК В [31, 32]. Кроме того, более низкое содержание ГАМК в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися демиелинизацией, говорит о важности регуляции ГАМКергических сигнальных путей для профилактики [74].

Участие АХ в формировании миелина и ремиелинизации широко изучалось, и активация холинергических сигнальных путей, опосредованная рецепторами АХ, влияет на развитие и функцию олигодендроцитов. Мускариновая сигнализация подавляет регенерацию миелина и дифференциацию КПО, тогда как никотиновая сигнализация способствует созреванию КПО [43, 44].

Обнаружено, что гистамин регулирует дифференциацию КПО и ослабляет демиелинизацию, улучшая восстановление миелина. Активация или ингибирование гистаминовых рецепторов H1-H4 может различным образом влиять на демиелинизацию и иммунологическое воспаление [44]. Гистаминергические сигнальные пути способствуют симптомам, связанным с РС, так как у больных РС концентрация гистамина и гистидина в сыворотке ниже, чем у здоровых людей [75, 76].

Пуринергические сигнальные пути влияют на развитие олигодендроцитов, формирование миелина и ремиелинизацию как в нормальных, так и в патологических условиях. Пурины действуют как нейромедиаторы, тогда как аденозин и АТФ регулируют иммунный ответ. Олигодендроциты экспрессируют рецепторы P1 и P2, которые регулируют развитие КПО по двойному механизму [61, 77]. Аденозин оказывает защитное действие в моделях заболеваний белого вещества, и его противовоспалительные свойства можно приписать иммуномодуляции [78, 79].

Потенциал-зависимые ионные каналы в КПО влияют на клеточный цикл и ремиелинизацию. Избыточная экспрессия Kir4.1 и Kv1.3 способствует пролиферации КПО и миелинизации при регенерации, однако Kv1.6 подавляет эти процессы [63, 80]. Для восстановления миелина также требуется активация Cav1.2 и сигнальные токи Ca²⁺. Модуляция потенциал-зависимых ионных каналов может усилить пролиферацию КПО и ремиелинизацию после повреждения [81].

Модуляция нейронной активности при помощи инвазивных методов, как ГСМ, или неинвазивных, как мТМС и ТУС, а также физической активности и обучения двигательным навыкам, может способствовать ремиелинизации при демиелинизирующих заболеваниях. В клинических условиях индивидуализированная поведенческая терапия применяется для улучшения двигательной функции пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями миелина [82]. За исключением мТМС и ТУС, молекулярные механизмы, лежащие в основе эффекта упражнений, связаны с усиленной экспрессией BDNF [83]. Показано, что BDNF, член нейротрофного семейства, влияет на клетки линии олигодендроцитов на протяжении всего цикла развития [84]. Отсутствие BDNF ограничивало пролиферацию и дифференциацию КПО в модели демиелинизации [85–87].

Эти недавние исследования подчеркнули потенциал нейронной активности для стимуляции синтеза и восстановления миелина. Применение оптогенетических и хемогенетических методов для модуляции нейронной активности позволяет добиться высокоселективного воздействия на клетки и точных пространственно-временных реакций с точно регулируемым возбуждением или торможением определенных нейронов [88, 89]. Неинвазивные техники, включая ГСМ, мТМС и ТУС, дают потенциальные пути внедрения в практику новых терапевтических стратегий при демиелинизирующих заболеваниях [26]. В отличие от фармакологи-

ческих методов прямого воздействия на олигодендроциты, новый механизм действия способствует установлению новых синаптических связей между КПО и нейронами за счет точной модуляции нейронных сетей [25, 90, 91]. Взаимодействие между нейронами и олигодендроцитами все чаще признается как один из необходимых компонентов ремиелинизации.

В этом обзоре подчеркивается необходимость дальнейших исследований, чтобы разработать эффективные терапевтические стратегии для усиления ремиелинизации и защиты нейронов при демиелинизации.



