В. цимбалюк
медведєв



ЛЮДИНА

ііі МОЗОК

Віталій Цимбалюк • Володимир Медведєв

ЛЮДИНА і її МОЗОК

Encephalopaedia mirorum

2026

УДК 612.8
Ц61

Автори:

Цимбалюк Віталій Іванович — академік НАН та НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Медведєв Володимир Вікторович — доктор медичних наук, професор, професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Цимбалюк В. І.

Ц61 Людина і її мозок : монографія / Віталій Цимбалюк, Володимир Медведєв. — Гайсин : Видавництво «ТУТ», 2026. — 880 с. : іл.

ISBN 978-617-8132-66-8

У книзі наведено різноманітну інформацію стосовно улаштування і функції головного мозку. Основний сюжет — демонстрація питомої, відмінної від метаболічної, залежності вищих функцій мозку від роботи інших органів, зокрема серця. У книзі можна знайти інформацію про механізми впливу пульсуючої крові на мережеві процеси у мозку, нейронні шляхи впливу серця на кору головного мозку, про функції і обіг ліквору, мережеві кореляти складних видів психічної діяльності людини, про травму спинного мозку і її когнітивні наслідки, просторово-навігаційний комплекс мозку, улаштування завитки, про клітини Беца тощо. У книзі також зібрано найсучасніші цифри, які характеризують кількісні показники будови мозку. У матеріал книги включено ряд історичних розвідок та інформацію про нейроморфологічні відкриття Володимира Беца. Книга буде корисною широкому загалу читачів — від нейробіологів, нейрохірургів і неврологів, до істориків науки та філософів.

УДК 612.8

© Видавництво «ТУТ», 2026.
© ФОП Крижанівський Р. П., видавець, 2026.
© Медведєв В.: ідея і текст, 2026.
© Медведєв В., Медведєва А., Меліков З.: ілюстрації, обклад., 2026.

ISBN 978-617-8132-66-8

Пам'яті двох видатних випускників медичного факультету Київського Університету св. Володимира — ***Володимира Беца*** *і* ***Валентина Войно-Ясенецького*** *(свт. Луки Кримського)*

ЗМІСТ

Ab ovo, або знічев'я 8
технічні зауваги 11
подяки 12
вступний коментар до третього видання 13
найчастіше вживані скорочення 14

ЧАСТИНА 1. MEDULLA SERPENTINALIS, АБО ЗМІЄМОЗОК 15

про зміємозок спини 16
сіре, або нервові клітини 16
нейрони руху 22
біле, або живі дроти 22
відступ 1. пірамідний шлях і клітини Беца 23
що рухає руховим нейроном 35
systema motoria 36
розгортання 40
тонус життя 40
катастрофа 41
скільки її 41
види і лікування 43
неспроможність 44
спастичність 47
попередні уявлення 48
глутамат 50
серотонін 52
норадреналін 54
дофамін 54
серотонін, дофамін та норадреналін нижче рівня перетину? 55
ГАМК 57
пластичність і спастичність 58
спастичність, біль і вегетативні розлади 59
крижана спастичність 61
лікворна спастичність 63
і лікворний сколіоз 63
відновне лікування 65
загалом 65
тканини 66
клітини 68
не все так просто 69
спастичність і відновне лікування 71
приклад з власного досвіду 72
дизайн 72
модель 72
імплантати і трансплантати 76
рух 79
спастичність 84
екстероцепція 86
електрофізіологія 86
деякі елементи транскриптому 87
патоморфологія 88
статистична обробка 88
результат 89
зміємудрість 105
можете не сумніватися: справжня нейродегенерація і атрофія головного мозку 106
патофізіологічні інтерпретації: дистантне нейрозапалення, порушення нейрогенезу і — хто б міг подумати — судинна патологія 109

ЧАСТИНА 2. NERVUS VAGUS, АБО НЕРВ, ЩО БЛУКАЄ 112

ритми життя 113
генератор дихального ритму 113
генератор ритму — серце 115
сонні клубочки й інші сенсори 119
респіраторні входи у мозок і блукаючий нерв 120
несамотнє ядро поодинокого шляху 121
локалізація і склад 121
аферентація і функціональна регіоналізація 122
еферентні 123
функції 123
притрійчасте ядро 124
локалізація і склад 124
аферентні 124
еферентні 125
дивні нейрони С1 126
загалом 126
зв'язки 127
функції 127
підпільні інтероцептивні зв'язкові А2 129
ретикулярна формація стовбура 130
клітинні групи довгастого мозку 130
nc. reticularis gigantocellularis (Gi) 130
nc. reticularis paragigantocellularis lateralis (LPGi) 134
nc. paragigantocellularis dorsalis (DPGi) 137
nc. reticularis parvocellularis (PCRt) 137
nc. reticularis paramedianus 139
nc. reticularis dorsalis (DRt) 139
ретикулярні ядра мосту 140
nc. reticularis pontis oralis et caudalis 140
м'язовий сон 142
локомотори 145
блакитне місце 146
локалізація і склад 146
аферентні 147
еферентні 147
функції 147
приручковий ядерний комплекс 150
структура 150
аферентні 151
еферентні 152
функції 153
ніжково-мостове ядро 156
загальне 156
склад 156
зв'язки 157
міжвидові особливості 158
холінопартнер, або латеродорзальне покривне ядро 161
і клиноподібне ядро 161

приоблична ділянка, або парафаціальна зона ... 162
під блакиттю ... 162
невизначене ядро, або *nc. incertus* ... 164
шов ... 165
склад ... 165
каудальна група ... 166
мостові групи ... 166
середньомозкові групи ... 166
роль у психічній патології ... 169
центральна сіра речовина ... 169
склад ... 169
зв'язки ... 170
функції ... 170
вентральне поле покриву ... 171
локалізація і склад ... 171
зв'язки ... 172
функції ... 173
поверхом нижче, або гіпоталамус ... 174
обабіч (латеральний гіпоталамус) ... 174
сміхотворне ядро parvafox ... 176
передзорова зона ... 176
надсосочкові ядра ... 176
базальний передній мозок ... 177
неясна нейменна речовина, або subst. innominata ... 177
нюховий горбок і острови Калеха ... 177
діагональна смуга Брока і базальне ядро Мейнерта ... 182
загальнопсихічні функції основних медіаторних фенотипів базального переднього мозку ... 185
окремо — перегородка *(septum)* ... 187
ложниця, або *thalamus* ... 188
з'єднувальне і ромбоподібне спайкове ядро ... 189
повідець ... 190
загальне ... 190
склад ... 191
зв'язки ... 191
функції ... 192
знову про ложе ... 193
кора великого мозку та смугасте тіло ... 195
маленький мозок, або мозочок ... 196
мікроструктура загалом ... 196
мох, клубочки, зерна, груші, ліани, зірки, щітки, корзини і, звичайно, — канделябри ... 197
три сегменти еферентів ... 198
функції і ролі ... 199
(свідомість і) сон ... 204
сонна лексика ... 206
сон у інших і його доцільність ... 206
структурна гіпнократія ... 208
висхідна сітчаста речовина ... 209
феномен психічної активації ... 210
нейропсихологія барорефлексу ... 213
потенціали, викликані серцебиттям ... 214
механізми генерування ... 214
методологічні обмеження ... 215
на тлі різних видів психічної активності ... 215
інтероцепція і психіка ... 216
самоусвідомлення ... 216
еферентна ланка ... 217
нутрощева нейропсихологія, або інтероцепція, психіка і поведінка ... 218
серцевий дераціоналізатор ... 219
хворі нутрощі — хворі мізки і навпаки ... 220
блукання психіки ... 220
aliens, або бактеріальна колонократія ... 221
laceratio ... 222
гігантські веретена ... 225
відкриття і визнання ... 225
розташування і морфологія ... 226
міжвидовий вимір ... 229
кількості ... 234
інші «людські» нейрони ... 236
веретена психіки ... 236
психопояс ... 236
психополюс ... 239
острівець ... 240
веретена патології ... 241

ЧАСТИНА 3. SANGUIS VITAE, АБО КРОВ ЖИТТЯ ... 245

лікворонавтика і визначні лікворонавти ... 246
про ліквор ... 246
дещиця історії ... 246
не просто вода, або що таке ліквор ... 247
чи тонуть мізки у воді і чому це не смішно ... 249
ліквородинаміка ... 249
the battle ... 249
мозковий Йордан і філософія ... 250
рідка твердь, або лімфатична дурологія ... 252
лімфатичні судини посеред ТМО ... 252
про історичну пам'ять ... 252
як воно насправді було ... 253
лімфолог-монументаліст Масканьї ... 254
анахорет Спіров ... 256
чи можна сплутати лімфатичні судини ТМО з венами? ... 257
звідки беруться лімфатичні судини? ... 260
як потрібно ідентифікувати лімфатичні судини ТМО ... 261
«царський шлях», або обережний підхід ... 262
лікворне прання, або чому мозок, взагалі-то, чистий ... 263
звульгаризований обсценний вступ ... 263
просторі просторові суперечки ... 264
наскільки мозок порожній, або суперечлива інтерстиційна рідина ... 269
«глімфатична» система? ... 269
pro et contra ... 269
течія, дифузія чи змішування ... 274
чи дійсно клітини мозку під час сну «всихаються» ... 279
серце як праля ... 279
що каже математика ... 281
пристрасна морфологічна безпристрасність ... 282
якщо мозок не прати ... 283
імунодогматизм ... 285
ще трохи «альтернативної історії» ... 287
можливо, суміжсудинні простори — прелімфатичні? ... 289
дірява *dura mater* і венозний ліквородренаж ... 292
венозний дренаж тверді ... 292
чи торкається ліквор нутра ТМО? ... 296

а скільки ліквору дренується лімфатичними шляхами? 297
лікворний ефір 298
ті, що розмовляють з ліквором 298
які вони на вигляд 299
медіаторний фенотип 300
звідки вони 300
їхні функції 300
скрипка з однією струною 302
решта навколошлуночкових органів 305
ліквор і біль 306
нейрогемо́фізис 309
хвилі ліквору і візерунки духу на нейронному піску 309
танець мозку: павана, фламенко чи брейк 309
як серце притлумлює мозок 311
що таке нервово-судинне єднання і наскільки воно інтимне 313
«навколоклітини», або перицити 316
як кров лоскоче судини 317
струс свідомості через механосенсори нейронів 321
у фокусі уваги — аксони 321
просто механопорація і механоцепція 322
над- і підзвук 324
які вони на дотик 325
чи могло яблуко чимось зарадити серу Ісааку 328
нанопаскаліна, або мозок як механоавтомат 330
нейроопірмат і розм'якшення мізків, або патоінженерія мозку 331
кардіокалейдоскоп, або серце — генератор новацій? 332
холодне серце й гарячий мозок; подекуди навпаки 333
макротеплофізика мозку 333
мікротеплофізика мозку 335
медіатор — тепло 337
мозкові пожежі 338
світло розуму 339

ЧАСТИНА ЗАКЛЮЧНА. МОЗКОВІ ВІТРАЖІ ПСИХІКИ

мікрокосмос 344
stalker 344
форми 344
трипартитна топологія 344
основні зв'язки і функції 346
шлях, що пронизує 347
зубаста звивака 349
зерна 353
корзини 355
комірки моху 355
веретена 356
панікадила 356
спайкові й інші 357
зубасті функції 357
волокна моху 357
мозкова пастораль: поле CA3 359
архітектоніка 359
піраміди і дерева 360
терен 360
вісники, або аферентні 361
посланці, або еферентні 363
домашнє господарство 365
функції 366
поле CA2 367
колатералі Шафера, поле CA1 і конкретна музика 368
підставка 371
космопоéзис 376
мозкова космонавтика 376
навігація на краю мозку: острови, горби, клаптики, піраміди і зорі 378
внутрішньонюхова, або енторінальна кора 378
ЛЕК/аЛЕК та її острови 380
МЕК/пМЕК та її клаптики 382
функції енторінальної кори 388
аспект навігації 388
часоплин і швидкість 390
внутрішня просторовість 392
концептуальна, соціальна і — хто зна — музична метрика 394
пам'ять 395
хвороба Альцгеймера 396
кіркові клубочки Беца, або дивовижне — поряд 397
клубочки і модулі 401
Бец за модулем 403
часоводи часової частки 405
ще раз про клітини часу 407
дві концепції 408
мережі часу 409
скалярне очікування 411
часотворна поведінка 412
часохвилі 413
матриця пар 413
синфазний метроном, або биття 413
смугасте биття 414
биття між збудженням і гальмуванням 414
синаптичні спектри 416
згасання часу 416
блукання часу 416
яка ж тоді функція клітин часу? 417
у ритмі ТЕТА 417
енігма 421
нейроестетика 421
музичне 421
візуальне 424
мистецтво лікування мистецтвом 425
нейроаксіологія 426
моральний розмисел загалом 426
вина, спокута і вдячність 427
емпатія, осуд і самість 428
сумлінність 429
правдивість і лукавство 429
«моральний мозок» 430
«соціальний мозок» 432
неврологічні розлади моралі? 432
моральність ex machine? 433
нейроспірітуалістика 433
медитативні практики Південної і Східної Азії 433
хімічні «спіритуалізатори» 436
гіпноз 436
спіритуальність і «утилітарна духовність» 437

релігійні почуття, містичний досвід і доктринальна складова 438
віра, переконання і зміна переконань 439
мозкова мережа релігійності 440
вірне здоров'я 441
ефект догоджайки, або плацебо 442
нормальне паранормальне 443
нейрокогнітивістика 444
креативність 444
креативність і мозочок 448
креативність і психотропи 449
розмисел і осяяння 449
подихи психіки на мережах мозку 451
естетичне й аксіологічне 451
естетичне і когнітивне 452
естетика раціонального 452
відступ 2. естетика пізнаваного: приклад слуху **453**
нейропедагогіка 469
релігійне і раціональне 470
проблема «тіла – розуму» 471
творчість і лялькѝ 473
кров і дух 474
мозок як атопологічна машинерія: мережі, верстати й килими свідомості. досвід однієї інтелектуальної фантазії 475

ГУГОЛОГІЧНИЙ ЕПІЛОГ 482
відступ 3. про гугологічну тісноту **483**
відступ 4. про іншого **493**

ВИНОСКИ 499

FONS FONTIUM 758

POST SCRIPTUM 879
після раю 879

Ab ovo, або знічев'я

I

Якщо ви уважно слідкуєте за пізнавальними тілорухами людства з певного світоглядного примостку, ви напевно уже маєте деякий досвід узагальнювальних спостережень і оцінювальних суджень.

Звісно, вони не вільні від суб'єктивності, однак, якщо більш-менш часто траплятимуться серед рефлексій інших — щось та важитимуть.

Дозволимо собі таку розкіш і ми — либонь поцілимо.

II

Погляньте на нуртування розбурханої стромовини сучасної антропології — і ви неодмінно помітите пороги, навколо яких здіймається пінистими перекотами плин. Це саме ті моторошно-вабливі місця, об котрі може розтрощитися й досвічений човняр — укам'янені, тобто лапідаризовані[1] ідеї, котрі обросли серйозною аргументацією й бундючаться значним суспільним резонансом, міцно вкоренившись у свідомість пересічного громадянина, угноєну різноманітними мистецькими засобами.

Усі вони, безперечно, мають позитивні сторони. Однак, їхні рушії — законодавці інтелектуальних вподобань сучасного секулярного суспільства — часто геть забувають, що абсолютизм і фаворитизація, м'яко кажучи, не їхній інструмент. І замість того, аби у будь-якому цивілізаційному починанні вбачати, окрім позитиву, ще й потенційні ризики — залюбки ідеалізують нові технократичні фантазії.

Ми сяк-так занотували ці сподівання і подаємо їх у вигляді, близькому до ідіоматичного — як паноптикум гасел-жадань багатьох прогресивних сучасників.

Ось вони.

- Розірвімо пута анатомічних умовностей[2] — технологією «*трансплантації голови*», і не лише у межах людського матеріалу.
- Звільнімось від кайданів тілесності — на користь «*вічного цифрового існування*», свободи вибору оболон-аватарів і подорожей у Всесвіті зі швидкістю світла[3].
- Завоюймо чи збудуймо «*рай*» — засобами віртуальної реальності, звичайно[4].
- Узвичаймо телекінез — розробкою інструментів мисленнєвого керування побутовими пристроями[5].
- Вирішімо «*пікантні питання*» — вдосконаленням технооргастичних засобів[6] і лібералізацією статевого самоусвідомлення[7].
- Розв'яжімо проблеми біологічної репродукції — узвичаєнням технологій сурогатного материнства[8], ектогенезу[9] й штучної матки[10].
- Зупинімо виродження людини — «*новою*» євгенікою[11], генетичною корекцією мутацій[12] і вдосконалювальним редагуванням геномів[13].
- Звільнімо людські руки від тягару праці — повсюдним залученням роботів[14].
- Причепурімо смерть — впровадженням практики «*смерті за викликом*»[15].
- Затоваришуймо з довкіллям — технократичними, щоправда, засобами[16].
- Подолаймо винятковість таланту — технологізувавши творчість[17].
- І сягнімо шляхетної всерівности — між людиною, твариною і штучним інтелектом[18].

III

Звичайно, блискотний гламур і прокламаційна форма — з маркетингової точки зору вкрай необхідні засоби просування наукової проблематики у широкий загал. Біда у тому, що їхні ретранслятори, прагнучи істотного медійного розголосу стосовно об'єкта власних наукових вподобань і предмета професійної діяльності[19], самі того не помічаючи, перетворюють повідомлення від наукового цеху у жевріючу подобу інформаційних випусків «*Вірменського радіо*»[20] — саме такі асоціації викликає сучасне словосполучення «*науковці з'ясували...*». Формулюючи простіше — після того, як «*безцінні наукові результати*» у зрозумілій широкому загалу формі потрапляють у медіа, з ними час від часу стається повний гротеск. А оскільки у пересічних громадян нерідко маніфестує специфічний «*інформаційний невроз*» під назвою «*телевізор (чи смартфон) головного мозку*» — на виході отримуємо незліченні лави навколонаукових чи вповні антинаукових «*знавців*»[21], котрі агресивно переконані, що ось зовсім незабаром на Марсі таки зацвітуть яблуневі сади *(імені Ілона Маска, звичайно)*. Приміром, у різдвяний період можна запросто дізнатися, що, бачте, наука виявила у мозку «*центр Духу Різдва*»[22] і «*центр Бога*»[23]. І як же у такому випадку «*нейрохірургічно*» не продовжити: «*Так, звичайно! Більш того, у мозку, безперечно, трапляється також і центр глупоти, іноді величиною з обидві півкулі. Й узагалі: порожнина черепа — унікальне місце продукції так званих "каменів глупоти". Патогенез цього розладу достеменно не з'ясовано, однак уже зараз можна стверджувати, що у мозку, зважаючи*

на його значну секретувальну активність, за певних умов може траплятися "закреп думки", "мислестаз", котрий у хронічних, запущених випадках супроводжується формуванням згаданих вище конкрементів. Єдиний дієвий метод лікування — видалення, що провіденціально зображено у відомого митця кінця пізнього середньовіччя[24]».

Вчені, можливо невповні усвідомлюючи, частенько грають у піддавки з цими соціальними рефлексіями. Авжеж, потрібні фінанси, а без суспільного резонансу їх годі виклянчити навіть у філантропів. Усім же добре відомо, що з маркетингової точки зору — ідея повинна звучати звідусюди, її ефективність має закарбуватися у свідомості пересічного громадянина настільки, щоб людина, від якої залежатиме фінансування, відчувала нищівні докори сумління при найменшому ваганні — «*погоджувати виділення коштів чи ні*». Звичайно, така схемка не охоплює усієї строкатості щоденних поневірянь наукових «*дон кіхотів*», але певна частка правди у ній таки є[25]. А ще врахуйте мотиви світоглядного характеру — усе це хрестоматійне юнацьке «*месіанство*» молодих «*майбутніх нобеліантів*» у кожній окремо взятій практичній ділянці. І ви переконаєтесь, що «*ідейне бродіння*», котре ми спостерігаємо у етично значущих питаннях, — явище аж ніяк не примарне, вповні потужне й має низку цілком осяжних внутрішніх пружин.

І от м'якиш-мозок ординарія частенько потрапляє у суворі інформаційні жорна, гуркіт котрих повністю заглушує голос вповні притомних філософів, істориків, мислителів-фантастів й інших представників творчої інтелігенції, котрі, як оголений нерв, власним нутром відчувають фальш. І так було уже не раз.

Чи ж варто дивуватись, що кожен черговий переспів драми під назвою «*Paradisum super terram*»[26] грають *(і дуже переконливо)* за аналогічним сценарієм, у котрому, однак, перша дія завжди чомусь — «*Infernum*»[27]. А до наступних дій, зазвичай, руки *(та й учасники)* уже не доходять. І часу для постановки, зазвичай, малувато: «*От якби — мовляв — років так зо тисячу-дві та й людського ресурсу мільярд-другий, от тоді б ми...*».

IV

Більшість із наведених вище гасел належить такому цікавому напрямку сучасної світоглядної думки, як *трансгуманізм*. Чому «*транс-*», тобто «*через, крізь, поза людину*»? Бо людина у традиційній, відомій нам формі і смислі з точки зору цього світоглядного напрямку явище тимчасове, через котре всі ми йдемо і додає трансгуманізм рано чи пізно прóйдемо. Останнє з усією очевидністю означає, що перед нами чергова утопія на тему «*як зробити всіх щасливими шляхом відправлення на небеса*», вкутана у мереживо науковоподібних неологізмів, аби раніше часу не сполохати кістлявою неприглядністю. Інакше її виразний антилюдський стрижень ніхто б не ховав у евфемізми на кшталт «*трансгуманізм*» чи «*постгуманізм*».

Достатньо побіжно ознайомитись із вмістом цієї світоглядної валізки, щоб зрозуміти напрям і засоби руху, його кінцеву мету, а також, маючи перед очима нещодавний досвід двох мегатоталітарних режимів[28], уявити засоби досягнення світлого «*трансгуманістичного*» майбутнього.

Напевне, тому трансгуманізм отримав безліч критики[29].

Думаємо, найвразливіше його місце — парадоксальна серцевина. Приміром, типовий «*трансгуманіст*», будучи здебільшого носієм матеріалістичних переконань, ототожнює себе зі своїм тілом; у той же час зарисовки із «*прийдешнього чудесного світу*»[30] чомусь штовхають його поневажувати актуальну форму людської тілесності, малюючи її пересторогою успадкування веселкових благ майбуття. Вивільнення від кайданів тілесності пропонується здійснити поступово: на першому етапі — унезалежнити мозок, як «*генератор особистості*», на другому — полишити і його на користь цифрової форми. Якщо так, логічно вимагати й наступного етапу — звільнення від електротехнічних носіїв «*оцифрованої особистості*». І так до нескінченності. Виходить, що повна свобода й самовладність людини — на лихо для трансгуманізму — "*онтологічна*", в сенсі, свобода від матерії. Не кажучи уже про те, що «*засоби звільнення*» можуть куди більше уярмити людину громадивом недосконалих матеріальних сурогатів, доведення котрих до якості звичайних людських органів і тіл, вочевидь, нагадуватиме довгу подорож віслюка до прямовисної морквиці[31]. У всякому випадку, бачачи замашки сучасного трансгуманізму, з його прямо-таки параноїдальною мізантропією, сумніватись у нігілістичному фіналі цього напрямку не варто, оскільки очевидно і очікувано, що «*вдосконаленню*» з його точки зору *(тобто, фактично, заміні-зміні)* підлягатимуть будь-які значущі атрибути людськості, атрибути, до яких тепло і трепетно відносяться, мабуть, усі традиціоналісти. Однак, «*людськість*» мешкає не лише у матерії; і послідовний трансгуманізм, мабуть, напружуватиметься від її присутності й у сфері психіки. Що ж тоді залишається? НІЧО-ГО, завернуте у папірець якоїсь чергової «*нової*», обов'язково претензійної «*всеземної, вселенської, універсальної (тощо)*» психіки. Адже людина усю свою історію, зазвичай, розкриває себе як утилітар-утилізатор з виразними плагіаторськими схильностями, або простіше як хлопчисько майстер-ламайстер.

Словом, «*матеріалістичний*» трансгуманізм набуває послідовності лише як одна з програм «*удосконалення матерії*», а «*нематеріалістичний*» *(якщо такий взагалі існує)* — стає однією з версій сакральних розмов на «*вічні теми*».

V

І все ж, зупинімось на етапі «*усвобіднення мозку*». Сучасні дані, оглянуті у цій книзі, у своїй цілісності демонструють, що зв'язки між головним мозком і рештою тіла людини набагато глибші й інтимніші, ніж традиційно схематичні «*іннервaційні*» й «*метаболічні*». Так що увиразнюється нетотожність між феноменом особистості і явищем головного мозку — самого лиш вмісту черепа, здається, недостатньо для реалізації вищих психічних функцій. Це підтверджується історією з когнітивними розладами на тлі спінальної травми, котра *(історія)*, між іншим, руйнує сподівання на реалістичність «*автономізації мозку*» без істотної шкоди для психіки. А є ще проблема перманентного дренування ліквору із порожнини черепа, у нормі на рівні півлітра щодоби, про існування котрої *(проблеми)*, таке враження, «*популяризатори*» і «*оглядачі*» просто не здогадуються.

Між тим, сьогодні людство не в змозі протезувати навіть «*метаболічні*» зв'язки мозку і решти тіла: тривалість біль-менш безпечної штучної перфузії мозку все ще вимірюється десятками хвилин — годинами[32].

Отже, «*автономізація мозку*» навіть зараз, незважаючи на очевидні технологічні досягнення людства, видається фантастичною, якщо не фантазійною. Щоправда, менш примарною, аніж «*оцифрування особистості*».

VI

А тим часом маскульт наполегливо змішує з брудом усе людське — і тілесне, і психічне, возвеличуючи штучне. І ось уже будь-який студент-медик переконаний у глибокій недосконалості людського тіла й розуму порівняно, приміром, з персональним комп'ютером чи смартфоном. Це парадоксально, адже напевне будь-який притомний автомеханік, знаючи про існування істотних недоліків у всіх без винятку автомобілів, розуміє ціну й усвідомлює цінність *Rolls-Royce* чи *Bentley*. А сучасна медична молодь, уявіть собі, не завжди спроможна розгледіти велич улаштування тіла, адже люди — вразливі й смертні...

Такі настрої вправно, на рівні емоційних рефлексій, підживлюються прецедентами на користь трансгуманістичної програми. Котрі, однак, ніяк не обґрунтовують імплементацію запропонованих для кожного з таких випадків дій. Приміром, обумовлене цілком зрозумілими обставинами несприйняття певною особою власної природи не є підставою для гедоністичного вжитку заявлених у цьому випадку аргументів. Або необхідність полегшення страждань людини на тлі крайнього каліцтва не є підставою для утилітаризації методу «*трансплантації голови*».

Підозрюємо, однак, що більшість техно-натуралістичних фантазій на тему «*унезалежнення мозку від решти тіла*» чи «*оцифрування особистості*» через певний період часу спіткає доля ряду інших науково-подібних прожектів, котрі зараз перебувають у загорожі історичних анекдотів. Хоча, не виключені й казуїстичні випадки — справжні дива, котрі, щоправда, свідчитимуть лиш на користь неможливості серійного відтворення.

VII

...Ажіотаж навколо досліджень мозку триває. Припускаємо, що свого часу людина, сп'янівши від самовдоволення, набула легкої аферентної моторної афазії[33], котра, зокрема, виявилася дефектом вимови відомої власної назви «*Cer**be**rus*»[34] — вона зазвучала як «*Cer**eb**rum*»[35].

І знаєте що? Треба визнати таку фонетичну схожість семантично обґрунтованою: у цього міфічного плюгавця найпримітнішою рисою була не стільки функція чи темперамент, а триголовість, тобто трицеребральність.

Ось воно: Цербер, висловлюючись фігурально, є об'єктом мрій і бажань «*церебралізованої*» людини. Подумати тільки, він володіє не одним, а одразу трьома мізками. А функція-то яка у цього держиморди! Лиш гляньте: тримати людину подалі від усіляких «*середньовічних*» тем, приміром, від потойбіччя.

VIII

Отже, сталося так, що *cer**eb**rum*, майже як *Cer**be**rus*, набув культових рис: з ним ув'язалося багато переконань і сподівань сучасної людини. На нього загудзована таємнича сфера психічного і, водночас, він доступний і у прямому сенсі банальний, — приблизно у такій семантиці модно осмислювати феномен мозку.

І хіба таке поєднання космічності і вульгарності могло не зачарувати? Воно й зачарувало. І співприсутність драматичної складності й рутинної доступності стала добрим ґрунтом для вирощення позитивістських уявлень про мозок — пам'ятника інтелектуальному прогресу у стилі чи то ампір, чи то кубізм, чи то соцреалізм. Ясно, що наголос у такій діаді ставлять саме на доступності, котра сприймається як запорука осяжності.

А от озвучення протилежних думок не викликає захвату. Приміром, судження, що мозок складний до принципової невідтворюваності, швидко отримують бан; белькотіння про те, що технічна доступність і добре досліджувана структурованість мозку робить його принципово осяжним і тому недостатнім для реалізації енігматичного феномену особистості — позбавляє прихильності інтелектуальної спільноти. Хоча, до цього часу психологія і психіатрія продовжують говорити здебільшого саме такою мовою — дратівливою для нейробіологічного вуха.

Отже, хоч-не-хоч, доводиться опановувати досвід двостільцевого сидіння. Колись таке інтелектуальне заняття називалось діалектикою, згодом — діалектичним матеріалізмом, потім — постмодерною еклектикою, а тепер узагалі — розмови про незручності зяяння промежиною над смисловою прірвою у найпрогресивніших колах нейробіологів стали моветоном.

IX

А мозок — не такий, яким його рисують. Він — парадоксальний і цікавіший за всі схематичні опудала, раз-по-раз перевидавані блокбастерами. Він — «*неформатний*» у медійному розумінні цього слова. Саги — сагами, але реальність привабливіша, її так просто не переповіси, причому з урахуванням того, що у притомних розповідей на цю тему обов'язкова спільна композиційна риса — незавершеність.

Словом, пора б уже й відчути спертість повітря у залі «*популярної версії*» про мозок і глянути свіжими очима: а що там реально коїться, без гримас і миличної гри акторів, не зважаючи на усілякий дорогущий і ефектний ремамент.

Варто уважно вдивитися, що побачити там лаконічність і розмах, притаманні генію, супроти яких сучасні популяризувальні пап'є-маше на церебральну тему — катастрофа несмаку. Втім, не зайве пам'ятати й про крайнощі: переконання у питомій непізнаваності мозку чи, навпаки, впевненість у достатній глибині наших сучасних уявлень про його природу — однаково шкідливі.

X

Більшість з них у чуйного і вдумливого читача може народити переживання чудесного. Оскільки книга містить такої інформації багато, у нас склалося враження певної енциклопедичності, що ми відобразили у назві книги[36]. Паралельно, склалася спроба популяризації науки, проте, не рутинним методом «*розповіді простою мовою про складні речі*», котрий часто веде до сплощення цих речей, а методом «*розкриття складного у — як більшості здається — простих речах*»[37].

технічні зауваги[38]

Курсив. Насамперед, з метою полегшення сприйняття тексту ми прагнули візуально розокремити різні його елементи: **а)** слова, наведені латиницею, виділяли курсивом; **б)** англомовні терміни, словосполучення чи частини речення — обрамлювали одинарними лапками або позначали скороченням — "*англ.*"; **в)** цитати величиною більші, ніж речення, а також іронічні словосполучення й слова, доповнені зворотом «*так званий*» — брали у подвійні лапки; **г)** вміст дужок чи лапок виділяли курсивом. Латинські фрази і терміни мовною належністю спеціально не означували.

Посилання і джерела. Про джерело переказуваної інформації у тексті повідомляли звичним чином, наводячи у дужках ініціали, прізвище першого автора і рік виходу цитованої праці. Випадки послідовного кількаразового цитування того самого джерела після його першого згадування позначали відомим латинським зворотом «*Ibid.*»[39]. Одночасні посилання на понад два джерела або посилання з певними уточненнями, або ж ті, котрі у сумі містили більше ніж два прізвища — у більшості випадків наводили виносками. За наявності у певній частині тексту таких посилань — усі інші наводили аналогічно з етичних міркувань. У деяких, рідкісних випадках бібліографічні описи джерела подавали виносками[40]. Враховуючи допущені нами у попередніх монографіях[41] помилки стосовно точності подання джерел інформації всередині тексту, у цій книзі ми щоразу прагнули зазначати і працю, у якій ми знайшли переказувану нами думку, і першопрацю(-ці), на яку *(на які)* посилаються цитовані нами переказувачі. Загалом, у тих рідкісних випадках, коли ініціали, прізвище першого автора і рік публікації у кількох робіт співпадають, цитоване джерело, за відсутності інших поміток, можна легко відрізнити тематично. Крім того, за час підготовки монографії до друку у деяких джерелах змінився статус і рік публікації. Ми прагнули виправити цей недолік.

Секретом Полішинеля є тривала протягом останніх десятиліть ситуація з фінансуванням вітчизняної науки і, зокрема, із забезпеченням «*вільного доступу науковців до фахової інформації*». О, так! — про те, як змінювались техніко-соціальні виверти представників наукової спільноти України у справі віднаходження повноформатних варіантів наукових публікацій в обхід цінників видавництв, можна було б написати окрему публіцистичну працю. Залишаючи за дужками шляхи отримання інформації, використані нами для написання попередніх трьох монографій[42], зазначимо, що ця книга з'явилася завдяки філантропії деяких видавництв і ресурсу PubMed, котрі відкривають доступ до публікацій, а також завдяки шляхам, про які личить розповідати лише на сторінках антиутопій з їхньою боротьбою із дошкульними соціально-політичними системами. В усіх цих випадках доволі часто вдавалося отримати лише авторський рукопис на тому чи іншому етапі

його підготовки до друку. Втім, не думаємо, що у тих питаннях, які цікавили нас, інформація, наведена у таких джерелах, істотно відрізняється від опублікованих версій. У всякому випадку, читач має можливість все перевірити самостійно.

Вікіпедичні посилання. У багатьох випадках ми використовували посилання на вікіпедичні статті, ґрунтовність котрих, зазвичай, підкріплена цитуванням першоджерел.

Анатомічна термінологія. Задля спрощення сприйняття матеріалу й беручи до уваги вжиткову неусталеність вітчизняної анатомічної номенклатури й фахової лексичної матриці, ми — щоправда, не без вагань — пішли на естетично збитковий хід: наводили назви згадуваних частин мозку латиною, згідно з актуальною анатомічною номенклатурою *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010)*[43]. Траплялися й численні винятки, у яких ми з тих чи інших міркувань наводили назву українською або кирилицею, транскрипційно-транслітераційно. Це стосується тих термінів, котрі все ще не мають вітчизняного відповідника[44], або для котрих через низку причин у професійному середовищі закріпився саме транскрипційно-транслітераційний вжиток. Йдеться, приміром, про іменники *striatum*, *hippocampus*, терміни *gyrus parahippocampalis* і *regio retrosplenialis*[45], назви основних цитоархітектонічних видів кори великого мозку і їхніх шарів, про прикметники *ventralis*[46], *dorsalis*[47], *rostralis*[48], *caudalis*[49], *perirhinalis*[50], *enthorhinalis*[51], а також про низку нових іншомовних нейроанатомічних термінів, створених з використанням грецьких чи латинських коренів[52]. *Sinus sagittalis superior*, згнітивши серце, ми таки називали «*верхньою сагітальною пазухою*», замість чудової альтернативи — «*верхня стрілова пазуха*». Ми рідко використовували переклад «*присерединний*» для прикметника «*medialis*», досить часто — «*бічний*» для прикметника «*lateralis*» і «*руховий*» для прикметника «*motorius*». Одноманітного перекладу поширеного у термінології префіксу *peri-* ми, на жаль, не досягнули. Крім того, для деяких термінів ми дозволили собі переклад, альтернативний запропонованому спільнотою вітчизняних анатомів *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010)*. Приміром, *aqueductus cerebri* ми перекладали як «*водогін мозку*»[53], *substantia innominata* — як «*нейменна речовина*»[54], *vermis* — як «*хробак*»[55]. А також запропонували кілька неологізмів, з яких, мабуть, найчастіше вживані у монографії — «*варикозитати*»[56], «*лімфема*» і «*суміжсудинні простори*»[57]. Також, ми прагнули відійти від термінологічного ригоризму у назвах структурних одиниць книги.

Абревіатури. Рідко вживані у книзі абревіатури розкривали у виносках при появі у тексті; найчастіші — зібрали в окремий перелік. Мабуть, радше з риторичних міркувань ми використовували абревіатуру *«ВА»*[58] виключно у тавтологічній формі: «*поле ВА...*».

Виноски. Часте використання виносок у книзі є результатом максимального смислового ущільнення основного тексту. Окрім іншого, вони уможливлюють позатекстову розмову зі сміливішими судженнями і припущеннями. У результаті книга набула звичної для мережевих текстів структури, у якій виноски відіграють роль гіперпосилань.

Упущення. Ми усіляко прагнули зменшити частку помилок. Втім, думаємо, що вони певною мірою прикрасили книгу, надавши їй відбиток рукотворності, особливо важливий у часи *«протезування»* особистості.

подяки

Думаємо, книга не з'явилася б без численних дискусій у межах школи-семінару «*Проблеми біоетики та фізики живого*», організатором і керівником якого багато років поспіль залишається наш колега, талановитий педагог доцент Анатолій Єгоренков. Вдячні йому за це.

Дякуємо Сергію Олефіру за допомогу у формуванні первинного переліку літератури, а також Зії Мелікову — за створення рисованих ілюстрацій до книги.

Із глибокою вдячністю згадуємо професора Віктора Черкасова — фахівця-лімфолога, завідувача кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, ерудита й енциклопедиста, людину рідкісної харизми. Віктора Гавриловича, як відомо, можна було слухати годинами. І не лише завдяки смислам, котрих він торкався. Він мав свій неповторний, смачний стиль виваженого мовлення, котрий, при усій своїй розмірeності, не набридав, а зачудовував. Допис Віктора Гавриловича на електронній сторінці кафедри про Володимира Беца виявився тригером для нашої спільної з ним праці над розкриттям маловідомих цитоархітектонічних спостережень Володимира Олексійовича, описаних у цій книзі. Щиро вдячні йому за це.

В. Медведєв, 14.10.2020–20.04.2021 р.

вступний коментар до нового видання

Ми внесли багато змін у це видання книги. Радикально змінили структуру, апарат виносок і ілюстрацій, зокрема, вилучили або замінили ті ілюстрації, які не мають ліцензованого видавцем вільного використання. Також, внесли багато виправлень і доповнень, додали значну кількість джерел. Загалом, на наш погляд, книга істотно пострункішала. Так що попередні два її видання у порівнянні з цим виглядають як рукописи. Тим не менш, нам не вдалося досягнути бажаного рівня візуально-технічної краси тексту. Тому, Ви інколи зустрінете несистемний підхід до подання посилань на першоджерела: то у основному тексті, то виносками. Вибачте; нам і самим невтішно. Те саме стосується змісту тексту: нам не вдалося оновити інформацію усіх його частин станом на кінець 2025 року. Можливо, також, десь залишились рідкісні помилки у наведенні джерел інформації, ми прагнули усіх їх виправити. І все ж — *повторимось і хоч чимось втішимо себе* — наявність певних недоліків свідчить про рукотворність тексту і надає книзі фактуру реального життя, з його красою і кривобокістю водночас.

Основний сюжет книги — демонстрація питомої, відмінної від метаболічної, залежності вищих функцій мозку від роботи інших органів, зокрема серця. У першій частині ми демонструємо таку залежність від спинного мозку, фактично, заперечуючи трансгуманістичні фантазії про «*усвобіднення*» голови від тіла. У другій частині — розглядаємо нейронні шляхи впливу серця і апарату зовнішнього дихання на психічний процес. У третій частині — описуємо маловідомі широкому загалу грані впливу пульсуючої крові на мережевий процес у мозку (*і не тільки*). У четвертій частині — подаємо менш-більш сучасні уявлення про мережеві кореляти складних видів психічної діяльності людини, демонструючи цим самим, що перелік фокусів такої активності включає ті, які є епіцентрами впливів на мозок серця і апарату зовнішнього дихання. Завершуємо книгу — епілогом, де складність улаштування людського мозку продемонстровано на рівні цифр. Паралельно, у різних місцях можна знайти низку дивовижних даних про улаштування людського мозку, що спонукало нас залишити у якості доповнювальної назви книги (*можливо, незграбний і претензійний*) каламбур *encephalopaedia mirorum* — «*енцефалопедія чудес*». Загалом, думаємо, що нам вдалося продемонструвати недовідомість і складність улаштування мозку. Мабуть, це когось урезонить, а когось спонукатиме на подальші дослідження. Особисто ж для нас картина, розкрита у книзі — предмет інтелектуального і естетичного захоплення.

В. Медведєв, 21.02.2026 р.

найчастіше вживані скорочення

англ. — англійська, англійською
бібл. — бібліографічний (-ні)
грец. — грецька, грецькою
див. — дивіться
лат. — латинська, латинською
навед. за — наведено за
цит. за — цитуємо за
рис. — рисунок
син. — синонім, -ми
с. — сторінка, сторінки
Т. — том
табл. — таблиця
a. — arteria
corp. — corpus
fasc. — fasciculus
fig. — figure, рисунок
g. — gyrus
gangl. — ganglion
Ibid. — ibidem[59]
m. — musculus
n. — nervus
nc. — nucleus
ncc. — nuclei
p. — page, pages
s. — seu[60]
str. — stratum
subnc. — subnucleus
subst. — substantia
substr. — substratum
sulc. — sulcus
tabl. — table, таблиця
tr. — tractus
a. — arteria

АТФ — аденозинтрифосфат
ГАМК — γ-аміномасляна кислота
ГПСП — гальмівний постсинаптичний потенціал
ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕЕГ — електроенцефалографія
ЕНМГ — електронейроміографія
ЗІК — задня іпсилатеральна місцю травми кінцівка
ЗКК — задня контрлатеральна місцю травми кінцівка
ЗПСП — збуджувальний постсинаптичний потенціал
ЛКН — ліквор-контактувальний нейрон
ЛПП — лівобічний половинний перетин *(спинного мозку)*
ЛПЯ — латеродорзальне покришкове ядро[61].
МР — магнітно-резонансний *(-а, -ні)*
мРНК — матрична рибонуклеїнова кислота
МРТ — магнітно-резонансна томографія
МСК — мезенхімальні стовбурові клітини
НСК — нейрогенні стовбурові клітини
ОПП — однобічний половинний перетин *(спинного мозку)*
ПД — потенціал дії
ППЯ — педункуло-понтинне ядро
ПС — показник спастичності
ПФ — показник функції
РНК — рибонуклеїнова кислота
СОГІ — статева орієнтація/гендерна ідентичність
ТМО — тверда мозкова оболона
фМРТ — функціональна магнітно-резонансна томографія
ХСМТ — хребетно-спинномозкова травма
ЦНС — центральна нервова система
ЦСР — центральна сіра речовина

ACC — anterior cingulate cortex
AMPA — α-amino-3-hidroxy-5-metyl-4-osoxazole-propionat
ARAS — ascending reticular activating system
BA — Brodman's area[62]
BNST — bed nucleus of the stria terminalis.
CNTF — ciliary neurotrophic factor
DLPFC — dorsolateral prefrontal cortex.
DMPFC — dorsomedial prefrontal cortex.
DPGi — nc. paragigantocellularis dorsalis
DRt — nc. reticularis dorsalis
EGF — epidermal growth factor
FGF — fibroblast growth factor
GFP — green fluorescense protein
Gi — nc. reticularis gigantocellularis
GiA — nc. reticularis gigantocellularis, pars α
GiV — nc. reticularis gigantocellularis, pars ventralis
H-рефлекс — Hoffmann's reflex
IL — interleukin
INFγ — interferon γ
~LCS~ — liquor cerebrospinalis
LPFC — lateral prefrontal cortex, охоплює VLPFC і DLPFC.
LPGi — nc. reticularis paragigantocellularis lateralis
LTD — long-term depression
LTP — long-term potentiation
MCC — medial cingulate cortex
Mi_{ipsi}, Mi_{contra} — motor index, показник рухової функції задньої іпсилатеральної чи контрлатеральної місцю травми кінцівки
MPFC — medial prefrontal cortex
NG — NeuroGel
NGF — nerve growth factor
NMDA — N-methyl-D-aspartate
NO — nitric oxide
NREM — non rapid eye movement *(sleep)*
PCC — posterior cingulate cortex.
PCRt — nc. reticularis parvocellularis
PGi — paragigantocellular nucleus
PIC — persistent inward current
REM — rapid eye movement *(sleep)*
RVLM — rostral ventrolateral medulla
RVM — rostroventral medulla
RVMM — rostral ventromedial medulla
Si_{ipsi}, Si_{contra} — spasticity index, показник спастичності іпсилатеральної чи контралатеральної місцю травми кінцівки
SMA — supplementary motor area
TNFα — tumor necrosis factor α
TPJ — temporo-parietal junction
VEGF — vascular endothelial growth factor
VLPFC — ventrolateral prefrontal cortex
VMPFC — ventromedial prefrontal cortex
VTA — ventral tegmental area

ЧАСТИНА 1.

MEDULLA SERPENTINALIS,

або зміємозок

про зміємозок спини

Тяжко уникнути трафаретної фрази: «*спинний мозок — складний і важливий орган, континуальна складова частина ЦНС*». Можна уконтрастнити барви і висловитись так: «*спинний мозок відіграє визначальну роль у регуляції функції внутрішніх органів і забезпеченні рухів та чутливості*». І додати трохи ліричного шарму: *«спинний мозок дозволяє людині БУТИ, розкриває буття у його барвах, забезпечуючи сприйняття і вплив на оточення, реалізуючи прагнення й задуми...»*. Однак закінчити панегірик спинному мозку варто жорстким трешем реальності, наприклад, так: *«незважаючи на століття копітких досліджень, очевидну на перший погляд простоту організації, спинний мозок залишається незрозумілим для нас навіть в аспектах елементарних функцій — забезпеченні м'язового тонусу, чутливості, больового сприйняття і вісцеральної регуляції»*.

Тепер без лапок. Ми дійсно мало знаємо не те що про функцію, а навіть про структуру спинного мозку: нам все ще не відоме зіставлення його основних морфологічних, імуногістохімічних і функціональних видів його нейронів, топологія їхніх зв'язків, топологія мереж, онтогенез тощо. Єдине, що можна точно стверджувати, — і не думайте про простоту. Спинний мозок надто складний, щоб вбирати його у костюм «*спінального нерва*», хіба що на вечорах спогадів про історію науки анатомії. І про це зазвичай не відають, забувають чи вдають, що не тямлять, авангардисти сучасного людинознавства, тобто повзлюдники *(черезлюдники)*, або трансгуманісти. А спинному мозкові на такий рівень уявлень відверто начхати, він собі продовжує красиво функціонувати, якщо з ним не трапляється травма чи інша біда. І при цьому він кріпко тримає за саме нутро мозок головний, а також — на прокляття трансгуманістам — усю людську психіку.

сіре, або нервові клітини

Не знаємо, що утримало анатомів від такого порівняння, але спинний мозок має змієподібну морфологію (***рис. 1***). Напевне, лише погляд ззаду дозволяє стверджувати його струнκість, тобто осьовидність, або спінальність. А погляд збоку розкриває серпентинні паралелі. Довжина спинного мозку у дорослої людини становить ~30–49 см, ширина — ~0.2–1.5 см, товщина — 0.2–0.8 см[63], маса — ~25–38 г[64]. Загальна кількість нейронів спинного мозку людини — трохи більше 200 млн *(J. Bahney, C. S. von Bartheld, 2018)*[65]. Причому, спинний мозок у людини містить 1.5–1.7 млрд клітин, з яких 13.4 % — нейрони, 12.2 % — ендотеліоцити, 74.8 % — гліоцити *(Ibid.)*. Співвідношення кількості нейронів і супровідних складає 1 : 6.5 *(Ibid.)*, а кількості гліоцитів і нейронів — 5.6–7.1 *(Ibid.)*, що істотно відрізняється від показників головного мозку *(див. с. 482)*.

Тіла нейронів спинного мозку на поперечному зрізі формують макроскопічно виявну сіру речовину, мієлінізовані відростки — білу. Загалом, задні роги сірої речовини розглядають як сукупність інтернейронів та других нейронів шляхів передачі чутливості, передні — як сукупність рухових нейронів *(надалі — мотонейронів)* та інтернейронів, бічні — як сукупність центральних нейронів вегетативної нервової системи. Більш точною є цитоархітектонічна регіоналізація сірої речовини спинного мозку ссавців, запропонована B. Rexed *(1952)*, згідно з якою виділяють 10 шарів, що отримали назву пластинок[66].

Зазвичай, пластинки I–VI відносять до заднього рогу сірої речовини спинного мозку, пластинки VII і X — до бічного рогу, пластинки VIII і IX — до переднього рогу *(S. Tan та співавт., 2023)*. Далі наводимо синопсис уявлень про склад і функції нейронних популяцій пластинок сірої речовини спинного мозку ссавців, складений на основі ряду оглядових праць, перелік яких наводимо виноскою[67].

Пластинка I *(nc. dorsomarginalis)* — тонкий шар сірої речовини на дорзальному краю заднього рогу, пронизана численними мієлінізованими волокнами, що утруднює демаркацію її межі з прилеглою дорзальніше смужкою білої речовини. Містить різного розміру нейрони — найчисленніші веретеноподобні *(щонайменше двох видів і двох різних розмірів)*, а також мультиполярні *(двох видів)*, пірамідні і приплющені *(англ. — flattened)*. Дендритний апарат нейронів різний, у деяких веретеноподібних нейронів можливо поширюється до IV пластинки. У пластинці виявляють ГАМК, панкреатичний нейропептид, кальбіндин, кальретинін, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну *(англ. — calcitonin generelated peptide, CGRP)*, холецистокінін, дофамін, динорфін, енкефалін, галанін, глутамат, нейропептид Y, нейротензин, монооксид азоту, серотонін, соматостатин, речовину P та вазоактивний інтестинальний пептид. Ймовірно, різні морфологічні види нейронів пластинки мають різний медіаторний профіль і електрофізіологічні властивості, проте однозначне співвіднесення цих характеристик на даний час відсутнє. Втім, припускають, що медіаторний фенотип веретеноподібних і *(багатьох)* мультиполярних нейронів пластинки — ГАМК-ергічний, фенотип пірамідних нейронів — пов'язаний з енкефаліном, а приплющених нейронів — із речовиною P. Нейронні популяції пластинки отримують синапси від тонких волокон, в основному, від Aδ і C, які надходять від чутливих нейронів, що іннервують шкіру, м'язи і зв'язки; модальність цих аферентів — больова і температурна. Інші аференти нейронів плас-

тинки — волокна механочутливих клітин Аβ, а також волокна гіпоталамічного і стовбурового походження, які, ймовірно, модулюють передавання і обробку больових впливів. Нейрони пластинки є основним джерелом висхідних проєкцій заднього рогу; проєкції спрямовані у таламус (*у складі спинномозково-таламічної системи*), у приручковий (*парабрахіальний*) ядерний комплекс, а також у *nc. accumbens*, ядра перегородки, гіпоталамус, у центральну сіру речовину і у *nc. cuneiformis* середнього мозку, у ядро поодинокого шляху, у *nc. reticularis lateralis* і у вентролатеральну частину довгастого мозку. Виявлено також і спинномозкові проєкції нейронів пластинки. З функціональної точки зору у пластинці виокремлюють нейрони, які беруть участь у ноцицепції, у температурній (*зокрема, у холодовій*) чутливості і у полімодальній чутливості; припускають, що нейрони першого виду мають в основному веретеноподібну морфологію, нейрони холодової чутливості — пірамідну, полімодальні нейрони — мультиполярну.

Пластинка II *(subst. gelatinosa Rolandi)* — розташована вентральніше від пластинки I, у людини *(на відміну від інших досліджених ссавців)* цитоархітектонічно однорідна, містить дрібні, округлі або легко видовжені нейрони, серед яких загалом виділяють стеблові *(«stalked cells», у людини — кучеряві, «curly cells»)* та острівцеві клітини *(«islet cells»; щонайменше 3 види)*; описано й інші морфологічні види нейронів пластинки. Дендрити острівцевих клітин дуже довгі, поширюються вздовж ростракаудальної осі, володіють зворотними гілками, розташовуються у межах пластинки; дендрити стеблових клітин володіють стеблоподібними гілками, можуть поширюватися у глибші пластинки. Близько третини нейронів пластинки — ГАМК-ергічні, морфологічно, в основному, острівцеві; глутаматергічними є стеблові і дрібні острівцеві нейрони. Гліцин, нейропептид Y і парвальбумін коекспресуються з ГАМК-ергічним фенотипом, соматостатин і нейротензин — не з ГАМК-ергічним фенотипом. Інші речовини, які виявляють у товщі пластинки — кальбіндин, кальретинін, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну *(CGRP)*, холецистокінін, динорфін, енкефалін, галанін, нейротензин, монооксид азоту, тиролiберин, соматостатин, речовина Р, вазоактивний інтестинальний пептид, а також мускаринові рецептори M_1 і M_2. Однозначне співвіднесення морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час відсутнє. Мабуть, у пластинку входять аксони від крайового поясу Лісауера, заднього та прилеглих порцій бічного канатика. Нейрони пластинки отримують синапси від тонких аферентів спинного мозку, в основному, від волокон Аδ і/або С. Аксони острівцевих клітин зазвичай не виходять за межі пластинки, а стеблових клітин — можуть поширюватися у пластинку I. Тим не менш, колатералі аксонів клітин пластинки можуть закінчуватися у пластинках III–V, описано також проєкції клітин пластинки у таламус і у ретикулярні ядра стовбура мозку. Можливо, деякі нейрони пластинки віддають аксони у крайовий пояс Лісауера і у власні пучки спинного мозку. Можливо також, що у товщі пластинки присутні дендрити нейронів пластинок III та IV, з якими контактують нейрони пластинки. Функції нейронів пластинки полягають у обробці аферентних впливів *(больової і механічної чутливості)* і у модулюванні активності висхідних проєкційних нейронів сусідніх пластинок. У спрощеній нейронній інтерпретації відомої теорії «*ворітного контролю*» глутаматергічній популяції пластинки зазвичай відводять роль інтернейронів, котрі передають больові впливи на проєкційні нейрони, а ГАМК-ергічній — інтернейронів, які, отримуючи збуджувальні входи від небольових *(механоцептивних)* волокон, гальмують таку передачу больових впливів на проєкційні нейрони, відіграючи роль «*воріт*».

Пластинка III — містить нейрони різного розміру, округлої, легко видовженої чи веретеноподібної форми. Нейрони пластинки входять до складу власного ядра спинного мозку *(nc. proprius)*. На відміну від пластинки II, містить велику кількість мієлінізованих волокон. Виділяють два види морфології дендритного апарату нейронів пластинки — розгалужені ростро-каудально у межах пластинки і такі, що поширюються дорзо-вентрально, більшою мірою дорзально, часто у пластинку II і навіть у пластинку I. Близько половини нейронів пластинки ГАМК-ергічні, більшість з них володіють ростро-каудальним поширенням дендритної системи. Клітини з дорзо-вентральним поширенням дендритної системи рідко володіють ГАМК-ергічним фенотипом. ГАМК-ергічні нейрони пластинки коекспресують кальбіндин, парвальбумін, гліцин, нейропептид Y, ацетилхолін *(не-гліцин-позитивні клітини)*. Нейротензин знаходять у не ГАМК-ергічних нейронах. У пластинці виявлено також експресію пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (*calcitonin generelated peptide, CGRP*), кальретиніну, холецистокініну, динорфіну, енкефаліну, нейротензину, монооксиду азоту, соматостатину, тиролiберину і речовини Р. Чітке співвіднесення морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час відсутнє. Нейрони пластинки отримують входи від товстих шкірних аферентів Аβ і тонких Аδ-аферентів волосяних фолікулів, причому нейрони з дорзо-вентральним патерном галузіння дендритів у межах II пластинки отримують прямі синапси від С-волокон. Аксони часто дихотомічно діляться, формують густі сплетення у товщі пластинок III та IV, входять до складу спинномозково-шийного шляху *(інформація про дотик і натискання на шкіру)* і шляхів задніх канатиків *(больова шкірна і вісцеральна інформація)*, деякі поширюються на невеликі відстані рострально *(пропріоспінальні нейрони та інтернейрони)*. Щонайменше у щура описано проєкції нейронів пластинки у таламус, гіпоталамус, приручковий (*пара-*

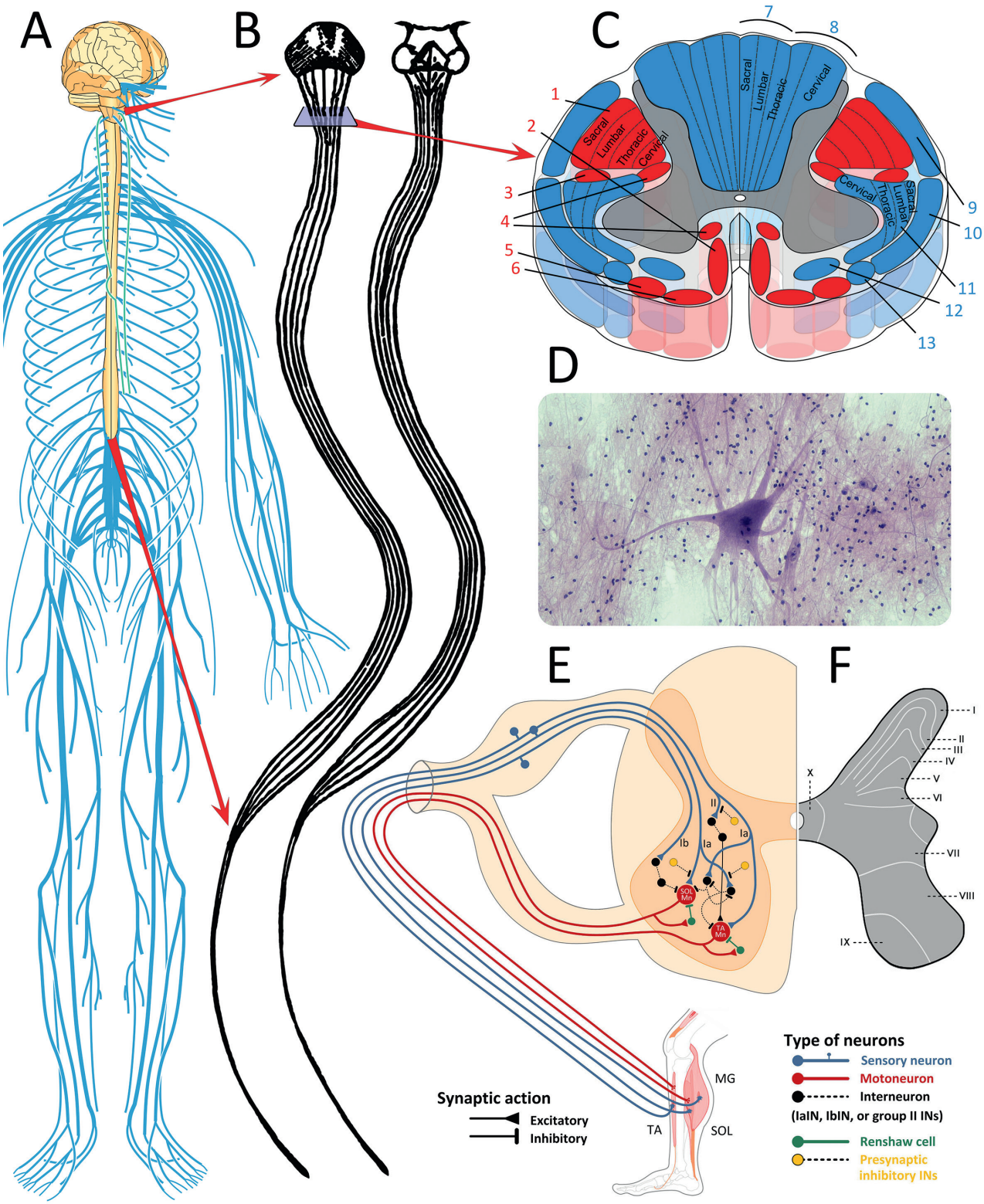

A
B
C
D
E
F
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
Sacral
Lumbar
Thoracic
Cervical
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
Ib
Ia
SOL Mn
TA Mn
MG
SOL
TA
Synaptic action
Excitatory
Inhibitory
Type of neurons
Sensory neuron
Motoneuron
Interneuron
(IaIN, IbIN, or group II INs)
Renshaw cell
Presynaptic inhibitory INs

Рис. 1. Нервова система людини, спинний «*зміємозок*» і його основні складові.
A — Нервова система людини *(схема):* центральна її частина зображена жовтим кольором, периферійна частина — синім[1].
B — Спинний мозок людини при погляді спереду *(ліворуч)* та ззаду *(праворуч)*[2].
C — Поперечний зріз спинного мозку людини із позначення основних висхідних *(позначені синім)* і низхідних *(позначені червоним)* провідних шляхів[3]. Умовні позначення: 1 — бічна частина кірково-спинномозкового шляху; 2 — передня частина кірково-спинномозкового шляху; 3 — червоноядерно-спинномозковий шлях; 4 — дві порції сітчасто-спинномозкового шляху; 5 — оливно-спинномозковий шлях; 6 — присінково-спинномозковий шлях; 7 — тонкий пучок; 8 — клиноподібний пучок; 9 — задній спинномозково-мозочковий шлях; 10 — передній спинномозково-мозочковий шлях; 11 — бічний спинномозково-таламічний шлях; 12 — передній спинномозково-таламічний шлях; 13 — спинномозково-оливні волокна.
D — Мотонейрон спинного мозку *(інформація про походження і забарвлення матеріалу — невідома)*[4].
E — Основні сегментарні мережі рефлекторної регуляції активності м'язів згідно з M. P. Côté та співавторами *(2018)*[5]. Умовні позначення: Ia, Ib, II — види пропріоцептивних аферентів спинного мозку; IN — interneuron; INs — interneurons; IaIN — Ia inhibitory interneuron; IbIN — Ib inhibitory interneuron; MG — medial gastrocnemius [caput mediale musculi gastrocnemii]; Mn — motoneuron; SOL — [musculus] soleus; TA — [musculus] tibialis anterior.
F — Цитоархітектонічна регіоналізація сірої речовини спинного мозку ссавців за B. Rexed *(1952)*, пластинки *(laminae)* позначено латинськими цифрами[6].

[1] **Джерело** *(рисунок наведено з нашими змінами)*: *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord#/media/File:Nervous_system_diagram-en.svg* • ліцензія CC BY-SA 4.0 *(ліцензійна інформація наведена за тим самим посиланням).*

[2] Первинний рисунок деформовано нами. **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord#/media/File:Gray663.png/2*, з посиланням на H. Gray *(1918; Anatomy of the Human Body; fig. 663)*; умови вільного використання рисунку: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray663.png?uselang=en#Licensing.* **Джерело для вільного перегляду праці H. Gray *(1918)*** — *https://archive.org/details/anatomyofhumanbo1918gray/page/750/mode/2up.*

[3] **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord#/media/File%3ASpinal_cord_tracts_-_English.svg* • ліцензія CC BY-SA 3.0 *(ліцензійна інформація наведена за тим самим посиланням).*

[4] **Джерело**: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nervous_Tissue_Spinal_Cord_Motor_Neuron_%2841850849912%29.jpg* • ліцензія CC0 1.0 *(ліцензійна інформація наведена за тим самим посиланням).* **Першоджерело:** *https://www.flickr.com/photos/146824358@N03/41850849912/.*

[5] Рисунок використано і трансформовано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.00784/full).*

[6] **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Rexed_laminae#/media/File:Medulla_spinalis_-_Substantia_grisea_-_English.svg* • ліцензія CC BY 2.5 та CC BY-SA 3.0 *(ліцензійна інформація наведена за тим самим посиланням).*

брахіальний) ядерний комплекс і у ретикулярні ядра стовбура. Деякі нейрони пластинки реагують на легку тактильну стимуляцію, інші — на сильне натискання на шкіру. Мабуть, нейрони пластинки беруть участь у формуванні матриці нейропатичного болю і у обробці різних сенсорних входів.

Пластинка IV — містить нейрони різного розміру (*від 7–9 мкм до 35–45 мкм*) і форми, зокрема, нейрони власного ядра (*nc. proprius*) і нейрони внутрішнього основного ядра (*internal basilar nucleus; на рівні перших шести шийних сегментів*). Усі нейрони пластинки вирізняються антеноподібною формою дендритних систем, орієнтованих дорзально з поширенням у пластинки III і II, і навіть у пластинку I. Відмічають і поширення дендритів вздовж медіо-латеральної осі (*більшою мірою для нейронів, розташованих латеральніше*). Серед нейромедіаторних фенотипів виявлено ГАМК-ергічні нейрони, зосереджені переважно у бічній третині пластинки. Існують вагомі аргументи на користь наявності у пластинці глутаматергічної нейронної популяції. У сомах нейронів пластинки виявлено експресію кальбіндину і кальретиніну, дофаміну, динорфіну, гліцину, монооксиду азоту, речовини P і холецистокініну. Чітке співвіднесення морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час відсутнє. Аференти і еферентні проєкції пластинки схожі зі зв'язками пластинки III: серед аферентів переважають небольові входи, а проєктування здійснюється у складі спинномозково-шийного, спинномозково-мозочкових, спинномозково-таламічних, спинномозково-вово-середньомозкового шляхів, а також у складі задніх канатиків. Описують також проєкції у гіпоталамус, *nc. accumbens*, у бічну частину приручкового (*парабрахіального*) ядерного комплексу і у ядра ретикулярної формації стовбура мозку. Нейрони пластинки приймають участь у обробці і передачі легких екстероцептивних механічних стимулів (*легких дотиків, погладжування*), а також у обробці і передачі больових впливів.

Пластинка V — лежить в основі заднього рогу, бічна частина пронизана товстими нервовими волокнами і є частиною ретикулярної формації спинного мозку, найбільш виразної у шийних сегментах. Містить нейрони трикутної, зірчастої і веретеноподібної форми різних розмірів; більші клітини розташовуються латеральніше, менші — медіальніше. На оглядовому нейрогістологічному рівні у людини не демонструє суттєвих відмінностей від пластинки VI. Частина нейронів пластинки входить до складу власного ядра спинного

мозку (*nc. proprius*). Дендрити поширюються переважно дорзо-вентрально, у обох напрямках симетрично, дорзальне поширення сягає пластинки II, вентральне — пластинки VII. ГАМК-ергічні нейрони розподілені у пластинці рівномірно; іншими медіаторами і модуляторами, експресію яких ідентифіковано у межах пластинки, є холецистокінін, дофамін, динорфін, енкефалін, гліцин, монооксид азоту, соматостатин і речовина Р. Виявлено також експресію кальретиніну і парвальбуміну. Чітке співвіднесення морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час відсутнє. Нейрони пластинки отримують синапси від мієлінізованих волокон Аβ і Аδ, дендрити деяких нейронів у товщі пластинки II отримують синапси від центральних відростків псевдоуніполярних клітин температурної і больової чутливості (*С-волокна*). Інше джерело аферентів — червоноядерно-спинномозкові волокна, які синапсують як із збуджувальними, так і з гальмівними нейронами пластинки. Більшість проєкційних нейронів пластинки зосереджені у медіальній її частині; проєкції охоплюють бічне шийне ядро спинного мозку, *ncc. gracilis et cuneatus*, речовину і ретикулярні ядра ростромедіальної частини довгастого мозку, ядро поодинокого шляху, мостово-довгастомозкову ретикулярну формацію, мозочок, приручковий (*парабрахіальний*) ядерний комплекс, центральну сіру речовину, таламус і верхній горбок. Проекції нейронів бічної, ретикулярної частини пластинки — локальні, охоплюють преганглiонарні спинномозкові нейрони вегетативної нервової системи, перекриваючись (*overlap*) з вісцеральними первинними аферентами. Функції нейронів пластинки включають участь у обробці і передачі впливів різної модальності, причому виділяють великі мультицептивні нейрони, менші ноцицептивні нейрони (*зі схожим поширенням дендритної системи*) і теж невеликі механоцептивні нейрони з меншим поширенням дендритної системи.

Пластинка VI — наявна лише на рівні шийного та попереково-крижового потовщення спинного мозку, відрізняється від пластинок V і VII компактнішою структурою, у багатьох видів, як і пластинка V, має медіальну і латеральну частини. Частина нейронів пластинки входить до складу власного ядра спинного мозку (*nc. proprius*). Нейрони дрібних і середніх розмірів, зазвичай, видовжені, веретеноподібні чи видовжено трикутні; крупні нейрони, в основному, зірчастої форми. Морфологія дендритних систем аналогічна пластинці V. У пластинці виявляють експресію кальбіндину, кальретиніну, парвальбуміну, енкефаліну, ГАМК, гліцину і монооксиду азоту. Співвіднесення морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час, фактично, відсутнє. Нейрони отримують синапси аферентів Ia м'язових веретен; нейрони, дендрити яких сягають поверхневих пластинок, отримують шкірні і больові входи; також нейрони пластинки отримують входи від червоного ядра. Більшість проєкцій нейронів пластинки — локальні, з частим проєктуванням на мотонейрони передніх рогів. Супраспінальні проєкції пластинки охоплюють *nc. reticularis dorsalis* і мозочок. Вважають, що нейронні популяції пластинки беруть участь у тих аспектах рухової функції, які розкриваються спинномозковими руховими рефлексами.

Пластинка VII (*zona intermedia*) — доволі гомогенна, широка на поперечному зрізі спинного мозку прицентральна ділянка сірої речовини, укомплектована нейронами переважно середніх розмірів і різної форми (*трикутної, мультиполярної чи веретеноподібної*), серед яких розташовані групи великих клітин — мотонейронів пофрагментованої пластинки IX. На рівні C_8–L_2 містить нейрони, зібрані терміном «*ядро Кларка*» (*nc. dorsalis*) — джерела аксонів заднього спинномозково-мозочкового шляху (*Флексіга*). На рівні T_1–$L_{2–3}$ пластинка містить дві групи нейронів, розглядувані як *nc. intermediolateralis* — джерела преганглiонарних симпатичних волокон, і *nc. inermediomedialis* — отримувачі синапсів від вісцеральних аферентів. Обидва ядра формують так звані бічні роги сірої речовини спинного мозку. На рівні S_2–S_4 пластинка містить також преганглiонарні парасимпатичні нейрони (*ядро Онуфровича*), які іннервують органи таза. Цими трьома ядрами перелік скупчень нейронів спинного мозку, котрі беруть участь у вегетативній регуляції у ссавців, не вичерпується. На рівні шийних сегментів пластинка містить нейрони, умовно об'єднані у структуру, відому як центральне шийне ядро — джерело спинномозково-мозочкових та спинномозково-присінкових пропріоцептивних проєкцій. Дендритні системи нейронів пластинки у людини поширюються, зазвичай, вздовж медіо-латеральної осі, інколи на всю ширину сірої речовини. У пластинці виявлено експресію кальбіндину, кальретиніну, парвальбуміну, енкефаліну, ГАМК, гліцину і монооксиду азоту. Припускають, що хоча б у щура великі ГАМК-ергічні нейрони, розташовані впритул до сом мотонейронів, є так званими премоторними інтернейронами. У цій же пластинці розташовані клітини Реншоу — знамениті ГАМК/гліцин-ергічні інтернейрони, котрі гальмують мотонейрони, отримуючи від них збудження по зворотних колатералях їхніх аксонів (*F. J. Alvarez, R. E. W. Fyffe, 2007*). Чітке співвіднесення усіх морфологічних, електрофізіологічних і медіаторних видів нейронів пластинки на даний час відсутнє. Основні аферентні пластинки надходять від рухової кори, червоного ядра і центральної сірої речовини. Невелика кількість входів — від пропріоцепторів м'язів і суглобів, вони сконцентровані у медіальній частині пластинки; до латеральної частини на рівні грудних сегментів надходять вісцеральні аферентні. Основні проєкції нейронів пластинки спрямовані на мотонейрони; супраспінальні проєкції охоплюють гіпоталамус, мигдалеподібне тіло, мозочок, контрлатеральний верхній горбок,

приручковий (*парабрахіальний*) ядерний комплекс, центральну сіру речовину, мостово-довгастомозкову ретикулярну формацію. Основна функція нейронів пластинки (*окрім тих, котрі зараховують до згаданих вище вегетативних ядер, і нейронів із супраспінальними проєкціями*) полягає у оркеструванні активності мотонейронів під час виконання рухів у відповідності до «*інструкцій*», надаваних центрами головного мозку.

Пластинка VIII — Містить нейрони різної форми і розміру, у тому числі дуже великі, ідентичні мотонейронам. Дендритні системи більшості нейронів пластинки орієнтовані дорзо-вентрально; дорзальні вирости направлені до пластинки VII і/або до передньої сірої спайки, але не переходять на протилежний бік; вентральні вирости спрямовані до ветромедіальної верхівки переднього рогу. Вважають, що більшість нейронів пластинки ГАМК-ергічні, деякі з них можуть продукувати монооксид азоту, містити кальбіндин і парвальбумін. Однак, у щура більшість довгих пропріоспінальних нейронів, які пов'язують поперекові і контрлатеральні шийні сегменти і розташовані у медіальній частині пластинок VIII і VII, найімовірніше, є глутаматергічними. Проекції більшості нейронів пластинки — пропріоспінальні, різної довжини, деякі — комісуральні, спрямовані у пластинки VII–IX протилежної частини спинного мозку. Окремі нейрони проєктуються у мозочок, *nc. reticularis dorsalis*, мостово-довгастомозкову ретикулярну формацію, центральну сіру речовину і у таламус. Зв'язки окремих нейронів (*чи пластинки загалом?*) з контрлатеральним верхнім горбком можуть виявитися реципрокними. Крім того, нейрони пластинки отримують супраспінальні входи від центральної сірої речовини, *nc. interstitialis* (*Cajal*), присінкових ядер, від ретикулярної формації мосту і довгастого мозку, а також від мозочка. Однак, варто припускати, що основний сегмент входів на нейрони пластинки — внутрішньоспінальний. Не відомо чи існують і наскільки інтенсивними є прямі входи на ці нейрони від рухової кори й інших важливих центрів рухової системи. Мабуть, функція основної маси нейронів пластинки — поздовжня і міжбічна координація активності мотонейронів під час виконання різноманітних рухів, тобто участь разом із нейронами пластинки VII у роботі так званих центральних генераторів рухових патернів спинного мозку (*див. далі*).

Пластинка IX — являє собою сукупність черезсегментарних рухових ядер, які виглядають як колонки *(англ. — columns)*. У людини у одній бічній половині спинного мозку описано більше десяти таких колонок різної ростракаудальної локалізації. Склад ядер — ацетилхолінергічні α-мотонейрони скелетної мускулатури, діафрагмального (C_3–C_5) та додаткового нерва (C_1–C_6), а також γ-мотонейрони і дрібні ГАМК-ергічні інтернейрони. Щоправда, деякі автори описують у ссавців також β-мотонейрони, які іннервують як силові (*позаверетенні, «екстрафузальні»*), так і пропріоцептивні (*внутрішньоверетенні, «інтрафузальні»*) скоротливі волокна скелетних м'язів. Дендритні системи мотонейронів поширені ростро-каудально, медіо-латерально і дорзо-вентрально; у щура вони дорзально сягають пластинок III і IV. У деяких випадках гілки дендритів мотонейронів зібрані у поздовжні пучки, функціональне значення яких залишається предметом припущень. Крім ацетилхоліну мотонейрони експресують кальмодулін, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну *(CGRP)* і дофамін. Детальнішу інформацію про ці клітини наведено нами нижче. Крім прямої іннервації посмугованих м'язів (*α-мотонейрони*) і скоротливих елементів м'язових веретен (*γ-мотонейрони*), щонайменше у пластинці щура є нейрони, котрі відсилають аксони у мозочок.

Пластинка X (*subst. grisea centralis*) — містить нейрони трикутної, зірчастої чи веретеноподібної форми, а також центральну автономну ділянку *(англ. — central autonomic area, paraependymal part of the intercalated nucleus)* і холінергічні нейрони, розташовані при центральному каналі спинного мозку. У середній і ростральній частині пластинки людини розповсюджені нейрони з біполярною конфігурацією дендритної системи, поширеної вздовж дорзо-вентральної осі, гілки якої можуть сягати пластинок VI і VIII. Натомість, у вентральній частині пластинки дендритні системи нейронів поширюються, зазвичай, вздовж ростро-каудальної осі. У щура у пластинці виявляють дві поздовжні колонки ГАМК-ергічних нейронів, розташовані дорзолатеральніше і вентролатеральніше від центрального каналу. У пластинці виявлено також експресію кальбіндину, кальретиніну, парвальбуміну, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (*CGRP*), холін-ацетилтрансферази, холецистокініну, дофаміну, енкефаліну, гліцину, нейропептиду Y, нейротензину, монооксиду азоту, соматостатину, речовини P, серотоніну, вазоактивного інтестинального пептиду. Нейрони пластинки отримують впливи від соматичних і вісцеральних аферентів (*волокон типу C і Aδ*), висхідних аксонів пропріоспінальних нейронів, і від *nc. raphes magnus* (*низхідні антиноцицептивні впливи*). Проекції нейронів пластинки охоплюють ядро поодинокого шляху, ретикулярну формацію мосту і довгастого мозку, бічну частину приручкового (*парабрахіального*) ядерного комплексу, центральну сіру речовну, таламус, гіпоталамус і мигдалеподібне тіло, а також закінчуються у межах самої пластинки (*щур; контрлатерально*). Нейронні мережі пластинки беруть участь у ноцицепції, у вісцероцепції і у вісцеральній ноцицепції, а також у соматоцепції. З точки зору модальності впливів, на які реагують нейрони пластинки, виокремлено щонайменше три функціональні категорії цих клітин — мультицептивні, ноцицептивні і низькопорогові механоцептивні. Мабуть, мережі пластики забезпечують обробку та інтеграцію згаданих вище впливів. Констатують схожість функціональної організації пластинки X і центральної сірої речовини середнього мозку.

Із наведеного щойно синопсису зрозуміло, що сіру речовину спинного мозку класифікують цитоархітектонічно, виділяючи окремі пластинки, а також звертаючи увагу на функціонально-просторове групування нейронів у ядра, частина яких фактично входить до складу пластинок[68]. Зазвичай, ці ядра пронизують кілька сегментів спинного мозку володіючи колонковою формою. Не усі відомі на даний час ядра спинного мозку виявлено у людини, однак, розумно припускати наявність людських аналогів таких структур, описаних у нижчих ссавців. З цієї точки зору у контексті матеріалу книги відмітимо бічне спинномозкове ядро і бічне шийне ядро (*виявлені у інших ссавців*): проєкції першого охоплюють гіпоталамус, таламус, мигдалеподібне тіло, *nc. accumbens*, середній мозок, приручковий ядерний комплекс, ядро поодинокого шляху і ядра ретикулярної формації довгастого мозку (*C. Heise, G. Kayalioglu, 2009*), проєкції другого — прямують у центральну сіру речовину і таламус (*контрлатерально; C. Heise, G. Kayalioglu, 2009*). Обидва ядра беруть участь у обробці і передачі сенсорних впливів різної, у тому числі больової модальності *(C. Heise, G. Kayalioglu, 2009)*.

нейрони руху

Кількість мотонейронів спинного мозку людини складає ~150–200 тис. *(O. Gautier та співавт., 2023)*[69]. Порівняно з загальною кількістю нейронів центральної нервової системи *(ЦНС)*[70] і числом клітин людського тіла[71] у ~3.6–3.7 × 10^{13} *(E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023),* кількість мотонейронів мізерна. Приміром, у макака кількість мотонейронів, що іннервують той чи інший м'яз верхньої кінцівки, коливається у межах від 14 (!) *(m. extensor pollicis longus, C_8–T_1) до 1271 (m. triceps brachii, C_6–T_1)*, у середньому — кілька сотень на 1 м'яз, що відповідає даним, отриманим для людини[72].

Мотонейрони є унікальними клітинами за багатьма параметрами[73]. Середній діаметр тіла мотонейрона коливається в межах 20–100 мкм, що є чи не найбільшим показником серед усіх нейронів ЦНС *(конкурує з клітинами Беца[74])*. При цьому довжина аксона цієї клітини може сягати кількох метрів, у деяких мотонейронів жирафа[75] — ~4.5 м, за довжини аксонів кірково-спинномозкового шляху *(клітин Беца)* — на рівні 1.5 м[76]. У людини найдовшими вважають аксони мотонейронів сідничого нерва та периферичні відростки відповідних чутливих клітин[77].

Спінальний мотонейрон зрілої кішки отримує 50–140 тис. синапсів *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012)*, для нейронів ЦНС ссавців загалом цей показник становить[78] 1–10 тис., для кори головного мозку людини, ймовірно, — 7 тис. *(B. Pakkenberg та співавт., 2003),* для клітини Пуркіньє *(біологічний вид невідомий)* — ~200 тис.[79] На дендритне дерево припадає понад 97 % площі поверхні середньостатистичного мотонейрона кішки *(S. Cullheim та співавт., 1987, с. 75)*. Поверхня стеблових дендритів[80] на 61 % вкрита синаптичними бруньками, нестеблових — на 12–33 % *(G. Ornung та співавт., 1998)*. Близько 85–95 % усіх синапсів на поверхні спінальних мотонейронів щура та кішки — глутамат-, ГАМК- чи гліцинергічні *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Понад 93 % синапсів розташовані на поверхні дендритів; 69 % поверхні дендрита вкрито гальмівними ГАМК- та гліцинергічними терміналями, 18 % — глутаматергічними; за іншими даними, близько 60 % синапсів на поверхні дендритів мотонейронів гальмівні, 30 % — глутаматергічні *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*; кількість серотонінергічних терміналей — 1.5 тис. *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012[81]),* норадренергічних — ~1000 *(Ibid., с. 2642)*.

біле, або живі дроти

Білу речовину спинного мозку макроскопічно поділяють на канатики. **У складі заднього канатика** проходять тонкий *(Голля)* і клиноподібний *(Бурдаха)* пучки[82]; низхідні пропріоспінальні шляхи — міжпучковий *(Шульца)*[83] та перегородково-крайовий[84]. Склад переднього та бічного канатиків характеризується міжвидовою варіативністю; у людини **до переднього канатика** відносять передній спинномозково-таламічний шлях[85]; передній спинномозково-мозочковий шлях *(Говерса[86])*; спинномозково-оливний та спинномозково-покривний чутливі шляхи; покривно-спинномозковий, присінково-спинномозковий *(Гельда – Левенталя[87])*, ретикуло-спинномозковий[88], оливо-спинномозковий *(Гельвеґа)* шляхи[89]; бóрозно-крайовий пропріоспінальний пучок[90]. **До складу бічного канатика** людини відносять бічний спинномозково-таламічний шлях[91]; задній спинномозково-мозочковий шлях *(Флексіґа[92]),* спинномозково-ретикулярний шлях[93]; червоноядерно-спинномозковий шлях *(фон Монакова[94])*.

Окремо розглядають три групи аксональних волокон спинного мозку: **а)** кірково-спинномозковий шлях — складається з 4-х порцій, розташованих у передніх та бічних канатиках, сірій речовині спинного мозку *(R. N. Lemon, 2008; Q. Welniarz та співавт., 2017)*; **б)** крайовий пояс Лісауера *(fasc. dorsolateralis)* — зона входу у спинний мозок центральних відростків псевдоуніполярних нейронів, містить значну кількість пропріоспінальних волокон; **в)** власні пучки спинного мозку *(fascc. proprii ventrales, lateralis et dorsalis)*, оточують сіру речовину, містять короткі відростки інтернейронів та пропріоспінальних нейронів.

Наведеними щойно переліками сукупність проєкційних шляхів спинного мозку не вичерпується *(G. Kayalioglu, 2009; C. Watson, A. R. Harvey, 2009; В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 197–199; G. Sengul, C. Watson, 2015; S. Tan та співавт., 2023)*. І хоча б у нижчих ссавців *(для деяких випадків — у мавп)* такий перелік включає прямі волокна у ядро поодинокого шляху, у чутливі ядра трійчастого нерва, у приручковий ядерний комплекс, у центральну сіру речовину, у гіпоталамус і навіть у такі структури кінцевого мозку, як перегородковий комплекс, вентральний палідум, *nc. accumbens*, бліду кулю, мигдалеподібне тіло, клітинну групу А25 і медіальну орбітальну кору *(G. Sengul, C. Watson, 2015; S. Tan та співавт., 2023)*. Майже всі ці структури часто згадуватимуться у цій книзі у контексті описання шляхів кардіогенних і респіраторних впливів на мозок. Також, вважаємо доречним відмітити, що сучасні уявлення про провідні шляхи спинного мозку саме людини залишаються, виражаючись фігурально, «*рамковими*».

Найвідоміший, **кірково-спинномозковий**, або **пірамідний шлях** *(детальніша інформація — у додатку нижче)* утворений аксонами нейронів кори головного мозку, які формують моносинаптичні зв'язки зі спінальними інтернейронами і мотонейронами: у приматів — це нейрони первинної і вторинної рухової кори, деяких ділянок кори поясної звивини *(R. P. Dum, P. L. Strick, 2005),* первинної соматосенсорної ділянки кори, задньої частини кори тім'яної частки, лобово-тім'яної частки покришки острівця *(operculum frontoparietale)*. Переважна більшість *(низхідних)* волокон шляху перехрещена, причому, хоча б на рівні краніо-вертебрального переходу і у латеральній порції кірково-спинномозкового шляху макака нема значущих ознак різного латерально-топічного розташування волокон, котрі походять від ділянок іннервації руки/кисті, плеча і ноги первинної рухової кори *(R. J. Morecraft та співавт., 2021)*. Шлях, окрім усвідомленої прямої регуляції рухової активності, має ряд паралельних функцій: низхідний контроль сегментарної аферентації, у тому числі ноцицептивної, контроль сегментарної рефлекторної активності, контроль сегментарного рівня вегетативної нервової системи і трофічна функція, реалізація сегментарних енграм рухової пам'яті *(оглянуто R. N. Lemon, 2008)*. У товщі шляху виявлено також і висхідні, спинномозково-кіркові волокна, які у внутрішній капсулі кішки й людини розташовані позаду кірково-спинномозкових, входять до складу скронево-тім'яно-потилично-мостового пучка *(оглянуто у: С. М. Блинков, 1964)*.

Переважна більшість низхідних шляхів зрілого щура[95] на поперековому рівні містять глутаматергічні волокна; 59 % ретикулярно-спинномозкового шляху на цьому ж рівні — глутаматергічні, 20 % — ГАМК-ергічні, 20 % — нез'ясованої медіаторної природи[96]. Більшість волокон, що проходять через медіальний поздовжній пучок *(fasc. longitudinalis medialis)* та каудальну порцію вентролатеральної частини довгастого мозку *(caudal ventrolateral medulla)* щура, на рівні поперекового відділу ідентифікують як глутаматергічні *(60–80 %),* ГАМК- та гліцинергічних волокон не більше 23 %, волокон, що експресують маркери обох фенотипів *(VGLUT та VGAT)* — 12 % *(Z. Huma та співавт., 2014)*.

відступ 1. пірамідний шлях і клітини Беца

Це питання має цікаву історію і доволі убогий теперішній стан. Всім відомо, що сучасне розуміння будови і функції мозку ґрунтується на клітинній теорії *(D. Ribatti, 2018)* і основною морфологічною і функціональною одиницею мозку визнається нейрон *(H. Fodstad, 2001; R. W. Guillery, 2005, 2007; O. Bock, 2013; R. Yuste, 2015)*. З іншого боку, найяскравішою ілюстрацією ролі мозку у функції організму були і залишаються досліди із провокуванням рухових реакцій електричною стимуляцією певних ділянок кори *(G. Fritsch, E. Hitzig, 1870/2009; C. Capaday, 2004; C. G. Gross, 2007; M. Hagner, 2012)*. Спостереження Бецом гігантських пірамідних клітин *(W. Betz, 1874, 1881; В. Бец, 1882)* — **рис. 2**, **рис. 3** — у ділянці, яка на його думку є гомологічною описаній раніше руховій зоні кори *(G. Fritsch, E. Hitzig, 1870/2009)*, а також його припущення щодо ролі цих клітин *(W. Betz, 1874)* і було спробою з'ясування нейронного субстрату для певної чіткої функції мозку, у даному випадку — рухової. Така інтерпретація Бецом двох груп результатів — власних морфологічних і функціональних *(G. Fritsch, E. Hitzig, 1870/2009)* стали прецедентною для реалізації актуальної до цього часу методології розкриття функцій мозку через призму нейронної теорії. Самі ж клітини Беца, незважаючи на гігантський розмір і розташування у доступній для дослідження ділянці кори — у п'ятому шарі первинної рухової кори — залишаються вкрай слабко вивченими. Розглянемо основну, накопичену на даний час інформацію щодо морфології, розташування, міжвидового поширення і функції клітин Беца, а також їх ролі у патології головного мозку і у старінні.

І. Бец детально описав морфологію гігантських пірамідних нейронів, причому, у реґіонарному, віковому і міжвидовому аспектах *(W. Betz, 1874)*, а також їх радіарне, тангенційне і кластерне розташування, розмір і внутрішню будову, статеві, розвиткові і вікові особливості розташування і морфології цих клітин *(W. Betz, 1874, 1881; В. Бец, 1882)*. Згідно із даними Беца *(W. Betz, 1874, 1881; В. Бец, 1882)*, ці клітини володіють найбільшою сомою серед усіх нейронів головного мозку, розташовуються пе-

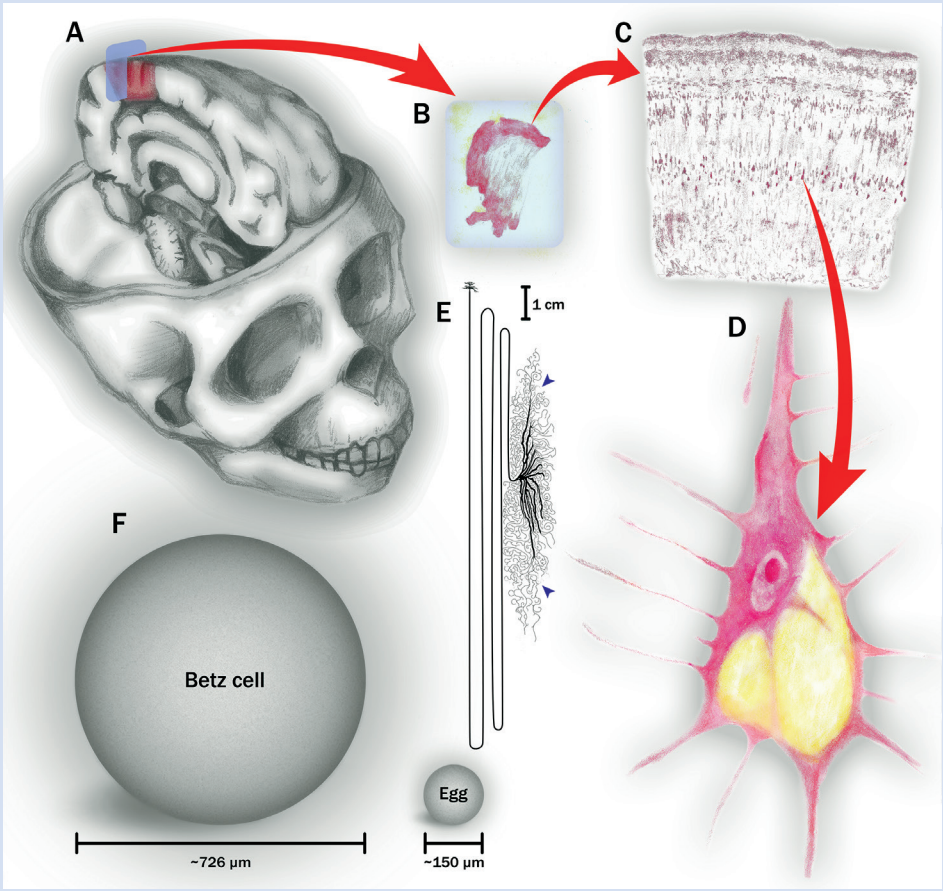


Рис. 2. Розташування, відносні розміри і загальна морфологія клітин Беца.

A — Ділянкою найгустішого розташування найбільших за розміром клітин Беца у людини є описана ним *lobulus paracentralis* (позначена червоною заливкою) — продовження передцентральної звивини на медіальну поверхню півкулі. **B** — Умовний вигляд фіксованого зрізу передцентральної звивини людини, забарвленого карміном, з колекції Беца. **C** — Умовний вигляд кори lobulus paracentralis на радіарному зрізі, забарвленому карміном, за малого збільшення. Глибокий шар густо наповнений великими сомами — клітинами Беца. **D** — Типовий вигляд клітини Беца на препаратах автора. Добре видно об'ємні ліпофусцинові включення і циркумферентні дендрити. **E** — Розміри клітини Беца, яка відсилає свій аксон у ділянку поперекового потовщення. За нашими підрахунками довжина такого аксона у людини середнього зросту повинна складати близько 54 см *(див. далі)*. Розміри соматичного кінця клітини, тобто, дендритної системи — передані максимально точно; товщина аксона на рисунку вибрана з метою візуалізації довільно, а ділянка кінцевого галузіння, яка до цього часу залишається недослідженою, зображена умовно *(вказано синіми головками стрілок)*. **F** — Порівняльний розмір кулі з об'ємом, що дорівнює розрахунковому сумарному об'єму внутрішнього вмісту клітини Беца, і яйцеклітини людини. Середній об'єм соми клітини Беца людини складає ~0.9×10^5 мкм^3 *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*. Виходячи з даних B. Jacobs та співавторів *(2018)* та C. B. Rivara та співавторів *(2003)*, можна припускати, що об'єм внутрішнього вмісту дендритного дерева клітини Беца, візуалізованого у межах гістологічного зрізу, у людини має бути не меншим, ніж у тигра амурського, і складати, приміром, 150 000 мкм^3. Тяжко сказати, яку частину дендритної системи клітини Беца вміщує типовий гістологічний зріз кори мозку і яким є сумарний об'єм дендритної системи. Якщо він удвічі більший, ніж наведений щойно, матимемо сумарний внутрішній об'єм соми і дендритної системи клітини Беца людини на рівні ~4×10^5 мкм^3. Довжина спинного мозку дорослої людини перебуває у межах ~30–49 см *(див. с. 16)*, а до рівня середини поперекового потовщення — умовно ~40 см *(беремо верхню межу розкиду показника — див., наприклад, G. Glaudot та співавт., 2025, fig. 1)*. Якщо довжина стовбура мозку *(середній мозок + міст + довгастий мозок)* складає ~6 см *(G. Paxinos та співавт., 2012; R. J. Rushmore та співавт., 2020; Y. You, J. S. Park 2023)*, то, дивлячись на розташування кіркової ділянки іннервації ноги, зрозуміло, що довжина волокон пірамідного шляху від цієї ділянки до перехресту пірамід *(тобто, до початку спинного мозку)* приблизно удвічі більша, ніж довжина стовбура, і складає ~13–14 см. Отже, найдовші волокна пірамідного шляху у дорослої людини повинні бути ~54 см завдовжки. Тоді об'єм аксона такого волокна при поздовжньо сталому його діаметрі на рівні ~22 мкм *(найтовстіші волокна пірамідного шляху у людини; A. Saliani та співавт., 2017; R. N. Lemon, 2021)* складатиме ~2×10^8 мкм^3 *($V = \pi r^2 h$, де r — радіус аксона, а h — довжина аксона; величину радіуса аксона беремо у 11 мкм, величину довжини аксона — у 54 см, тобто 5.4×10^5 мкм)*, що у п'ятсот разів перевищує об'єм інших двох частин клітини Беца. Якщо діаметр яйцеклітини людини складає аж 150 мкм *(Hartman, 1929)*, об'єм її внутрішнього вмісту становить ~2×10^6 мкм^3 *($V=\frac{4}{3}\pi R^3$, де R — радіус яйцеклітини, 75 мкм)*, тобто у сто разів поступається аналогічному показнику клітини Беца. Або, діаметр яйцеклітини майже уп'ятеро менший, ніж діаметр сфери з об'ємом, який дорівнює загальному об'єму клітини Беца *(~726 мкм; $R=\sqrt[3]{\frac{3}{4}\frac{V}{\pi}}$, де $V=\sim2\times10^8$ мкм^3)*. Рисунки **A, B, C** і **D** — Зія Меліков, рисунок **E** — В. Медведєв, рисунок **F** — А. Медведєва; компонування і візуальне редагування рисунків інструментами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва і В. Медведєв.

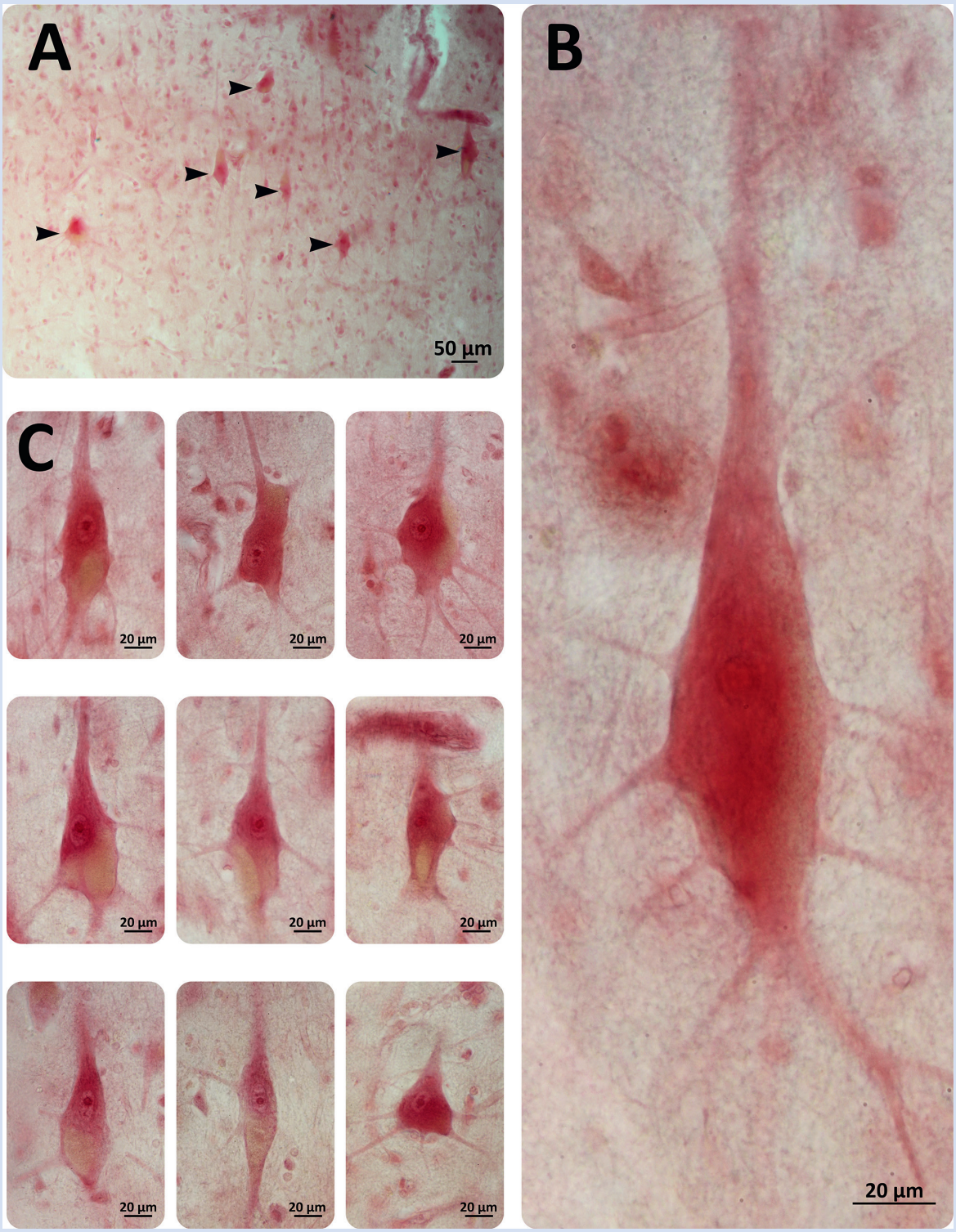


Рис. 3. Варіанти форми і глибини розташування клітин Беца *(препарати, з яких здійснювали фотофіксацію, наведено на наступному рисунку)***.**
A — Ділянка кори із 6-ма клітинами Беца *(помічено стрілками)*. **B** — одна із типових клітин Беца. **C** — 9 різних за формою клітин Беца. Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва.

реважно гніздами у глибокому шарі доволі чітко окресленої ділянки кори, володіють відростками специфічної морфології, а також *(у осіб старшого віку)* — включеннями. S. Ramon y Cajal *(Cajal on the cerebral cortex..., 1988, с. 227, 228, 408)* підтверджує специфічну тангенційну і радіарну локалізацію клітин Беца, їхній непересічний розмір і розташування плеядами, описує форму соми, склад цитоплазми і цитоскелету, особливості величини, ходу і розгалуження дендритів, а також хід і колатералізацію аксонів. Не менш деталізований і яскравий опис клітин Беца знаходимо у C. von Economo *(2009, с. 14, 32–36)*, де, окрім іншого, автор згадує про ліпідні включення у базальній частині соми і відносить ці нейрони до п'яти так званих «*спеціальних клітин*» кори головного мозку *(с. 13–14)*.

Мабуть, починаючи з праці M. E. Scheibel та співавторів *(1977)*, серед переліку диференційних ознак клітин Беца з'являються так звані «*циркумферентні дендрити*»: у більшості цих нейронів як на радіарних, так і на тангенційних зрізах кори, крім одного товстого апікального дендрита, від решти окружності *(англ. — circumference)* соми урізнобіч відходять інші доволі товсті дендрити. У «*звичайних*» пірамідних нейронів такі дендрити відходять від кутів базальної частини соми, формуючи «*спідницю*»[97] *(M. E. Scheibel та співавт., 1977)*. Отже, уже згідно з G. Meyer *(1987)*, диференційними ознаками клітин Беца є, окрім надзвичайного розміру, ще наявність циркумферентних дендритів, причому, за її даними дендритна система однієї клітини Беца охоплює всю товщу кори.

За узагальненнями C. B. Rivara та співавторів *(2003)* і C. C. Sherwood та співавторів *(2003)*, для клітин Беца, окрім особливого радіарного і тангенційного розташування, характерний достовірно *(C. B. Rivara та співавт., 2003)* найбільший об'єм соми, пірамідоподібна її форма, помітне ядерце, виражений шорсткий ендоплазматичний ретикулум, об'ємні включення ліпофусцину і численні циркумферентні дендрити. B. Jacobs та співавтори *(2018)* диференційними ознаками клітин Беца вважають розмір соми, велику кількість і циркумферентне чи асиметричне відходження базальних дендритів, їх довжину і хід, а також часте розгалуження апікальних дендритів на дочірні гілки схожого діаметру поблизу соми. A P. Szocsics та співавтори *(2021)* використовують для ідентифікації клітин Беца їх специфічну тангенційну і радіарну локалізацію, великий розмір соми, циркумферентну організацію дендритної системи і значний вміст ліпофусцинових включень.

Відмітимо, що об'ємні відкладення ліпофусцину у сомі клітин Беца не варто вважати надійною диференційною ознакою цих нейронів, оскільки вони характерніші для літніх осіб *(W. Betz, 1874; J. Tigges та співавт., 1990)* і трапляються також у інших пірамідних нейронах *(H. Braak, E. Braak, 1976; J. Tigges та співавт., 1990)*. Щодо форми соми — описують не лише пірамідні, а й округлі *(C. B. Rivara та співавт., 2003)* і веретеноподібні *(G. Meyer, 1987; C .B. Rivara та співавт., 2003)* форми клітин Беца *(див. **рис. 3**)*. А ряд ультраструктурних ознак клітин Беца *(S. Sasaki, M. Iwata, 2001)* до цього часу не набули статусу надійних диференційних характеристик.

II. Бец виявив гігантські пірамідні нейрони у людини, шимпанзе, «*сірого павіана*», «*бурого маленького персидського павіана*», «*зеленої мавпи*» і у собаки *(W. Betz, 1874)*. Попри те, що на сьогодні клітини Беца *(чи нейрони дуже схожої морфології)* описано у більш ніж 30 видів ссавців *(B. Jacobs та співавт., 2015, 2018; M. Nolan та співавт., 2024)*, питання міжвидової поширеності цих нейронів залишається відкритим, оскільки їх верифікація не завжди здійснюється з урахуванням усіх згаданих вище морфологічних критеріїв і їхня морфологія демонструє істотні міжвидові варіації *(B. Jacobs та співавт, 2018)*. Тому не дивно, що, наприклад, деякі автори *(S. Ramaswamy, H. Markram, 2015)* зараховують до переліку таксонів, у яких ідентифіковано клітини Беца, також і гризунів *(Rodentia)*, а інші *(B. Jacobs та співавт., 2018)* — не змогли ідентифікувати цей тип нейронів у щура породи *Long-Evans* і у низки інших видів. Також, до цього часу залишається непідтвердженим резонне припущення щодо існування клітин Беца у китоподібних *(C. Butti та співавт., 2015; B. Jacobs та співавт., 2018)*.

III. Розміри соми клітин Беца дорослої людини на радіарних зрізах кори складають 30–80×40–120 мкм *(В. Бец, 1874; W. Betz, 1874; F. M. R. Walshe, 1942; Cajal on the cerebral cortex..., 1988[98]; C. von Economo, 2009; H. Braak, E. Braak, 1976)*. Площа найбільшого перерізу їх соми на радіарних зрізах кори літньої людини для лівої півкулі складає 1 596±254 мкм^2, для правої — 1 629±236 мкм^2 *(P. Szocsics та співавт., 2021)*, або 969±52 мкм^2 для лівої півкулі *(число осіб — n=1)* *(B. Jacobs та співавт., 2018)*. Середній об'єм соми цих нейронів становить 55 125±29 225 мкм^3 *(число осіб — n=1)* *(C. C. Sherwood та співавт., 2003)*, або 86 685 мкм^3 *(діапазон значень: 66 010 мкм^3 — 113 146 мкм^3)* *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*, перевищуючи аналогічний показник інших пірамідних нейронів шару Vb у ~20 разів *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*. Розміри соми клітин Беца у людини змінюються від найбільших у дорзомедіальній частині первинної рухової кори людини, у ділянці репрезентації стопи і ноги, до найменших — у вентролатеральних частинах *(W. Betz, 1881; C. von Economo, 2009; G. Meyer, 1987; C. C. Sherwood та співавт., 2003; C. B. Rivara та співавт., 2003)*. До речі, дані P. Szocsics та співавторів *(2021)* дотичні до спостереження Беца, що у правій

півкулі людини ці нейрони «*мабуть крупніші, ніж у лівій*» *(W. Betz, 1874)*. Натомість, твердження Беца, що у жінок «*гігантські клітини як би менші*» *(W. Betz, 1881)*, залишається неверифікованим.

У інших ссавців площа соми гігантських пірамідних нейронів на коронарних зрізах кори може сягати ~1 200 мкм^2 у жирафа *(B. Jacobs та співавт., 2015)*, 1 040.0 мкм^2 — у тигра амурського, 1 416.2 мкм^2 — у лева, а за іншими даними — 2 824±284 мкм^2 у лева і 2 844±366 мкм^2 у димчастої пантери *(B. Jacobs та співавт., 2018)*. Однак, об'єм соми гігантських пірамідних нейронів у інших ссавців складає 32 289.6±25 103.6 мкм^3 у тигра амурського, 46 173.6±30 550 мкм^3 — у лева *(B. Jacobs та співавт., 2018)* і 68 547±33 632 мкм^3 — у жирафа *(B. Jacobs та співавт., 2015)*. Отже, щонайменше зважаючи на актуальні дані щодо об'єму соми, можна вважати, що клітини Беца найкрупніші саме у людини. У цьому відношенні важливо, що на міжвидовій вибірці приматів B. Jacobs та співавтори *(2018)* не виявили жодної значущої кореляції між площею чи об'ємом соми гігантських пірамідних нейронів і масою мозку чи масою тіла організму. Однак, за даними C. C. Sherwood та співавторів *(2003)*, об'єм соми клітини Беца ділянки іннервації верхньої/передньої кінцівки серед 23-х видів приматів *(включаючи людину)* і 2-х інших видів ссавців позитивно корелює з масою тіла організму, масою мозку і коефіцієнтом енцефалізації.

Бец першим звернув увагу на збільшення розміру гігантських пірамідних нейронів під час постнатального дозрівання *(W. Betz, 1874)*, що згодом було детальніше описано S. Ramon y Cajal *(Cajal on the cerebral cortex..., 1988, c. 227, 228)* і узгоджується з виявленою пізніше значущою кореляцією між розміром клітин Беца та зростом людини *(K. C. Ho та співавт., 1992)*.

Знаючи морфометричні показники клітини Беца можна стверджувати, що вони є чи не найбільшими з усіх відомих еукаріотичних клітин. Приміром, якщо діаметр соми зрілої людської яйцеклітини і зиготи становить, за різними даними, від ~100 мкм *(B. Alberts та співавт., 2002 a[99])* до ~150 мкм *(C. G. Hartman, 1929)*, її об'єм повинен сягати ~2×10^6 мкм^3, тоді як загальний об'єм цитоплазми клітини Беца, за нашими підрахунками ***(рис. 2)***, зважаючи на можливу найбільшу довжину і товщину її аксона, у звичайної людини повинен сягати ~2×10^8 мкм^3, майже повністю припадаючи на аксоплазму.

IV. У першому повідомленні Бец не наводить точні межі ділянки розташування гігантських пірамідних нейронів *(W. Betz, 1874)*, опосередковано повідомляючи, що у людини ці клітини локалізовані щонайменше у передцентральній звивині. При цьому, автор зазначає, що найбільша їх кількість зосереджена у частині кори на внутрішній, медіальній поверхні півкулі, у ділянці, для якої автор описав чіткі анатомічні межі і запропонував актуальну до цього часу назву — *lobulus paracentralis* *(W. Betz, 1874)*. Цікаво, що ця ділянка відповідає не лише за рухову і чутливу іннервацію нижніх кінцівок, а й за регуляцію дефекації і сечовипускання *(G. Spasojević та співавт., 2013; A. Patra та співавт., 2021)*.

У праці 1881-го року *(W. Betz, 1881; В. Бец, 1882)*. Бец уже детально описує тангенційне розташування гігантських пірамідних нейронів у межах передцентральної звивини, зміни їх кількості, розмірів і групування у V шарі, розташування їх у інших, поверхневіших шарах кори дорзальної частини передцентральної звивини і *lobulus paracentralis*, наявність цих нейронів у корі центральної борозни і відсутність у зацентральній звивині, за виключенням деяких вікових спостережень, коли вони можуть бути виявлені в основі зацентральної звивини і у ділянці переходу зацентральної звивини у *lobulus paracentralis*.

Згідно з C. von Economo *(2009, с. 32–36)*, клітини Беца найчисленніші у передній частині *lobulus paracentralis* і у дорзальному ярусі передцентральної звивини, найближчому до верхньомедіального краю півкулі. Вентрально їх кількість у товщі передцентральної звивини швидко зменшується і вони зникають особливо з рівня нижньої лобової борозни, а на рівні нижньої лобової звивини вони наявні лиш у задній стінці передцентральної звивини, котра занурюється у центральну борозну Роланда. Таким чином, згідно з C. von Economo, клітини Беца присутні не у всій передцентральній області F*A*, а, в основному, у її дорзальному і каудальному сегменті — у так званій *pars gigantopyramidalis* (поле F*Aγ*). Отже, межі F*A* і F*Aγ* співпадають лише у ділянці верхньомедіального краю півкулі і у *lobulus paracentralis*, а вентрально передній край області F*A* стає все більш вільним від клітин Беца. Також, за спостереженнями C. von Economo *(2009, с. 75, 76, 80)* клітини Беца наявні і прилеглих каудально відділах зацентральної кори: у корі задньої стінки центральної борозни, тобто у товщі гігантськопірамідної зацентральної області P*A*, де вони сплощені, менші й інколи видовжені. Тут додамо, що деякі автори повідомляють про розташування клітин Беца ростральніше поля BA 4, у каудальній частині поля BA 6 *(C. B. Rivara та співавт., 2003; R. G. Morecraft та співавт., 2012)*.

У кількісному виразі, у дорзальній третині передцентральної звивини людини, у зоні рухової іннервації нижньої кінцівки зосереджено 75.5 % клітин Беца, тоді як 17.9 % — міститься у середній третині звивини, у ділянці іннервації верхньої кінцівки, і лише 6.6 % — у нижній третині, у ділянці іннервації обличчя *(A. M. Lassek, 1940)*. Однак, у ділянці

іннервації кисті, у *region of the «hand-knob»*, де зосереджено ~5.5 % усіх клітин Беца людини, відмічають найбільшу їх кластеризацію *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*, тобто найвиразніше їх розташування, за висловом самого Беца, «*гніздами*»[100].

V. A. M. Lassek *(1940)* у ділянці BA4 правої півкулі зрілої людини нараховував 34 183 клітини Беца, лівої — 34 562, і загалом, цифри, отримані у ранніх спостереженнях, коливалися навколо показника у ~30 тис. у одній півкулі головного мозку людини *(B. Jacobs та співавт., 2018)*. Сучасні дослідження з використанням optical fractionator *(C. B. Rivara та співавт., 2003)* визначили загальну кількість клітин Беца у Vb шарі первинної рухової кори лівої півкулі у літніх осіб на рівні 125 290 клітин *(with a range 96 220–165 920 клітин)*, що відповідає 12.2 % *(with a range 5.1–17 %)* від усіх пірамідних нейронів цього шару первинної рухової кори. Середня густина клітин Беца на радіарному зрізі первинної рухової кори осіб старшого віку для лівої півкулі складає 4.35±1.05 на 1 мм^2, для правої — 4.62±0.88 на 1 мм^2 *(P. Szocsics та співавт., 2021)*.

Як уже зазначалося, найбільша кількість клітин Беца описана для ділянки, відомої на даний час як зона рухової іннервації нижньої кінцівки *(W. Betz, 1874, 1881; C. von Economo, 2009; A. M. Lassek, 1940)*. Свідчення ж Беца, що ці клітини численніші у правій півкулі *(W. Betz, 1874)*, а також, що у жінок вони «*як би … рідше розташовані*» *(W. Betz, 1881)* залишаються непідтвердженими.

VI. Клітини Беца розглядають як один із видів так званих товстопучкових нейронів 5-го шару[101] *(M. Nolan та співавт., 2024)* — підтипу пірамідних нейронів кори *(які, як відомо, мають глутаматергічний фенотип; N. Spruston, 2008)*. Ці нейрони представлені у багатьох функціональних ділянках кори, «*tend to discharge bursts of action potentials*» *(S. Romand та співавт., 2011)*, а їх проєкційні патерни охоплюють, в основному, дистантні позакіркові ділянки мозку — таламус, верхні горбки покрівлі середнього мозку, стовбур мозку і спинний мозок *(S. Romand та співавт., 2011; S. Ramaswamy, H. Markram, 2015; S. Moberg, N. Takahashi, 2022)*. Через це їх часто називають екстрателенцефальними проєкційними нейронами *(A. Baker та співавт., 2018; T. E. Bakken та співавт., 2021; S. Moberg, N. Takahashi, 2022)*. TTL5-neurons у людини складають лише 2–6 % збуджувальних нейронів V шару неокортексу, преферентно експресують *FAM84B*[102] і глутаматергічний маркер *SLC17a7*[103] *(B. E. Kalmbach та співавт., 2021)*. T. E. Bakken та співавтори *(2021)* стверджують про наявність більш ніж 250 генів, котрі специфічно експресуються у екстрателенцефальних проєкційних нейронах людини, наприклад, ген HCN1[104], котрий кодує білок калієвого каналу, і ген білка регулятора HCN1 — PEX5L[105]. Можливо, клітини Беца, окрім згаданих двох генів, експресують *(S. Tominaga та співавт., 1993; D. Soares та співавт., 2017; T. E. Bakken та співавт., 2021; M. Nolan та співавт., 2024)* гени *NEFH*[106] і *POU3F1*[107], а також колаген 17, HNRNPA1[108], ATP5F1B[109], PKCβI[110], NF-H[111] і швидкий потенціал-залежний калієвий канал Kv3.1b.

Аферентна частина конектому клітин Беца і достеменна кількість синапсів, котрі отримують ці клітини, залишаються нез'ясованими. Розрахункова кількість пресинаптичних терміналей на поверхні ймовірної клітини Беца у *Macaca mulatta* складає 260 одиниць *(J. Tigges та співавт., 1992)*, а у кішки — 870 *(I. R. Kaiserman-Abramof, Peters, 1972)*. Переважна більшість пресинаптичних терміналей на поверхні соми клітин Беца людини — ГАМК-ергічні, а ймовірні глутаматергічні — складають абсолютну меншість *(P. Szocsics та співавт., 2021)*. Вірогідними джерелами більшості синаптичних терміналей на сомі клітин Беца розглядають великі парвальбумін-позитивні ГАМК-ергічні корзинчасті нейрони тієї ж ділянки кори, а також таламічні нейрони *(P. Szocsics та співавт., 2021)*. Припускають, що клітини Беца з високою ймовірністю чутливі щонайменше до глутамату, ацетилхоліну, ГАМК, серотоніну і дофаміну *(M. Nolan та співавт., 2024)*.

Очевидно, що цієї і оглянутої вище морфологічної інформації недостатньо, для з'ясування фенотипового статусу клітин Беца серед пірамідних нейронів кори *(B. Jacobs та співавт., 2018; M. Nolan та співавт., 2024)*. Тому, залишається сподіватися на результати майбутніх молекулярно-генетичних, онтогенетичних, конектомних і функціональних досліджень, особливо, зважаючи на уже існуючі сучасні прецеденти *(T. E. Bakken та співавт., 2021; B. E. Kalmbach та співавт., 2021; Rasia-Filho та співавт., 2021)*. Тим не менш, традиційно клітини Беца розглядають чи не найважливішими учасниками кірково-спинномозкового, тобто пірамідного шляху *(C. von Economo, 2009)*. Однак, строгої верифікації цього твердження все ще нема.

VII. Попри труднощі з розумінням функцій первинної рухової кори *(M. Omrani та співавт., 2017)*, пірамідний шлях вважається основним елементом рухової системи, котрий чинить вплив також і на спінальні елементи сенсорної і вегетативної системи *(R. N. Lemon, 2008; R. N. Lemon, 2019; R. Lemon, A. Kraskov, 2019; R. N. Lemon, 2021)*. У нижчих ссавців волокна цього шляху частіше віддають колатералі у найрізноманітніші ділянки великого мозку *(E. Sinopoulou та співавт., 2022)* і його роль у локомоції скромніша *(H. Majczyński, U. Sławińska, 2007)*.

У приматів шлях утворений аксонами пірамідних нейронів первинної рухової кори і ряду інших сусідніх ділянок кори *(С. М. Блинков, И. И. Глезер, 1964[112]*;

E. A. Murray, J. D. Coulter, 1981; R. P. Dum, P. L. Strick, 1991; R. N. Lemon, 2019; R. N. Lemon, 2021), причому переважна їх більшість переходить на протилежну сторону *(S. Lacroix та співавт., 2004; R. G. Morecraft та співавт., 2013)*. Кількість аксонів одного пірамідного шляху на межі довгастого і спинного мозку у людини становить ~1–1.1 млн *(A. M. Lassek, 1940; С. М. Блинков, И. И. Глезер, 1964; J. Armand, 1982; R. N. Lemon, 2008)*. У ссавців загалом діаметр цих аксонів варіює від 0.04 до 23 мкм *(A. Saliani та співавт., 2017)*, причому у кожного окремого дослідженого виду тварин переважають саме дрібні волокна *(A. Saliani та співавт., 2017; R. N. Lemon, 2021)*. Мабуть, переважна більшість волокон шляху — мієлінізовані *(L. Firmin та співавт., 2014)* і товщина їх оболонок варіює від 0.05 мкм до 0.2 мкм *(A. Saliani та співавт., 2017)*.

Найтовстіші волокна шляху, складаючи абсолютну меншість, ймовірно, походять від первинної рухової кори і прямо контактують з мотонейронами *(R. N. Lemon, 2021)*. Походження і функція дрібніших волокон шляху вивчені слабко *(A. Kraskov та співавт., 2020; R. N. Lemon, 2021)*, але і серед них є прямі кірково-мотонейронні волокна *(R. N. Lemon, 2021)*.

Прямі кірково-мотонейронні проєкції притаманні лише приматам *(R. N. Lemon, 2008)*. Начебто, на існування таких проєкцій у людини вказують певні морфологічні й електрофізіологічні дані *(R. N. Lemon, 2021)*. Частка волокон пірамідного шляху, котрі формують такі зв'язки, для жодного з досліджених видів невідома *(R. N. Lemon, 2021)*. У людини кіркова ділянка походження таких проєкцій може бути ширшою, ніж у не-людиноподібних приматів, їх вплив на функцію верхніх кінцівок — більший, ніж на функцію нижніх кінцівок, і крім того, вплив на функцію розгиначів зап'ястя і тильних згиначів стопи — сильніший, ніж на функцію згиначів зап'ястя і підошвових згиначів стопи *(R. N. Lemon, 2021)*.

У будь-якому разі, найвірогіднішим клітинним джерелом прямих кірково-мотонейронних проєкцій є нейрони V шару первинної рухової кори *(J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2006; R. N. Lemon, 2008)*, а тому, з великою ймовірністю, — клітини Беца. Однак, прямих доказів такого припущення досі нема *(M. Nolan та співавт., 2024)*. Для кожного конкретного м'язу певної частини кінцівки кількість таких нейронів вимірюється всього лиш сотнями одиниць *(J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2006)*, вони співрозподілені по доволі широкій площі кори *(J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2006; J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2009)*, мабуть, конвергують на окремих мотонейронах, причому, кожен із них охоплює моносинаптичною іннервацією мотонейрони кількох, функціонально поєднаних м'язів *(R. N. Lemon, 2021)*. Хоча б у макака ділянка розташування таких нейронів для передньої кінцівки *(у тому числі — джерел аксонів пірамідного шляху з великою швидкістю проведення імпульсів; C. L. Witham та співавт., 2016)* обмежена каудальною частиною первинної рухової кори, тоді як проєкційні нейрони, котрі синапсують лише з інтернейронами спинного мозку, розташовані щонайменше у ростральній частині первинної рухової кори *(J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2009)* і не зрозуміло, чи така сегрегація відповідає передньо-задньому дублюванню представництва руки у первинній руховій корі людини *(S. Geyer та співавт., 1996)*.

Активація пірамідних нейронів з прямими кірково-мотонейронними проєкціями супроводжується генеруванням на поверхні відповідних мотонейронів збуджувальних постсинаптичних потенціалів (ЗПСП), величиною від кількох сотень мкВ до 5–7 мВ *(R. N. Lemon, 2008)*. Найбільша амплітуда ЗПСП характерна для мотонейронів м'язів верхніх кінцівок і у міру збільшення складності організації тварини цей показних збільшується *(R. N. Lemon, 2008)*. У приматів таких входів з певних причин може виявитися достатньо для збудження і підтримання електричної активності мотонейронів руки *(R. N. Lemon, 2008; R. Lemon, A. Kraskov, 2019)*. І все-таки, найімовірніше, для задовільної активації більшості регіонарних видів мотонейронів необхідне співдружнє генерування багатьох ЗПСП на тлі паралельних супраспінальних серотонін- та норадренергічних впливів, які формують характерну для мотонейронів платоподібну деполяризацію *(C. J. Heckman та співавт., 2005; S. M. ElBasiouny та співавт., 2010 a; M. D. Binder та співавт., 2020; див. с. 35)*. Мабуть, тому один і той самий моносинаптичний зв'язок між пірамідним нейроном і мотонейроном у одних випадках дає функціональний результат, а у інших — ні *(R. N. Lemon, 2021)*, здійснюючи певний підпороговий «*передруховий вплив*» *(R. Lemon, A. Kraskov, 2019)*.

Верифікація участі клітин Беца у формуванні пірамідного шляху на даний час незавершена. Перша категорія аргументів на користь такого переконання — морфологічні. Наприклад, ранні дослідження виявляли дегенерацію і зникнення клітин Беца на тлі різних ушкоджень пірамідного шляху *(G. Holmes, W. P. May, 1909; J. Armand, 1982)*. Свіжіші дані за допомогою спеціальних відстежувачів *(англ. — tracers)* демонструють, що джерелом аксонів у спинному мозку мавпи і кішки або джерелом дисинаптичної іннервації скелетних м'язів є нейрони, схожі на клітини Беца за розміром і розташуванням *(C. E. Catsman-Berrevoets, H. G. Kuypers, 1976; J. D. Coulter та співавт., 1976; W. P. Groos та співавт., 1978; E. A. Murray, J. D. Coulter, 1981; J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2006; Y. Takata та співавт., 2021)*. Приміром, J. A. Rathelot і P. L. Strick *(2006)* серед нейронів V шару первинної рухової кори макака, які володіють моносинаптичними зв'язками з мотонейронами скелетних м'язів руки, виявляли клітини з характерним для ймовірних клітин Беца *(J. Tigges та співавт., 1990)* діаметром соми

у межах 40–60 мкм, причому частка таких нейронів із діаметром соми ≥50 мкм серед візуалізованих у цьому дослідженні становила ~3 %. Схожі за величиною площі соми довгопроєкційні нейрони V шару первинної рухової макака виявляли і інших дослідженнях *(E. A. Murray, J. D. Coulter, 1981; Y. Takata та співавт., 2021)*.

Іншим способом доведення участі клітин Беца у пірамідному шляху є співвіднесення факту наявності у ньому аксонів великої товщини *(A. Saliani та співавт., 2017; R. N. Lemon, 2021)*, аксонів з високою швидкістю антидромного проведення імпульсів *(E. V. Evarts, 1964; E. V. Evarts, 1965 a; E. V. Evarts, 1965 b; E. V. Evarts, 1972; M. Wiesendanger, 1969; P. D. Cheney, E. E. Fetz, 1980; C. L. Witham та співавт., 2016; A. Kraskov та співавт., 2019)* із двома припущеннями — 1) що між швидкістю антидромного проведення імпульсів аксоном і його товщиною є позитивна кореляція *(див. далі)* і 2) що клітини Беца віддають у пірамідний шлях аксони найбільшого діаметру *(J. Armand, 1982)*. Хиткий епістеміологічний статус такої аргументації демонструється рядом важливих фактів.

По-перше, E. V. Evarts *(1965 b, 1972)* підкріплює тезу, що найтовстіші аксони пірамідного шляху походять від нейронів з найбільшими сомами, посиланням на загально-описову працю S. Ramon y Cajal, видання 1955 року, у якій, як видно з її першовидань *(S. Ramon y Cajal, 1904[113]; S. Ramon y Cajal, 1911[114])*, це спостереження є результатом оглядової, якісної оцінки, а не прицільного кількісного аналізу. Неоднозначність цього спостереження випливає також і зі співставлення ряду цифрових даних. Наприклад, відомо, у людини клітини Беца є джерелом лише ~2.5–3.5 % волокон пірамідного шляху *(A. M. Lassek, 1940; J. Armand, 1982)*. Однак, кількість клітин Беца у одній півкулі великого мозку людини становить ~125 тис. *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*, а кількість волокон одного пірамідного шляху — ~1 млн *(A. M. Lassek, 1940; С. М. Блинков, И. И. Глезер, 1964; J. Armand, 1982; R. N. Lemon, 2008)*, отже, частка аксонів клітин Беца у пірамідному шляху має сягати ~12.5 %. Крім того, P. Szocsics та співавтори *(2021)*, з посиланням на D. Graf von Keyserlingk та U. Schramm *(1984[115])* повідомляють, що у дорослої людини лише ~1.4 % кірково-спинномозкових волокон пірамідного шляху мають великий діаметр, більший 10 мкм. Отже, резонно припускати, що аксонами великого діаметру володіє лише частина клітин Беца. Також, не зрозуміло, чи всі аксони великого діаметру походять лише від клітин Беца *(M. Wiesendanger, 1969)* і чи всі клітини Беца віддають аксони виключно у пірамідний шлях. Попри це, N. L. Badlangana та співавтори *(2007)*, з посиланням на C. C. Sherwood та співавторів *(2003)* і на A. B. Butler та W. Hodos *(2005)[116]*, свідчать, що частка аксонів клітин Беца серед кірково-спинномозкових волокон первинної рухової кори *(а не серед аксонів усього пірамідного шляху!)* у приматів сягає ~50 %. Мабуть, драматично менші значення цього показника для усього пірамідного шляху обумовлені значною кількістю дрібніших волокон, котрі надходять від інших ділянок кори, сусідніх до первинної рухової *(див. вище)*. До речі, хоча би у міжвидовому вимірі довжина аксона може і не корелювати з його діаметром і величиною соми *(J. A. Perge та співавт., 2012)*.

По-друге, для кішки дійсно описано позитивний зв'язок між швидкістю проведення антидромних імпульсів і розміром соми *(H. Naito та співавт., 1969; M. Deschênes та співавт., 1979; H. Sakai, C. D. Woody, 1988)*, чи діаметром аксона клітини пірамідного шляху *(H. Sakai, C. D. Woody, 1988)*, а також між швидкістю проведення імпульсів і діаметром аксона периферичного нерва *(Hursh, 1939; A. Kraskov та співавт., 2019)*. Однак, H. A. Swadlow та S. G. Waxman *(1975)* навпаки, стверджують, що швидкість проведення імпульсів аксонами центральної нервової системи неможливо передбачити на основі одного лише їхнього діаметру і взагалі, визначення швидкості проведення імпульсів найтовстішими аксонами пірамідного шляху пов'язане зі значними технічними труднощами *(A. Kraskov та співавт., 2019)*. Так чи інакше, у численних функціональних дослідах з кірковою реєстрацією викликаних стимуляцією пірамідного шляху антидромних потенціалів прямую візуалізацію досліджуваних нейронів кори не здійснювали *(M. Wiesendanger, 1969)* *(див. далі)*, а питання їх можливої морфології взагалі упускали *(P. D. Cheney, E. E. Fetz, 1980)* чи прагнули вирішити, виходячи з описаної вище логіки *(E. V. Evarts, 1965 a; E. V. Evarts, 1965 b)*. Відмітимо, що ідентифікація клітин Беца з використанням морфологічних критеріїв у прижиттєвих дослідженнях теоретично можлива, зважаючи на існування методик забарвлення живих нейронів через внутрішньоклітинні електроди *(H. Naito та співавт., 1969; R. C. Thomas, V. J. Wilson, 1966; M. Deschênes та співавт., 1979; H. Sakai, C. D. Woody, 1988; W. J. Spain та співавт., 1991 a)*. Тим не менш, до цього часу навіть у тих рідкісних функціональних дослідженнях, де досягають візуалізації клітин первинної рухової кори, ідентифікацію морфологічного виду нейронів здійснюють лише на підставі розміру соми *(P. C. Schwindt та співавт., 1988; W. J. Spain та співавт., 1991 a; W. J. Spain та співавт., 1991 b; T. E. Bakken та співавт., 2021; E. M. Trautmann та співавт., 2021)*.

Нарешті, варто відмітити, що незважаючи на припущення про важливу роль пірамідного шляху у руховій іннервації верхніх кінцівок *(R. N. Lemon, 2021)*, стосовно функції клітин Беца, мабуть, найрозповсюдженішою є точка зору стосовно їхньої

участі у іннервації нижніх кінцівок *(C. B. Rivara та співавт., 2003; B. Jacobs та співавт., 2018; P. Szocsics та співавт., 2021)* і це узгоджується з фактом розташування найбільшої кількості цих нейронів у відповідних *(дорзальній і міжпівкульній)* ділянках первинної рухової кори. Можливо, саме через необхідність метаболічного забезпечення дуже довгих й *(мабуть)* товстих аксонів і їхніх віддалених синапсів кількісні показники машинерії біосинтезу у клітинах Беца — тобто розміри їхніх сом — мають бути найбільшими.

VIII. Бец вбачав у виявлених ним нейронів властивості «*рухових клітин*», зважаючи на їх розташування у частинах кори, які відповідають описаним G. Fritsch та E. Hitzig *(1870/2009)* руховим зонам *(W. Betz, 1874, 1881)*. Більш того, Бец співвідносив запропоновану ним передньо-задню функціональну сегрегацію кори зі схожою особливістю улаштування спинного мозку *(W. Betz, 1874)*, з чим, до речі, погоджувався C. von Economo *(2009, с. 181–184)*.

Тим не менш, до цього часу припущення Беца щодо функції виявлених ним клітин залишається неверифікованим. Причина, як уже відмічалось, у відсутності реалістичних методик прямої морфологічної ідентифікації клітин Беца у прижиттєвих електрофізіологічних і молекулярно-генетичних дослідженнях на приматах *(що видно на прикладі праці T. E. Bakken та співавторів (2021))*. А у дрібних ссавців, котрі можуть бути залучені до функціональних експериментів необхідного дизайну, існування клітини Беца сумнівне *(B. Jacobs та співавт., 2018; P. Szocsics та співавт., 2021)*. Тому залишається сподіватися на вдосконалення методик прижиттєвої візуалізації нейронів кори *(E. M. Trautmann та співавт., 2021)*, можливо, з використанням спеціальних відстежувачів *(Y. Huang та співавт., 2022; E. Sinopoulou та співавт., 2022)* за умови поглиблення точності і вибірковості їх накопичення.

Тим не менш, припущення Беца отримало розвиток у двох найчастіше згадуваних гіпотезах *(C. B. Rivara та співавт., 2003; B. Jacobs та співавт., 2018; P. Szocsics та співавт., 2021; M. Nolan та співавт., 2024)* — 1) щодо участі клітин Беца у швидкій підготовці нервово-м'язового апарату до здійснення рухів і 2) щодо участі цих клітин у реалізації точної моторики, перш за все, кисті.

На думку C. B. Rivara та співавторів *(2003)*, ряд праць, у тому числі A. Lundberg та P. Voorhoeve *(1962)*, E. V. Evarts *(1965 b)* і E. V. Evarts *(1967[117])*, свідчать, що клітини Беца відповідальні за швидке зменшення антигравітаційного тонусу м'язів-розгиначів нижньої кінцівки і полегшення згинання у вибраних групах м'язів перед початком виконання певної рухової команди, а також за відновлення тонусу розгиначів відразу після цього. Цю ж версію озвучують B. Jacobs та співавторів *(2018)*, розглядаючи її з точки зору функції локомоції, і вона узгоджується з фактом розташування більшості клітин Беца в області репрезентації нижньої кінцівки *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*.

За версією C. C. Sherwood та співавторів *(2003)*, результати M. E. Scheibel та A. B. Scheibel *(1978)*[118] і E. V. Evarts *(1965 b)* демонструють, що клітини Беца забезпечують ранній фазичний низхідний вплив, котрий «*готує тонус м'язів-згиначів*» перед залученням менших пірамідних нейронів, розташованих поблизу клітин Беца, які, власне, точно налаштовують специфічну рухову програму. Посилаючись на E. V. Evarts *(1965 b)*, C. C. Sherwood та співавтори *(2003)* також стверджують, що клітини Беца продукують швидкі спалахи ранньої активності для встановлення підтримувального м'язового тонусу перед початком реалізації рухової програми.

P. Szocsics та співавтори *(2021)* припускають роль клітин Беца у фазичному контролі активності антигравітаційних м'язів, можливо, завдяки експресії більшістю цих клітин кальцій-зв'язувального білка парвальбуміну *(T. M. Preuss, J. H. Kaas 1996; P. Szocsics та співавт., 2021)* і швидких калієвих каналів Kv3.1 *(N. Ichinohe та співавт., 2004; D. Soares та співавт., 2017)* — факторів, котрі мають значення для генерування нейронами швидких спалахів активності *(fast-spiking characteristics)*. Причому, для глибоких нейронів кори з розмірами клітин Беца у макака і людини притаманний специфічний патерн активності у відповідь на пряму електричну стимуляцію, що може бути основою характерних для них «*pauses, bursting and spike-frequency acceleration*» *(T. E. Bakken та співавт., 2021)*.

Можливо, те, що дендрити клітин Беца утворюють пучки з дендритами сусідніх нейронів *(M. E. Scheibel та співавт., 1974; C. C. Sherwood та співавт., 2003, з посиланням на M. E. Scheibel та A. B. Scheibel, 1978[119])*, є основою участі цих нейронів у модулюванні електрофізіологічного виходу від глибокого шару рухової кори під час запуску рухової програми *(B. Jacobs та співавт., 2018)*. У всякому випадку, C. B. Rivara та співавтори *(2003)* припускають, що особливий розподіл у різних частинах поля BA 4 і широке галузіння дендритів дозволяють клітинам Беца інтегрувати інформацію щодо рухової програми і «*готувати*» відповідні мотонейрони спинного мозку до її виконання. У цьому сенсі R. N. Lemon та A. Kraskov *(2019)*, інтерпретуючи дані, отримані E. V. Evarts *(1964, 1968 b)*, припускають, що серед клітин пірамідного шляху можуть бути так звані «*командні нейрони*», «*передруховий вплив*» яких на мотонейрони може здійснюватися моносинаптично і на підпороговому стосовно активації мотонейронів рівні *(R. Lemon, A. Kraskov, 2019)*.

Не виключено, що клітини Беца відносяться саме до цієї категорії кірково-спинномозкових нейронів. У свою чергу, B. Jacobs та співавтори *(2018)*, припускаючи кореляцію між розміром і функціональними особливостями клітин Беца з одного боку і біохімічним компонуванням й метаболічними особливостями скелетних м'язів того чи іншого виду тварини — з іншого, приходять до думки, що хоча б у котовидих *(Feliformia)* клітини Беца забезпечують необхідне для формування специфічної рухової активності модулювання низхідного виходу рухової кори.

На особливу роль нейронів пірамідного шляху загалом у ініціації рухів вказують свіжі дані S. J. Jerjian та співавторів *(2020)*, причому, ця роль пов'язана щонайменше з попереднім пригніченням активності м'язів-антагоністів руху, який ініціюється *(D. M. Griffin, P. L. Strick, 2020)*. Крім того, R. N. Lemon *(2021)*, спираючись на дані G. Vigneswaran та співавторів *(2011)*, отримані, до речі, без морфологічної цитоідентифікації, і на дані M. Venkadesan та F. J. Valero-Cuevas *(2008)*, припускає, що функція нейронів пірамідного шляху із найшвидшим аксонним проведенням збудження пов'язана з потребою генерування швидких, високочастотних спалахів активності, наприклад, на початку певної рухової активності *(чи руху)* або при переходах від руху до статичного силового напруження м'язів *(M. Venkadesan, F. J. Valero-Cuevas, 2008)*. У той же час, відомо, що нейрони пірамідного шляху можуть не лише збільшувати, а й зменшувати активність перед і під час реалізації точних рухів *(R. Lemon, A. Kraskov, 2019)*. Крім того, серед нейронів пірамідного шляху макака наявні такі, активність яких збільшується при спогляданні руху людини, аналогічного тому, у реалізації якого вони задіяні *(у цьому сенсі — дзеркальні нейрони)*, а також і нейрони, активність яких зазвичай відповідає за утримання від здійснення цього руху, причому, цих нейронів більше *(S. J. Jerjian та співавт., 2020; R. Lemon, A. Kraskov, 2019)*. Чи є серед таких нейронів клітини Беца — невідомо.

Усі цитовані вище праці стосовно можливої функції клітин Беца так чи інакше спираються у якості першоджерела емпіричних даних на працю E. V. Evarts *(1965 b)*. Методологічний недолік цієї і схожих праць очевидний: у них не здійснюється пряма ідентифікація клітин Беца на основі усієї сукупності морфологічних критеріїв *(див. вище)*. Натомість, висновок щодо типу клітин — продуцентів реєстрованої електричної активності — здійснюється виходячи з уже розглядуваного нами неоднозначного припущення, що великий розмір соми нейрона пірамідного шляху відповідає великому діаметру його аксона з високою швидкістю антидромного проведення імпульсів *(E. V. Evarts, 1965 b)*. Крім того, дослідження E. V. Evarts *(1965 b)* виконано у парадигмі методу позаклітинної реєстрації активності окремих нейронів кори на основі методики, запропонованої D. H. Hubel *(E. V. Evarts, 1960)*. Така техніка у виконанні D. H. Hubel *(1959)* і згодом E. V. Evarts *(1960, 1964, 1965 b)* базується на одноразовій імплантації мікроелектроду у товщу досліджуваної ділянки кори і реєстрації електричної активності протягом певного часу в умовах хронічного експерименту. Питання морфологічної ідентифікації джерела реєстрованої активності у кожному окремому випадку — одне із найтяжчих для такого експериментального дизайну. Приміром, D. H. Hubel *(1959)* проводив морфологічне дослідження ділянки імплантації з використанням забарвлення за Ніслем в усіх експериментальних тварин. Однак, зважаючи на близькість розташування нейронів у корі, очевидно *(D. H. Hubel, 1959)*, що візуалізація конкретного реєстрованого нейрона у такий спосіб неможлива. У працях E. V. Evarts *(1960, 1964, 1965 a, 1965 b, 1966, 1968 b)* морфологічний аналіз ділянки імплантації відсутній взагалі, отже, єдиною підставою для висновків щодо величини сони реєстрованих нейронів було уже неодноразово згадуване припущення що «*Pyramidal tract neurons with the largest cell bodies have the largest axons … and, consequently, the highest axonal conduction velocities*» *(E. V. Evarts, 1965 b)*. Крім того, E. V. Evarts *(1965 b)* визнає неможливість точного визначення глибини кіркової імплантації електродів, а тому — неможливість співставлення латентності реєстрованої у корі антидромної відповіді на тлі стимуляції пірамідного шляху і кіркової глибини реєстрації. Констатацію схожої методологічної трудності знаходимо у D. H. Hubel *(1959)*. Тобто, можна лише з певною, високою ймовірністю стверджувати, що тіла нейронів, подразнюваних антидромно при електричній стимуляції пірамідного шляху, розташовані у глибині рухової кори, у V шарі. Пізніше, E. V. Evarts *(1968 a, 1968 b)* отримав змогу швидко змінювати тангенційну локацію ділянки введення електроду у однієї тварини, вибираючи таким чином, найкращу *(E. V. Evarts, 1968 a)*. Чи змінювалася з такою ж, пошуковою метою у цій серії експериментів глибина занурення електроду у межах кожної тангенційної його локації — невідомо. Іншим технічним недоліком методу *(хоча б у тодішньому його виконанні)* є трудність у визначенні ЩО саме є джерелом реєстрованої активності — сома нейрона чи аксон *(D. H. Hubel, 1959)*.

Отже, зважаючи на все це, очевидно, що припущення стосовно функції клітин Беца, запропоновані на основі цих ранніх електрофізіологічних праць, потребують підтвердження з прямою морфологічною ідентифікацією досліджуваних нейронів.

Аналогічний епістеміологічний статус має гіпотеза щодо ролі клітин Беца у формуванні точної, перш за все, мануальної моторики *(C. B. Rivara та співавт., 2003; C. C. Sherwood та співавт., 2003; B. Jacobs та співавт., 2018)*. Приміром, C. C. Sherwood та співавтори *(2003)* припускають, що клітини Беца у приматів можуть бути пов'язані зі складною локомоторною активністю за участю пальців кистей і стоп. На думку C. B. Rivara та співавторів *(2003)*, особливе кластерне розташування клітин Беца в області репрезентації кисті натякає на їхню особливу роль у контролі тонких мануальних рухів людини. A P. Szocsics та співавтори *(2021)*, беручи до уваги експресію більшістю клітин Беца парвальбуміну і швидких калієвих каналів *(див. вище)*, натякають на наявність у цих нейронів електрофізіологічних передумов для участі у реалізації точної рухової активності і її швидкої корекції. Загалом, зважаючи на те, що іннервація малої за масою однак, у людини дуже складної анатомічно *(A. R. Sobinov та S. J. Bensmaia, 2021)* і кінематично *(Y. Yan та співавт., 2020)* частини тіла — кисті здійснюється чи не п'ятою частиною первинної рухової і соматосенсорної кори *(A. R. Sobinov, S. J. Bensmaia, 2021)*, роль прямих кірково-мотонейронних проєкцій у реалізації вмілої мануальної моторики має бути істотною *(R. N. Lemon, 2019; R. N. Lemon, 2021; R. Olivares-Moreno та співавт., 2021; A. R. Sobinov, S. J. Bensmaia, 2021; T. Ninomiya та співавт., 2022)*. Однак, участь клітин Беца у цій функції не згадується *(A. R. Sobinov, S. J. Bensmaia, 2021)*.

Слід також сказати, що думка стосовно вийняткової функціональної спеціалізації клітин Беца акцептована не усіма дослідниками. Наприклад, F. M. R. Walshe *(1942)*, оглядаючи наявний на той час емпіричний матеріал, вважає, що клітини Беца не є якимось окремим морфо-функціональним явищем на тлі інших великих пірамідних нейронів кори. Не вдаючись у дискусію стосовно обґрунтованості такої тези, зокрема, стосовно переконання F. M. R. Walshe *(1942)* у тому, що C. von Economo та G. Koskinas вважали клітини Беца пірамідними нейронами, незвичними лише своїм розміром *(с. 457)*, зазначимо, що за його *(Walshe)* спостереженням *(с. 432)* C. Sherrington теж не наважувався стверджувати існування у клітин Беца якихось специфічних функцій.

Загалом, ситуація навколо розуміння функції клітин Беца цілком відповідає стану справ у нейрофізіології рухової сфери: уявлення про роль первинної рухової кори і пірамідного шляху у плануванні, реалізації і контролю рухової активності все ще надто строкаті *(M. Omrani та співавт., 2017; R. Shadmehr, 2017; M. L. Latash, 2021 a; M. L. Latash, 2021 b)*, сама ця роль включає не лише активацію певних рухів, а й пригнічення *(C. L. Ebbesen, M. Brecht, 2017; D. M. Griffin, P. L. Strick, 2020)* і стримування *(S. J. Jerjian та співавт., 2020)*, мабуть, за рахунок спинномозкових інтернейронів *(D. M. Griffin, P. L. Strick, 2020; S. J. Jerjian та співавт., 2020)*, не кажучи уже про існування згадуваних вище нейронів рухової кори з властивостями дзеркальних нейронів *(S. J. Jerjian та співавт., 2020)*. З'ясування клітинного субстрату реалізації усіх цих аспектів функції рухової кори і участі у них клітин Беца — тяжке багатокомпонентне завдання для майбутніх досліджень.

IX. Існує доволі значна кількість даних, котрі вказують на патологію популяції і/або окремих клітин Беца на тлі бічного аміотрофічного склерозу *(БАС)*[120] *(C. B. Rivara та співавт., 2003; C. von Economo, 2009, с. 178)*, ендемічного комплексу БАС/паркінсонізму/деменції[121] *(P. R. Hof, D. P. Perl, 2002)*, БАС-подібних наслідків поліомієліту *(T. Kosaka та співавт., 2013)*, так званого первинного бічного склерозу[122] *(A. Mochizuki та співавт., 2004)*, мультисистемної атрофії[123] *(Y. Mochizuki та співавт., 2008; P. Szocsics та співавт., 2021)*, а також на тлі первинного ураження рухових нейронів[124] — прогресуючої спінальної м'язової атрофії і прогресуючого бульбарного параліча[125] *(S. Sasaki, M. Iwata, 2000)*. Повідомляють також про хроматоліз клітин Беца у певній частині випадків тяжкої черепно-мозкової травми у мавп *(J. H. Adams та співавт., 1981)*, а також про певні зміни популяції і/або окремих клітин Беца на тлі ряду інших захворювань, які супроводжуються порушеннями рухової сфери *(M. Nolan та співавт., 2024, див. також S. S. Pineda та співавт., 2021)*.

Чи не найретельніше дослідженою на даний час є участь популяції клітин Беца у розвитку БАС *(C. B. Rivara та співавт., 2003)*. Загибель клітин Беца *(рідко коли ідентифікованих з урахуванням усіх морфологічних критеріїв)* на тлі БАС визнається більшістю авторів *(K. Nihei та співавт., 1993; S. Sasaki, S. Maruyama, 1994; K. Tsuchiya та співавт., 2002; K. Tsuchiya та співавт., 2004; S. Ota та співавт., 2005; Y. Fujita, K. Okamoto, 2005; O. Yokota та співавт., 2007; T. Matsuoka та співавт., 2011; Y. Mochizuki та співавт., 2011; G. Coan, C. S. Mitchell, 2015; J. Ito та співавт., 2018)*, хоча існують свідчення, що кількість усіх нейронів первинної рухової кори, її площа, об'єм і товщина на тлі цього захворювання не відрізняються від аналогічних показників осіб із груп порівняння *(O. Gredal та співавт., 2000; Y. Toyoshima та співавт., 2003)*.

R. P. Hammer та співавтори *(1979)* описують у клітин Беца, ідентифікованих методом Ґольджі у літніх пацієнтів з БАС, втрату багатьох циркумферентних дендритів й інші патологічні зміни, схожі на вікові *(M. E. Scheibel та співавт., 1977) (див. далі)*. Дегенерацію і дегенеративні зміни апікальних дендритів клітин Беца вважають патогномонічною ознакою БАС B. Genç та співавтори *(2017)*, причому, у таких випадках поряд з тілами нейронів, які ідентифікували як клітини Беца, виявляють активовані мікрогліоцити *(J. H. Jara та співавт., 2017; J. H. Jara та співавт., 2019)*.

За даними F. Udaka та співавторів *(1986)*, зміни морфології клітин Беца, типові для старіння, однак частіше виявні при БАС, прогресуючій спінальній м'язовій атрофії[126] і прогресуючій спінальній м'язовій атрофії з прогресуючим бульбарним паралічем[127], включають набубнявіння *(або зменшення — K. Nihei та співавт., 1993)* й інші зміни соми, перісоматичний реактивний астроцитарний гліоз, численні патологічні зміни дендритів. У нейронів з ознаками клітин Беца на тлі БАС виявляють також зміни морфології апарату Ґольджі *(Y. Fujita та співавт., 1999; Toyoshima та співавт., 2003; Y. Fujita, K. Okamoto, 2005)*, ядра *(M. Gautam та співавт., 2019)*, мітохондрій і ендоплазматичного ретикулуму *(M. Gautam та співавт., 2019)*.

У цитоплазмі клітин Беца на тлі БАС описують включення різного складу, зазвичай, з вмістом фосфорильованих і нефосфорильованих нейрофіламентів, меншою мірою — убіквітину і SOD1 *(S. Murayama та співавт., 1992; D. Troost та співавт., 1992; S. Sasaki, M. Iwata, 1999 b; Y. Kokubo та співавт., 1999; S. Katayama та співавт., 1999)*, а на тлі БАС із деменцією *(Sasaki та співавт., 2016)* чи ендемічного комплексу бічного аміотрофічного склерозу/паркінсонізму/деменції *(P. R. Hof, D. P. Perl, 2002)* — τ-білок-вмісні включення. Іншими цитоплазматичними включеннями, які виявляють у клітинах Беца на тлі БАС, є тільця Буніної, включення, що нагадують тільця Леві, нитковидні включення *(англ. — skein-like inclusions)*, а також пучки філаментів, товстіші від типових нейрофіламентних *(S. Sasaki, S. Maruyama, 1994; S. Sasaki, M. Iwata, 1999 a; S. Sasaki, M. Iwata, 1999 b; S. Tanikawa та співавт., 2019)*, і гангліозид-вмісні гранули, відмінні від ліпофусцинових включень і позитивні до антитіл A5B5 *(I. Tooyama та співавт., 1992)*.

У нейронів з ознаками клітин Беца на тлі БАС описують також збільшення експресії PPARG[128] і PPARGC1A[129], зменшення експресії YWHAZ[130], накопичення ZFYVE27[131] в цитоплазмі *(I. Dervishi та співавт., 2018)* і збільшення експресії MCP1[132] *(J. H. Jara та співавт., 2019)* — тригера атракції макрофагів, котрі мабуть і забезпечують утилізацію стагнуючих нейронів *(J. H. Jara та співавт., 2017)*. Також виявляють нейронофагічну утилізацію клітин, схожих на клітини Беца, CD68-позитивними фагоцитами мозку і накопичення цими нейронами фосфорильованої форми TDP-43[133] *(T. T. Mitani та співавт., 2021)* у складі цитоплазматичних включень *(M. Gautam та співавт., 2019)*. За іншими даними *(H. Braak та співавт., 2017)*, на відміну від мотонейронів, у клітинах з морфологією клітин Беца на тлі БАС спостерігають втрату нормальної ядерної експресії TDP-43 без формування цитоплазматичних накопичень цього білка. У зв'язку із цим обговорюють гіпотезу *(транссинаптичного?)* поширення патологічної розчинної форми TDP-43 від проєкційних нейронів *(у тому числі клітин Беца)* до мотонейронів, що спричиняє порушення обміну цього білка і його накопичення у цитоплазмі мотонейронів із їхньою подальшою, первинною у патогенезі захворювання загибеллю *(dying-forward hypothesis) (H. Braak та співавт., 2017; A. Eisen, 2021; R. N. Lemon, 2019; R. N. Lemon, 2021)*.

Тим не менше, до цього часу важко не погодитись з C. B. Rivara та співавторами *(2003)*, котрі вважають, що дані стосовно участі клітин Беца у патогенезі того чи іншого захворювання все ще потребують ретельної верифікації. Ось, наприклад, щодо тілець Буніної, начебто характерних для мотонейронів і клітин Беца на тлі БАС та іншої мотонейронної патології *(S. Sasaki, M. Iwata, 1999 a; S. Sasaki, M. Iwata, 1999 b; S. Sasaki, M. Iwata, 2000; S. Tanikawa та співавт., 2019)*, відомо, що S. Sasaki та M. Iwata *(2001)* виявляли схожі включення у деяких клітинах з морфологією клітин Беца у неврологічно і психічно збережених осіб, віком більше 60 років. І це, мабуть, не єдиний морфологічний феномен, притаманний і БАС, і сенільним змінам мозку.

X. На даний час уявлення про зміни клітин Беца на тлі старіння дуже обмежені. Перші повідомлення про розвиткові і вікові зміни структури, чисельності, розмірів і розташування гігантських пірамідних нейронів знаходимо у самого Беца *(W. Betz, 1874, 1881; В. Бец, 1882)*. Проте, існуючі на сьогодні дані свідчать про відсутність істотного зменшення популяції клітин Беца на тлі старіння *(J. Tigges та співавт., 1990; C. B. Rivara та співавт., 2003)*. А спостереження стосовно сенільних змін морфології клітин Беца — рідкісні. Приміром, M. E. Scheibel та співавтори *(1977)* у клітинах Беца літніх осіб виявляли нерівномірне набухання соми, руйнування і патологічні зміни дендритів на тлі реактивних змін сусідніх астроцитів. У той же час, J. Tigges та співавтори *(1990)* у *Macaca mulatta* на віковому проміжку від 4.5 і до 35 років постнатального життя не спостерігали істотних змін кількості нейронів первинної рухової кори загалом і нейронів, віднесених до клітин Беца, описуючи невелике, але значуще зменшення *(а не збільшення)* периметру, площі і розрахункового об'єму соми цих клітин. Начебто, для *Macaca mulatta*, як і для людини, характерне вікове накопичення ліпофусцинових включень *(J. Tigges та співавт., 1990; J. Tigges та співавт., 1992)*, а також — поява інших своєрідних включень *(J. Tigges, 1992; J. Tigges та співавт., 1992)*. Крім того, S. Sasaki та M. Iwata *(2001)* виявляли у неврологічно і психічно збережених осіб віком старше 60 років специфічні електронно-щільні включення, схожі на тільця Буніної.

Відмітимо, що на думку деяких авторів *(M. E. Scheibel та співавт., 1977; C. B. Rivara та співавт., 2003)*, вікові зміни клітин Беца можуть обумовлю-

вати, щонайменше, такі розлади у літніх людей, як скутість і сповільнення рухів. Однак, це й усі інші припущення щодо ролі клітин Беца у старінні, потребують подальшого ретельного вивчення.

Отже, уже сто років поспіль раціональне пізнання мозку немислиме поза нейронною доктриною. Безперечно, її формулюванню сприяли нейрогістологічні дослідження другої половини 19 століття і легко переконатися, що, приміром, виявлення і функціональна інтерпретація Володимиром Бецом гігантських пірамідних нейронів рухової кори стало своєрідним прецедентом осмислення функції мозку через призму цієї теорії *(доктрини)*. І тим не менш, незабаром після відкриття, клітини Беца з багатьох причин опинилися у ар'єргарді нейрофізіологічного поступу. Зараз їх відносять до так званих TTL5-neurons і описують певні диференційні морфологічні ознаки. Також, уже відомо, що у масштабі всього мозку людини їх кількість мізерна і присутність поміж ссавців — не убіквіторна. Вони й надалі дивують нас хоча б тим, що з урахуванням об'єму усіх відростків є чи не найбільшими еукаріотичними клітинами. А проте, наші уявлення про їхній молекулярний профіль, медіаторний фенотип, електрофізіологічні властивості, конектом і — головне — про їхні функції залишаються скупими. Причина такої ситуації полягає у дочасній неспроможності прямої ідентифікації цих клітин у прижиттєвих дослідженнях і, що ще дошкульніше, їх відсутністю у дрібних ссавців, найчастіше використовуваних у експериментах. Немає сумніву, що інструменти такої ідентифікації з'являться — мабуть, завдяки збільшенню точності прижиттєвої візуалізації нейронів спеціальними відстежувачами. І ймовірно це наблизить нас до з'ясування ролі клітин Беца у патогенезі захворювань рухового нейрона[134], що матиме колосальне значення для розробки дієвих засобів лікування цієї драматичної патології. До речі, сам Бец покладав на майбутніх неврологів і психіатрів завдання дослідження рухового центру мозку, передбачаючи його важливу клінічну роль, і було б добре справдитися цим сподіванням. Але зараз, оглядаючи наявні стосовно клітин Беца дані, можна лише констатувати ситуацію парадоксального дефіциту уявлень про ці, мабуть, найвідоміші і у багатьох відношеннях екстраординарні нейрони. І це краще за будь-що мотивує до дій, додаючи вабливої емоції співпричетності таємниці, вбраної з плином часу у буденність.

що рухає руховим нейроном

Загалом мотонейрони перебувають під впливом трьох умовно незалежних медіаторних систем, суперпозиція яких і визначає особливості поточної активності відповідних рухових одиниць: основних збуджувальних[135], основних гальмівних[136], модулювальних[137] *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[138])*.

Ізольована активація основних збуджувальних синапсів[139] мабуть не призводить до генерування необхідних для скорочення м'яза *«пачок»* потенціалів дії (ПД) мотонейроном, його чутливість до таких точних впливів забезпечується паралельною серотонін/норадренергічною системою підтримання збудливості мотонейрона. Електрофізіологічним еквівалентом роботи цієї системи є генерування так званих плато-потенціалів у відповідь на синаптичні серотонін/норадренергічні впливи на мотонейрон *(C. J. Heckman та співавт., 2005; S. M. ElBasiouny та співавт., 2010 a; M. D. Binder та співавт., 2020; див. також с. 52–57)*. Механізм генерування плато-потенціалів базується на існуванні серотонін/норадреналін- та потенціалзалежних натрієвих і кальцієвих дендритичних тривалих вхідних струмів *(англ. — persistent inward currents, PICs; C. J. Heckman та співавт., 2005),* основними компонентами яких є тетродотоксинчутливий персистуючий натрієвий вхідний струм та низькопороговий повільноінактивуючий німодипінчутливий кальцієвий вхідний струм L-типу *($Ca_V1.3$; J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. В нормі, активуючись у підпороговому діапазоні деполяризації мембрани мотонейрона, PIC значно підсилюють ефект основних надпорогових збуджувальних впливів: деполяризувавшись до рівня плато, мотонейрон протягом багатьох секунд продукує самопідтримувальне розрядження у вигляді пачок із сотень ПД, необхідне для формування достатнього за інтенсивністю збуджувального електричного впливу на м'яз. Таким чином, незважаючи на значну біометричну різницю між мотонейроном та сукупністю іннервованих ним посмугованих м'язових волокон, дискретні збуджувальні моносинаптичні входи на мотонейрон можуть бути результативними стосовно продукції рухової активності.

Ключову роль у виникненні PIC відіграє активація на мембрані дендрита мотонейрона рецепторів серотоніну та норадреналіну супраспінальними волокнами аналогічного медіаторного фенотипу *(J. M. D'Amico та співавт., 2014, див. с. 52–57)*. Отже, здійснення рухової активності потребує злагодженої функції основних збуджувальних *(глутаматергічних),* гальмівних *(ГАМК/гліцинергічних)* та модулювальних *(серотонін/норадренергічних)* супраспінальних проєкційних систем — елементів трьох розглядуваних нижче осей. Чимось схожий системний механізм забезпечує тонус м'язів у спокої, позні антигравітаційні реакції, зміни м'язового тонусу під час сну тощо *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[140] також, див. с. 142–145)*. При цьому, для демонстрації реального стану справ у фізіології цього сегменту рухової системи, відмітимо, що на даний

час залишається незрозумілим, які саме супраспінальні структури є першоджерелами ГАМК/гліцинергічних і глутаматергічних *(хоча б)* впливів на мотонейрони, з урахуванням присутності збуджувальних і гальмівних спинномозкових інтернейронів, котрі можуть опосередковувати ці впливи *(а можуть і ні)*. Приміром, вважається *(оглянуто M. Segal, 2018)*, що ушкодження кірково-спинномозкових волокон від первинної рухової кори *(поле BA 4)* супроводжується втратою м'язового тонусу, а проєкційних волокон від премоторної кори *(поле BA 6)*, які перемикаються на ретикуло-спинномозкові проєкційні нейрони вентромедіальної ретикулярної формації *(їхні аксони розташовані у дорзальній порції ретикуло-спинномозкового шляху)*, призводить до розвитку спастичності. Проекції нейронів дорзальних відділів ретикулярної формації, які отримують низхідні впливи від ЦСР, таламуса, субталамуса, покриву *(tegmentum)* середнього мозку і мосту, і розташовуються у медіальній порції ретикуло-спинномозкового шляху, збільшують тонус м'язів, тобто активність мотонейронів *(Ibid.)*. Так само, збільшують тонус м'язів, тобто активність мотонейронів спинномозкові проєкції бічного присінкового ядра, які залягають у бічній порції присінково-спинномозкового шляху *(Ibid.; див. виноску 87)*. Вони відповідають, наприклад, за тонус антигравітаційних розгиначів проксимальних частин кінцівок *(Ibid.)*. Відповідні нейрони бічного присінкового ядра отримують пригнічувальні впливи від мозочка і червоного ядра, а також входи від пропріоцептивної системи *(Ibid.)*. Схожу роль у іннервації шийної і тулубової мускулатури має присередина *(медіальна)* порція присінков-спинномозкового шляху, яка походить від медіального присінкового ядра *(Ibid.; див. виноску 87)*. Медіальна порція ретикуло-спинномозкового шляху і присінково-спинномозкові шляхи, будучи загалом збуджувальними, пригнічують аферента рефлексів м'язів-згиначів *(Ibid.)*. Думка щодо незначної ролі і присінково-спинномозкового шляхів у феномені спастичності на даний час підважена даними, отриманими для спастичного парезу після церебрального інсульту *(Ibid.)*. І це все без урахування фрагментарних даних щодо механізмів регуляції м'язового тонусу на тлі різних фаз сну, зокрема, участі деяких ядер довгастого мозку у регуляції м'язового тонусу, — отримані в умовах експерименту, причому, не на приматах *(див. с. 142–145)*. Згідно з цими даними, можна стверджувати про наявність ретикуло-спинномозквих нейронів, що збільшують або зменшують тонус скелетних м'язів, як у вентральних, так і у дорзальних відділах медіальної ретикулярної формації довгастого мозку.

systema motoria

Функціональна архітектура рухової системи, участь у ній кори головного мозку та мозочка детально оглянуті нами у попередніх публікаціях[141], у лапідарному викладі включає три осі: регіонарну пропріоспінальну[142]; автоматичну супраспінальну[143]; довільну пряму кірково-спинномозкову[144]. Будь-яка рухова чи позна активність м'язового апарату є результатом континуального поєднання роботи цих трьох осей.

Медіальна *(топологічна)* вісь рухової системи — відповідає за мимовільне конструювання рухових актів з існуючих заготовок — корелятів рухових патернів, що зберігаються у стріарно-стовбуровій ієрархії локомоторних центрів. Руховий патерн створюється внаслідок чіткого спряження активності окремих м'язів, що виникає внаслідок реалізації відповідного електрофізіологічного кореляту у межах медіальної осі рухової системи. Отже, рухові патерни — це відтворювані акти *(дії)*, топологічні у своїй сутності. Метод зберігання корелятів рухових патернів, очевидно, ґрунтується на принципі ієрархічності: кожний вищий центр рухової системи утримує інформацію про електрофізіологічні кореляти складніших рухових актів, яка є «*інструкцією*» для їх конструювання з менш складних елементів рухової активності. Таким чином, реалізація рухового акту можлива за умови існування специфічної для нього функціональної ієрархії локомоторних центрів[145]. Стовбурові і підкіркові ядра — ключові елементи медіальної осі, включають: мезенцефальний локомоторний комплекс, вентральне поле і дорзальну область покриву, субталамічне ядро, гіпоталамічну локомоторну область тощо *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010)*.

Як приклад подамо сучасні уявлення про функціональну структуру **середньомозкового локомоторного комплексу** — фактично найближчого до спинного мозку центру генерування локомоторних патернів. Нейрони ретикулярної формації середнього мозку, які беруть участь у регуляції тонусу м'язів і продукції локомоторної активності, умовно об'єднують у кілька ядер, які загалом позначають як мезенцефальна [*середньомозкова*] локомоторна ділянка, або, у російськомовній традиції — область **(МЛО[146])**. Аналоги МЛО виявлено у представників різних класів хребетних, щонайменше у риб та ссавців *(V. Caggiano та співавт., 2018)*. Питання меж цієї функціональної ділянки дискусійне[147]; K. Takakusaki та співавтори *(2016),* K. Takakusaki *(2017)* розглядають МЛО як збірне анатомічне поняття, що семантично включає ППЯ та клиновидне ядро. Ранні дослідження ретикулярної формації середнього мозку показали, що стимуляція нейронів МЛО супроводжується продукцією локомоторних рухів *(K. Takakusaki та співавт., 2006)*. V. Caggiano та співавтори *(2018)* зазначають, що ППЯ та клиновидне ядро містять збуджувальні *(глутаматергічні та глутаматергічні й холінергічні, відповідно)* довгопроєкційні нейрони, перемішані з локальнопроєкційними гальмівними

нейронами, отже, визначення меж зони ініціації локомоції й інших зон у межах цих двох ядер з використанням актуальних до цього часу топічних електростимуляційних методик без поточної візуалізації функціональних підгруп у живої тварини неможливе. Сучасні комплексні оптогенетичні-електростимуляційні методи прижиттєвих досліджень *(V. Caggiano та співавт., 2018)* свідчать, що МЛО у сенсі локомоція-ініціюючого та модулюючого центру можна окреслити як дві сукупності глутаматергічних нейронів ППЯ та клиновидного ядра, котрі незалежно беруть участь у контролі альтернуючої *('alternating-gait locomotion')* крокової локомоції, причому глутаматергічні нейрони — у межах пошукової поведінки *('explorative behaviour')*, клиновидного ядра — втечі[148]. Поєднана стимуляція вказаних двох груп глутаматергічних нейронів необхідна для підтримки локомоції у спокійному режимі[149] й лише активація глутаматергічних нейронів клиновидного ядра здатна викликати синхронізовану швидку крокову локомоцію *(Ibid.)*. Ці VGLUT2-позитивні нейрони клиновидного ядра отримують входи від центральної сірої речовини (ЦСР), зокрема від її дорсальної частини *(див. далі)*, нижнього горбика чотиригорбикового тіла, гіпоталамуса, що свідчить про їхню роль у формуванні нейрофізіологічних корелятів реакції втечі, незалежних від ППЯ. У свою чергу, глутаматергічні нейрони ППЯ, отримуючи густі входи від базальних гангліїв *(див. далі)*, стовбурових чутливих та рухових ядер, рухової кори, ймовірно, беруть участь у формуванні локомоторного супроводу пошукової поведінки *(Ibid.)*. Низхідні проєкції обох глутаматергічних популяцій МЛО, які визначають швидкість крокової локомоції, перемикаються через стовбурові ядра, зокрема, конвергентні проєкції обох ядер на зону, що містить збуджувальні ретикулоспінальні нейрони *(див. далі)*, є визначальними у підтримці прискокоподібної ходи у швидкість-залежний спосіб *(Ibid.)*. Причому, у функціональному плані проєкції глутаматергічних нейронів клиновидного ядра можуть бути незалежними від аналогічних проєкцій ППЯ, ініціювати прискокоподібну локомоцію[150] без активності ППЯ. У свою чергу, спектр ділянок проєктування глутаматергічних нейронів ППЯ ширший, включає зони моста та довгастого мозку, позбавлені проєкцій глутаматергічних нейронів клиновидного ядра. Ймовірно, ці ділянки опосередковують впливи ППЯ, необхідні для продукції пошукової моди локомоції *(Ibid.)*.