Литература

1. Fields, R. D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* 31, 361–370. doi:10.1016/j.tins.2008.04.001
2. Zhou, Y., Zhang, J., Wang, L., Chen, Y., Wan, Y., He, Y., et al. (2017). Interleukin-1 β impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Behav. Immun.* 60, 93–105. doi:10.1016/j.bbi.2016.09.024
3. Maas, D. A., and Angulo, M. C. (2021). Can enhancing neuronal activity improve myelin repair in multiple sclerosis? *Front. Cell. Neurosci.* 15, 645240. doi:10.3389/fncel.2021.645240
4. Deng, S., Shu, S., Zhai, L., Xia, S., Cao, X., Li, H., et al. (2023). Optogenetic stimulation of mPFC alleviates white matter injury-related cognitive decline after chronic ischemia through adaptive myelination. *Adv. Sci. (Weinh)* 10, e2202976. doi:10.1002/advs.202202976
5. Lubetzki, C., Zalc, B., Williams, A., Stadelmann, C., and Stankoff, B. (2020). Remyelination in multiple sclerosis: From basic science to clinical translation. *Lancet Neurol.* 19, 678–688. doi:10.1016/S1474-4422(20)30140-X
6. Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., et al. (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science* 344, 1252304. doi:10.1126/science.1252304
7. Mitew, S., Gobius, I., Fenlon, L. R., Mcdougall, S. J., Hawkes, D., Xing, Y. L., et al. (2018). Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner. *Nat. Commun.* 9, 306. doi:10.1038/s41467-017-02719-2
8. Thornton, M. A., and Hughes, E. G. (2020). Neuron-oligodendroglia interactions: Activity-dependent regulation of cellular signaling. *Neurosci. Lett.* 727, 134916. doi:10.1016/j.neulet.2020.134916
9. Nagy, B., Hovhannisyann, A., Barzan, R., Chen, T. J., and Kukley, M. (2017). Different patterns of neuronal activity trigger distinct responses of oligodendrocyte precursor cells in the corpus callosum. *PLoS Biol.* 15, e2001993. doi:10.1371/journal.pbio.2001993
10. Mooshekhian, A., Sandini, T., Wei, Z., van Bruggen, R., Li, H., Li, X. M., et al. (2022). Low-field magnetic stimulation improved cuprizone-induced depression-like symptoms and demyelination in female mice. *Exp. Ther. Med.* 23, 210. doi:10.3892/etm.2022.11133
11. Smith, K. J., Blakemore, W. F., and McDonald, W. I. (1979). Central remyelination restores secure conduction. *Nature* 280, 395–396. doi:10.1038/280395a0

Комментарий главного редактора

В последние годы появляется все больше данных о роли холинергической системы в регуляции процессов регенерации периферических нервов, воспаления и боли. В представленном обзоре приведены новые данные о конкретных процессах нейрорегенерации в центральной нервной системе (ЦНС) с участием ацетилхолина. Это является очень важным с точки зрения понимания перспектив использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы (например, Нейромидин) у пациентов с патологией не только периферических нервов, но и заболеваний ЦНС. С другой стороны, эти новые данные могут свидетельствовать о системном характере регуляторных функций холинергической системы в отношении процессов нейрорегенерации, воспаления и боли. Это важно учитывать при подборе лекарственных препаратов для лечения пациентов с поражением как периферической нервной системы, так и ЦНС.