Ділянка мозку, позначувана K. Takakusaki та співавторами *(2004 с, 2006)* як *'mesopontine tegmentum'*, до складу якої включають МЛО і ППЯ *(K. Takakusaki та співавт., 2004 с, 2006)*, у щура і кішки отримують ГАМК-ергічні низхідні впливи від сітчастої *(ретикулярної)* частини чорної речовини й медіального палідуму *(K. Takakusaki та співавт., 2004 с)*.

Латеральна *(атопологічна)*, **або пряма кірково-спинномозкова вісь** рухової системи, притаманна насамперед людині, забезпечує реалізацію рухової активності шляхом прямого впливу кори великого мозку на мотонейрони спинного мозку, має першочергове значення у ситуаціях, коли заплановану рухову реакцію неможливо звести до набору *(навіть найскладнішого)* автоматичних рухових патернів медіальної осі. Прямі кіркові проєкції на той чи інший рівень медіальної осі забезпечують [обмежений] вплив свідомості на автоматичне конструювання рухових реакцій із корелятів рухових патернів. Поєднання корелятів під впливами кори великого мозку, тобто рухові реакції, що формуються латеральною віссю, є новими з точки зору існуючих фондів медіальної осі, в їх основі немає стійких корелятів *(у вигляді функціональної топології нейрональної мережі того чи іншого локомоторного центру медіальної осі)*, отже, такі поєднання є ірраціональними, атопологічними[151]. Лише тривале навчання забезпечує запам'ятовування нових поєднань шляхом формування нових стійких варіантів функціональної топології нейрональної мережі, тобто шляхом формування нових стійких корелятів рухової активності у фондах медіальної осі.

В реальних умовах формування рухового акту відбувається за участю обох осей рухової системи: «*об'єм*» запланованого рухового акту максимально виповнюється існуючими мимовільними автоматичними патернами медіальної осі, залишкові його частини заповнюються атопологічною активністю латеральної осі. У плануванні, формуванні та здійсненні рухового акту відому роль відіграють базальні ядра та чорна речовина, мозочково-оливарний комплекс, лімбіко-гіпоталамічний комплекс і ороксинергічні нейрони гіпоталамуса[152]. Під час виконання завдяки контролюючим функціям кори великого мозку і мозочка відбувається корекція рухової активності за участю латеральної осі.

Класичні уявлення про участь мозочка у плануванні та здійсненні рухових актів можна підсумувати наступним чином *(джерела загальної інформації — див. виноски 2496, 2535 і с. 199)*. ***Бічна частина*** мозочка бере участь у визначенні доцільності та можливості виконання рухового акту загалом, його первинному розрахунку. Сформована на цьому етапі модель рухового акту має градієнтну у часі точність, корекція здійснюється безперервно під час його реалізації. ***Проміжна частина*** мозочка бере участь у створенні прикладних, більш точних і менш глибоких у часі моделей фрагментів рухового акту, їх поточній корекції. ***Присередня частина*** мозочка бере участь у створені моделей ще простіших складових запланованого акту, забезпеченні його максимальної ергономічності, точності, виконання у змінних умовах оточення. Це досягається завдяки зв'язкам з апаратом вестибулярної позно-тонічної *(антигравітаційної)* регуляції, червоним ядром,

окоруховими стовбуровими центрами *(стабілізація зображення на центральній ямці сітківки — зоні найкращого зорового сприйняття)*.

В основі функції мозочка лежить унікальна здатність формувати «*дорожні карти*» рухових актів, або ***внутрішні моделі***[153], корелятами яких вважають стійкі зміни електрофізіологічних властивостей нейрональних мереж мозочка, здійснені шляхом пластичної перебудови *(M. Ito, 2006, 2008)*. Найімовірніше, що існування корелятів просторових і часових[154] характеристик моделі рухового акту не потребує соматотопічної регіоналізації кори мозочка, представництва у ній двовимірної схеми навколишнього простору; вони відображаються завдяки топологічним властивостям мереж, які не мають чіткого геометричного вигляду. Пластичні зміни кореляту внутрішньої моделі є єдиним механізмом її корекції. Необхідність корекції визначається на основі порівняння *(компарації)* модельованого і реального виконання рухового акту; ***компараторними центрами*** вважають нижню оливу і бічне ретикулярне ядро: вони отримують зв'язки від рухових зон кори великого мозку, стовбурових рухових центрів, червоних ядер, пропріоцептивних систем спинного мозку. Нейрони нижньої оливи надсилають у мозочок ліаноподібні волокна, бічного ретикулярного ядра — групу мохоподібних волокон з характерним ареалом синаптичних зв'язків *(В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983)*, функція яких полягає в ініціації та підтриманні пластичних перебудов нейрональних мереж мозочка, тобто зміні кореляту внутрішньої моделі рухового акту.

Ядра мозочка отримують практично той самий набір аферентів, що і його кіркові відділи *(В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983)*. Інформація, проходячи через кору мозочка, зазнає перетворень і спрямовується до ядер, проте вже у вигляді гальмівних проєкцій. У найпростішій інтерпретації подразнення аферентів мозочка спричиняє швидку відповідь по збуджувальних проєкціях ядер мозочка на стовбурові рухові структури, яка швидко обмежується гальмівними впливами, що надходять від кори мозочка. Можливо, первинний компонент відповіді[155] зумовлює ініціацію руху; зразу ж після цього виникає необхідність тонкої його корекції з огляду на поточну соматосенсорну, зорову, вестибулярну, слухову інформацію, що досягається гальмівними впливами кори мозочка[156]. Крім того, здатність мозочка чинити гальмівні впливи на ядра стовбура, що відповідають за підтримання постурального *(позного)* тонусу м'язів, на нашу думку, є основним механізмом визначення траєкторії будь-якого руху, його динаміки. Першочергова значущість цього механізму випливає з факту існування постійного гравітаційного поля, а також тонусу м'язів у спокої, як основної умови перманентної готовності нервово-м'язового апарату до здійснення рухової активності[157].

На наш погляд, механізм формування та здійснення рухового акту має наступний вигляд. Тригерування рухового акту контекстуальне процедурі прийняття рішення[158], під час якого залучаються значні масиви поточної інформації, пам'яті *(досвіду),* відзначається активність передніх та базальних ділянок кори лобових часток. При цьому за участю апарату розрахунку рухових реакцій — кірково-неостріарно-мозочкового комплексу — визначається доцільність та реалістичність виконання акту, що у більшості ситуацій відбувається радше підсвідомо. Тривалість етапу залежить від складності можливої рухової чи поведінкової реакції. Наслідком є прийняття [вольового] рішення про виконання рухового акту, що спричиняє залежну від лобових асоціативних ділянок кори перебудову діяльності систем супроводу рухової активності *(фактично — усього мозку),* формується кірково-мозочковий корелят очікування — загальне усвідомлене уявлення про правильне виконання рухового акту, його результат. Прикладне планування цілісного рухового акту здійснюється за участю тих самих відділів рухової системи, включає поділ на відносно прості сегменти, створення максимально чітких моделей найближчих до моменту уявної ініціації руху сегментів. Тривалість періоду визначається складністю рухового акту, його новизною. Чіткість розрахунків знижується у міру уявного віддалення від можливого моменту початку руху. При цьому, крім існуючого кореляту очікування, формується щонайменше дві внутрішні моделі рухового акту. На рівні премоторної, тім'яної та інших ділянок кори великого мозку, латеральних відділів мозочка формуються кореляти чітких уявлень про структуру рухового акту і можливі зміни парадигми його виконання у відповідь на появу нових обставин — внутрішня модель контролера *(інверсивна модель)*. Відбувається підсвідоме налаштування виконавчої ланки рухової системи, можливо, первинний відбір рухових патернів, їх ієрархічне поєднання у цілісний руховий акт шляхом попереднього, напівусвідомленого його моделювання з залученням мозочка, як основного інструменту просторового моделювання. Це призводить до формування на базі кори мозочка неусвідомленої моделі здійснення рухового акту — емуляції передусім часово-просторової поведінки організму, як цілісного виконавця рухового акту *(форвардна модель)*. Реалізація рухового акту розпочинається активацією найвищих рівнів виконавчої ланки рухової системи, її латеральної та медіальної осей, згідно з напрацюваннями попередніх етапів. Під час реалізації рухового акту відбувається контроль на основі компарації *(див. вище)* і поточна корекція внутрішніх моделей за участю нижньої оливи, бічних ретикулярних ядер, червоного ядра[159] — неусвідомлена компарація і корекція, а також стріатума і кори великого мозку — значною мірою усвідомлена компарація і корекція. Мережа ж контролю за реалізацією рухової активності загалом має дуже складну топологію, навіть виходячи

із сучасних уявлень *(I. Opris та співавт., 2017;* ***рис. 4****)*. Однак, для того, щоб зрозуміти реальний стан знань про фізіологію рухової системи, варто пригадати, що уявлення про роль навіть найвагомішої вищої її ділянки — первинної рухової кори *(і пірамідного шляху)*, залишаються строкатими і обмеженими *(див. с. 33)*. Що й казати про інші частини системи.

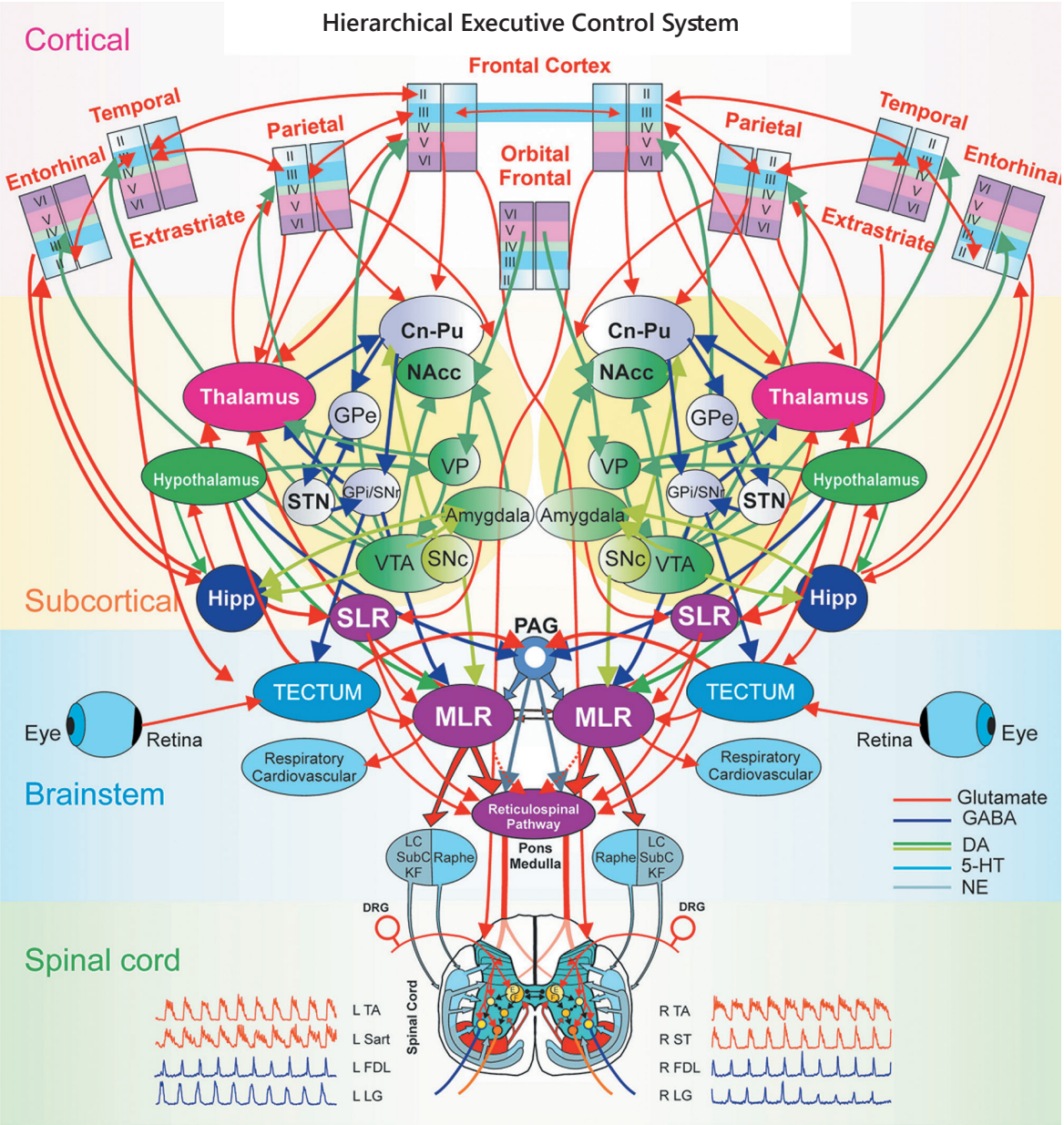


Рис. 4. Архітектура мережі виконавчого контролю рухової активності. I. Opris та співавтори *(2017)*.
Умовні позначення: 5-HT — 5-hydroxytryptamine *(серотонін);* Cn — caudate; DA — dopamine; DRG — dorsal root ganglia; E — extensor; F — flexor; FDL — m. flexor digitorum longus; GABA — γ-aminobutyric acid; GPe/GPi — globus pallidus, external/internal segments; Hipp — hippocampus; KF — Kölliker-Fuse [nucleus]; L — left; LC — locus ceruleus; LG — m. gastrocnemius, caput laterale; MLR — mesencephalic locomotor region; NAcc— nucleus accumbens; NE — norepinephrine; Pu — putamen; R — right; RS — reticulospinal pathway; Sart — m. sartorius; SLR — subthalamic locomotor region; SNc/SNr — substantia nigra, pars compacta/pars reticulata; ST — m. semitendinosus; STN — subthalamic nucleus; SubC — subceruleus [nucleus or region]; TA — m. tibialis anterior; VP — ventral pallidum; VTA — ventral tegmental area.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/fnana.2017.00116/full).*

Одним із найпоширеніших індикаторів помилки виконання рухового акту, особливо у дитячому віці, є біль; на платформі цього виду фізіологічного відчуття формуються стійкі сліди пам'яті, досвід, удосконалюється рухова система. Важливо, що мозочок бере участь у ноцицептивній трансформації рухової та когнітивної сфери, формуванні хронічних больових синдромів *(E. A. Moulton та співавт., 2010)*. Збуджувальні проєкції нейронів заднього рогу, що отримують синапси від частини ноцицептивних С-волокон, невстановленим чином надходять на нейрони ядер моста. Останні надсилають мохоподібні волокна у кору мозочка. Інша частина ноцицептивних впливів С-волокон передається у складі спинномозково-оливарних проєкцій у нижню оливу, звідки беруть початок ліаноподібні волокна. Шлях передачі ноцицептивних впливів волокон Аδ на нейрони нижньої оливи залишається нез'ясованим *(E. A. Moulton та співавт., 2010)*.

розгортання

Після нейруляції клітини спінальної частини нервової трубки радіарно видовжуються, проліферують, стінки трубки потовщуються, одношаровість заміщується складним нестратифікованим упорядкуванням. При цьому спостерігають диференціювання та міграцію попередників того чи іншого виду нейронів спинного мозку[160], серед яких на даний час виділяють такі дорзальні групи[161] — **dI1**[162]; **dI1B**[163]; **dI2**[164]; **dI3**[165]; **dI4**[166]; **dIL$_A$**[167]; **dI5**[168]; **dIL$_B$**[169]; **dI6**[170], і вентральні групи — **V0**[171]; **V1**[172]; **V2**[173]; **мотонейрони**[174], **V3**[175].

Ріст аксонів, дендритогенез, встановлення міжнейронних зв'язків у межах ЦНС та з іннервованими органами, дозрівання синапсів, елімінація надлишкових синапсів чи нейронів, що встановлюють помилкові топічні зв'язки, здійснюється складними молекулярними механізмами, позаклітинними регуляторами яких є онтогенетичні фактори росту[176], молекули адгезії[177], матриксні фактори, внутрішньоклітинні регулятори транскрипції, трансляції й транспорту білкових сполук, епігенетичні фактори тощо *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 122–177)*. Аналогічні механізми оркеструють репараційну перебудову нейрональних мереж після ХСМТ і є об'єктом впливу більшості відновних втручань.

Важливі моменти нейроонтогенезу у багатьох ссавців відбуваються уже протягом постнатального періоду: у миші ріст волокон кірково-спинномозкового шляху у спинному мозку спостерігають протягом перших двох тижнів після народження *(A. J. Canty, M. Murphy, 2008)*; формування найбільшої нейрональної популяції головного мозку — клітин-зерен кори мозочка — у більшості представників класу ссавців відбувається протягом пренатального/раннього постнатального періоду[178] *(M. Hashimoto, M. Hibi, 2012; M. Hoshino, 2012; H. Marzban та співавт., 2015)*.

тонус життя

Життя має прояви. Найбільш значущі з них — динамічні. Однак не менш важливі — статичні. М'язовий тонус, ширше — активна статична напруженість елементів рухового апарату — одна з багатьох ознак живого. Оскільки прояв існування будь-якої складової живого відбувається у функціональному вимірі, не дивно, що прояв існування м'яза *(м'язової тканини)* — у її функції, одному з варіантів її функції, специфічному, статичному варіанті — тонусі. Аналогічним чином проявляють своє буття й інші системи, які мають і динамічний модус функції. У цій монографії ми прагнули продемонструвати, що не лише динамічний прояв буття рухової системи, а й статичний є одним із ключових проявів живого, настільки континуально пов'язаним, що тонко відображає усі барви живого. У цьому немає нічого дивного; живе має значну кількість інших корелятів, які дуже тонко відображають його стан. Однак стосовно статичних функцій, уже в силу їх константного характеру, таке уявлення парадигмально неприйнятне. І тим не менш, на цей час хвиля даних щодо тонких механізмів м'язового тонусу розкрила всю драматичну складність залаштунків такої, на перший погляд, тривіальної функції. Ця складність обумовлена насамперед глобальною інтегрованістю функції у всі, без винятку, аспекти психічного процесу. У цьому, знову ж таки, немає нічого дивного, враховуючи очевидну комплексність функціональної топології мозку, однак інертність поглядів щодо явища м'язового тонусу надає такому висновку революційного смаку. Словом, м'язовий тонус постає типовою складною мозковою функцією, джерело якої, її широта й гнучкість заховані у найвищих проявах психічного процесу.

Цікаво й інше. Спинний мозок бере участь у життєвому спектаклі в амплуа актора, на відміну від мозку головного — режисера й ляльковода. Однак, як і у випадку Карабаса-Барабаса, успішність найскладніших функцій головного мозку питомо залежить від стану спінальної ланки, і не лише через очевидні причини; коли спинний мозок ламається, усе це стає явним.

катастрофа

Хребтово-спинномозкова травма *(ХСМТ)* відноситься до категорії проблем, які розкривають обмеженість сучасної медико-біологічної науки, і справедливо означується як одна з «*проблем тисячоліття*». Її серцевиною є незворотна інвалідизація більшості спінальних хворих, прагнення вирішити — за вдаваної простоти й тривалої неприступності — стало «*idée fixe*» кількох поколінь фахівців практичної та експериментальної нейрохірургії, набуло світоглядних реляцій, позиціонується як одне з глобальних очікувань, співмірне подоланню онкологічної чи серцево-судинної патології. Виражаючись фігурально, проблема відновлення функції мозку та її фокус — відновлення спинного мозку — переросла у «*верифікатор*» технологічного прогресу людства.

ХСМТ попри досить низьку частоту є одним з найдраматичніших видів нейрохірургічної патології, що забезпечує їй центральне місце у медичних синопсисах протягом усього існування людства. Приміром, A. Filler *(2007)* вбачає «*спінальні*» алюзії в одному з найвідоміших міфів Древнього Єгипту — міфі про Озіріса та Ізіду *(близько 3-х тис. р. до н.е.):* в інтерпретації, використаній A. Filler *(2007)*, розповідається про вбивство Озіріса його братом Сетом, страждання Ізіди[179], яка за допомогою Тота[180] «*воскресила*» Озіріса, що, однак, став царем у світі мертвих. Реляції опису медико-маніпуляційних аспектів ревіталізації Озіріса з клінікою травми спинного мозку та інші текстологічні нюанси *(відсутні, щоправда, у традиційному викладі сюжету міфу)* наводять автора на думку щодо певної ексклюзивності ХСМТ серед відомих варіантів нейрохірургічної патології. Не вдаючись у полеміку щодо обґрунтованості та доцільності таких інтерпретацій, відзначимо ангажованість автора спінальною проблематикою, що відображає відношення нейрохірургічної спільноти до проблеми відновного лікування уражень спинного мозку.

У папірусі Едвіна Сміта *(Edwin Smith papyrus; ~1700 р. до н.е.)* серед 48 скрупульозно описаних випадків травми *(у т. ч. черепно-мозкової)* на ХСМТ припадає 6 *(J. J. van Middendorp та співавт., 2010)*. Короткий, але цілком прозорий опис неврологічних ускладнень спінальної травми наведено у Гомерової Іліаді *(~8-е ст. до н.е.; F. Ghaffari та співавт., 2015)*. Випадок параплегії у лева, найімовірніше, на тлі травмування його спинного мозку мисливською стрілою зображено на одному із рельєфів з Північного палацу в Ніневії *(«Полювання на левів Ашшурбаніпала»)*, який зберігається у Британському музеї у Лондоні і датується приблизно 645 роком до н. е. *(G. J. Luvizutto та співавт., 2018)*.

Найвідоміша згадка про ХСМТ у Біблії стосується історії первосвященника Ілія[181], смерть якого, через недоречну терпимість щодо лихої поведінки своїх синів[182], була передсповіщена устами пророка Самуїла: «*І почув Ілій звуки крику і сказав: від чого такий шум? ... що відбулося, сину мій? І відповів вісник ... поразка велика відбулася в народі, і обидва сини твої, Офні і Фінеєс, померли, і ковчег Божий взято. Коли згадав він про ковчег Божий, Ілій упав із сідалища горілиць біля воріт, зламав собі хребет і помер; бо він був старий і важкий» (1 Царств, 4:16–18; ~1 000–550 р. до н.е.)*[183].

У нашому етноісторичному контексті спінальна проблематика фігурує в одному з ключових моментів епічного циклу про Іллю Муромця *(прп., ~1148–1203 рр.)* — наявності тривалої хвороби, під час якої він *«сиднем сидів ціло тридцять років»*, чудесне зцілення від *«калік перехожих» (мабуть, деяких із прочан)* та пов'язана з цим поява надзвичайної фізичної потуги *(С. Б. Хведченя, 2005*[184]*)*.

Клініка та лікування ХСМТ з різною мірою деталізації описана у трактатах більшості відомих древніх лікарів *(F. Ghaffari та співавт., 2015)* — Гіппократа *(460–370 рр. до н.е.),* Цельсія *(Aulus Cornelius Celsus, I ст. н.е.),* Галена *(131–201 рр. н.е.),* Павла Егінського *(625–690 рр. н.е.),* Ар-Разі *(Muhammad ibn Zakariya al-Razi, 865–925 рр. н.е.),* Халі Аббаса *('Ali ibn al-'Abbas al-Majusi; ? — 982–994 рр. н.е.),* нарешті — у Авіценни *(980–1037 рр. н.е.)*. Все це підтверджує тезу щодо неперервної зацікавленості темою спінальної травми протягом усієї історії медичної науки.

скільки її

Спінальна травма у більшості випадків є складним, інвалідизувальним ураженням нервової системи, що суттєво погіршує якість життя постраждалого, зменшує його тривалість[185].

Станом на 2005 рік у світі проживало близько 2.5 млн осіб, що перенесли ХСМТ, при щорічній кількості новозареєстрованих випадків у 130 тис. *(M. Adams, J. F. R. Cavanagh, 2004)*; за пізнішими даними *(листопад 2013 р.)*[186] — за 250–500 тис. новозареєстрованих випадків. Розрахункова річна глобальна захворюваність на ХСМТ для 2016-го року складала ~0.93 млн осіб зі стандартизованим по віку відносним показником у 13 випадків на 100 тис. населення, а розрахункова глобальна поширеність склала ~27 млн осіб[187]. ХСМТ складає близько 2 % усіх випадків так званих «*уражень тупими механічними чинниками*»[188] *(H. Ahn та співавт., 2011)*. За результатами метааналізу наявних джерел щодо епідеміології ХСМТ *(A. Singh та співавт., 2014)* ста-

ном на 2013 рік, поширеність цього виду патології[189] суттєво варіює від 906 *(США) до 250 (регіон Рона-Альпи, Франція)* осіб на 1 млн населення, сягаючи у середньому рівня 721 осіб на 1 млн населення з тенденцією до зростання *(Ibid.)*. Загальна щорічна захворюваність[190] щодо ХСМТ коливається у межах від 83 *(штат Аляска, США)* до 12.7 *(регіон Рона-Альпи, Франція)* та 12.1 *(автономне співтовариство Арагон, Іспанія)* випадків на 1 млн населення або у перерахунку на національні одиниці — від 49.1 *(Нова Зеландія)* до 10.0 *(Фіджі)* та 8.0 *(Іспанія)* випадків на 1 млн населення *(Ibid.)*.

R. Kumar та співавтори *(2018)* фіксують глобальний річний рівень захворюваності на ХСМТ у 10.5 випадків на 100 тис. населення; показник вищий у країнах середнього і низького достатку *(13.7 випадків на 100 тис. населення),* у країнах високого достатку — 8.7 випадків на 100 тис. населення, у Європейському регіоні — 3.4 на 100 тис. населення *(Ibid.)*. Домінуюча у глобальному вимірі причина ХСМТ — дорожньо-транспортні пригоди і падіння; кожен другий пацієнт з ХСМТ *(48.8 %)* потребує хірургічної допомоги *(Ibid.)*. ХСМТ виникає у чоловіків у середньому у 3.5 разів частіше, ніж у жінок *(Ibid.)*. Найбільший відсоток випадків припадає на осіб у віці 20–29 і старше 70-ти років *(чоловіки),* а також 15–19 та старше 60-ти років *(жінки)*[191].

Серед причин ХСМТ лідирують дорожньо-транспортні пригоди, падіння, насильницькі дії, травми під час заняття спортом чи активного дозвілля *(A. Singh та співавт., 2014)*. Найбільш розповсюдженими є травми шийного відділу хребта *(43.9–61.5 %),* менш часті — грудного відділу *(17.3–44.9 %)*; на травму поперекового відділу припадає 7–21.6 % випадків; травма крижового та куприкового відділів — казуїстична *(Ibid.)*.

ХСМТ характеризується значною кумулятивністю. Так, незважаючи на те, що наявність ХСМТ в анамнезі збільшує ризик передчасної смерті[192], середня тривалість життя[193] осіб, що перенесли ХСМТ, протягом минулого століття збільшилася у розвинених країнах мабуть щонайменше до 30-ти років[194], або з 1940-го по 2010-й роки — збільшилася на 2000 %[195]. Летальність протягом першого року після перенесеної ХСМТ у 30-х роках минулого сторіччя становила близько 80 % *(A. Fallah та співавт., 2013)*, і ймовірність смерті протягом цієї фази ХСМТ за період від 1970-х до 2005–2009 рр. зменшилася на 69 % *(M. J. DeVivo, 2012)*. За іншими даними, за період 1943–1990 рр. смертність, пов'язана з ХСМТ, зменшилася на 71–82 % *(H. L. Frankel та співавт., 1998, с. 272)*. Основними причинами смерті при ХСМТ залишаються[196]. Протягом кількох останніх десятиліть безпосередніми причинами смерті на тлі ХСМТ залишаються пневмонії, серцево-судинні розлади *(інфаркти, серцева недостатність, аритмії, тромбоемболія легеневої артерії тощо)*, інфекції сечової системи, сепсис та інші інфекційні ускладнення, а також ненавмисні травми, самогубство та вбивство[197]; найпоширеніші з них — серцево-судинні *(30 %)* і легеневі *(28 %)* розлади, зокрема, пневмонія. Протягом перших років після перенесеної ХСМТ смертність пацієнтів удвічі вища порівняно з референтними значеннями, більшість смертей трапляється протягом двох років після травми, причому найвищий ризик смерті — у пацієнтів похилого віку з тяжчими формами ХСМТ, спричиненими падіннями *(E. Johansson та співавт., 2025)*. До речі, епідеміологічну кумулятивність ХСМТ добре видно за різницею між розрахунковою річною глобальною захворюваністю для цього виду патології та її поширеністю: станом на 2016-й рік обидва показники склали, відповідно, ~0.93 млн і ~27 млн[198].

У структурі смертності[199] ХСМТ займає міноритарні позиції. Так, при річній захворюваності для ХСМТ на рівні 12–83-х випадків та поширеності у 721 осіб на 1 млн населення, середньому рівні летальності у найбільш численній віковій групі *(30–70 років)* — 0.1–3 %, за найгіршими прогнозами, щорічна смертність від ХСМТ становитиме 21 випадок на 1 млн населення[200], тобто при загальній кількості населення Землі 7.4 млрд[201] — 155 тис. випадків. Для порівняння: щорічна глобальна смертність від ішемічної хвороби серця складає ~9.1 млн осіб[202], мозкового інсульту — ~6 млн осіб[203], онкологічної патології — ~9.5 млн осіб[204]; загальна кількість осіб, що померли протягом 2012 року, — 56 млн осіб[205], протягом 2014-го року — 58 млн осіб[206]. Отже, на ХСМТ припадає 0.27 % загальної щорічної смертності у людській популяції[207].

Частота тяжкої ХСМТ оцінюється, за різними даними, на рівні 50 % від усіх випадків спінальної травми; аналогічний рівень характерний для частоти клінічно повного ураження спинного мозку, тобто відсутності його функцій нижче зони травми протягом тривалого періоду часу *(M. J. DeVivo, 2012)*. Близько 20 % спінальних хворих категорії AIS[208]-A протягом першого року після травми переходять в іншу категорію *(J. D. Steeves, 2015)*: ~10–17 % — у AIS-B, ~4–7 % — у AIS-C, ~2–4 % — у AIS-D; за іншими даними, ~4–10 % пацієнтів AIS-A у період після 30-ти діб переходять у категорію AIS-B *(V. Belegu та співавт., 2007; див. також M. Khorasanizadeh та співавт., 2019, і виноску 461)*. Отже, вказана вище величина частки тяжких форм ХСМТ потребує уточнення. Так, за іншими даними[209], для випадків тетраплегії клінічно повне ураження спинного мозку наявне у 18.3 %, неповне — у 34.1 % випадків, для нижньої параплегії — у 23.0 % та 18.5 %, відповідно.

І ще. Дивовижно, але мабуть лише трохи більше третини випадків ХСМТ супроводжуються травмою спинного мозку *(R. Kumar та співавт., 2018)*. Чи варто відносити до ХСМТ, епідеміологічні показники якої тут щойно представлені, випадки травми хребта без ушкодження спинного мозку, наскільки реалістична і часта така ситуація чітко сказати неможливо[210]. Нарешті, приблизно 2/3 усіх постраждалих отримують ХСМТ,

поєднану із травмами інших органів, що відображається на збільшенні летальності *(N. S. Anandasivam та співавт., 2021)*.

За екстрапольованими з вибіркових досліджень даними, станом на 2001 рік в Україні реєстрували близько 2.5 тис. випадків ХСМТ, 45 % припадало на травму шийного відділу, ~78 % потерпілих потребували невідкладного хірургічного лікування, ~76 % отримували інвалідність I–II групи *(Є. І. Слинько, 2005)*. Розрахунки для кількості населення у 43 млн осіб за середньої тривалості життя осіб, що перенесли ХСМТ, на рівні 30-ти років демонструють поширеність ХСМТ в Україні на рівні 30 тис. осіб зі щорічним приростом у ~1.5 тис. випадків та щорічною смертністю у 930 випадків. За даними О. М. Тарасенка *(2017)*[211], в Україні щорічно реєстрували близько 3 тис. випадків ХСМТ, при цьому річна кількість первинно встановлених випадків інвалідності через перенесену ХСМТ складає ~2.4 тис. осіб, повторно встановлених — ~9 тис. осіб. З огляду на те, що тривалість життя та летальність при ХСМТ суттєво залежать від рівня загального розвитку країни, кількість осіб, інвалідизованих через перенесену ХСМТ, потребує суттєвої корекції. В умовах війни вітчизняна епідеміологія ХСМТ мабуть істотно змінилася, і не лише за рахунок збільшення відкритих форм цієї травми, отриманих в бойових умовах. Однак сучасних досліджень на цю тему ще немає. Стосовно ж епідеміології відкритої і бойової ХСМТ — трохи згодом *(див. с. 46–47)*.

Тяжкість перебігу, висока ймовірність інвалідизації та розвитку ускладнень неврологічного чи соматовісцерального характеру зумовлюють значну вартість лікування та утримання спінальних хворих *(R. S. Oliveri та співавт., 2014),* перелаштування міської та транспортної інфраструктури у прийнятний для комфортного життя спінальних хворих спосіб. Так, у Канаді витрати на утримання та лікування одного пацієнта з тетраплегією, спричиненою ураженням верхніх шийних сегментів, протягом першого року після травми оцінюють у $800 тис., у випадку нижньої параплегії — у $300 тис.; загалом, для пацієнта, що отримав травму у віці 25-ти років, загальні витрати протягом наступного життя становлять $3.3 млн у випадку високої тетраплегії та $1.1 млн у випадку параплегії *(R. S. Oliveri та співавт., 2014)*, загальнонаціональні витрати, пов'язані з лікуванням та доглядом осіб, що перенесли ХСМТ, становлять $2.67 млрд[212] і включають витрати на госпітальне лікування *($0.17 млрд; 6.5 % витрат)*, амбулаторне лікування[213], забезпечення спінальним спорядженням та перелаштування середовища проживання хворого *($0.31 млрд; 11.6 %)*, постійний побутовий та парамедичний догляд на дому за неповносправними пацієнтами[214] *(H. Krueger та співавт., 2013)*. Словом, попри значну фрагментарність первинних даних, можна стверджувати, що вартість лікування *(у тому числі реабілітаційного)* пацієнтів ХСМТ демонструє істотну варіативність, пов'язану з фінансовою спроможністю країни надання допомоги, однак, загалом, є дуже істотною [215].

види і лікування

Серед усіх випадків ХСМТ виділяють ізольовану травму хребта, ізольоване ушкодження спинного мозку та, мабуть, найбільш частий і клінічно значущий варіант — поєднане ушкодження хребта і спинного мозку[216], тому, найімовірніше, що більшість випадків ХСМТ з патоморфологічної точки зору супроводжуються забиттям, стисненням чи розчавленням, а також розривом, розтягом і так званим зсувом *(англ. — shearing)* спинного мозку[217].

Основою оцінки неврологічного стану пацієнта при ХСМТ є шкала AIS[218], в основу якої покладено принцип, запропонований H. Frankel *(В. І. Цимбалюк, Т. І. Петрів, 2015)*, згідно з яким виділяють 5 ступенів неврологічного дефіциту (A–E): **A** — анестезія і плегія нижче рівня ураження; **B** — гіпестезія та плегія нижче ураження; **C** — гіпестезія та глибокий парез нижче ураження *(ходьба з підтриманням маси тіла неможлива)*; **D** — слабка гіпестезія, слабкий парез нижче ураження *(можлива ходьба зі сторонньою допомогою)*; **E** — розлади чутливості та рухової функції нижче ураження відсутні.

Окремою проблемою є періодизація ХСМТ. Найповніша, на наш погляд, схема періодизації представлена I. Eli та співавторами (*2021*), які виділяють такі періоди ХСМТ (*подаємо у нашій редакції*):

1) первинна фаза (*вузький часовий інтервал травмувальної дії механічного чинника на спинний мозок*);

2) вторинна фаза:

а) негайна стадія *(перші 2 години після травми)*,

б) гостра стадія *(від завершення перших 2-х год і до завершення 2-х тижнів після травми)*, у тому числі — рання гостра частина *(від завершення перших 2-х год до завершення 48 год після моменту травми)*, підгостра частина *(від завершення перших 2-х діб після травми до завершення 2-х тижнів після травми)*;

в) проміжна стадія *(після завершення 2-го тижня і умовно до кінця 6-го місяця після травми)*;

г) хронічна стадія *(по завершенню перших 6 міс після травми і протягом усього наступного життя пацієнта)*.

У максимально ж спрощеному вигляді періодизація ХСМТ виглядає так (*L. Y. Graves та співавт., 2023*): **гостра стадія** (*від годин до діб*), **підгостра стадія** (*від тижнів до місяців*) та **хронічна стадія** (*більше півроку/року після травми*).

Різноманіття варіантів часової періодизації ХСМТ, обумовлене, окрім іншого, прагненням об'єднати експериментальні і клінічні спостереження; часто оглядачі спрощують часову структуру перебігу ХСМТ і не уточнюють тривалість виокремлюваних фаз і стадій[219]. Однак, мабуть, основне практичне питання проблеми періодизації ХСМТ полягає у іншому: **ЧИМ вважати часті неврологічні розлади**, що виникають, здебільшого, у період після 6 міс після ХСМТ (*хронічний біль, спастичність, вегетативні розлади, когнітивний дефіцит тощо*) — **ускладненнями ХСМТ чи типовими елементами клінічної картини хронічної стадії цього виду травми**? Адже, згідно, наприклад, з I. Eli та співавторами (*2021*), H. J. Jeong та співавторами (*2021*), L. Y. Graves та співавторами (*2023*), H. Tang та співавторами (*2023*), хронічна стадія ХСМТ триває пожиттєво...

Найбільш інформативними методами обстеження хребта і спинного мозку на тлі ХСМТ вважаються комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія *(R. Izzo та співавт., 2019, 2022; P. K. K. Yelamarthy та співавт., 2020; S. Izzy, 2024)*, причому, методом вибору для початкової візуалізації епіцентру ХСМТ слід вважати саме комп'ютерну томографію *(I. Eli та співаавт., 2021)*. Втім, оскільки найчастішими формами ХСМТ є такі, що включають травму хребта *(A. Alizadeh та співавт., 2019; S. W. Lee та співавт., 2023)*, у більшості випадків діагноз може бути верифікований за допомогою рутинної спондилографії.

Протокол надання медичної допомоги при ХСМТ на даний час драматично (*для переконаних техно-оптимістів*) бідний. **Догоспітальний етап** включає реалізацію типового алгоритму дій типу ABCD (*Airway/Breathing, Circulation, Disability*), виявлення супутніх ушкоджень, іммобілізацію і пряме транспортування у центр надання спеціалізованої медичної допомоги (*I. Eli та співавт., 2021; S. Izzy, 2024*). Причому, шлях транспортування — наземний чи повітряний — мабуть, не впливає на результати лікування ХСМТ (*I. Eli та співавт., 2021*). **Госпітальний етап** включає **1)** якісну інструментальну діагностику, **2)** вчасну катетеризацію і спорожнення сечового міхура, спорожнення нижніх відділів товстої кишки *(B. I. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 200)*, **3)** раннє (*протягом першої доби*) хірургічне втручання з **а)** декомпресією спинного мозку (*I. Eli та співавт., 2021; H. Ramakonar, M. G. Fehlings, 2021; C. Y. Adegeest та співавт., 2023; S. Izzy, 2024*), **б)** реконструкцією і **в)** стабілізацією хребта (*B. I. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 201*), **4)** ранню профілактику тромбоемболії легеневої артерії та тромбозів вен нижніх кінцівок (*I. Eli та співавт., 2021; S. Izzy, 2024*), можливо, **5)** підтримання середнього артеріального тиску, достатнього для перфузії речовини травмованого спинного мозку (*J. A. Flack та співавт., 2022; I. Eli та співавт., 2021*). **Кортикостероїди у лікуванні ХСМТ на даний час уже вважаються неефективними** і з точки зору ризиків приєднання супутньої патології навіть шкідливими (*I. Eli та співавт., 2021; X. Hu та співавт., 2023; S. Izzy, 2024*). Стратегія лікування бойової ХСМТ загалом мало чим відрізняється від щойно описаної (*див. A. M. Hersh та співавт., 2022*), хіба що необхідністю видалення сторонніх тіл із каналу хребта, а також частим поєднанням цього виду травми з ураженнями інших ділянок і органів, що вимагає формування ієрархії пріоритетів у наданні медичної допомоги.

Радіти чи сумувати, але перелік засобів лікування ХСМТ, ефективність яких не верифіковано клінічно, включає кілька десятків позицій (*D. Yari та співавт., 2024*). Ось деякі з них: локальна чи системна гіпотермія (*J. Kafka та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022*), рання гіпербарична оксигенація (*X. Hu та співавт., 2023*), рилузол і міноциклін (*J. Kafka та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; H. Tang та співавт., 2023; S. Izzy, 2024*), статини, імуноглобуліни та імуномодулятори (*H. Tang та співавт., 2023*), блокатори репелентів і стимулятори росту аксонів, змінювачі міжклітинного матриксу у епіцентрі травми, ряд факторів росту, пурини (*F. M. de Almeida та співавт., 2023*) тощо.

Серед ускладнень ХСМТ умовно виділяють соматовісцеральні запального генезу та хронічні розлади систем і органів, у тому числі неврологічні і психічні. До першої категорії відносять тромбоемболію легеневої артерії, дихальну недостатність, ряд інфекційно-запальних ускладнень тощо *(B. I. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 201–205; M. Hwang та співавт., 2014)*. До другої категорії відносять: спастичність[220], нейропатичний хронічний біль[221], розлади вегетативної регуляції[222], розлади функції афективної[223] і когнітивної[224] сфер. Однак, головне те, що переважна більшість пацієнтів після перенесеної ХСМТ залишаються з істотним пожиттєвим дефіцитом функцій спинного мозку — перш за все, рухових *(S. Izzy, 2024)*, що проявляється так званим центральним, або спастичним парезом *(див. далі)*.

неспроможність

На даний час патогенез спінальної травми розкритий досить широко[225] і у нашій узагальненій інтерпретації включає наступні елементи:

- первинне руйнування клітин та судин спинного мозку в епіцентрі дії травмуючого фактора внаслідок безпосереднього механічного впливу, тканинної геморагії та ішемії;
- формування спінального шоку;
- вторинне ураження клітин періфокальної зони внаслідок розгортання неспецифічного запального процесу *(і набряку),* зміни проникності гематоспинномозкового бар'єра *(N. Borjini та співавт., 2019)*, тригерування імунної реакції на антигени нервової тканини, демієлінізацію нервових волокон;
- ранній компенсаторний ангіогенез *(1-й тиждень),* деконструкцію надлишкових новоутворених мікросудин періфокальної зони *(2–4-й тиждень) та дозрівання уцілілих (2-й місяць),* пролонгацію аутоімунного процесу у зв'язку з їх надмірною проникністю *(віддалений період травми)*;
- відтерміновану апоптотичну загибель клітин періфокальної зони та дистантних ділянок спинного мозку *(постаксонотомічний апоптоз; див. далі)*, у тому числі супраспінальних;
- проліферативні реакції раннього періоду за участю глії *(переважно астроцитарної)* та сполучнотканинних елементів у контексті організації зони травми;
- поступову елімінацію спінального шоку, формування надмірної збудливості мотонейронів та нейронів заднього рогу з маніфестацією спастичності, хронічного больового синдрому та регіонарної вегетативної дизрефлексії;
- ремієлінізацію, спраутинг аксонів, налагодження альтернативних полісинаптичних шляхів проведення збудження з використанням пропріоспінальних нейронів, регенераційний ріст аксонів через або повз зону травми;
- пізню організацію зони травми з формуванням змішаного гліо-фіброзного рубця *(або кісти)* під впливом різноманітних тканинних факторів, у тому числі перицитів *(C. C. Picoli та співавт., 2019)*; ущільнення рубця, зменшення регіонарної перфузії[226] з формуванням локальної гіпоксії, вторинною демієлінізацією та дегенерацією аксонів;
- відтерміновану загибель денервованих мотонейронів нижче рівня травми, у тому числі екзайтотоксичну[227], з формуванням хронічної прогресуючої мієлопатії *(S. P. Falci та співавт., 2009)*;
- поширення патологічних реакцій на речовину головного мозку, дисфункція та загибель нейронів гіпокампа, кори головного мозку, лімбічної системи, таламуса, що зумовлює когнітивні та афективні розлади *(див. далі)*;
- формування хронічних імунометаболічних порушень *(так званого «мета-запалення»)* на тлі тривалої вегетативної дизрегуляції, а також розладів функцій внутрішніх органів, з ознаками хронічної втоми, депресивних чи тривожних станів *(K. Fouad та співавт., 2021)*.

Вказані процеси регулюються широким спектром молекулярних факторів — цитокінами IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-13, IP10/CXCL10[228], TNFα, LIF[229], INFγ[230], MIP1α[231], MIP1β, MCP1/CCL2[232] *(E. Garcia та співавт., 2016)*, факторами росту NGF, BDNF, NT-3[233] *(див. хоча б випадок M. S. Ramer, 2012)*, EGF, aFGF *(C. C. Ko та співавт., 2019)*, bFGF, PDGF[234], IGF[235], TGFβ[236], ефринами, молекулами адгезії[237], нейромедіаторами, різноманітними рецепторними білками і елементами сигнальної трансдукції (*J. S. Yang та співавт., 2018; A. Alizadeh та співавт., 2019; X. Hu та співавт., 2023*), факторами транскрипції (*Z. Finkel, L. Cai та співавт., 2022*), апаратом епігенетичної трансформації експресії (*див., приміром, Y. Wang та співавт., 2017; L. Y. Graves та співавт., 2023*), у тому числі редагування пре-мРНК (*див. далі*), численними некодувальними РНК (*J. Bao та співавт., 2025*) тощо. Можливо, на тлі патофізіологічних реакцій при ХСМТ виникають мутації певних генів, зокрема, як наслідок певних епігенетичних змін ДНК (*див. L. Y. Graves та співавт., 2023, разом із H. E. Hanson, A. L. Liebl, 2022*). Перелічені процеси торкаються всіх клітин спинного мозку, а також прийшлих клітин імунної системи, причому, мабуть, саме астроцити, мікрогліоцити та імунні клітини (*нейтрофіли, макрофаги, Т- і В-лімфоцити*) створюють основний «*регуляторний хаб*» розгортання тканинних реакцій ХСМТ (*X. Hu та співавт., 2023; H. Tang та співавт., 2023*). Також, найімовірніше, що патофізіологія ХСМТ певним чином залежить від рівня травми (*Z. Hassannejad та співавт., 2019*). Колосальність проблеми з'ясування молекулярних механізмів ХСМТ демонструється сучасними дослідженнями ядерних транскриптомів клітин спинного мозку на рівні травми і поблизу неї (*M. A. Skinnider та співавт., 2024*). Коли ми отримаємо притомну, перевірену картину регуляторних каскадів хоча би з урахуванням відомих на даний час 90-та клітинних фенотипів, задіяних у цьому процесі (*Ibid., Extended Data, fig. 1 c*), — невідомо.

Механізми функціональної регенерації при ХСМТ включають перелаштування топології нейрональних мереж рухової системи на супраспінальному[238] та спінальному[239] рівнях, за участю пропріоспінальних нейронів[240]. До причин гальмування регенерації уражених аксонів відносять[241]: постаксонотомічну апоптотичну елімінацію нейронів[242]; пригнічення утворення клітин олігодендроглії у тканині спинного мозку *(S.N. R. Rao, D. D. Pearse, 2016)*; експресію у зоні рубця репелентів аксональних конусів росту — білків мієліну центрального генезу Nogo[243], глікопротеїнів MAG[244] та OMgp[245] *(F. Akbik та співавт., 2012),* колагену IV-го типу

(C. C. Stichel та співавт., 1999), хондроїтинсульфатних протеогліканів[246], ембріонального фактора Wnt[247], семафоринів 3[248], 4D *(C. Moreau-Fauvarque та співавт., 2003)* та, ймовірно, 7A і 6B *(R. J. Giger та співавт., 2010)*, нетрину 1 *(K. Low та співавт., 2008)*, ефрину B3 *(M. D. Benson та співавт., 2005)* та A4 *(R. J. Giger та співавт., 2010)*, факторів RGMa[249] *(K. Hata та співавт., 2006)* та RGMb *(X. Liu та співавт., 2009)*, фактора BMP2/4[250] *(I. Matsuura та співавт., 2008)*, ряду астроцитарних факторів[251].

З точки зору динаміки відновлення рефлекторної активності виділяють 4 фази ХСМТ *(наводимо за J. F. Ditunno та співавт., 2004)*:

1. Фаза арефлексії/гіпорефлексії *(перша доба)*; проявляється відсутністю глибоких сухожилкових рефлексів нижче рівня ураження, в'ялим паралічем; характерне поступове відновлення шкірних полісинаптичних рефлексів — бульбокавернозного, кремастерного, анального; поява особливого виду рефлекторної реакції стопи при її підошвовому дугоподібному подразненні від п'яткової ділянки по латеральному краю до головки V метатарзальної кістки і впоперек до головки I метатарзальної кістки[252]. Фаза є наслідком руйнування значної кількості низхідних *(J. E. Florman та співавт., 2013)* проєкцій на мотонейрони, відтак — вимкнення механізму серотонін/норадренергічного підтримання збудливості мотонейронів.
2. Фаза поступового *(2–4-та доба)* відновлення глибоких сухожилкових *(не у всіх хворих)*, шкірних *(бульбокавернозного, кремастерного та анального)*, а також електронейроміографічного H-рефлексу з великогомілкового нерва; характерна поява симптому Бабінського, особливо у пацієнтів похилого віку за умови повного поперечного ураження спинного мозку. Ключовий патофізіологічний механізм — денервaційна гіперчутливість мотонейронів нижче рівня травми до збуджувальних синаптичних впливів, внаслідок пригнічення утилізації збуджувальних медіаторів із синаптичної щілини, підвищення експресії та зміна чутливості відповідних рецепторів на постсинаптичній поверхні.
3. Фаза формування типової клінічної картини центрального парезу *(4–5-та доба — кінець 1-го місяця)*; характерне збільшення амплітуди сухожилкових рефлексів нижче рівня травми, симптому Бабінського на тлі поступового зникнення відтермінованої підошвової відповіді у більшості пацієнтів, формування вегетативної дисфункції. При цьому спостерігають зменшення амплітуди та збільшення латентного періоду H-рефлексу з великогомілкового нерва, що, ймовірно, обумовлено трансформацією сегментарних нейрональних мереж внаслідок їх залучення до формування альтернативних шляхів передачі супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони. В основі вказаних процесів лежать синаптичні та екстрасинаптичні механізми пластичності нервової тканини, які торкаються сегментарних інтернейронів, пропріоспінальних нейронів, первинних аферентів спинного мозку, мотонейронів, супраспінальних нейронів *(див. далі)*.
4. Формування вираженої посттравматичної спастичності, хронічного больового синдрому, вегетативної дисфункції на тлі потенційного регенераційного процесу *(2–12-й місяці)*; характерне зникнення відтермінованої підошвової відповіді; суттєве підвищення сухожилкових рефлексів та H-рефлексу з великогомілкового нерва, симптому Бабінського, виникнення ряду продуктивних симптомів, характерних для синдрому спастичності та хронічного больового синдрому[253] *(див. далі)*.

Куди гірша ситуація виникає у випадку персистенції стороннього тіла в каналі хребта, котре стискує спинний мозок. У мирний час превалюючою причиною відкритої проникної ХСМТ є вогнепальні ураження[254], рідко — ножові та інші поранення[255]; травма характерна для чоловіків молодого віку *(R. Lipschitz, J. Block, 1962; T. E. de Barros Filho та співавт., 2014)* з тенденцією до зростання частоти у жінок *(C. D. Wohltmann та співавт., 2001)*; випадки проникних уражень спинного мозку у дітей — казуїстичні *(W. F. Lavelle, A. L. Carl, 2005)*. Поширеність того чи іншого варіанта травми має регіонарну та вікову специфіку. Приміром, у підлітків Південноафриканського регіону до кінця 70-х років минулого сторіччя ножове ураження складало 25 % проникної спінальної травми *(W. J. Peacock та співавт., 1977)*, у США станом на 1993 рік — 11 % *(R. E. Burney та співавт., 1993)*. У дітей описано випадки травмування спинного мозку уламками скла, олівцями, цвяхами, велосипедними шпицями *(W. F. Lavelle, A. L. Carl, 2005; S. Moyed та співавт., 1999)*. Загалом, частка вогнепальної ХСМТ у мирний час коливається у межах від 1 % *(N. S. Anandasivam та співавт., 2021)* до 13–17 % від усіх випадків ХСМТ *(G. S. Sidhu та співавт., 2013)*.

Відкрите ураження хребта і спинного мозку більш характерне для військового часу *(J. A. Blair та співавт., 2012; Ü. Güzelküçük та співавт., 2016)*. Епідеміологічні дані щодо бойової ХСМТ в умовах теперішньої фази російсько-української війни відсутні. На основі інших збройних конфліктів 1946–2017 рр. встановлено *(J. C. Furlan та співавт., 2019)*, що цей вид травми у військовослужбовців із очевидних причин трапляється в основному у чоловіків *(91.7–100 %)* молодого віку *(середній вік 26.3 р.)*, рівень ураження грудний або поперековий, неврологічний дефіцит глибокий *(AIS A)*, найчастіша безпосередня причина вогнепальна або мінно-вибухова *(уламкова)* травма, більшість випадків ХСМТ поєднана з травмами інших ділянок і органів. У структурі бойової травми частка ХСМТ може сягати 8 % *(Ibid.)*. За даними аналізу результатів надання спеці-

алізованої медичної допомоги постраждалим у зоні проведення антитерористичної операції, травму хребта виявляють у ~4.7 % випадків мінно-вибухового ураження *(С. О. Гурьєв та співавт., 2016)*.

Патофізіологічний механізм ураження спинного мозку при проникній ХСМТ включає пряму механічну дію, комоційний[256] та кавітаційний компоненти *(J. E. Florman та співавт., 2013)*. Клінічна картина залежить від локалізації, клінічного варіанта ураження, темпу розвитку компресії спинного мозку, вікових, статевих та інших особливостей. Зважаючи на низьку частоту травми, тактика ведення таких хворих досі залишається невідлагодженою *(O. Bin-Alamer та співавт., 2022)*.

У контексті проблематики нашої книги варто відмітити, що погіршення перебігу ХСМТ у зв'язку з персистенцією стороннього тіла у каналі хребта доведено багатьма клінічними спостереженнями: N. L. Karlins та співавтори *(1992)* описали значний регрес неврологічного дефіциту у 21-річного пацієнта після видалення уламка леза ножа з грудного відділу хребта; R. J. M. Groen та співавтори *(2002)* — випадок персистенції шипа електричного ската у тілі хребця Th_8, видалення якого через 4 тиж. супроводжувалося регресом больового синдрому та розладів чутливості; N. O. Karim та співавтори *(1986)* — випадок відтермінованої радикулопатії, викликаної міграцією стороннього тіла з рівня T_{11}–T_{12} до рівня L_4–L_5, що регресувала після його видалення. Очевидно, в усіх подібних випадках має місце тривалий механічний вплив стороннього тіла на спинний мозок; інші причини поглиблення неврологічного дефіциту пов'язують з розвоєм інфекційного процесу, формуванням напруженої посттравматичної кісти *(F. D. Jones, R. E. Woosley, 1981)*, специфічними реакціями тканини мозку на матеріал стороннього тіла. Стосовно останнього відомо, що мідь провокує виражений некроз та рубцювання прилеглої тканини мозку *(K. Ott та співавт., 1976)*, срібло — слабшу, однак значну тканинну відповідь *(J. R. McFadden, 1972)*, нікель та олово — помірну, золото і платина — мінімальну *(W. P. Sights, R. J. Bye, 1970)*; сталь залежно від хімічного складу викликає реакції різної інтенсивності, зумовлює інфільтрацію прилеглих тканин окислами заліза *(F. D. Jones, R. E. Woosley, 1981)*. При цьому ступінь негативного впливу механічної дії стороннього тіла на перебіг ХСМТ залишається слабо вивченим.

Одним словом, за сумою патофізіологічних причин спинний мозок ссавців, на відміну від, приміром, риб *(S. Ghosh, S. P. Hui, 2018)*, регенерує погано, а у людини — взагалі кепсько.

І це є серцевиною проблеми спінальної травми.

Однак, втрата функцій при ХСМТ лише половина біди: друга половина полягає у появі «паскудних функцій», у вигляді спастичності, хронічного болю і нейрогенного сечового міхура. Про них коротко йтиметься далі.

спастичність

Більшість відомих інвалідизувальних уражень головного та спинного мозку супроводжуються специфічним дефіцитом рухової активності — центральним парезом, одним з проявів якого є спастичність. Її виявляють у 50–85 % хворих з розсіяним склерозом *(M. A. Rizzo та співавт., 2004; R. Patejdl, U. K. Zettl, 2017)*, у 35 % хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу з персистуючою геміплегією *(D. K. Sommerfeld та співавт., 2004)*, у 72–91 % хворих з дитячим церебральним паралічем *(E. Odding та співавт., 2006)* і у 45–78 % спінальних хворих[257], причому у дітей до 5 років — у 61 % випадків *(J. Schottler та співавт., 2012)*, тяжкі форми з розвитком контрактур у паретичних кінцівках протягом 1-го року після травми — у 11–43 % випадків *(J. Diong та співавт., 2012)*. Спастичність є проявом ряду орфанних захворювань, наприклад, різних форм спадкової спастичної параплегії[258].

Спастичність будь-якої етіології є фактором, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів *(D. Westerkam та співавт., 2011; K. Milinis та співавт., 2016)*. У світі поширеність спастичності становить понад 12 млн осіб, у США — 500 тис. *(L. Kamen та співавт., 2008; E. Lapeyre та співавт., 2010)*; за нашими підрахунками, виходячи з наявних епідеміологічних даних для кожного з означених видів патології, загальна кількість хворих з вираженим центральним парезом та явищами спастичності в Україні становить не менше 100 тис. осіб з тенденцією до збільшення.

На даний час класифікації продуктивних розладів м'язового тонусу залишаються доволі відносними, а убіквітарний термін «*спастичність*» має занадто широке семантичне поле *(оглянуто M. Baude та співавт., 2019)*. Згідно з класичним визначенням J. W. Lance *(1980)*, спастичність — це розлад функції денервованої еферентної ланки рухового апарату, для якого характерне посилення рефлексів розтягу *(міотатичних рефлексів)*, що зумовлено надмірною збудливістю нейронального апарату спинного мозку і є компонентом синдрому центрального парезу[259] *(наводимо за J. B. Nielsen та співавт., 2007)*.

Зведення явища спастичності до констатації частого супутнього стану — гіпертонусу *(напруженості)* м'язів у спокої — помилкове: ізольоване підвищення тонусу м'язів *(без супутніх проявів спінальної гіперрефлексії)* обумовлюється патологією м'язової системи і не розглядається у контексті синдрому спастичності *(J. M. Gracies, 2005 a, b)*. Диференційним критерієм у таких випадках є залежність сили опору м'яза від швид-

кості його розтягу — характерна особливість міотатичних рефлексів *(J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на T. Platz та співавт., 2005 та інші праці)*.

Більшість авторів розглядають спастичність поряд з продуктивними симптомами центрального парезу — судомами, гіперрефлексією, клонусами, спінальними автоматизмами тощо[260], зараховуючи до непродуктивних симптомів *(симптомів випадіння)* лише втомлюваність м'язів, втрату домінантності[261] та слабкість довільних скорочень м'яза *(G. Sheean, J. R. McGuire, 2009; C. Trompetto та співавт., 2014)*.

Відсутня єдина точка зору щодо класифікаційного рангу спастичності: вузьке розуміння феномену як окремого симптому обґрунтовують наявністю випадків його ізольованої від центрального парезу маніфестації *(J. B. Nielsen та співавт., 2007)*. Водночас, у деяких авторів наявні тенденції до широкого, синдромологічного кваліфікування феномену у вигляді термінів «*спастична гіпертонія*»[262] чи «*спастична дистонія*» *(G. Sheean, J. R. McGuire, 2009; C. Trompetto та співавт., 2014)*.

Класичний, цілком актуальний на даний час інструмент оцінки спастичності — шкала B. Ashworth *(1964)* — ґрунтується на суб'єктивному критерії: силі опору м'язів при здійсненні пасивних рухів у відповідному суглобі[263]. Шкала, часто у модифікованому вигляді, використовується як у клініці[264], так і в умовах експерименту[265].

У літературі прослідковується прихильне ставлення до електронейроміографії (ЕНМГ), як більш об'єктивного засобу верифікації спастичності. Найчастіше досліджуваними ЕНМГ-феноменами при прямій стимуляції рухового нерва є М-відповідь та Н-рефлекс *(англ. — Hoffmann's reflex)*[266]. М-відповідь — електричний еквівалент збудження м'яза у відповідь на поодиноку імпульсну стимуляцію рухових α-волокон, реєструється із затримкою — часом, необхідним для ортодромного розповсюдження імпульсу та збудження м'яза[267]. Н-рефлекс виникає внаслідок імпульсного електричного подразнення пропріоцептивних Ia-волокон змішаного нерва, моносинаптичної передачі збудження на гомонімні мотонейрони і електричного збудження гомонімного м'яза *(R. M. Palmieri та співавт., 2004)*. Дуга Н-рефлексу, за винятком периферичної пропріоцептивної ланки, аналогічна міотатичному рефлексу *(R. M. Palmieri та співавт., 2004; C. Yates та співавт., 2011)*. При викликанні Н-рефлексу реєструють спершу М-хвилю, згодом — Н-хвилю. Затримка у часі від моменту подразнення пропріоцептивних волокон до реєстрації Н-хвилі більша, ніж у М-хвилі, співвідношення їх амплітуд *(англ. — H/M-ratio)* відображає стан ланок рефлекторної дуги: чим більше це співвідношення, тим більший ступінь збудливості сегментарного рухового апарату спинного мозку, що характерно для спастичності[268]. Важливо, що між рівнем спастичності, оціненим за шкалою Ashworth, та величиною співвідношення H/M, існує слабка додатна кореляція *(r = 0.51; S. C. Hahm та співавт., 2015)*. І все ж, слід пам'ятати про низьку точність ЕНМГ-методу верифікації спастичності, що зумовлено сумою суб'єктивних моментів: середня величина індивідуальних та часових варіацій показника H/M у клінічних та експериментальних умовах може сягати, відповідно, 21.3 % та 12.8 % *(K. D. Cliffer та співавт., 1998)*. Отже, на даний час спастичність, попри очевидну простоту клінічної ідентифікації, залишається розладом, важким для прецизійного дослідження *(S. Malhotra та співавт., 2009)*.

Для спастичного парезу характерні своєрідні зміни м'язового апарату *(J. M. D'Amico та співавт., 2014; J. W. Chopek та співавт., 2015)*: у розпал спастичного синдрому м'яз різниться від звичайного наявністю більшої кількості швидких волокон, швидкою втомлюваністю, площа його поперечного перерізу додатньо корелює зі ступенем спастичності; при тривалому перебігу спостерігається виснаження та дегенерація нервово-м'язового апарату, загибель окремих мотонейронів та розпад рухових одиниць *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010*[269]*)*.

Вище *(с. 35–36)* ми побіжно розглянули актуальні уявлення про механізми збудливості мотонейронів і навели схему їхньої низхідної іннервації, зокрема, з точки зору можливої участі тих чи інших проєкційних шляхів у формуванні спастичності. У наведеному далі матеріалі розглянуто уявлення про клітинно-молекулярні механізми спастичності. Яким чином усі ці патофізіологічні грані поєднані у одне ціле — залишається невідомим.

попередні уявлення

Підвищення збудливості у системі γ-петлі та дефіцит постстимуляційної депресії. У товщі м'яза міститься значна кількість складних пропріорецепторів — т. зв. м'язових веретен. Всередині кожного веретена наявні інтрафузальні[270] тонкі *(15–30 мкм)* м'язові волокна довжиною 4–7 мм, ядра яких згруповані по середині довжини[271], а теломерні частини містять актино-міозинові фібрили, отримують синапси від аксональних терміналей γ-мотонейронів[272] і фіксовані до капсули рецептора. Ядерна частина рецептора обплетена терміналями чутливих волокон Ia[273] та II[274]. Активація γ-мотонейронів обумовлює скорочення кінцевих ділянок інтрафузальних волокон, розтягнення серединних і активацію закінчень волокон Ia і II. Певна частина центральних відростків аферентів Ia формують збуджувальні синапси з мотонейронами, чим замикають петлю рефлекторного механізму підтримання тонусу м'язів — дуги елементарного рефлексу розтягу[275].

У цьому контексті спастичність розглядали як прояв розгальмування у системі «*γ-петлі*». Однак, у зв'язку з відсутністю кореляції між активністю γ-мотонейронів та рівнем спастичності *(оглянуто у: J. B. Nielsen та співавт., 2007),* гіпотеза вважається додатковою. Тим не менш, суттєве збільшення кількості глутаматергічних центральних терміналей Ia-пропріорецепторів навколо тіл спінальних мотонейронів характерне для синдрому спастичності протягом 1-го місяця після моделювання фокальної ішемії рухової кори миші *(T. Toda та співавт., 2016)*; у осіб з постінсультною геміплегією у стані спокою виявляють двобічне, залежне від активності пропріоцептивних волокон II-го типу, полегшення збуджувальних впливів на мотонейрони *m. quadriceps femoris (D. Burke та співавт., 2013)*; під час локомоції залежне від волокон II-го типу[276] полегшення збудження мотонейронів *m. vastus lateralis* на боці ураження більш виражене, аніж у здорових добровольців[277], однак ступінь полегшення не корелює з рівнем спастичності, оцінюваним за шкалою Ashworth *(Ibid.)*.

Дефіцит постактиваційної депресії. Явище постактиваційної депресії полягає у поступовому зменшенні амплітуди H-хвилі при багаторазовій активації H-рефлексу[278] або при високочастотній стимуляції Ia-аферентів шляхом вібрації сухожилка гомонімного м'яза *(оглянуто у J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. Вичерпний механізм явища невідомий, включає зниження вивільнення медіатора центральними терміналями Ia-волокон та, можливо, залежне від частоти стимуляції полегшення активації гальмівних спінальних інтернейронів *(P. Boulenguez та співавт., 2010)*. При спастичності за невідомих причин явище постактиваційної депресії втрачає звичний прояв, квантифікований вираз таких змін певною мірою корелює з рівнем спастичності, оціненим за шкалою Ashworth *(D. Burke та співавт., 2013)*. Зниження постактиваційної депресії виявляють також на моделі бічного аміотрофічного склерозу, як на досимптоматичній, так і на стадії маніфестації неврологічного дефіциту і спастичності *(A. Hedegaard та співавт., 2015)*.

Дефіцит пресинаптичного гальмування. Пресинаптичне гальмування передачі збудження аферентів Ia на мотонейрони є Ia-залежним, проявляється у вигляді послаблення H-рефлексу після тривалої вібрації ахіллового сухожилка, торкається як гомонімних, так і гетеронімних мотонейронів *(оглянуто у: J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. Джерелом гальмівних впливів є особлива група ГАМК-ергічних інтернейронів, що деполяризуються первинним аферентом[279]; дія ГАМК на пресинаптичні терміналі Ia-аферентів супроводжується швидким відкриттям каналів $ГАМК_A$, виходом іонів хлору у міжклітинний простір, слабкою деполяризацією терміналі, що переводить значну кількість натрієвих каналів у стан активності з наступною рефрактерністю *(Ibid.)*. Зменшення кількості чутливих до деполяризації натрієвих каналів призводить до зменшення деполяризації терміналі при надходженні до неї ПД, тобто до зменшення чи блокування вивільнення медіатора. Паралельний механізм — активація метаботропних рецепторів $ГАМК_B$, які через посередництво G-білка пригнічують калієві канали, чим посилюють і подовжують описаний вище ефект *(Ibid.)*. У випадку зміни хлорного трансмембранного градієнта, пов'язаної з пригніченням експресії K^+/Cl^--співпереносника KCC2 при ХСМТ *(P. Boulenguez та співавт., 2010)*, такий механізм може мати важливе значення.

Пригнічення дисинаптичного реципрокного Ia-залежного гальмування мотонейронів контралатеральних м'язів-антагоністів. Описують для синдрому спастичності на тлі розсіяного склерозу[280], ХСМТ, церебрального інсульту[281], спадкових форм спастичного парапарезу[282], однак його патофізіологічна роль за цих умов не з'ясована *(оглянуто у: J. B. Nielsen та співавт., 2007; D. Burke та співавт., 2013)*. При гомолатеральному центральному парезі механізм може реалізуватися на боці інтактної кінцівки *(D. Burke та співавт., 2013)*. Попри це, між ступенем пригнічення механізму і рівнем спастичності за шкалою Ashworth не існує кореляції *(J. B. Nielsen та співавт., 2007[283])*.

Пригнічення зворотного гальмування через клітини Реншоу. Зворотне гальмування мотонейронів реалізується через клітини Реншоу, які отримують збуджувальні моносинаптичні впливи від внутрішньосегментарних колатералей нейритів мотонейронів[284]. На тлі синдрому спастичності виявляють пригнічення механізму при спробі здійснення усвідомлених рухів денервованими кінцівками[285]. Однак можливе і підвищення активності зворотного гальмування на тлі синдрому спастичності[286]; у випадку спастичної форми бічного аміотрофічного склерозу зниження зворотного гальмування відзначали і в стані спокою *(оглянуто у: J. B. Nielsen та співавт., 2007),* тоді як при геміплегії на тлі перенесеного церебрального інсульту відзначали підвищення зворотного гальмування у стані спокою, що пояснюють вивільненням клітин Реншоу з-під низхідного гальмівного контролю *(оглянуто у: D. Burke та співавт., 2013)*. При цьому виявляють втрату нормальної модуляції активності механізму при спробі довільного скорочення паретичних м'язів або за позиційного напруження[287] *(Ibid.)*. Важливо, що розлади механізму зворотного гальмування при гомолатеральній патології, ймовірно, не контрлатералізуються *(Ibid.)*. Нарешті, на моделі бічного аміотрофічного склерозу виявили зниження кількості клітин Реншоу *(L. Mòdol та співавт., 2014)*.

Пригнічення аутогенного Ib-залежного гальмування. Гальмування мотонейронів виникає також і внаслідок активації волокон Ib, котрі несуть інформацію від іншого виду пропріорецепторів — сухожилкових органів Ґольджі, що активуються при скороченні м'яза *(Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996[288])*. Центральні

відростки відповідних псевдоуніполярних клітин спинномозкового вузла формують внутрішньосегментарні колатералі, які закінчуються синапсами на інтернейронах. Гальмівні інтернейрони віддають моносинаптичні контакти мотонейронам гомонімного м'яза, збуджувальні — мотонейронам м'язів-антагоністів *(Ibid.)*. Незважаючи на те, що такий вид гальмування легко визначається у здорових осіб[289], при постінсультній геміплегії на боці неврологічного дефіциту виявити його важко, часто замість гальмівного відзначають ефект полегшення[290], а також зниження Ib-залежного гальмування мотонейронів м'язів-антагоністів[291] *(оглянуто J. B. Nielsen та співавт., 2007)*. Реципрокне Ib-залежне полегшення гетеронімних мотонейронів у системі м'язів-антагоністів на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба спостерігають у пацієнтів з нижнім парезом спінального чи церебрального генезу *(D. Burke та співавт., 2013[292])*.

У нормі гетеронімні гальмівні впливи на мотонейрони можуть продукуватися екстероцептивною стимуляцією: наприклад, при штриховому подразненні медіального склепіння *(дуги)* стопи спостерігають гальмування мотонейронів литкового м'яза. Механізми цього гетеронімного гальмування не з'ясовані, його зниження виявлено при спастичних формах дитячого церебрального паралічу *(E. G. Condliffe та співавт., 2016)*.

Наведені дані свідчать, що для спастичності характерна трансформація функції пропріоспінальних систем, відповідальних за координацію активності мотонейронів спинного мозку. Цей висновок підкріплюється клінічними спостереженнями: приміром, при постінсультній спастичності виявляють розгальмування пропріоспінального апарату, що виливається у формування аномальних синергій різних груп м'язів паретичної кінцівки *(J.-O. Dyer та співавт., 2011)*. Під час реалізації довільної рухової активності в нормі спостерігають усі перелічені вище варіанти активності пропріоспінального апарату — зниження реципрокного гальмування, пресинаптичного гальмування Ia-аферентів, постактиваційної депресії мотонейронів *(J. B. Nielsen та співавт., 2007)*. Однак, на відміну від синдрому спастичності, такі зміни легко керовані. Усі перелічені зміни активності пропріоспінального апарату при спастичності суттєво доповнюють виявлені зміни збудливості мотонейронів, їхнє патофізіологічне значення може виявитися невповні оціненим.

глутамат

Зважаючи на збуджувальну природу більшості низхідних та сегментарних впливів на мотонейрони[293], припущення щодо ролі глутаматергічної системи у формуванні синдрому спастичності висловлювалися протягом тривалого часу, що стимулювало проведення відповідних досліджень *(L. Turski та співавт., 1992)*. Попри превалювання в сучасній теорії спастичності серотонін/норадренергічної гіпотези, роль глутаматергічних механізмів, особливо на ранніх етапах патогенезу спастичності при травмі спинного мозку, може виявитися вирішальною.

Мотонейрони експресують різні типи рецепторів глутамату; в області пластинки IX інтенсивність експресії субодиниць AMPA-рецепторів удвічі нижча, ніж у пластинці II; субодиниці каїнатних та NMDA-рецепторів *(NMDAR1 і NMDAR2A)* експресують мотонейрони поперекового *(каїнатні GluR5 та KA1[294])* та шийного *(каїнатні GluR5, GluR6, GluR7 та KA2)* відділу *(оглянуто у: J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Експресія має видову специфіку: мотонейрони зрілого щура експресують субодиниці AMPA- і NMDA-рецепторів зі схожою інтенсивністю, експресія субодиниць каїнатних рецепторів суттєво нижча; у кролів схожими значеннями характеризується експресія субодиниць AMPA і каїнатних рецепторів, експресія NMDA-рецепторів — менш інтенсивна *(Ibid.)*. Глутаматергічні аференти Ia, Ib, II і III передають на мотонейрони впливи через активацію AMPA-рецепторів; сегментарні інтернейрони — через NMDA- та AMPA-рецептори *(Ibid.)*. Мотонейрони експресують метаботропні рецептори глутамату групи I, їх активація супроводжується тривалими змінами проникності постсинаптичної мембрани, деполяризацією *(Ibid.)*.

У генеруванні плато-деполяризації мотонейронів може відігравати важливу роль NMDA-залежний компонент кальцієвого струму *(B. J. Schmidt та співавт., 1998)*, на тлі синдрому спастичності в мотонейронах, розташованих нижче рівня травми спинного мозку, спостерігають збільшення експресії субодиниць NMDA-рецепторів *(J. Wienecke та співавт., 2010)*, тоді як експресія субодиниць іонотропних каналів $Ca_v1.3$ і $Na_v1.6$ не змінюється. При цьому експресія білкових факторів, які беруть участь у регуляції внутрішньоклітинного транспорту субодиниць, та їх інтеграція в цитолему, а також кінетика і провідність $Ca_v1.3$ і $Na_v1.6$, суттєво змінена.

Мотонейрони інтактного спинного мозку ссавців експресують потенціалзалежні натрієві канали $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.6$ та $Na_v1.7$, найінтенсивніше — $Na_v1.1$ та $Na_v1.6$; уже через 15 діб *(і до 60-ї доби включно)* після спінальної травми[295] спостерігають підвищення протеолітичного розщеплення 250 кДа форми α-субодиниці $Na_v1.6$ до форми з молекулярною масою 120 кДа, яка у нормальних умовах становить міноритарну частку всіх молекул іонного каналу *(C. Brocard та співавт., 2016)*. У якості протеази виступає кальпаїн, його

активність визначається цитоплазматичною концентрацією Ca^{2+}, збільшення якої при спастичності обумовлюється провідністю PIC-каналів, що генерують плато-деполяризацію мотонейронів.

В експресії AMPA-рецепторів та формуванні їх властивостей важливе значення має механізм редагування пре-мРНК, зокрема деамінування аденіну до інозину, який формує міцні нековалентні зв'язки з цитозином *(а не з урацилом)*, отже, розцінюється молекулярним апаратом трансляції як гуанін. Цей варіант деамінування здійснюється деаміназою ADAR2[296] — членом суперсімейства деаміназ, каталітичний домен якої містить іон цинку та молекулу інозитол-гексакісфосфату[297]. Відомо понад 12 тис. сайтів деамінування аденіну, більшість з яких — у некодуючих ділянках геному *(C. Schmauss, 2005)*; загальне число A-I-модифікацій у еукаріотичному транскриптомі сягає сотень мільйонів *(S. N. Deffit та співавт., 2016)*, суттєво різниться поміж тканинами організму людини та у межах людської популяції *(M. A. Huntley та співавт., 2016)*. A-I-модифікування відіграє важливу роль в онтогенезі, функції та патології ЦНС, інших систем та органів[298], збільшуючи поліморфність кінцевих продуктів експресії того чи іншого гена. Активність ADAR залежить від посттрансляційних модифікацій та компартментизації, взаємодії з іншими регуляторними білками *(S. N. Deffit, H. A. Hundley, 2016)*, наявності кофакторів[299]; поліморфізму пре-мРНК, метилювання сайтів деамінування та доступності субстрату, закриття потенційних точок деамінування комплементарними малими РНК, редагування власної пре-мРНК *(C. Schmauss, 2005; A. Barbon та співавт., 2010)*. У функції спинного мозку провідна роль належить ADAR2, експресія *(A. F. Di Narzo та співавт., 2015)* та активність *(A. Barbon та співавт., 2010)* ферменту зменшується нижче рівня травми.

В експресії AMPA-каналів встановлена роль R/G- та Q/R-редагування. R/G-редагування — точкове деамінування аденозину пре-мРНК GluR2, GluR3 та GluR4 у ділянці, що кодує зовнішньоклітинну частину AMPA-рецептора, внаслідок чого кодон аргініну *(–R–, або –AGA–)* трансформується у кодон –IGA–, який ідентифікується системою трансляції як –CGA– *(гліцин, –G–)*. Редагування характерне для триплету 764-ї *(GluR2)*, 769-ї *(GluR3)* або 765-ї *(GluR4)* амінокислоти *(A. Barbon, S. Barlati, 2011)*. Q/R-редагування — деамінування аденозину у триплеті –CAG– *(–Q–, глутамін)* з утворенням інозину *(–CIG–)*, який ідентифікується системою трансляції як триплет аргініну *(–R–; –CGG–)*. Такий механізм реалізується стосовно 607-ї позиції первинної амінокислотної послідовності[300] пре-мРНК GluR2, внаслідок чого канали за участю редагованої GluR2 мають нижчу проникність до іонів кальцію. У випадку пригнічення чи повного виключення ADAR2-залежного редагування нейрони ЦНС експресують форму GluR2, що забезпечує значну проникність для іонів кальцію; практично усі нейрони зрілої ЦНС експресують Q-форму GluR2[301]. Q/R-редагування характерне також і для пре-мРНК каїнатних рецепторів GluK1[302] та GluK2[303] *(A. Barbon, S. Barlati, 2011). Редагування призводить до зміни кальцієвої проникності каналів, чутливості рецептора до поліамінів та деяких видів жирних кислот (Ibid.)*. Для першого трансмембранного домену каїнатного рецептора GluK2 характерні ще два варіанти аналогічного пре-мРНК-редагування: I/V[304] та Y/C[305]; призводить до певних змін електрофізіологічних властивостей рецепторів, клітинні, мережеві та поведінкові кореляти яких не з'ясовано *(Ibid.)*. Редагування торкається пре-мРНК кальцієвих каналів $Ca_V1.3$, калієвих каналів $K_V1.1$[306], α_3-субодиниці $ГАМК_A$[307] *(M. Behm, M. Ohman, 2016)*.

У вогнищі забиття спинного мозку та прилеглих ділянках протягом 1-го місяця після травми спостерігають суттєве зниження R/G-редагування пре-мРНК GluR2 у кодоні 764-ї амінокислоти обох сплайсингових ізоформ *(«Flip» і «Flop»)*. Зниження і часткове відновлення до 30-ї доби спостерігають стосовно R/G-редагування *«Flip»*-ізоформи GluR3 та GluR4 *(A. Barbon та співавт., 2010)*. Зниження редагування призводить до уповільнення ресенситизації GluR2-вмісних AMPA-рецепторів, відтак — до зниження величини глутаматзалежної дії на постсинаптичну мембрану, однак не впливає на кальцієву проникність, що, на думку авторів, обумовлює зменшення активності глутаматзалежної пластичності нейрональних мереж спинного мозку *(Ibid.)*. У досліджуваній зоні травмованого спинного мозку превалювала експресія *«Flip»*-ізоформ GluR2, GluR3 та GluR4, причому для *«Flip»*-ізоформи GluR2 характерне подовження фази десенситизації *(Ibid.)*.

Інші дані щодо стану глутаматергічної системи при спастичності — фрагментарні. Через 3 міс. після повного перетину спинного мозку щура на рівні T_9 експресія мРНК метаботропного рецептора mGluR1 у мотонейронах каудальніше рівня травми достовірно зменшена *(J. W. Chopek та співавт., 2015)*. Правобічний половинний перетин спинного мозку щура на шийному рівні призводить до 16-разового збільшення експресії мРНК NMDA-рецепторів мотонейронами діафрагмального нерва станом на 21-шу добу дослідження *(C. B. Mantilla та співавт., 2012)*. На моделі спінальної ішемії у щура з формуванням заднього спастичного парапарезу через 4 тиж. у тканині поперекового відділу спинного мозку виявили суттєве збільшення експресії GluR1, зменшення експресії GluR2 і GluR4, переважно за рахунок астроцитарної популяції; інтратекальне введення антагоністу AMPA-рецепторів NGX424[308] та антитіл проти GluR1 призводило до зменшення спастичності *(M. P. Hefferan та співавт., 2007)*. За аналогічних умов, після 14-добового курсу лікування баклофеном і формування фармакорезистетності, виявляли антиспастичний ефект NGX424

(M. Oshiro та співавт., 2010), ймовірно, пов'язаний з впливом на астроцитзалежні тканинні реакції; механізм трансформації активності нейрональних мереж спинного мозку за таких умов не з'ясовано *(J. Gómez-Soriano та співавт., 2010)*.

серотонін

Відомо, що у випадку спастичності мотонейрони набувають здатності генерувати плато-подібні деполяризаційні потенціали[309] незалежно від серотонін/норадренергічних супраспінальних впливів *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012),* найімовірніше, у відповідь на глутаматергічну стимуляцію сегментарними аферентами спинного мозку *(оглянуто J. M. D'Amico та співавт., 2014)*[310]. У людини прямі дані стосовно ролі мотонейронних плато-потенціалів у нормі та при спастичності за очевидних технічних причин відсутні[311], що зумовлює стримане відношення деяких авторів до такого механізму патогенезу спастичності *(A. D. Pandyan та співавт., 2005*[312]*)*. І все ж, це підштовхнуло багатьох авторів до пошуку патофізіологічного механізму спастичності саме у змінах серотонінергічного рецепторного апарату мотонейронів після ХСМТ *(оглянуто J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

Тіла серотонінергічних нейронів зосереджені у ядрах шва, у ростральній вентромедіальній частині ретикулярної формації стовбура, а також у дугоподібному ядрі *(nc. arcuatus)* ретикулярної формації довгастого мозку *(J.-F. Perrier та співавт., 2013; R. Nardone та співавт.; див. також с. 165)*. Кількість серотонінергічних нейронів ядер шва у людини — ~165 тис. *(J.-F. Perrier та співавт., 2013, з посиланням на: K. G. Baker та співавт., 1991),* загальна кількість серотонінергічних шовно-спинномозкових волокон у кішки не перевищує 20-ти тис., у щура — 10-ти тис. *(J.-F. Perrier та співавт., 2013, з посиланням на: B. L. Jacobs та співавт., 2002)*. Певна кількість серотонінергічних волокон на рівні спинного мозку коекспресує ряд інших медіаторів — ГАМК, речовину Р, енкефалін, тиротропін-рилізинг-гормон, галанін та інші пептиди *(оглянуто B. J. Schmidt та співавт., 2000)*. Серотонінпродукуючі ядра отримують моносинаптичні проєкції від нейронів центральної сірої речовини (ЦСР), парабрахіальних ядер, ядра ложа кінцевої смуги[313], центрального ядра мигдалеподібного комплексу, ядер гіпоталамуса, інших ділянок великого мозку, заднього рогу і проміжної частини сірої речовини спинного мозку *(R. Nardone та співавт., 2015)*.

Серотонінергічні волокна проходять у товщі спинного мозку у складі переднього та бічного канатика, їхня кількість більша у поперековому відділі порівняно з шийним *(R. Nardone та співавт., 2015)*. У людини серотонінергічні терміналі переважають у передньому розі поблизу мотонейронів та у товщі пластинки II заднього рогу; джерело серотонінергічних проєкцій на мотонейрони, в основному, нейрони *nc. raphe obscurus* та *nc. raphe pallidus*, волокна локалізовані у вентромедіалій частині білої речовини спинного мозку *(Ibid.)*. Кількість серотонінергічних волокон у передньому розі сегмента L_7 дорослої кішки становить *(одно-бічно)* ~55–110 млн; кількість синаптичних бутонів[314] на 1 серотонінергічну клітину лише у межах спинномозкових проєкцій складає ~4 тис, розрахункова кількість молекул серотоніну в кожному бутоні — ~3–6 млМ *(U. Arvidsson та співавт., 1990)*. На один мотонейрон поперекового відділу зрілої кішки припадає близько 1500 серотонінергічних синапсів[315], що перевищує кількість синапсів від аферентів Ia *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012)*. Мотонейрони м'язів дистальних відділів кінцівок отримують менше серотонінергічних входів *(F. E. Perrin та співавт., 2011)*.

Рецептори серотоніну експресуються на мембранах аксональних терміналей, тілах нейронів I, II, VIII та IX пластинок сірої речовини спинного мозку *(E. E. Benarroch, 2014)*. Відомо 7 сімейств серотонінових рецепторів *(5-HT$_1$–5-HT$_7$),* мотонейрони експресують 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{1D}$, 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_{2B}$, 5-HT$_{2C}$, 5-HT$_{5A}$ *(J.-F. Perrier та співавт., 2013)*. 5-HT$_1$, 5-HT$_4$, 5-HT$_5$, 5-HT$_6$, 5-HT$_7$ у активному стані конформують ГТФ/ГДФ-зв'язуючу α-субодиницю G-білка, що спричиняє заміну ГДФ на ГТФ і вивільнення субодиниці, яка активує аденілатциклазу: цАМФ модулює проникність іонних каналів, активує протеїнкіназу А та відповідний шлях сигнальної трансдукції. Активація 5-HT$_1$ завдяки залученню субодиниці $G_{i/o}$[316] призводить до пригнічення аденілатциклази та потенціалзалежних кальцієвих каналів, активації деяких калієвих каналів *(E. E. Benarroch, 2014)*. 5-HT$_2$ *(як і α$_1$-адренорецептори)* залучають субодиницю $G_{q/11}$, яка активує фосфоліпазу С, ініціюючи таким чином продукцію інозитол-3-фосфату *(I-3P)* та діацилгліцеролу *(diacylglycerol, DAG)*. I-3P взаємодіє зі специфічними рецепторами мембран внутрішньоклітинних депо іонів кальцію, що призводить до його вивільнення, активації кальцій-кальмодулінових протеїнкіназ; DAG разом з іонами кальцію бере участь у активації протеїнкінази С. У сумі змінюється проникність каналів, що забезпечують плато-деполяризацію мембрани мотонейрона *(Ibid.)*. Найбільш поширеними на поверхні мотонейрона, ймовірно, є рецептори 5-HT$_{2A}$ і 5-HT$_{2C}$[317]. Активований 5-HT$_{2C}$-рецептор колокалізується з субодиницею NMDA рецептора GluN2A, полегшує його активацію шляхом залежного від кінази Src фосфорилювання *(E. E. Benarroch, 2014)*.

У мотонейронах серотонін, окрім активації PIC, пригнічує слабкі калієві струми, посилює залежні від гіперполяризації катіонні струми, збільшує частоту ПД шляхом пригнічення післягіперполяризаційних кальцій-залежних калієвих струмів *(E. E. Benarroch, 2014)*. Активація 5-HT_2 на поверхні гальмівних інтернейронів Ia- та Ib-типу полегшує Ia-залежне реципрокне та Ia/Ib-залежне нереципрокне гальмування; активація G_i-асоційованих 5-HT_1 *(5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F})* на поверхні терміналей шкірних, м'язових та високопорогових больових аферентів, а також збуджувальних інтернейронів пригнічує сегментарну передачу збудження від сенсорних входів до мотонейронів, у тому числі під час спастичних судом *(J. M. D'Amico та співавт., 2014 з посиланням на K. C. Murray та співавт., 2011)*.

Тривала серотонінергічна стимуляція у деяких мотонейронів може викликати гіперполяризацію та пригнічення активності, що може бути пов'язано з впливом на 5-HT_{1A}-рецептори, розташовані на мембрані початкового сегмента аксона, що розглядають як один із центральних корелятів стану втоми рухової системи при тривалій активності її еферентної ланки *(J. F. Perrier та співавт., 2013)*.

Пре-мРНК 5-HT_{2C} зазнає альтернативного сплайсингу *(S. Stamm та співавт., 2017)*, а також редагування деаміназою ADAR2 і, можливо, інтерферон-γ-залежною деаміназою ADAR1, у п'яти сайтах *(A, B, C, D та E)* п'ятнадцятинуклеотидної послідовності, що відповідає другій внутрішньоклітинній петлі рецептора *(A. F. Di Narzo та співавт., 2015; M. Fukuda та співавт., 2015)*. Залежно від комбінацій сайтів деамінування можливе утворення до 32-х варіантів мРНК і 24-х варіантів амінокислотної послідовності *(Ibid.)* рецептора. Нередагований варіант володіє значною конституційною та лігандзалежною активністю *(L. Q. Ren та співавт., 2016)*, редагування призводить до залежної від кількості редагованих сайтів зміни третинної структури рецептора, зменшення афінності до серотоніну та здатності до взаємодії з G-білком[318].

У нормі експресія та активність ADAR2 у тканині спинного мозку значна, за спінальної травми — суттєво зменшується, у тому числі, ймовірно, і у мотонейронах *(A. Barbon та співавт., 2010; A. F. Di Narzo та співавт., 2015)*, причому як наслідок розвитку запального процесу *(A. F. Di Narzo та співавт., 2015)*. Можна припускати, що фосфоліпаза C, активність якої визначається в тому числі і трансдукцією через 5-HT_{2C}, ініціює продукцію кофактора ADAR2 — інозитолгексакісфосфату *(IP6)*. У випадку значного зменшення рівня серотоніну у тканині спинного мозку *(спінальна травма)* сигнальна трансдукція через редаговані 5-HT_{2C}-рецептори і продукція IP6 слабшає, формування активних форм ADAR2 суттєво знижується, що сприяє експресії мотонейронами конститутивно активних форм 5-HT_{2C}, зростанню активності фосфоліпази C. Попри активування фосфоліпази C *(також і NMDA-залежне)*, збільшення загальної деамінуючої активності не відбувається, ймовірно, через зменшення експресії ADAR2.

5-HT_{2C}-залежний механізм спастичності після спінальної травми розвивається повільно: зниження експресії ADAR2 реєструють на 8-му тижні після моделювання спінальної травми *(A. F. Di Narzo та співавт., 2015)*, збільшення експресії 5-HT_{2C} мотонейронами спостерігають не раніше 14-ї доби, причому достовірне — не раніше 45-ї доби *(L. Q. Ren та співавт., 2013)*, додатню кореляцію з прогредієнтним ростом больового показника спастичності відзначають протягом 2-го тижня та протягом 30–45-ї доби, від'ємну — протягом 1-го тижня та 14–27-ї доби *(Ibid.)*; виникнення плато-подібних потенціалів у класичних роботах досліджували через 8 тижнів після спінальної травми на момент добре розвиненої спастичності *(Y. Li, D. J. Bennet, 2003)*, в інших роботах — через 6–12 тижнів *(K. C. Murray та співавт., 2013)* і загалом описують у межах кількох тижнів після спінальної травми *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

У випадку повного перетину спинного мозку збільшення експресії 5-HT_{2C} на поверхні клітинної мембрани відбувається попри незмінність кількості мРНК *(L. Q. Ren та співавт., 2013)*, що може бути пояснено зменшенням інтерналізації 5-HT_{2C} *(K. C. Murray та співавт., 2010)*. При цьому найінтенсивніша експресія 5-HT_{2C} характерна для тканини переднього рогу та пластинок I і II, де їхня роль у формуванні посттравматичного больового синдрому не з'ясована. Загалом, на тлі спастичності при спінальній травмі частка конститутивно активних форм 5-HT_{2C} зростає від ~1 % до 4 %, із збільшенням чутливості до серотоніну у ~30 разів *(L. Q. Ren та співавт., 2013)*. За аналогічних експериментальних умов нижче рівня ураження спостерігають суттєве підвищення експресії 5-HT_{2A}-нейронами аналогічних ділянок сірої речовини спинного мозку *(X. Y. Kong та співавт., 2010)*. За іншими даними *(J. W. Chopek та співавт., 2015)*, через 3 міс. після аналогічного ураження спинного мозку щура у мотонейронах нижче рівня травми експресія мРНК рецепторів 5-HT_{1A} та 5-HT_{2C} знижена, 5-HT_{2A} — не змінена. Однобічний половинний перетин спинного мозку щура на шийному рівні призводить до восьмиразового збільшення експресії мРНК 5-HT_{2A} мотонейронами діафрагмального нерва станом на 14-ту добу *(C. B. Mantilla та співавт., 2012)*.

Отже, при спастичності вірогідна трансформація серотонінового рецепторного апарату мотонейронів у бік експресії конститутивно активних і водночас надмірно чутливих до ліганду рецепторів 5-HT_{2C} *(і, ймовірно, 5-HT_{2A})*, що обумовлює полегшення генерування плато-потенціалів у відповідь на триваючу сегментарну стимуляцію аферентами спинного мозку.

норадреналін

Низхідна норадренергічна система вивчена менш детально, найімовірнішими джерелами норадренергічних проєкцій на спінальні мотонейрони є стовбурові клітинні групи А5[319], А6[320], А7[321] *(E. Bruinstroop та співавт., 2012)*. Кількісні показники норадренергічних проєкцій співмірні серотонінергічним[322]. Катехоламінергічні клітини виявляють, окрім іншого, у інтактному спинному мозку зрілих щурів в основному на шийному[323] та крижовому[324] рівні *(P. Mouchet та співавт., 1986)*. Значна кількість норадренергічних терміналей не формує синапсів з дендритами мотонейронів, чинячи, ймовірно, паракринний вплив *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*.

Відомо 2 типи адренорецепторів *(α і β)*, у кожному з яких виділяють підтипи *(α_1, α_2; β_1, β_2, β_3)*; усі вони відносяться до рецепторів, спряжених з G-білком; сигнальна трансдукція включає інозитол-3-фосфатний каскад *(α_1)*, активацію *(β)* або пригнічення *(α_2)* аденілатциклази, протеїнкіназ та відповідних каскадів сигнальної трансдукції[325]. Мотонейрони ссавців експресують α_1-адренорецептори, у невеликій кількості — окремі види α_2-адренорецепторів *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Рецептори α_1, як і 5-HT_2, передають сигнали у внутрішньоклітинне середовище через залучення субодиниці $G_{q/11}$, яка активує фосфоліпазу С, ініціюючи таким чином каскад кальцій-кальмодулінових протеїнкіназ та протеїнкінази С. Як результат — змінюється проникність іонних каналів мотонейрона, активуються персистентні вхідні струми *(PIC)*, виникає плато-деполяризація.

Формування синдрому посттравматичної спастичності супроводжується підвищенням активності норадренергічної передачі на сегментарному рівні *(A. K. Cassam та співавт., 1999)*; амфетамін[326] на моделі повного перетину спинного мозку у крижовому відділі збільшує кальцієвий компонент PIC і активність рухових відповідей хвоста на екстероцептивну стимуляцію *(M. M. Rank та співавт., 2007)*; активація α_{1A}-адренорецепторів *(метоксамін або A61603)* полегшує розвиток кальцієвого компонента PIC і судом м'язів хвоста, зворотні агоністи[327] α_1-адренорецепторів *(празозин або WB4010)* нівелюють цей ефект; активація α_2-адренорецепторів *(клонідин або UK14303)* призводить до зменшення мотонейронних судоми-активуючих ЗПСП *(M. M. Rank та співавт., 2011)*. Конституційною активністю володіють також і α_{1D}-адренорецептори *(M. Perez-Aso та співавт., 2013)*.

Активація α_1-адренорецепторів на поверхні гальмівних інтернейронів Ia та Ib типу полегшує Ia-залежне реципрокне та Ia/Ib-залежне нереципрокне гальмування; активація α_2-адренорецепторів пригнічує передачу збудження від терміналей первинних аферентів I-го та II-го типу та деяких збуджувальних інтернейронів на мотонейрони, у тому числі на тлі синдрому спастичності *(J. C. Rekling та співавт., 2000; J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. Важливо також, що активність α_1-адренорецепторів нижче рівня травми спинного мозку, ймовірно, відіграє важливу роль у формуванні надмірної активності м'яза — спорожнювача сечового міхура *(m. detrusor vesicae)* у контексті синдрому нейрогенного сечового міхура при експериментальній ХСМТ *(M. Miyazato та співавт., 2013)*.

Одна з гіпотез появи норадреналіну у спинному мозку нижче рівня повного перетину — вростання по ходу судин симпатичних закінчень з оточуючих тканин. У зв'язку з цим важливо знати, що симпатична іннервація скелетних м'язів здійснюється пресинаптичними нейронами гіпоталамуса, ~LCS~, ядер шва, ретикулярних груп довгастого мозку GiA та GiV *(I. A. Kerman, 2008)*, котрі перемикаються на симпатичні рухові нейрони бічних рогів, а тому теоретично можуть обумовлювати іннервацію симпатичного апарату м'язів вище рівня травми і автономну реіннервацію м'язів, розташованих нижче.

дофамін

У ссавців джерелом більшості дофамінергічних проєкцій на мотонейрони спинного мозку є клітинна група А11 гіпоталамуса[328]; мотонейрони експресують D_1- та D_2- *(оглянуто J. C. Rekling та співавт., 2000)*, за іншими даними — D_2- та D_5-рецептори дофаміну *(H. Zhu та співавт., 2007)*, сигнальна трансдукція здійснюється за посередництва аденілатциклази. Дані щодо ролі дофаміну у формуванні активності спінальних мотонейронів фрагментарні, вказують на можливість потенціюючого та пригнічувального впливу, модулювання гальмівних ефектів клітин Реншоу через D_1- і D_2-рецептори *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. На моделі повного перетину спинного мозку щура у крижовому відділі *(спастичність м'язів хвоста)* системне введення попередника дофаміну L-DOPA призводить до 5-кратного збільшення активності спастичних м'язів хвоста *(L. Q. Ren та співавт., 2016)*.

Слід також зазначити, що дофамінергічні гіпоталамо-спинномозкові проєкції відіграють ключову роль у патогенезі так званого синдрому неспокійних ніг, яким страждає 2–10 % людської популяції[329]. Супутню роль у виникненні синдрому відіграють дефіцит заліза та продукції деяких ендогенних опіоїдів, надмірна активність глутамат- та серотонінергічної систем, тривала гіпоксія, наявність певних поліморфізмів деяких генів *(B. B. Koo та співавт., 2016)*. Для розладу характерна поява перед сном неприємних відчуттів у нижніх кін-

цівках, які супроводжуються непереборним бажанням гомонімної рухової активності, під час якої неприємні відчуття притуплюються. Дефіцит низхідних дофамінергічних впливів торкається ноцицептивного, соматосенсорного, екстероцептивного апарату та мотонейронів спинного мозку, прямо *(L. Q. Ren та співавт., 2016)* або опосередковано через зниження дофамінзалежної активності різних видів ГАМК-ергічних спінальних інтернейронів *(S. Akpinar та співавт., 2007; L.-Q. Ren та співавт., 2016)*. Можливо, ця патофізіологічна ситуація є проявом спряження супраспінальних антиноцицептивних та антитонічних впливів на спинний мозок, на противагу сегментарній інверсивності ноцицептивної та тонус-продукуючої систем.

серотонін, дофамін та норадреналін нижче рівня перетину?

Розглянуті вище три медіаторні системи, на відміну від глутаматергічної та ГАМК/гліцинергічної, характеризуються супраспінальним розташуванням відповідних проєктивних нейронів. На даний час однозначна відповідь на питання щодо продукції вказаних медіаторів на рівні спинного мозку відсутня. Попри те, що рівні такої продукції теоретично можуть бути виключно мінімальними, в умовах високої афінності до ліганда конституційно активних рецепторів[330] продукція навіть невеликої кількості медіатора у тканині спинного мозку нижче рівня травми могла б суттєво впливати на формування спастичності, особливо при клінічно повних варіантах ХСМТ *(AIS A)*.

Попередник серотоніну, амінокислота триптофан *(як і валін, лейцин та ізолейцин)* потрапляє крізь гематоенцефалічний бар'єр завдяки спеціальному переноснику[331], поглинається нейронами ядер шва невідомим механізмом, гідроксилюється триптофангідроксилазою-2 до 5-гідрокси-L-триптофану, який, у свою чергу, декарбоксилюється декарбоксилазою L-амінокислот AADC[332] до 5-гідрокситриптаміну, тобто до серотоніну. Утилізація серотоніну відбувається шляхом окислення моноаміноксидазою до 5-гідроксиіндолоцтової кислоти *(J. F. Perrier та співавт., 2013)*.

Навколо спроможності клітин спинного мозку забезпечити повний ланцюг синтезу серотоніну з триптофану точиться дискусія між двома неодноразово цитованими нами дослідницькими групами, лідерами дослідження молекулярних механізмів спастичності після травми спинного мозку — шведською *(J. Wienecke та співавт., 2014)* та канадійською *(Y. Li та співавт., 2014 b)*. Перша група притримується погляду про можливість продукції серотоніну у денервованій частці спинного мозку і його суттєвого впливу на активність нередагованих форм 5-HT_2 рецепторів, друга — про виключну роль конституційної, незалежної від наявності серотоніну активності нередагованих форм 5-HT_2-рецепторів у формуванні специфічного варіанта збудливості мотонейронів під час розвитку синдрому спастичності.

Припущення щодо можливості продукції серотоніну у тканині спинного мозку нижче рівня його повного перетину, як видно з матеріалу зазначених вище публікацій, мають історичну тяглість[333]; за узагальненими даними[334], рівень серотоніну у тканині спинного мозку нижче повного перетину може сягати 15 % від нормального.

У інтактному спинному мозку та каудальніше зони його повного перетину відзначають присутність AADC-позитивних клітин, ймовірно, нейроцитарного та гліального фенотипу з широким ареалом локалізації *(J. Wienecke та співавт., 2014; L. Q. Ren та співавт., 2016)*. Значна кількість даних вказує на існування поодиноких сертонінпозитивних клітин нейронального фенотипу в інтактному і травмованому спинному мозку експериментальних тварин різних видів та рівня організації *(оглянуто B. J. Schmidt, L. M. Jordan, 2000)*. Стосовно експресії триптофангідроксилази нижче рівня перетину поодинокі дані *(B. V. Clineschmidt та співавт., 1971)* свідчать про її зниження *(але не зникнення)*.

У розумінні Y. Li та співавторів *(2014 b)*, AADC у спинному мозку міститься у моноамінергічних волокнах — можливо, терміналях нейронів серотонінергічного фенотипу, а також у так званих D1-клітинах, розташовах навколо[335] судин та центрального каналу. Останні є членами популяції AADC-позитивних клітин мозку[336], розповсюджені вздовж усієї нервової трубки, не експресують ні тирозин-, ані триптофангідроксилазу, тобто не здатні відтворити увесь ланцюг синтезу серотоніну чи дофаміну *(Ibid.)*. AADC-позитивні ендотеліоцити та перицити мозку синтезують моноаміни з їхніх попередників, що циркулюють у крові; синтезовані молекули активних моноамінів тут-таки утилізуються моноаміноксидазою. Оскільки за фізіологічних умов концентрація попередників активних моноамінів *(приміром, 5-гідрокситриптофану)* у тканині мозку у понад 100 разів перевищує їхню концентрацію у крові, вважають, що функція AADC-позитивних клітин судинного русла мозку полягає в утилізації моноамінів, а не у їх продукції *(Ibid.)*. Нижче рівня повного перетину спинного мозку AADC у функціонально активному вигляді експресується ендотеліоцитами, перицитами, деякими нейронами, що часто віддають відростки до окремих капілярів[337], однак не D-клітинами *(Ibid.)*. Серотонін, що продукується у периферичних органах, потрапляє у кров і одразу ж поглинається тромбоцитами, залишаючись у сироватці у дуже низькій концентрації, його проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр

утруднене. Натомість 5-гідрокситриптофан легко проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, однак у сироватці крові в нормальних умовах практично відсутній *(Ibid.)*. Цитовані вище дані щодо можливості продукції серотоніну у тканині спинного мозку нижче рівня його повного перетину при такому підході трактуються як приклад хибної перехресної реактивності антитіл *(з триптаміном)* під час імуногістохімічного дослідження, наслідок появи нижче рівня ураження волокон, асоційованих з апаратом вегетативної іннервації судин спинного мозку, недостатньою преперфузією судинного русла фіксатором і потраплянням у зразки тканин значної кількості крові з серотонінвмісними тромбоцитами *(Ibid.)*.

Дослідження шведської групи *(J. Wienecke та співавт., 2014)* виявило динаміку та просторовий розподіл AADC-позитивних клітин в аналогічних експериментальних умовах. У інтактних і травмованих тварин описали три зони розташування AADC-позитивних клітин *(більшість з яких — нейрони)*: навколо центрального каналу, у проміжній зоні сірої речовини та у задньому розі[338], у тому числі — у поверхневій пластинці. На тлі системного введення попередника серотоніну — 5-гідрокситриптофану — серотонінергічні волокна виявляли і у безпосередній близькості до тіл мотонейронів. Автори не наводять жодних даних щодо можливого васкулатурного фенотипу AADC-позитивних клітин і доводять продукцію серотоніну у спинному мозку нижче рівня травми функціонально: *in vitro* на вилученій та препарованій не менш ніж через 2 тижні після перетину каудальній ділянці спинного мозку на тлі додавання у середовище культуральної проточної камери лише блокатора активності AADC бензеразиду гідрохлориду, тобто без додавання попередника серотоніну *(5-гідрокситриптофану),* спостерігали зникнення відтермінованих рефлексів — електрофізіологічних корелятів активності передніх корінців S_4 та Ca_1 у відповідь на специфічну електричну стимуляцію заднього корінця Ca_1. Аналогічний ефект бензеразиду спостерігали і на тлі додавання у середовище проточної камери 5-гідрокситриптофану. Можливим джерелом 5-гідрокситриптофану автори бачать ліквор, зазначаючи, однак, що концентрація цієї речовини у ньому дуже низька *(~0.012 мкМ)*. Автори визнають, що системне введення інгібітору моноамінооксидази *(і, таким чином, припинення утилізації синтезованого серотоніну)* без системного додавання 5-гідрокситриптофану не покращує імуногістохімічну ідентифікацію серотонін/AADC-позитивних клітин, пояснюючи це недостатньою чутливістю сучасного імуногістохімічного методу, не сумніваючись у можливості ендогенної продукції серотоніну спинного мозку без додаткового введення у кров чи ліквор 5-гідрокситриптофану *(J. Wienecke та співавт., 2014)*. При цьому, на думку авторів *(Ibid.),* у нормі експресія *(чи активність?)* AADC у тканині спинного мозку пригнічується низхідними серотонінергічними впливами, опосередкованими через 5-HT_{1B} і, можливо, через 5-HT_{1A}, тоді як при спінальній травмі таке пригнічення нівелюється.

Цікаво, що перицити спинного мозку через 1 міс. після ХСМТ активно експресують AADC *(Y. Li та співавт., 2017),* котра, на думку авторів, обумовлює синтез проміжних амінів *(trace amines),* наприклад, триптаміну — фактора, котрий розглядається кандидатом у агоністи 5-HT_1 перицитів і зумовлює перицитзалежну капіляроконстрикцію нижче рівня травми *(Ibid.)*. У такому випадку виникає питання щодо можливості синтезу перицитами інших амінів, серотоніну і норадреналіну, а також ролі проміжних амінів у активації серотонінових рецепторів денервованих мотонейронів.

У зв'язку з цим усім зазначимо, що на тлі перетину половини поперечника спинного мозку зрілого щура на рівні T_{11}–T_{12} спостерігають драматичне зменшення густини серотонінергічних волокон іпсилатерально нижче рівня травми, більш виражене на 60-ту добу порівняно з 5-ю; кількість AADC-клітин зростає після травми виразніше на боці перетину, причому частка серотонінпозитивних *(за умови системного введення 5-гідрокситриптофану)* серед них станом на 5-ту добу з обох сторін практично у 2.5 раза вища, ніж на 60-ту добу *(B. Azam та співавт., 2015)*.

Ймовірність інтраспінального синтезу норадреналіну нижче повного перетину спинного мозку обговорюється давно *(оглянуто A. K. Cassam та співавт., 1997)*. Нижче зони повного перетину спинного мозку на рівні T_4 у тканині бічного рогу до 14-ї доби включно спостерігають збільшення кількості клітин, що експресують дофамін-β-гідроксилазу *(ймовірно, інтернейронів),* що є результатом або підвищення експресії ферменту вже існуючими катехоламінергічними нейронами, або ж зміни медіаторного фенотипу нейронів *(Ibid.)*. Пізніші дослідження *(A. Takeoka та співавт., 2010)* засвідчили, що джерелом норадренергічних волокон в інтактному спинному мозку та у каудальній його частині після повного перетину і трансплантації нюхових огортаючих гліоцитів є волокна, розташовані вздовж великих судин, що потрапляють у тканину мозку у складі передніх та задніх корінців. Уже цитована вище канадійська група *(Y. Li та співавт., 2014 b)* ставить під сумнів результати цих досліджень, вважаючи реалістичним механізм проникнення норадре*наліну з крові* у тканину травмованого спинного мозку крізь неповноцінний гематоенцефалічний бар'єр. Шведська група *(L. Q. Ren та співавт., 2016)* наполягає на протилежному, вказуючи, що навіть протягом 7–9-ї доби після повного перетину спинного мозку ссавців нижче рівня травми визначають норадреналін на рівні ~5 % від значення інтактних тварин.

Ланцюг біосинтезу дофаміну включає гідроксилювання L-тирозину *(похідне фенілаланіну)* за допомогою тирозингідроксилази з утворенням L-ДОФА *(дигідроксифенілаланін)*, який за допомогою AADC перетворюється у дофамін *(L. Q. Ren та співавт., 2016)*. Після повного перетину спинного мозку ссавців зникають усі низхідні дофамінергічні впливи на мотонейрони, розташовані нижче зони травми, однак, як і у випадку серотоніну та норадреналіну, продукція дофаміну у цій ділянці може зберігатися, за деякими даними, на рівні 30 % від нормального *(оглянуто L. Q. Ren та співавт., 2016)*. Каудальніше зони перетину спинного мозку щура без системного введення L-ДОФА серед AADC-позитивних клітин дофамінпозитивні відсутні, на тлі додавання L-ДОФА частка дофамін/AADC-позитивних сягає 94 % *(серед AADC-позитивних; Ibid.)*, при цьому спостерігають п'ятиразове збільшення спастичної активності паретичних м'язів. Однак виключення активності AADC на тлі системного введення L-ДОФА не супроводжується повним пригніченням експресії дофаміну AADC-позитивними клітинами, що вказує на можливість існування альтернативного шляху синтезу дофаміну у них *(Ibid.)*.

Отже питання щодо можливості синтезу серотоніну, норадреналіну чи дофаміну у спинному мозку нижче рівня травми, незважаючи на ключове патофізіологічне значення, залишається відкритим.

ГАМК

Близько 85–95 % усіх синапсів на поверхні спінальних мотонейронів щура та кішки глутамат-, ГАМК- та гліцинергічні *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Виходячи з даних про глутаматергічну природу основних низхідних супраспінальних шляхів, джерелом ГАМК/гліцинергічних синапсів слід вважати спінальні інтернейрони та пропріоспінальні нейрони. Для соми та проксимальної частини дендритів співвідношення між числом гліцин/ГАМК-ергічних та глутаматергічних синапсів складає *(3.5–4) : 1*, для соми та дистальної частини дендритів — 1.5 : 1 *(Ibid.)*. ГАМК-ергічні закінчення широко представлені у товщі сірої речовини спинного мозку ссавців, причому виразніше — в ділянці задніх рогів; у передніх рогах вони присутні навколо проксимальних ділянок дендритів та тіл мотонейронів *(Ibid.)*. Численні гальмівні терміналі коекспресують гліцин та ГАМК, частка ГАМК-, гліцин- та ГАМК/гліцинергічних синапсів на поверхні спінальних мотонейронів, відповідно — 15 %, 41 % та 44 % *(Ibid.)*.

Як відомо, існує 3 підкласи ГАМК-рецепторів[339]. $ГАМК_A$ — гетеропентамерні лігандзалежні Cl^-/HCO_3^- канали, модулюються протеїнкіназами A і C, субодиниці кодуються щонайменше 15-ма генами *($\alpha_{1–6}$; $\beta_{1–4}$; $\gamma_{1–4}$; δ)*. $ГАМК_C$ — гетеропентамерні лігандзалежні Cl^-/HCO_3^- канали *(субодиниці ρ 1–3)*, не чутливі до бікукуліну та бенздіазепінів. $ГАМК_B$ — метаботропні, гетеродимери, *(субодиниці R1 та R2)*, спряжені з G-білком, активують аденілатциклазу, незалежно збільшують проникність мембрани для іонів K^+, зменшують — для іонів Ca^{2+}; найбільш відомий клінічний агоніст — баклофен. Експресія ГАМК-рецепторів інтенсивніша на поверхні мотонейронів шийного та поперекового відділів спинного мозку; характерними поєднаннями субодиниць $ГАМК_A$ спінальних мотонейронів є $\alpha_2\gamma_2$ і $\alpha_2\beta_3\gamma_2$. Експресія $ГАМК_B$ у передніх рогах характерна для пресинаптичних терміналей, дендритів і соми мотонейронів *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Рецептори гліцину — лігандзалежні Cl^--селективні гетеропентамери *(субодиниці $\alpha_{1–4}$, субодиниця β)*; у більшості спінальних мотонейронів мРНК субодиниці α_1 і α_2 локалізовані на сомі та дендритах, субодиниці β — лише на поверхні соми *(Ibid.)*.

Загальновідомо, що активація $ГАМК_A$ і гліцинових рецепторів супроводжується імпортом іонів Cl^-, гіперполяризацією мембрани і зниженням збудливості мотонейрона, що стає можливим завдяки існуванню градієнта іонів Cl^-, створюваного передусім калієво-хлорним співпереносником KCC2[340]. Крім того, на тлі слабкого чи інверсованого трансмембранного градієнта[341] Cl^- при відкритті ГАМК/гліцинових рецепторів можлива не гіперполяризація, а експорт Cl^- з клітини та помірна деполяризація[342], достатня для відчинення частини потенціалзалежних натрієвих каналів з наступним переведенням їх у стан рефрактерності. За таких умов звична при поширенні ПД деполяризація мембрани викликатиме відкриття лише частини активних на цей момент натрієвих каналів, недостатньої для відтворення ПД, що означатиме блокування його проведення. Такий ГАМК/гліцинзалежний механізм деполяризаційного гальмування реалізується на рівні пресинаптичних терміналей спеціальними синапсами, його значущість встановлена для регуляції передачі збудження на мотонейрони спінальних аферентів Ia, Ib та II *(див. вище)*[343].

При синдромі посттравматичної спастичності експресія елементів апарату $ГАМК_A$-залежної трансдукції знижена *(J. Wienecke та співавт., 2010)*. При травмі спинного мозку, на тлі спастичності виявляють зниження експресії та активності KCC2 *(P. Boulenguez та співавт., 2010)*, що, можливо, має регіонарний характер *(J. W. Chopek та співавт., 2015)*. $5\text{-}HT_2A$, активуючи протеїнкіназу C, збільшує експресію KCC2 і відновлює гіперполяризуючу здатність ГАМК/гліцину *(R. Bos та співавт., 2013)*; дія $5\text{-}HT_2B$ і $5\text{-}HT_2C$ протилежна *(F. Gackière та співавт., 2014)*, що певною мірою пояснює зміни експресії переносника при спастичності. Експресія NKCC1 нижче рівня травми зростає уже протягом першого тижня після моделювання повного пе-

ретину спинного мозку і утримується не менше місяця *(M.-P. Cote та співавт., 2014),* наслідки для збудливості нейронів аналогічні зменшенню активності KCC2.

Активація $ГАМК_B$-мотонейронів баклофеном у концентрації, що викликає пригнічення активності збуджувальних і гальмівних синапсів, не супроводжується змінами іонної проникності, мембранного потенціалу і збудливості мотонейронів спинного мозку, у вищій концентрації — зумовлює гіперполяризацію, зниження вхідного струму і збудливості *(J. C. Rekling та співавт., 2000).* Ефект баклофену стосовно мотонейронів спинного мозку визначається також пресинаптичним гальмуванням глутаматергічних аферентів Ia і Ib, волокон вентролатерального і вентромедіального пучків, ретикулярно-спинномозкового і присінково-спинномозкового шляхів, ГАМК-ергічних терміналей *(J. C. Rekling та співавт., 2000)*. Ефективність баклофену у лікуванні спастичності на даний час не викликає сумніву.

пластичність і спастичність

Пластичність, зважаючи на існуючі на даний час фрагментарні дані, є одним з важливих механізмів патологічної трансформації спінальних мереж під час формування ускладнень спінальної травми — хронічного больового синдрому, спастичності та синдрому вегетативної дисфункції[344].

Пластичність нейрональної мережі, і в ширшому розумінні — тканини мозку в цілому, є універсальним механізмом репаративної перебудови мозку у відповідь на ушкоджуючий чинник[345], а також одним із ключових засобів нормальної функції мозку[346], її онтогенетичного налаштування[347]. Її механізми, стосовно нейрональної мережі, включають зміни на синаптичному рівні[348], на рівні аксональних[349] та дендритних стовбурів[350], онтогенетичну загибель[351] та виникнення нових[352] нейронів, зміну їх медіаторного фенотипу[353] тощо.

Перебудова архітектури дуг спінальних рефлексів, які можуть мати відношення до формування чи розгортання спастичності[354], ймовірно, здійснюється механізмами мережевої пластичності. Більш того, зміни медіаторної специфіки впливів, їхньої інтенсивності, рецепторного спектра постсинаптичних поверхонь мотонейронів — усі ці процеси, ключові для формування спастичності[355], можна з упевненістю вважати такими, що ініціюють пластичні зміни хоча б на синаптичному рівні. Нарешті, формування синхронного та синтопічного спастичності хронічного больового синдрому супроводжується пластичними перебудовами спінальних та супраспінальних мереж в контексті сенситизації[356]. Отже, роль післятравматичної пластичності нейрональних мереж у патогенезі спастичності[357], на наш погляд, значна; ряд експериментальних даних підтверджує це припущення.

Так, появу гіперрефлексії при спінальній травмі пов'язують зі змінами топології сегментарної нейрональної мережі, зв'язків між аферентами спинного мозку та інтернейронами нижче рівня ушкодження *(N. R. Krenz, L. C. Weaver, 1998).* За іншими даними *(P. Kitzman, 2005),* до кінця 2-го тижня після перетину спинного мозку щура на рівні S_2, каудальніше відбувається подовження дендритів, збільшення їх кількості. В період між 2-м та 12-м тижнями на тлі формування спастичності м'язів хвоста, відзначали гомонімне зменшення загальної кількості дендритів. Водночас для α-мотонейронів каудальніше зони забиття спинного мозку щура *(L_2)* через 6 тижнів після травми на тлі зростання H/M-індексу та зникнення стимулзалежної депресії H-відповіді спостерігали Rac1-опосередковане збільшення густини дендритних шипиків, зміни їх морфології та розподілу, що свідчить про зміни топології нейрональної мережі під час формування синдрому спастичності *(S. P. Bandaru та співавт., 2015).* Для спастичності також характерне порушення щілинних контактів між клітинами спинного мозку, пов'язане зі зниженням експресії коннексину 36 *(C. Yates та співавт., 2011).*

Протягом першого місяця після травми каудальніше ураження спостерігають активну реіннервацію мотонейронів прямими глутаматергічними спінальними аферентами *(J. F. Ditunno та співавт., 2004; A. M. Tan та співавт., 2012).* Між реіннервацією мотонейронів волокнами кірково-спинномозкового шляху та сегментарними пропріоцептивними аферентами, ймовірно, існує конкуренція: спраутинг та швидке формування синапсів останніх призводить до репеленції кірково-спинномозкових терміналей навіть поза контекстом їх регенераційного росту *(Y.-Q. Jiang та співавт., 2016).* У цьому контексті зазначимо, що специфічна активність мотонейронів на тлі синдрому спастичності може обумовлюватись також і збіднінням спектра аферентних входів: якщо кількість збуджувальних синапсів з мотонейронами поповнюється шляхом збільшення числа термінальних галужень обмеженої групи волокон, їхня активність буде супроводжуватися генеруванням значної кількості синфазних ЗПСП, що полегшує їх сумацію і сприяє генеруванню плато-деполяризації.

Загалом, пластичність за умов спінальної травми через блокування регенерації магістральних волокон вироджується у механізми формування синдрому спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому автономної дизрефлексії[358].

З іншого боку, механізми спастичності мають суттєве позитивне значення у відновленні чутливості мотонейронів до вцілілих чи регенеруючих супраспінальних впливів. Так, на моделі половинного перетину спинного мозку зрілого щура аутогенне відновлення локомоторної активності до рівня 9 балів BBB *(з 21-го*

можливого) здійснюється значною мірою шляхом реіннервації мереж спинного мозку серотонінергічними 5-HT_2C-опосередкованими проєкціями, їх негація супроводжується реверсом функції до рівня ~3-х балів BBB *(K. C. Murray та співавт., 2010)*. Деякі автори вважають можливим використання спінальної пластичності нижче рівня травми[359] у вигідному для реабілітації контексті[360]. Спастичніть може відігравати і позитивну роль у контексті забезпечення ходи та постуральних реакцій спінальних хворих *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. При цьому об'єм навчання мимовільним руховим навикам на рівні денервованого внаслідок ХСМТ сегмента спинного мозку лімітований *(V. R. Edgerton та співавт., 2008)*. Отже, роль серотонінергічної системи та феномену спастичності у відновленні функції травмованого спинного мозку амбівалентна, особливо в умовах неповного ураження сукупності низхідних волокон — найчастішого клінічного варіанта ХСМТ. Механізми пластичності при спінальній травмі з молекулярно-генетичної точки зору нагадують онтогенетичні процеси синаптогенезу та ремоделювання синапсів, аксоно- та дендритогенезу, формування енграм пам'яті[361], оркеструються значним числом регуляторами транскрипції, редагування та сплайсингу пре-мРНК, трансляції, регуляторами активності білків, широким спектром факторів міжклітинної взаємодії[362]. До низхідних шляхів, роль яких у відновленні функції травмованого спинного мозку на даний час найбільш активно вивчається, можна віднести кірково-спинномозковий, червоноядерно-спинномозковий та ретикулярно-спинномозковий[363]. Водночас, існують специфічні ланки патогенезу спастичності, не пов'язані з онтогенетичною пластичністю нейрональних мереж. Окрім розглянутих вище серотонін/норадреналінзалежних механізмів, до таких можна віднести зміни експресії регуляторів ангіогенезу у тканині спинного мозку *(H. K. Skalnikova та співавт., 2013)*.

спастичність, біль і вегетативні розлади

Хронічний больовий синдром, синдром вегетативної дисфункції[364] та синдром спастичності мабуть співприсутні у значної частки спінальних хворих; безпосередньою причиною кожного з них є, відповідно, надмірна збудливість ноцицепторів і проєктивних нейронів заднього рогу, мотонейронів та *(у багатьох випадках)* еферентнихнейронів вегетативної нервової системи[365]. Паралелізм цих трьох ускладнень ХСМТ має чітке епідеміологічне вираження. Синдром спастичності характерний для 45–78 % спінальних хворих[366], хронічний больовий синдром виявляють у 60–80 % спінальних хворих щонайменше протягом першого року після ХСМТ *(M. D. Christensen, C. Hulsebosch, 1997; N. B. Finnerup та співавт., 2014)*, за іншими даними *(M. D. Christensen, C. Hulsebosch, 1997)* — у 64 % спінальних хворих[367], з них легкий та середнього ступеня — у 62 %, тяжкий — у 38 %; при ХСМТ, отриманій у віці до 18 років, у 21 % пацієнтів виявляють депресивний розлад *(A. M. January та співавт., 2014)*, що важливо з огляду на провідну роль хронічного больового синдрому у його формуванні *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[368])*. Дані щодо поширеності різноманітних проявів автономної дизрефлексії серед спінальних хворих варіюють, загалом розлади вегетативної сфери виявляють у 43.5 % хворих категорії AIS A, у 40 % хворих категорії AIS B, у 25.2 % хворих категорії AIS C, у 10 % хворих категорії AIS D *(K. Furusawa та співавт., 2011)*.

І спинномозково-таламічні нейрони больового шляху, і мотонейрони володіють механізмами відносно тривалих *(хоч і у різному часовому діапазоні)* змін збудливості, у першому випадку — сенситизації, у другому — плато-деполяризації, що необхідно, відповідно, для контекстуального запам'ятовування больового відчуття і нетривалого, чітко окресленого у часі, однак значно підсиленого збуджувального електрофізіологічного впливу на м'яз. В реальних умовах, за наявності суттєвої больової стимуляції, спинномозково-таламічні нейрони здатні тривалий час генерувати пачки ПД — *«спінальний код»* больової інформації *(P. Szucs та співавт., 2010)*. Це наштовхує на припущення щодо ролі цих нейронів у трансформації збудливості мотонейронів.

Проекційні спинномозково-таламічні[369] нейрони пластинок I–II, а також, можливо, первинні немієлінізовані ноцицептивні аференти віддають синапси нейронам пластинок III–V *(J. M. Bráz, A. I. Basbaum, 2009; G. Kato та співавт., 2013)* — учасникам спінального генератора рухових патернів, зв'язки яких *(моно- чи полісинаптичні)* з популяцією мотонейронів не викликають сумніву *(E. Jankowska та співавт., 2012; B. A. Bannatyne та співавт., 2006)*. Окрім цього, серед нейронів пластинок III–VI присутні проєкційні, які беруть участь у передачі ноцицептивної інформації у супраспінальні структури, отримуючи її через власні дендрити, поширені дорзально до пластинки I *(K. M. Al-Khater та співавт., 2008)*. Важливо, що лише ~5 % нейронів пластинки I є проєкційними, аксони інших синапсують інтраспінально *(Ibid.)*. Збудливість інтернейронів III–VI пластинок у відповідь на стимуляцію первинних аферентів зростає на тлі стимуляції серотоніном, збільшення експресії 5-HT_2C характерне для синдрому спастичності при спінальній травмі, поява електричних відповідей з тривалою затримкою у передньому розі при стимуляції аферентів спинного мозку свідчить про налагодження полісинаптичних входів на мотонейрони за участю інтернейронів вказаних пластинок *(L. Q. Ren та співавт., 2013)*. Отже, участь інтернейронів глибоких пластинок заднього рогу у патогенезі спас-

тичності доволі ймовірна *(Ibid.)*. Цікаво, що патогенез більшості фокальних дистоній включає зміни сенсорної ланки *(оглянуто A. Conte та співавт., 2019)*, активація ноцицептивного входу на спинний мозок *(J. W. Grau та співавт., 2017)*, у тому числі шляхом розтягу паретичних м'язів нижньої кінцівки після ХСМТ погіршує відновлення рухової функції у тварин, тобто *«розтягувальні»* прийоми фізичної реабілітації можуть виявитися шкідливими з огляду на відновлення рухової сфери пацієнтів *(A. V. Keller та співавт., 2019)*.

Аксони проєкційних нейронів пластинок I–II можуть віддавати, крім широких дорзальних та бічних, ще й вентральні відгалуження *(P. Szucs та співавт., 2010)*, локалізація терміналей яких та фенотип постсинаптичних клітин на даний час залишаються нез'ясованими. У пластинці I новонароджених щурят виявлені особливі дрібні глутаматергічні пейсмейкерні нейрони, які віддають збуджувальні синапси премоторним інтернейронам розгиначів та згиначів, не виключена можливість моносинаптичних зв'язків цієї популяції з мотонейронами, тривалість постнатального існування таких клітин у спинному мозку невідома *(J. Li та співавт., 2015)*. При цьому слід пам'ятати, що після спінальної травми, як і при інших варіантах ураження ЦНС, можливі зміни фенотипу нейронів[370] та інші пластичні реакції, що збільшує ймовірність появи такого роду нервових клітин у зрілому травмованому спинному мозку.

Деякі дослідники прямо вказують на наявність обопільних зв'язків між спастичністю та болем при ХСМТ *(A. B. Ward, M. Kadies, 2002; C. Trompetto та співавт., 2014)*. На даний час накопичено значну кількість клініко-експериментальних даних щодо мимовільного збільшення м'язового тонусу на тлі гомонімної ноцигенної стимуляції — так званих симптомів захисного напруження[371]. Ціллю такої реакції є знерухомлення ураженої ділянки з метою попередження розширення патологічного процесу. Прикладами є:

- підвищення тонусу паравертебральних м'язів *(G. Fryer та співавт., 2004 a, b)*, *м'язів стінки живота (M. van der Hulst та співавт., 2010 a, b)*, а також дистонія м'язів ніг та тулуба, трансформація ходи *(L. Ghamkhar, A. H. Kahlaee, 2015)* при найчастішому хронічному больовому синдромі — болю у спині, пов'язаному з остеохондрозом хребта[372]; у купіруванні гострого болю в спині першочерговим заходом є зняття судом гомонімних паравертебральних м'язів фізичними чи фармакотерапевтичними засобами *(M. W. van Tulder та співавт., 2003; C. A. Shaheed та співавт., 2016)*; у трансформації тонусу м'язів спини при патології хребта, ймовірно, відіграють роль існуючі між ними в нормі рефлекторні співвідношення *(I. D. Beith, 2012)*;
- підвищення тонусу м'язів у спокої при міалгіях різної етіології *(G. Fryer та співавт., 2004 a, b)*;
- підвищення тонусу м'язів передньої черевної стінки при синдромі гострого живота *(A. K. C. Leung, D. L. Sigalet, 2003; S. L. Cartwright, M. P. Knudson, 2008)*;
- можливе рефлекторне провокування симптоматики цервікальної дистонії дією на слизову стравоходу кислого шлункового вмісту при гастроезофагальному рефлюксі у дітей з синдромом Сандіфера[373] — орфанному захворюванні, що супроводжується дистонічними нападами у вигляді спастичної кривошиї, гіперкінезів голови, верхніх кінцівок, очей, м'язів передньої стінки живота з регургітацією шлункового вмісту, часто на тлі грижі стравохідного отвору діафрагми;
- регіонарне підвищення тонусу м'язів кінцівки в ділянці перелому трубчастої кістки чи іншої травми опорно-рухового апарату, що може супроводжуватися судомами м'язів і носить захисний, іммобілізуючий характер[374], однак інколи призводить до дислокації уламків[375];
- ригідність потиличних м'язів при менінгіті[376], синдромі Гійєна – Барре *(Y. Ashikari та співавт., 2016)*, гіпертензивному головному болю *(S. Albayram та співавт., 2011)*, що деякі автори пов'язують з подразненням корінців спинномозкових нервів[377];
- ймовірне посилення тонусу м'язових волокон у тригерних точках при міофасціальних больових синдромах та фіброміалгії, як можливий варіант замикання *circulus vitiosus*, що на даний час перебуває поза фокусом уваги більшості дослідників *(R. Staud та співавт., 2009; R. Staud, 2010, 2011)*.

Водночас, не викликає сумніву і наявність при локальному різкому больовому подразненні гомонімного пригнічення довільної м'язової активності та рухової і поведінкової активності організму в цілому *(D. Le Pera та співавт., 2001; S. Akpinar та співавт., 2007)*. Класичним прикладом є слабкість сили довільного стискання кисті в кулак на тлі захисного мимовільного підвищення тонусу м'язів передпліччя при переломі променевої чи ліктьової кістки. Отже, зміни тонусу скелетних м'язів при гострому локальному больовому синдромі нагадують характерні для центрального парезу: на тлі пригнічення сили усвідомленого скорочення гомонімних м'язів зростає їх мимовільний захисний тонус.

Ще одним важливим доказом поєднання механізмів спастичності, хронічного больового синдрому та вегетативної дизрефлексії є ефективність операції DREZ-томії при цих видах патології[378]. З огляду на схему виконання втручання, наведену M. Sindou *(1995)*, інструмент не лише перетинає ноцицептивні волокна[379], а й руйнує значну частину пластинок I–III — зону найщільнішого розташування збуджувальних нейронів заднього рогу *(проєкційних та інтернейронів)*, здатних до сенситизації під час формування хронічного больо-

вого синдрому. Причому автор пов'язує антиспастичний ефект втручання не лише з руйнуванням окремих волокон моносинаптичного міотатичного рефлексу, а й апарату полісинаптичних ноцицептивних рефлексів, очевидно, маючи на увазі в якості останніх рухові відповіді на больові подразники[380]. Йдеться передусім про флексійні рефлекси відсмикування[381]. У нормі різке больове подразнення, електричний корелят якого надходить до спинного мозку волокнами II-го типу, викликає швидку[382] рухову відповідь тривалістю ~50 мс у вигляді скорочення іпсилатеральних згиначів та контрлатеральних розгиначів паралельно з розслабленням іпсилатеральних розгиначів. У випадку ХСМТ категорії AIS A рефлекс вироджується до більш відтермінованого[383] скорочення згиначів, що вказує на полісинаптичну його природу у цьому випадку *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*. Вказані особливості DREZ-томії зменшують ймовірність глибокого зниження м'язового тонусу на рівні втручання при лікуванні хронічного больового синдрому і забезпечують його ефективність при лікуванні синдрому спастичності.

Нарешті, важливим клінічним аргументом на користь ролі нейронних мереж заднього рогу у формуванні синдрому спастичності є ефективність хронічної епідуральної електростимуляції дорзальної поверхні спинного мозку при цьому розладі[384], а також ефективність препаратів на основі ботулотоксину А у лікуванні регіонарних хронічних больових синдромів у хворих з гомонімним спастичним парезом чи плегією[385], у тому числі на тлі ХСМТ[386]. В останньому випадку лікувальний ефект пов'язують як з антиспастичним впливом препарату[387], так і з прямими його антиноцицептивними ефектами — пригніченням сенситизації ноцицепторів шляхом зменшення продукції у тканині речовини Р, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну[388], глутамату, а також центральними ефектами молекул ботулотоксину А, транспортованих у спинний мозок у цитоплазмі ноцицепторів і, ймовірно, чутливих та рухових волокон м'яза *(J. G. Choi та співавт., 2016; Z.-A. Han та співавт., 2016)*. У зв'язку з цим виникає ще одне підтвердження ролі апарату ноцицепції у формуванні спастичності: використання препаратів вказаної фармакотерапевтичної групи набуло поширення саме у лікуванні регіонарних проявів найрізноманітніших дистоній. Важливо, що позитивний ефект ботулотоксину А виявлено і при хронічних больових синдромах, пов'язаних з мігренню *(D. W. Dodick та співавт., 2010; A. Negro та співавт., 2016)*, невралгією трійчастого нерва[389], герпетичною, посттравматичною чи діабетичною невропатіями *(Z. A. Han та співавт., 2016; D. Intiso та співавт., 2015)* регіонарних больових синдромів вісцеросоматичного генезу[390].

На непересічну роль нейрональних мереж заднього рогу у формуванні синдрому спастичності також вказують дані щодо змін активності нейрональних мереж пластинок I–II у мутантних по гену гліцинового рецептора мишей[391]. Зрештою, усі засоби верифікації спастичності ґрунтуються на оцінці відповідей при стимуляції певних видів рецепторів — пропріоцепторів розтягу[392], інших пропріоцепторів та екстероцепторів[393], гомосегментарних чутливих корінців ізольованого спинного мозку[394], Ia-пропріоцепторів[395].

Усе це свідчить, що дослідження ролі спінального апарату системи ноцицепції у формуванні синдрому посттравматичної спастичності є перспективним; відрадно, що схожі припущення висловлюються й іншими дослідниками *(N. B. Finnerup, 2017; R. Shiao, C. A. Lee-Kubli, 2018[396])*.

крижана спастичність

Змалюймо ще один цікавий патофізіологічний ракурс: тонус скелетних м'язів залежить від термогенних гіпоталамічних впливів, що проявляється у механізмах ознобу — специфічної тремтливо/тонічної реакції скелетних м'язів у контексті швидкого генерування теплової енергії для зігрівання у холодному середовищі чи на тлі гарячки.

Схематично система терморецепції і терморегуляції на сьогоднішньому рівні розуміння виглядає наступним чином *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Сприйняття температури нервовими закінченнями у загальному сенсі пов'язане щонайменше з функцією трансмембранного рецептора TRPM8[397] — катіонного каналу, що активується при зниженні температури власного мікрооточення менше 27 °C або внаслідок дії ментолу *(Ibid.)*; його активація у шкірних закінченнях спричиняє типові фізіологічні відповіді — лізис енергоємних запасів бурої жирової тканини, тремтіння[398] м'язів і судинні реакції; блокування рецептора супроводжується притупленням цих реакцій при легкій гіпотермії, що свідчить про існування інших молекулярних холодових сенсорів *(Ibid.[399])*. Одим з важливих теплових рецепторів розглядають TRPM2[400] соматосенсорних нейронів[401]; можливо, зворотна температурна інформація від ядра тіла надходить залежним від такого роду молекулярних сенсорів чином по аферентах блукаючого нерва або чутливих нервів скелетних м'язів *(Ibid.)*. Термоцептивні впливи від чутливих нейронів надходять у задній ріг спинного мозку, звідки відомими висхідними шляхами — на мережі мосту, парабрахіального комплексу й передзорової ділянки рострального гіпоталамуса *(Ibid.)*. Нейрони парабрахіального комплексу, котрі отримують збуджувальні, найімовірніше — глутаматергічні термоцептивні входи[402] й проєктуються на *nc. preopticus medianus* гіпоталамуса, ймовірно, теж глутаматергічні *(Ibid.)*.

Подальші шляхи формування залежної від енергетичних запасів бурої жирової тканини термогенної реакції наступні[403]. Так звані премоторні симпатичні нейрони[404], котрі беруть участь в ініціації термогенезу бурою жировою тканиною, розташовані в основному у RVMM[405], сконцентровані у ростральній частині *nc. raphes pallidus*, меншою мірою — у *nc. raphes magnus* і у припірамідному полі довгастого мозку[406]. Незважаючи на наявність ди- чи, можливо, трисинаптичних зв'язків деяких нейронів RVLM, групи A5 і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса з бурою жировою тканиною[407], у термогенезі, найпевніше, важливі лише зв'язки нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus*, припірамідного поля і паравентрикулярного ядра гіпоталамуса[408]. Зазначені нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля експресують глутаматергічні[409], серотонінергічні і ГАМК-ергічні маркери; ті нейрони, що експресують VGLUT3[410] і серотонін, активуються у відповідь на позиціювання тварини у холодному середовищі, при введенні пірогенів[411] чи на тлі психічного стресу, продукують глутамат і серотонін у бічних рогах спинного мозку й збільшують термогенез, залежний від бурого жиру; пригнічення цих нейронів супроводжується зменшенням температури ядра тіла *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Серотонін- і VGLUT3-позитивні терміналі знаходять в оточенні симпатичних прегангліонарів спинного мозку; останні також отримують ГАМК-, тиролiберин-, речовина-P- і катехоламін-опосередковані впливи *(Ibid.)*. В оточенні спинномозкових симпатичних прегангліонарів виявлено ще й ГАМК-ергічні інтернейрони, котрі можуть модулювати їхню активність, причому активація серотонінового рецептора 5-HT_{1A} на поверхні цих ГАМК-ергічних нейронів сприяє потенціюванню глутаматергічних входів на прегангліонари *(Ibid.)*. Активність симпатичних премоторних нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля залежить від балансу глутамат- і ГАМК-ергічних впливів на них[412], модулюється орексинергічними впливами з навколосклепінної ділянки бічного гіпоталамуса[413] *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*; активацію цих нейронів і збільшення залежного від бурого жиру термогенезу спостерігають при розгальмуванні глутаматергічних нейронів *nc. dorsomedialis* і дорзального поля гіпоталамуса[414], активації кортиколіберинових рецепторів у речовині *area preoptica* гіпоталамуса, системного введення лептину, а також на тлі психологічного стресу *(оглянуто у: S. F. Morrison, 2018; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. ГАМК-ергічні входи від area preoptica гіпоталамуса, а також мускаринзалежні холінергічні чи гліцинергічні входи на нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* можуть нівелювати термогенні глутаматергічні впливи *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Частина ГАМК-ергічних впливів на VGLUT3-позитивні нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* формується нейронами ретикулярної формації стовбура, які збільшують активність на тлі голоду й таким чином пригнічують термогенез і обмежують енергетичні втрати *(Ibid.)*. Серед глутаматергічних нейронів *nc. dorsomedialis* та *area dorsalis* гіпоталамуса є такі, що чинять збуджувальний вплив на глутаматергічні симпатичні премоторні нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля, у зв'язку з чим активують залежний від бурої жирової тканини термогенез і реакцію серцево-судинної системи при вміщенні тварини у холодне середовище або на тлі гарячки[415] чи психологічного стресу *(Ibid.)*. Глутаматергічні впливи на ці нейрони обумовлюють термогенну реакцію при гарячці, холодових впливах і стресові, ГАМК-ергічні впливи[416] на тлі теплової стимуляції послаблюють залежну від бурої жирової тканини термогенну активність *(Ibid.)*. Багато термогенних нейронів *nc. dorsomedialis* та *area dorsalis* гіпоталамуса експресують рецептор лептину, що свідчить про можливість метаболічної регуляції їхньої термогенної активності *(Ibid.)*. Нарешті, як результат цих складних багатоступеневих міжнейронних взаємодій, прегангліонарні, або «*рухові*» симпатичні нейрони спинного мозку іннервують гангліонарні нейрони, які, у свою чергу, активують продукцію енергії бурою жировою тканиною[417] *(Ibid.)*.

Термогенне тремтіння скелетних м'язів[418] — швидкі повторювані низькоамплітудні їх скорочення на тлі підвищення тонусу[419] — чи не найбільш значущий механізм додаткової теплопродукції у людини[420], включає дві фази: збільшення тонічного розрядження мотонейронів спинного мозку, лицьового і трійчастого нервів[421] і фазичні скорочення м'язів *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Апарат генерування такої активності мотонейронів, імовірно, включає сегментарні й надсегментарні мережі *(Ibid.)*. Важливе значення має збільшення активності не лише α-мотонейронів, а й γ- *(Ibid.)*. Відомо, що серед нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля наявні такі, котрі реалізують вплив на мотонейрони спинного мозку у контексті термотогенного тремтіння, причому їхня активність блокується агоністами $ГАМК_A$ або 5-HT_{1A}; активація γ-мотонейронів у схожому функціональному контексті залежить від збудження нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus (Ibid.)*. Ймовірно, впливи на мотонейрони спинного мозку зазначених нейронів стовбура є глутамат-, ГАМК- чи серотонінергічними *(Ibid.)*. Активність нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля, котрі чинять тремотичний ефект, залежить від ГАМК-ергічного впливу на них, ймовірно, нейронів вентральної частини латеральної ділянки *area preoptica* гіпоталамуса[422] *(Ibid.)*. Нейрони *nc. dorsomedialis* та *area dorsalis* гіпоталамуса чинять збуджувальний вплив на тремотогенні нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля, наприклад, на тлі холодової стиму-

ляції чи гарячки *(Ibid.)*, тоді як самі перебувають під ймовірним ГАМК-ергічним впливом нейронів присерединної передзорової ділянки гіпоталамуса[423]; останні отримують збуджувальні глутаматергічні впливи від *nc. preopticus medianus* — зони проєктування глутаматергічних термоцептивних нейронів латеральної частини парабрахіального комплексу *(оглянуто K. Nakamura, S. F. Morrison, 2011)*. Імовірні й інші тремотогенні збуджувальні впливи на ростральну частину *nc. raphes pallidus (S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Можливо, описані механізми мають значення для формування спастичності на тлі ХСМТ. У цілому, схожа архітектура генезу також і судинних реакцій у контексті термогенезу *(оглянуто у: C. J. Madden, S. F. Morrison, 2019; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*.

І біль, і температурна реакція разом з термотогенним «*тонічним треммтінням*» м'язів є проявами запалення. Це ще один приклад спільного патофізіологічного підґрунтя больового синдрому й спастичності хоча б у випадку ХСМТ з неповним виключенням низхідних шляхів *(такими є більшість випадків ХСМТ):* на тлі нейрозапального процесу у віддаленому періоді ХСМТ можна передбачати продукцію специфічного спектра факторів, котрі не стільки активують залежний від бурого жиру термогенез, скільки певні тремотогенні низхідні шляхи, що сприяє збудливості мотонейронів, однак не є достатнім для продукції термогенного тремтіння. У ранньому періоді травми — у період активного розпалу запального процесу — ці низхідні впливи нівелюються станом спінального шоку, у віддаленому періоді за умови збереження певної кількості низхідних волокон — можуть мати значення у формуванні посттравматичної спастичності.

лікворна спастичність

У третій частині книги *(с. 298–302)* ми розглядатимемо фізіологію так званих ліквор-контактувальних нейронів (ЛКН) — специфічних субепендимарних нейронів мозку, котрі контактують з ліквором і відсилають широкі, повністю ще не вивчені проєкції на мережі головного і спинного мозку. Відомо, що ЛКН різних видів продукують катехоламіни й серотонін *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017),* отже, аргументовано можуть розглядатися як джерело цих медіаторів нижче рівня травми спинного мозку і тому — як важлива ланка формування посттравматичної спастичності. За таких умов істотне значення у патогенезі цього ускладнення ХСМТ набуває зміна ліквородинаміки, фізико-хімічних властивостей і факторного складу ~LCS~ *(спинномозкової рідини)*, особливо нижче рівня травми.

Найпростіша патофізіологічна гіпотеза стосовно ролі ЛКН у патогенезі посттравматичної спастичності може виглядати таким чином. Як відомо, хоча б у нижчих хребетних спинномозкові ЛКН активуються течією ~LCS~ у центральному каналі *(J. M. Hubbard та співавт., 2016)* і формують гальмівні впливи на спінальні мотонейрони; ХСМТ призводить до локальної деформації спинного мозку і, безперечно, центрального каналу, а отже — до ізоляції чи суттєвого обмеження лікворного зв'язку з каудальнішою популяцією ЛКН, що означатиме зменшення їх гідродинамічної активації і пом'якшення їхнього гальмівного впливу на мотонейрони. Крім того, різноманітні фактори, котрі продукуються у зв'язку з травмою у порожнину центрального каналу, можуть впливати на активність ЛКН. Нарешті, повертаючись до первинного припущення, можна підозрювати збільшення на віддаленіших термінах ХСМТ продукції ЛКН серотоніну й норадреналіну — важливих проспастичних факторів. З іншого боку, враховуючи роль ЛКН в опосередкованому лактатом і зміною водневого показника обмеженні рухової активності *(E. Jalalvand та співавт., 2016 a, b)*, у ранньому періоді ХСМТ на тлі закислення речовини спинного мозку[424] й через це — ~LCS~[425] імовірна активація ЛКН й гальмування мотонейронів, що варто було б розглядати як один із ймовірних механізмів спінального шоку. Цікаво, чи спостерігається у віддаленому періоді ХСМТ олужнення ~LCS~: якщо так, можливе вимкнення цієї ланки, що матиме проспастичні наслідки.

Отже, щонайменше два фактори — зміна рухомості ~LCS~ і зміна водневого показника ~LCS~ — завдяки системі ЛКН можуть суттєво впливати на перебіг ХСМТ. Пригадаймо також, що ХСМТ спричиняє зміни клітинного складу і конектому головного мозку *(с. 105–109)*; отже, ЛКН гіпоталамуса *(міногa; E. Jalalvand та співавт., 2018)*, які, щонайменше у міноги, віддають проєкції в ділянку розташування ретикуло-спинномозкових нейронів, можуть відігравати певну роль у трансформаціях м'язового тонусу на тлі найчастішої форми ХСМТ — неповного ураження поперечника спинного мозку, тобто класичного його забиття.

і лікворний сколіоз

У зв'язку з роллю ЛКН у регуляції тонусу скелетних м'язів неможливо оминути проблематику ідіопатичного сколіозу[426]. Стосовно етіології і патогенезу цього захворювання запропоновано значну кількість гіпотез[427], які, на наш погляд, можна розділити на дистонічні і остеоморфогенетичні[428]; роль ~LCS~ і ЛКН у формуванні ідіопатичного сколіозу розглядають саме у контексті дистонічної концепції. Ось що відомо у цій темі.

В експериментах D. T. Grimes та співавторів *(2016)* доонтогенетичне виключення експресії PTK7[429] у *Danio rerio* призводить до формування виразної кіфотичної деформації хребта[430], супроводжуючись порушенням розвитку війок епендимоцитів і, у зв'язку з цим, — руху ~LCS~ по центральному каналу. Відновлення експресії PTK7 запобігає деформації; її формування спостерігають при вимкненні й ряду інших генів, важливих для забезпечення рухливості війок[431]; відновлення функції війкового апарату[432] на початкових стадіях деформування зупиняє патологічний процес. На схожій генно-інженерній моделі ідіопатичного сколіозу[433] J. L. M. Van Gennip та співавтори *(2018)* з'ясували преферентне значення експресії PTK7 саме на рівні голови личинки; у тілі і хвостовій частині личинки[434], які за модельованих умов недоотримували опосередковувані ~LCS~ впливи[435], спостерігали експресію ряду прозапальних факторів. Штучне відтворення у речовині спинного мозку експресії IFNγ1–2[436] або хемоатрактанту макрофагів і нейрофілів IRG1L[437] тригерувало патологічну деформацію, тоді як використання аспірину чи N-ацетилцистеїну у юних мутантів за геном *ptk7* суттєво зменшувало ймовірність і/або виразність маніфестації сколіотичного фенотипу. Ймовірно, роль запалення у формуванні ідіопатичного сколіозу не суперечить певним клінічним спостереженням, зокрема асоціації ідіопатичного сколіозу й синдрому гіперімуноглобулінемії E чи рецидивуючої нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції; один з генів, для поліморфізмів якого виявлено асоціацію з ідопатичною сколіотичною деформацією — *GPR126*[438]; варіація функції його продукту може обмежувати мієлінізацію і, на думку авторів, обумовлювати демієлізаційний запальний процес за участю мікрогліоцитів. Загалом, авторська гіпотеза патогенезу ~LCS~/ЛКН-залежного сколіозу припускає вплив нейрозапальних факторів мозкового походження, розчинених у ~LCS~, на активність спинномозкових ЛКН і через них — регіонарних мотонейронів[439].

Напевне, такі припущення вірні. Так, J. R. Sternberg та співавтори *(2018)* у мутантних личинок *Danio rerio (лінія cfap298^{tm304})*, для яких характерне зменшення активності війок[440] і течії ~LCS~ у центральному каналі[441], спостерігали вимкнення активності ЛКН. У дослідах на ізольованих ЛКН *in vitro* автори констатували їхню механочутливість, на прикладання механічного стимулу[442] вони відповідали суттєвим збільшенням проникності каналів PKD2L1 і деполяризацією мембрани. Найважливіше, що у тварин з вимкненою експресією PKD2L1[443] активність ЛКН відсутня[444] і протягом життя[445] спостерігається деформування осі тіла у сагітальній площині, схоже на кіфотичне у людини, що особливо цікаво з огляду на експресію PKD2L1 у ЛКН миші *(Mus musculus)* та макака *(Macaca fascicularis)*[446]. X. Zhang та співавтори *(2018)* продемонстрували, що у личинок *Danio rerio* війковий рух ~LCS~ обумовлює транспорт по центральному каналу катехоламінергічних сигналів, котрі продукуються адренергічними нейронами стінки шлуночків та індукують експресію нейропептидів уротензину 1 і 2 спинномозковими ЛКН. Уротензини, у свою чергу, діють на рецептори Uts2ra дорзальних повільноскоротливих[447] м'язових волокон — випрямлячів тіла личинки. Автори припускають, що порушення цього кількаскладового механізму призводить до сколіотичної деформації хребта *Danio rerio* і, ймовірно, у людини.

Незважаючи на всі згадані факти й припущення, у пацієнтів з первинною дискінезією війок[448], тобто на тлі їх знерухомлення, ймовірно і в епендимарних клітин, частота маніфестації сколіозу складає лише 5–10 % *(C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017[449])*. Напевне, нечастий розвиток гідроцефалії у таких пацієнтів щонайменше свідчить на користь міноритарної ролі війкового апарату у забезпеченні динаміки ~LCS~ у людини *(Ibid.)*. Водночас, інші спостереження свідчать про істотну роль динаміки ~LCS~ в онтогенезі хребта у ссавців; у людини вади розвитку, так чи інакше пов'язані з порушенням ліквородинаміки[450], з певним ступенем достовірності співманіфестують зі сколіотичними деформаціями[451], причому часто[452] можуть зникати після втручань, спрямованих і на часткове відтворення звичайної ліквородинаміки *(Ibid.*[453]*)*. Більш того, мутації[454] генів *VANGL1*[455] і *PTK7* — обох асоційованих з ідіопатичним сколіозом у людини[456] — демонструють незалежні епідеміологічні зв'язки з дефектами закриття нервової трубки *(Ibid.*[457]*)* і, ймовірно, з порушенням ліквородинаміки *(Ibid.)*. C. W. Boswell та B. Ciruna *(2017)* припускають, що порушення ліквородинаміки можуть суттєво змінювати активність ЛКН й, відповідно до їхньої функції, збільшувати чи зменшувати активність м'язового апарату, тобто тригерувати чи сприяти розгортанню патогенезу ідіопатичного сколіозу[458].

Іншу схему патогенезу ідіопатичного сколіозу пропонують Y. Cantaut-Belarif та співавтори *(2018)*: за їхньою гіпотезою, функція війкового апарату епендими хоча б у *Danio rerio* критично необхідна для формування так званої нитки Рейснера[459] *(див. далі),* наявність якої, у свою чергу, невідомим чином обумовлює рівноосьове формування тіла. В експериментах з мутаційним вимкненням синтезу ключового елемента нитки *(SCO-spondin)* спостерігали стійку вентральну[460] деформацію личинок *Danio rerio* на тлі збереження функції війок у епендимоцитів і течії ~LCS~ ***(рис. 5, рис. 6)***...

Про нитку Рейснера ми теж детальніше говоритимемо у розділі 4, однак уже зараз запитаймо самі себе: а чи можлива серйозна ХСМТ без ушкодження цієї нитки? Навряд. Отже, у вивченні патогенезу посттравматичної спастичності грядуть нові повороти.

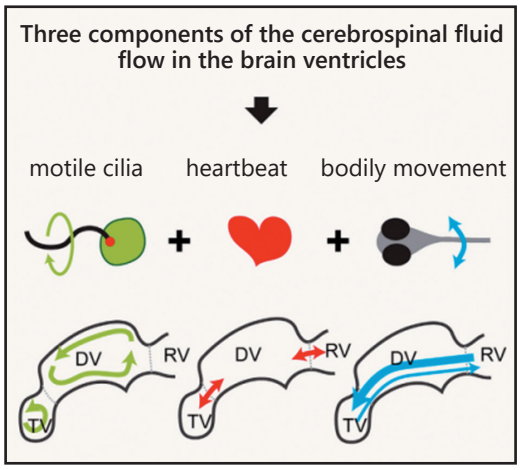


Рис. 5. Три основні причини руху ~LCS~ у личинок *Danio rerio*, котрі таким чином визначають непересічну онтогенетичну роль ліквору. E. W. Olstad та співавторами *(2019)*. А у людини?

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (CC BY-NC-ND 4.0; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0960982218315896&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix).

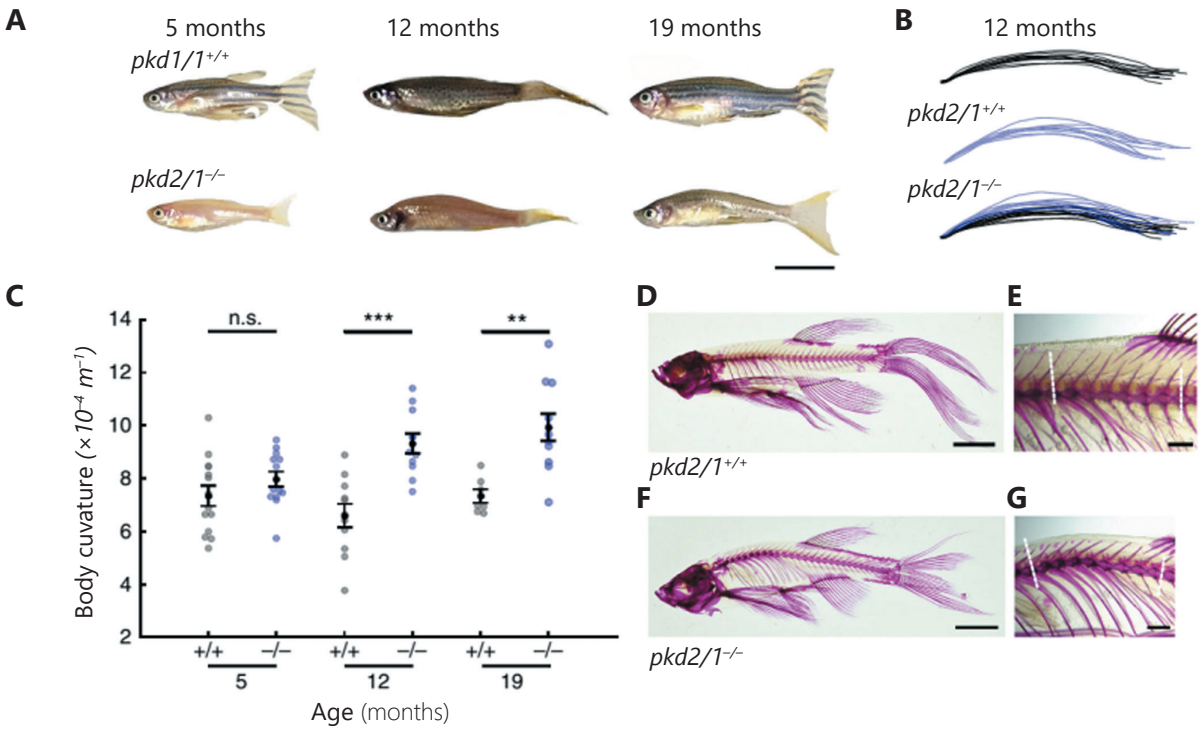


Рис. 6. *«Лікворні кіфози»* у *Danio rerio*. J. R. Sternberg та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41467–018–06225-x)

відновне лікування

загалом

Попри можливість певної аутогенної регенерації[461], задовільне відновлення функції спинного мозку при тяжкій ХСМТ у ссавців і тим більше у людини — явище рідкісне[462] і пов'язане з різноманітними механізмами пластичності на спінальному і супраспінальному рівнях[463]. При локалізації вогнища травми поза зонами рухової іннервації кінцівок першочерговим завданням відновного лікування є відтворення апарату супраспінальної іннервації мотонейронів. Відновлення популяцій мотонейронів на рівні шийного чи поперекового потовщень, їх зв'язків з денервованими м'язами, сегментарного інтернейронного апарату спинного

мозку — все ще завдання віддаленого майбутнього[464]. Слід враховувати, що існування довільних крокових синергій у ссавців корелює зі збереженням малої частки провідників білої речовини спинного мозку[465].

Вирішення проблеми відновлення функції спинного мозку пов'язують з удосконаленням засобів тканинної інженерії[466], біонічного протезування[467], фізичної реабілітації[468], хірургічних методів трансформації периферичної ланки рухової системи та використання систем хронічної електростимуляції[469].

Тканинна нейроінженерія є одним з найпрогресивніших напрямків біомедичної науки, завданням якого є відновлення втрачених функцій нервової системи шляхом відтворення ключових елементів її структури[470]; перспективними нейроінженерними засобами відновного лікування ХСМТ залишаються трансплантаційні[471] та молекулярно-генетичні[472] втручання, спрямовані на стимуляцію росту аксонів крізь зону травми, їх мієлінізацію, нівелювання впливу факторів, що пригнічують аксоногенез[473]. Оскільки найчастішо формою ХСМТ у людини є забиття або стиснення *(див. с. 43, виноска 217)* з очевидних причин нейротрансплантаційні засоби на основі цільних об'ємних матриксів можуть знайти клінічне використання лише в тому випадку, коли їхня ефективність дозволить аргументувати видалення ушкодженої речовини спинного мозку чи вже сформованого рубця, нехтуючи нервовими волокнами, котрі могли зберегтися у зоні травми або прорости *de novo*. Інакше, відновні втручання обмежуватимуться різними видами клітинної трансплантації.

З історичної точки зору трансплантаційні втручання в контексті відновного лікування ХСМТ можна умовно розділити на покоління:

I а — транспозиція та аутотрансплантація *(аутопластика)* нервових стовбурів з метою реіннервації паретичних м'язів[474];

I б — тканинна нейротрансплантація: трансплантація в зону ураження спинного мозку цільних фрагментів тканини, у тому числі периферичних нервів[475];

II а — імплантація аморфних пористих матриксів[476] — штучно створених квазітканинних каркасів, серед яких апробованими на даний час є матеріали на пептидній[477], протеїновій[478], синтетичній[479] та змішаній основі[480];

II б — трансплантація ізольованих незрілих клітин різного фенотипу і ступеня диференціації *(див. виноску 471)*;

III — імплантація аморфних пористих матриксів в асоціації з одним чи кількома клітинними фенотипами[481];

IV — імплантація просторово впорядкованих матриксів *(Q. Zhang та співавт., 2019; M. Szymoniuk та співавт., 2022)*, у тому числі асоційованих з незрілими *(M. Gao та співавт., 2013; M. I. Günther та співавт., 2015; J. Koffler та співавт., 2019; M. Szymoniuk та співавт., 2022)*;

V — імплантація просторово впорядкованих матриксів у поєднанні з хімічно асоційованими чи дистантними засобами векторизації аксонального росту[482].

На даний час експериментальна відновна нейрохірургія перебуває у стані вичерпання потенціалу III-го, розробки та апробації IV-го покоління нейроінженерних засобів. При цьому актуальним залишається порівняння результатів такого роду втручань з ефективністю трансплантації природних матриксів, виповнених незрілими клітинами нейроектодермального походження, тобто — з результативністю втручань I-го покоління.

Технологія біонічного протезування при ХСМТ[483] на даний час розвивається чи не найрезультативніше, однак її впровадження у медичну практику гальмується трьома чинниками. *По-перше*, залучення технології *«екзоскелетування»* можливе лише у випадку наявності мінімальної усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок, тобто збереження певної кількості низхідних волокон спинного мозку. *По-друге*, тривале використання *«екзоскелета»* можливе лише за умови відлагодженої роботи органів сечової системи, товстої і прямої кишки, тобто за наявності мінімальної низхідної іннервації попереково-крижових центрів вегетативної нервової системи. *По-третє*, і найважливіше, зовнішнє протезування рухового апарату неможливе за наявності синдрому спастичності *(причини очевидні)*. Отже розробка ефективних біологічних засобів відновного лікування у поєднанні з засобами фізичної реабілітації та лікування неврологічних ускладнень ХСМТ не втрачає актуальності *(J. A. Flack та співавт., 2021)*.

тканини

Ефективність втручань I-го покоління вивчали на різних моделях ХСМТ; увага зосереджувалася в основному на гомотопічній алотрансплантації незрілої тканини спинного мозку, яка виявилася результативною на моделі забиття *(але не перетину)*[484]. З огляду на сучасні дані ембріології та нейрофізіології, найцікавішими є дослідження трансплантації тканини фетального мозочка, фетальної нирки та зрілої нюхової цибулини.

Тканина мозочка на пренатальній стадії розвитку містить чи не найбільшу популяцію нейрогенних прогеніторів та нейрональних прекурсорів мозкового походження, що зумовлено кількісними показниками клітинного складу цієї частини ЦНС: мозочок зрілої людини, за середньої маси у ~10 %, містить ~80 % усіх нейронів мозку *(R. Lent та співавт., 2012)*, переважна більшість яких — дрібні глутаматергічні клітини-зерна[485], що формуються протягом пренатального — раннього постнатального періоду[486]. Завдяки інтенсивному нейрогенезу у період 15–28-го тижнів внутрішньоутробного розвитку людини площа поверхні мозочка зростає у 30 разів, протягом перших 9-ти місяців позаутробного життя масова частка мозочка збільшується від 5.7 % до 10 % маси мозку *(H. Marzban та співавт., 2015)*; постнатальна популяція нейрогенних прогеніторів мозочка людини є джерелом формування медулобластом дитячого віку[487]. Крім того, тканина мозочка на пренатальній стадії розвитку містить дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркіньє *(M. Hoshino, 2012)* і численні фактори росту[488].