12. Horner, P. J., and Gage, F. H. (2000). Regenerating the damaged central nervous system. *Nature* 407, 963–970. doi:10.1038/35039559
13. Mei, F., Lehmann-Horn, K., Shen, Y. A., Rankin, K. A., Stebbins, K. J., Lorrain, D. S., et al. (2016). Accelerated remyelination during inflammatory demyelination prevents axonal loss and improves functional recovery. *Elife* 5, e18246. doi:10.7554/eLife.18246
14. Deshmukh, V. A., Tardif, V., Lyssiotis, C. A., Green, C. C., Kerman, B., Kim, H. J., et al. (2013). A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature* 502, 327–332. doi:10.1038/nature12647
15. Bergles, D. E., and Richardson, W. D. (2015). Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8, a020453. doi:10.1101/cshperspect.a020453
16. Pan, S., and Chan, J. R. (2021). Clinical applications of myelin plasticity for remyelinating therapies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 90, 558–567. doi:10.1002/ana.26196
17. McKenzie, I. A., Ohayon, D., Li, H., de Faria, J. P., Emery, B., Tohyama, K., et al. (2014). Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 346, 318–322. doi:10.1126/science.1254960
18. Bacmeister, C. M., Barr, H. J., McClain, C. R., Thornton, M. A., Nettles, D., Welle, C. G., et al. (2020). Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes. *Nat. Neurosci.* 23, 819–831. doi:10.1038/s41593-020-0637-3
19. Bacmeister, C. M., Huang, R., Osso, L. A., Thornton, M. A., Conant, L., Chavez, A. R., et al. (2022). Motor learning drives dynamic patterns of intermittent myelination on learning-activated axons. *Nat. Neurosci.* 25, 1300–1313. doi:10.1038/s41593-022-01169-4
20. Nicholson, M., Wood, R. J., Gonsalves, D. G., Hannan, A. J., Fletcher, J. L., Xiao, J., et al. (2022). Remodelling of myelinated axons and oligodendrocyte differentiation is stimulated by environmental enrichment in the young adult brain. *Eur. J. Neurosci.* 56, 6099–6114. doi:10.1111/ejn.15840
21. Xiao, L., Ohayon, D., McKenzie, I. A., Sinclair-Wilson, A., Wright, J. L., Fudge, A. D., et al. (2016). Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nat. Neurosci.* 19, 1210–1217. doi:10.1038/nn.4351
22. Yoon, H., Kleven, A., Paulsen, A., Kleppe, L., Wu, J., Ying, Z., et al. (2016). Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. *Biochim. Biophys. Acta* 1862, 545–555. doi:10.1016/j.bbadis.2016.01.019
23. Gautier, H. O., Evans, K. A., Volbracht, K., James, R., Sitnikov, S., Lundgaard, I., et al. (2015). Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nat. Commun.* 6, 8518. doi:10.1038/ncomms9518
24. Ortiz, F. C., Habermacher, C., Graciarena, M., Houry, P. Y., Nishiyama, A., Nait Oumesmar, B., et al. (2019). Neuronal activity in vivo enhances functional myelin repair. *JCI Insight* 5, e123434. doi:10.1172/jci.insight.123434
25. Zhou, Y., An, D., Xu, Y., Zhou, Y., Li, Q., Dai, H., et al. (2022). Activation of glutamatergic neurons in the somatosensory cortex promotes remyelination in ischemic vascular dementia. *Fundam. Res.* doi:10.1016/j.fmre.2022.08.007
26. Darmani, G., Bergmann, T. O., Butts Pauly, K., Caskey, C. F., de Lecea, L., Fomenko, A., et al. (2022). Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation. *Clin. Neurophysiol.* 135, 51–73. doi:10.1016/j.clinph.2021.12.010
27. Bergles, D. E., Roberts, J. D., Somogyi, P., and Jahr, C. E. (2000). Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 405, 187–191. doi:10.1038/35012083
28. Paez, P. M., Fulton, D., Colwell, C. S., and Campagnoni, A. T. (2009). Voltageoperated Ca (2+) and Na (+) channels in the oligodendrocyte lineage. *J. Neurosci. Res.* 87, 3259–3266. doi:10.1002/jnr.2193
29. Li, C., Xiao, L., Liu, X., Yang, W., Shen, W., Hu, C., et al. (2013). A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination. *Glia* 61, 732–749. doi:10.1002/glia.22469
30. Bai, X., Kirchhoff, F., and Scheller, A. (2021). Oligodendroglial GABAergic signaling: More than inhibition. *Neurosci. Bull.* 37, 1039–1050. doi:10.1007/s12264-021-00693-w
31. Serrano-Regal, M. P., Bayon-Cordero, L., Chara Ventura, J. C., Ochoa-Bueno, B. I., Tepavcevic, V., Matute, C., et al. (2022). GABA (B) receptor agonist baclofen promotes central nervous system remyelination. *Glia* 70, 2426–2440. doi:10.1002/glia.24262
32. Pudasaini, S., Friedrich, V., Buhner, C., Endesfelder, S., Scheuer, T., and Schmitz, T. (2022). Post-natal myelination of the immature rat cingulum is regulated by GABA (B) receptor activity. *Dev. Neurobiol.* 82, 16–28. doi:10.1002/dneu.22853
33. Takeda, M., Nelson, D. J., and Soliven, B. (1995). Calcium signaling in cultured rat oligodendrocytes. *Glia* 14, 225–236. doi:10.1002/glia.440140308
34. Larocca, J. N., and Almazan, G. (1997). Acetylcholine agonists stimulate mitogenactivated protein kinase in oligodendrocyte progenitors by muscarinic receptors. *J. Neurosci. Res.* 50, 743–754. doi:10.1002/(SICI)1097-4547(19971201)50:5<743::AID-JNR11>3.0.CO;2-2
35. Bernardini, N., Levey, A. I., and Augusti-Tocco, G. (1999). Rat dorsal root ganglia express m1-m4 muscarinic receptor proteins. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 4, 222–232.
36. de Angelis, F., Bernardo, A., Magnaghi, V., Minghetti, L., and Tata, A. M. (2012). Muscarinic receptor subtypes as potential targets to modulate oligodendrocyte progenitor survival, proliferation, and differentiation. *Dev. Neurobiol.* 72, 713–728. doi:10.1002/dneu.20976
37. Ragheb, F., Molina-Holgado, E., Cui, Q. L., Khorchid, A., Liu, H. N., Larocca, J. N., et al. (2001). Pharmacological and functional characterization of muscarinic receptor subtypes in developing oligodendrocytes. *J. Neurochem.* 77, 1396–1406. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00356.x
38. Fields, R. D., Dutta, D. J., Belgrad, J., and Robnett, M. (2017). Cholinergic signaling in myelination. *Glia* 65, 687–698. doi:10.1002/glia.23101
39. Wessler, I., Kirkpatrick, C. J., and Racke, K. (1999). The cholinergic «pifal»: Acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 198–205. doi:10.1046/j.1440-1681.1999.03016.x
40. Deshmukh, V. A., Tardif, V., Lyssiotis, C. A., Green, C. C., Kerman, B., Kim, H. J., et al. (2013). A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature* 502, 327–332. doi:10.1038/nature12647
41. Velez-Fort, M., Audinat, E., and Angulo, M. C. (2009). Functional alpha 7-containing nicotinic receptors of NG2-expressing cells in the hippocampus. *Glia* 57, 1104–1114. doi:10.1002/glia.20834
42. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., Ogata, T., Uchida, R., Tomoda, H., et al. (2015). Nicotinic acetylcholine receptors mediate donepezil-induced oligodendrocyte differentiation. *J. Neurochem.* 135, 1086–1098. doi:10.1111/jnc.13294
43. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., Oishi, K., and Takishima, K. (2020). Donepezil-induced oligodendrocyte differentiation is mediated through estrogen receptors. *J. Neurochem.* 155, 494–507. doi:10.1111/jnc.14927