Тканина зрілої нюхової цибулини *(НЦ)* містить нейрогенні прогенітори та прекурсори субвентрикулярної зони бічних шлуночків мозку, комітовані на розвиток в основному у ГАМК-ергічні нейрони, а також зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові клітини[489]. Нейрогенез в НЦ є основою пластичності нюхового аналізатора, його впливу на поведінкову активність *(M. Sakamoto та співавт., 2014; P. M. Lledo, M. Valley, 2016)*, конституціювання статевого модусу обробки зовнішньої інформації *(L. L. Oett та співавт., 2016)*. Інтенсивність нейроногенезу у гризунів складає ~1 % нейронів НЦ щодня *(протягом місяця половина новоутворених нейронів гине; T. Imai, 2014)*. НЦ є важкодоступним джерелом нейрогенних клітин, розробка оптимальних протоколів забору НЦ людини триває *(M. Czyz та співавт., 2015)*. Присутність значної кількості попередників ГАМК-ергічних нейронів у тканині НЦ актуалізує дослідження ефективності цього джерела у лікуванні хронічного больового синдрому та синдрому спастичності, активно вивчається ефективність трансплантації нейрогенних прогеніторів *(H. E. Marei та співавт., 2016)* та огортаючих гліоцитів[490] НЦ у відновленні функції травмованого спинного мозку.

Фетальна нирка містить значну кількість стовбурових клітин мезенхімальної генеалогії, які в сучасних дослідженнях позначають збірним терміном «*ниркові стовбурові/прогеніторні клітини*» *(D. Fanni та співавт., 2015)*. Розрізняють *(Ibid.)*: **1)** мультипотетні клітини ниркової капсули; **2)** нефрогенні клітини так званої «*синьої смуги*»[491]; **3)** нефрогенні клітини так званої «*ковпачкової мезенхіми*»[492] — своєрідних підкапсулярних ділянок метанефральної мезенхіми, які ковпакоподібно оточують підкапсулярну частину незрілих нефронів, проходять процес мезенхімально-нефральної трансформації, дають початок епітеліоцитам нефрона; **4)** нефрогенні клітини кортикального інтерстицію незрілої нирки[493]; **5)** нефрогенні клітини капсули Шумлянського – Боумена[494]; **6)** нефрогенні клітини ниркових сосочків; **7)** нефрогенні клітини ворітної зони нирки[495]. Деякі з нефрогенних клітин забезпечують обмежену функціональну регенерацію зрілої нирки[496]. Фетальна нирка містить значну кількість ангіогенних прогеніторів[497], які відтворюють усю палітру клітин судинної стінки, у тому числі перицити *(A. M. Stefańska та співавт., 2013)*. Роль останніх у формуванні, ремоделюванні, просторовій стабілізації та функції судин непересічна *(E. A. Winkler та співавт., 2011)*, що визначає зацікавлення ними у відновній нейрохірургії[498]. У формуванні васкулатури нирки бере участь значна кількість факторів росту з плюралістичним спектром дії *(L. Gnudi та співавт., 2015)*, серед них найважливіші — VEGF *(V. Eremina, S. E. Quaggina, 2004; K. J. Reidy, N. D. Rosenblum, 2009) та ангіопоетини 1 і 2 (A. S. Woolf та співавт., 2009; M. Jeansson та співавт., 2011)*. Зважаючи на це, тканина фетальної нирки у певних експериментальних умовах може виступати джерелом проангіогенного впливу *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2013[499])*, що у випадку ХСМТ є позитивним фактором регенерації спинного мозку *(M. T. L. Ng та співавт., 2011; S. Yamaya та співавт., 2014)* завдяки відновленню метаболічного забезпечення та нейронопротекторному впливу ангіогенних факторів росту[500] *(N. Kamei та співавт., 2012 b)*, рівень більшості з яких після спінальної травми зростає як у тканині спинного мозку, так і у периферичній крові *(E. Paczkowska та співавт., 2015)*. Однак штучне підвищення тканинної концентрації VEGF у різні терміни після фокальної ішемії головного мозку погіршує її перебіг[501], причому негативний ефект деякою мірою зменшується на тлі використання ангіопоетину 1 *(P. V. Peplow, 2014)*. Зважаючи на це, дані щодо впливу проангіогенних факторів на перебіг спінальної травми потребують скрупульозного перегляду та додаткової верифікації. У якості джерел ангіогенного впливу на травмований спинний мозок вивчають мезенхімальні стовбурові клітини амніотичної оболонки *(H. L. Zhou та співавт., 2016)*, CD133^{+}-гемопоетичні/ендотеліальні прогенітори периферичної крові *(N. Kamei та співавт., 2012 a; N. Kamei та співавт., 2013)*, котрансплантати ендотеліальних клітин та субвентрикулярних нейрогенних прогеніторів у комплексі з синтетичними матриксами *(M. F. Rauch та співавт., 2009)*. Ендотеліальні прогенітори кістковомозкового походження у випадку ХСМТ можуть забезпечувати опосередкований через астроцити вплив, ймовірно, шляхом потенціювання продукції факторів росту *(NGF, BDNF, CNTF, HGF, VEGF, FGF-2; N. Kamei та співавт., 2012 a)*, обмеженість такого впливу пов'язана з амбівалентністю ролі астроцитарної глії у регенерації спинного мозку.

Перелік клітин, ефективність ізольованої трансплантації яких при ХСМТ вивчали протягом останніх десятиліть, включає: нейрогенні стовбурові клітини *(НСК)* різного походження, мезенхімальні стовбурові клітини *(МСК)* різного походження, стовбурові клітини — похідні нервового гребня *(СКНГ)*, огортаючі гліоцити нюхового аналізатора, олігодендрогліальні прогенітори, ендотеліальні прогенітори, олігодендроцити, шваннівські клітини тощо[502]. Причому, у якості джерел перелічених клітин можуть бути також й індуковані у той чи інший спосіб *(G. Scesa та співавт., 2021)* плюрипотентні клітини, отримані із диференційованих соматичних клітин реципієнта *(J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023)*. Без сумніву, лідерами дослідницької уваги залишаються стовбурові клітини *(СК)* різного фенотипу.

Перші дані щодо наявності нейроногенезу у постнатальному мозку щура і кішки отримані у на початку 60-х років минулого століття *(J. Altman, 1963, 1969; J. Altman, G. D. Das, 1965)*. На даний час наявність повноцінного нейроногенезу найґрунтовніше досліджена для наступних ділянок зрілого мозку ссавців: **1)** НЦ *(S. Nagayama та співавт., 2014)*; **2)** субгранулярна зона зубчастої звивини *(с. 353–354)*; **3)** гіпоталамус[503]; **4)** стріатум *(A. Ernst та співавт., 2014)*. Поширеність гліогенезу у ЦНС загальна, включає тканину спинного мозку.

Ефективність ізольованої трансплантації НСК на різних моделях ХСМТ вивчається протягом останніх трьох десятиліть[504]. Суттєвим недоліком НСК як базового клітинного матеріалу для нейроінженерних втручань є його важкодоступність *(M. Czyz та співавт., 2015)*. Враховуючи першочергове значення олігодендрогліального потенціалу НСК у випадку ХСМТ, безальтернативність монофенотипових культур НСК людини сумнівна, аутологічні гліогенні прогенітори можуть бути отримані шляхом індукування плюрипотентності соматичних клітин пацієнта *(S. Kawabata* та співавт., *2016; M. R. Livesey та співавт., 2016)*. Водночас, у контексті експериментальних досліджень, ефективність трансплантації НСК можна вважати еталонною і використовувати для порівняння ефективності трансплантації інших видів клітин.

До переліку найперспективніших відносять МСК[505], багатогранний позитивний ефект яких при ХСМТ пов'язують з патотропним хомінгом *(R. S. Oliveri та співавт., 2014)*, рідкісним *in vivo* явищем нейрогенного трансдиференціювання[506], здатністю до злиття з клітинами реципієнтної тканини *(N. Noiseux та співавт., 2006)*, мікровезикулярним[507], факторним *(R. S. Oliveri та співавт., 2014)* чи контактним *(R. S. Oliveri та співавт., 2014; V. Karantalis, J. M. Hare, 2015)* впливом, що в кінцевому висліді обумовлює позитивний вплив на регенерацію ушкоджених нервових волокон спинного мозку *(L. Lin та співавт., 2018)*. Трансплантація мезенхімальних прогеніторів без використання супутніх нейроінженерних засобів покращує функцію задніх кінцівок щура на моделі забиття чи стиснення спинного мозку на ~3.9 балів за шкалою Basso – Beattie – Bresnahan *(BBB)*, тобто на 20 % від об'єму функції інтактної задньої кінцівки *(R. S. Oliveri та співавт., 2014)*. Схожими є клінічні результати впливу на рухову сферу трансплантації стовбурових клітин загалом *(Z. Shang та співавт., 2022)*. Аналіз деяких експериментальних робіт такого дизайну *(A. Torres-Espin та співавт., 2014)* дозволяє стверджувати, що ефективність трансплантації суспензованих прогеніторів є дискусійною, для її верифікації використовують тенденційно витончені, чутливіші методи функціонального тестування, оскільки звична шкала BBB не дозволяє виявити значущу перевагу.

У певний період часу перспективним джерелом незрілих клітин для відновного лікування ХСМТ вважались СК чи прогенітори, що походять з нервового гребня[508]. В ході нейроонтогенезу під час змикання нервових валиків утворюється структура, що отримала назву нервового гребеня. Клітини нервового гребеня мігрують у товщі сомітів, формуючи елементи периферичної нервової системи та значну кількість елементів типової мезенхімальної генеалогії. СКНГ дають початок надзвичайно широкому спектру клітин *(E. Dupin, L. Sommer, 2012)*, у тому числі нейрального фенотипу — нейронам чутливих вузлів та глії більшості черепно-мозкових нервів *(за винятком зорового, нюхового, ймовірно, присінково-завиткового)*, елементам периферичної частини смакового *(за винятком сенсорних клітин; L. A. Barlow, 2015)* та нюхового *(J. Suzuki, N. Osumi, 2015)* аналізаторів *(однак не слухового; T. T. Whitfield, 2015)*, клітинам гангліїв вегетативної нервової системи, шваннівським клітинам периферичних нервів, нюховим огортаючим гліоцитам *(C. Jacob, 2015)* тощо. Важливо також, що СКНГ дають початок нестин-позитивним стовбуровим клітинам строми кісткового мозку *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016)*[509].

Враховуючи гліогенний потенціал СКНГ, їх використання у відновному лікуванні ураження спинного мозку ще не так давно вважалось[510], особливо з урахуванням факту регенерації аксонів у зоні травми за периферичним типом *(див. S. Woerly та співавт., 2001 a; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010*[511]*)*. При цьому, увага зосереджувалась на з'ясуванні ефективності трансплантації СКНГ кістковомозкового *(V. Neirinckx та*

співавт., 2015) та епідермального фолікулярного[512] походження. Останні розташовані у зоні '*bulge of hair follicles*' — потовщенні піхви волосяного фолікула, у точці прикріплення м'яза, котрий піднімає волосину *(m. arrector pili)*. Ефективність трансплантації цього виду СКНГ у асоціації з просторовими матриксами на лацераційних моделях ХСМТ залишається маловивченою.

не все так просто

Незважаючи на чималий перелік клінічних випробовувань клітинної трансплантації на тлі ХСМТ (*M. Szymoniuk та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; S. I. Khan та співавт., 2023*), для жодного з досліджених видів клітин не отримано переконливих свідчень щодо ефективності й безпечності (*S. Izzy, 2024*), їхні впливи у цілому позитивні, але посередні (*H.-A. Abbaszadeh та співавт., 2018; F. Cofano та співавт., 2019; J. A. Flack та співавт., 2022; Z. Shang та співавт., 2022 a, b, c; M. Szymoniuk та співавт., 2022; S. I. Khan та співавт., 2023*), а перелік потенційних побічних реакцій — істотний (*Z. Shang та співавт., 2022 c; S. I. Khan та співавт., 2023*). Приміром, обговорюють пересторогu онкологічного характеру, перш за все, стосовно нащадків індукованих плюрипотетних СК (*A. S. Lee та співавт., 2013; J. Deng та співавт., 2018; C. Zhong та співавт., 2022; S. I. Khan та співавт., 2023*), а також і щодо МСК — у зв'язку із можливим потенціювальним впливом на приховані пухлинні вогнища реципієнта (*див. H. Svitina та співавт., 2018*). Такі припущення не безпідставні, позаяк давно відомі мутаційні наслідки (*тривалого*) культивування СК (*див. виноску 4886*). Втім, інші дослідження не фіксують значущих побічних реакцій, пов'язаних, наприклад, із трансплантацією МСК (*S. Liu та співавт., 2022*). Схожі пересторогu виникають і стосовно клінічного використання впливу на власні нейральні клітини організму (*X. Hu та співавт., 2023*): на наш погляд, оскільки такі впливи покликані підтримати чи збільшити популяцію НСК пацієнта, ризик реалізації схожих ефектів і стосовно спонтанно виниклих онкогенних клітин пацієнта реальний.

Не кращий вигляд має ситуація з використанням штучно створених багатокомпонентних трансплантатів для лікування ХСМТ (*J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023*): оскільки лацераційні види ХСМТ рідкісні, використання матриксів у випадку рутинного, контузійного чи компресійного варіанту ХСМТ можливе лише при висіченні рубця спинного мозку, що, своєю чергою, можливе лише за впевненості у відсутності жодних перспектив аутогенного відновлення спинного мозку, тобто за умови тривалого спостереження — аж до хронічної фази (*віддаленого періоду*) травми. Очікувати «*розквіт*» відновного процесу у цій фазі ХСМТ на тлі трансплантаційного лікування наївно, оскільки сучасні матриксні системи, трансплантовані у епіцентр травми спинного мозку замість ушкодженої речовини, навряд чи можуть забезпечити відновлення спінальних функції на рівні, схожому з результатами регенераційного процесу на тлі звичайної організації зони травми. Те, що найефективнішим періодом для відновного лікування з використанням СК є підгостра стадія ХСМТ (*орієнтовно, перші 2 тижні*) — доведено експериментально (*Z. Shang та співавт., 2022 a, b; M. Szymoniuk та співавт., 2022*).

Більша ефективність імплантації гідрогелів саме на моделях лацераційної ХСМТ, ніж на моделях інших видів ХСМТ (*Z. Ayar та співавт., 2022*) лише підтверджує ці міркування. Як результат — використання імплантаційних матеріалів навіть у поєднанні з іншими прорегенераційними засобами за даними експериментальних досліджень, які виконуються, зазвичай, на дрібних ссавцях, покращує відновлення рухової функції після ХСМТ на ~25 % *(A. Guijarro-Belmar та співавт., 2022)*. Кількість клінічних спостережень з використанням трансплантації матриксів, поєднаних із стовбуровими клітинами, у епіцентр руйнування спинного мозку — мізерна *(J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023)*, результати посередні (*X. Hu та співавт., 2023*).

Важливо також, що позитивні ефекти, наприклад, трансплантації МСК пов'язують з їхніми паркриннимu впливами *(F. Cofano та співавт., 2019)*, у зв'язку із чим перспективним засобом вважають секретóм СК *(K. Pajer та співавт., 2021)*, а також екзосоми СК у вільному, чи асоційованому з матриксом вигляді *(J. A. Flack та співавт., 2022; M. Szymoniuk та співавт., 2022)*. Ці засоби, а також трансплантація генетично-модифікованих СК залишаються маловивченими *(M. Szymoniuk та співавт., 2022)*.

Інші інструменти посилення відновного процесу при ХСМТ включають типові засоби фізичної реабілітації, у тому числі різноманітні комплекси вправ *(K. D. Atkins, C. S. Bickel, 2021; R. Duan та співавт., 2021; X. Hu та співавт., 2023)*, імплантаційну або неінвазивну хронічну електро- чи магнітостимуляцію на рівні ЦНС (*S. Micera та співавт., 2020; J. T. Eisdorfer та співавт., 2020; A. Lin та співавт., 2022; J. A. Flack та співавт., 2022; J. M. Chen та співавт., 2023; D. Yari та співавт., 2024*), ультразвукову і акустичну терапію, фотобіомодуляцію (*F. Ramezani та співавт., 2020; X. Hu та співавт., 2023*), екзоскелетувальні та роботохірургічні кінезіотерапевтичні процедури, методи з використанням машинно-мозкового зв'язку тощо (*J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; Y. He та співавт., 2024*). Поєднання нейроінженер-

них втручань з фізичною реабілітацією, електростимуляційними та фармакологічними засобами лікування ХСМТ слід вважати найперспективнішою схемою відновного лікування ХСМТ (*B. H. Dobkin, 2010; J. A. Flack та співавт., 2022; N. Aderinto та співавт., 2023; S. I. Khan та співавт., 2023*). Однак, варто пам'ятати, що трансплантація не усіх видів МСК дає істотний позитивний результат у поєднанні з реабілітаційним лікуванням (*S. Liu та співавт., 2022*), а також те, що рання фізична реабілітація при ургентній патології мозку судинного чи травматичного генезу може збільшувати об'єм ураження мозкових структур (*J. L. Humm та співавт., 1998, 1999*).

Загалом, ефективність усіх досліджуваних методів відновного лікування ХСМТ в умовах експерименту у середньому складає 18 % приросту рухової функції (*F. I. Khan, Z. Ahmed, 2022*).

Отже, зважаючи на величезний об'єм експериментальних даних щодо ефективності найрізноманітніших методів відновного лікування ХСМТ і мізерні клінічні результати їх апробації, проблема так званої *«клінічної трансляції»* досліджуваних технологій залишається однією з ключових[513], у більшості випадків експериментальні дані не отримують клінічного підтвердження[514]. Це, з одного боку, свідчить про обмеженість ефективності апробованих засобів, з іншого — стимулює стандартизацію протоколів експериментальних досліджень *(V. P. Lemmon та співавт., 2014; A. M. Hoffman, S. W. Dow, 2016)*.

Проблема має й глибинні причини. ***По-перше***, обмеження побічних впливів на результат експерименту[515] у більшості випадків віддаляє об'єкт дослідження від його реальних клінічних форм та проявів. ХСМТ охоплює надзвичайно варіативну когорту осіб, механізм та вид травми можна стандартизувати лише у загальних рисах *(J. Sledge та співавт., 2013)*. Одним із виходів з цієї ситуації є цільова диференціація досліджень: вивчення механізмів впливу апробованого засобу чи фундаментальних питань патогенезу травми слід виконувати в однорідних, штучних і тому віддалених від реальних клінічних ситуацій, експериментальних умовах; апробацію ефективності засобу з точки зору можливого його клінічного використання — в умовах, максимально наближених до реальних, у тому числі з використанням тварин меншої генетичної чистоти в групах великого об'єму. ***По-друге*** — істотна різниця розміру експериментальних тварин і людини *(A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009)*, а також використання у якості моделей ХСМТ інших видів ураження, аніж типове для людини забиття і стиснення спинного мозку[516].

Сума накопичених експериментальних даних свідчить, що максимальна активність аутогенного пластичного процесу після ХСМТ припадає на перші тижні післятравматичного періоду *(A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009)*, однак, вибираючи часовий термін для відновного втручання, слід враховувати динаміку локальних тканинних реакцій на цих термінах[517].

Альтернативним засобом відновлення втрачених функцій при ХСМТ традиційно розглядають абіотичне протезування (*див.: N. Cho та співавт., 2019; K. J. Miller та співавт., 2020; E. Dohle та співавт., 2025; S. Khan та співавт., 2025*). Однак технології такого типу мають інші суттєві недоліки *(див. також с. 66)*. Приміром, однією з перспективних залишається методологія штучного електричного з'єднання між супраспінальними структурами та зонами компактного розташування мотонейронів або з дистальними куксами гомонімних рухових нервів чи прямо з денервованими м'язами. Чи не найвагомішою проблемою такого підходу залишається надійність з'єднання електродів з тканиною мозку, мінімізація їх травматичного і прозапального впливу (*E. F. Chang, 2015; G. Hong та співавт., 2018; D. O. Adewole та співавт., 2019; C. Kim та співавт., 2019; E. Otte та співавт., 2022; M. Boulingre та співавт., 2023; D. Boufidis та співавт., 2025*). Тому, перспективною вважають технологію органічних електродів — композитів, у яких електропровідну матрицю інтегровано у структуру біосумісного матриксу (*U. A. Aregueta-Robles та співавт., 2014; D. N. Heo та співавт., 2016; G. Hong та співавт., 2018; D. O. Adewole та співавт., 2019; M. Boulingre та співавт., 2023; D. Boufidis та співавт., 2025*), який після імплантації щільно асоціюється з тканиною мозку. Інша технологія — ендоваскулярні імпланти (*S. Soldozy та співавт., 2020; E. Dohle та співавт., 2025*). Альтернативними є технології поверхневого внутрішньочерепного (*Y. C. Jeong та співавт., 2020; E. Dohle та співавт., 2025; S. Khan та співавт., 2025*) або взагалі черезшкірного зняття електричної активності рухової кори (*J. W. Jeong та співавт., 2015; K. J. Miller та співавт., 2020; S. Khan та співавт., 2025*). У будь-якому із перелічених підходів наступним є виокремлення корелятів рухових інтенцій суб'єкта з реєстрованої активності кори (*K. J. Miller та співавт., 2020; E. Dohle та співавт., 2025*), їх передачу на керувальний блок персонального комп'ютера (*K. J. Miller та співавт., 2020; E. Dohle та співавт., 2025*) або ж формування необхідних просторових патернів збудження м'язів паретичної кінцівки[518] і передавання їх на мотонейрони *(Y. Li та співавт., 2014 a)*, м'язи *(M. Alam та співавт., 2014)* чи елементи екзоскелета *(K. J. Miller та співавт., 2020)*.

Ефективність побіжно згадуваних вище відновних хірургічних втручань, які умовно можна назвати *«небіоінженерними»* — реіннервації каудальної кукси спинного мозку чи паретичних м'язів із залученням мобілізованих елементів периферичної нервової системи, використання епідуральної стимуляції спинного мозку — детально проаналізовано у ряді доступних джерел[519].

Для полегшення перебігу синдрому спастичності *(різної етіології)* застосовують фармакотерапевтичні, хірургічні та фізико-реабілітаційні засоби *(В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009; В. А. Малахов, 2010; J. M. D'Amico та співавт., 2014; S. Tamburin та співавт., 2022; S. Massey та співавт., 2022; Y. Jung та співавт., 2024; F. Migliorini та співавт., 2024)*. Їх чимало, однак проблема залишається без принципового вирішення. Ось їх приблизний перелік.

I. Засоби фізичної реабілітації — кінезіотерапія *(див. далі)*, лікувальний масаж, черезшкірна електростимуляція, лікувальний електрофорез холінолітиків, анксіолітиків та міорелаксантів[520], локальна вібротерапія, локальна гіпотермія, парафінове чи озокеритне теплолікування[521].

II. Фармакотерапія[522]; основні препарати: баклофен[523], тизанідин[524], толперизон[525], діазепам та клоназепам[526], дантролен[527], натрію оксибутират[528], прегабалін[529], габапентин[530].

III. Психотерапія *(В. А. Малахов, 2010)*: тривожні дисфорії та психоемоційна збудливість потенціює прояви спастичності *(G. E. Voerman та співавт., 2010),* стан психоемоційного спокою — зменшує *(J. S. Mahoney та співавт., 2007; D. Westerkam та співавт., 2011)*.

IV. Хірургічні методи: **А]** Деструктивні втручання: **1)** малоінвазивні — хемоденервація на основі ботулотоксину[531], 5–7 % водного розчину фенолу[532] чи етилового спирту[533] *(В. А. Малахов, 2010; J. Lui та співавт., 2015)*; **2)** розширені хірургічні втручання — DREZ-томія, різотомія і невротомія[534], у минулому — дентатотомія *(В. И. Цымбалюк, 1985; M. J. Teixeira та співавт., 2015)*. **Б]** Хронічна епідуральна електростимуляція задньої поверхні спинного мозку[535]. **В]** Хронічне інтратекальне введення протиспастичних препаратів за допомогою імплантованої помпи *(R. Duarte та співавт., 2016; A. Biktimirov та співавт., 2020)*.

Засобами фізичної реабілітації прагнуть досягнути щонайменше двох цілей у боротьбі зі спастичністю *(J. M. D'Amico та співавт., 2014[536]):* **а)** збільшення діапазону руху в суглобах — пасивний розтяг, повторювані пасивні рухи кінцівкою у доступному діапазоні, статичні вправи з власною масою хворого[537], пасивне педальне крутіння[538]; **б)** покращення усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок[539] — курси реабілітації на біговій доріжці з частковим підтриманням маси пацієнта[540], силовий тренінг максимальної інтенсивності[541], пропріоцептивне нервово-м'язове полегшення[542], іпотерапію[543], гідротерапію тощо.

Електрофізіологічні кореляти антиспастичного впливу означених засобів включають *(оглянуто J. M. D'Amico та співавт., 2014, з посиланням на зазначені далі джерела)* зменшення відношення амплітуд H-, F- та M-хвилі, що відображає зниження провідності у системі Ia-залежного пропріоцептивного рефлексу та зниження збудливості мотонейронів *(S. M. Rayegani та співавт., 2011)*. Механізми таких ефектів залишаються слабко вивченими, наявні фрагментарні дані свідчать[544] про посилення гальмівного супра- та пропріоспінального впливу на мотонейрони *(E. T. Zewdie та співавт., 2011),* зниження сенсорного входу на сегментарному рівні шляхом активації гальмівних систем заднього рогу низхідними моноамінергічними шляхами *(K. C. Murray та співавт., 2011; M. M. Rank та співавт., 2011),* збільшення експресії BDNF нейронами нижче рівня травми *(M. Macias та співавт., 2007)* та залежного від BDNF полегшення активації KCC2 *(P. Boulenguez та співавт., 2010)*. Інші можливі механізми[545]: збільшення експресії мотонейронами фосфорильованої форми фактора транскрипції CREB[546], субодиниці GluR1 AMPA-рецептора *(V. R. Edgerton та співавт., 2008),* збільшення амплітуди ЗПСП на поверхні мотонейронів при стимуляції Ia-аферентів *(J. C. Petruska та співавт., 2007),* збільшення активності *(S. L. Thomas, M. A. Gorassini, 2005)* та стимуляцію спраутингу *(J. Girgis та співавт., 2007)* волокон кірково-спинномозкового шляху, збільшення експресії FGF-2 у тканині гіпокампа *(F. Gomez-Pinilla та співавт., 1997)*.

На думку деяких дослідників, найефективнішим засобом зменшення спастичності та покращення довільної рухової активності є використання реабілітаційного лікування з моделюванням типових для звичної локомоції рухів *(J. M. D'Amico та співавт., 2014).* Важливо також, що засоби фізичної нейрореабілітації чинять позитивний вплив на перебіг автономної дизрефлексії при ХСМТ, наприклад, її судинного компонента *(C. R. West та співавт., 2016)*. І цілком очевидно, що поєднання засобів тканинної нейроінженерії, клітинної нейротрансплантації і фізичної реабілітації є найперспективнішим напрямом відновного лікування ХСМТ *(A. M. Kamelska-Sadowska та співавт., 2019)*. Однак, і з цим теж не все прозоро.

Як уже зазначалося, формування синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при ХСМТ залежить від реалізації запального процесу, характерного в тому числі і для будь-якого нейроінженерного втручання трансплантаційного типу *(J. Praet та співавт., 2015; D. Le Blon та співавт., 2017)*. Попри цей очевидний факт, вивчення впливу такого роду втручань при спінальній травмі на перебіг синдрому спастичності *(J. Wu та співавт., 2012; S. van Gorp та співавт., 2013)* та хронічного больового синдрому[547] становить міноритарну частку робіт, присвячених відновному лікуванню ХСМТ. Нейроінженерні прорегенераційні втручання збільшують частку серотонінергічних волокон каудальніше рівня травми спинного мозку[548], що на

тлі надмірної чутливості рецепторів 5-HT_{2C} денервованих мотонейронів до ліганду повинно поглиблювати прояви спастичності. Зважаючи на це, дослідження впливу нейроінженерних втручань на перебіг синдрому спастичності при ХСМТ залишається актуальним. У цьому контексті важливими є результати ряду вітчизняних робіт, що демонструють вплив нейроінженерних втручань І-го покоління на перебіг синдрому спастичності при дитячому церебральному паралічі[549]. Отже, як видно, попри всі перспективи, поточна ситуація з відновленням спинного мозку після ХСМТ виглядає кепсько. Далі ми проілюструємо це прикладом зі своєї експериментальної практики.

приклад з власного досвіду

дизайн[550]

Дослідження виконано на білих безпородних щурах віварію ДУ *«Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України» (ДУ «ІНХ НАМНУ»)* та Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України *(ІФ НАНУ)*, розподілених на 23 експериментальні групи, склад яких наведено у **таблиці 1**. Тварини утримували у звичних фізичних умовах при природній змінності циркадного світлового циклу та харчування збалансованим комбінованим кормом *ad libitum*. Вибірки тварин, котрі потрапляли до експериментальних груп, спеціально не рандомізували поміж приплодами, великі групи формували несистемно й неоднаково, часто з кількох вибірок, у різні частини року, тобто в різні експериментальні сезони й у різні частини доби. Передопераційну депривацію за їжею і водою не проводили. Під час роботи керувались чинними нормами біоетики.

модель

Усі дослідження перебігу ХСМТ у межах даної роботи виконано на моделі лівобічного перетину половини спинного мозку *(ЛПП)* у нижньогрудному — верхньопоперековому відділі. В усіх випадках трансплантацію тканинних чи штучних елементів у зону перетину здійснювали одразу ж після моделювання ЛПП. Хірургічні втручання здійснювали за загального знеболення, що досягали шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину[551] і кетаміну[552], здебільшого після фіксації тварини у спеціальній пастці *(дорослі тварини)* чи мануально *(молоді і дорослі тварини)*. Після ламінектомії[553] здійснювали перетин лівої половини поперечника спинного мозку на нижньогрудному рівні ***(рис. 7)***[554]. Після гемостазу проводили контроль повноти перетину пучків лівої частини спинного мозку[555]. Після самовільної зупинки кровотечі у тварин груп **«NG»**, **«CΘRP$_{ALIEN}$»**, **«ТТНЦ»**, **«ТТФМ»**, **«ТТФН»**, **«NG+НСК»**, **«NG+СККМ»**, **«NG+СКНГ»**, **«ХІТΩ»** виконували трансплантацію відповідної тканини чи штучно сформованого матриксу. У несправжньооперованих тварин *(група №8; див. **табл. 1**)* **виконували лише латералізовану ліворуч ламінектомію описаним вище чином, без моделювання ЛПП.** У тварин усіх експериментальних груп вікно доступу в хребтовий канал прикривали фрагментом підшкірної фасції, м'які тканини та шкіру в зоні доступу зашивали крученими поліамідними хірургічними нитками[556] у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли розчином повідон-йоду[557]. З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5[558] у дозі ~0.6 млн ОД на 1 кг живої маси[559]. Як протизапальну і протинабрякову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону[560] у дозі ~8 мг/кг живої маси[561]. Після вказаних маніпуляцій тварин протягом 2–4 годин утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря *(30 °C)*[562]. У подальшому тварин утримували у спеціальних клітках із зовнішнім розміром дна ~40×30 см і зовнішньою висотою ~16 см[563] по 3–6 особин при середній температурі 21–24 °C, за умов постій-

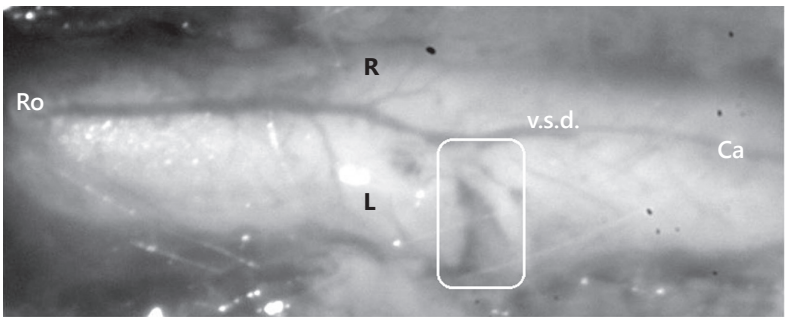


Рис. 7. Вигляд операційного поля одразу після виконання ЛПП.
Умовні позначення: Ro — рострально, Ca — каудально, R — праворуч, L — ліворуч, v.s.d. – *vena spinalis dorsalis*.
Рамкою окреслено зону **ЛПП**. Зб. ×12.

Таблиця 1. Експериментальні тварини та експериментальні групи

№	Надгрупа	Призначення групи, дизайн експерименту	Абревіатурне позначення групи	Кількість тварин, віварій	Приблизний вік і приблизна маса тварин на початку експерименту	Стать тварин	Тривалість спостереження згідно з умовною стандартизованою часовою сіткою *(шкалою; див далі)*, методи наскрізного клінічного дослідження	Забір біологічного матеріалу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Клініко-експериментальні дослідження варіативності синдрому спастичності	Моделювання ЛПП у тварин зрілого віку	**«ЛПП»**	**16** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~3–6 міс. ~200–300 г	самці	**28 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень	ЕНМГ *(H-рефлекс, n = 6)*; макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження
2		ІНТЕГРАЛЬНА ГРУПА *(математичне позначення суми — Σ)* моделювання ЛПП у тварин зрілого віку	**«ЛПП$_{Σ}$»**	**40** група ЛПП + 34 тварини з попередніх експериментальних сезонів ДУ «ІНХ НАМНУ»	~3–6 міс. ~200–300 г	самці	**16 тиж.**; тестування за шкалою BBB, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень	—
3		Моделювання ЛПП у тварин молодого віку *(animalium juvenis; σπασμός — судома)*	**«ЛПП$_{JUV}$»** включаючи підгрупу для вивчення динаміки спастичності *(n = 8)*: «ЛПП$^{♂}_{JUV}$»	**32** ІФ НАНУ *(24 тварини)* ДУ«ІНХ НАМНУ» *(8 тварин, «ЛПП$^{♂}_{JUV}$»)*	~1 міс. ~40–50 г	самці	**11 тиж.** *(n = 24, ІФ НАНУ)* та **26 тиж.** *(n = 8, ДУ «ІНХ НАМНУ»); тестування за шкалою BBB (n = 32) та Ashworth (n = 8; «"ЛПП$^{♂}_{JUV}$"»)*, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень	—
4		Моделювання ЛПП та негайна імплантація стороннього тіла — *(лат. corpus alienum; фрагмент мезопористого гідрогелю)* у зону перетину	**«CΘRP$_{ALIEN}$»**	**10** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**26 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 7)*, макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження
5	Клітинні та молекулярно-генетичні дослідження механізмів спастичності	Моделювання ЛПП у тварин молодого віку	—	**10** ІФ НАНУ	~1 міс. ~40–50 г	самці	**5.5 тиж.**	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 10)*
6		Інтактні тварини для ЕНМГ-дослідження	—	**7** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~2.5 міс. ~150–200 г	самці	—	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 7)*
7		Моделювання ЛПП у тварин молодого віку для клітинного електрофізіологічного дослідження	—	**10** ІФ НАНУ	~1 міс. ~40–50 г	самці	**4 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень	n = 5: ЕНМГ *(H-рефлекс)* + клітинне електрофізіологічне дослідження

№	Надгрупа	Призначення групи, дизайн експерименту	Абревіатурне позначення групи	Кількість тварин, віварій	Приблизний вік і приблизна маса тварин на початку експерименту	Стать тварин	Тривалість спостереження згідно з умовною стандартизованою часовою сіткою *(шкалою; див далі)*, методи наскрізного клінічного дослідження	Забір біологічного матеріалу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Клітинні та молекулярно-генетичні дослідження механізмів спастичності	Моделювання ЛПП у тварин молодого віку для молекулярно-генетичного дослідження *(вивчення експресії мРНК деяких елементів медіаторних систем)*	—	**15** підгрупи: **1 — ЛПП** n = 4; ДУ «ІНХ НАМНУ» **2 — несправжньооперовані** n = 7, ІФ НАНУ; **3 — інтактні** n = 4; ІФ НАНУ	~3 міс. ~200 г; інтактні на момент забиття — ~5 міс.	самці	**11 тиж** — ЛПП. **6 тиж**. —несправжньоопе-ровані	молекулярно-генетичне дослідження
9	Тканинні нейроінженерні втручання II-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна імплантація фрагмента макропористого матриксу типу **NG** у зону перетину	**«NG»**	**20** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**28 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 10)*, макроскопічне, світлооптичне та електронномікроскопічне дослідження
10		ІНТЕГРАЛЬНА ГРУПА: моделювання ЛПП та негайна імплантація фрагмента макропористого матриксу типу **NG** у зону перетину	**«NG_{Σ}»**	**57** група «**NG**» + 37 тварини попередніх експериментальних сезонів ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**16 тиж.**; тестування за шкалою BBB, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	—
11		Моделювання ЛПП та негайна імплантація тунельованого ксероматриксу на основі хітозану *(chitosan, від грецьк. χιτών — одежа, шкіра, оболонка)* у зону перетину	**«ХІТΩ»**	**9** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**26 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	—
12	Тканинні нейроінженерні втручання I-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантація у зону перетину фрагмента зрілої нюхової цибулини	**«ТТНЦ»**	**34** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**26 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 19)*, макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження
13		Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантація у зону перетину фрагмента фетального мозочка	**«ТТФМ»**	**15** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**26 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	ЕНМГ-дослідження *(H-рефлекс, n = 9)*, макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження

№	Надгрупа	Призначення групи, дизайн експерименту	Абревіатурне позначення групи	Кількість тварин, віварій	Приблизний вік і приблизна маса тварин на початку експерименту	Стать тварин	Тривалість спостереження згідно з умовною стандартизованою часовою сіткою *(шкалою; див далі)*, методи наскрізного клінічного дослідження	Забір біологічного матеріалу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Тканинні нейроінженерні втручання I-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна алотрансплантація у зону перетину фрагмента фетальної нирки	**«ТТФН»**	**8** ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5.5 міс. ~200–300 г	самці	**26 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	ЕНМГ дослідження *(H-рефлекс, n = 7)*, макроскопічне, електронномікроскопічне дослідження
15	Тканинні нейроінженерні втручання III-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна імплантація фрагмента макропористого матриксу типу **NG**, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами фетального гіпокампа миші *(стать спеціально не визначали)*.	«**NG+НСК**» *підгрупи:* «**NG+НСК$_{мк}$**» — тварини протягом усього періоду експерименту утримували у клітках малого розміру *(малих клітках, мк)*; «**NG+НСК$_{вк}$**»— тварини протягом усього періоду експерименту утримували у клітках великого розміру *(великих клітках, вк)*	**20** ІФ НАНУ підгрупи: *n = 11, n = 9*	~5 міс. ~200–300 г	самці	**28 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	Імуногістохімічне дослідження
16		Моделювання ЛПП та негайна імплантація фрагмента макропористого матриксу типу **NG**, асоційованого зі стовбуровими клітинами кісткового мозку (СККМ) зрілої миші-самця	«**NG+СККМ**»	**16** ІФ НАНУ	~5 міс. ~200–300 г	самці	**28 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	Імуногістохімічне дослідження

№	Нарруна	Призначення групи, дизайн експерименту	Абревіатурне позначення групи	Кількість тварин, віварій	Приблизний вік і приблизна маса тварин на початку експерименту	Стать тварин	Тривалість спостереження згідно з умовною стандартизованою часовою сіткою (*шкалою; див далі*), методи наскрізного клінічного дослідження	Забір біологічного матеріалу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	Тканинні нейроінженерні структури ІІІ-го покоління	Моделювання ЛПП та негайна імплантація фрагмента макропористого матриксу типу **NG**, асоційованого зі стовбуровими клітинами нервового гребеня (СКНГ) зрілої миші–самця.	**«NG+СКНГ»** *підгрупи:* **«NG+СКНГ♂»** *(n = 6)* **«NG+СКНГ♀»** *(n = 6)*	**12** ІФ НАНУ ДУ «ІНХ НАМНУ»	~5 міс. ~200–300 г	самці n = 6, **NG+СКНГ♂**, ІФ НАНУ самки n = 6, **NG+СКНГ♀** ДУ «ІНХ НАМНУ»	**28 тиж.**; тестування за шкалою BBB та Ashworth, реконструкція індивідуальних значень згідно зі стандартизованою часовою шкалою спостережень.	Імуногістохімічне дослідження

Умовні позначення: **ЛПП** — лівобічний половинний перетин; **NG** — макропористий гідрогель *«NeuroGel»*; **ЕНМГ** — електронейроміографія; жовтим позначені комірки, у яких відображені інтегральні групи, сформовані за участю тварин даного дослідження та попередніх досліджень (**«ЛПП$_{Σ}$»** та **«NG$_{Σ}$»**); **ТТНЦ** — трансплантація тканини нюхової цибулини; **ТТФМ** — трансплантація тканини фетального мозочка; **ТТФН** — трансплантація тканини фетальної нирки; **ЇНСК** — нейрогенні стовбурові клітини; **СККМ** — стовбурові клітини кісткового мозку; **СКНГ** — стовбурові клітини нервового гребеня; **C0RP$_{ALIEN}$** — назва експериментальної групи; від *«corpus alienum»* — стороннє тіло; **вк** — *«великі клітки»*, абревіатурна частка у назві підгрупи **«NG+НСК$_{вк}$»**; ♀ — *«жіночий рід»*, абревіатурна частка у назві підгрупи **«NG+СКНГ♀»**; **мк** — *«малі клітки»*, абревіатурна частка у назві підгрупи **«NG+НСК$_{мк}$»**; ♂ — *«чоловічий рід»*, абревіатурна частка у назві підгрупи «NG+**СКНГ♂**»; **JUV** — від *«animalium juvenis»* — молоді тварини (**«ЛПП$_{juv}$»**); **ХІТΩ** — назва експериментальної групи *(імплантація хітозанового ксероматриксу)*; від грецьк. *χιτών* — одежа, шкіра, оболонка.

ного вентилювання приміщення та замін тирсової підкладки щотридні. Тварини усіх експериментальних груп після моделювання травми та трансплантації утримували в аналогічних умовах, за винятком підгрупи «**NG+НСК$_{мк}$**». Підгрупу формували з метою вивчення впливу обмеження спонтанної локомоторної активності на динаміку функції задньої іпсилатеральної кінцівки (**ЗІК**) та синдрому спастичності; протягом усього періоду спостереження тварин цієї підгрупи утримували у клітках із зовнішнім розміром дна ~38 × 22 см і зовнішньою висотою ~16 см[564].

NB! Визначальним принципом формування експериментальних груп у цьому дослідженні було залучення максимальної кількості прооперованих тварин, незважаючи на ступінь ушкодження іпсилатеральної частини спинного мозку чи наявність ушкодження контрлатеральної його частини[565].

імплантати і трансплантати[566]

І. Макропористий гідрогель типу NeuroGel **«NG»** ***(рис. 8 А)*** — полімерний матеріал, синтезований в лабораторії E. Pinet[567] з *N-(2-гідроксипропіл)метакриламіду* в умовах гетерофазної сепарації шляхом радикальної полімеризації у пороутворюючому розчиннику з формуванням дивінілових поперечних зв'язків у присутності азоту в якості газової фази середовища[568]. Фрагмент нативного гідратованого матриксу NG розміром 2 мм^3 з дотриманням правил асептики імплантували у зону ЛПП однієї тварини. У тварин групи «**C0RP$_{ALIEN}$**» в якості імплантату в зону ЛПП використовували цільний фрагмент **мезо**пористого гідрогелю з аналогічною первинною хімічною структурою, однак меншим середнім поперечним перерізом аморфних каналів між округлими серпанковими елементами речовини, вищим коефіцієнтом просторової щільності, меншими розмірами сфероїдних фрагментів речовини ***(рис. 8 Б)***, більшою механічною тривкістю та пружністю. У тварин групи **«ХІТΩ»** у зону ЛПП імплантували фрагменти ***(рис. 9)*** тунельованого ксероматриксу *(від грецьк. Ξερός — сухий)* на основі хітозану амінополісахариду 2-аміно-2-дезокси-b-D-глюкану[569].

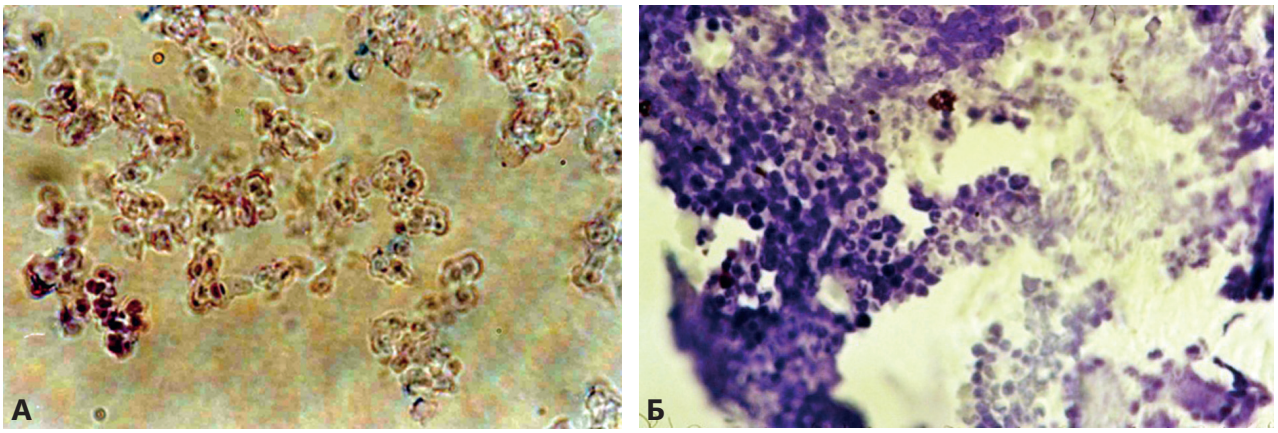


Рис. 8. Структура застосованого макропористого гідрогелю (NG, **А**) **та його мезопористого аналогу** (**Б**) **у нативних умовах**. Забарвлення гематоксилін-еозином (**А**) та тіоніном за Нісслем (**Б**). Зб. ×50 (**А**), ×20 (**Б**).

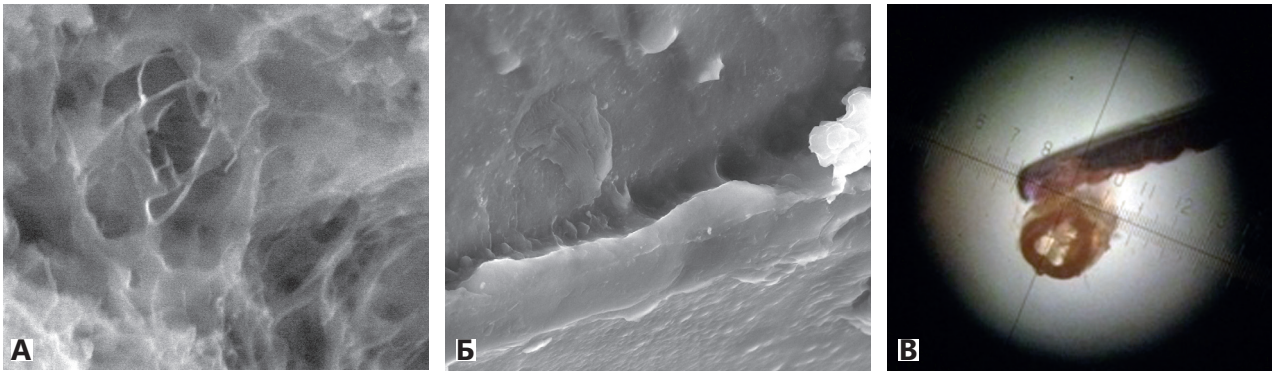


Рис. 9. Сканувальна елетронно-мікрофотограма поверхні хітозанового ксероматриксу (**А, Б**) **та мікрофото його тунельованого варіанта** *(R. B. Kozakevych та співавт., 2016 a, b)*. Масштаб електрономікрофотограм наведено у правому нижньому куті, ціна пронумерованих поділок мірної лінійки мікрофото (**В**) — 1 мм.

II. Нюхову цибулину (НЦ) отримували у щурів-самців[570] відразу після забиття шляхом передозування суміші зазначених вище наркотичних засобів[571]. **Фетальний мозочок**[572] і **фетальну нирку**[573] вилучали у плода щура 18-ти діб гестації *(E18)*. Кількість життєздатних клітин у трансплантатах становила[574] 76 ± 5 %. Кожен експлантат розділяли на приблизно рівні фрагменти, кожним з яких найчастіше виповнювали ділянку ЛПП у однієї тварини; один із фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин. До моменту трансплантації фрагменти утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37 °С, тривалість однієї трансплантаційної сесії складала кілька годин, напевне, найчастіше — 2.5–3 год.

III. Нейрогенні стовбурові клітини (НСК) отримували у плода генетично модифікованої миші на 17-ту добу гестації[575], культивували у багатокомпонентному середовищі[576] у присутності 10 нМ фактора росту фібробластів 2[577], через 5 діб у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3 і культивували протягом 10-ти діб ***(рис. 10, рис. 11)***, до моменту трансплантації. **Стовбурові клітини кісткового мозку** (СККМ) отримували у трансгенних мишей-самців *(див. вище)*, віком 3 міс, масою 40 г шляхом вимивання зі стегнових кісток[578], культивували за стандартних умов[579], фенотипували[580], досліджували на здатність до направленого диференціювання в адипогенному та остеогенному напрямках[581]. Через 5 діб культивування ***(рис. 11)*** у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3, культивували протягом 10 діб, до моменту трансплантації. **Стовбурові клітини — похідні нервового гребня** (СКНГ) отримували з експлантатів потовщення піхви фолікула вібриси зрілої генетично модифікованої миші-самця *(див. вище)*[582], фенотипували[583], досліджували на здатність до адипогенного диференціювання[584]. Через 5 діб культивування у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3, культивували протягом 10 діб, до моменту трансплантації. **У всіх випадках** фрагменти матриксу, асо-

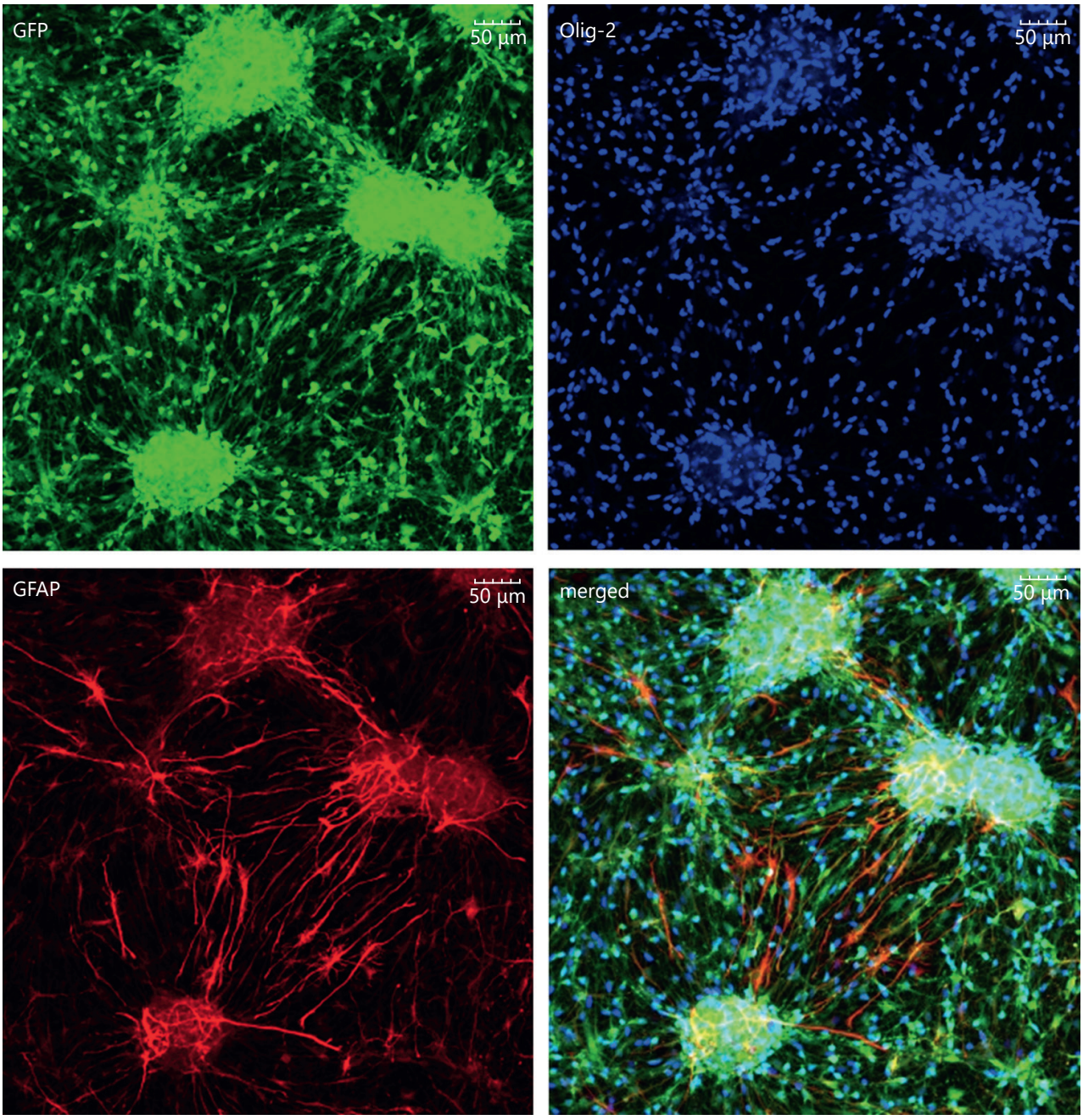


Рис. 10. Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародка GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення *(merged)*. Масштабний відрізок наведено у правому нижньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*. Культивування клітин, виготовлення, імуногістохімічна обробка і фотофіксація препаратів — О. Рибачук; зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

ційованого з клітинами, розтинали на рівновеликі частини, одну з яких фіксували для імуногістохімічного дослідження, інші використовували для виповнення зони ЛПП. За даними передтрансплантаційного імуногістохімічного дослідження, нейрогенні прогенітори найінтенсивніше проникали у товщу матриксу ***(рис. 11)***, менш інтенсивно — **СККМ**, найменше — **СКНГ**. Усі клітини у товщі матриксу проявляли ознаки активної життєдіяльності та проліферації. Детальніше інформація щодо фенотипу використаних у цьому дослідженні НСК

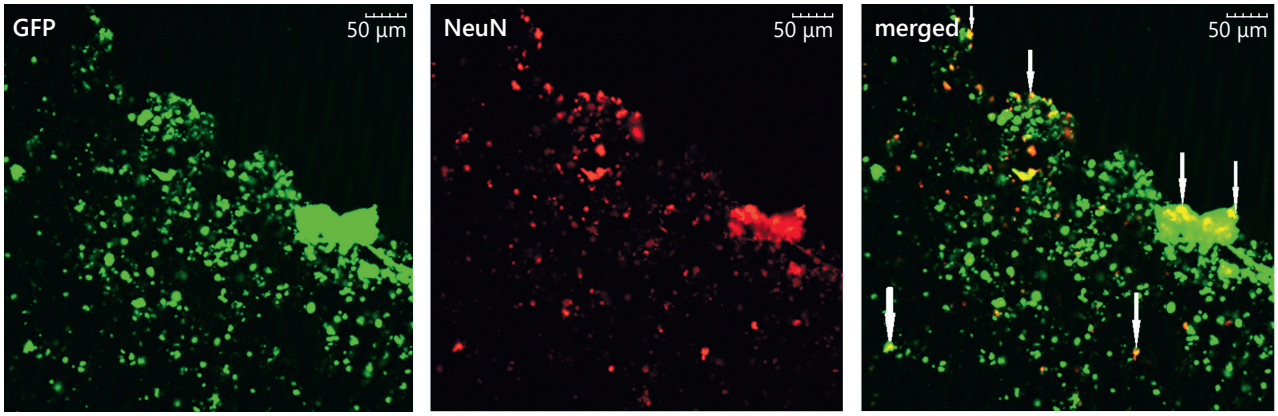


Рис. 11. Фрагмент матриксу NG, асоційованого з НСК, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)* і NeuN *(червоний колір)*, конфокальне суміщення *(merged)*. Фокус перегляду — крайова зона фрагмента розміром 2 мм^3. Стрілками вказано нейрональні клітини, похідні НСК. Масштабний відрізок наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*. Культивування клітин, виготовлення, імуногістохімічна обробка і фотофіксація препаратів — О. А. Рибачук; зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

та СККМ, особливостей їх культивування у присутності з фрагментами макропористого гідрогелю NG, складу таких двокомпонентних імплантатів наведено у працях O. Rybachuk та співавторів *(2023 a, b)*.

рух

Показник рухової функції ***(Mi** — motor index)* задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки ***(Mi$_{ipsi}$)*** оцінювали згідно зі шкалою, запропонованою D. M. Basso, M. S. Beattie та J. C. Bresnahan *(BBB; **табл. 2**; D. M. Basso та співавт., 1995)*, у власній технічній модифікації, без попереднього тренування й адаптації тва-

***Таблиця 2. Шкала оцінки рухової активності задніх кінцівок щура[1] після травматичного пошкодження спинного мозку, запропонована D. M. Basso, M. S. Beattie та J. C. Bresnahan* (BBB).** *Основні диференційні ознаки сусідніх рівнів відображено жирним шрифтом*

Бали	Провідні ознаки рухової активності задніх кінцівок *(задньої кінцівки)* під час односпрямованої крокової локомоції, що відповідають вказаним у боковику величинам бального показника
I	II
0	Видима рухова активність задньої кінцівки відсутня
1	**Слабкі рухи[1] в одному-двох суглобах** задньої кінцівки
2	**Поширені[2] рухи в одному суглобі** задньої кінцівки. **АБО: поширені рухи в одному суглобі** і слабкі рухи у ще одному суглобі задньої кінцівки

[1] Особливості проведення процедури тестування описано D. M. Basso та співавторами *(1995)* у підрозділах *"Pretesting Procedures"* та *"Testing Procedures"* розділу *"Methods"*. Із наведеного випливає, що автори мають на увазі оцінку рухової активності задніх кінцівок саме на тлі локомоції, хочеться думати — односпрямованої тривалої локомоції. Однак, для верифікації рівня рухової активності задньої кінцівки у діапазоні 0–9 балів шкали BBB у випадку однобічного парезу спостереження саме такого виду локомоторною активністю, на наш погляд, недостатньо. Тому ми використовували спостереження за рухами у задній кінцівці у будь-яких просторово-позиційних умовах, приміром, у надп'ятково-гомілковому суглобі амплітуду рухів часто оцінювали при піднятті тварини за хвіст. Крім того, виходячи з наведеної авторами шкали інформації, очевидно, що форма поля для оцінки рухової активності тварини — кругла *(діаметр — 90–106.7 см)*, причому з доволі високими бортами — 7–61 см. Це означає, що під час експериментальної сесії тварини, окрім іншого, рухалися попід бортом по колу. Такий вид локомоції *(його неврахування автори, як нам здалося, не відзначають)*, на наш погляд, не може не спотворювати розташування стоп на поверхні руху під час стаціонарної фази крокового циклу, особливо, за однобічного дефіциту й можливості використання борта в якості певної бічної опори. Тому наш варіант тестування — перегляд за односпрямованою лінійною локомоцією — нам видається правильнішим.

Бали	Провідні ознаки рухової активності задніх кінцівок *(задньої кінцівки)* під час односпрямованої крокової локомоції, що відповідають вказаним у боковику величинам бального показника
3	**Поширені рухи у двох суглобах** задньої кінцівки
4	**Слабкі рухи у всіх трьох суглобах** задньої кінцівки
5	**Слабкі рухи у двох і поширені** — у третьому суглобі задньої кінцівки
6	**Поширені рухи у двох і слабкі** — у третьому суглобі задньої кінцівки
7	**Поширені рухи у всіх трьох суглобах** задньої кінцівки[3]
8	**‘*Sweeping*’** — *‘підмітальні’ (як варіант смислового перекладу — «загрібальні»)* **трисуглобові рухи без підтримання маси тіла[4]; підошва може контактувати з поверхнею руху, а може і ні, виявна асиметрія позиціювання на поверхні руху[5].** **АБО: крокові рухи задньої кінцівки підошвою вниз** *(плантарна установка)***, однак без жодних ознак і моментів підтримування маси тіла6**
9	Крокові рухи з плантарною установкою стопи, підтриманням маси тіла лише у стаціонарній позиції *(тобто, поза кроковою локомоцією)*. **АБО:** поодинокі[7], часті[8] чи перманентні[9] кроки з підтриманням маси тіла, однак з установкою стопи виключно підошвою вверх *(дорзальна установка)*
10	Поодинокі кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; **координація крокових рухів передніх і задніх кінцівок відсутня[10]**
11	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; **координація крокових рухів передніх і задніх кінцівок відсутня**
12	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; **поодинокі випадки координації крокових рухів передніх і задніх кінцівок**
13	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла; плантарна установка стопи; часті випадки **координації крокових рухів передніх і задніх кінцівок**
14	**Перманентне** крокування з підтриманням маси тіла, плантарною установкою стопи **і координацією крокових рухів передніх і задніх кінцівок; у переважній більшості[11] кроків — на початку і наприкінці опорної фази крокового циклу *(у момент первинного контакту стопи із поверхнею руху і на момент відриву стопи від поверхні руху) стопа ротована (всередину чи назовні)*[12]** **АБО:** часті кроки з плантарною установкою стопи й перманентною передньо-задньою координацією крокових рухів кінцівок, поміж якими виявляють **поодинокі кроки з дорзальною установкою стопи**
15	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок; **під час крокової локомоції тварини рідко *(«occasionaly») виявляють звичний для фази перенесення кінцівки повний відрив пальців стопи («toe clearence»)* від горизонтальної поверхні руху[13]; у переважній більшості кроків на початку опорної фази крокового циклу стопа орієнтована паралельно осі тіла**
16	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок, **часто виявляють кроки з повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи;** у переважній більшості кроків на початку опорної фази стопа орієнтована паралельно до осі тіла, **а наприкінці — ротована**
17	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок, часто виявляють кроки з повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; **у переважній більшості кроків на початку і наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно осі тіла**
18	**Перманентне** крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок і **повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; у переважній більшості кроків на початку опорної фази стопа орієнтована паралельно осі тіла, а наприкінці — ротована**
19	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією крокових рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; **у переважній більшості кроків на початку і наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно осі тіла; відсутність утримання або тимчасове утримання хвоста над поверхнею локомоції**
20	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи; у переважній більшості кроків на початку і наприкінці опорної фази стопа орієнтована паралельно осі тіла; **перманентне утримання хвоста над поверхнею локомоції; наявність локомоторної транслатеральної нестабільності тулуба у вигляді крокового бічного завалювання чи навіть часткового бічного обвалювання[14]**

Бали	Провідні ознаки рухової активності задніх кінцівок *(задньої кінцівки)* під час односпрямованої крокової локомоції, що відповідають вказаним у боковику величинам бального показника
21	Перманентне крокування підошвою вниз з передньо-задньою координацією рухів кінцівок і повним відривом пальців від поверхні руху у фазі переносу стопи, переважно паралельна стосовно основної осі тіла орієнтація стопи впродовж усієї[15] опорної фази крокового циклу, перманентне утримання хвоста над поверхнею локомоції, **відсутність порушень транслатеральної локомоторної стабільності тулуба**

[1] В оригіналі: «***Slight:*** *partial joint movement through less than half the range of joint motion» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[2] В оригіналі: «***Extensive:*** *movement through more than half of the range of joint motion» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[3] Наступний рівень показника *(8 балів)* теж констатує поширені рухи у трьох суглобах, однак — організовані у квазікрокові синергії; отже, на рівні до 8-ми балів ми виявляли рухомість у суглобах у будь-яких просторово-позиційних умовах, приміром, у надп'ятково-гомілковому суглобі амплітуду рухів часто оцінювали при піднятті тварини за хвіст.

[4] В оригіналі: «***Sweeping:*** *rhythmic movement of HL in which all three joints are extended, then fully flex and extend again; animal is usually sidelying, the plantar surface of paw may or may not contact the ground; no weight support across the HL is evident» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[5] В оригіналі — «*animal is usually sidelying*».

[6] Визначення «*підтримання маси*» в оригіналі описано так: «*Weight support was identified as contraction of hindlimb muscles, hindlimb extension, and/or elevation of the hindquarters. Conversely, absence of these features indicated that the hindlimb was non-weight-bearing» (D. M. Basso та співавт., 1995).* Ми використовували здебільшого візуальну ідентифікацію відриву черевця на тазовому рівні *(відповідного заднього квадранта тіла)* від поверхні локомоції. Особливо добра візуалізація у проникному світлі, тобто коли тварина перебуває на тлі джерела помірного розсіяного світла, наприклад, денного.

[7] Тут і надалі йдеться про рідкісні кроки: «***Occasional:*** *less than or equal to half; ≤ 50 %» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[8] Тут і надалі йдеться про часті кроки: «***Frequent:*** *more than half but not always; 51–94 %» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[9] Тут і надалі йдеться про постійні кроки: «***Consistent:*** *nearly always or always; 95–100 %» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[10] Напевне, один із найтяжчих критеріїв. Зазвичай поза випадками очевидної дискоординації ми враховували частоту «*пролапсів*» під час односпрямованої локомоції тварини — видимих «*провалів*» у зв'язності локомоторних циклів оцінюваної і трьох інших кінцівок, котрі чимось нагадують моменти «*легкого підстрибу*», коли, йдучи у парі з партнером, людина змінює тип крокової співдружності із дзеркального *(ліва нога одного партнера співдружня правій нозі другого)* на синтопічний, синлатеральний *(обидва партнери «йдуть в ногу» — крокові рухи обох правих і обох лівих кінцівок синхронні)*. Спеціальний кінематичний аналіз ми не проводили, однак, за нашими припущенням, під час такого «*пролапсу*» відбувається підстрибоподібна синхронізація негармонізованого циклу паретичної кінцівки тварини. Різні аспекти цього питання у відношенні до моделі ЛПП розібрано нами далі.

[11] Таким словосполученням ми переклали спеціально не уточнений авторами термін «*predominant*».

[12] Автори пропонують такий спосіб визначення положення лапи ad *oculus* під час статичної фази крокового циклу: «*Paw rotation was sometimes difficult to assess because of toe spreading on initial contact. The most reliable method of evaluating paw position is to focus on the long axis of the paw and determine its relationship to the haunch. If the long axis is positioned lateral to the haunch, the paw is externally rotated. If the axis is under the haunch and parallel or slightly angled, the paw is considered to be parallel at initial contact» (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[13] Визначають аускультативно: за відсутності повного відриву присутній звук фазного пошкрібування, човгання пальців по поверхні. Поради авторів шкали: «*The attributes for toe clearance were assessed from auditory cues and graded according to the incidence of toe dragging during the test session. Normally, rats do not drag their toes. After spinal cord contusion, however, rats frequently drag their toes on the floor of the open field making a brushing or scratching sound. ... Examiners had difficulty distinguishing between frequent and consistent toe clearance; therefore, consistent toe clearance was defined as four or less toe-drags during the 4-minute period. Rats with five or more toe-drags per session were rated as having frequent toe clearance» (D. M. Basso та співавт., 1995).* Формулювання, без сумніву, надто розмите, оскільки не прив'язане до кількості реалізованих протягом сесії кроків. Крім того, озвучені щойно цифри, на наш погляд, слабко співвіднесені з наведеним авторами раніше роз'ясненням стосовно категорій «*рідко*», «*часто*» і «*постійно*». Нарешті, за нашим досвідом, при зменшенні частоти кроків з човганням зменшується тривалість і гучність «*човгального звуку*», що ще більше утруднює верифікацію і визначення кратності маніфестації симптому. Чи праві ми, чи ні — може з'ясувати лише акустичний аналіз.

[14] D. M. Basso та співавт., 1995: «*Trunk Instability: lateral weight shifts that cause waddling from side to side or a partial collapse of the trunk*».

[15] В оригіналі — «*throughout stance*».

рин, під час спостереження за руховою активністю тварини на горизонтальній відкритій твердій поверхні нерегламентованої форми, площі, розміру *(достатнього для дослідження тривалої односпрямованої крокової локомоції)*, гладкості і природи, без відеофіксації й реєстрації добового часу і тривалості дослідження кожної тварини. Дослідження здійснювалися одним експериментатором, умовно засліпленим як стосовно індивідуальних ознак оперованих ним тварин, так і, зазвичай, стосовно попередніх індивідуальних результатів тестування. Тестування здійснювали не раніше 6-ї доби після травми *(якщо момент травми вважати нульовою добою)*, з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами. Значення Mi_{ipsi} одразу після моделювання травми умовно приймали рівним нулю *(стан спінального шоку)*. При невпевненості у точному рівні Mi_{ipsi} досліджуваної тварини, зараховували половинне значення показника. Відрив

великого пальця стопи від поверхні руху оцінювали здебільшого візуально; у діапазоні високих значень Mi_{ipsi} в якості основного диференційного феномену використовували положення стоп при різкому піднятті й укладанні тварини на поверхню руху без відриву від неї передніх лап *(див. далі)*.

Недоліки шкали BBB.

Перший — точне визначення рухової функції задньої кінцівки на рівні 0–7 балів[585] і 10–14 балів потребує, на нашу думку, відеофіксації й кінематичного аналізу, на рівні 15–18 балів — кінематичного й аудіологічного аналізу.

Другий — важливим моментом є прилаштованість шкали BBB для опису наслідків ***двобічного*** ураження, наприклад, при класичному моделюванні забиття спинного мозку. Так, шкала діапазоном у 0–21 бал дозволяє встановити рівень функції задньої кінцівки, враховуючи широту рухової активності у кожному із трьох ключових суглобів задньої кінцівки щура *(чи миші),* а також постановку ступні та час підтримання маси тіла паретичною кінцівкою при пересуванні по горизонтальній поверхні *(0–11 балів)*. Передусім, можемо констатувати, що за нашими спостереженнями тварини, котрі демонструють рухову активність кінцівки на рівні 8 балів[586] у випадку однобічного ураження спинного мозку, завдяки умовно інтактній кінцівці можуть *«складати», «укладати»* паретичну кінцівку і *«присідати»* на неї, причому, враховуючи частий для цього рівня стан спастичності, така усадка і позиціювання твариною на площині цілком може бути розцінена спостерігачем як доказ *«підтримування умовного заднього квадранта тіла паретичною кінцівкою у стаціонарній позиції»*, тобто як ознака наявності у паретичної кінцівки рухової активності на рівні 9-ти балів шкали[587]. За симетричного двобічного рухового дефіциту на рівні 8-ми балів BBB такий сценарій залишався б неймовірним. Більш того, за достатньої спастичності і фіксації надп'ятково-гомілкового і навіть надп'ятково-гомілкового і колінного *(але не кульшового)* суглобів тварина *(і ми спостерігали такі рідкісні випадки)* за умови значної функції котрлатеральної кінцівки може використовувати паретичну кінцівку у *«миличному»* режимі, прагнучи опертися чи навіть іноді опираючись на неї. А рівень рухової функції паретичної кінцівки у таких випадках при оцінці у межах локомоторної 3-суглобової рухомості вірогідно нижчий за 8 балів. Як вирішити такі проблеми — незрозуміло. Далі. У нас виникають значні сумніви стосовно реалістичності чіткого розмежування на тлі однобічного ураження двох ключових критеріїв першої половини шкали — підтримання паретичною кінцівкою маси відповідного квадранта тіла і координації її рухів у межах квадрипедального локомоторного циклу. Не зупиняючись на безперечній складності оцінки координації крокових рухів передніх і задніх кінцівок *ad oculus (див., наприклад, G. A. S. Metz та співавт., 2000[588])*, зазначимо, що припущення стосовно істотної трансформації локомоторного циклу на тлі глибокого парезу однієї задньої кінцівки, покликаної компенсувати однобічний дефіцит опорної функції, видаються нам реалістичними. Яким чином рухова система тварини зазвичай вирішує цю проблему — питання окремого дослідження, однак навіть зараз, кожен із власного досвіду спостереження за свійськими тваринами з дефіцитом опорної функції однієї задньої кінцівки може аргументовано припускати, що одним із напрямків такої перебудови є формування своєрідного *«трипедального»* циклу, коли уціліла задня кінцівка пересувається *«прискоком»* поміж локомоторними рухами передніх. Такий тип локомоції дозволяє компенсувати опорну функцію поясу задніх кінцівок, однак істотно деформує координацію їхніх рухів із рухами передніх кінцівок. І при цьому, повторимо, дефіцит підтримання маси задньої частини тіла залишається невиявним: задній квадрант, за утримання над поверхнею руху котрого відповідає ушкоджена кінцівка, у такій ситуації може вдало *«переноситися»* без моментів *«волочіння»* по поверхні руху. Найімовірніше, часткова неспроможність функції підтримання маси паретичною кінцівкою компенсується схожим чином, тобто, із дискоординацією цільного локомоторного циклу. Питання у тому, як розцінювати очевидну деформацію рухових циклів чотирьох кінцівок у межах такої локомоції — як порушення функції підтримання маси чи як дискоординацію переднього і заднього блоку генератора локомоторних патернів спинного мозку? Але ж у визначенні рівня рухової функції у 10–11 балів BBB фігурує лише опція підтримання маси, а у визначенні 11–13-ти балів запропоновано враховувати передньо-задню дискоординацію. У випадку менш-більш симетричного дефіциту релевантність такого диференційного підходу, вочевидь, істотна; однак у випадку ЛПП ми стикаємося з колосальною транслатеральною різницею рухової функції задніх кінцівок, а отже, диференційна спроможність цих критеріїв тане. Повторимо ще раз: у випадку істотно різного рівня парезу у межах пари задніх кінцівок передньо-задня дискоординація їхніх крокових циклів напевне не співпадає; ймовірно, виокремлюється провідна, умовно інтактна задня кінцівка, тісніше і своєрідно ув'язана із кроковими циклами передніх кінцівок. У таких умовах можливе й однобічне *«пролабування»* крокового циклу паретичної кінцівки, і десинхронізація крокових циклів не лише поміж обома задніми, а й поміж задніми і передніми кінцівками, і навіть *(чому б і ні)* поміж передніми кінцівками. Таке *«пролабування»* крокового циклу паретичної кінцівки може бути розцінено і як передньо-задня дискоординація, і як відсутність постійного підтримання нею маси свого квадранта тіла. Не кажучи вже про те, що передньо-задня дискоординація умовно інтактної контрлатеральної кінцівки фактич-

но створює хибну картину парезу. Тому ми вважаємо, що обидві ознаки тісно ув'язані між собою[589], і якщо у випадку відносно симетричного нижнього парапарезу запропонована D. M. Basso та співавторами *(1995)* схема їхнього розрізнення, мабуть, працює, у випадку однобічного половинного перетину її неспроможність очевидна[590]. Нарешті, компенсаторне зближення вертикалі центру мас задньої частини тіла і вертикалі, проведеної через умовний центр опори *«інтактної»* задньої кінцівки, теоретично може змінити позиціювання стоп обох задніх кінцівок у різних частинах статичної фази крокового циклу, наприклад, наприкінці, при відштовхуванні *«інтактною»* кінцівкою тіла вгору під час *«прискокової» «трипедальної»* локомоції. Це формуватиме картину псевдопаретичної ротації стопи, що утруднюватиме диференціацію у межах 14–18-ти балів BBB. За таких же умов проблематичним стає використання іншої диференційної ознаки цього рівня рухової функції — відривання великого пальця стопи контрлатеральної кінцівки від поверхні руху, котра *(кінцівка)* бере на себе більше антигравітаційне навантаження за низьких значень Mi_{ipsi}. Що й казати про такі функції, як утримання хвоста над поверхнею руху і забезпечення локомоторної транслатеральної стабільності тулуба *(19–21 бал BBB)*. Зважаючи на усе це, дослідження Мі задньої контрлатеральної місцю травми кінцівки *(Mi_{contra})* не проводили. **У зв'язку із цим[591], повинні визнати і звернути увагу, що дані стосовно Mi_{contra} на аналогічній моделі, наведені нами у ранніх публікаціях[592], котрі, щоправда, жодним чином не впливали на основні висновки цих робіт, слід вважати недостовірними.** Хоча близькі дані стосовно Mi_{ipsi}[593] (але не Mi_{ipsi}[594]), котрі ми не беремось оцінювати на предмет достовірності, отримані за схожих експериментальних умов[595], можна знайти, приміром, у T. H. Hsieh та співавтори *(2010)*. Продовжуючи — з цих же міркувань очевидно, що значущість отриманих за допомогою BBB значень Mi_{ipsi} на рівні вище 10-ти балів зменшується зі збільшенням їхньої величини[596].

Третій — за словами самих авторів шкали[597], незважаючи на наш первинно помилковий переклад смислу ознаки[598], характерної для 15–18-ти балів — позиціювання стопи на початку і в кінці опорної *(статичної)* фази крокового циклу[599] — саме використання випадково сформульованої і запропонованої таким чином ознаки[600] бачиться нам на даний час одним із засобів верифікації рівня парезу між 16-ма і 17-ма балами шкали. Річ у тім, що у тварини з наявним тривалим однобічним парезом задньої кінцівки зі значною ймовірністю повинні формуватися компенсаторні транслатеральні зміщення тонусу позної і динамічної антигравітаційної мускулатури, що не може не відобразитись на симетрії установки стоп. Отже, у випадку однобічного ураження спинного мозку вище поперекового потовщення постановочне положення стопи і його зміна під час опорної фази крокового циклу не може відображати лише ступінь парезу тих чи інших м'язів задньої кінцівки, а залежатиме й від стійкої зміни розташування умовного центру маси тіла крокуючої тварини вздовж поперечної горизонтальної осі *(транслатеральної осі)*. На наш погляд, швидкий відрив обох стоп і швидке їх укладання на горизонтальну поверхню повинне виключати цей фактор і оголювати асиметрію м'язової активності у контексті обох позно-рухових реакцій. Тому використання нами у представленій монографії та у дисертаційних дослідженнях[601] саме цього критерію для диференціювання стану парезу між 16-ма і 17-ма балами, незважаючи на неприглядність і анекдотичність його появи, доречне. Невизначеність ситуації з розглядуваним показником яскраво демонструється тим, що в оригінальній праці[602] *(D. M. Basso та співавт., 1995)* на рівні 15-ти балів позиціювання стопи описано лише для початку статичної фази крокового циклу, а в одній із важливих методологічних праць із цієї ж теми[603] *(Y. Li та співавт., 2006)* маніфестація показника на проміжку від 15-ти до 19-ти балів істотно відрізняється від запропонованого авторами шкали[604]. G. A. S. Metz та співавтори *(2000)* взагалі пропонують оцінювати позиціювання стопи і відрив великого пальця від поверхні крокового руху окремо[605].

Четвертий — оцінка описаних вище складних ознак в умовах локомоції по колу попід бортом[606]. На наш погляд, за такої локомоції розташування стоп на поверхні руху під час стаціонарної фази крокового циклу не може не спотворюватися, особливо за однобічного дефіциту й можливості використання борта у якості певної бічної опори. Годі й казати про інші проблемні критерії шкали, такі як підтримання маси відповідного квадранта тіла, локомоторна координація рухів передніх і задніх кінцівок тощо. Тому наш варіант тестування — перегляд за односпрямованою лінійною локомоцією — хоча б на тлі однобічного ураження спинного мозку, нам видається вірнішим.

П'ятий — часові рамки тестування, котрі пропонуються авторами[607], як і критерії для розрізнення ступенів прояву оцінюваних ознак[608], незважаючи на чільні практичні поради авторів шкали[609] *(Ibid.),* все ж формують істотне поле для реалізації суб'єктивного. Більш того, складність шкали *(як і моделі ЛПП)* обумовлює відомий з практичного досвіду ефект поступового покращення навиків експериментатора[610], що з огляду подальшого досвіду ставить під сумнів технічну чистоту отриманих раніше даних[611].

Сума перерахованих недоліків шкали BBB створює неабияке вікно для інкорпорації в отримувані нею дані на моделі однобічного половинного перетину істотного доважку суб'єктивності[612]. Частину цих питань *(у випадку ЛПП — менш істотну)* можна вирішити автоматизацією оцінки рухової функції шкалою BBB.

Хоча створення такого комп'ютерного застосунку — безсумнівно, тяжка багаторівнева інженерна задача. Усунення таких недоліків, на нашу думку, можливе лише шляхом перевірки отриманих даних іншими групами. Однак — і це, напевне, найістотніше — ця сторона проблематики слабшає у випадку моделювання травми, виконання відновних втручань і подальше тестування усіх експериментальних груп одним суб'єктом в один період часу, тобто за однакового рівня володіння технікою втручань і оцінки результатів. З позиції накопиченого досвіду *(і зважаючи на інші технічні моменти — див. наступну інформацію)*, наші попередні спроби поглибленого аналізу розподілів індивідуальних значень Mi_{ipsi} у групах, динаміки Mi_{ipsi} протягом тривалого спостереження тощо видаються нам наївними. І все ж, протягом усього часу роботи зі шкалою BBB ми послуговувалися іншим, простішим і, напевне, надійнішим процедурним міркуванням: при відсутності впевненості у точному рівні Mi_{ipsi} досліджуваної тварини зараховували половинний варіант значення, хоча автори шкали радять зараховувати у таких випадках нижче значення ПФ[613]. Інше важливе правило для умов *«незасліпленого»* дослідження[614] — *«правило протидії ірраціонально жаданому результату»*. Нарешті, зазначимо, що шкалу BBB вважають релевантною стосовно оцінки заднього однобічного рухового дефіциту ряд авторів[615].

Алгоритм реконструкції індивідуальних значень Mi_{ipsi} у межах стандартизованої часової шкали. Облік значень Mi_{ipsi} здійснювали, починаючи з 6-ї доби після проведення оперативного втручання з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами[616]. **Значення Mi_{ipsi} одразу після моделювання травми умовно приймали рівним нулю.** В силу низки обставин[617], а також зважаючи на необхідність максимального використання даних, отриманих від обмеженої кількості експериментальних тварин за іншого темпорального дизайну і зважаючи на поступовне формування оптимальної часової шкали у експериментах такого роду, виникла необхідність темпоральної уніфікації результатів, отриманих у численних когортах експериментальних тварин. Запропонована нами стандартна часова шкала відображення результатів включала перші 8 тиж, а також 12-й, 16-й, 20-й, 24-й та 26-й *(28-й)* тижні після моменту нанесення ХСМТ. При цьому, при потижневому позначенні термінів тестування тварин і зіставленні їх з описаною стандартною шкалою, умовно вважали, що 1 місяць спостереження відповідає рівно 4 тижням, тобто 28 добам[618]. Реконструкцію індивідуальних значень Mi_{ipsi} згідно з цією шкалою здійснювали на основі результатів багаторазового, повторюваного реального тестування тварин[619] шляхом квазілінійної рандомізованої інтерполяції за алгоритмом, близьким до віднайдення звичайного ковзного середнього. З цією метою, у період інтенсивного приросту показника *(1–8 тиж)* збільшення його значення за період між двома сусідніми точками вимірювання розбивали приблизно рівномірно вздовж термінів стандартизованої шкали, розташованих між цими точками. Для відтворення випадкової варіативності показника поміж двома точками його вимірювання терміни, на яких відображали проміжний результат приросту у різних тварин, рандомізували. Для нечастих випадків реконструкції значень Mi_{ipsi} на першому тижні спостереження[620] за замовчуванням розглядали рівень Mi_{ipsi} одразу ж після моделювання травми нульовим. У період плато *(після 8-го тижня спостереження)* на стандартизованих термінах поміж точками вимірювання Mi_{ipsi} у випадково обраних тварин вибірки відтворювали рандомізовану за часом варіативність у межах 1 бала BBB. Екстраполяцію індивідуальних значень Mi_{ipsi} виконували вкрай рідко, з міркувань наукової доброчесності[621]. Прикро, що описана процедура реконструкції і стандартизації індивідуальних даних Mi не була висвітлена нами у низці первинних і пізніших праць[622], про що ми прагнули повідомити *post factum* у наступних опублікованих роботах[623]. Її відтворювальна спроможність і адекватність залишилась поза розширеним спеціальним вивченням. Ймовірно, що її використання применшує значущість результатів поглибленого аналізу, насамперед, динаміки середніх показників у межах кожної з груп[624]. Ці результати, однак, не можна вважати незначущими щонайменше з причини однакового використання процедури в усіх порівнюваних між собою експериментальних групах. Цілком очевидно, що застосування описаного алгоритму часової гармонізації не може вплинути на висновки стосовно ефективності апробованих засобів відновного лікування експериментальної ХСМТ і патофізіологічних особливостей впливу досліджених видів нейротрансплантації.