44. Piovesana, R., Reid, A. J., and Tata, A. M. (2022). Emerging roles of cholinergic receptors in schwann cell development and plasticity. *Biomedicines* 11, 41. doi:10.3390/biomedicines11010041
45. Liu, Q., Li, M., Whiteaker, P., Shi, F. D., Morley, B. J., and Lukas, R. J. (2019). Attenuation in nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 9$ and $\alpha 10$ subunit double knock-out mice of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biomolecules* 9, 827. doi:10.3390/biom9120827
46. Li, Z., He, Y., Fan, S., and Sun, B. (2015). Clemastine rescues behavioral changes and enhances remyelination in the cuprizone mouse model of demyelination. *Neurosci. Bull.* 31, 617–625. doi:10.1007/s12264-015-1555-3
47. Cree, B. A. C., Niu, J., Hoi, K. K., Zhao, C., Caganap, S. D., Henry, R. G., et al. (2018). Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury. *Brain* 141, 85–98. doi:10.1093/brain/awx312
48. Imamura, O., Arai, M., Dateki, M., and Takishima, K. (2017). Donepezil promotes differentiation of neural stem cells into mature oligodendrocytes at the expense of astrogenesis. *J. Neurochem.* 140, 231–244. doi:10.1111/jnc.13856
49. Palma, A., Chara, J. C., Montilla, A., Otxoa-de-Amezaga, A., Ruiz-Jaen, F., Planas, A. M., et al. (2022). Clemastine induces an impairment in developmental myelination. *Front. Cell. Dev. Biol.* 10, 841548. doi:10.3389/fcell.2022.841548
50. Hu, W., and Chen, Z. (2017). The roles of histamine and its receptor ligands in central nervous system disorders: An update. *Pharmacol. Ther.* 175, 116–132. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.039
51. Volonte, C., Apolloni, S., and Amadio, S. (2022). The histamine and multiple sclerosis alliance: Pleiotropic actions and functional validation. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 59, 217–239. doi:10.1007/7854_2021_240
52. Panula, P., and Nuutinen, S. (2013). The histaminergic network in the brain: Basic organization and role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 472–487. doi:10.1038/nrn3526
53. Jiang, L., Cheng, L., Chen, H., Dai, H., An, D., Ma, Q., et al. (2021a). Histamine H2 receptor negatively regulates oligodendrocyte differentiation in neonatal hypoxicischemic white matter injury. *J. Exp. Med.* 218, e20191365. doi:10.1084/jem.20191365
54. Amadio, S., Conte, F., Esposito, G., Ficon, G., Paci, P., and Volonte, C. (2022). Repurposing histaminergic drugs in multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 6347. doi:10.3390/ijms23116347
55. Passani, M. B., and Blandina, P. (2011). Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol. Sci.* 32, 242–249. doi:10.1016/j.tips.2011.01.003
56. Passani, M. B., and Ballerini, C. (2012). Histamine and neuroinflammation: Insights from murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front. Syst. Neurosci.* 6, 32. doi:10.3389/fnsys.2012.00032
57. Ma, R. Z., Gao, J., Meeker, N. D., Fillmore, P. D., Tung, K. S., Watanabe, T., et al. (2002). Identification of Bps, an autoimmune disease locus, as histamine receptor H1. *Science* 297, 620–623. doi:10.1126/science.1072810
58. Saligram, N., Case, L. K., Kremontsov, D. N., and Teuscher, C. (2014). Histamine H₂ receptor signaling \times environment interactions determine susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis. *FASEB J.* 28, 1898–1909. doi:10.1096/fj.13-239939
59. Rivera, A., Vanzulli, I., and Butt, A. M. (2016). A central role for ATP signalling in glial interactions in the CNS. *Curr. Drug Targets* 17, 1829–1833. doi:10.2174/1389450117666160711154529

60. Butt, A. M., Papanikolaou, M., and Rivera, A. (2019). Physiology of oligodendroglia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1175, 117–128. doi:10.1007/978-981-13-9913-8_5
61. Welsh, T. G., and Kucenas, S. (2018). Purinergic signaling in oligodendrocyte development and function. *J. Neurochem.* 145, 6–18. doi:10.1111/jnc.14315
62. Cheng, R. D., Ren, W., Luo, B. Y., and Ye, X. M. (2023). The role of purinergic receptors in neural repair and regeneration after spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 18, 1684–1690. doi:10.4103/1673-5374.363186
63. Liu, H., Yang, X., Yang, J., Yuan, Y., Wang, Y., Zhang, R., et al. (2021). IL-17 inhibits oligodendrocyte progenitor cell proliferation and differentiation by increasing K (+) channel Kv1.3. *Front. Cell. Neurosci.* 15, 679413. doi:10.3389/fncel.2021.679413
64. Larson, V. A., Zhang, Y., and Bergles, D. E. (2016). Electrophysiological properties of NG2 (+) cells: Matching physiological studies with gene expression profiles. *Brain Res.* 1638, 138–160. doi:10.1016/j.brainres.2015.09.010
65. Oliveria, S. F., Rodriguez, R. L., Bowers, D., Kantor, D., Hilliard, J. D., Monari, E. H., et al. (2017). Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: A single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurol.* 16, 691–700. doi:10.1016/S1474-4422(17)30166-7
66. Wang, Z., Baharani, A., Wei, Z., Truong, D., Bi, X., Wang, F., et al. (2021). Low field magnetic stimulation promotes myelin repair and cognitive recovery in chronic cuprizone mouse model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 48, 1090–1102. doi:10.1111/1440-1681.13490
67. Zhao, X., Li, Y., Tian, Q., Zhu, B., and Zhao, Z. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *J. Int. Med. Res.* 47, 1848–1855. doi:10.1177/0300060518817417
68. Yang, F. Y., Huang, L. H., Wu, M. T., and Pan, Z. Y. (2022). Ultrasound neuromodulation reduces demyelination in a rat model of multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 10034. doi:10.3390/ijms231710034
69. Bloom, M. S., Orthmann-Murphy, J., and Grinspan, J. B. (2022). Motor learning and physical exercise in adaptive myelination and remyelination. *ASN Neuro* 14, 17590914221097510. doi:10.1177/17590914221097510
70. Jiang, T., Luo, J., Pan, X., Zheng, H., Yang, H., Zhang, L., et al. (2021b). Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Life Sci.* 278, 119526. doi:10.1016/j.lfs.2021.119526
71. Chen, T. J., Kula, B., Nagy, B., Barzan, R., Gall, A., Ehrlich, I., et al. (2018). In vivo regulation of oligodendrocyte precursor cell proliferation and differentiation by the AMPA-receptor subunit GluA2. *Cell. Rep.* 25, 852–861 e7. doi:10.1016/j.celrep.2018.09.066
72. Christensen, P. C., Welch, N. C., Brideau, C., and Stys, P. K. (2016). Functional ionotropic glutamate receptors on peripheral axons and myelin. *Muscle Nerve* 54, 451–459. doi:10.1002/mus.25078
73. Zonouzi, M., Scafi, J., Li, P., McEllin, B., Edwards, J., Dupree, J. L., et al. (2015). GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nat. Neurosci.* 18, 674–682. doi:10.1038/nn.3990
74. Cawley, N., Solanky, B. S., Muhlert, N., Tur, C., Edden, R. A., Wheeler-Kingshott, C. A., et al. (2015). Reduced gamma-aminobutyric acid concentration is associated with physical disability in progressive multiple sclerosis. *Brain* 138, 2584–2595. doi:10.1093/brain/awv209
75. Rafiee Zadeh, A., Falahatian, M., and Alsahebhosoul, F. (2018). Serum levels of histamine and diamine oxidase in multiple sclerosis. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 7, 100–105.
76. Loy, B. D., Fling, B. W., Sage, K. M., Spain, R. I., and Horak, F. B. (2019). Serum histidine is lower in fatigued women with multiple sclerosis. *Fatigue* 7, 69–80. doi:10.1080/21641846.2019.1611786