спастичність

Ступінь спастичності *(показник спастичності, **Si** — spasticity index)* оцінювали за шкалою, запропонованою B. Ashworth *(1964)*[625], у модифікації H. W. Dong та співавторів *(2005; **табл. 3**)*, без акліматизаційного тренування й релаксаційного засліплення тварин *(Ibid.)*, утримуючи тварину за хвостовий кінець у горизонтальному положенні, під час різних видів рухової поведінки *(прагнення втечі, стан локомоторного спокою чи прагнення аддукційно-флексійного вивільнення паретичної кінцівки з руки експериментатора)*, на рівні надп'ятково-гомілкового *(мануальне розгинання з різною швидкістю)*, колінного і кульшового суглобів *(мануальне розтягнення кінцівки за гомілку з відведенням убік)*, реєструючи максимальне значення. Досліджен-

Таблиця 3. Шкала Ashworth для оцінки рівні спастичності паретичної кінцівки на рівні досліджуваного суглоба

Бали	Клінічний еквівалент
0	Збільшення спротиву м'язів[1] розтягові при пасивному русі у суглобі відсутнє
1	Легке збільшення м'язового спротиву під час пасивного руху у суглобі, наявність «*catch*»-феномену — драматичного збільшення м'язового спротиву швидкому пасивному рухові у суглобі; при повільному русі — спротив звичайний[2]
2	Відчутне підвищення спротиву м'язів протягом усього об'єму пасивного руху, пасивні рухи у суглобі можливі у повному обсязі при доволі легкому зусиллі
3	Значне підвищення спротиву м'язів під час пасивного руху в суглобі; пасивні рухи у суглобі при звичайному зусиллі утруднені і в деяких випадках певною мірою обмежені[3]
4	Виражена контрактура — істотне обмеження пасивної рухомості у суглобі *(у межах, котрі визначаються, зокрема, больовою реакцією тварини)*, у деяких випадках — анкілоз

[1] У праці H. W. Dong та співавторів *(2005) «resistance against the passive movement»* коротко позначено терміном *«tone»*.

[2] B. O. Lynn та співавт., 2013: *«Tardieu, Shentoub, and Delaru (1954) were the first to describe the concept of «spastic catch», i.e. a sudden reactive resistance elicited by increased muscle tone as a reaction to a fast passive stretch. ... The velocity-dependent stretch reflex is defined by the angle of the spastic catch (AOC), which is the difference between the end range of motion (ROM) while slowly moving the limb and the spastic catch angle while moving fast».* Деякі джерела *(https://www.amboss.com/us/knowledge/Spasticity; 28.04.2021)* описують цей феномен у контексті іншого відомого клінічного симптома — *«складного ножа» («clasp knife phenomenon»)*, при якому під час пасивного руху в суглобі відчувається значне початкове напруження, котре при продовженні пасивного руху продовжується раптовим зменшенням спротиву.

[3] **NB!** В оригінальній шкалі *(H. W. Dong та співавт., 2005)* обмеження рухомості суглоба на цьому рівні спастичності не згадується; у нас йдеться про обмеження без верифікації істотним додатковим зусиллям.

ня здійснювались тим самим експераментатором, умовно засліпленим як стосовно індивідуальних ознак усіх прооперованих ним і залучених у цей експеримент тварин, так і, зазвичай, стосовно попередніх індивідуальних результатів тестування рухової сфери і спастичності. Облік $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ здійснювали не раніше 6-ї доби з міркувань етичного характеру. **Значення $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ одразу після моделювання травми умовно приймали рівним нулю *(стан спінального шоку)*.** З метою уніфікації даних, як і у випадку $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$, реконструювали індивідуальні значення $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ на термінах єдиної часової сітки з наявних реальних *(див. вище)*[626]. У випадку невпевненості у точному цілому рівні $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ тестованої тварини зараховували половинне значення.

Шкала Ashworth має не меншу суму методичних проблем. Першою слід вважати складність верифікації слабкого спастичного парезу, диференціації *«довільного»* і *«мимовільного»* компонентів м'язового тонусу. *«Релаксаційна»* спроможність таких прийомів, як *«засліплення»* тварини рукою експериментатора і попередня акліматизація тварини *(H. W. Dong та співавт., 2005; S. C. Hahm та співавт., 2015)*, тобто можливість вимкнення чи істотного зменшення за їхньою допомогою *«мимовільного»* тонусу м'язів досліджуваного суглоба — на нашу думку, сумнівна. Тому при дослідженні груп із хорошими показниками відновлення рухової функції ми використовували додаткові засоби верифікації слабкого парезу: **1)** відчутніше у паретичній кінцівці, ніж в умовно інтактній *(контрлатеральній)*, тремтіння під час її відтягнення за стопу убік; **2)** гіперметричне, надмірне розгинання паретичної кінцівки під час постуральної протидії різкій тракції тварини за хвіст по горизонтальній поверхні. За наявності хоча б одного з цих критеріїв величину $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ оцінювали на рівні 0.5 балів. У всякому випадку, при сумніві у наявності чи відсутності спастичності, реєстрували значення $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ на рівні 0.5 бала навіть без використання двох описаних щойно критеріїв. Іншою складністю шкали є диференціювання між рівнями $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ у межах від 1-го до 3-х балів: визначення рівня спастичності у цьому діапазоні цілком суб'єктивне; диференційний критерій однобального рівня $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ — симптом *«складного ножа»* — ми не спостерігали. При істотному утрудненні пасивного руху у суглобі *(3 бали)* ми часто відзначали ще й певне обмеження амплітуди рухів у суглобі, щоправда без верифікації зусиллям, котре спричиняло б больову реакцію тварини. Нарешті, 4 бали реєстрували у випадку виявлення контрактури, котра, як відомо, зовсім не тотожна повному виключенню пасивних рухів у суглобі, а супроводжується зменшенням їхньої амплітуди. Отже, якщо пасивний рух у суглобі у повному об'ємі неможливий за жодного розумного зусилля — реєстрували $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ на рівні 4-х балів, якщо ж більш-менш повна пасивна рухомість реалізувалася при істотному неальгогенному зусиллі експериментатора, реєстрували $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ на рівні 3-х балів. Крім того, під час роботи з експериментальними тваринами основну ознаку спастичності — залежність сили спротиву м'яза розтягові від швидкості розтягу *(J. B. Nielsen та співавт., 2007)* — через розмір тварини і перманентну рухову активність ідентифікувати практично неможливо, особливо на рівні колінного чи кульшового суглоба; отже, основним

верифікатором залишається лише сила спротиву м'яза розтягові за відносно низької і менш-більш сталої впродовж усього експерименту швидкості. Враховуючи технічну складність та інші недоліки електронейроміографічної оцінки спастичності *(див. далі)*, саме шкалу Ashworth використовували як базовий засіб оцінки цього патологічного стану в усіх групах.

екстероцепція[627]

Екстероцептивну чутливість оцінювали тестом М. фон Фрея *(M. von Frey, 1896)* в модифікації Вейнштейна *(Weinstein)* у тварин групи № 7 *(див. **табл. 1**)*. Вимірювали кількість позитивних відповідей серед 10-ти епізодів прикладання філамента певної жорсткості *(показник PWF — paw withdraw frequency, частота відсмикування лапи)*[628]. Оскільки досліджувані кінцівки після моделювання травми спинного мозку є паретичними, у якості відсмикування розглядали будь-який прояв рухової активності в кінцівці у відповідь на дотик філаментом.

електрофізіологія[629]

Електронейроміографічне дослідження (ЕНМГ) включало суміжну реєстрацію М-відповіді та Н-рефлексу *(англ. — Hoffmann's reflex; с. 48)* у товщі задньої групи м'язів гомілкової частини кінцівки у серії стимуляційних впливів на сідничий нерв[630]. Зміну розташування реєструючого електрода здійснювали до моменту отримання виражених фігур електричної відповіді м'яза. Візуально, керуючись здебільшого якісними, а не кількісними уявленнями про форму графічного відображення електричного збудження у м'язі і час його появи при стимуляції сідничого нерва, із серії відповідей при послідовній стимуляції зі щоразу зростаючою на 1 мА силою імпульсного струму прагнули вибирати ту відповідь, у якій амплітуда хвилі, котру розцінювали як відображення Н-рефлексу, була максимальною. У межах цієї відповіді величину амплітуди Н- та М-хвилі вимірювали самостійно на роздрукованих електронейроміограмах, співвідношення амплітуд Н- та М-хвилі виражали у відсотках. Після проведення дослідження тварину у стані загального знеболення виводили з експерименту методом шийної дислокації шляхом тракції за ростральний кінець. Дослідження у більшості груп тривалого спостереження здійснювали у момент виведення тварин з експерименту, у віддаленому періоді травми *(зазвичай 24 і більше тижнів спостереження),* точний термін проведення у групах різнився. Також зазначаємо, що реєстровані під час дослідження електронейроміограми вирізнялися значною поліморфністю, що обумовлювало істотне привнесення фактора суб'єктивності у процес віднайдення і диференціювання залучених до аналізу структур — М- і Н-хвиль, особливо у випадках їх суттєвої деформації і часткової суперпозиції. Ретроспективну алгоритмізацію і протокольне описання цього процесу здійснити неможливо. **Зважаючи на всі перелічені моменти *(і ряд літературних даних)*[631], слід вважати відображені у цьому дослідженні дані ЕНМГ як слабко об'єктивізовані, а тому — малоінформативні і додаткові.**

Дослідження мережевої активності нейронів драглистої речовини спинного мозку здійснювали на живих препаратах поперекового відділу виокремленого спинного мозку[632] інтактних чи спастичних тварин, котрі перенесли ХСМТ описаним вище протоколом. Серед залучених до цього сегмента досліджень тварин *(n = 3)*[633] вік на момент дослідження складав ~7–10 тиж, Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} реєстрували у межах 1–3 та 2–4 балів за шкалою BBB та Ashworth, відповідно[634]. Реєстрацію спонтанних електричних подій у нейронах поверхневих пластинок заднього рогу спинного мозку здійснювали за допомогою методу «*patch-clamp*» в режимі *«ціла клітина»* в нейронах, одразу ж біля поверхні та глибоко у товщі пластинки II *(див. вище),* які виявляли за допомогою оптичного мікроскопа BX50WI *(Olympus, Japan)* під 60-кратним збільшенням водно-імерсійного об'єктива[635]. Для виокремлення мініатюрних ЗПСП *(див. с. 11)*, викликаних активацією AMPA-рецепторів внаслідок вивільнення вмісту однієї синаптичної бульбашки *(однієї медіаторної везикули пресинаптичної терміналі)*, реєстрацію електричної активності нейрона проводили у розчині з вмістом ряду антагоністів інших каналів постсинаптичної мембрани[636]. З метою активації AMPA-рецепторів у кондиційний розчин додавали селективний однойменний агоніст — AMPA, концентрацію якого на рівні 5 мкМ витримували протягом 10–15 хв. Протягом експерименту в середньому з одного зрізу вдавалося отримати задовільну реєстрацію 1 нейрона. До обліку результатів зараховували лише нейрони зі стабільним базальним рівнем трансмембранного потенціалу впродовж реєстрації.

Математичний аналіз отриманих цифрових еквівалентів мережевої активності нейронів II пластини заднього рогу спинного мозку *(«off-line» аналіз)* проводили за допомогою пакету Mini Analysis Program *(Synaptosoft, Decatur, Georgia, США)*[637]. Оцінювали тривалість фази збільшення *(«rise»)* та зменшення *(«decay»)* сили трансмембранного струму, середню частоту спонтанних ЗПСП, середню частоту спонтанних ГПСП

(див. с. 11), які розраховували для кожного досліджуваного нейрона, виходячи із загальної кількості реєстрованих ЗПСП, ГПСП та тривалості реєстрації. Баланс між збуджувальними та гальмівними впливами на досліджувані нейрони виражали як співвідношення вказаних середніх частот.

Методологію розрахунку сумарної AMPA-залежної провідності і провідності окремих AMPA-каналів під час мініатюрного ЗПСП[638] наведено нами у попередньому виданні книги і у праці O. Korach та співавторів *(2017)*.

Точність розрахункової провідності окремих AMPA-каналів для кожного реєстрованого мініатюрного ЗПСП визначали методом статистичного бутстрепу *(«bootstrap method»)*, у межах якого у програмній оболонці персонального комп'ютера генерували 1000 псевдовибірок для кожної групи мініатюрних ЗПСП. Для оцінки значущості різниці провідності окремих AMPA-каналів нейронів II пластини між експериментальними групами тварин використовували метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок *(B. Efron, R. J. Tibshirani, 1993[639])*.

Дослідження електрофізіологічних властивостей малих нейронів спинномозкового вузла щура проводили на гостро ізольованих живих препаратах. Спинномозкові вузли L_4 та L_5 ліворуч отримували шляхом препарування блоку хребтового стовбура у перфузованому киснем розчині *(див. вище)*, суспензію дисоційованих нейронів[640] наносили на покривне скло для осадження та закріплення клітин та через 15 хв відмивали від неосаджених клітин та залишків тканини проточним розчином Тіроде, під мікроскопом з диференційно-інтерференційним контрастом візуально обирали нейрони з діаметром соми менше 30 мкм, що переважно належать до класу ноцицептивних нейронів С-волокон. Електрофізіологічні дослідження здійснювалися методом «*patch-clamp*» в режимі *«ціла клітина»*. Реєстрація потенціалів дії (ПД) здійснювали методом фіксації струму[641]. Реєстрували ряд параметрів першого ПД, що виникав при найменшій стимуляції у вигляді сходинки струму: поріг *($V_{threshold}$)*, амплітуда, що визначалася як різниця між піком ПД *(«overshoot»)* та потенціалом мінімуму *(V_{min})*, тривалість фази наростання *(«rise time»)*[642], тривалість фази спаду *(«decay time»)*[643], ширину *(«width»)* на рівні –20 мВ та інтеграл *(«integral»)*.

деякі елементи транскриптому[644]

Дослідження експресії мРНК певних факторів здійснювали у тварин групи №8 *(див. **табл. 1**)* через 6 тиж. після моделювання ЛПП або після ізольованої ламінектомії *(несправжньооперовані тварини)*; перед проведенням дослідження визначали $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ та $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$[645]. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування зазначених вище наркотичних засобів, фрагмент хребта разом зі спинним мозком нижче рівня травми вилучали, видаляли спинний мозок, укладали на воскову пластинку на льодяній підложці, відсікали корінці, частину спинного мозку нижче травми розтинали по середній лінії, ліву та праву поливину поміщали в окремі стерильні кріопробірки, які в подальшому зберігали при температурі –196 °C у зрідженому азоті. Вилучення сумарної РНК із заморожених зразків здійснювали за допомогою набору '*PureLink RNA Mini Kit*' *(Applied Biosystems, США)*, відповідно до інструкції виробника. Вилучену РНК розміщували на льоду, використовували для синтезу комплементарної ДНК у реакції зворотної транскрипції. За спектром поглинання розчину сумарної РНК оцінювали ступінь очищення РНК від білків та гуанідину[646]. Реакцію зворотної транскрипції здійснювали за допомогою набору «*Tag Man Reverse Transcription Reagents» (Applied Biosystems, США)* відповідно інструкції виробника, в об'ємі 20 мкл. У якості затравки використовували праймери '*oligo-dT*'.

Визначали рівень мРНК наступних протеїнів:

- дофамін-β-гідроксилази *(dopamine-β-hydroxylase, Dbh)* — ключового ферменту синтезу норадреналіну;
- субодиниць AMPA-залежних глутаматних рецепторів — Gria1 *(glutamate receptor, ionotropic, AMPA type, subunit 1)*, Gria2, Gria3 та Gria4;
- триптофан-гідроксилази 2 *(tryptophan hydroxylase 2, Tph2)* — ключового ферменту синтезу попередника серотоніну 5-гідрокситриптофану;
- трансмембранного білка-переносника моноамінів і, можливо, ГАМК — Slc18a2 *(solute carrier family 18 member 2)*;
- білка-переносника ГАМК у синаптичні везикули Slc32a1 *(solute carrier family 32 member 1)*;
- фактора транскрипції Ptf1a *(pancreas transcription factor 1a) — маркера ГАМК-ергічних нейронів*;
- у якості референсної використовували мРНК білка *«домашнього господарства»* клітини глюкуронідази β *(glucuronidase β, GUSB)*.

Визначення експресії мРНК здійснювали за допомогою системи для проведення полімеразної ланцюгової реакції *(ПЛР)* з флуоресцентною детекцією у реальному часі *CFX96 Touch (BioRad, США)* з використанням наборів *«Tag Man Universal PCR Master Mix» (Applied Biosystems, США)* та *«Tag Man Gene Expression Assays» (Applied Biosystems, США)*[647]. Накопичення продуктів ампліфікації визначали за допомогою флуоресцентних

олігонуклеотидних проб *(зондів)* типу '*Tag Man*' *(Applied Biosystems, США)*, комплементарних центральній частині фрагмента ампліфікованого транскрипту[648].

Аналіз даних проводили за пороговою флуоресценцією, що характеризує певний цикл ПЛР *(Ct)*, на якому спостерігається достовірне збільшення флуоресценції порівняно з фоновим рівнем та починається експоненціальна фаза циклу ПЛР. Різницю у рівні мРНК досліджуваних генів між групами оцінювали за методом *ΔΔCt,* описаним K. J. Livak та T. D. Schmittgen *(2001),* з урахуванням різниці у ефективності ампліфікації *(E %)*, яку визначали методом кривих розведення комплементарної ДНК матриці для кожного гена[649]. Ефективність та лінійність для кожної пари праймерів досліджуваних генів окремо не наводимо.

Рівень експресії мРНК вказаних вище білків для кожного зразка тканини представляли у вигляді нормованої відносної кількості мРНК, обчисленої за спеціальною формулою *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2017)*.

патоморфологія[650]

Матеріал для патоморфологічних досліджень отримували відразу після забиття тварини шляхом передозування зазначених вище наркотичних засобів, ділянку хребта довжиною 5 см, котра включала зону ЛПП, вилучали, поміщали у 10 % розчин нейтрального формаліну. Через кілька тижнів шляхом мікропрепарування виокремлювали спинний мозок, лезом відсікали каудальну та ростральну ділянки, звужуючи зону навколо ЛПП до 5 мм. Фотофіксацію здійснювали цифровим фотоапаратом з оптично-цифровим збільшенням Canon PC1146 *(Canon Inc., China)*. Фрагменти спинного мозку вміщували у 20 % розчин формаліну, протягом доби витримували у зростаючих концентраціях етилового спирту *(70°, 96° і знову 96°),* хлороформі *(протягом 24 год),* згодом — у хлороформі та парафіні, формували парафінову заливку. Фарбування зрізів здійснювали стандартними протоколами — гематоксилін-еозином, гематоксилін-пікрофуксином і тіоніном *(за Нісслем)*.

Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти тканини спинного мозку поряд із зоною ЛПП, розміром 1 мм^3 забирали відразу після забиття тварин, фіксували в суміші 4 % параформальдегіду, 2.5 % глютаральдегіду і 4 % сахарози на 0.1 молярному фосфатному буфері pH=7.4 з наступною дофіксацією в 1 % розчині чотириокису осмію, зневоднювали в зростаючих концентраціях етанолу й оксипропілену, заливали сумішшю епоксидних смол *(епон-аралдит)* за стандартними методиками. Для прицільного ультратомування і поглибленої оцінки отриманих даних з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1000 Å, котрі забарвлювали метиленовим синім — піроніном і переглядали у світлооптичному мікроскопі Axiophot *(OPTON, Німеччина)*. Ультратонкі зрізи товщиною 600 Å отримували на ультратомах LKB *(Швеція)* і Reicherdt-Jung *(Австрія)*, забарвлювали за E. S. Reynolds *(1963)*[651] та переглядали в електронному мікроскопі EM-400T *(PHILIPS, Нідерланди)*.

З метою імуногістохімічного дослідження тварини груп «**NG+НСК**», «**NG+СККМ**» та «**NG+СКНГ**» наркотизували парами ефіру, здійснювали прижиттєву перфузію розчином параформальдегіду[652], спинний мозок вилучали у складі хребтового блоку, переносили у 4 % розчин параформальдегіду для додаткової фіксації, зразки препарували через 3–4 доби, промивали 0.1 М розчином фосфатного буферу, поміщали у рідкий розчин агарози *(2 %),* охолоджували до 4 °С *(10 хв)*. Поздовжні зрізи спинного мозку товщиною 100, 80 та 60 мкм отримували на автоматичному вібротомі Leica VT1000 *(Leica, Німеччина)*. Для ідентифікації асоційованих GFP-позитивних клітин та відростків нейронів тканини спинного мозку використовували подвійне імуногістохімічне забарвлення антитілами до GFP *(1:700; Molecular Probes Inc., США),* βIII-tubulin *(1 : 300; Sigma, USA)* та GFAP *(1:1500, Dako, Нідерланди)*[653]. Оптичні дослідження проводили за допомогою конфокального мікроскопа FluoView™ FV1000 *(Olympus Inc., США)* з цифровою фотокамерою, поєднаною з комп'ютером. Флуоресценцію візуалізували, використовуючи послідовно селективні фільтри для хвиль різної довжини.

статистична обробка[654]

Статистичну обробку цифрових даних моніторингу функції задньої кінцівки та статокоординаторної сфери здійснювали за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері.

NB! Дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп «**ЛПП**», «**СΘRP$_{\text{ALIEN}}$**», «**NG**», «**ХІТΩ**», «**ТТНЦ**», «**ТТФМ**», «**ТТФН**» проводили до умовного 24-го тижня включно; для реконструйованих $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп «**ЛПП**», «**ЛППσ$_{\text{JUV}}$**», «**NG**», «**ТТФМ**», «**ТТФН**» — до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп «**СΘRP$_{\text{ALIEN}}$**» і «**ТТНЦ**» — до умовного 24-го тижня включно; для реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ і $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи «**NG**» у комплексі з реконструйованими значеннями $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ і $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп «**NG+НСК**», «**NG+СККМ**», «**NG+СКНГ**» — до умовного 28-го тижня включно. Реконструйовані значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ і $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи **«ХІТΩ»** через очевидну відсутність будь-якого позитивного впливу матриксу на перебіг модельованої травми порівнювали лише зі значеннями групи «**ЛПП**».

Для порівняльної оцінки реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} та Si_{ipsi} **використовували** непараметричний U-тест Манна – Уїтні. Достовірність різниці реконструйованих значень Mi_{ipsi} *та* Si_{ipsi} на різних термінах спостереження кожної окремо взятої групи оцінювали за Уілкоксоном. Кореляцію між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} та Mi_{ipsi} тварин групи на кожному з термінів дослідження, на різних термінах спостереження кожної тварини, а також середніх по групі реконструйованих значень Mi_{ipsi} *та* Si_{ipsi} впродовж експерименту оцінювали за допомогою непараметричного коефіцієнту рангової кореляції Спірмена, результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнта ***r*** зі звичним їх трактуванням.

Точний тест Фішера використовували для встановлення відмінностей частоти прояву тяжкого больового синдрому між експериментальними групами «**ЛПП**», «**ТТНЦ**», «**ТТФМ**» та «**ТТФН**».

Апроксимацію часових послідовностей реконструйованих значень Mi_{ipsi} чи Si_{ipsi} проводили за допомогою стандартного програмного пакету *MsExcel*. Використовували поліноміальний алгоритм з мірою полінома 6.

Статистичну обробку отриманих цифрових еквівалентів мережевої активності нейронів II пластини заднього рогу спинного мозку *(«off-line» аналіз)* проводили за допомогою пакету *Mini Analysis Program («Synaptosoft», США)*. Отримані усереднені значення представляли у стандартному вигляді із зазначенням середнього квадратичного відхилення. Отримані набори даних оцінювали на нормальність розподілу величин за допомогою тесту Шапіро – Уілка; дані, що не проявляли нормального розподілу, у подальшому порівнювали із залученням непараметричного U-тесту Манна – Уїтні, результати описували у вигляді медіани із вказівкою інтерквартильного розмаху. Для оцінки достовірності міжгрупової різниці розподілу досліджуваних параметрів використовували двовибірковий тест Колмогорова – Смірнова. Кореляцію між непараметрично розподіленими емпіричними величинами оцінювали за непараметричного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнта r зі звичним їх трактуванням. Точний тест Фішера використовували для встановлення відмінностей між двома категорійними змінними. Тест z-трансформації r Фішера використовували для оцінки значущості різниці ступеня кореляції значень двох параметрів поміж двох порівнюваних груп.

Для оцінки значущості різниці провідності окремих AMPA-каналів нейронів II пластини між експериментальними групами тварин використовували метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок[655].

Аналіз результатів електрофізіологічного дослідження нейронів спинномозкових вузлів проводили з використанням непарного T-тесту Ст'юдента. Дані представляли у стандартній формі — M±SE *(див. далі)*.

Порівняльний аналіз результатів ЕНМГ-дослідження, а також дослідження експресії мРНК методом ПЛР у реальному часі здійснювали за допомогою U-тесту Манна – Уїтні.

У всіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали вірним, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою ніж 0.05 *($p < 0.05$)*.

Усереднені величини представляли у вигляді M ± SE, де M *(mean)* — середнє значення величини, SE *(standard error)* — стандартна похибка середнього значення величини.

Детально результати дослідження наведено у попередньому виданні книги *(див. Т. 1, с. 128–189)*. Тут наводимо синопсис, який, крім тексту, візуально представлено **рисунком 12**.

результат

I. Використана модель ХСМТ дозволяє відтворити дефіцит задньої іпсилатеральної кінцівки, характерний для обох кінцівок при повному перетині спинного мозку, і цим наближається до моделі висічення фрагмента бічної половини спинного мозку. Водночас, частота істотного ураження протилежної частки спинного мозку для відтвореної нами моделі становила ~14 %[656], ураження мотонейронних груп нижньої іпсилатеральної кінцівки — ~4 %[657], асимптотично інтенсивного[658] відновлення рухової функції паретичної кінцівки — ~3 %, аутофагії щодо задньої іпсилатеральної кінцівки — ~15 %.

Тут варто зазначити, що попри поширеність в експериментальній нейрохірургії моделі однобічного половинного перетину (ОПП), дані щодо динаміки відновлення функції спинного мозку при цьому варіанті травми залишають питання. C. D. Mills та співавтори *(2001)* вказують, що при виконанні ОПП на рівні T_{13} *(молоді щури-самці, 100–125 г)* Mi_{ipsi} на 35-ту добу складав 15.0±0.4 *(лінія Long – Evans),* 15.6±1.6 *(лінія Wistar)* і 17.0±1.2 *(лінія Sprague-Dawley)* балів BBB. Задню контрлатеральну кінцівку у групі обрахунку вважали клінічно інтактною[659]. З цими результатами співзвучні дані A. A. Webb і G. D. Muir *(2002),* V. L. Arvanian та співавторів *(2009)*[660], *Y. Y. Zhao* та співавторів *(2015)*. Схожі результати виявляють і для дорзальної гемісекції спинного мозку щура *(оглянуто H. Majczyński, U. Sławińska, 2007)*; при ушкодженні кірково-спинномозкового шляху відновлення до рівня 13-ти балів відбувалось протягом першого тижня, руброспінального шляху — через 7 тиж. *(Ibid.)*. Ушкодження інших низхідних шляхів супроводжується суттєво регресуючим протягом

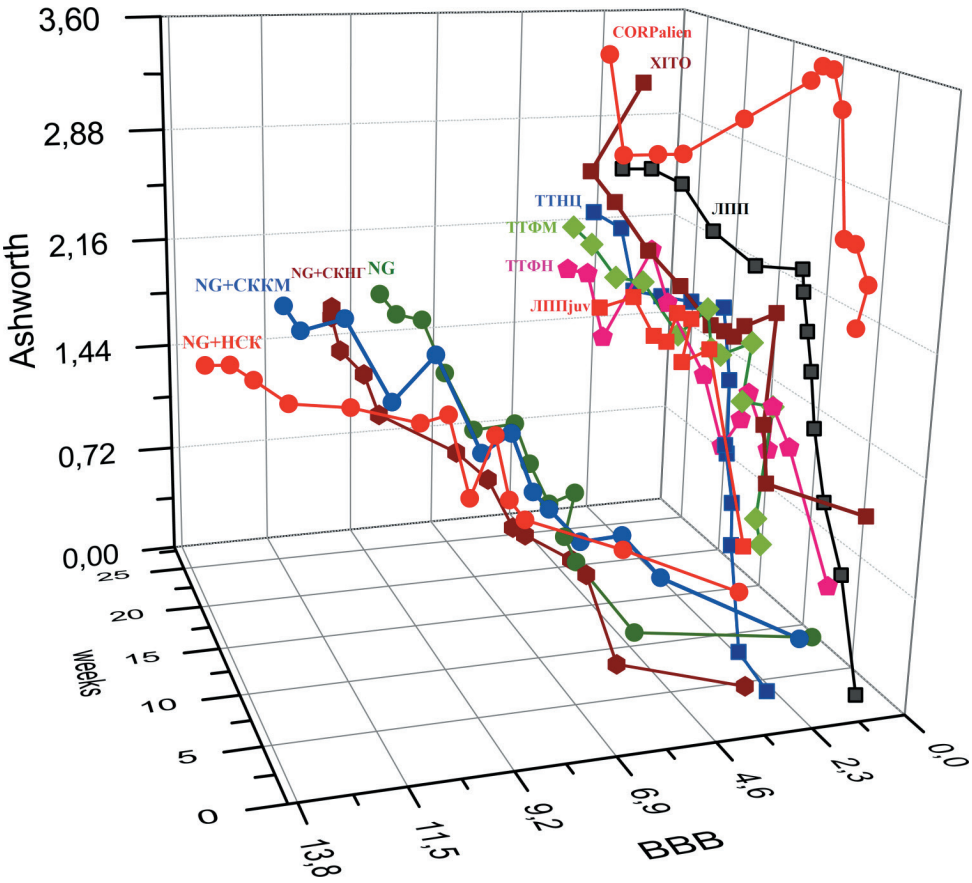


Рис. 12. Сумісне представлення динаміки рухової функції *(горизонтальна вісь, бали шкали BBB)* та спастичності *(вертикальна вісь, бали шкали Ashworth)* паретичної кінцівки у тварин зазначених експериментальних груп упродовж загального періоду спостереження згідно із реконструйованими і приведеними до стандартизованої часової шкали значеннями $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ та $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ *(тижні)*.

1–4-го тиж. неврологічним дефіцитом *(Ibid.)*, за винятком одного випадку: руйнування сітчасто-спинномозкового шляху *(Ibid.)*. Цей шлях у щурів є важливим елементом вентролатеральних ділянок білої речовини спинного мозку, відіграє провідну роль у реалізації крокової локомоції; збереження менш ніж 5 % площі білої речовини вентролатерального пучка на рівні T_9–T_{11} є передумовою суттєвого відновлення локомоторної функції задньої іпсилатеральної кінцівки *(Ibid.)*. Важливо, що двобічна ізольована демієлінізація волокон вентролатеральної групи або вентральних стовпів на рівні T_9–T_{11} не супроводжується значним дефіцитом спонтанної локомоції, тоді як поєднане ушкодження обох зазначених ділянок або ширших полів поперечного перерізу спинного мозку *(на цьому ж рівні)* спричиняє тяжкий локомоторний дефіцит задніх кінцівок *(Ibid.)*. У випадку моделювання ОПП на рівні C_4–C_5 у дорослого щура, передня іпсилатеральна кінцівка зазнає незворотного глибокого рухового дефіциту, що, ймовірно, пов'язано з руйнуванням мотонейронів *m. spinodeltoideus, m. biceps brachii, m. extensor pollicis longus* та *m. extensor carpi radialis longus*, розташованих на аналогічному рівні *(L. Filli та співавт., 2011)*. Дефіцит $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ на цій самій моделі помірний, суттєво регресує протягом першого тижня спостереження.

Сумнівно, щоб наведені щойно приклади швидкого відновлення функції задньої кінцівки щура після ОПП були наслідком компенсаторної перебудови внутрішньоспінальних зв'язків чи росту низхідних аксональних закінчень *de novo*, оскільки, на нашу думку, обидві ці складові регенераційного процесу характеризуються істотнішою тривалістю: приміром, спраутинг волокон кірково-спинномозкового шляху у статевозрілих тварин після його перетину реєструють не менш ніж через 2 тиж[661]. Тому, на перший погляд, зважаючи на відсутність неврологічного дефіциту у контрлатеральних кінцівках при ОПП, теоретично можна припускати, що у ряді згадуваних праць відтворено такий варіант травми, при якому виникає тимчасова, оборотна дисфункція деяких магістральних низхідних шляхів, а поле поширення вторинних альтераційних реакцій не виходить за

межі ушкодженої половини поперечника спинного мозку. Іншими словами, можливо, при виконанні ОПП найбільш латерально та вентрально розташовані волокна *(передусім — сітчасто-спинномозкового шляху)* зазнавали лише вторинного, демієлізаційного ураження? Альтернативна позиція не сумнівається у повноті перетину іпсилатеральної частини спинного мозку і основною причиною зменшення успішності ауторегенераційного процесу при ОПП бачить ушкодження контрлатеральної частини спинного мозку, завдяки інтернейронному і волоконному апарату якої, найімовірніше, відбувається налагодження супраспінальних впливів на денервовані іпсилатеральні мотонейрони нижче рівня травми[662] *(див. нижче)*. Приміром, за даними A. A. Webb і G. D. Muir *(2002)* на 40-ву добу після виконання ОПП без ознак ушкодження контрлатеральної частини шийного відділу спинного мозку дорослих щурів – самок $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ складав 21 бал BBB[663], а після виконання ОПП на нижньогрудному рівні з ознаками парамедіанного ушкодження протилежної частини спинного мозку — сягав 15-ти балів BBB[664]. У такій парадигмі *(тобто, приймаючи позицію щодо гарантованого перетину усієї іпсилатеральної частини спинного мозку)* основною причиною зниження результативності ауторегенераційного процесу при ОПП може бути ушкодження контрлатеральної частини спинного мозку, адже налагодження супраспінальних впливів на денервовані іпсилатеральні мотонейрони нижче рівня травми протягом 40 діб, якщо й можливе *(у заявленому авторами об'ємі)*, то лише при суттєвому залученні низхідних шляхів контрлатеральної частини і пропріоспінальних нейронів[665]. Враховуючи, що ураження контрлатеральної частини відбувається вторинно, слід визнати, що особливості імунної реактивності тварин, які, у свою чергу, формуються низкою чинників — генетичними особливостями, умовами утримання, харчування і післяопераційного медикаментозного супроводу тощо — відіграють у результативності відновного процесу значну, якщо не визначальну роль. Окрім того, привертає увагу факт вкрай низьких кількісних характеристик експериментальних груп, заявлених у цитованих роботах *(приміром, у A. A. Webb, G. D. Muir, 2002)*.

У нашому дослідженні приблизно кожна третя тварина групи «**ЛПП**» володіла виразними ознаками двобічного ураження спинного мозку[666] і значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ виявилися співмірними даним, отриманим на моделі повного перетину спинного мозку *(R. V. Ung та співавт., 2007; X. Li та співавт., 2019 b)*. Тимчасом серед реферованої літератури існують приклади менш драматичного самовільного відновлення після однобічного висічення фрагмента речовини спинного мозку. Приміром, R. Jian та співавтори *(2015)* після моделювання висічення бічної половини спинного мозку дорослих щурів-самок[667] на рівні T_8 довжиною 3 мм отримували через 8 тиж. значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ на рівні ~6 балів BBB[668]. У дослідженні *Q. Zhang* та співавторів *(2016)*, виконаному на зрілих щурах-самцях[669], результативність ауторегенераційного процесу після висічення половинного фрагмента спинного мозку довжиною 2 мм, отримано результати, близькі до виявлених у групі «$\boldsymbol{ЛПП_{\Sigma}}$»: $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ станом на 70-ту добу після моделювання травми *(10 тиж)* відповідав ~4.8 бала BBB. Цікаво, що, виходячи з фото, наведених на *fig. 4 A* і *4 C*, можна зробити висновок про наявність дефіциту рухової функції задньої контрлатеральної кінцівки досліджуваних авторами тварин станом на 30-ту добу спостереження. У роботі V. Pertici та співавторів *(2013)* у тварин зрілого віку[670] за однобічного одноміліметрового висічення спинного мозку на рівні T_{10} станом на 14-й тиждень отримували показник рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки на рівні 8.66±1.25 бала BBB, обходячи рівень рухової активності задньої контрлатеральної кінцівки мовчанням. Натомість, T. H. Hsieh та співавтори *(2010)* повідомляють про аутогенне відновлення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ до 11 (!) балів BBB через 55 діб після висічення бічної половини спинного мозку дорослих щурів-самців[671] на рівні T_7–T_9 1–2 мм завдовжки та ще й на тлі виразного контрлатерального рухового дефіциту[672].

Так чи інакше, перебуваючи у руслі наведених даних, можна припускати, що у нашому дослідженні виконувався тяжчий варіант ОПП, однак у чому полягало таке *«утяжчення»* — сказати неможливо, оскільки частота істотного двобічного ураження за ізольованого виконання ЛПП *(група «**ЛПП**»)*, скоріш за все, коливалась близько 30 %, а спеціальне розширення зони травми вздовж ростроаудальної осі ми не виконували. Таке *«розширення»* могло бути наслідком виконання маніпуляцій для контролю повноти перетину *(с. 72, виноска 555)*, коли у ділянку рани спинного мозку заводили скривлений по ребру офтальмологічний пінцет із зімкнутими браншами, нерідко обгорнутий марлевою тканиною, і виконували необхідні рухи у площині гемісекції. Можливо, при цьому додатково ушкоджували торцеві площини речовини мозку у межах ділянки гемісекції.

З іншого боку, якщо повірити у наявне у переважної більшості авторів драматичне аутогенне відновлення спинного мозку щура після *«чистого»* ОПП — які можуть бути його механізми? Якщо відкинути припущення про повсюдне хибне виконання ОПП, тобто неповне пересічення бічної половини білої речовини спинного мозку через обмежену візуалізацію глибини рани[673], на наш погляд, найімовірніше пояснення — налагодження полісинаптичних шляхів низхідної передачі нервових імпульсів *«в обхід»* ділянки перетину, тобто за рахунок сегментарних контрлатеральних пропріоспінальних інтернейронів. Оскільки такий механізм гранично залежить від довжини ураження — при висіченні бічного фрагмента *(на відміну від ОПП)* аутогенне відновлення мізерне — можна припускати левову участь у його реалізації короткоаксонних інтернейронів,

довжина відростків яких достатня, аби забезпечити *«обхідний шлях»*. Якою має бути ця довжина — неважко здогадатися, глянувши на рострокаудальні розміри ділянки ОПП й рубця, що залишається після такої травми. Припускаємо, що саме цих, короткоаксонних інтернейронів з малим рострокаудальним розповсюдженням відростків у спинному мозку найбільше, у всякому випадку, суттєво більше, ніж довгоаксонних, котрі могли б відтворити *«обхідний шлях»* для передачі збудження у випадку значного рострокаудального поширення ділянки ушкодження. При витриманні пропорцій розмірів тіла і клітин, все ж у людини зона травми того самого відносного розміру, що й ОПП у щура, ймовірно, є завеликою для налагодження альтернативного шляху такою популяцією коротковідросткових інтернейронів спинного мозку. Що і обумовлює вірогідно менше аутогенне відновлення спинного мозку людини за фокальних його ушкоджень. Описана щойно модель також пояснює суттєве значення для відновлення рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки стану контрлатеральної частини спинного мозку. Чи дійсно популяція короткоаксонних інтернейронів набагато більша, аніж популяція довгоаксонних пропріоспінальних нейронів і чи є описаний механізм налагодження альтернативного шляху передачі збудження повз ділянку травми ключовим в аутогенному відновленні рухової функції після ОПП — невідомо.

II. Персистенція у каналі хребта біосумісного стороннього тіла з тривалою компресією спинного мозку суттєво погіршує перебіг регенераційного процесу: протягом перших двох місяців реконструйовані значення $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ у тварин «**СТОРР**$_{\text{ALIEN}}$» виявилися найнижчі серед усіх експериментальних груп на усіх термінах спостереження *(1.3±0.9 бала BBB),* у подальшому — достовірно збільшувалися до 2.4±1.0 бала BBB наприкінці спостереження. Ймовірно, саме механічна дія стороннього тіла на спинний мозок потенціювала формування синдрому спастичності, не впливаючи або обмежуючи розвиток тяжкого хронічного больового синдрому. Протягом 1-го місяця спостерігали збільшення реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ у групі до *2.7±0.2* бала *Ashworth,* протягом 4–5-го тижня — збільшення до абсолютного максимуму *(3.6±0.2 бала)*, протягом 5–8-го тижнів — стабілізацію, у подальшому — поступове зменшення. Збільшення рухової активності та зменшення рівня спастичності задньої іпсилатеральної кінцівки протягом 3–7-го місяця, найімовірніше, відображає зменшення компресії спинного мозку внаслідок видовження стороннього тіла і редукції його об'єму. На момент завершення експерименту двобічні зміни викликаної електричної активності еферентної ланки рухової системи не корелювали з фактом наявності стороннього тіла у зоні травми. На відміну від фрагментів хімічно ідентичного, однак макропористого гідрогелю, стороннє тіло наприкінці спостереження не інтегроване у тканину спинного мозку, оточене щільною фіброзною капсулою, практично позбавлене тканинного компонента.

III. Враховуючи роль сенситизації спинномозково–таламічних та інших інтернейронів драглистої речовини, ноцицепторів спинномозкових вузлів у формуванні хронічного болю[674], вивчення їх електрофізіологічних властивостей на тлі спастичності, за відсутності тяжкого больового синдрому, є значною мірою актуальним. Отримані нами дані свідчать, що на тлі ізольованої спастичності та зменшення механічної чутливості у ділянці задньої іпсилатеральної кінцівки мережева електрична активність у задньому розі зазнає суттєвих змін, що виявляється збільшенням стимулюючого впливу на адаптивні *(збуджувальні)* інтернейрони драглистої речовини за одночасного помірного зменшення такого впливу на тонічні *(гальмівні)* інтернейрони *(О. Корach та співавт., 2017)*. Гальмівні впливи за цих експериментальних умов суттєво зменшуються стосовно адаптивних нейронів, змінюються стосовно тонічних нейронів *(Ibid.)*. Ознаки зменшення активності виявлено стосовно дрібних нейронів гомонімних спинномозкових вузлів *(ноцицептивний функціональний фенотип)*, що свідчить про відсутність у залучених до експерименту тварин тяжкого больового синдрому периферичного генезу, а також обґрунтовує припущення стосовно дефіциту певних видів аферентної стимуляції спинного мозку[675] при синдромі спастичності. Останній висновок узгоджується з даними щодо позитивного впливу на перебіг синдрому спастичності аферентної стимуляції спинного мозку засобами фізичної реабілітації *(див. с. 71)*. Враховуючи існуючі епідеміологічні та патофізіологічні дані *(див. с. 59),* отримані результати аргументують гіпотезу щодо спільного патофізіологічного компонента трьох основних нейрогенних ускладнень ХСМТ *(посттравматичної спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому вегетативної дисфункції)* — перманентного стимулюючого впливу на мотонейрони та вегетативні нейрони бічних рогів збуджувальних інтернейронів поверхневих пластин заднього рогу.

IV. Згідно з отриманими нами даними[676], у тканині інтактного спинного мозку наявна низька експресія мРНК триптофангідроксилази 2 та дофамін-β-гідроксилази; ЛПП призводить до зменшення нижче рівня травми експресії у тканині спинного мозку мРНК триптофангідроксилази 2 іпсилатерально, везикулярного переносника моноамінів у пресинаптичних терміналях Slc18a2[677] контрлатерально. Латералізація змін експресії вказаних факторів помірна, свідчить про залучення до патологічного процесу нейрональних мереж

збереженої частини спинного мозку. Незважаючи на ймовірну роль субодиниці AMPA-рецепторів глутамату GluR2 *(Gria2)* у змінах збудливості інтернейронів драглистої речовини на тлі синдрому посттравматичної спастичності, статистично значущі зміни експресії мРНК цієї субодиниці на моделі ЛПП у цільній тканині спинного мозку нижче рівня травми виявити не вдалося. Попри це, при ЛПП спостерігали двобічне зменшення концентрації мРНК іншої субодиниці AMPA-рецептора — Gria3.

V. Тканинна нейротрансплантація суттєво впливає на перебіг відновного процесу і маніфестацію синдрому спастичності. ТТНЦ деформує динаміку відновлення рухової функції: у ранньому періоді травми забезпечує достовірну перевагу реконструйованих значень Mi_{ipsi} порівняно з референтними ***(«ЛПП»)*** з максимумом на 3-му тижні *(3.7±0.5 бала BBB)* і подальшим зменшенням до 2.4±0.6 бала BBB наприкінці експерименту; ТТФМ узагалі прибирає динаміку реконструйованих значень Mi_{ipsi} [678], а ТТФМ лише помірно прискорює відновлення рухової функції паретичної кінцівки протягом першого місяця. Загалом, при порівнянні з групою «**ЛПП**» достовірний позитивний ефект стосовно рівня реконструйованих значень Mi_{ipsi} відмічали протягом перших 5-ти тижнів — у випадку ТТНЦ, 1–2-го та 6–7-го тижня — у випадку ТТФМ, а також через 8 тиж. від моменту трансплантації — у випадку ТТФН. При порівнянні реконструйованих значень Mi_{ipsi} з такого ж типу значеннями групи «$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$» суттєвий позитивний ефект обмежувався першими 3-ма тижнями у випадку ТТНЦ і першим тижнем у випадку ТТФМ. Істотної різниці між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} у групах «**ТТНЦ**», «**ТТФМ**» та «**ТТФН**» на жодному з термінів не спостерігали.

За нашими спостереженнями, у 59 % тварин групи «**ТТНЦ**» відмічали ранній дебют спастичності зі згинально-привідною установкою у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі на тлі в'ялого парезу на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба; аналогічну спастичну установку відмічали у 40 % тварин групи «**ТТФМ**» *(протягом 2-го місяця)* та 25 % тварин групи *«***ТТФН***» (протягом перших тижнів)*. Отже, ТТНЦ уже через 2 тиж. після травми істотно зменшує спастичність на рівні дистальніше розташованих сегментів поперекового потовщення спинного мозку[679] і стимулює її розвиток у прилеглих до зони трансплантації поперекових сегментах[680]. ТТФМ супроводжується дебютом спастичності уже на першому тижні і достовірно збільшує її рівень стосовно референтного *(група «**ЛПП**»)* на перших трьох тижнях. ТТФН потенціює спастичність лише протягом перших 2-х тижнів, після чого її рівень залишається стабільним. Наприкінці експерименту ступінь спастичності на тлі усіх трьох видів тканинної нейротрансплантації не відрізнявся від референтного *(група **«ЛПП»**)*.

Ознаки тяжкого больового синдрому у віддалених термінах спостереження виявляли у 27 % тварин групи «**ТТНЦ**», у однієї тварини *(6 %)* групи **«ТТФМ»**, і взагалі не виявляли у тварин групи *«***ТТФН***»*. Усі виявлені в групі *«***ТТНЦ***»* випадки тяжкого больового синдрому стосувалися саме тих тварин, котрі протягом перших 2-х місяців експерименту демонстрували явища в'ялого парезу дистальних відділів задньої іпсилатеральної кінцівки *(9 особин із 20; 45 %)*, що достовірно відрізняється від поширеності цього синдрому як в іншій підгрупі групи «**ТТНЦ**», так і в групах «**ТТФМ**» і «**ТТФН**».

Отже, протягом першого місяця ТТФМ в основному потенціює спастичність, ТТНЦ — пригнічує, що корелює з медіаторною специфікою нащадків нейрогенних клітин цих двох зон інтактного мозку. Починаючи з 2-го місяця, для зазначених видів тканинної трансплантації характерна стабілізація спастичності на референтному рівні. Крім того, ТТНЦ суттєво потенціює розвиток тяжкого больового синдрому у віддаленому періоді травми, ТТФМ — зменшує, що доволі спокусливо пов'язувати з глутаматергічним екзайтотоксичним впливом на сенситизовані нейрони драглистої речовини спинного мозку елементів фетального мозочка і протилежним, ГАМК-ергічним впливом елементів нюхової цибулини. Чи можливі і наскільки реалістичні альтернативні інтерпретації?

VI. Особливості динаміки рухової функції і спастичності на тлі трьох апробованих видів тканинної нейротрансплантації *(якщо вони дійсно значущі)* можна спробувати пояснити технічними причинами, приміром, асинхронністю тестування тварин у групах і підгрупах[681]. Або з особливостями васкуляризації поперекового відділу спинного мозку[682].

На наш погляд, тимчасовий характер ефекту **ТТНЦ**, **ТТФМ** та **ТТФН** свідчить про вплив на ті структурні елементи спинного мозку, можливість існування та функціонування яких в умовах травми визначається наявністю факторної чи метаболічної підтримки; утворення нових елементів *(наприклад, нових магістральних нервових волокон)* у цьому часовому інтервалі малоймовірне, оскільки потребує більше часу[683]. На нашу думку, найімовірнішим об'єктом короткочасного позитивного впливу використаних тканинних трансплантатів є нейрональні мережі і транзитні волокна періфокальної зони — ділянки, що у гострому та ранньому періоді травми *(передусім, протягом 1-го тижня після травми)* перебуває у стані васкуляторної та метаболічної катастрофи, зазнає вторинного альтераційного впливу, демієлінізації і тому критично залежить від перфузійного, антиапоптотичного та ремієлінізуючого супроводу. Оскільки дефіцит рухової функції задньої іпсилатеральної

кінцівки при відтвореному варіанті спінальної травми обумовлюється перетином супраспінальних та довгих пропріоспінальних низхідних волокон, визначальним чинником впливу на ренераційний процес є гліогенна *(олігодендрогліальна, передусім)* спроможність трансплантату, а також захисний антиапоптотичний вплив на мотонейрони верхніх поперекових сегментів та пропріоспінальні нейрони, за участю яких можуть налагоджуватися альтернативні, полісинаптичні шляхи передачі збудження. Розглянемо найбільш реалістичні, на наш погляд, варіанти такого впливу на перифокальну зону, виходячи з аналізу наступних можливих ефектів трансплантатів: ангіогенного; прямого нейротропного; імуногенного та прозапального; медіаторного.

А. Можливі ангіогенні ефекти.

1. Ангіогенез у перифокальній зоні — складний стадійний процес, кожна із фаз якого залежить від специфічного факторного та клітинного супроводу. Активний спраутинг уцілілих мікросудин перифокальної зони реєструють, починаючи з 3–4-ї доби, до кінця 1-го тижня спінальної травми; станом на 7-му добу відзначають, за деякими даними, 5-кратне збільшення густини мікросудин *(M. T. Ng та співавт., 2011)*. Нові судини ростуть через зону травми в основному вздовж спинного мозку *(G. T. Casella та співавт., 2002),* не демонструють морфологічних ознак звичної функціональної асоціації з навколишніми клітинами нервової тканини та перицитами, стосовно трансмуральних та перфузійних властивостей залишаються неповноцінними, вірогідно, надмірно проникними, що обумовлює їх участь у розгортанні реакцій вторинної альтерації за участю клітин периферичної крові, та їх ранню деконструкцію *(M. T. Ng та співавт., 2011)*.
2. Новоутворені судини перифокальної зони, що вціліли після ранньої деконструкції, дозрівають протягом 2-го місяця травми[684], однак, значна їх кількість, імовірно, все ж володіє аномальною проникністю щодо антитіл[685] і, очевидно, інших елементів імунної системи. Часткова деконструкція судин цієї категорії протягом 2–3-го місяців *(модель фокальної церебральної ішемії)* супроводжується аутоімунним та вторинним ішемічним ураженням перифокальної зони *(S. W. Yu та співавт., 2007)*. Відтермінована деструкція мозкової тканини, ймовірно, судинного генезу ідентифікована у випадку **ТТФН** та **ТТНЦ** на моделі травми мозочка[686].
3. Отже, стимуляція ангіогенезу у найгострішому та ранньому періоді травми може мати не лише позитивний ефект у вигляді швидкого відновлення перфузії у перифокальній зоні та метаболічної підтримки її елементів, а й спричиняти реперфузійне ураження[687], вторинну альтерацію тканини перифокальної зони у гострому, ранньому та проміжному періодах травми, що нівелює позитивні надбання відновного процесу і є фактором стабілізації Mi_{ipsi}. Останній момент має також стосовно спінальної травми і позитивний бік — утилізацію репілентів аксонального росту[688] із зони ураження.
4. Слід також враховувати, що біла речовина характеризується меншим споживанням кисню, глюкози та перфузії крові, ніж сіра речовина мозку[689], тобто є менш вразливою до змін локального кровоплину, менш залежною від позитивних *(метаботропних)* та негативних наслідків реперфузії. Отже, швидкий функціонально позитивний метаботропний ефект джерела проангіогенних факторів *(**ТТФН** та **ТТНЦ** — див. далі)* у випадку травми спинного мозку повинен супроводжуватися помірнішим функціональним ефектом.
5. Найвагомішим ангіогенним фактором є VEGF, особливо VEGF-A *(C. R. Ruiz de Almodovar та співавт., 2009)*. У зрілому віці в організмі миші VEGF найбільш інтенсивно експресується тканиною легень, жировою клітковиною, помірніше — тканиною нирки, ще менш інтенсивно — у м'язах та серці, найменш інтенсивно — тканиною мозку, ока та тонкого кишечника *(Y. S. Ng та співавт., 2001; C. R. Ruiz de Almodovar та співавт., 2009)*. На останніх стадіях нефрогенезу VEGF регулює формування клубочків; у миші цей період охоплює останні доби внутрішньоутробного і перші два тижні постнатального життя *(K. J. Reidy та співавт., 2009)*. У зрілому мозку найвищий рівень експресії VEGF характерний для субвентрикулярної зони, ростального міграторного потоку і тканини нюхової цибулини *(Y. Hou та співавт., 2011)*. У мозку плода людини максимальну продукцію VEGF спостерігають у пришлуночковій зоні, корі, прикірковому *(проміжному)* шарі переднього мозкового міхура, стріатумі та, меншою мірою, у III триместрі вагітності — у тканині мозочка[690]. З народженням експресія VEGF у мозочку різко зменшується, що пояснює значний постнатальний апоптоз резидентних нейронів *(Ibid., с. 186)*. Отже, з високою вірогідністю серед трансплантатів, які використовували у даному дослідженні, концентрація VEGF максимальна у тканині фетальної нирки, менша — у тканині зрілої нюхової цибулини, мінімальна — у тканині фетального мозочка. Це означає найбільш виражену амбівалентну щодо елементів перифокальної зони роль проангіогенного механізму у випадку **ТТФН**, менш виражену — у випадку **ТТНЦ**, найменш значущу — у випадку ТТФМ. Отже, проангіогенний вплив трансплантату може сприяти формуванню описаної вище двофазної динаміки реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групах «**ТТНЦ**», «**ТТФМ**» та «**ТТФН**».

Б. Можливий факторний та клітинний нейротропний вплив.

1. З огляду на кількісні показники нейро***но***генної активності у фетальному мозочку[691] та зрілій НЦ[692] *(див. с. 67),* очевидно, що найпотужніший потенціал для факторного[693] та клітинного[694] впливу на елементи періфокальної зони має тканина фетального мозочка, дещо менший — НЦ, найменший — фетальної нирки.
2. Тканина фетального мозочка на пренатальній стадії містить нейропротекторні фактори росту, наприклад, VEGF[695] *(D. L. Kilpatrick та співавт., 2012; A. De Luca та співавт., 2016)*, а також ефрини, семафорини та нетрини, які у більш віддаленому періоді спінальної травми могли б чинити амбівалентний вплив на ріст аксональних волокон поблизу зони ТТФМ — виступаючи атракторами або репілентами аксональних конусів росту[696]. Персистенцію незрілих нейроектодермальних елементів трансплантату у випадку ТТФМ відмічають протягом щонайменше 2-х місяців з повільним зменшенням популяції[697]. Це визначає часові рамки значущого нейротропного впливу ТТФМ. Важливо, що за цей період часу аутогенна регенерація спинного мозку досягає аналогічного функціонального результату.
3. Тканина НЦ експресує VEGF *(Y. S. Ng та співавт., 2001; C. R. Ruiz de Almodovar та співавт., 2009)*, а також, безсумнівно, ряд інших нейротропних факторів, що визначають міграцію і дозрівання нейрональних прекурсорів. За умов ТТНЦ в очищене вогнище забиття мозочка персистенцію нейронального компонента трансплантату виявляють протягом перших 4-х тижнів, у подальшому відмічають різке зменшення його об'єму, що супроводжується активною сполучнотканинною реакцією[698].
4. Тканина фетальної нирки активно експресує VEGF[699], а також ендотеліальні прогенітори, нейтротропний ефект яких може опосередковуватися через астроцити, які в активованому стані продукують NGF, BDNF, CNTF[700], HGF[701], VEGF, FGF-2 *(N. Kamei та співавт., 2012)*. Однак участь астроцитарної популяції у формуванні щільного гліофіброзного рубця — фактора, що унеможливлює проростання регенеруючих нервових волокон через зону травми, — перетворює проастроцитарний вплив ендотеліальних прогеніторів у негативний фактор регенераційного процесу на більш віддаленому етапі. Швидкість резорбції трансплантату у випадку ТТФН максимальна[702], що обмежує у часі вказані нейротропні впливи ендотеліальних прогеніторів. Низький рівень виміряних через тиждень після моделювання травми значень Mi_{ipsi} у групі «**ТТФН**» вказує на відсутність суттєвого нейропротекторного та протизапального впливу трансплантату, незважаючи на локалізацію у тканині фетальної нирки прогеніторів мезенхімальної генеалогії *(див. вище)* — убіквіторної популяції клітин організму з потенційно позитивними й тропними стосовно травмованого спинного мозку властивостями *(S. V. White та співавт., 2016)*. Причиною є, на нашу думку, висока імуногенність та активна резорбція трансплантату[703] з формуванням вираженої локальної запальної реакції *(J. Praet та співавт., 2015; D. Le Blon та співавт., 2017)*. Отже, у випадку ТТФН імуногенний вплив трансплантату, негативна складова інтенсивної ранньої стимуляції ангіогенезу перевершують позитивний функціональний ефект реперфузії, спрямований на метаботропну підтримку нейронів періфокальної зони.
5. Як уже зазначалося, усі використані види тканинних трансплантатів протягом першого місяця активно, з різною швидкістю утилізуються[704], що є найпростішим поясненням обмеженості у часі їхнього нейротропного ефекту. Пов'язані з резорбцією запальні процеси мають амбівалентний вплив на нейрональні елементи періфокальної зони: окрім типового нейротоксичного, відзначають нейропротекторний вплив запальних цитокінів, щоправда, лише за нетривалої їх експозиції у тканині *(протягом 7–10 діб; K. Pajer та співавт., 2014)*. У нашому експериментальному випадку додатковим джерелом прозапальних цитокінів *(TNFα, IL-1α, IL-6, MIP-1α)* можуть бути і нейроектодермальні прогенітори *(K. Pajer та співавт., 2014; K. Pajer та співавт., 2015)*.
6. Мітогени трансплантатів можуть чинити проапоптотичний влив на нейрони періфокальної зони: епізодичні дослідження кількох десятиліть дозволили верифікувати такий механізм загибелі нейронів головного мозку ссавців, у тому числі людини *(A. Kuhla та співавт., 2015; див. виноску 5131)*. У контексті нашого дослідження такий варіант розвитку подій отримує непряме підтвердження. Дозріваючі нейрони кори мозочка на стадії гестації, обраної нами для вилучення трансплантату ***(«ТТФМ»),*** продукують у навколишній простір Shh — фактор, що підтримує мітотичну активність попередників клітин-зерен *(C. F. Valenzuela та співавт., 2010)*. Враховуючи існуючі дані щодо нефрогенезу, нейроногенезу у тканині НЦ *(див. с. 67),* промітотичні фактори експресуються і тканиною фетальної нирки, і зрілої НЦ. Отже, прямі нейротропні ефекти трансплантатів, у тому числі промітотичні, є важливим підґрунтям виявленої нами двофазної динаміки реконструйованих значень Mi_{ipsi} на тлі апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації.

В. Можливий ангіогенний та прозапальний вплив.

Нейротрансплантат є тригером імунної реакції, що у тканині спинного мозку володіє більшістю ознак тканинного запалення і включає загибель трансплантованих клітин, нейтрофільну інвазію, залучення макрофагів та мікрогліоцитів, активацію астроцитарної глії та неоангіогенез *(J. Praet та співавт., 2015; D. Le Blon та співавт., 2017)*. Уже зазначалося, що нейронотоксичний та демієлінізуючий вплив ряду відомих цитокінів *(TNFα, IL-1α, IL-6, MIP-1α)* реалізується за тривалого *(більше 10-ти діб)* перебігу цього процесу *(K. Pajer та співавт., 2014)*. У нашому випадку продукція такого роду прозапальних цитокінів триває, найімовірніше, протягом усього періоду резорбції трансплантату, тобто не менше 1-го місяця від початку експерименту. Однак для проангіогенного фактора VEGF встановлено здатність пригнічувати запальні реакції у тканині травмованого спинного мозку шляхом активації аутофагічного механізму елімінації клітин *(H. Wang та співавт., 2015)*. Важливо також, що у випадку **ТТФН** та **ТТНЦ** присутнє відтерміноване двокомпонентне ураження періфокальної зони, зумовлене високоймовірною надмірною проникністю новоутворених судин, їх деконструкцією та ішемічним ураженням тканини[705]. У випадку **ТТФМ** на моделі травми мозочка виявлено значну активність аутоімунного ураження мозкової тканини, що має, скоріш за все, не пов'язані з ангіогенними впливами механізми[706]. Серед аутоімунних антитіл проти тканини мозку є такі, що активують глутаматні рецептори нейронів, провокуючи екзайтотоксичне їх ураження та загибель *(M. Levite, 2014; O. D. Bakpa та співавт., 2016)*. Отже, реалізація амбівалентного, відмінного у ранньому, проміжному та віддаленому періоді імуногенного впливу трансплантатів на тканину мозку загалом та нейрони зокрема, є однією з важливих передумов двофазності динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у трьох досліджуваних групах. Також слід пам'ятати, що аутоімунна агресія[707] теоретично повинна сприяти утилізації залишків мієліну у зоні травми — основних репелентів для регенеруючих аксонів спинного мозку *(див. вище)*. Можливо, саме цей компонент впливу ТТФМ компенсує регрес попередніх складових, залежних від персистенції нейрогенних клітин дегенеруючого трансплантату, і як результат — спостерігається константність реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у групі «**ТТФМ**» протягом експерименту.

Г. Можливі медіаторні впливи.

Медіаторні позасинаптичні впливи, незважаючи на їхній на даний час гіпотетичний характер, не слід виключати з аналізу патофізіологічної моделі впливу нейротрансплантації, особливо стосовно розташованих поблизу зони травми мотонейронів травмованого спинного мозку *(сегменти L_1–L_3 — приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі)*.

1. Відомо, що початкова стадія спінального шоку пов'язана з втратою серотонін- та норадренергічних супраспінальних деполяризуючих підпорогових впливів на мотонейрони, які у нормі створюють *«деполяризаційне тло»* — плато-потенціали, необхідні для реалізації точних дискретних глутаматергічних проєкцій, підсилюючи та помножуючи їх результативність до рівня забезпечення пачкового розряджання мотонейрона, без якого довільне скорочення м'язових волокон рухової одиниці неможливе *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012; J. M. D'Amico та співавт., 2014; див. с. 35, 52–54)*. Тому за спінального шоку навіть при наявності поодиноких вцілілих супраспінальних проєкцій на денервовані мотонейрони умотивована активація відповідних рухових одиниць неможлива. Однак уже протягом гострого періоду травми *(у людини — протягом 2–4-ї доби; J. F. Ditunno та співавт., 2004)* спостерігають компенсаторну денерваційну гіперчутливість мотонейронів до збуджувальних медіаторних впливів, в основі якої, окрім іншого, лежить підвищення експресії субодиниць NMDA-рецепторів глутамату *(J. Wienecke та співавт., 2010; див. с. 50–52)*. Тканина фетального мозочка містить значну кількість прекурсорів глутаматергічних нейронів, отже, гіпотетичний ТТФМ-залежний глутаматергічний вплив на розташовані поблизу мотонейрони у гострому та ранньому періоді спінальної травми, за умови збереження функції провідності уцілілих волокон періфокальної зони, уможливлює результативну передачу окремих дискретних супраспінальних впливів, що виливатиметься у раннє *(раніше, ніж в інших групах)* відновлення рухової активності на рівні одного-двох суглобів задньої іпсилатеральної кінцівки, у даному випадку — кульшового та колінного. У зв'язку з цим зазначимо, що для 3-х балів за шкалою BBB[708] характерна наявність поширених рухів у 2-х суглобах задньої іпсилатеральної кінцівки, за нашими спостереженнями — кульшовому та колінному.
2. Тканина НЦ містить зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові нейрони *(S. Nagayama та співавт., 2014)*, які можуть брати участь у реалізації подібного спекулятивного механізму, однак, на нашу думку, їхня роль обмежена через вразливість зрілих нейронів порівняно з прогеніторами чи прекурсорами, фіксованість цих нейронів у просторі на відміну від мобільності незрілих клітин нейроектодермального фенотипу.

3. У випадку ТТФН *(меншою мірою — ТТНЦ та ТТФМ)* може реалізуватися механізм збуджувального впливу факторів запалення та деяких аутоімунних рецепторотропних антитіл *(див. вище; M. Levite, 2014; O. D. Bakpa та співавт., 2016)* на нейрони періфокальної зони.
4. Ангіогенні ефекти трансплантатів можуть опосередковано зумовлювати збудження нейронів, за тривалого перебігу — сприяти екзайтотоксичній їх елімінації. Так, при фокальній церебральній ішемії має місце пригнічення експресії переносника глутамату GLT-1[709] астроцитами зони напівтіні, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного глутамату і екзайтотоксичного ураження нейронів *(K. E. Lee та співавт., 2016; Y. F. Wang, V. Parpura, 2016)*. При гострій ішемії знижується експресія глутамінсинтетази — основного ферменту АТФ-залежної[710] утилізації глутамату астроцитами з утворенням глутаміну та амонію, які виділяються у міжклітинний простір *(T. M. Jeitner та співавт., 2015)*. Однак при реперфузії час функціонального обороту[711] глутамін-синтетази менший, ніж у нормі, на тлі, ймовірно, зростання її активності *(Ibid.)*. На моделі бічного аміотрофічного склерозу підвищена продукція глутаміну астроцитарною глутамінсинтетазою призводить, завдяки його утилізації нейронами, до продукції надміру глутамату; більш того, інгібітор глутамінсинтетази має нейропротекторний ефект як на моделі гіперамоніємії, так і на моделі бічного аміотрофічного склерозу *(Ibid.)*. Отже, підвищення продукції глутаміну і, ймовірно, експресії глутамінсинтетази під час реперфузійного ураження, мають, окрім гіперамонійного, ще й глутаматний, тобто збуджувальний і згодом — екзайтотоксичний вплив на нейрони. Важливо, що серед причин загибелі мотонейронів внаслідок аксонотомії на моделі авульсії переднього корінця розглядають екзайтотоксичність внаслідок надмірної NO-залежної *(NO — nitrogen oxide)* продукції глутамату сегментарними аферентами і подальшої мікрогліопатії *(K. Pajer та співавт., 2014)*.
5. Вище зазначалося, що тривала експресія ключових запальних цитокінів є нейронотоксичним фактором *(див. K. Pajer та співавт., 2014)*. Одним з механізмів може виявитися збуджувальний їх вплив на нервові клітини. Це припущення підтверджується значним числом експериментальних даних щодо механізму сенситизації нейронів заднього рогу при спінальній травмі: більшість прозапальних факторів[712] є класичними тригерами цього стану[713]. Джерелом вказаної палітри речовин є активовані мікрогліоцити, астроцити, макрофаги та інші учасники запального процесу у тканині спинного мозку[714]. Прямий вплив прозапальних факторів, у тому числі TNFα, на мотонейрони у випадку бічного аміотрофічного склерозу вважають одним із провідних факторів глутамат-опосередкованого збільшення спінальної дизрефлексії та спастичності *(D. Centonze, 2014)*. У нашому випадку цей гіпотетичний механізм набуває особливого значення з огляду на активність запальних реакцій при ТТФН та ТТНЦ[715].
6. Крім того, відновлення пропріоспінальних і прямих Ia-аферентних глутаматергічних входів на мотонейрони *(J. F. Ditunno та співавт., 2004)*, реалізація механізму конституційної активності серотонінових 5-HT_{2C} та норадреналінових α_1-рецепторів — все це є причиною втрати чутливості денервованих мотонейронів до поодиноких моно- чи полісинаптичних супраспінальних глутаматергічних впливів, тобто розвитку незалежної від вольової сфери надмірної активності мотонейронів — патофізіологічного субстрату спастичності. Отже, на цій стадії посттравматичної еволюції електричної активності мотонейрона втрачається додатна кореляція між його глутаматергічною підтримкою та залежною від супраспінальних впливів активністю.
7. Прямі чи опосередковані збуджувальні впливи мають амбівалентний характер: сприяючи на ранніх етапах травматичного процесу відновленню збудливості мотонейронів і залежної від уцілілих супраспінальних волокон рухової активності, вони імовірно сприяють подальшій загибелі *(екзайтотоксичний ефект)* мотонейронів періфокальної зони, тобто обмежують прогрес реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$.
8. У тканині фетального мозочка присутні дозріваючі ГАМК-ергічні нейрони Пуркіньє, у тканині нюхової цибулини — прекурсори, комітовані на диференціювання у ГАМК-ергічні нейрони, що вповні можуть мігрувати за межі трансплантату *(K. Piltti та співавт., 2013)*. Наявність ГАМК-ергічного компонента в обох випадках нейротрансплантації, на наш погляд, видозмінює, однак не нівелює описаний вище глутаматергічний вплив; можливо, відтерміновує дебют синдрому спастичності *(група «**ТТНЦ**»)*. Вичерпуючись згодом у зв'язку з обмеженістю життя нейрональних нащадків незрілих клітин НЦ *(більш тривале переживання)* чи нейронів Пуркіньє фетального мозочка *(менш тривале переживання)*, уможливлює розвій синдрому спастичності і як наслідок — обмеження довільної рухової активності, зменшення реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ *(група «**ТТНЦ**»)*.
9. Схожим чином можна спробувати пояснити наступні особливості динаміки синдрому спастичності на тлі апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації:

- достовірне уповільнення приросту реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі «**ТТНЦ**» протягом перших 2-х місяців, достовірно нижче його значення станом на 14-ту добу порівняно з групою «**ЛПП**»;
- достовірна перевага реконструйованих значень Si_{ipsi} групи «**ТТФМ**» *(меншою мірою — «**ТТФН**»)* над показниками групи «**ЛПП**» та «**ТТНЦ**» протягом перших 3-х тижнів експерименту;
- відсутність динаміки реконструйованих значень Si_{ipsi} починаючи з 3-го («**ТТФН**»), 4-го («**ТТФМ**») та 12-го («**ТТНЦ**») тижня експерименту на тлі достовірного неухильного збільшення показника у групі «**ЛПП**» до 20-го тижня включно.

10. Уже зазначалося, що протягом раннього періоду травми відбувається глутаматзалежне відновлення чутливості мотонейронів до вцілілих супраспінальних впливів *(J. F. Ditunno та співавт., 2004)*. Ця позитивна реакція швидко перетворюється у ранній механізм спінальної дизрефлексії та спастичності. ГАМК-залежне гальмування мотонейронів та нейронів драглистої речовини, навпаки, на усіх етапах перебігу травматичного процесу має антиспастичний та протибольовий ефект[716].
НЦ та фетальний мозочок є двокомпонентними медіаторними системами: перша містить мігруючі попередники ГАМК-ергічних нейронів та фіксовані глутаматергічні нейрони[717], друга, навпаки, містить здатні до обмеженої міграції попередники глутаматергічних нейронів і фіксовані дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркіньє. Така особливість природи трансплантатів, на нашу думку, пояснює протилежний характер їхнього впливу на тонус м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки протягом перших двох тижнів травматичного процесу.

11. Так, у тварин групи «**ТТНЦ**» ранній прояв продуктивних рухових розладів у групах м'язів, що іннервуються мотонейронами близьких до трансплантату сегментів спинного мозку *(L_1–L_3)*, може бути пов'язаний з глутаматергічним впливом мітральних та пучкових *('tufted')* клітин НЦ[718], персистенцію яких виявляють протягом перших тижнів після трансплантації[719]. Дистантний антиспастичний ефект[720] у значної кількості тварин цієї групи може бути пов'язаний з ефектом ГАМК-ергічних інтернейронів гранулярного шару — нащадків мобільних прекурсорів НЦ[721]. Міграція незрілих клітин нейроектодермального чи мезенхімального фенотипу із зони трансплантації у тканину спинного мозку — верифікований факт *(S. Karimi-Abdolrezaee та співавт., 2010; K. Piltti та співавт., 2013),* потребує певного часу, що може пояснити наявність антиспастичного ефекту у групі «**ТТНЦ**» лише на 2-му тижні після травми. Трансплантовані у спинний мозок незрілі клітини з тією ж інтенсивністю мігрують і у ростральному напрямку *(S. Karimi-Abdolrezaee та співавт., 2010; K. Piltti та співавт., 2013),* однак верифікація їхнього впливу на м'язовий тонус на рівні нижньогрудних сегментів неможлива: стандартизовані засоби виявлення рухової активності міжреберних м'язів і м'язів черевної стінки у експериментальних тварин відсутні. Враховуючи звичну обмеженість життя новоутворених нейронів НЦ *(S. Nagayama та співавт., 2014),* слід очікувати виснаження такого спекулятивного механізму їх антиспастичної дії, синхронне, реєстроване нами, збільшення м'язового тонусу у дистальних відділах задньої іпсилатеральної кінцівки. Враховуючи, що у запропонованій патофізіологічній моделі ГАМК-ергічні прекурсори чинять водночас і антиалгічний вплив *(M. T. Ng та співавт., 2011)*, зменшення їх популяції неодмінно позначатиметься на маніфестації больового синдрому саме у тих тварин, де такого роду сценарій мав місце, тобто у тварин групи «**ТТНЦ**» з симптоматикою в'ялого парезу на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба протягом першого місяця після травми. Паралельно зазначимо, що збільшення спастичності та інтенсивності больового синдрому у ділянці задньої іпсилатеральної кінцівки може бути причиною реєстрованого гомонімного зменшення рівня рухової активності[722].

12. Можливим механізмом раннього ефекту ТТФМ є медіаторний *(синаптичний чи позасинаптичний)* вплив глутаматергічних нащадків незрілих клітин трансплантату на розташовані поблизу мотонейрони травмованого спинного мозку[723]. Як зазначалося вище, початкова стадія спінального шоку пов'язана з втратою серотонін- та норадренергічних впливів на мотонейрони, розташовані каудальніше місця травми, відтак — неможливістю реалізації довільних дискретних глутаматергічних супраспінальних впливів; нівелювання спінального шоку відбувається на тлі підсилення чутливості мотонейронів до глутамату. Отже, гіпотетичний ТТФМ-залежний глутаматергічний вплив у гострому періоді спінальної травми, за умови збереження функції провідності деяких уцілілих волокон періфокальної зони, уможливлює результативну передачу поодиноких супраспінальних впливів на вказані мотонейрони, що виливатиметься у раннє відновлення довільної рухової активності на рівні одного-двох суглобів задньої іпсилатеральної кінцівки, у даному випадку — кульшового та колінного *(3 бала BBB)*. У прилеглих до епіцентру травми ділянках спинного мозку протягом першого місяця спостерігають суттєве зниження редагування пре-мРНК субодиниць AMPA-рецепторів, що розглядають однією з причин обмеження глутаматзалежних пластичних процесів *(A. Barbon та співавт., 2010)*. Отже, додаткова глутаматергічна стимуляція протягом 1-го місяця після травми сприяє пластичним процесам на рівні сегментів спинно-

го мозку, залученню глутаматергічної ланки до патофізіологічних механізмів на цьому етапі спінальної травми. Однак слід враховувати і негативний бік такого впливу у контексті формування синдрому спастичності та проапоптотичної екзайтації мотонейронів[724]. І все ж, імовірність реалізації такого патофізіологічного механізму сумнівна. На відміну від прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів НЦ, попередники глутаматергічних нейронів кори мозочка в інтактних умовах мігрують на вкрай обмежені відстані *(між шарами незрілої кори мозочка),* причому за умов сприятливого тканинного оточення, наповненого достатньою кількістю необхідних репілентів чи атрактрорів. Якщо тканина зрілого спинного мозку *(біла речовина)* певною мірою може нагадувати астроцитарні тунелі рострального міграторного потоку, її схожість з тканиною незрілого мозочка в усіх відношеннях за очевидних причин мінімальна. Отже, в умовах ТТФМ міграційний потенціал прекурсорів мозочкового походження значно поступається передбачуваному стосовно прекурсорів НЦ. ГАМК-ергічні клітини Пуркіньє на момент забору тканини фетального мозочка — незрілі; відомо, що у ранньому постнатальному періоді відбувається драматичне зменшення їхньої популяції шляхом апоптотичної елімінації, однією з умов якої є різка зміна факторного оточення[725]. З високою ймовірністю налаштованість незрілих клітин Пуркіньє на такий механізм відбору знаходить реалізацію за умов ТТФМ. З іншого боку, дозрівання цих клітин у трансплантаті, ймовірно, суттєво спотворюється, однак у топологічному, а не у медіатор-продукуючому сенсі. Отже, за умови переживання певної кількості клітин Пуркіньє протягом хоча б обмеженого періоду після трансплантації неможливо виключати їх ГАМК-опосередкований антиспастичний та антиалгічний вплив на прилеглі ділянки — зону розташування мотонейронів м'язів тазової частини тулуба, стегна і, певною мірою, гомілки. Все це наштовхує на думку щодо глутаматергічного і слабкого ГАМК-ергічного впливу тканини фетального мозочка передусім на прилеглі ділянки спинного мозку[726]; отже, збільшення збудливості мотонейронів дистальних поперекових сегментів[727] на цьому терміні спостереження у групі «**ТТФМ**» має іншу природу.

13. Нарешті, дані щодо впливу нейротрансплантації на розвиток синдрому спастичності при спінальній травмі — обмежені *(J. Wu та співавт., 2012),* стосовно впливу на перебіг больового синдрому — фрагментарні, інколи контроверсійні. Так, виявлено проальгогенний вплив алогенних НСК спинного мозку *(C. P. Hofstetter та співавт., 2005)* на моделі забиття спинного мозку дорослого щура, відсутність ефекту ксеногенних НСК щодо розвитку термальної та механічної гіперрефлексії при ХСМТ у клініці *(K. Piltti та співавт., 2013),* антигіперальгетичний ефект трансплантації НСК на моделі повного перетину спинного мозку *(Z. G. Yao та співавт., 2015).* Антиальгогенний ефект мезенхімальних клітин виявляли на моделі однобічного половинного перетину *(D. H. Roh та співавт., 2013)* і компресійної травми нижньогрудного відділу спинного мозку щура *(S. Watanabe та співавт., 2015).* У більшості випадків антиальгогенний ефект трансплантованих клітин пов'язують із впливом на патологічну пластичність мереж заднього рогу *(C. P. Hofstetter та співавт., 2005),* розвиток проальгогенних молекулярних каскадів *(*S. Watanabe та співавт., 2015*)*, експресію окремих цитокінів, приміром, BDNF *(Z. G. Yao та співавт., 2015)*. Тим не менш, відсутність істотного відновного ефекту ТТФМ свідчить про незначущість впливу цього багатофакторного трансплантату на найскладніші ланки нейропластичного процесу після ХСМТ — довготраєкторний ріст супра- та пропріоспінальних нервових волокон, результати якого проявляються уже у проміжному періоді травми[728]. Цікаво, що на відміну від ситуації ЛПП, найбільш інтенсивний сегмент позитивного впливу ТТФМ на функцію мозочка після його механічної травми відзначали протягом 3–4-го тижня експерименту[729]. Причиною може, на нашу думку, слугувати суттєва різниця у розмірах нейронних мереж цих двох частин нервової системи, тобто у величині бази для регенераційної перебудови: у спинному мозку, порівняно з мозочком, вона мізерна.

Д. Можливі непрямі впливи трансплантатів на збудливість нейронів сусідніх ділянок спинного мозку.

Зовсім інше поєднання рівня функції та спастичності демонструють протягом перших 2-х тижнів тварини групи «**ТТФН**»: за нижчих, аніж у групах «**ТТНЦ**» та «**ТТФМ**», реконструйованих значень Mi_{ipsi}, реконструйовані значення Si_{ipsi} наближаються до рівня групи «**ТТФМ**».

1. Як уже зазначалося, будь-який нейротрансплантат є тригером низки імунних реакцій *(J. Praet та співавт., 2015; D. Le Blon та співавт., 2017);* стимуляція ангіогенезу у найгострішому та ранньому періоді травми, окрім позитивного метаботропного, може спричиняти реперфузійне ураження *(G. T. Casella та співавт., 2002; O. Z. Chi та співавт., 2007)*, потенціювати подальший аутоімунний процес. Обидва фактори важливі саме для ТТФН, оскільки фетальна нирка потенціює найактивніший процес резорбції[730] і, з високою вірогідністю, є джерелом головного ангіогенного фактора — VEGF[731]. Важливо також зазначити, що розвиток синдрому спастичності після ХСМТ корелює з експресією у тканині спинного мозку нижче рівня травми низки регуляторів ангіогенезу *(H. Kupcova Skalnikova та співавт., 2013)*: цей

факт може бути наслідком реалізації описаних вище багатоступеневих патофізіологічних механізмів, або ж свідчити про наявність безпосередніх впливів факторів ангіогенезу на зміну збудливості денервованих мотонейронів.