77. Cherchi, F., Pugliese, A. M., and Coppi, E. (2021b). Oligodendrocyte precursor cell maturation: Role of adenosine receptors. *Neural Regen. Res.* 16, 1686–1692. doi:10.4103/1673-5374.306058
78. Coppi, E., Cellai, M., Maraula, G., Pugliese, A. M., and Pedata, F. (2013). Adenosine A_{2A} receptors inhibit delayed rectifier potassium currents and cell differentiation in primary purified oligodendrocyte cultures. *Neuropharmacology* 73, 301–310. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.035
79. Coppi, E., Cherchi, F., Fusco, I., Dettori, I., Gaviano, L., Magni, G., et al. (2020). Adenosine A (2B) receptors inhibit K (+) currents and cell differentiation in cultured oligodendrocyte precursor cells and modulate sphingosine-1-phosphate signaling pathway. *Biochem. Pharmacol.* 177, 113956. doi:10.1016/j.bcp.2020.113956
80. Song, F., Hong, X., Cao, J., Ma, G., Han, Y., Cepeda, C., et al. (2018). Kir4.1 channels in NG2-glia play a role in development, potassium signaling, and ischemia-related myelin loss. *Commun. Biol.* 1, 80. doi:10.1038/s42003-018-0083-x
81. Paez, P. M., and Lyons, D. A. (2020). Calcium signaling in the oligodendrocyte lineage: Regulators and consequences. *Annu. Rev. Neurosci.* 43, 163–186. doi:10.1146/annurev-neuro-100719-093305
82. Makowiecki, K., Stevens, N., Cullen, C. L., Zarghami, A., Nguyen, P. T., Johnson, L., et al. (2022). Safety of low-intensity repetitive transcranial magnetic brain stimulation for people living with multiple sclerosis (TAURUS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 23, 626. doi:10.1186/s13063-022-06526-z
83. Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., et al. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell. Metab.* 18, 649–659. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008
84. Vondran, M. W., Clinton-Luke, P., Honeywell, J. Z., and Dreyfus, C. F. (2010). BDNF +/- mice exhibit deficits in oligodendrocyte lineage cells of the basal forebrain. *Glia* 58, 848–856. doi:10.1002/glia.20969
85. Vondran, M. W., Singh, H., Honeywell, J. Z., and Dreyfus, C. F. (2011). Levels of BDNF impact oligodendrocyte lineage cells following a cuprizone lesion. *J. Neurosci.* 31, 14182–14190. doi:10.1523/JNEUROSCI.6595-10.2011
86. Fulmer, C. G., Vondran, M. W., Stillman, A. A., Huang, Y., Hempstead, B. L., and Dreyfus, C. F. (2014). Astrocyte-derived BDNF supports myelin protein synthesis after cuprizone-induced demyelination. *J. Neurosci.* 34, 8186–8196. doi:10.1523/JNEUROSCI.4267-13.2014
87. Tsiperson, V., Huang, Y., Bagayogo, I., Song, Y., Vondran, M. W., Diccico-Bloom, E., et al. (2015). Brain-derived neurotrophic factor deficiency restricts proliferation of oligodendrocyte progenitors following cuprizone-induced demyelination. *ASN Neuro* 7, 1759091414566878. doi:10.1177/1759091414566878
88. Deisseroth, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nat. Neurosci.* 18, 1213–1225. doi:10.1038/nn.4091
89. Roth, B. L. (2016). DREADDs for neuroscientists. *Neuron* 89, 683–694. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.040
90. Etxeberria, A., Mangin, J. M., Aguirre, A., and Gallo, V. (2010). Adult-born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum. *Nat. Neurosci.* 13, 287–289. doi:10.1038/nn.2500
91. Sahel, A., Ortiz, F. C., Kerninon, C., Maldonado, P. P., Angulo, M. C., and Nait-Oumesmar, B. (2015). Alteration of synaptic connectivity of oligodendrocyte precursor cells following demyelination. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 77. doi:10.3389/fncel.2015.00077
92. Cullen, C. L., Senesi, M., Tang, A. D., Clutterbuck, M. T., Auderset, L., O'Rourke, M. E., et al. (2019). Low-intensity transcranial magnetic stimulation promotes the survival and maturation of newborn oligodendrocytes in the adult mouse brain. *Glia* 67, 1462–1477. doi:10.1002/glia.23620