2. У якості факторів, які знижують активність експресії ADAR2, розглядають елементи запального каскаду *(A. F. Di Narzo та співавт., 2015)*. ТТФМ теоретично може чинити як ранній нейропротекторний, так і більш відтермінований проаутоімунний вплив на тканину періфокальної зони[732], що повинно сприяти формуванню синдрому спастичності у віддаленому періоді. Однак така динаміка не характерна для групи «**ТТФМ**».
3. Вище зазначалося, що на коротких часових проміжках *(до 10 діб)* ряд запальних цитокінів *(TNFα, IL-1α, IL-6, MIP-1α)* виявляють нейронопротекторний ефект, нейронотоксичний — за тривалої тканинної експозиції *(K. Pajer та співавт., 2014);* збуджувальний вплив TNFα на мотонейрони вважають одним із факторів глутамат-опосередкованого формування спастичності при бічному аміотрофічнму склерозі *(D. Centonze, 2014)*; добре вивченими є сенситизувальні щодо нейронів драглистої речовини ефекти більшості прозапальних факторів[733], доведеним вважається факт наявності у спектрі аутоімунних антитіл при різноманітній патології мозку таких, що збуджують глутаматні рецептори, тобто чинять збуджувальний вплив на відповідні нейрони *(M. Levite, 2014; O. D. Bakpa та співавт., 2016)*. Вкрай активна резорбція трансплантату у випадку ТТФН є елементом імуногенної тканинної реакції з типовими ознаками запалення[734], яка регулюється низкою цитокінів та прозапальних факторів, як щойно зазначалося, часто — з екзайтаційними *(збуджувальними)* та нейротоксичними властивостями[735]. Ймовірно, нейронотоксичний вплив ряду прозапальних цитокінів *(TNFα, IL-1α, IL-6, MIP-1α)* реалізується лише за тривалої експозиції у тканині *(K. Pajer та співавт., 2014);* за короткотривалої їх експресії виявляють нейропротекторні ефекти. У нашому випадку, завдяки реалізації гострого реперфузійного, віддаленого ангіогенного та імуногенного механізмів альтерації *(див. вище)* продукція прозапальних цитокінів повинна тривати щонайменше протягом 1-го місяця після ТТФН. Крім того, на моделях фокальної церебральної ішемії встановлено, що за умов реперфузії в ураженій ділянці зменшується час функціонального обороту глутамінсинтетази на тлі ймовірного зростання її активності; підвищена продукція глутаміну астроцитами призводить до утворення надміру глутамату нейронами, екзайтації локальних нейрональних мереж; пригнічення мозкової глутамінсинтетази супроводжується нейропротекторним ефектом[736]. Отже, протягом перших тижнів після ТТФН можлива реалізація суттєвого екзайтуючого впливу на мотонейрони, що обумовлює швидке збільшення спастичності. Важливо, що протягом перших тижнів експерименту у деяких тварин групи **«ТТФН»** відмічали флексійну установку у кульшовому та колінному суглобі задньої іпсилатеральної кінцівки, що свідчить про збільшення збудливості мотонейронів L_1–L_3 — найближче розташованих до зони ТТФН. При цьому відсутність нейропротекторного ефекту трансплантату стосовно уцілілих супраспінальних волокон поблизу чи у зоні ЛПП виключає можливість їхнього впливу на мотонейрони *(через істотну загибель цих клітин),* тобто реалізацію реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ на рівні 3–4-х балів BBB, характерну для перебігу травматичного процесу у ранньому періоді на тлі ТТФМ чи ТТНЦ *(див. вище)*.
4. Відсутність достовірних змін реконструйованих значень $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ у групі «ТТФН» протягом 3–26-го тижнів експерименту, а також відсутність впливу ТТФН на частоту тяжкого больового синдрому, незважаючи на активність згадуваних щойно потенційно проальгогенних сенситизуючих запальних процесів у тканині спинного мозку, на нашу думку, як і у випадку ТТФМ, свідчить про інтенсивну елімінацію мотонейронів та спіноталамічних нейронів нижче рівня травми внаслідок реалізації низки тривалих нейронотоксичних, екзайтотоксичних та аутоімунних впливів тканинного оточення. Приміром, стосовно явища посттравматичної спастичності — незважаючи на вкрай обмежені дані щодо кількісних показників відтермінованої загибелі мотонейронів після ХСМТ[737], припущення щодо атенуації синдрому спастичності[738] будь-яким чинником, котрий погіршує умови існування для мотонейронів задньої іпсилатеральної кінцівки і сприяє їхній загибелі, не позбавлені сенсу. За реалізації такого сценарію, нейронотропні та збуджувальні впливи глутамату, запальних цитокінів чи аутоімунних антитіл *(див. вище),* сприяючи на ранніх етапах травматичного процесу відновленню збудливості *(та певному відновленню умотивованої рухової активності задньої іпсилатеральної кінцівки)*, на триваліших часових проміжках є, на нашу думку, вагомою причиною поступової елімінації мотонейронів задньої іпсилатеральної кінцівки, синхронної стабілізації динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ і $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$, найбільш виражено — у групах «**ТТФМ**» та «**ТТФН**».
5. Вказані механізми елімінації вірогідно поширюються на сенситизовані *(надмірно збудливі)* спинномозково–таламічні нейрони — патофізіологічний субстрат хронічного больового синдрому. У такому випадку у групах *«***ТТФН***»* та **«ТТФМ»** рівень маніфестації цього ускладнення спінальної травми має

бути найнижчим. У випадку ТТНЦ, згідно з запропонованою моделю, має місце тимчасовий ГАМК-ергічний ефект на нейрони спинного мозку, у тому числі — на рухові та спинномозково–таламічні, що, ймовірно, зменшує показники екзайтотоксичної загибелі цих клітинних популяцій. Тому при зменшенні ГАМК-ергічного впливу слід очікувати наростання проявів спастичності та больового синдрому, головними субстратами розвитку яких є збережені таким чином популяції спинномозково–таламічних та рухових нейронів. За типового перебігу спінальної травми *(**«ЛПП»**)*, зважаючи на все викладене вище, реалізується проміжний варіант, що знаходить відображення у кількісних показниках частоти больового синдрому.

6. Важливо, що і спинномозково–таламічні нейрони, і мотонейрони володіють механізмом слідової збудливості, у першому випадку — сенситизації, у другому — формування плато-потенціалів. Це необхідно, відповідно, для контекстуального запам'ятовування больового відчуття і точкового, чітко окресленого у часі підсилення електричного імпульсу до рівня, достатнього для активації м'яза. Звідси випливає висновок щодо розташованості молекулярних систем спинномозково-таламічних нейронів до формування стану тривалого збудження і збільшення ролі екзайтотоксичного компонента у механізмах їхньої загибелі. З цієї позиції мотонейрони більш вразливі щодо елімінуючих впливів, реалізація яких меншою мірою залежить від рівня ГАМК-ергічної стимуляції. Отже, ГАМК-ергічний механізм може мати першочергове значення щодо збереження популяції спинномозково-таламічних нейронів.
7. Не виключена також реалізація антиноцицептивних ефектів глутамату в умовах зростання його концентрації, приміром, через активацію деяких метаботропних глутаматних рецепторів *(E. Palazzo ma співавт., 2014, 2017)*. Слід також враховувати, що в умовах перетину лише половини поперечника спинного мозку депривація нейронів нижче рівня травми щодо серотоніну та норадреналіну неможлива *(E. Camand ma співавт., 2004)*. Як у таких умовах відбувається перебудова шляхів вказаних медіаторних фенотипів стосовно популяцій мотонейронів та спинномозково-таламічних нейронів — на даний час невідомо.

VII. Новіші засоби тканинної нейроінженерії, апробовані нами у дослідженні, теж впливають на динаміку рухової функції і спастичності. Не виключено, однак, що величина їхнього позитивного впливу може бути значною мірою обумовлена міжгруповою різницею перебігу модельованої ХСМТ у тварин, котрі виводились і утримувались у двох різних наукових установах[739]. З'ясування значущості цього фактора потребує додаткових досліджень.

У межах представлених результатів можна припускати, що імплантація у зону травми макропористого гідрогелю, асоційованого з ксеногенними НСК, збільшує нейропротекторний вплив гідрогелю, обмежує темп і подовжує тривалість першої фази відновлення рухової функції, збільшує інтенсивність її відновлення у віддаленому періоді травми. Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі «**NG+НСК**» становив 13.1±0.9 бала BBB, істотно відрізняючись від рівня групи «**NG**» *(8.4±0.9 бала BBB)*, не кажучи уже про групу **«ЛПП»** *(1.6±0.5 бала BBB)*. Динаміка спастичності за таких умов зазнавала стриманіших змін: значущу різницю реконструйованих значень Si_{ipsi} між групами «**NG+НСК**», **«ЛПП»** та «**NG**» виявляли на 1–2-му[740], 5-му[741], 6–7-му[742] та 16–28-му[743] тижні стандартизованої часової сітки. Наприкінці спостереження середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} групи «**NG+НСК**» складав 1.3±0.1 бала Ashworth, істотно відрізняючись лише від рівня групи «**ЛПП**» *(2.5±0.4 бала)* і несуттєво поступаючись рівню групи **«NG»** *(1.7±0.2 бала)*. Хронічне обмеження спонтанної локомоторної активності тварини *(підгрупа **«NG+НСК$_{мк}$»**)*, найімовірніше, пришвидшує формування стійкого синдрому спастичності, сповільнює відновлення рухової функції паретичної кінцівки протягом 1-го місяця, скорочує тривалість значущого відновлення у віддаленому періоді травми[744].

Ксенотрансплантація СККМ в асоціації з макропористим гідрогелем подовжувала у часі, однак обмежувала інтенсивність збільшення рухової функції паретичної кінцівки у гострому та ранньому періоді травми, пролонгувала істотне її збільшення до 6-го місяця включно[745]. Наприкінці спостереження середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі «**NG+СККМ**» складав 11.0±1.5 бала BBB, причому достовірну різницю реконструйованих значень Mi_{ipsi} між групами «**NG+СККМ**» та «**ЛПП**» виявляли протягом 1–28-го тижня, а стосовно групи «**NG**» — не виявляли. Наявність у товщі імплантованого гідрогелю СККМ не призводила до значущих змін рівня спастичності порівняно з ізольованою імплантацією гідрогелю, а лише змінювала його динаміку. Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі «**NG+СККМ**» складав 1.7±0.3 бала за шкалою Ashworth, значущу різницю із рівнем групи «**ЛПП**» відмічали лише через 1, 7, 8 і 16 тижнів стандартизованої часової сітки; різницю із рівнем групи «**NG**» — не виявляли[746].

Ксенотрансплантація СКНГ у комплексі з макропористим гідрогелем порівняно з імплантацією порожнього гідрогелю лиш змінювала динаміку рухової функції і спастичності паретичної кінцівки[747]. Значуще збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} спостерігали протягом 1–2-го, 5-го, 8-го тижня та 3-го місяця

експерименту, значуще зменшення — протягом 6–7-го місяця. Наприкінці експерименту спостерігали суттєвий регрес реконструйованих значень Mi_{ipsi} до рівня 9.7±1.6 бала BBB[748]. Істотну різницю між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} груп «**ЛПП**» і «**NG+СКНГ**» виявляли на 2-му, 4–7-му та 20-му тижнях стандартизованої часової сітки, для груп «**NG**» і «**NG+СКНГ**» — не виявляли.

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження зони імплантації матриксу у комплексі зі стовбуровими клітинами засвідчив тривале виживання і ймовірне нейрональне диференціювання НСК, меншою мірою СККМ ***(рис. 13–15)***. та СКНГ, формування у товщі матриксу потужних розростань волокон реципієнтного

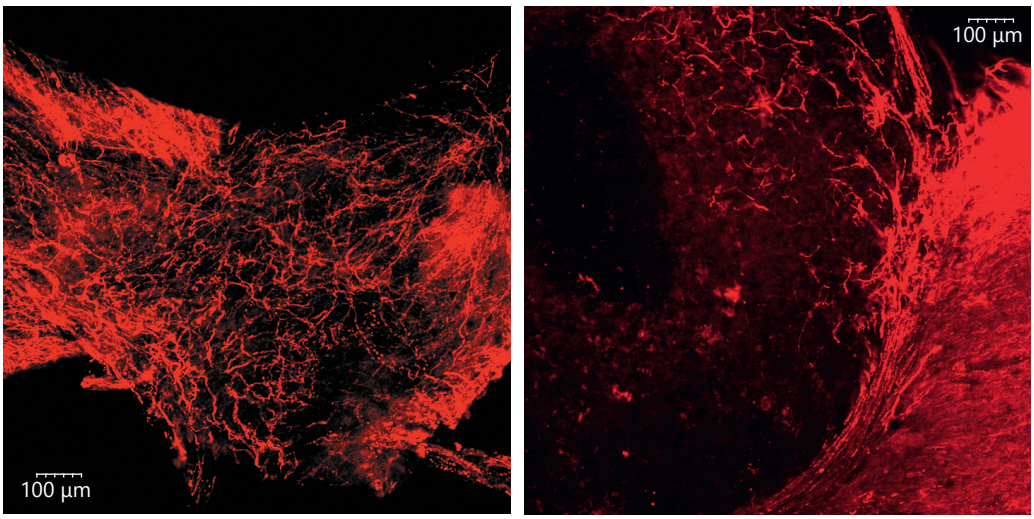


Рис. 13. Мікрофотографії центральної ділянки *(ліве мікрофото)* речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, та поблизу оточуючої тканини спинного мозку *(праве мікрофото)* через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)*. Масштаб наведено у нижньому лівому та правому верхньому куті *(100 мкм)*. Виготовлення, імуногістохімічна обробка і фотофіксація препаратів — О. А. Рибачук; зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

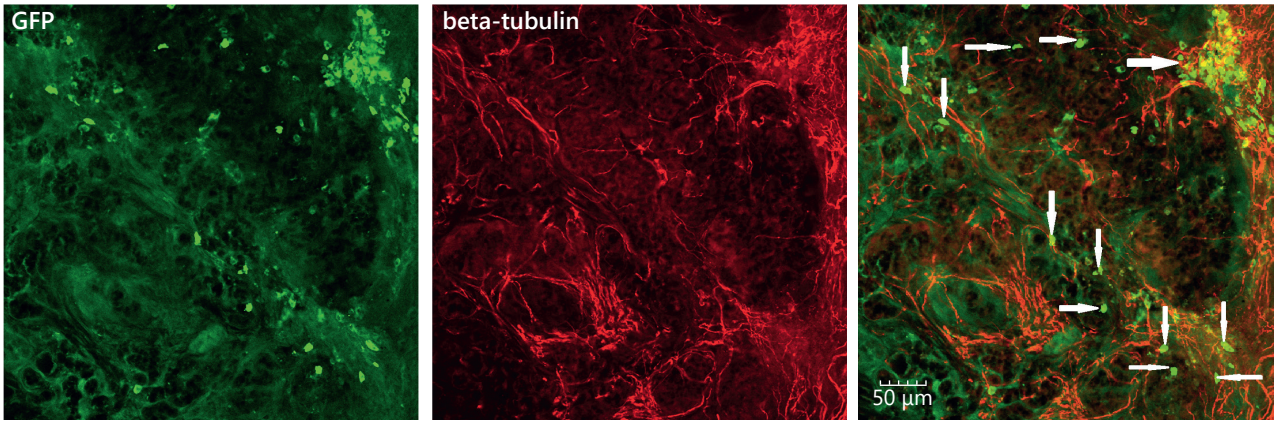


Рис. 14. Мікрофотографії центральної ділянки речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)* і GFP *(зелений колір)*. На мікрофото конфокального співставлення стрілками вказано ймовірні нейрональні, βIII-тубулін-позитивні нащадки трансплантованих у товщі гідрогелю GFP-позитивних кістковомозкових прогеніторів. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безбарвних глибчатих зон. Масштабну смужку наведено на нижньому мікрофото *(50 мкм)*. Виготовлення, імуногістохімічна обробка і фотофіксація препаратів — О. Рибачук; зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

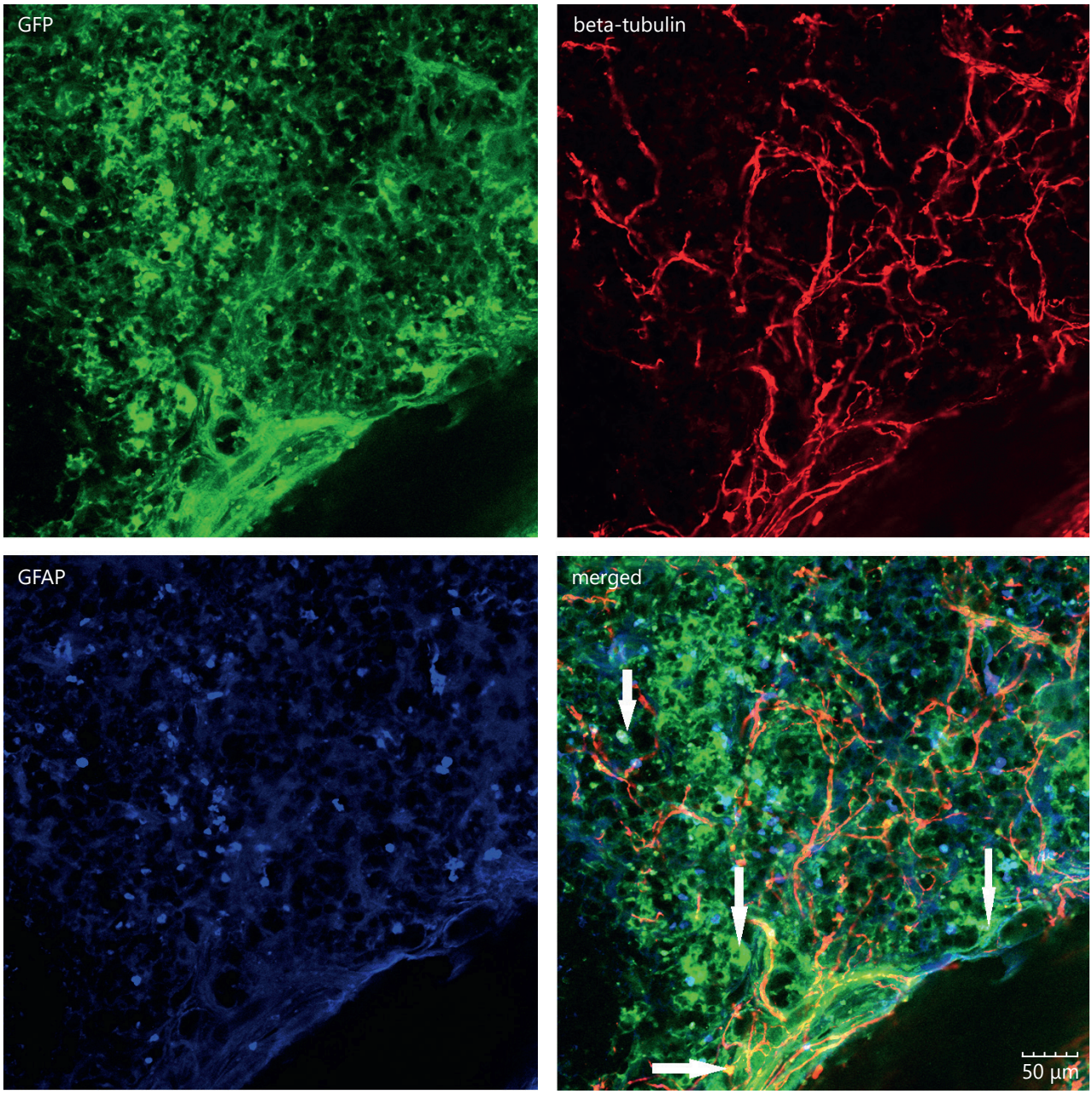


Рис. 15. Мікрофотографії центральної зони речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)*, βIII-тубулін *(червоний колір)* та GFAP *(синій колір)*. На нижньому правому мікрофото *(конфокальне співставлення)* стрілками вказано нащадки трансплантованих у товщі гідрогелю СККМ, позитивні стосовно βIII-тубуліну та GFAP. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безбарвних глибчатих зон. Масштаб наведено на нижньому правому мікрофото *(50 мкм)*. Виготовлення, імуногістохімічна обробка і фотофіксація препаратів — О. Рибачук; зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

спинного мозку, слабке залучення астроцитарної глії до організації зони трансплантації. Тривале виживання нащадків ксеногенних стовбурових клітин у тканинному оточенні реципієнтного спинного мозку може опосередковано свідчити про певний їхній імуномодулювальний вплив.

VIII. Використання шкали Ashworth на тлі низьких значень Mi_{ipsi} недостатнє для диференціювання залежного від супраспінальних впливів та спастичного компонентів тонусу паретичних м'язів; для діапазону ви-

соких значень Mi_{ipsi} характерні гіперметричні прояви спінальної дизрефлексії, що не обліковуються шкалою Ashworth. У динаміці спостереження характерна відсутність кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} для групи «**ТТФМ**», слабка додатна кореляція для групи «**ЛПП**», помірна додатна кореляція для групи «**ТТФН**», сильна від'ємна кореляція для групи «**ТТНЦ**»[749]. Для індивідуальних реконструйованих значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} впродовж експерименту і на кожному з термінів спостереження характерне переважання від'ємної кореляції. Від'ємну кореляцію між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} у групі «**NG+НСК**» виявляли в основному при аналізі індивідуальних значень на кожному з термінів спостереження, додатну — при аналізі середніх по групі значень на різних термінах спостереження. На відміну від групи **«ЛПП»**, у групах «**NG**», «**NG+НСК**», «**NG+СККМ**», «**NG+СКНГ**», за від'ємної кореляції індивідуальних реконструйованих значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} у межах кожного з термінів спостереження, виявляли сильну додатну кореляцію середніх по групах реконструйованих значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} впродовж загального періоду спостереження. За комплексного схематичного представлення даних моніторингу рухової функції і спастичності паретичної кінцівки в експериментальних групах, тенденція до від'ємної кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} зберігається лише на значному масштабі розгляду[750].

* * *

Із наведеного матеріалу ясно, що відновлення функції травмованого спинного мозку є однією з ключових, драматичних своєю непоступливістю проблем сучасної біомедичної науки. При цьому функція і структурність головного мозку критично залежать від єдності з мозком спинним: при ХСМТ спостерігають церебральні морфологічні зміни і порушення деяких вищих психічних функцій. На жаль, широкий спектр молекулярних факторів навколо і в епіцентрі травми спинного мозку пригнічують регенераційний ріст аксонів. І це у той час, коли першочергове клінічне значення має відновлення супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони. Як можна було бачити, вирішити цю проблему з усіх сил прагнуть шляхом оптимального стимулювання пластичності мозку *(тканинна нейроінженерія)*; альтернатива — абіотичне протезування рухової функції. Насправді, найімовірніше, вирішення проблеми травми спинного мозку стане можливим за умов поєднання обох підходів на тлі нівелювання синдрому спастичності, хронічного больового синдрому та синдрому вегетативної дисфункції. Причому тканинна нейроінженерія, стимулюючи нейропластичний і трансформуючи запальний процес у зоні травми, може впливати на перебіг цих трьох синдромів. Як з'ясувалося у нашому дослідженні, на рівні прояву посттравматичної спастичності наявне суттєве збільшення мережевого стимулюючого впливу на збуджувальні інтернейрони драглистої речовини спинного мозку, зменшення — на гальмівні. Це дозволяє припускати існування спільної ланки у механізмі спастичності й больового синдрому. Отже, зменшення больової аферентації спинного мозку є важливим додатковим засобом відновного лікування спінальної травми. Крім того, з метою зменшення проявів посттравматичної спастичності, як виявилося серед наших даних, доцільною є трансплантація ГАМК-продукуючих клітин у комплексі з іншими засобами тканинної інженерії.

Попри популярні сподівання, завдяки проведеному дослідженню ми вкотре можемо переконатися у важкості проблеми спінальної травми: ксенотрансплантація нейрогенних стовбурових клітин у поєднанні з макропористим гідрогелем, швидше за все[751], м'яко потенціює відновлення рухової функції паретичної кінцівки, а обмеження спонтанної локомоторної активності за цих умов у якомусь сенсі погіршує результат[752]. **Основною, однак, не єдиною пересторогою щодо такого висновку є те, що зазначені позитивні ефекти можуть виявитися лиш наслідком внутрішньовидової, міжкогортної різниці перебігу модельованої ХСМТ[753], що потребує додаткового ретельного з'ясування.** Більш того, у літературі, після десятиліть безрезультатних спроб задовільної клінічної трансляції цілком пристойних експериментальних даних[754], здається, сформувалося розуміння того, що результативність будь-яких, передусім дуже вдалих нейроінженерних втручань слід перевіряти на різних лініях експериментальних тварин і згідно зі стандартизованими протоколами[755]. І все ж, отримані нами дані доволі переконливо продемонстрували можливість тривалого виживання і нейронального диференціювання трансплантованих у комплексі з матриксом стовбурових клітини. Щоправда, нам ще незрозуміло, що з цим фактом робити: чи важливо це для досягнення клінічно значущого результату, чи, навпаки, такі клітини можуть потенціювати спастичність. Адже у товщу імплантованого гідрогелю активно вростають нервові волокна спинного мозку, у тому числі з морфологією, характерною для аксонів серотонінергічних нейронів, а між значеннями показника рухової функції та показника спастичності у цих групах спостерігали додатну кореляцію...

Коротше кажучи, думаємо, що читач вловив важливу міжрядкову інтуїцію: ефект сучасних засобів відновного лікування[756] навіть в умовах експерименту є, з огляду на можливу клінічну трансляцію, посе-

реднім. І це дійсно так: результативність клінічного вжитку засобів попереднього, II-го покоління на даний час суттєво нижча, ніж заявлялась на етапі експериментальної апробації[757]. Останні наші дослідження засобів III-го і IV-го покоління, як і схожі праці інших груп, нічого нового не продемонстрували: ефективність біоінженерних *(і інших)* засобів відновного лікування ХСМТ залишається скромною, а якщо простішою мовою — убогою. Усе це свідчить, що заяви про грядущу еру *«пересадки голів»* й *«унезалежнення мозку»* від усяких формальностей плоті перебувають, м'яко кажучи, у жанровому паноптикумі популярних науково-фантастичних ідей.

зміємудрість[758]

Є ще й інша проблема: виявляється, типова травма спинного мозку *(забиття),* а тим більше повне роз'єднання спинного і головного мозку суттєво впливають на когнітивну і афективну сфери. Одним з найважливіших доказів такого твердження є масив даних щодо когнітивного дефіциту і розладів афективної сфери у спінальних пацієнтів.

Це може видатися багатьом примарним чи навіть образливим, однак на даний час ХСМТ слід вважати патологією, що має дементивні наслідки, тобто викликає[759], окрім типових і низки афективних розладів *(S.-W. Lim та співавт., 2017; F.-J. Wan та співавт., 2020),* ще й стійкий когнітивний дефіцит. Загалом, до когорти афективних і психічних розладів, котрі виявляють у пацієнтів з ХСМТ, відносять деменцію, тривожний і депресивний розлад, посттравматичний стресовий розлад, розлади сну і хімічні аддикції *(оглянуто у F.-J. Wan та співавт., 2020)*.

J. M. Wecht та співавтори *(2012)*, посилаючись на ряд ранніх робіт[760], описують когнітивний дефіцит після перенесеної ХСМТ як порушення функції уваги й розумової концентрації, пам'яті, абстрактного мислення, вербального навчання[761], обробки інформації, що значно утруднює комплексну реабілітацію та соціальну інтеграцію таких пацієнтів. Автори зауважують, що більшість дослідників цього клінічного явища розглядають його як прояв супутньої черепно-мозкової травми *(якщо вона мала місце)* або прояв певних преморбідних станів, розвиток котрих потенціювала ХСМТ. Для осіб, котрі перенесли ХСМТ[762], виявлено 13-кратне збільшення ризику розвитку когнітивного дефіциту порівняно з працездатними добровольцями *(A. Craig та співавт., 2017)*; до 60 % *(R. Sachdeva та співавт., 2018)* або щонайменше 29 % *(A. Craig та співавт., 2017)* осіб, що перенесли ХСМТ, володіють розладами когнітивних функцій і при поверненні до суспільного життя мають вищий ризик розвитку негативних емоційних станів *(Ibid.)*.

Системний огляд наявних даних дозволив R. Sachdeva та співавторам *(2018)* стверджувати, що кількість емпіричних даних стосовно когнітивних розладів на тлі ХСМТ достатня для наукового вивчення цього клінічного феномену; в якості патологій, котрі можуть бути основою чи тригерами його розвитку на тлі ХСМТ, слід вважати супутню черепно-мозкову травму[763], психічну чи соматичну коморбідність, децентралізацію регуляції серцево-судинної системи, обструктивне апное сну; ймовірно, виразність розладу позитивно корелює з віком пацієнтів; дані щодо зв'язку дементивної патології та рівня ураження спинного мозку неоднозначні.

B. Molina та співавтори *(2018)* виявляли когнітивну дисфункцію на тлі ХСМТ уже в підгострій стадії травми[764] й відзначали її поглиблення у пацієнтів з ХСМТ у хронічній стадії[765]. Симптоматика включала порушення функцій уваги, швидкості обробки інформації[766], функції пам'яті і навчання, функції виконавчого контролю, функції розпізнання[767]. Усе це, на думку авторів, суттєво обмежує реабілітацію й соціалізацію спінальних пацієнтів. N. D. Chiaravalloti та співавтори *(2018)* виявили суттєве зменшення швидкості обробки інформації, вербального навчання та пам'яті, словесної вправності[768] у спінальних пацієнтів при порівнянні з групою спінально інтактних осіб аналогічного віку. Нарешті, D. Sandalic та співавтори *(2022)* метааналітично, з типовими для таких досліджень застереженнями, підтверджують існування масиву даних щодо когнітивного дефіциту у постраждалих від ХСМТ, переважно у кластері уваги і виконавчих функцій.

У зв'язку з наявними даними, R. Sachdeva та співавтори *(2018)* вважають необхідним дослідження когнітивного статусу спінальних пацієнтів хоча б для оптимізації стратегії нейрореабілітації у таких пацієнтів; у зв'язку з вагою серцево-судинної дисфункції у формуванні когнітивних розладів при ХСМТ обговорюються шляхи її попередження *(R. Sachdeva та співавт., 2019)*[769].

Ми умотивовано залишаємо без детального розгляду феномен депресивного та інших афективних розладів на тлі ХСМТ з тієї причини, що для них, окрім кіркової атрофії, є не менш, а можливо й більш суттєві тригери: психоемоційний стрес, індивідуальна катастрофа соціального виміру життя й хронічний больовий синдром.

можете не сумніватися: справжня нейродегенерація і атрофія головного мозку

Стосовно атрофії певних ділянок мозку після ХСМТ на даний час серед авторів і коментаторів присутнє суголосся: вона існує, а в умовах експерименту відома досить давно[770]. Гостро дискусійне питання — яких саме ділянок мозку вона торкається. Точніше, чи торкається вона первинної рухової і чутливої кори.

Приміром, X. Li та співавтори *(2020)*, оглядаючи найяскравіші публікації з цієї проблеми, підсумовують, що ділянками кори головного мозку, котрі, за свідченням ряду авторів, зазнають суттєвих, подекуди драматичних змін після ХСМТ, є первинна рухова і соматосенсорна зони, додаткова рухова кора[771]. Так, M. T. Jurkiewicz та співавтори *(2006)* у пацієнтів після ХСМТ[772] чи не вперше за допомогою МРТ виявили ділянки суттєвого зменшення об'єму сірої речовини первинної соматосенсорної кори *(двобічно)*. За версією P. Freund та співавторів *(2011)*, після ХСМТ на шийному рівні[773] наявні МРТ-метричне зменшення на 30 % площі поперечного перерізу спинного мозку вище рівня травми[774], зменшення об'єму пірамід і лівої ніжки мозочка *(не вказано якої саме)*, зменшення об'єму сірої речовини і товщини первинної рухової і первинної сенсорної зони кори у ділянці нижньої кінцівки. У динаміці спостереження[775] на тлі перенесеної травми ХСМТ[776] протягом першого року спостереження P. Freund та співавтори *(2013)* за результатами МРТ-досліджень відзначали зменшення площі поперечного перерізу спинного мозку на рівні C_2/C_3 зі швидкістю 0.46 мм^2 на місяць, суттєво пришвидшене зменшення об'єму білої речовини у ділянці кірково-спинномозкового шляху на рівні внутрішньої капсули та в ділянці правої ніжки мозку, а також зменшення об'єму сірої речовини первинної рухової зони кори ліворуч. Покращення стану стану пацієнта, оцінене за шкалою SCIM[777] протягом першого року після травми, позитивно корелювали з площею поперечного перерізу спинного мозку на рівні C_2/C_3, величиною об'єму білої речовини кірково-спинномозкового шляху на рівні внутрішньої капсули *(двобічно)* і лівої ніжки мозку. Аналогічний зв'язок був характерним для показника клінічного стану пацієнтів, оціненого за шкалою ISNCSCI[778], та об'єму білої речовини кірково-спинномозкового шляху на рівні правої внутрішньої капсули. Автори відзначають, що інтенсивна висхідна атрофія елементів кірково-спинномозкового шляху й відповідних ділянок кори відбувається протягом перших місяців після перенесеної травми, причому чим більша її швидкість, тим меншою є величина функціонального відновлення у майбутньому.

E. R. Feringa та H. L. Vahlsing *(1985)* через 1 рік після моделювання повного перетину спинного мозку щура на рівні T_9 виявляли лише 7 % *(від показника інтактних тварин)* кірково-спинномозкових нейронів, мічених ретроградною міткою *(пероксидаза хрону),* введених вище зони травми *(T_3–T_4)*, що, на думку авторів, свідчить про драматичне зменшення кількості цієї популяції клітин. Автори цитують більш ранні роботи, результати котрих свідчать на користь гіпотези постаксонотомічної загибелі церебральних нейронів після травми спинного мозку[779].

E. J. Fry та співавтори *(2003)* після моделювання повного поперечного перетину спинного мозку опосумів *(Monodelphis domestica)* через 7 діб після народження на рівні T_4–T_6 спостерігали нейрони стовбура[780] зі світлооптичними[781] ознаками некротичної чи апоптотичної дегенерації; автори демонструють історичну тяглість такого результату, наводячи посилання на ряд інших робіт, у котрих продемонстровано першочергову роль аксонотомії у тригеруванні загибелі нейроцитів[782].

Дослідження апоптотичної активності у руховій корі дорослого щура, виконані через 1 тиж. після перетину дорзального канатика[783] із залученням методу TUNEL[784], імуногістохімічного виявлення каспази-3 й білка Bax, верифікації фрагментації ядерної ДНК, а також оглядової мікроскопії *(забарвлення гематоксилін-еозином),* виконане B. C. Hains та співавторами *(2003),* позбавляє сумнівів у реальності постаксонотомічної загибелі супраспінальних нейронів: їхня частка склала близько 40 % від загальної кількості спостережуваних нейронів відповідної ділянки кори *(у псевдооперованих — ~1 %)*. Станом на кінець 2-го тижня після перетину кірково-спинномозкового шляху апоптотичні нейрони практично відсутні, натомість виявне суттєве зменшення кількості нейронів відповідної ділянки кори *(Ibid., fig. 10 A)*. Автори аналізують власні дані на тлі усіх відомих їм результатів щодо постаксонотомічного апоптозу супраспінальних нейронів; примітно, що історично першим свідченням дегенерації кіркових відділів після травми спинного мозку вони наводять надихаючу роботу G. Holmes та W. P. May *(1909)*, у котрій описано дегенерацію клітин Беца після перетину кірково-спинномозкового шляху у кішки, собаки, мавпи і людини, причому саме із загибеллю нейронів пов'язана неможливість ефективної регенерації після спінальної травми[785]. Наступними важливими роботами у розглядуваному контексті, за версією B. C. Hains та співавторів *(2003),* є праці J. Prendergast та D. J. Stelzner *(1976),* H. G. Goshgarian та співавторів *(1983),* E. R. Feringa та H. L. Vahlsing *(1985),* K. D. Barron та співавторів *(1988),* R. L. McBride та співавторів *(1989),* C. A. Sanner та співавторів *(1994),* C. Brosamle та M. E. Schwab *(1997),* F. Mori та співавторів *(1997),* J. D. Houle та J. H. Ye *(1999),* B. K. Kwon і співавторів *(2002 a, b)* та Y. Liu і співавторів *(2002)*[786]. Нарешті, визнаючи той факт, що аксони супраспінальних нейронів після перетину протягом трива-

лого часу зберігають здатність до регенерації, автори пояснюють її низьку результативність саме загибеллю аксонотомізованих нейронів[787]. Цікаво, що постаксонотомічний апоптоз супраспінальних нейронів міноги *(Petromyzon marinus L.)* теж вважають основним фактором, що суттєво утруднює відновлення функції травмованого спинного мозку *(A. Barreiro-Iglesias та співавт., 2017)*. Більш того, утруднення регенераційного росту перетнутих аксонів фібротичним рубцем спинного мозку, ймовірно, є одним із факторів відтермінованої апоптотичної загибелі кірково-спинномозкових нейронів щура *(N. Klapka та співавт., 2005)*.

Далі, K. L. H. Wu та співавтори *(2003)* виявляли каспаза-3-позитивні апоптотичні нейрони у ретикулярних ядрах мосту дорослих щурів після повного перетину спинного мозку на рівні T_8; апоптотична реакція, скоріш за все, опосередковувалася не лише внутрішньоклітинними, а й позаклітинними факторами TNFα, IL-1β, IL-6. Нарешті, апоптотичну дегенерацію нейронів рухової кори верифіковано[788] й на моделі забиття спинного мозку *(T_9; B. H. Lee та співавт., 2004)*, причому максимальну кількість клітин спостерігали протягом 12–48 год після моделювання травми.

Протилежні висновки на основі оцінки кількості й мієлінізації аксонів у товщі пірамід дорослого щура після перетину кірково-спинномозкового шляху на рівні T_9, бічного половинного перетину спинного мозку на рівні C_5 чи забиття спинного мозку на рівні T_9 пропонують J. L. Nielson та співавтори *(2010)*: автори виявляли ознаки дегенерації лише у певної частки волокон пірамід, аналогічної псевдооперованим тваринам, кількість мієлінізованих волокон не змінювалася за жодного з модельованих варіантів травми, її зменшення виявляли лише через рік після операції. Ймовірно, необґрунтовано ототожнюючи кількість аксонів у товщі пірамід з кількістю кірково-спинномозкових нейронів первинної рухової кори[789], автори доходять спекулятивного висновку про відсутність посттравматичної дегенерації первинної рухової кори при ХСМТ. Хоча єдиним напрямком альтернативної інтерпретації цього факту є не менш сумнівне припущення «*супраспінального спраутингу*» тих чи інших довгих проєкційних волокон і подальшого їх довготраєкторного росту аж у тканину спинного мозку.

У наступній роботі J. L. Nielson та співавтори *(2011),* відтворивши, за їхніми словами, експериментальні умови дослідження B. C. Hains та співавторів *(2003)*, заперечують усі їхні результати і висновки щодо постаксонотомічної загибелі супраспінальних нейронів на тлі травми спинного мозку щура. Робота примітна ще й наведенням чи не найширшого серед тих, що траплялись нам на очі, переліком робіт, контекстуальних темі дегенерації рухової кори головного мозку після ХСМТ[790].

Позицію, схожу до J. L. Nielson та співавторів *(2011),* демонструють X. Li та співавтори *(2020)*: у пацієнтів з клінічно неповною травмою шийного відділу спинного мозку[791] при порівнянні зі здоровими добровольцями на матеріалах МРТ-дослідження виявляли зменшення об'єму сірої речовини правої веретеноподібної звивини, орбітофронтальної кори ліворуч, однак не у ділянках, котрі безпосередньо пов'язані з руховою чи соматосенсорною функцією. Автори не виявили також жодних відмінностей у магнітно-резонансних атрибутах морфології білої речовини порівняно з референтними. Морфологічна зв'язність у межах лівої первинної сенсомоторної кори та мозочка виявилася зменшеною при порівнянні з показником, відповідно, веретеноподібної звивини й орбітофронтальної кори.

За іншими даними *(оглянуто X. Li та співавт., 2020)*, окрім атрофії орбітофронтальної кори, на тлі ХСМТ відмічають зменшення об'єму сірої речовини ACC і острівця[792]. До речі, P. J. Wrigley та співавтори *(2009)* у пацієнтів, що перенесли травму грудного відділу спинного мозку[793], на матеріалах МРТ-дослідження відзначали суттєве зменшення об'єму сірої речовини первинної рухової кори, медіальної префронтальної кори і прилеглих ділянок ACC, а також верхніх ділянок кори мозочка, аномалії білої речовини у межах кірково-спинномозкових і кірково-мостових шляхів, що, на думку авторів, утруднює функціональне відновлення після ХСМТ. Q. Chen та співавтори *(2017)*, порівнюючи зміни кори головного мозку у пацієнтів з клінічно повною і неповною формами ХСМТ на різних рівнях[794], на матеріалах МРТ-дослідження виявляли суттєве, однак не залежне від повноти функціонального дефіциту і тривалості післятравматичного періоду, зменшення об'єму сірої речовини дорзальної частини ACC, передньої частини кори острівця *(двобічно),* орбіто-фронтальної кори *(двобічно),* правої верхньої скроневої звивини, — загалом, за словами авторів, елементів мережі значущості. Цікаво, але для деяких підгруп виявлено кореляцію об'єму сірої речовини орбітофронтальної кори чи dACC з рівнем рухової функції верхньої кінцівки, а також негативну кореляцію між об'ємом сірої речовини правої орбітофронтальної кори і тривалістю післятравматичного періоду на тлі підгострої ХСМТ.

E. J. Yoon та співавтори *(2013)* на матеріалах МРТ-дослідження виявляли у пацієнтів з хронічним больовим синдромом на тлі ХСМТ[795] зменшений об'єм сірої речовини лівої DLPFC, MPFC, передньої частини острівця *(двобічно)*, підколінної частини ACC порівняно зі здоровими волонтерами. Зміни структурності[796] виявлені праворуч для внутрішньої капсули, ніжки мозку, білої речовини пре- і постцентральних звивин, білої речовини префронтальних відділів кори, як компонентів кірково-спинномозкового і кірково-таламічних шляхів.

C. R. Jutzeler та співавтори *(2016)* у цьому ж контексті на матеріалах МРТ-дослідження з'ясували, що на тлі хронічної фази ХСМТ[797] порівняно зі здоровими добровольцями спінальні пацієнти загалом[798] демонстрували зменшену площу поперечного перерізу на рівні C_2, зменшений об'єм сірої речовини АСС, острівця *(ліворуч),* вторинної соматосенсорної кори *(ліворуч),* таламуса *(двобічно)*, об'єму білої речовини обох пірамід[799] і лівої внутрішньої капсули.

МРТ-виявні зміни у білій речовині, як уже частково зазначалося, торкаються ділянок первинної рухової та сенсомоторної кори, а також нижньої тім'яної часточки, латеральних відділів потиличної частки[800]; приміром, за даними W. Zheng та співавторів *(2017)* у пацієнтів після ХСМТ[801] незалежно від повноти ураження спинного мозку суттєве зменшення фракційної анізотропії білої речовини виявляли у ділянці лівої кутової звивини, у правій частині мозочка, у лівій прецентральній звивині, лівій бічній частині потиличної частки, у товщі верхнього поздовжнього пучка лівої півкулі, у лівій надкрайовій звивині і лівій постцентральній звивині; для показника радіальної дифузійності у ділянці лівої кутової звивини виявили обернену кореляцію з рівнем рухової активності паретичних кінцівок.

І все ж, у МРТ-дослідженнях C. W. Wei та співавторів *(2008),* S. M. Gustin та співавторів *(2010),* M. Seif та співавторів *(2018 a)* констатовано відсутність значущих змін білої речовини головного мозку на тлі ХСМТ *(наводимо за X. Li та співавт., 2020)*. До речі, M. Seif та співавтори *(2018 a)* виявляли у пацієнтів після ХСМТ[802] ранні *(починаючи з 2-х місяців після травми)* зміни у тканині мозочка[803], первинній руховій і соматосенсорній корі *(двобічно),* передній частині острівця ліворуч, таламусі *(двобічно),* АСС *(двобічно),* язиковій звивині *(двобічно)*.

J. Hou та співавтори *(2014)*, не вказуючи тривалості післятравматичного періоду[804], описують зміни функції сенсомоторної кори й мозочка *(двобічно),* орбітофронтальної кори праворуч, а також зменшення двобічної функціональної зв'язності між первинною сенсомоторною корою, збільшення гомолатеральної функціональної зв'язності між первинною сенсомоторною корою, преруховою і додатковою руховою ділянками кори, таламусом і мозочком у межах однієї півкулі, причому цей показник для первинної сенсомоторної, додаткової рухової ділянок і мозочка негативно корелював з показником рухової функції, обчисленим за шкалою ASIA *(тобто, AIS — див. с. 43)*. Y. Höller та співавтори *(2017)* на матеріалах МРТ-дослідження з'ясували, що у пацієнтів з травмою шийного чи грудного відділу спинного мозку[805] об'єм соматосенсорної кори[806], незалежно від віку пацієнтів, тривалості спостереження й ряду інших факторів, менший, ніж у референтній групі.

G. Ziegler та співавтори *(2018)* під час дворічного спостереження за пацієнтами, котрі перенесли ХСМТ[807], за матеріалами МРТ-дослідження констатували, що період значущого відновлення функції спинного мозку обмежується 2-ма роками після моменту травми, під час цього ступінь атрофічних змін спинного мозку на рівні C_2–C_3 зменшується, натомість головного мозку — збільшується, торкається сірої речовини лівого острівця, АСС ліворуч і таламуса праворуч. Зменшення об'єму білої речовини характерне для лівої частини мозочка, для хробака мозочка, довгастого мозку, кірково-спинномозкового шляху[808]. Ступінь атрофії і мікроструктурних змін мозочка, АСС і вторинної соматосенсорної ділянки суттєво корелює з глибиною чутливих розладів та інтенсивністю больового синдрому станом на кінець періоду спостереження[809]. За висновком авторів, ступінь атрофії кірково-спинномозкового шляху і зміни структурності білої речовини сенсомоторних ділянок кори станом на кінець 6-го місяця визначає відновлення рухової активності протягом наступних 1.5 років.

При порівнянні МР-томографічного матеріалу у пацієнтів з повною тетраплегією і повною ж нижньою параплегією через 2 роки після перенесеної ХСМТ[810] із даними здорових добровольців K. D. Karunakaran та співавтори *(2019)* виявили суттєве зменшення об'єму сірої речовини нижньої лобової звивини, середньої орбітальної звивини *(двобічно)* з поширенням на пряму звивину *(g. rectus)* і АСС, причому ступінь атрофії був більшим на тлі тетраплегії, аніж параплегії. Об'єм сірої речовини верхньої, середньої і нижньої лобової звивин, острівця, середньої орбітальної звивини і середньої скроневої звивини позитивно корелював з тривалістю післятравматичного періоду в обох досліджуваних групах; величина атрофії сірої речовини протягом перших двох років після травми змінювалася.

Метааналітичні роботи узагальнюють наявний на даний час матеріал стосовно церебральних морфологічних корелятів ХСМТ. R. Nardone та співавтори *(2018),* підсумовуючи наявні дані МРТ-досліджень, стверджують, що для ХСМТ характерна суттєва двобічна атрофія сірої і білої речовини первинної соматосенсорної кори, а також, менш однозначно, — двобічна атрофія первинної рухової кори. Інші ділянки кори, для котрих виявлені МР-еквіваленти дегенеративних змін, включають АСС, кору острівця, кору середньої лобової звивини і SMA. L. S. Dahlberg та співавтори *(2018),* за результатами метааналізу даних літератури у якості основних ділянок, МРТ-морфологія і патерни активності котрих змінюються після ХСМТ, розглядають рухову і соматосенсорну кору, мозочок, кору тім'яної частки, таламус і ряд ділянок білої речовину мозку. Метааналітичне дослідження W. Wang та співавторів *(2019)*[811] розкриває схожу картину: за даними МРТ атрофічний процес після ХСМТ торкається первинної рухової і соматосенсорної ділянок кори, додаткової рухової

кори *(SMA),* кори парацентральної звивини *(g. paracentralis),* орбітофронтальної кори і кори лівого острівця, кірково-спинномозкового шляху, таламуса, а також базальних гангліїв. Об'єм сірої речовини первинної соматосенсорної ділянки кори *(двобічно)* і лівої SMA позитивно корелює з періодом часу від моменту травми.

Усі ці результати, знову ж таки, далекі від однозначності. Так, M. Seif та співавторам *(2018 b)* вдалося виявити у пацієнтів після перенесеної ХСМТ[812] МРТ-метричні ознаки типової глобальної атрофії мозку, раніше описуваної для відомих дементивних захворювань на кшталт хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона і наслідків черепно-мозкової травми. Так, згідно з їхніми даними, в усіх часових точках спостереження у спінальних пацієнтів виявляли суттєве збільшення співвідношення об'єму ~LCS~[813] до загального внутрішньочерепного об'єму при порівнянні з референтними значеннями, причому приріст співвідношення протягом загального періоду спостереження був однаковим у обох групах[814], що свідчить про його віковий характер. Отже, глобальне зменшення об'єму головного мозку, якщо й має місце при ХСМТ, виникає уже протягом перших 2-х місяців після травми.

Нарешті, МРТ-метричні зміни мозку на тлі ХСМТ[815] з супутнім хронічним больовим синдромом та без нього суттєво відрізняються *(T. B. Mole та співавт., 2014):* при прямому порівнянні морфометричного матеріалу обох зазначених груп виявлено двобічне зменшення об'єму сірої речовини первинної соматосенсорної кори у ділянці паретичної нижньої кінцівки у першій групі, причому об'єм сірої речовини цієї ділянки негативно корелював зі ступенем вираженості хронічного больового синдрому. Зазначається, що об'єм сірої речовини первиної соматосенсорної кори у пацієнтів з больовим синдромом був суттєво меншим, ніж у спінально інтактних осіб, однак більшим, ніж у спінальних пацієнтів без больового синдрому нижче рівня травми *(Ibid.)*. При порівнянні з показниками спінально інтактних осіб у обох групах постраждалих виявляли зменшення об'єму білої речовини у зоні кірково-спинномозкового шляху *(Ibid.)*. Найцікавішою знахідкою дослідження є збільшення об'єму сірої речовини і зменшення об'єму прилеглої білої речовини у зоровій корі *(зона клину)* травмованих осіб без больового синдрому, що автори розглядають як компенсаторний механізм збільшення ваги зорового входу на тлі обмеження пропріо- й екстероцептивної інформації від паретичних ділянок тіла *(Ibid.)*. Ці дані певною мірою суголосні результатам S. M. Gustin та співавторів *(2010)*, згідно з якими на тлі клінічно повної форми ХСМТ у грудному відділі[816] й за наявності нейропатичного больового синдрому характерні зміни МР-дифузійності у вентральній частині мосту і середньому мозку, мигдалеподібному комплексі, *nc. accumbens*, вентрально-задній частині таламуса, DLPFC, передній частині острівця, у медіальній частині орбітофронтальної кори, у премоторній корі, у задній тім'яній ділянці кори. При цьому у білій речовині, волокна котрої з'єднували зазначені ділянки, жодних змін на тлі ХСМТ й больового синдрому чи лише на тлі ХСМТ порівняно зі здоровими волонтерами не виявлено *(Ibid.)*.

Наявність хронічного больового синдрому, пов'язаного з ХСМТ, за МРТ-даними C. R. Jutzeler та співавторів *(2016),* асоціюється з меншою площею поперечного перерізу спинного мозку на рівні C_2, більшим об'ємом сірої речовини ACC ліворуч і первинної рухової кори праворуч, зменшеним об'ємом сірої речовини первинної соматосенсорної кори і таламуса праворуч *(див. також наведені вище результати E. J. Yoon та співавт., 2013)*. Причому об'єм сірої речовини первинної рухової кори у таких пацієнтів позитивно корелював *($r = 0.637$, $p < 0.001$)* зі ступенем больового синдрому.

Ну і наостанок: ХСМТ викликає суттєві зміни синаптичного апарату мозочка, з'ясовані поки що лише для дорослого щура на моделі забиття спинного мозку у нижньогрудному відділі *(N. P. Visavadiya, J. E. Springer, 2016)*. Автори виявили через 6 тиж. після травми суттєве, ймовірно, залежне від зменшення експресії cerebellin-1 зменшення кількості синапсів паралельних волокон *(клітин-зерен)* на дистальних відділах дендритного дерева клітин Пуркіньє синхронно зі збільшенням кількості синапсів на проксимальних відділах, ймовірно, від лазячих волокон нижньої оливи.

патофізіологічні інтерпретації: дистантне нейрозапалення, порушення нейрогенезу і — хто б міг подумати — судинна патологія

На наш погляд, ймовірними причинами когнітивного дефіциту та афективних розладів при ХСМТ слід вважати зміни функції супраспінальних стовбурових, підкіркових і кіркових мереж[817], у кості механізмах котрих варто розглядати ретроградну дегенерацію нейронів *(зокрема стовбурових[818])* після аксонотомії чи демієлінізації[819], запальну мікрогліальну генералізацію патологічного процесу у сенсі долучення дистантних щодо вогнища травми ділянок мозку на тлі хронічного больового[820] чи *(уже ініційованого)* депресивного[821] розладу, пригнічення гіпокампального нейрогенезу[822] і нейрогенезу у нюховій цибулині[823], а також розлади центральної ланки системи вегетативної регуляції, пов'язаний з вегетативною денервацією[824] дисбіоз товстої кишки[825] і порушення системи тілесного самоусвідомлення *(див. с. 216–219, 220)*.

Так, уже в ранньому періоді ХСМТ спостерігають суттєві зміни експресії різноманітних сигнальних факторів у тканині головного мозку, зокрема цитокінів, хемокінів та їх рецепторів *(A. Baek та співавт., 2017),* котрі забезпечують дистантну щодо зони травми активацію мікроглії *(I. Jure, F. Labombarda, 2017)*, відтак — ініціацію дистантного нейрозапального процесу, нейродегенерації, викривлення гіпокампального нейрогенезу і погіршення мозкових функцій[826]. За даними J. Wu та співавторів *(2014 a)*, у процес дистантної мікрогліальної реакції при ХСМТ у миші втягнуто таламус, гіпокамп і нову кору[827], що супроводжується нейродегенерацією у зазначених ділянках і відповідним зниженням когнітивних функцій та розвитком депресивного розладу *(у цьому контексті див. дані B. Sabirzhanov та співавт., 2019)*. За таких умов, зважаючи на дані щодо зв'язку гіпокампального нейрогенезу і депресивного розладу, логічно припускати дистантне порушення цієї ланки при ХСМТ[828]. Додамо, що системна запальна реакція і зміни функції імунної системи на тлі ХСМТ розглядаються *(X. Sun та співавт., 2016)* як одна з причин виникнення супутнього депресивного розладу, хронічного больового синдрому, дисфункції і запального ураження органів кістково-м'язового апарату, серцево-судинної, травної і сечової систем.

У той же час, J. M. Wecht та співавтори *(2012)* схильні описувати когнітивний дефіцит після ХСМТ як наслідок пов'язаного з вимушеною гіподинамією прогіпотензивного розладу функції серцево-судинної системи. Якщо це так, окрім патофізіологічного припущення авторів[829], у якості причини тимчасових гіпотензивних станів чи перманентної гіпотензії при ХСМТ можна вважати й системну автономну дисфункцію на тлі цієї патології. У наступній роботі J. M. Wecht та W. A. Bauman *(2013)* автори приходять до аналогічного висновку: у якості ключового механізму стійкого когнітивного дефіциту у спінальних пацієнтів, особливо з тетраплегією, тобто високим рівнем ураження спинного мозку, вони вбачають розлади вегетативної регуляції, зокрема порушення функціональної ланки блукаючого нерва[830]; більш того, автори припускають роль жорсткішання артеріальної стінки[831] — гіпотетичного судинного механізму сенільних дементивних розладів *(див. с. 311–313)* — важливою у формуванні когнітивної дисфункції при ХСМТ. Автори цитують і ряд інших спостережень, котрі аргументують гемоперфузійну природу когнітивної дисфункції при ХСМТ[832], серед яких найцікавішими є дані щодо збільшення ризику маніфестації обструктивного апное сну у спінальних пацієнтів[833], особливо на тлі тетраплегії[834], патофізіологічні механізми якого *(апное сну)*, ймовірно, включають і центральні ланки[835] *(A. Sankari та співавт., 2019)*. У свіжішій роботі J. M. Wecht та співавтори *(2018)* акцентують значущість досліджуваного ними судинного механізму формування когнітивної дисфункції для пацієнтів з тетраплегією, підкреслюють першочергову роль систолічного тиску у реалізації описаних ефектів і у межах висунутої ними раніше схеми патофізіологічної інтерпретації[836] розглядають компонент системного порушення симпатичної регуляції.

На даний час судинно-перфузійна патофізіологічна інтерпретація когнітивного дефіциту при ХСМТ є провідною *(R. Sachdeva та співавт., 2019),* отримала особну термінологічну назву — *«судинні когнітивні порушення»* при ХСМТ *(Ibid.)*, пов'язується із залежними від автономної дизрефлексії змінами симпатичної іннервації судин мозку, їх ендотеліальною дисфункцією, реактивними фібротичними змінами, потовщенням їх стінок, зменшенням еластичності і реактивності[837]. R. Sachdeva та співавтори *(2019)*, спираючись на дані щодо часової асоціації судинної гіпертензії і проявів автономної дизрефлексії на тлі ХСМТ[838], а також на дані щодо підвищеного ризику серцево-судинної патології у спінальних пацієнтів[839], розглядають розлад функції серцево-судинної системи у пацієнтів з ХСМТ як основну причину судинного когнітивного дефіциту у спінальних пацієнтів[840]. Цікаво, що одним із системних проявів ХСМТ може бути порушення циркадної регуляції *(A. D. Gaudet та співавт., 2018),* причому, за дивним збігом, одним із провідних вважають судинний механізм такого розладу *(S. Crnko та співавт., 2018)*.

Симптоматика м'язового напруження і втомлюваності — типово інтероцептивна[841], інші соматичні й віспеціальні[842] розлади на тлі ХСМТ, ймовірно, сприяють формуванню залежного від інтероцептивного розладу когнітивного дефіциту у таких пацієнтів: як і при церебральному інсульті[843], острівець може відігравати роль у формуванні «*топагнозії*», тобто у несприйнятті функціональної сепарації паретичної частини тіла й у пов'язаному з цим порушенні тілесного самоусвідомлення *(див. с. 216–217, 218–219)*.

Реалізація рухової функції людини, а отже, її відновлення під час реабілітації після ХСМТ, суттєво залежить від ряду когнітивних функцій, приміром, процесуальної пам'яті й уваги[844], що аргументує відповідне вдосконалення засобів нейрореабілітації[845]. Приміром, на даний час вивчають фармакотерапевтичні, електростимуляційні, дієтологічні й кореговані нейрореабілітаційні[846] засоби впливу на когнітивну сферу з метою обмежити її дефіцит[847] на тлі перенесеної ХСМТ[848]. Також на даний час цілком очевидно, що локальні втручання на рівні травми спинного мозку без відновлення популяції супраспінальних нейронів і перелаштування мереж вищих відділів рухової системи *(T. Isa, 2017)* матимуть обмежений ефект; отже, про повноту спектра і точність рухів за такого дизайну відновних втручань можна забути. Як виявилося *(див. с. 394–395),* навігаційна система мозку, функціональний зв'язок котрої з локомоторною очевидний, має прямий стосунок

до *«метризації»* концептуальної, абстрактної сфери, отже й з цієї точки зору за ушкодженням локомоторної системи проглядаються підстави для порушення когнітивного процесу. Варто також припускати і роль мікробіому товстої кишки у формуванні розладів психічної сфери у спінальних пацієнтів: дисфункція моторики товстої кишки є невідлучним компонентом клінічної картини ХСМТ. Нарешті, парадоксально, але сучасні уявлення щодо ролі системи інтероцепції у реалізації особистісного самоусвідомлення *(див. с. 216–217, 218–219)*. ХСМТ, як засіб обмеження цього сегмента психіки, обумовлює зміну тілесної самосвідомості, отже, ваги самовідношення у функції психічної сфери, а значить, до обмеження суб'єктивності і збільшення об'єктивності суджень. Так, попри певне обмеження вузьких когнітивних аспектів психіки, людині може розкриватись інший горизонт пізнання і соціального буття.

* * *

Чисто спекулятивно, у феномені спастичності можна розгледіти один із проявів складного механізму топологічної реінтеграції, котра потребує «*розм'якшення*», тобто зміну функціональної топології обох сепарованих частин мозку. Оскільки засоби конституювання функціональної топології на різних рівнях організації живого вкорінені у геномі й епігенетично, реалізація відновної трансформації потребує достатнього для мозаїчного мутагенезу й епігенетичних змін впливу на мозок — екзайтаційного, нейроімунного, ліквороґенного, судинного тощо. Для чого ця реінтеграція? Ймовірно, вона важлива саме з точки зору реалізації найвищих функцій, якими звитяжиться мозок, — психічних. Механізми пошуку такої мозаїчно-генетичної, нейропластичної, епігенетичної *(et cetera)* перебудови з усією очевидністю є небезпечними: за тривалої їх реалізації вони неодмінно уражують мозок по обидва боки від травми. І, головне, вони до цього часу не продемонстрували приглядну результативність[849]. Тому, думаємо, ізольований головний мозок лише прискорить своє[850] руйнування підсвідомими спробами віднайти чи відродити у собі довершену топологічну подобу того, чим була єдність мозку й тіла.

Щоб продемонструвати сучасний стан проблеми відновлення спинного мозку після його перетину, наведемо фрагмент власного експериментального досвіду. Часто наївного, технічно недосконалого і організаційно незрілого, либонь, неохайного *(і навіть подекуди ненавмисно недбалого)* — таким він нам бачиться сьогодні. І тим не менш, впевнені, що наведені нижче результати ще певний час будуть актуальними, отже, читач завдяки цим даним має змогу отримати емпіричну відповідь на питання: а чи дійсно проблема відновлення травмованого спинного мозку є такою дебелою, як про неї говорять? І — далі — чи може ця проблема перекреслити мрії наук-поперів про *«трансплантацію голів»* у оглядному майбутньому?

ЧАСТИНА 2.

NERVUS VAGUS,

або нерв, що блукає

ритми життя

Існує одне просте за формою, однак фундаментальне за суттю питання, котре прямо стосується феномену свідомості. Ось воно: чому мозок невпинно працює? Де чи у чому джерело його континуальної активності? Таке джерело може бути нейромережевим, як у випадку дихального ритму[851]. Або зовнішнім, обумовленим довкіллям, як у випадку світлового циркадного ритму[852]. Або, що найцікавіше, заховане у нутрощах, вісцерогенне, приміром, серцеве і, зауважте, — вповні автономне... Спокуса розвитку такого напрямку думки надто велика, щоб залишити її поза увагою. Як виявилося, назбираного десятиліттями емпіричного матеріалу достатньо, аби вважати таку інтуїцію аргументованою.

генератор дихального ритму

Дихання у широкому сенсі — функція організму, котра полягає у використанні убіквіторного окислювача — кисню — для вилучення енергії ковалентних зв'язків із молекул поживних речовин та її трансформації у надійно утримувану, ліквідну стосовно внутрішнього середовища форму — фосфодіефірні зв'язки молекул АТФ. Можливо, ви не думали про це, але ми доки живемо — горимо, лише полум'я нашого палахкотіння розпилене по всьому об'єму тіла, розквартироване в основному по мітохондріях.

У вузькому сенсі виділяють так зване **зовнішнє дихання** — вентилювання повітрям легень, як основної анатомічної ділянки контакту між повітрям та внутрішнім середовищем, та **внутрішнє дихання** — тканинний газообмін і власне реакції окислення за його участю для видобування енергії з поживних сполук, відведення вуглекислого газу тощо.

Зовнішнє дихання має фазний характер, що виражається терміном *«дихальний цикл»*: сукупність повторюваних у часі періодів активності нейронного та кістково-м'язового апарату, м'язово-хрящового апарату гортані, глотки тощо, що супроводжує наповнення легень повітрям *(вдих)* та звільнення їх від нього *(видих)*.

Очевидно, що дихальний цикл має дві частини — фазу вдиху та фазу видиху. Однак, згідно з сучасними уявленнями, дихальний цикл трифазний і охоплює фазу вдиху[853], фазу *післявдиху*[854] і фазу видиху[855].

Дихання — цілісний процес, позаяк воно неможливе без жодної із зазначених складових. І головне: цей процес є одним із найважливіших корелятів життя людини, а його відсутність, передусім на рівні зовнішнього дихання, — є однією з найвагоміших ознак смерті. Отже, механізми дихання життєво важливі, «*вітальні*»[856].

Напевне, найбільш сакраментальною є саме зовнішня частина дихання: вона, разом із постійним биттям серця, створює неповторний, глибоко закорінений у людській свідомості образ життя як такого, образ, що володіє двома фундаментальними естетико-художніми характеристиками: повторювана самодвижність і тонка містерія взаємодії двох фізично відмітних середовищ — рідинного *(кров)* і газоподібного *(повітря)* у глибині живого організму.

Механізми, що забезпечують зовнішнє дихання та серцебиття, сутнісно відмінні: перше повністю залежить від діяльності мозку, друге — ґрунтується на ритмопродукуючій *(пейсмейкерній)* властивості серця, котра лише коригується мозком.

Мозковий механізм продукції дихального циклу високоергономічний: J. L. Feldman та K. Kam *(2015)*, посилаючись на A. B. Otis *(1950)*, зазначають, що у стані спокою затрати на реалізацію функції зовнішнього дихання становлять ~7 % від усіх затрат енергії, що близько до мінімуму, необхідного для забезпечення дихальних рухів, отже, затрати енергії на роботу нейронного апарату зовнішнього дихання — мізерні.

Нейрони стовбура мозку, котрі беруть участь у генеруванні дихального циклу *(**рис. 16**)*, деякі автори визначають як дихальні, або респіраторні *(J. C. Smith та співавт., 2009, 2013; B. G. Lindsey та співавт., 2012)*. Критерієм їх належності до реалізації функції зовнішнього дихання є передусім часова кореляція електричної активності з фазністю дихального циклу; часовий профіль і вид активності на тлі дихального циклу є основою функціональної класифікації дихальних нейронів *(B. G. Lindsey та співавт., 2012)*.

Поняття *«дихального центру»* включає ряд нейронних груп довгастому мозку та мосту; у його структурі виділяють три великі частини *(B. G. Lindsey та співавт., 2012)*: вентральний дихальний стовп[857], групу дорзолатеральних ядер мосту[858] і групу дорзомедіальних ядер довгастого мозку[859].

До складу найважливішого, вентрального дихального стовпа включають *(ростракаудально)*: ретротрапецієподібне ядро/парафаціальну респіраторну групу[860], комплекс Бьотцінгера[861], пре-Бьотцінгерівський комплекс[862], ростральну та каудальну вентральні респіраторні групи[863].

Комплекс Бьотцінгера *(BötzC)* складається з нейронів, активність яких спостерігають під час фази видиху *(E-нейрони)* і переходу між фазою вдиху та фазою видиху *(post-I або E1)*. Описують нейрони щонайменше трьох типів за особливостями динаміки їх електричної активності: *post-I*, *dec-E* та *aug-E*[864]. Нейрони комплексу в основному гальмівні[865], пригнічують нейрони вдиху, припиняють його; взаємопригнічувальні впливи

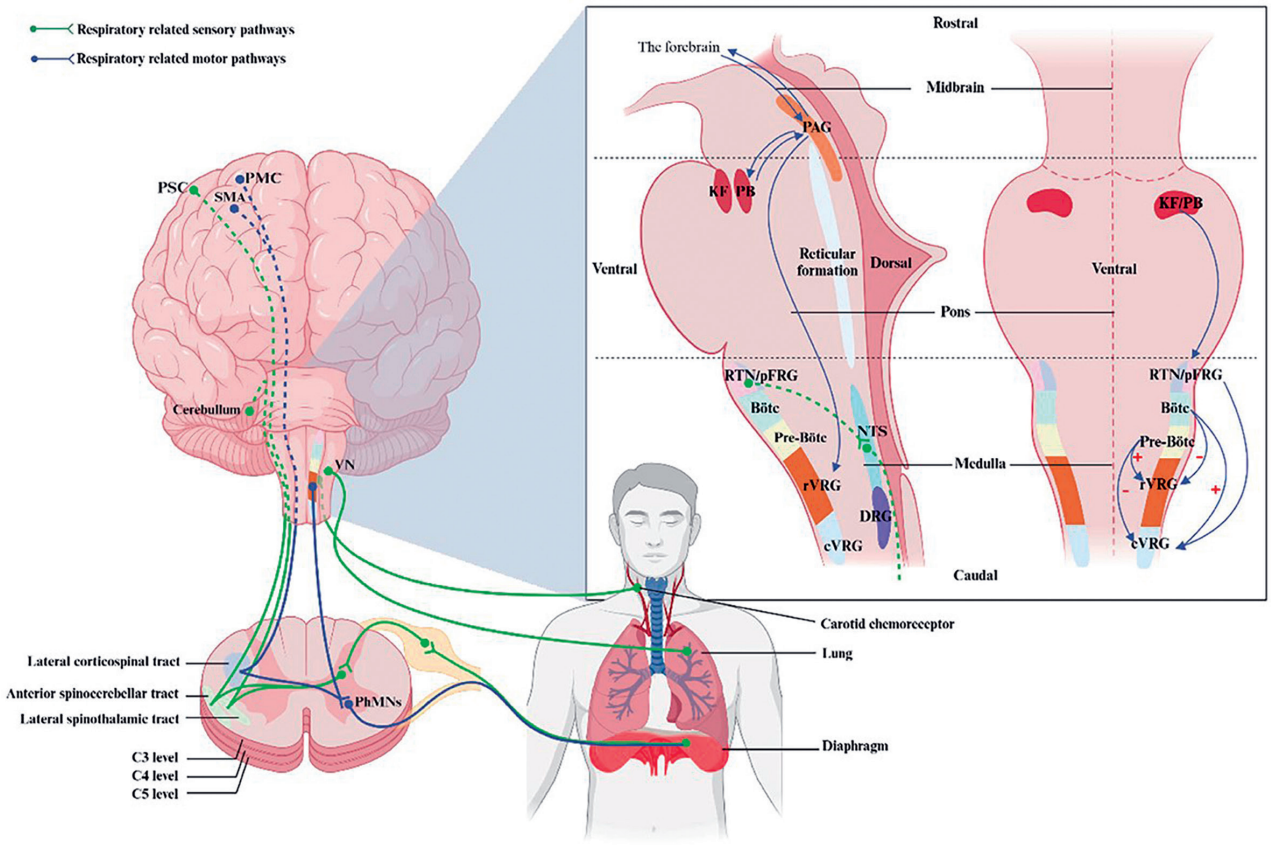


Рис. 16. Дуже схематичне зображення основних елементів дихального комплексу стовбура мозку людини *(ліворуч)*. Створено Y. Xie та співавторами *(2023)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* DRG — dorsal respiratory group; cVRG — caudal ventral respiratory group; KF — kölliker-Fuse nucleus; NTS — nucleus of the Solitary Tract; PAG — periaqueductal gray; PB — parabrachial nuclei; pFRG — parafacial respiratory group; PhMNs — phrenic motorneurons; PMC — primary motor cortex; PSC — primary sensory cortex; RTN — retrotrapezoid nucleus; rVRG — rostral ventral respiratory group; SMA — supplementary motor area; SpINs — spinal interneurons; VN — vagus nucleus.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1251833/full).*

виявлені між нейронами *dec-E* та *aug-E*, а також поміж нейронами *aug-E*, що забезпечує пізній компонент активності останніх та пригнічення I-нейронів після фази вдиху. Обмежена кількість даних щодо присутності у *BötzC* збуджувальних нейронів видається дивною *(оглянуто B. G. Lindsey та співавт., 2012)*.

Основою дихального ритмогенезу слід вважати нейронну мережу нейронів *pre-BötzC*[866] — чи не найінтенсивніше досліджуваного виду центрального генератора рухових патернів зі складною внутрішньою структурою *(B. Gourevitch, N. Mellen, 2014)*. Фазна спалахоподібна активність нейронів комплексу, ймовірно, є основою збуджувальних впливів на мотонейрони дихального м'язового апарату, а також на інші елементи дихального центру, що й забезпечує вдих. *Pre-BötzC* — парний довгастомозковий нейронний комплекс, розміром від менше 1 мм^3 *(гризуни)* до близько 1.5 мм^3 *(людина);* вперше описаний у роботі J. L. Feldman та співавторів *(1990)*[867]; містить лише кілька тисяч нейронів[868], об'єднує ключові нейрони I-типу, активність яких у той чи інший спосіб прилаштована до здійснення вдиху[869]. До складу *pre-BötzC* входять збуджувальні *(глутаматергічні)* та гальмівні нейрони *(ГАМК-ергічні та гліцинергічні*[870]*)* у приблизно однаковій кількості[871]; склад цих нейронних популяцій гетерогенний[872] *(B. G. Lindsey та співавт., 2012; J. L. Feldman, K. Kam, 2015)*. Оскільки перетин довгастого мозку на рівні між *BötzC* і *pre-BötzC* у ссавців не нігелює дихальний цикл, а лиш трансформує його в *«однофазний»* інспіраторний *(I. A. Rybak та співавт., 2007; J. C. Smith та співавт., 2007)*; вважають, що нейронна мережа *pre-BötzC* має ритмоутворювальну здатність[873]. Самовільна ритмоутворювальна активність мережі комплексу у миші виникає на 16-й добі гестації, у людини — протягом третього триместру вагітності *(J. L. Feldman, K. Kam, 2015*[874]*)*. Між *pre-BötzC* і оточуючими нейронними групами *(BötzC,*

rVRG[875]*, nc. ambiguus)* не існує чітких просторових меж; у товщі *pre-BötzC* зустрічаються нейрони, активність яких не корелює з респіраторним циклом, приміром, нейрони *BötzC*, С1-нейрони[876] і нейрони rVRG[877] *(оглянуто J. L. Feldman, K. Kam, 2015)*. Але при цьому існують досить чіткі ростроаудальні межі *«ритмоутворювального»* ядра *pre-BötzC (Ibid.)*.

У людини нейрони *pre-BötzC* ідентифікують у глибині заоливної борозни[878], поблизу місця виходу блукаючого нерва, з максимальною кількістю клітин на одиницю площі зрізу на відстані 9 мм від засувки *(obex)*, поміж нейронами вентральної частини подвійного ядра, бічного ретикулярного ядра, меншою мірою — нейронами нижньої оливи *(S. W. Schwarzacher та співавт., 2011)*.

Основна властивість комплексу — генерування основи дихального ритму — до цього часу не має пояснень, механізми її залишаються невідомими[879]. J. L. Feldman та K. Kam *(2015)*, відкидаючи істотну значущість гіпотетичних нейронів-пейсмейкерів чи взаємного синаптичного гальмування груп нейронів[880], визнають у якості найважливішої для дихального ритмоґенезу так звану *«барслетну»* активність *(«burslets»)* — специфічний вид низькоамплітудних пачкових розрядів більшості нейронів *pre-BötzC*, котрі передують у часі генеруванню цими нейронами спалахів-пачок високоамплітудних потенціалів дії *(«inspiratory bursts»)*, що, у свою чергу, моносинаптично ретранслюються на мотонейрони дихального апарату. Моніторинг електричної активності таких нейронів *pre-BötzC* демонструє, що між двома високоамплітудними інспіраторними спалахами-пачками наявні кілька низькоамплітутних, низькочастотних[881] пачок, причому чим довший період між інспіраторними високоапмлітудними спалахами, тим більше низькоамплітудних пачок реєструють. Останні демонструють незалежність від високоамплітудних спалахів[882], є їхніми тригерами[883].

Існуючих, часто фрагментарних та суперечливих, даних щодо елементарних топологічних характеристик нейронної мережі *pre-BötzC* недостатньо для побудови хоча б приблизної моделі функціональної архітектури комплексу; невивченими залишаються питання щодо інтимних молекулярно-електрофізіологічних властивостей нейронів комплексу і ролі несинаптичних типів взаємодії між ними *(оглянуто J. L. Feldman, K. Kam, 2015)*.

На дихальний ритмогенез впливає рівень ключових хімічних показників крові *(рівень O_2, CO_2, pH; K. M. Spyer, A. V. Gourine, 2009; T. S. Moreira та співавт., 2011)*, системні гемодинамічні показники *(барорецепторний вхід; D. M. Baekey та співавт., 2010)*, причому, можливо, й не залежним від типових елементів центральної ланки дуги барорефлексу чином *(S. McMullan, P. M. Pilowsky, 2010)*. Модуляція ритмогенезу здійснюється багатьма медіаторними системами, зокрема, серотонінергічною *(G. Hilaire та співавт., 2010)*, PACAP-ергічною[884] *(M.M. J. Farnham, P. M. Pilowsky, 2010)*, орексинергічною *(T. Kuwaki, W. Zhang, 2010)*. На респіраторні центри стовбура чинять вплив парабраxіальний комплекс *(див. с. 153)*, NTS *(див. с. 123)*, гіпоталамічні ядра, наприклад, *nc. paraventricularis (P. Kc, T. E. Dick, 2010)*, інші підкіркові й кіркові структури. Респіраторні центри чинять модулювальний вплив на парасимпатичні кардіотропні премоторні нейрони *nc. ambiguus (O. Dergacheva та співавт., 2010)*: серцево-судинна і дихальна системи реципрокно пов'язані.

Якою є нейронна мережа дихального ритмогенезу з сучасної, далекої до всеохопності точки зору — видно з **рисунку 17.**

генератор ритму — серце

Протягом останніх десятиліть природу ритмогенеруючої активності елементів провідної системи серця[885], наприклад, пазухо-передсердного вузла[886], шукали у сув'язі йонних каналів цитолеми спеціалізованих клітин-кардіоміоцитів чи мембран внутрішньоклітинних замкнутих компартментів. Тим не менше, ймовірно, через складність улаштування клітини, поєднання молекулярно-генетичних і йонних механізмів осциляцій мембранного потенціалу, уявлення про ритмогенез у серці все ще обмежені[887]. Пейсмейкерні клітини, маючи складний мезодермальний онтогенез[888], залишаються об'єктом багатьох тканинних впливів і, окрім того, перебувають під дією нейронів гангліозної системи серця й серцевих аферентів мозкового походження[889]. Епікард є місцем розташування стовбурових клітин серця[890] і клітин, що формують відповідні регенераційні ніші — телоцитів[891], деякі з котрих є, фактично, лімфатичними ендотеліоцитами серця[892]. Власні стовбурові клітини серця розташовуються, окрім іншого, у безпосередньому контакті з серцевими міоцитами[893] і, починаючи ще з ембріонального періоду життя, володіють властивістю змінювати фенотип з епітеліального у мезенхімний під дією паракринних чи контактних клітинних впливів[894], можуть набувати міграційної здатності[895] і диференціюватися у фібробласти, ендотеліоцити, перицити, гладкі міоцити, кардіоміоцити та адипоцити[896]. Зважаючи на це, ймовірність утворення пейсмейкерних клітин серця із цих стовбурових клітин у зрілому віці не нульова. Існування і значущість[897] такої популяції клітин серця залишається предметом дискусії[898] і навіть викликає кате-

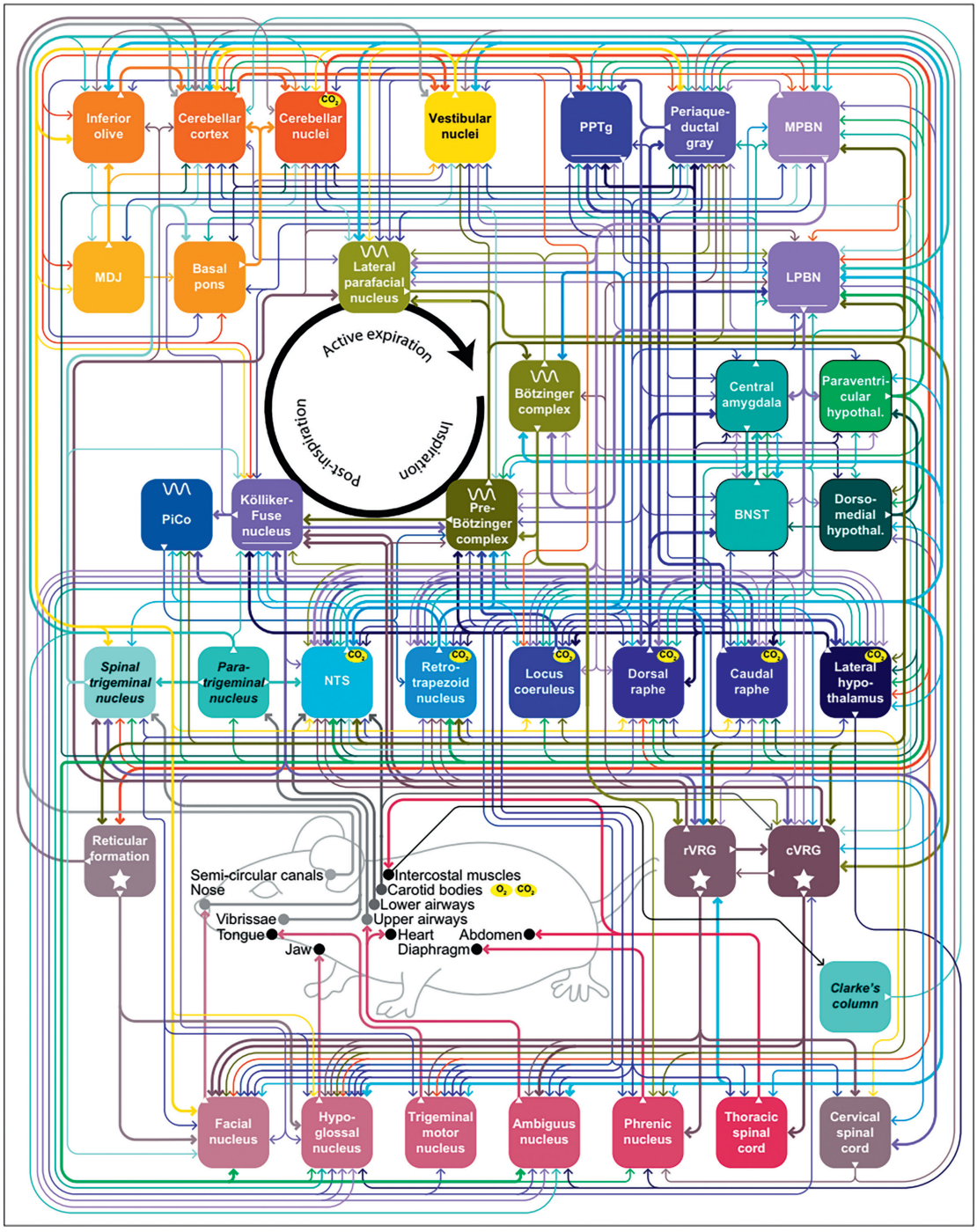


Рис. 17. Топологія мозкового ансамблю підсвідомого контролю дихання згідно з F. Krohn та співавторами *(2023)*. Наведено основні елементи. Товщина лінії демонструє *«міцність»* функціонального зв'язку між нейронними групами, причому *«слабкі»* зв'язки у цю схему не включені. «CO_2» позначає групи, які містять нейрони з хемосенситивними функціями; сонний клубочок, чутливий також до рівня O_2 у крові, позначено цими обома хімічними символами. Центральні генератори дихальних патернів позначено синусоїдою. Абревіатури *(мовою оригіналу)*: BNST — bed nucleus of the stria terminalis; cVRG — caudal ventral respiratory group; LPBN — lateral parabrachial nucleus; MPBN — medial parabrachial nucleus; NTS — nucleus tractus solitarii; PiCo — postinspiratory complex; PPTg — peripeduncular tegmental nucleus; rVRG — rostral ventral respiratory group.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://elifesciences.org/articles/83654#copyright)*.

горичне заперечення[899]. A. R. Pinto та співавтори *(2016)* описують серед неміоцитарної популяції серця зрілої миші ~9 % клітин кістковомозкового походження[900], причому лише ~2 % припадає на Т- і В-лімфоцити та інші форми лейкоцитів. Отже, серед клітин серця можливе існування й інших, незрілих клітин кістковомозкового походження. Чи можлива рециркуляція між резидентними серцевими прогеніторами, їх мезенхімальними формами і мезенхімальними стовбуровими клітинами або циркулюючими ендотеліальними прогеніторами крові — не відомо. Зважаючи на значний міграційний потенціал, важко заперечувати можливість диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин у стовбурові клітини серця або у пейсмейкерні клітини, що ще більше ускладнює картину реального статусу та функції ритмогенного апарату серця. Оцінюючи існуючі уявлення, можна з упевненістю стверджувати, що ця система все ще занадто складна для розуміння. Вочевидь, тому індивідуальні й темпоральні особливості серцевого ритму дуже складно прогнозувати.

Власна нервова мережа серця, котра у деяких авторів отримала назву *«малий мозок»*[901], містить широку й комплексну мережу поєднаних між собою гангліозних сплетень[902], розташованих поміж жирового компонента епікарда, котрі, окрім іншого, іннервують синоатріальний[903] і атріовентрикулярний[904] вузли *(J. A. Armour та співавт., 1997; A. Y. Tan та співавт., 2006; див.* ***рис. 18****)*. У складі гангліозних сплетень передсердь людини нараховують понад 400[905] дрібних гангліїв, у межах шлуночків кількість таких утворень у 4.5 рази менша[906]; кількість нейронів у ганглії коливається від 5–10 до понад 200 *(J. A. Armour та співавт., 1997)*. За іншими, точнішими даними *(D. H. Pauza та співавт., 2000),* в епікарді правого передсердя людини міститься 2 підсплетення, в епікарді лівого — 3, у стінці правого шлуночка — 1 й у стінці лівого — 3. Найбільша концентрація епікардіальних гангліїв виявлена поблизу воріт серця, зокрема на дорзальній і дорзолатеральній поверхні лівого передсердя *(50 % усіх гангліїв)*. Загальна кількість гангліїв, за цими даними, варіює у межах 706–1560[907], не корелює з віком; структурна організація гангліїв і з'єднувальних нервових стовбурів демонструє індивідуальні й вікові особливості. Середня кількість нейронів у ганглії суттєво зменшується з віком, загальна кількість нейронів усього гангліозного сплетення серця склала, за підрахунками авторів, ~43 000 у дорослих і ~94 000 — у плодів, новонароджених і дітей *(Ibid.)*[908]. Дані щодо площинного розподілу гангліїв в окремих ділянках стінки серця людини комплементарні електрофізіологічним дослідженням, виконаним інтраопераційно *(M.-Y. Kim та співавт., 2018 a)*. Глибокі шари стінки серця людини *(передусім міокард; щонайменше на стадії 25–33 тиж. гестації)*, а також прилегле ззовні до основи серця нервове сплетення *(plexus cardiacus*[909]*; 28–34* тиж. гестації*)* теж містять значну кількість нервових вузлів, однак кількісні показники цієї частини нервового апарату серця людини залишаються слабко вивченими *(K. H. Cho та співавт., 2018; J. H. Kim та співавт., 2018 b)*. Локальні інтернейрони серцевого сплетення віддають проєкції в основному у межах серця чи автономних сплетень грудної клітки, отримують локальні і позаторакальні синапси; деякі з них володіють відносно великою сомою *(~30 мкм),* формують розеткові групи у товщі вузлів, а їхні дендрити тісно переплетені у центральних зонах вузлів *(J. A. Armour, 2008)*. Значна кількість імуногістохімічних досліджень верифікує холінергічний фенотип переважної більшості гангліонарів серця[910]; інші медіаторні фенотипи — тирозингідроксилазапозитивні[911], NO-синтазапозитивні[912] *(оглянуто K. E. Brack, 2015)*. У вузлах серцевого сплетення також виявляють експресію вазоактивного інтестинального пептиду[913], нейропептиду Y[914], синаптофізину[915], речовини Р і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну[916] *(Ibid.)*. У межах мережі гангліонарних нейронів можлива реалізація щонайменше синаптичних механізмів пластичності *(оглянуто J. L. Ashton та співавт., 2018)*. Онтогенетичне джерело гангліонарних нейронів серця — нервовий гребінь *(A. M. D. Végh та співавт., 2016)*.

Гангліозні сплетення серця, окрім оглянутих щойно власних нейронів *(інтернейронів),* містять гілки й терміналі аферентів та еферентів серця. Тіла аферентних *(чутливих)* нейронів розташовані у внутрішньогрудних[917], вузлуватих[918] і спинномозкових вузлах *(оглянуто J. A. Armour, 2008)*. Псевдоуніполярні аферентні виявляють у вузлуватих[919] і спинномозкових вузлах на рівні[920] C_7–T_4, а також у внутрішньогрудних позасерцевих[921] і внутрішньосерцевих вузлах[922]; ці аферентні володіють різноманітним імуногістохімічним фенотипом *(Ibid.)*. Тіла прегангліонарних парасимпатичних серцевих еферентів переважно розташовуються у вентролатеральній ділянці *nc. ambiguus, меншою мірою — nc. dorsalis n. vagi* і в ділянці довгастого мозку між цими двома ядрами, віддають аксони, що синапсують з парасимпатичними постгангліонарами, локалізованими у вузлах нервових сплетень серця *(Ibid.; а також: J. A. Armour, 2010; J. H. Coote, 2013)*. Симпатичні прегангліонарні, *«рухові»* нейрони бічних рогів спинного мозку, котрі беруть участь в іннервації серця, віддають аксони у товщі спинномозкових нервів T_1–T_5, синапсують із симпатичними постгангліонарами у товщі верхнього і середнього шийних вузлів, краніального полюса зірчастого вузла, у середостінних вузлах, прилеглих до серця, у вузлах власного нервового сплетення серця *(J. A. Armour, 2008, 2010)*.

У цілому, сучасні уявлення щодо фізіології власного нейронного апарату серця не виходять за межі актуальних парадигм регуляції серцевої функції *(див., наприклад, S. Kapa та співавт., 2015)*; дослідження гангліозних сплетень серця важливе у контексті вивчення патофізіології фібриляцій передсердь та інших видів аритмії[923], раптової серцевої смерті[924], інших видів серцевої патології[925]; абляція їх елементів є одним із засо-

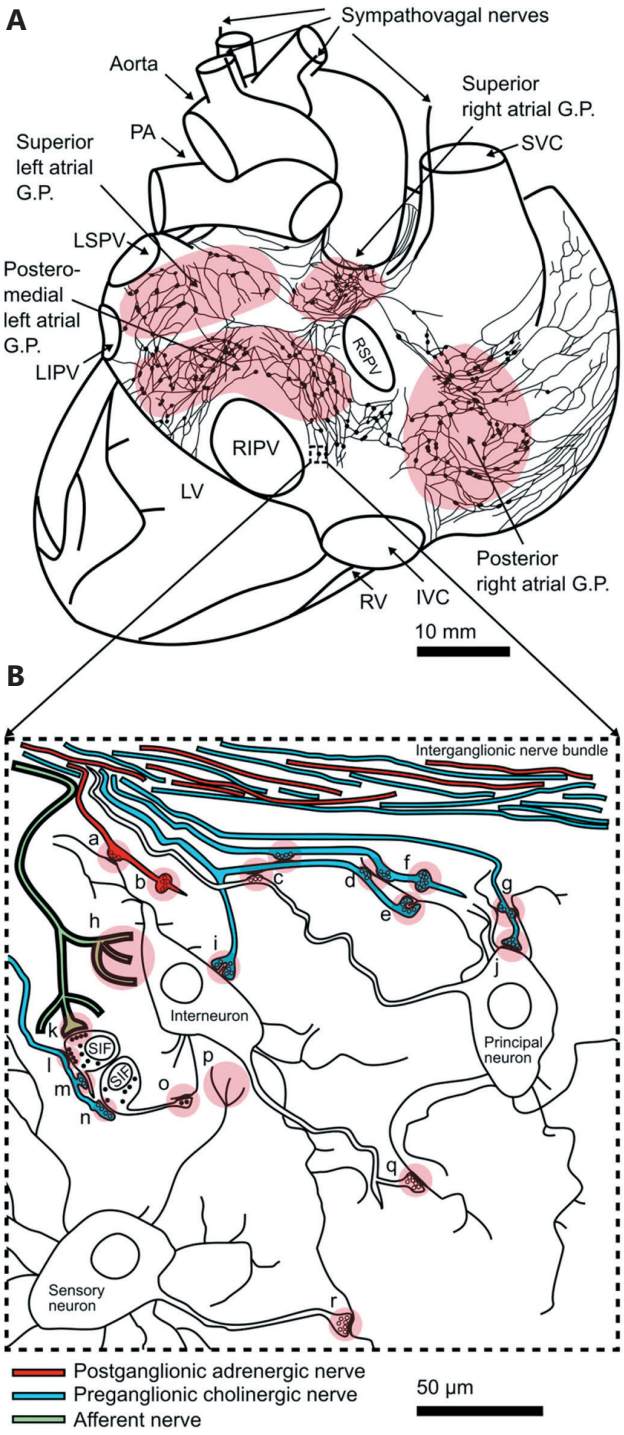


Рис. 18. Гангліозні сплетення серця і різні види контактів між їхніми нейронами за J. L. Ashton та співавторами *(2018)*[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: GP — ganglionated plexi; IVC — inferior vena cava; LIPV — left inferior pulmonary vein; LSPV — left superior pulmonary vein; LV — left ventricle; PA — pulmonary arteries; RIPV — right inferior pulmonary vein; RSPV — right superior pulmonary vein; RV — right ventricle; SVC — superior vena cava.

Види контактів: **a** — аксо-дендритні синапси, за участю адренергічних терміналей; **b** — адренергічні варикозитати без гліальних муфт; **c** — аксо-аксональні синапси; **d** — синапси двох аксонів на одному дендриті; **e** — синапси аксонів на дендритних шипиках; **f** — холінергічні варикозитати без гліальних муфт; **g** — контакти одного аксона з двома дендритами; **h** — закінчення аферентного нервового волокна[2]; **i** — аксо-дендритні синапси на малих соматичних шипиках *(схожих на протрузії соми)*; **j** — аксо-соматичні синапси; **k** — контакти терміналей аферентних нервових волокон з катехоламінергічними нейронами; **l** — еферентні соматично-аксональні синапси, сформовані SIF-клітинами з холінергічними нервовими закінченнями; **m** — синапси, сформовані між холінергічними нервовими закінченнями і виростами катехоламінергічних нейронів[3]; **n** — аферентні аксо-соматичні синапси між катехоламінергічними нейронами[4] і холінергічними нервовими закінченнями; **o** — синапси між виростками катехоламінергічних нейронів[5] дендритами власних нейронів гангліїв; **p** — терміналі аферентів сенсорних нейронів ганглія[6]; **q** — аксо-дендритні синапси між нейронами гангліозного сплетення; **r** — аксо-дендритні синапси між сенсорними нейронами й іншими видами нейронів гангліїв.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.00240/full)*.

[1] З посиланням на ряд першоджерел, зокрема на: V. N. Shvalev, A. A. Sosunov, 1985; J. A. Armour та співавт., 1997; N. Pauziene, D. H. Pauza, 2003. Повні бібл. реквізити не наводимо.

[2] Йдеться про так звані SIF-клітини — *small intensely fluorescent.*

[3] Знову ж таки, йдеться про так звані SIF-клітини — *small intensely fluorescent.*

[4] Йдеться про так звані SIF-клітини — *small intensely fluorescent*.

[5] Йдеться про так звані SIF-клітини — *small intensely fluorescent.*

[6] Дослівно: «*sensory neuron afferent nerve ending*»; на нашу думку, йдеться про терміналі дендритів цих нейронів гангліїв.

бів лікування фібриляції передсердь та інших видів патології серцевого ритму[926]. Тим не менш, зараз можна спостерігати істотне збільшення інформації про нейронний апарат серця, отримуваної поки що на простіших тваринах[927], однак, з використанням сучасних дослідницьких засобів[928].

Стосовно чутливої (*передусім, больової*) іннервації серця коротко відмітимо, що існує два шляхи прямих аферентів від серця до мозку[929]: **1)** ті, які слідують у межах системи блукаючого нерва і закінчуються, в основному, на ядрі поодинокого шляху (*детально розглянуто нами далі*), і **2)** ті, які надходять у спинний мозок через систему серцевих симпатичних нервів. Наведемо коротку інформацію про ці два види серцевих аферентів.

Закінчення вагальних аферентів з різною густиною розподілені по усіх ділянках серця, у собаки — густіше у нижньо-задній частині стінки лівого шлуночка; закінчення товстих мієлінізованих вагусних аферентів розташовані головним чином у передсердях і у ділянці так званого венозно-передсердного з'єднання (*venoatrial junction*), менша їх кількість — у стінці шлуночків та у коронарних артеріях (*R. D. Foreman та співавт., 2015*). Мабуть, лиш невелика частка вагусних аферентів серця (*товсті мієлінізовані*) демонструє тонічну активність під час серцевого циклу (*J. P. Moore, 2024*).

Спинномозкові аференти серцевого походження надходять у спинномозкові нерви і їхні чутливі вузли по симпатичним нервам, тому отримали назву серцевих симпатичних аферентів (*S. T. Meller, G. F. Gebhart, 1992*). Зокрема, вони присутні у складі середнього і нижнього шийних серцевих нервів, пов'язаних, відповідно, із середнім шийним та зірчастим вузлом, а на грудному рівні — у складі дрібних симпатичних нервів, пов'язаних із грудними вузлами на рівні T_1–T_9 (*Ibid.*). Серцеві аференти, які поширюються у складі верхнього шийного серцевого нерва і відповідно верхнього шийного вузла, мабуть, є периферичними відростками чутливих нейронів нижнього вузла блукаючого нерва і передають інформацію його системою, у ядро поодинокого шляху (*див. S. T. Meller, G. F. Gebhart, 1992*). Аксони відповідних чутливих нейронів спинномозкових вузлів закінчуються головним чином у пластинках V, VII і X того ж або кількох каудальніших чи ростральніших сегментів спинного мозку (*R. D. Foreman та співавт., 2015*). Спинномозкові серцеві аференти формують дифузні або компактні неінкапсульовані закінчення, найчастіше, у епікарді; мабуть, у сполучнотканинних перегородках між скоротливими елементами серця мієлінізовані і немієлінізовані волокна цього виду утворюють транзитні пучки (*Ibid.*). Серед аферентів, які закінчуються у епікарді, виявляють хемочутливі ноцицептори і механорецептори (*ймовірно, існують також і полімодальні аференти*), причому механоцептивний вхід, що передається серцевими аферентами, спряжений з серцевим циклом (*Ibid.*). Преферентна ділянка розташування закінчень спинномозкових серцевих аферентів (*слід думати, у епікарді*) — передня частина стінки лівого шлуночка (*Ibid.*).

Загалом, серцевих аферентів, які у нормі збуджуються під час кожного серцевого циклу — меншість (*в обох системах серцевої аферентації — В. М.*); більшість серцевих аферентів — тонкі мієлінізовані і немієлінізовані волокна, які активуються в основному в умовах патології (*йдеться, передусім, про ішемію*) серця[930] (*J. P. Moore, 2024*). Мабуть, інформація від спинномозкових аферентів серця передається у таламус, звідки — у соматосенсорну область кори, а також у кору поясної звивини і острівця (*Ibid.*). Нейронний шлях впливу серця на мозок через систему блукаючого нерва ми детально розглянемо далі на прикладі передачі сигналів від хемо- і барорецепторів великих артерій, (*перманентно*) подразнюваних викидуваною серцем кров'ю. Дуже схожим є один із шляхів рецепторного впливу дихальної системи на нейронні мережі головного мозку (*P. S. Chan та співавт., 2024*). Нарешті, відмітимо, що аферентація серця найінтенсивніше вивчається у зв'язку із з'ясуванням механізмів стенокардії і ноцицепції на тлі ішемії серця (*S. T. Meller, G. F. Gebhart, 1992; R. D. Foreman та співавт., 2015*).

сонні клубочки й інші сенсори

Розгляньмо основні шляхи донесення у мозок непрямих кардіогенних впливів — хемо- і барорецептори судинної системи. Найчисленніша і найважливіша популяція судинних, сказати б, *«кровочутливих»* хеморецепторів зосереджена у специфічних чутливих органах — сонних клубочках[931]. Це парне, локалізоване в куті біфуркації загальної сонної артерії, утворення є скупченням чутливих клітин, котрі реагують на зміни парціального тиску кисню[932], вуглекислого газу, а також pH і температури крові. Містить клітини двох типів — основні *(тип I)* і підтримувальні *(тип II)*. Основні клітини — похідні нервового гребеня, виконують сенсорну функцію тілець; при подразненні, достатньому для збудження, виділяють ацетилхолін, АТФ і дофамін, чим обумовлюють виникнення ЗПСП на мембранах периферичних терміналей псевдоуніполярних нейронів чутливої частини язико-глоткового нерва[933] *(R. J. Toorop та співавт., 2009)*. Збудження основних клітин викликається зменшенням парціального тиску кисню у крові, а також, менш значущо, зменшенням парціального тиску вуглекислого газу та pH крові. Аналогічною функцією володіють також аортальні тільця, інформація від котрих надходить у мозок волокнами блукаючого нерва.

З молекулярної точки зору значну роль у виконанні pH-рецепторної функції нейронними закінченнями сонного клубочка відіграє ASIC3 *(F. M. Abboud, C. J. Benson, 2015),* механорецепція барорецепторами аорти здійснюється за участю ASIC2 *(F. M. Abboud, C. J. Benson, 2015)* і TRPV1 *(H. Sun та співавт., 2009)*.

Зміни й індивідуальні особливості чутливості барорефлексу *(вікові, статеві)* є важливим фактором ризику розвитку серцево-судинної патології *(J. P. Fisher та співавт., 2012);* зміна чутливості хеморецепторного апарату сонних клубочків корелює з розвитком метаболічного синдрому, діабету II-го типу, синдрому обструктивного апное сну *(S. V. Conde та співавт., 2014; L. Gao та співавт., 2014),* а також синдрому артеріальної гіпертензії, хронічного обструктивного захворювання легень *(R. Iturriaga та співавт., 2016)*.

Зазначимо, що барорецепторний вхід у мозок здійснюється не лише від сонних клубочків та рецепторів аорти[934] *(T. N. Thrasher, 2005),* але, з високою ймовірністю, й від передсердь, шлуночків, вінцевих артерій серця *(коронарів)* і легеневих артерій *(R. Hainsworth, 2014)*.

Найцікавіше, що у сонних клубочках виявляють стовбурові клітини, нейрональні та ендотеліально-васкулярні прогенітори *(V. Sobrino та співавт., 2019 b)*. Завдяки існуванню GFAP-позитивних стовбурових клітин *(V. Sobrino та співавт., 2019 a)*, похідних нервового гребеня, у товщі сонних клубочків дорослої людини можлива репопуляція рецепторних клітин і зміна чутливості до хімічних показників крові, приміром, на тлі хронічної гіпоксії[935]. Описано формування *«квазісинаптичних»* структур між рецепторними клітинами і резидентними стовбуровими клітинами *(P. Ortega-Sáenz та співавт., 2015)*. Нейрогенез у сонних клубочках регулюється галаніном, котрий продукується нейроноподібними чутливими клітинами *(A. Mazzatenta та співавт., 2014),* а також IL-1β *(через активацію ERK1/2; F. Xue та співавт., 2015),* еритропоетином і ендотеліном-1 *(оглянуто V. Sobrino та співавт., 2019)*, АТФ, ацетилхоліном[936] *(V. Sobrino та співавт., 2018)* і продуктами активації нейроноподібних клітин клубочка *(R. Pardal, J. L. Barneo, 2016)*. Тривалість утворення нових нейроноподібних клітин від моменту поділу стовбурової — 5–7 діб, при проліферації і диференціації резидентних латентних нейробластів — 1–2 доби *(V. Sobrino та співавт., 2019 a)*. Поряд з гіпокампальною, субвентрикулярною і нюховою нейрогенними зонами, сонні клубочки розглядають як одну[937] з високоорганізованих нейрогенних ніш зрілого організму ссавців *(R. Pardal, J. L. Barneo, 2016)*. Очевидно, що фазний хемо- і терморецепторний вхід у мозок від сонних клубочків уповні залежить від суми тканинних факторів, можливості інкорпорації у нейрогенну нішу цього органа інших прогеніторів, зокрема мезенхімального фенотипу, до популяції котрих, не виключено, можуть шляхом транскомітування і трансдиференціювання долучатися й циркулюючі ендотеліальні прогеніто-ри[938]. У всякому випадку, нейрогенні стовбурові клітини тілець можуть давати початок ендотеліальним прогеніторам, приміром, на тлі гіпоксії під дією HIF2α[939] й за участі еритропоетину *(V. Annese та співавт., 2017),* що є звичним для стовбурових клітин нервового гребеня чи їхніх похідних *(E. Dupin та співавт., 2018)*.

респіраторні входи у мозок і блукаючий нерв

У кішки блукаючий нерв на шийному рівні містить ~40 000 волокон *(N. Mei та співавт., 1980),* з них ~30 000 — аферентних *(Y. Jammes та співавт., 1982);* загалом на аференти у ссавців припадає, ймовірно, не менше 80 % усіх волокон нерва *(J. C. Prechtl, T. L. Powley, 1990; G. J. Ter Horst та співавт., 1989),* причому ~20 % аферентів — від трахеї та легень *(Y. Jammes та співавт., 1982)*. Відомо, що ~10 % респіраторних аферентів — мієлінізовані волокна A-типу[940], причому у блукаючому нерві кішки загалом співвідношення кількості мієлінізованих та немієлінізованих волокон[941] становить 1 : 4, у чутливих гілках блукаючого нерва — ~8 : 1 *(N. Mei та співавт., 1980)*. У бронхіальних гілках блукаючого нерва кішки нараховують ~40 % еферентних волокон, причому 90 % волокон — не мієлінізовані *(Y. Jammes та співавт., 1982)*.

Тіла чутливих клітин блукаючого нерва формують два вузли: *gangl. nodosum*[942] та *gangl. jugularis*[943]. У деяких видів *(наприклад, у Mus musculus)* два вузли поєднані в одну анатомічну структуру; у людини яремний вузол у п'ять разів менший від вузлуватого *(S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*. Нейрони вузлуватого вузла експресують фактори транскрипції Phox2a/Phox2b[944], серотоніновий рецептор 5-HT_3, пуринергічні рецептори P2X2 та P2X3, кіназу TrkB; нейрони яремного вузла, натомість, експресують Runx1/Wnt1 *(лише протягом онтогенезу)*, нейропептиди[945], пуринергічні рецептори P2X3, кіназу TrkA, GFRα3[946] *(оглянуто S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*.

Виділяють два класи респіраторних рецепторних нейронів: I — мієлінізовані[947] непептидергічні низькопорогові механоцептори[948] з обмеженою чутливістю до хімічних подразників; II — немієлінізовані хемоцептивні пептидергічні нейрони[949], що активно експресують TRPV1[950] *(оглянуто A. K. Driessen та співавт., 2016)*.

Популяція нейронів *gangl. jugularis* нагадує таку спинномозкових вузлів, її члени розглядаються як представники *«соматосенсорного фенотипу»*, включають нейрони з волокнами типу C та Aδ, функціонально відносяться до ноцицепторів та хемосенсорів, іннервують проксимальну[951] частину дихальних шляхів, значною мірою представлені у складі верхнього гортанного нерва *(n. laryngeus superior; оглянуто у: A. K. Driessen та співавт., 2016; S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*. Нейрони *gangl. nodosum* розглядаються у контексті *«вісцераль-*

ного фенотипу»[952], значною мірою представлені у складі зворотного гортанного нерва *(n. laryngeus recurrens)*, включають нейрони типу С[953], Аδ[954] і Аβ[955], іннервують нижні відділи дихальних шляхів і паренхіму легень *(Ibid.)*.

Трахеальні аферентн синапсують з нейронами каудальної частини[956] ядра поодинокого шляху *(NTS; див. далі)* та притрійчастого ядра[957], причому аферентн яремного вузла — в основному з нейронами притрійчастого ядра, вузлуватого — з нейронами NTS *(S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*.

Центральні відростки швидкопристосовуваних респіраторних рецепторів[958] *(RARs)* проєктуються іпсилатерально у спайкове *(комісуральне)* та медіальне під'ядро NTS каудальніше *area postrema*, де вони формують глутаматергічні синапси з так званими «*RAR-нейронами*»; синапси з інспіраторними премоторними нейронами вентролатерального під'ядра NTS[959] рідкісні *(оглянуто S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*. RAR-нейрони збуджувальні, володіють широкими дендритними полями у межах NTS, а також одним або двома довгими дендритами, поширеними латерально та/або вентролатерально у ретикулярній формації довгастого мозку. Напрямки проєктування включають *nc. ambiguus,* вентральну дихальну клітинну групу *(див. вище),* ростральні відділи стовбура та спинний мозок *(Ibid.)*. Аксональний стовбур спершу прямує вентролатерально до ретикулярної формації поблизу *nc. ambiguus*, розгалужується на висхідну та низхідну гілки[960]; висхідні гілки ідентифікують щонайменше на рівні ядра лицевого нерва, низхідні — нижче з'єднання між спинним і довгастим мозком; значна колатералізація характерна для ділянки навколо *nc. ambiguus (Ibid.*[961]*)*.

Центральні відростки повільнопристосовуваних респіраторних рецепторів[962] *(SARs)* закінчуються ростральніше, у медіальному латеральному та вентролатеральному під'ядрах NTS[963] збуджувальними синапсами на двох видах нейронів: *«помпових»*[964] та *«інспіраторних»* β-клітин[965]. Останні розташовуються виключно у межах вентролатерального під'ядра NTS[966]. *«Помпові»* нейрони переважно гальмівні, ГАМК-ергічні, проєктуються в оточуючі під'ядра NTS, дорзальні і вентральні латеральні ядра мосту, ядра вентральної респіраторної групи; окрім іншого, синапсують на RAR-нейронах, пригнічуючи їх активність *(оглянуто S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*.

Центральні відростки Аδ-рецепторних клітин вузлуватого вузла *(кашльові рецептори)* закінчуються в NTS, синапсують з майже не вивченими нейронами медіальної чи проміжної частини NTS[967], їхні проєкції не з'ясовано *(Ibid.)*. Центральні відростки рецепторних клітин з периферичними С-волокнами закінчуються переважно у медіальному, комісуральному та дорзолатеральному під'ядрах NTS[968], а також у *area postrema*, в основному глутаматергічними терміналями; нейрони, з якими вони синапсують, практично не досліджені *(Ibid.)*.

несамотнє ядро поодинокого шляху

Те, що дихальні, серцеві й інші, опосередковані нейронами вісцеральні входи у мозок мають вплив на активність його нейронних мереж, сьогодні є секретом Полішинеля. Детально ми про це говоритимемо наприкінці цієї, другої частини книги. Натомість, зараз розгляньмо архітектуру магістрального каналу такого впливу.

Рецепторний апарат серця, магістральних судин, повітроносних шляхів і легень тісно пов'язаний або є елементом аферентних ланок блукаючого та язико-глоткового нерва — ключових елементів периферичної частини парасимпатичної нервової системи[969]. Серцево-судинні й респіраторні аферентн обох нервів закінчуються на нейронах ядра поодинокого шляху[970] — гетерогенної нейронної популяції дорзальної частини довгастого мозку.

локалізація і склад

Поодинокий шлях *(tr. solitarius)*[971] — поздовжньо розташований парний пучок волокон довгастого мозку, сформований в основному аферентами та еферентами однойменного ядра — *nc. solitarius s. nc. tractus solitarii (NTS),* центрального елементу систем блукаючого, язико-глоткового та лицьового *(чутлива частка)* нерва.

NTS — ростракаудально видовжене скупчення нейронів, що зусібіч оточує поодинокий шлях; виявляють від рівня перехресту пірамід до рівня каудального полюса ядра лицьового нерва, у кішки ~10 мм завдовжки *(M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980)*. Каудальна частина *(6 мм)* ядра кішки містить кінцеві відділи центральних відростків чутливих нейронів блукаючого та язико-глоткового нервів, ростральна частина *(3–4 мм) отримує* смакові аферентн лицьового нерва *(M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980)*. Функціональна аферентація ядра наступна[972]: смакова — від лицьового[973], язико-глоткового[974] та блукаючого[975] нервів; соматоцептивна — від середнього вуха *(язико-глотковий нерв*[976]*)*, гематохемоцептивна та механоцептивна — від сонних клубочків *(язико-глотковий нерв)*, аортових клубочків[977] та пазухо-передсердного вузла[978] *(блукаючий нерв);* респіраторна — від дихальних шляхів *(в основному, блукаючий нерв);* вісцеральна хемо- та механоцептивна — від серця, легень,

глотки, шлунково-кишкового тракту, печінки *(блукаючий та язико-глотковий нерв)*. За участю нейронів ядра реалізується ряд рефлексів[979]: глотковий[980], каротидний[981], аортальний[982], кашльовий[983], ряд інших респіраторних рефлексів та рефлексів шлунково-кишкового тракту, що регулюють його моторику та секрецію.

Цитоархітектонічно у межах NTS кішки виділено ряд під'ядер *(M. Kalia, M. M. Mesulam, 1980)*, у зв'язку з чим у сучасній Міжнародній анатомічній номенклатурі[984] структура, описувана як NTS, названа у множині — «*nuclei tractus solitarii*». *Subnc. gelatinosus* — 2 мм завдовжки відносно ростроаудальної осі, розташоване дорзомедіально, прилягає до *area postrema*, містить малі, трикутної форми або видовжені нейрони, слабко наповнене мієлінізованими волокнами, тому при спеціальному забарвленні останніх на зрізах характерна драглиста структурність. Латеральніше виділяють медіальне[985], дорзальне[986], проміжне[987] й вентральне[988] під'ядра. Медіальне під'ядро *(mnTS)* розташовується між драглистим під'ядром *(латеральніше)* та поодиноким шляхом *(медіальніше),* містить дрібні нейрони, орієнтовані паралельно до поверхні довгастого мозку, а також, на рівні засувки *(obex),* — великі нейрони, розсіяні поміж основної клітинної популяції під'ядра. Дорзальне під'ядро *(dnTS)* прилягає дорзомедіальніше до поодинокого шляху, роздашоване дорзолатеральніше від mnTS, містить невелику кількість вільно розташованих дрібних нейронів. Проміжне під'ядро *(nl)* прилягає до mnTS, розташоване між mnTS та поодиноким шляхом, містить компактно локалізовані дрібні нейрони. Вентральне під'ядро *(vnTS)* — невиразна група дрібних та середнього розміру нейронів, розташоване вентральніше поодинокого шляху, поблизу якого містить дрібні нейрони, вісь сом котрих орієнтована під кутом до волокон шляху. Латеральна частина NTS на рівні засувки вузька, ростральніше — значною мірою розширюється, містить дорзолатеральне під'ядро *(dlnTS)*, укомплектоване дрібними нейронами. У латеральній групі виокремлюють ще одне проміжне під'ядро *(nc. interstitialis, ni[989])*, яке медіально прилягає до поодинокого шляху, дорзолатерально розташоване між dlnTS та vnTS, латерально — контактує з vlnTS, містить дрібні, вільно розташовані нейрони. Це під'ядро у каудальній частині NTS розташовується дорзальніше, у ростральній частині — вентральніше. Вентролатерально від поодинокого шляху розташовано однойменне під'ядро[990], сформоване нейронами середнього та великого розміру, найбільш виражене на рівні 1–2 мм ростральніше засувки. У каудальній частині довгастого мозку NTS на поперечних зрізах містить невелике яйцеподібне під'ядро *(довгий діаметр орієнтований горизонтально)*, котре залягає дорзолатеральніше *nc. dorsalis n. vagi*, з'єднується з однойменним контрлатеральним ядром дорзальніше центрального каналу, відповідаючи у цьому місці *«комісуральному ядру»*[991] або *«комісуральному вузлу Кахаля»*[992]. Остання є смугою нейронів, розташованою між поодиноким шляхом і центральним каналом. Дорзолатеральніше від комісурального ядра *(ncom)* розташовані *nc. gracilis й nc. cuneatus,* вентральніше латеральної частини — дорзальне рухове ядро блукаючого нерва; на рівні ncom виявляють каудальний полюс vlnTS, відокремлений від ncom у дорзолатеральному напрямку поодиноким шляхом *(навед. за: M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980)*. Сучасна Міжнародна анатомічна номенклатура[993] розглядає наступні частини ядерного комплексу, що отримав назву NTS: *nc. parasolitarius*, *nc. comissuralis*, *nc. gelatinosus solitarius*, *nc. intermedius solitarius*, *nc. interstitialis solitarius*, *nc. medialis solitarius*, *nc. paracommissuralis solitarius*, *nc. solitarius posterior*, *nc. solitarius posterolateralis*, *nc. solitarius anterior*, *nc. solitarius anterolateralis*.

аферентація і функціональна регіоналізація

H. Herbert та співавтори *(1990)* виокремлюють три основні функціональні частини NTS щура: загальну вісцеральну *(медіальну),* респіраторну *(вентролатеральну)* й смакову *(ростральну)*. **Вісцеральна частина** включає медіальне, дрібноклітинне, проміжне і спайкове *(комісуральне)* під'ядра, а також серцевину *area postrema*; проєктується в обмежену ділянку внутрішньої частини зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу, а також у його центральне і дорзальне ядра та ділянку *«талії»*[994]. Дорзомедіальне під'ядро NTS і о́бід *(«rim») area postrema* преферентно іннервують зовнішню частину зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу. Медіальна частина NTS проєктується у каудальну латеральну частину зовнішнього медіального ядра парабрахіального комплексу. **Респіраторна частина** NTS включає вентролатеральне, проміжне і каудальне спайкове під'ядро; реципрокно поєднана з ядром Кьолікера – Ф'юза і найлатеральнішою частиною дорзального і центрального латерального ядер парабрахіального комплексу; вентролатеральне під'ядро NTS формує неоднорідні, уривчасті проєкції у каудальну латеральну частину зовнішнього медіального ядра парабрахіального комплексу. **Смакова частина** NTS проєктується переважно у каудальну медіальну частину парабрахіального комплексу, включаючи ділянку *«талії»* та у ростральніше розташовану частину медіального, зовнішнього медіального, вентрального та центрального латерального ядер парабрахіального комплексу. За даними цих же авторів *(H. Herbert та співавт., 1990)*, нейрони NTS, розташовані навколо *nc. ambiguus*[995], реципрокно пов'язані з тими самими ядрами парабрахіального комплексу, що й респіраторна частина NTS[996], ростральне вентролатеральне сітчасте *(ретикулярне)* ядро NTS — з тими ж ядрами комплексу, що й респіраторна та вісцеральна частина NTS, дрібноклітинна сітчаста ділянка, прилегла до ростральної

частини NTS, — з частинами центрального і вентрального латерального, а також медіального ядра парабрахіального комплексу, котрі отримують також входи від смакової частини NTS.

Кардіоваскулярні і респіраторні аферентн конвергують на нейронах двох ростроаудальних ділянок NTS — проміжної[997] і каудальної[998]. Другі *(центральні)* нейрони, на котрі перемикаються входи первинних *(периферичних)* аферентів, згруповані у кластери навколо джерел синаптичних входів; нейрони проміжної частини ядра приймають інформацію переважно від артеріальних барорецепторів і від повільнопристосовуваних легеневих рецепторів розтягу *(SAR, див. вище),* нейрони каудальної частини — від швидкопристосовуваних легеневих рецепторів розтягу *(RAR, оглянуто D. B. Zoccal та співавт., 2014)*. K. M. Spyer та A. V. Gourine *(2009)* з посиланням на ряд першоджерел зазначають, що хемоцептивні й бароцептивні входи у NTS синапсують з різними популяціями нейронів, однак ~40 % усіх досліджених нейронів ядра отримують синапси від аферентів обох модальностей. Нейрони, котрі отримують синапси від різних аферентів, виріз-няються електрофізіологічними властивостями *(Ibid.)*. Останні дві фундаментальні праці розширюють наші уявлення щодо точності роботи інтероцептивної системи. Q. Zhao та співавтори *(2022)* продемонстрували наявність у NTS миші нейронних ансамблів, які диференційно сприймають вісцеральні входи різного органного і тканинного походження, а також різної модальності. C. Ran та співавтори *(2022)* деталізували картину просторового представництва нейронних ансамблів NTS миші, які отримують інтероцептивні входи від різних внутрішніх органів.

У товщі NTS наявні також катехоламінергічні нейрони, котрі реагують на зміну концентрації глюкози *(B. L. Roberts та співавт., 2017)*. Однією зі специфічних клітинних популяцій головного мозку, зосереджених переважно у вентролатеральній ділянці каудальної частини NTS, є група препроглюкагонпозитивних нейронів, що продукують глюкагоноподібний пептид-1[999] *(I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2013)*. Ці нейрони проєктуються на деякі холінергічні[1000] нейрони дорзального ядра блукаючого нерва, медулярні серотонінергічні нейрони припірамідної ділянки та вентральних відділів[1001], на катехоламінергічні нейрони[1002], причому, ймовірно, перелічені нейрони-мішені експресують мРНК-рецептор до GLP-1 *(Ibid.)*. GLP-1-позитивні нейрони NTS, вірогідно, є центральним джерелом GLP-1 у тканині *area postrema;* іннервація цими нейронами катехоламінергічних нейронів *area postrema* відносно рідкісна *(Ibid.)*. Поряд із нейронами, котрі ретранслюють бароцептивні впливи, реципрокно пов'язані з *nc. paraventricularis* гіпоталамуса *(H. Kannan, H. Yamashita, 1985)*. Загалом, група GLP-1-позитивних нейронів NTS бере участь у регуляції функції шлунка та підшлункової залози[1003], серцево-судинної системи[1004], у механізмах апетиту[1005] і терморегуляції[1006] *(Ibid.)*.

еференти

Чи не найважливішим вектором проєкцій NTS є ростральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку *(RVLM)* — центральна ділянка апарату регуляції серцево-судинної[1007] і дихальної систем[1008]. Зокрема, у ній локалізовано пре-Бьотцінгерівський і Бьотцінгерівський комплекси *(див. с. 113),* а також нейрони, котрі віддають збуджувальні проєкції на ефекторні симпатичні преганглiонари бічних рогів спинного мозку *(оглянуто D. B. Zoccal та співавт., 2014)*. Цим самим NTS бере участь у кардіореспіраторному спряженні[1009].

Значна частина функціональних ефектів NTS, передовсім стосовно серцево-судинної та дихальної систем, а також у зв'язку з психічною сферою, опосередковані через особливі клітинні популяції — катехоламінергічні нейрони C1, C2[1010] і A2 *(S. M. Appleyard та співавт., 2009; L. Rainaman, 2011)*. Так, власна катехоламінергічна популяція NTS — група C2 — моносинаптично збуджується у відповідь на стимуляцію різноманітних вісцеральних аферентів блукаючого нерва *(S. M. Appleyard та співавт., 2009)* й відповідальна за проєкції у базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу *(N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*[1011], ймовірно, і у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, ядро ложа кінцевої смуги[1012], у VTA і у *nc. accumbens (Ibid., з посиланням на D. Weinshenker, J. P. Schroeder, 2007)*. Іншим важливим висхідним ретранслятором впливів NTS є блакитне місце *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*. Загалом, за даними ряду досліджень[1013], нейронні групи NTS проєктуються у бічні роги спинного мозку, у *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. ambiguus*, *nc. motorius n. trigemini*[1014], у RVLM, у норадренергічну групу A5, ряд сітчастих ядер довгастого мозку, у ЦСР, у ядра шва[1015], у ядро Кьолікера – Ф'юза й інші частини парабрахіального комплексу, у чорну речовину, у гіпоталамус[1016], *nc. ventralis posteromedialis* і *ncc. paraventriculares* таламуса, у мигдалеподібний комплекс[1017], BNST і в кору острівця.

функції

У товщі NTS виявляють ряд нейромедіаторів і нейромодуляторів: L-глутамат, ГАМК, гліцин, норадреналін, серотонін, ацетилхолін, АТФ і АДФ, ангіотензин II, вазопресин, окситоцин *(оглянуто D. B. Zoccal та співавт., 2014)*. Топологія нейронних мереж ядра досліджена фрагментарно і, скоріш за все, на даний час

не відображає реальної картини складності. Ядро розглядають як ключовий елемент центрального апарату регуляції функції серцево-судинної системи, дихальної активності, кардіореспіраторного спряження, а також регуляції споживання їжі й харчової поведінки[1018]. Щонайменше стосовно регуляції серцево-судинної системи активність нейронів NTS критично залежить від стану резидентних астроцитів *(L.-H. Lin та співавт., 2013)*.

Якщо враховувати функції і широту проєкцій кожного з проєкційних партнерів NTS, стають зрозумілими дані щодо впливу аферентів блукаючого нерва та NTS на психічний процес, афективну сферу[1019], активність рухової системи, рівень свідомості та регуляцію циклу *«сон – неспання»*, а також їхня роль у механізмах кардіогенної та респіраторної психічної активації.

притрійчасте ядро

локалізація і склад

Паратригемінальне, або притрійчасте ядро відоме як стовбурове релейне й інтегративне ядро у складі дорзолатерального спинномозкового трійчастого шляху[1020], або спинномозкового ядра трійчастого нерва *(nc. spinalis n. trigemini)*. Описане S. Ramon y Cajal у 1909 р. на гістологічному матеріалі C. Golgi як *«cellules interstitielles»* спинномозкового шляху трійчастого нерва кішки; у подальшому ідентифіковано у різних видів; у щура локалізовано на рівні рострального третини *nc. spinalis n. trigemini (subnc. caudalis)* і каудальних двох третин *subnc. interpolaris NTS;* розглядається як підсистема в межах спинномозкового трійчастого шляху *(V. Chan-Palay, 1978),* містить невелику кількість нейронів дорсальної латеральної частини довгастого мозку, довжиною від 1.5–2 мм *(Rattus norvegicus)* до 5–6 мм *(Homo sapiens sapiens; V. Chan-Palay, 1978)*. Кахалівську групу нейронів, однак, не слід ототожнювати з групою, яка завдяки роботі V. Chan-Palay *(1978)* отримала назву *«паратригемінальне ядро» (K. D. Phelan, W. M. Falls, 1989)*. K. D. Phelan, W. M. Falls *(1989)* запропонували термін *«проміжна система спинномозкового шляху трійчастого нерва»*[1021], до якої віднесли п'ять компонентів: **1)** група розсіяних[1022] проміжних клітин[1023] та нейропілю, латеральне продовження поверхневої пластини сірої речовини заднього рогу спинного мозку; **2)** дорзальне притрійчасте ядро[1024], містить невелику кількість нейронів, подібних на крайові нейрони I-ї пластини заднього рогу, розташоване у дорзолатеральній частині спинномозкового шляху трійчастого нерва й у ростральному полюсі заднього рогу; **3)** дрібноклітинна сітчаста речовина вентромедіальної частини спинномозкового шляху трійчастого нерва на рівні між ростральним кінцем заднього рогу та каудальною частиною *nc. interpolaris* трійчастого нерва; **4)** власне притрійчасте ядро; **5)** острівцеве трійчасто-клиноподібне латеральне ядро[1025], роз'єднане у просторі зібрання нейронів та нейропілю поміж волокнами спинномозкового шляху трійчастого нерва, а також поміж ним і одним із спинномозково-мозочкових шляхів. *De facto* вся описана система є ростральним продовженням I-ї та/або II-ї пластини заднього рогу спинного мозку *(K. D. Phelan, W. M. Falls, 1989*[1026]*)*.

аференти

Отримує прямі входи від аферентів трійчастого *(оглянуто D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998, 2006),* язикоглоткового *(оглянуто D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 2006)* і блукаючого нерва *(оглянуто у: D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998, 2006; H. de Sousa Buck та співавт., 2001),* а також шийних спінальних нервів до C_7 включно *(оглянуто D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998, 2006)*. Аференти несуть первинну хемо-, термо- та механоцептивну інформацію від орофаціальної і шийної ділянки, від верхніх відділів дихального і травного шляху *(Ibid.),* зокрема, від м'якого піднебіння, глотки, гортані, жувальних м'язів, рогівки тощо *(Ibid.)*. Ядро отримує також і бароцептивні входи, можливо й прямі, а також від ділянки RVLM *(Y.-G. Yu, C. J. Lindsey, 2003; C. A. Caous та співавт., 2012)*.

У межах ядра відбувається перекриття[1027] вісцеральних та соматичних впливів, взаємодія[1028] між ними, а також обробка ноцицептивної інформації, інтеграція інформації стосовно стану зовнішнього та внутрішнього середовища ділянки голови та шиї, формування вісцеро-вісцеральних та сомато-вісцеральних відповідей *(оглянуто D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998)*. Ядро бере участь у формуванні центрального нейрофізіологічного кореляту больового синдрому при циститі та пресорного ефекту на тлі введення брадикініну в ділянку дорзальної латеральної частини довгастого мозку, причому вісцеральні та соматичні орофаціальні аференти конвергують на окремих нейронах ядра й така вісцеросоматична інтеграція важлива для реалізації вісцеральних та кардіоваскулярних рефлексів *(оглянуто W.-L. Ma та співавт., 2007)*.

Значна частка нейронів ядра у щура[1029] підвищує рівень активності синфазно піку збільшення артеріального тиску на тлі системного введення фенілефрину, активність близько 40 % з них демонструє високий рівень кореляції з фазами серцевого циклу *(Y.-G. Yu, C. J. Lindsey, 2003)*. За даними іншого дослідження

(A. Balan Junior та співавт., 2004), 83 % досліджених груп нейронів NTS та 72 % груп притрійчастого ядра проявляють бароцептивні властивості, з них, відповідно, 86 % та 61 % — збільшують рівень ПД-генеруючої активності на тлі фази збільшення системного артеріального тиску, натомість, близько 16 % бароцептивних нейронів обох ядер — зменшують. Щодо 93 % та 71 % бароцептивних нейронів обох ядер виявлено кореляцію ПД-генеруючої активності та серцевого циклу. На думку авторів дослідження, ці дані свідчать про надходження первинних аферентів дуги барорефлексу як у NTS, так і у притрійчасте ядро[1030]. Двобічне руйнування притрійчастого ядра у щура супроводжується зникненням пресорної відповіді на стимуляцію сідничого нерва *(Y.-G. Yu та співавт., 2002)*. Іншими дослідженнями *(C. A. Caous та співавт., 2012)* встановлено, що двобічна денервація пазухо-передсердного вузла *(nodus sinuatrialis)* шляхом перетину аортального, верхнього гортанного і верхнього шийного нервів супроводжується дегенерацією окремих волокон та терміналей, в основному в середній частині ядра *(C. A. Caous та співавт., 2012),* що ставить питання про наявність його прямих пазухо-передсердних аферентів. І все ж, деякі автори *(A. K. Driessen та співавт., 2016)* вважають, що притрійчасте ядро бере участь у преферентній інтеграції соматосенсорної інформації, NTS — вісцеральної. Умовність такого поділу очевидна.

еференти

Віддає двобічні проєкції у ростральну та каудальну частини NTS, у RVLM[1031], у парабрахіальний комплекс, контрлатеральні проєкції в аналогічне ядро, у *subnc. caudalis nc. spinalis n. trigemini*, *nc. ventralis posteromedialis* таламуса *(D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998)*, інші ядра таламуса[1032], а також у *nc. cuneiformis (D. Menetrey та співавт., 1987),* Gi, *nc. reticularis lateralis (LRt)*, *nc. raphes magnus (C. L. Armstrong, D. A. Hopkins, 1998*[1033]*)*. Термінальні варикозитати аксонів ядра виявлено також у RVLM і *nc. ambiguus* щура *(H. de Sousa Buck та співавт., 2001)*. Проекції ядра у NTS, RVLM, *nc. ambiguus,* LRt, парабрахіальний комплекс та *nc. ventralis posteromedialis* таламуса впорядковано вздовж ростракаудальної осі; найбільша кількість проєкційних нейронів зосереджена у медіальній частині ядра, напрямок їх проєктування — RVLM/*nc. ambiguus,* функція — участь у регуляції серцево-судинної системи *(C. A. Caous та співавт., 2001)*. Окрім перелічених, описані інші проєкції ядра — у півкулю *(часточки I, II, V),* парамедіанну частку *(часточки VIIIB та IX)* й *nc. fastigii* мозочка[1034] *(C. A. Caous та співавт., 2001)*.

Згідно з пізнішими даними, зони проєктування нейронів NTS і притрійчастого ядра щура, котрі отримують прямі входи від дихальних аферентів, включають RVM та інші ділянки ретикулярної формації довгастого мозку, ядро Кьолікера – Ф'юза, блакитне місце, парабрахіальний комплекс, *nc. paraventricularis* та латеральну частину гіпоталамуса, субталамічну *zona incerta*, *ncc. ventrobasales*, *nc. mediodorsalis*, *nc. submedialis* таламуса, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, а також ділянки первинної та вторинної соматосенсорної кори, поясної звивини, острівця й бічної орбітальної кори *(оглянуто A. K. Driessen та співавт., 2016)*. За версією A. E. McGovern та співавторів *(2015 b;* ***рис. 19****)*, залежні від дихальних аферентів ростральні проєкції NTS поширюються на парабрахіальний комплекс, блакитне місце, *nc. paraventricularis* та латеральну частину гіпоталамуса, мигдалеподібний комплекс, *zona incerta*, *nc. mediodorsalis* таламуса. Зони проєктування аналогічних нейронів притрійчастого ядра включають ядра системи трійчастого нерва[1035], *ncc. ventrobasales*[1036] та *nc. submedialis* таламуса.

A. K. Driessen та співавтори *(2016)*, з посиланням на ряд джерел, зазначають, що значна частина характерних для NTS зон проєктування є елементами системи вегетативної регуляції та лімбічної системи[1037], серед ділянок проєктування притрійчастого ядра наявні елементи центральних відділів ноцицептивної системи. Поширеність проєкцій обох ядер щура значно ширша, включає ряд інших ділянок, густина проєктивних волокон у яких нижча. Приміром, проєкції від нейронів обох ядер *(отримують аферентні від тканини легень або від трахеї)* знаходять у первинній та вторинній руховій зоні кори, ЦСР, у неостріатумі й блідій кулі *(A. E. McGovern та співавт., 2015 a)*. До речі, фМРТ-дослідження на тлі подразнення дихальних шляхів людини[1038] демонструє збільшення активності у ділянці первинної соматосенсорної кори, передньої та середньої ділянок кори острівця, кори поясної звивини, премоторної, моторної та орбітофронтальних ділянок кори, а також у речовині довгастого мозку, мосту й таламуса *(оглянуто S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*. За участю цих ділянок відбувається усвідомлення респірогенного подразнення, формування емоційного, когнітивного та поведінкового компонентів його впливу. Причому ступінь активності в ділянці первинної соматосенсорної кори корелює з суб'єктивно оцінюваною величиною подразнення, активність в ділянці острівця — з об'єктивною величиною змінної стимуляції *(Ibid.)*. Дані щодо прямих проєкцій NTS та притрійчастого ядра у ростральні відділи мозку, особливо у кору великих півкуль, набувають особливого звучання у контексті досліджень впливу системи бароцептивної чи респіраторної аферентації на психічну активацію й прокидання *(див. с. 211–213)*.

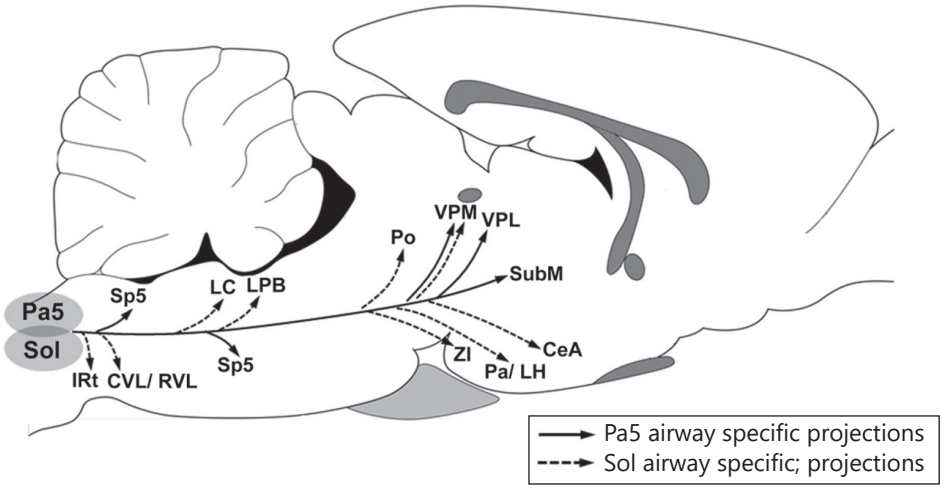


Рис. 19. Шляхи висхідного проєктування нейронів NTS *(Sol)* і притрійчастого ядра *(Pa5)* щура, котрі отримують синапси від дихальних аферентів, згідно з A. E. McGovern та співавторами *(2015 b)*. Проекції у Po, SubM, VPL, VPM — непрямі; проєкції в інші позначені ділянки — моносинаптичні. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: CeA — central amygdala; CVL/RVL — caudal and rostral ventral lateral medulla; IRt — intermediate reticular nucleus; LC — locus ceruleus; LH — lateral hypothalamus; LPB — lateral parabrachial nucleus; Pa — paraventricular hypothalamus; Po — posterior thalamic group; Sp5 — spinal trigeminal nucleus; sp5 — spinal trigeminal tract; SubM — submedius thalamus; ZI — zona incerta; VPL — ventral posterolateral thalamus; VPM — ventral posteromedial thalamus.

Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY 4.0, яка розповсюджується на усі праці з відкритим електронним доступом, опубліковані у "*The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*" після 2014 року *(https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions; https://www.jneurosci.org/content/35/18/7041.long)*.

дивні нейрони C1

загалом

Абревіатурну назву ці унікальні нейрони отримали, найімовірніше, через наявність двох ключових ферментів синтезу катехоламінів *(catecholamines)*[1039] — тирозингідроксилази і фенілетаноламін-N-метилтрансферази[1040]; оскільки остання є ферментом, котрий перетворює норадреналін в адреналін, тривалий час вважалося, що C1-нейрони — адренергічні; зараз зрозуміло, що це переконання не має твердого емпіричного підтвердження[1041].

C1-нейрони зосереджені в основному у ростральній вентролатеральній частині довгастого мозку, або RVLM[1042], особливо це характерно для бульбоспінальних проєкційних C1-нейронів, на котрі припадає близько третини усіх C1-клітин; значна кількість інших C1-нейронів міститься у проміжній частині VLM, тут же розташована популяція специфічних *«бароактивуючих»* ГАМК-ергічних нейронів, котрі отримують збуджувальні входи від нейронів NTS і чинять *«барозалежний»* гальмівний вплив на клітини C1 *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. У людини адренергічні нейрони[1043] традиційно описують у вентролатеральній ділянці довгастого мозку *(VLM)*, а також у дорзолатеральній частині NTS *(V. Arango та співавт., 1988)*.

Нейрони C1 у багатьох відношеннях непересічні й до цього часу загадкові як за властивостями, так і за спектром регульованих ними функцій. Дивовижно, але станом на даний час точний медіаторний фенотип цих клітин є предметом здогадів. Незважаючи на факт експресії ними ключових ферментів синтезу адреналіну, C1-нейрони, ймовірно, не є ані адренергічними, ані, більш загально, — катехоламінергічними, у сенсі реалізації опосередкованих синаптичним механізмом впливів катехоламінів на інші нейрони *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Почати б з того, що 90 % нейронів C1 не експресують трансмембранний переносник моноамінів[1044], що вказує на неможливість зворотного захоплення катехоламінів і поповнення внутрішньоклітинних депо цих медіаторів. Відомо, щоправда, що нейрони, з котрими синапсують C1-нейрони, а саме — нейрони *nc. dorsalis n. vagi*, блакитного місця і симпатичні преганглiонари спинного мозку — чутливі до екзогенних катехоламінів, експресують α- і/або β-адренорецептори. Однак усі вони можуть отримувати норадренергічні впливи від інших джерел, наприклад, від клітин групи A5. На думку D. Mendelowitz *(2014)*,

можна передбачати кілька варіантів медіаторного фенотипу С1-нейронів: катехоламіни синтезуються цими нейронами і вивільняються глутаматергічними синаптичними терміналями, однак чинять в основному паракринний, позасинаптичний вплив; катехоламіни продукуються С1-нейронами і вивільняються пресинаптичними терміналями лише у певних ситуаціях, пов'язаних зі зміною активності автономної нервової системи, дихальної системи чи у патологічних станах; нарешті, катехоламіни продукуються не аксональними терміналями С1-клітин, а самою і дендритами[1045].

Найбільш реалістичним вважають глутаматергічний фенотип С1-нейронів: варикозитати аксонів С1-клітин формують так звані конвенційні[1046] глутаматергічні синапси з нейронами бічних рогів спинного мозку *(тобто із симпатичними прегангліонарами),* блакитного місця, RVLM, *nc. dorsalis n. vagi.* Через ці синапси, ймовірно, реалізуються швидкі симпатичні відповіді, гострі реакції стабілізації артеріального тиску *(S. F. Morrison та співавт., 1989; P. G. Guyenet, 2006)*. С1-нейрони експресують мРНК VGLUT2[1047] і не експресують маркерні ферменти та переносники ГАМК- та гліцинергічних нейронів — GAD[1048] і GlyT2[1049] *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Глутаматергічну гіпотезу фенотипу верифіковано для проєкцій С1-нейронів у *nc. dorsalis n. vagi,* у структури дихального центру *(очевидно, у VLM)* й у норадренергічні групи А1, А2, А5 та А6, причому як морфологічно, так і оптогенетично[1050].

С1-нейрони експресують також нейропептид Y *(I. Kourtesis та співавт., 2015)*, речовину Р, енкефаліни, тиротропін-рилізинг-гормон, CART[1051], PACAP[1052]; участь цих нейромодуляторів, як і можлива роль катехоламінів у реалізації ефектів С1-клітин, залишається дискусійною *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Реакція С1-нейронів у відповідь на стимуляцію периферичних хеморецепторів потенціюється агоністами пуринорецепторів P2Y1, при цьому спостерігають збільшення артеріального тиску й активності діафрагмального та симпатичного нервів *(I. C. Wenker та співавт., 2013)*.

Відомо, що мікроін'єкції NMDA у RVLM викликають пресорну відповідь як у нормотензивних, так і у спонтанно гіпертензивних щурів *(оглянуто T. A. van Kempen та співавт., 2015)*. У щурів-самців уведення кортикотропін-рилізинг-гормона[1053] у RVLM має пресорний ефект *(Ibid.),* що пов'язано, найімовірніше, з наявністю у цій ділянці нейронів, котрі експресують рецептор CRF_1 *(CRF type 1 receptor)*, причому більшість CRF_1- і $GluN_1$-нейронів[1054] RVLM ідентифіковані як тирозингідроксилазапозитивні, тобто, серед них, найімовірніше, левову частку складають С1-нейрони[1055] *(Ibid.)*.

зв'язки

Аференти. С1-нейрони отримують моносинаптичні входи від нейронів NTS, орексинергічних нейронів *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[1056], від чотиригорбкової пластинки[1057], ЦСР, парабрахіального комплексу і мозочка[1058], від груп А5 і С3, від ретикулярної формації довгастого мозку і мосту, від *nc. spinalis n. trigemini (R. L. Stornetta та співавт., 2016)*.

Еференти. Проекції С1-нейронів охоплюють найрізноманітніші ділянки мозку: бічні роги спинного мозку[1059], VLM[1060], клітинні групи С2 і С3, А1, А2 і А5–А7 *(див. **рис. 20**)*, серотонінергічні групи *nc. raphes dorsalis, nc. raphes pallidus* і *nc. raphes obscurus*, NTS, *nc. dorsalis n. vagi, nc. n. hypoglossi*[1061], латеральну частину парабрахіального комплексу, ЦСР, гіпоталамус[1062] *(nc. paraventricularis*[1063]*, nc. dorsomedialis, медіальне передзорове поле, у тому числі орексинергічні групи), nc. paraventricularis* таламуса, гіпофіз[1064], ядро ложа кінцевої смуги *(BNST)*[1065], мозочок[1066] і кору острівця[1067]. Зони проєктування нейронів С2 включають, окрім іншого, *nc. dorsalis n. vagi*, гіпоталамус, мигдалеподібний комплекс і *nc. accumbens (оглянуто S. M. Appleyard та співавт., 2007),* кору острівця *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*. Зони проєктування нейронів С3 у цілому аналогічні описаним для нейронів С1 *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

Спектр проєкцій окремих нейронів групи С1 вужчий, аніж групи загалом, хоча рівень колатералізації їхніх аксонів достатньо високий. Наприклад, не менше 43 % бульбоспінальних барозалежних С1-нейронів активуються антидромно при електричному подразненні щонайменше однієї з віддалених від спинного мозку структур, таких як латеральна частина парабрахіального комплексу чи ЦСР *(J. R. Haselton, P. G. Guyenet, 1990)*. Не менше 10 % ідентифікованих пресимпатичних бульбоспінальних нейронів RVLM, серед яких наявні нейропептид-Y-позитивні С1-нейрони, проєктуються також і в гіпоталамус *(J. R. Haselton, P. G. Guyenet, 1990; R. L. Stornetta, P. G. Guyenet, 1999)*. Диференційні властивості С1-нейронів, котрі проєктуються в гіпоталамус чи спинний мозок, виявити поки що не вдалося *(R. L. Stornetta та співавт., 2016)*[1068].

функції

Роль С1-клітин у підтриманні артеріального тиску вивчена фрагментарно, дослідження з прицільною *(але не абсолютною стосовно популяції С1-нейронів)* абляцією цих клітин демонструють помірне їх значен-

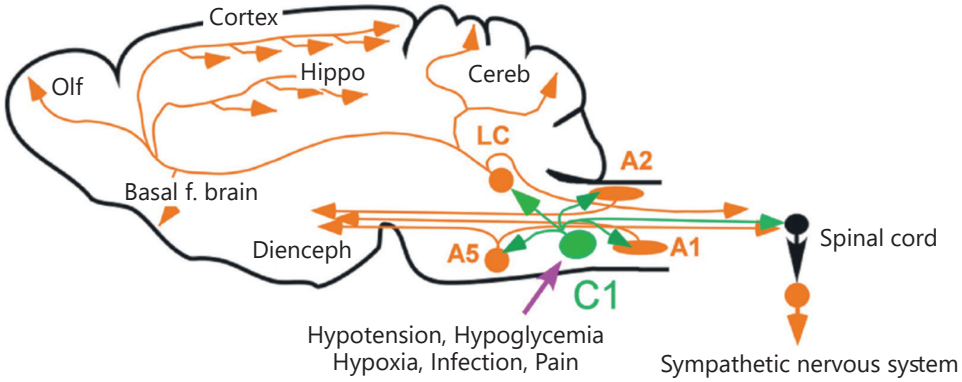


Рис. 20. Моносинаптичні активувальні проєкції нейронів С1 дорослої миші на симпатичні прегангліонарні нейрони спинного мозку *(чорне кружальце зі стрілкою, спрямованою вниз)* та всі основні норадренергічні групи головного мозку *(жовтогарячі)*, котрі охоплюють проєкціями чи не увесь мозок. B. B. Holloway та співавтори *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: basal f. brain — basal forebrain; cereb — cerebellum; dienceph — diencephalon; hippo — hippocampus; olf — olfactory bulb.

Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY-NC-SA 3.0, яка розповсюджується на усі праці з відкритим електронним доступом, опубліковані у "*The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*" у період від 2010 до 2014 року *(https://www.jneurosci.org/content/33/48/18792.long; https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions)*.

ня, ймовірно, більш виражене на тлі різких змін артеріального тиску, гіповолемії, гіпоксії й інших гострих станів, тоді як роль С1-нейронів у підтриманні артеріального тиску у стані оперантного спокою на тлі неспання залишається нез'ясованою *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Оптогенетичні дослідження свідчать, що пригнічення рострального С1-нейронів чинить слабкий вплив на артеріальний тиск за таких умов, однак суттєво зменшує артеріальний тиск на тлі загального знеболення тварини чи у стані гіпоксії *(R. L. Stornetta, P. G. Guyenet, 2018)*. Водночас, стимуляція С1-нейронів обумовлює збільшення артеріального тиску у контексті психічної активації на тлі NREM-сну *(Ibid.)*.

Як уже зазначалося, барорецепторні аференти закінчуються збуджувальними синапсами на глутаматергічних нейронах дорзолатеральної частини проміжної зони NTS, котрі, у свою чергу, здебільшого іпсилатерально активують ГАМК-ергічні нейрони IVLM; останні двобічно пригнічують С1-нейрони RVLM, а також розташовані поряд С1-нейрони IVLM[1069] *(Ibid.)*. Важливе значення для регуляції параметрів системного кровообігу за участю С1-нейронів мають їх проєкції у пришлуночкове[1070] і надзорове[1071] ядра гіпоталамуса, вплив на функцію нирок, водно-сольовий баланс, регіонарну гемоперфузію, на параметри судинного опору, функцію серця тощо *(Ibid.)*. Важливо, що у анестезованих тварин С1-нейрони демонструють високу активність[1072] за відсутності будь-яких кардіопульмональних чи низхідних надгорбкових впливів, що може бути пов'язано з електрофізіологічними особливостями самих С1-нейронів чи нез'ясованими стовбуровими впливами на них *(Ibid.)*. Така базова активність С1-клітин регулюється глією, залежить від локальної гіпоксії, гіпоглікемії, рівня IL-1, від рівня гемоперфузії, а також від рівня стероїдних гормонів у крові *(Ibid.)*.

С1-нейрони, ймовірно, впливаючи на функцію дихальних груп стовбура, модулюють дихання у стані неспання залежно від периферичної баро- чи хемоцептивної аферентації *(S. B. Abbott та співавт., 2013 a)*, наприклад, обумовлюють збільшення вентиляції легень при артеріальній гіпотензії *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

Значна кількість С1-нейронів беруть участь у відповіді на зменшення рівня O_2 і збільшення рівня CO_2/H^+ у крові й у тканині мозку *(P. G. Guyenet та співавт., 2013; T. S. Moreira та співавт., 2015)*. Сенсорами цих змін є периферичні рецепторні органи й окремі нервові закінчення *(див. вище)* та клітини мозку, здебільшого гліоцити і нейрони стовбура — зокрема, ретротрапецієподібного ядра і RVLM. Молекулярні механізми рецепції CO_2/H^+ можуть включати зміну проникності кислоточутливих каналів TASK-2[1073] нейронів ретротрапецієподібного ядра, а також CO_2-чутливого каналу конексину 26 у нейронів і астроцитів цього ж ядра *(T. S. Moreira та співавт., 2015)*. Астроцити ретротрапецієподібного ядра і RVLM, ймовірно, кальційзалежним чином продукують АТФ *(і, можливо, глутамат)* у відповідь на дію багатьох метаболічних стимулів, включаючи гіпоксію *(Ibid., з посиланням на P. K. Aley та співавт., 2006)*, молекулярні механізми такого спряження не з'ясовані; АТФ впливає на С1-клітини через пуринергічні P2X-рецептори *(Ibid.)*; гіпоксіязалежні впливи на

C1-нейрони, котрі виходять з NTS і, можливо, з ретротрапецієподібного ядра, здійснюються через пуринергічні рецептори P2X і P2Y, йонотропні і метаботропні рецептори глутамату *(Ibid.)*.

Загалом, P. G. Guyenet та співавтори *(2013)* вважають, що C1-клітини беруть участь у регуляції реакцій на гіпоксію, гіповолемію, гіпоглікемію, больову стимуляцію, на інфекційний процес тощо, із залученням еферентних симпатичної[1074] та парасимпатичної[1075] ланок, гіпоталамо-гіпофізарної осі, системи регуляції репродуктивної функції. Стимуляція C1-нейронів має певний протизапальний вплив, опосередкований через симпатичну систему іннервації селезінки *(R. L. Stornetta, P. G. Guyenet, 2018)*.

Ймовірно, завдяки глутаматергічним збуджувальним впливам на норадренергічні нейрони груп A1, A2, A5 і A6[1076] C1-клітини можуть не лише стимулювати гліальний метаболізм і гемоперфузію у широких ділянках кінцевого мозку, але й впливати на вищі психічні функції, приміром, на пильність, неспання і увагу[1077] *(P. G. Guyenet та співавт., 2013, fig. 5),* особливо на тлі загрозливих метаболічних станів — артеріальної гіпотензії, гіпоксії й гіпоглікемії *(Ibid.)*. Цей сегмент функцій C1-нейронів вивчають у зв'язку з феноменом психічної активації[1078] *(див. с. 212)* у відповідь на різноманітні, важливі для життєзбереження впливи *(A. Silvani та співавт., 2015)*. Приміром, відомо, що електрична стимуляція RVLM спричиняє прокидання *(C. Y. Chen та співавт., 2013);* однобічна стимуляція C1-нейронів та катехоламінергічних нейронів ретротрапецієподібного ядра *(частина RVLM)* під час NREM-сну спричиняє психічну активацію та інтенсивну кардіореспіраторну відповідь *(R. L. Stornetta, P. G. Guyenet, 2018)*; під час REM-сну аналогічний вплив супроводжується активацією у меншій кількості спроб та м'якшим кардіореспіраторним компонентом *(S. B. G. Abbott та співавт., 2013 a)*, у зв'язку з чим розглядають механізм так званої асфіксія-індукованої психічної активації і прокидання[1079] *(P. G. Guyenet, S.B. G. Abbott, 2013)*. Механізм реалізації таких ефектів на тлі психологічного чи соматовісцерального стресу[1080] включає C1-залежні впливи на норадренергічні нейрони блакитного місця[1081]: норадренергічний вплив на кору головного мозку, зокрема, на кору поясної звивини *(оглянуто A. Silvani та співавт., 2015)* за таких обставин підтримує стан притомності, неспання[1082] *(M. E. Carter та співавт., 2010; A. Silvani та співавт., 2015)*. У той же час, блокада α_1-рецептора системним введенням празозину нівелює лише кардіореспіраторний компонент асфіксія-індукованої психічної активації *(S. B. G. Abbott та співавт., 2013 a)*.

На думку P. G. Guyenet та співавторів *(2013)*, функція щонайменше частини C1-нейронів реалізується у тому числі й у стані оперантного спокою, за цілком фізіологічних умов[1083]. P. E. Nedoboy та співавтори *(2016)* виявили численні тирозингідроксилаза-активовані C1-нейрони RVLM, котрі на тлі артеріальної гіпотензії володіють певною, можливо катехоламінсинтезуючою, активністю[1084]. На тлі нормотензії у латеральній частині RVLM число таких нейронів складає ~70 % від усієї резидентної популяції C1, у центральній частині — ~30 %, у медіальній — 45 %. На тлі фенілефринової гіпертензії частка C1-нейронів з активованою тирозингідроксилазою у латеральній частині зменшується до ~60 %; на тлі гідралазинової гіпотензії у центральній і медіальній частинах RVLM їх частка збільшується до ~80 % і ~90 %, відповідно. Таким чином, збільшення артеріального тиску змінює просторовий розподіл активності нейронів у межах RVLM, а не пригнічує її. Отже, у момент систолічного збільшення артеріального тиску теж може відбуватись не тотальне барогенне пригнічення C1-нейронів, а внутрішньопопуляційний перерозподіл їхньої активності і, відповідно, висхідної імпульсації.

підпільні інтероцептивні зв'язкові A2

Локалізація. Як уже зазначалось, норадренергічні нейрони груп A1–A7 експресують тирозин- і дофамін-β-гідроксилазу — ферменти ланцюга синтезу норадреналіну, але не експресують фенілетаноламін-N-метилтрансферазу, котра каталізує утворення адреналіну з норадреналіну і експресується квазіадренергічними нейронами груп C1, C2 і C3. Нейрони групи A2 зосереджені у проміжній і каудальній частинах NST, на відміну від C2-нейронів, частина яких співзалягає з нейронами A2, але в основному вони локалізовані дорзальніше, у ділянці *nc. dorsalis n. vagi (L. Rinaman, 2011)*. Згадані частини NTS відповідають за отримання вісцероцептивної інформації[1085], на відміну від рострального частини — смакової *(Ibid.)*. Група A2 у товщі вісцеральної частини NST формує розріджений лінійний стовп, укомплектований тілами нейронів мультиполярної чи овоїдної форми. Частина A2-нейронів розташована також у спайковому під'ядрі NST[1086], деякі з них локалізовані у ділянці, межовій щодо *nc. dorsalis n. vagi,* і у його товщі. У щура найкаудальніше A2-нейрони знаходять у верхньому шийному відділі спинного мозку, найростральніше — на рівні каудальної частини четвертого шлуночка, де вони розташовані поряд з окремими нейронами C2.

Особливості фенотипу. Окрім високоймовірної норадренергічної активності, близько 80 % нейронів A2 щура експресують мРНК одного із гомологів везикулярного переносника глутамату[1087], що свідчить на користь їхнього глутаматергічного фенотипу. Можливо також, що нейрони A2 імунопозитивні стосовно пролактин-рилізинг-пептиду[1088]. Інші нейромодулятори, експресія котрих характерна для субпопуляцій A2-нейронів: нейропептид Y, несфатин 1[1089], динорфін, нейротензин і PACAP[1090]. A2-нейрони, на відміну від інших

нейронів NTS, не експресують галанін, соматостатин, енкефалін, інгібін β[1091], глюкагоноподібний пептид 1[1092] й 11-β-гідроксистероїд-дегідрогеназу 2. На відміну від C2, нейрони A2 не експресують CART[1093], нейротензин і холецистокінін *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*. Серед рецепторних білків нейрони A2 експресують адренергічні рецептори α_{2a}, рецептори глутамату *(у тому числі NMDA-NR1)*, ГАМК, канабіноїдів, кортикотропін-рилізинг-гормону[1094], нейропептиду Y, лептину, глюкокортикоїдів і естрогенів, однак не експресують рецептори мінералокортикоїдів *(Ibid.)*.

Аференти. Нейрони A2 *(як і нейрони C2)* отримують прямі[1095], переважно глутаматергічні входи від вісцероцептивних аферентів блукаючого і язико-глоткового нервів, а також непрямі вісцеро- і соматоцептивні впливи, опосередковані через мережі спинного мозку[1096], NTS[1097], ядра трійчастого нерва і нейрони ретикулярної формації стовбура; у цілому нейрони A2 реагують збудженням на різноманітні інтероцептивні й метаболічні стимули: від травної, дихальної та серцево-судинної систем, а також гормональні, осмотичні й сформовані запальним процесом *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*. Інші центральні джерела аферентів нейронів A2 — *area postrema*, ядра шва, PGi і припірамідна ділянка, ядро вершини[1098] мозочка, парабрахіальний комплекс, у тому числі ядро Кьолікера – Ф'юза, ЛПЯ, *nc. retrotrapezoideus*, ЦСР, ядра гіпоталамуса[1099], центральне ядро мигдалеподібного комплексу, передньобічна частина BNST, латеральний перегородковий комплекс, а також кора острівця і MPFC *(Ibid.)*.

Еференти. Виявлено проєкції нейронів A2 у задні роги і пластину X сірої речовини спинного мозку, *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. ambiguus*, у ретикулярну формацію довгастого мозку, мосту і середнього мозку, у блакитне місце і навколоблакитну ділянку, у дорзальне *(C. Peyron та співавт., 1996)* і серединне *(V. J. Massari та співавт., 1979) ядра шва (nc. raphes dorsalis et medianus)*, у парабрахіальний комплекс, у тому числі у ядро Кьолікера – Ф'юза, у VTA[1100], у *nc. retrotrapezoideus*, у ЦСР, серединні ядра таламуса[1101] і в ядра гіпоталамуса[1102], у підсклепінний орган[1103], центральне ядро мигдалеподібного комплексу, передньобічну частину BNST, нейменну речовину *(subst. innominata)* і *nc. accumbens (оглянуто L. Rinaman, 2011)*, а також у острівець[1104].

Функції. Найбільш вивченими функціями групи A2 є контекстуальна регуляція харчової поведінки і споживання їжі, формування афективних складових поведінки та емоційної пам'яті[1105], участь у пізнанні й у формуванні стресового режиму функції психічної сфери[1106], формування аддикцій[1107] *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*. Впливи на психічний процес нейронів A2, очевидно, не обмежуються переліченими, що випливає з функцій ділянок мозку, котрі отримують проєкції цієї нейронної популяції, — норадренергічних *(блакитне місце)*, серотонінергічних *(ядра шва)*, дофамінергічних *(VTA)* і орексинергічних *(латеральний гіпоталамус)*. У зв'язку із цим ймовірна роль нейронів A2 у психічній активації, регуляції рівня пильності, свідомості і циклу *«сон – неспання»*. Популяція нейронів A2, завдяки проєкціям у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса *(J. P. Herman, 2017; B. Myers та співавт., 2017)* може розкривати вікову вразливість до психологічного стресу, зокрема вищу активність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі в юності[1108], що поєднано з більшою кількістю дофамін-β-гідроксилазапозитивних нейронів A2 у ділянці NTS[1109] *(L. Pham та співавт., 2017)*.

ретикулярна формація стовбура

Ретикулярна формація стовбура гетерогенна, містить різноманітні просторово-цитоархітектонічні й медіаторні групи нейронів. Перелік ядер ретикулярної формації стовбура включає[1110]: аморфні скупчення клітин середнього мозку[1111] — VTA, клиноподібне ядро й інші групи; ядра мосту — *nc. reticularis pontis oralis et caudalis*, *nc. reticularis paramedianus*, *nc. reticularis tegmentis pontis*[1112], ППЯ, ЛПЯ й інші групи; ядра довгастого мозку — *nc. reticularis gigantocellularis (Gi)*[1113], *nc. reticularis gigantocellularis anterior (GiA), nc. reticularis gigantocellularis ventralis (GiV)*[1114], *nc. reticularis paragigantocellularis lateralis (LPGi), nc. interfascicularis n. hypoglossi, nc. reticularis parvocellularis (PCRt), nc. reticularis paragigantocellularis posterior s. dorsalis (DPGi)*, *nc. reticularis medialis*, *nc. reticularis centralis (pars dorsalis*[1115] *et pars ventralis)*, *nc. reticularis intermedius (IRt)*, *nc. reticularis lateralis*[1116] *(LRt), а також nc. reticularis dorsalis (DRt)*. Функція, топографія, склад, профіль генетичної експресії та онтогенез[1117] кожного з ядер — множинні, для багатьох з них — з'ясовуються[1118]. У подальшому матеріалі наведено інформацію лише стосовно найбільш вивчених нейронних груп ретикулярної формації стовбура.

клітинні групи довгастого мозку

nc. reticularis gigantocellularis (Gi)

Симетричне, парне ядро з аморфними межами, на поперечному зрізі ростральної частини довгастого мозку ссавців[1119] займає присерединну ділянку, відмежоване від аналогічного контрлатерального ядра

nc. raphes magnus. Містить нейрони різного розміру, визначальною є гігантоклітинна популяція. Різні види проєкційних ретикулоспінальних нейронів, ймовірно, володіють певною специфікою онтогенезу *(оглянуто M.-C. Perreault, J. C. Glover, 2013)*.

Аференти. За даними P.-H. Luppi та співавторів *(1988)*, *nc. reticularis magnocellularis*[1120] кішки отримує аференти від: латеральної частини ядра ложа кінцевої смуги[1121], *nc. commissurae anterioris*[1122], *area preoptica hypothalami*, задньої частини гіпоталамуса, *nc. amygdalae centralis*, поля Фореля *(ncc. campi)*, *ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal)*, від нейронів ретикулярної формації середнього мозку і вентролатеральної частини ЦСР, від блакитного місця[1123], *nc. reticularis pontis oralis et caudalis*, ядер шва довгастого мозку, від нейронів вентрикулярної частини ретикулярної формації довгастого мозку. Серотонінергічні аференти *nc. reticularis magnocellularis* кішки, за даними цих же авторів, надходять в основному від *nc. raphes pallidus (група B2), nc. raphes magnus (група B3), nc. raphes obscurus (група B2), nc. raphes dorsalis (група B7);* катехоламінергічні *(адрен-, норадрен- чи дофамінергічні)* проєкції надходять від дофамінергічної групи A11 задньої частини гіпоталамуса, норадренергічних груп A6 і A7 блакитного місця, від ядра Кьолікера – Ф'юза і латеральної групи ядер парабрахіального комплексу; холінергічні — від холінергічних груп Ch5 і Ch6, тобто від ППЯ, ЛПЯ, *nc. coeruleus α,* навколоблакитної ділянки *(peri-locus coeruleus α, peri-LCα)* і *nc. subcoeruleus;* метіонін-енкефалінпозитивні — від *nc. coeruleus α,* навколоблакитної ділянки *(peri-LCα), nc. subcoeruleus,* вентролатеральної частини ЦСР і *nc. raphes pallidus; речовина-P-позитивні* — від вентролатеральної частини ЦСР, *area preoptica hypothalami*, ділянки навколо *ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal);* кортиколіберинпозитивні — від середньої порції навколоблакитної ділянки *(peri-LCα),* від ділянки навколо *ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal)* і навкололійкової частини гіпоталамуса; соматостатинпозитивні — від вентролатеральної частини ЦСР; галанінпозитивні — від однойменних клітин *area preoptica* гіпоталамуса; α-MSH-позитивні[1124] — від однойменних клітин, розташованих дифузно у речовині латеральної, дорзальної і задньої ділянок гіпоталамуса; деякі холецистокінінпозитивні — ймовірно, від вентролатеральної частини ЦСР і *ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal)*. За результатами зворотного *(ретроградного)* мічення декстран-аміном *(M.-J. Rho та співавт., 1997),* у кішки Gi й *nc. reticularis magnocellularis* загалом отримують двобічні проєкції від премоторної кори *(ділянки BA 6αβ і 6αγ),* первинної рухової кори *(поле BA 4),* соматосенсорної ділянки кори[1125], меншою мірою — від *g. proreus*[1126].

Еференти. За даними K. Matsuyama та співавторів *(1988),* низхідні проєкції Gi кішки розповсюджуються двобічно, у товщі вентрального і вентролатерального канатиків, каудальніше верхніх сегментів грудного відділу спинного мозку; поодинокі аксони віддають колатералі, які закінчуються у сірій речовині білатерально, у пластинах V–X, найчастіше — у пластині VII і VIII; у товщі пластини IX терміналі розташовані в основному у медіальній частині. Кілька низхідних волокон переходять через передню і задню сіру спайку і закінчуються у пластинах VI–VIII. Низхідні проєкції Gi щура охоплюють *(за F. P. Zemlan та співавт., 1984)* латеральне вестибулярне ядро, рухове ядро лицевого нерва, *nc. n. hypoglossi*, *nc. cuneatus*, пластини VII, VIII і меншою мірою IX сірої речовини шийного відділу[1127], меншою мірою — грудного відділу. Нейрони дорзальної частини Gi щура проєктуються двобічно, у товщі вентральної частини спинного мозку; нейрони вентральної частини Gi — іпсилатерально, у товщі вентролатеральної частини. S. A. Aicher та співавтори *(1995)* виявили, що нейрони депресорної ділянки вентромедіальної ретикулярної формації довгастого мозку щура, яку автори локалізували у вентральній каудальній її частині[1128], моносинаптично проєктуються на деякі симпатичні преганглінарні нейрони бічного рогу грудного відділу спинного мозку.

Спінальні проєкції *nc. reticularis magnocellularis* щура охоплюють *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. n. hypoglossi*, *nc. commissuralis* і *nc. intercalatus* довгастого мозку, іпсилатерально — IV, V і VI пластини, білатерально — VII, VIII і X пластини сірої речовини спинного мозку[1129] *(F. P. Zemlan та співавт., 1984)*. За даними S. Watanabe та співавторів *(2003)*, проєкційні низхідні волокна нейронів *nc. reticularis magnocellularis* і прилеглої речовини довгастого мозку[1130] у шийних сегментах спинного мозку щура розташовуються двобічно, у товщі вентральних канатиків довгастого мозку[1131], вентрального і бічного канатиків шийного відділу спинного мозку *(більше — іпсилатерально);* на шийному рівні ці проєкції закінчуються у всіх пластинах сірої речовини. Поодинокі волокна проходять через кілька пластин, формують багато коротких гілок з варикозитатами і термінальними пластинками у межах одного поперечного зрізу, що свідчить про їх участь у регуляції рухової функції, чутливості та вегетативних функцій. Терміналі висхідних проєкцій *nc. reticularis magnocellularis* обмежені вентральною частиною ретикулярної формації мосту *(F. P. Zemlan та співавт., 1984)*. Загалом, згідно з даними *(F. P. Zemlan та співавт., 1984)*, Gi та *nc. reticularis magnocellularis*[1132] щура віддають наступні спінальні проєкції: у VII, VIII і, меншою мірою, у IX пластину сірої речовини *(Gi)* або іпсилатерально — у IV, V і VI пластину, білатерально — у VII, VIII і X пластини *(nc. reticularis magnocellularis)*.

За даними H. Liang і співавторів *(2015)*[1133], значна кількість нейронів Gi, GiA/GiV та LPGi миші проєктується у спинний мозок іпсилатерально; проєкції різних ядер вентромедіальної ретикулярної формації миші закін-

чуються синтопічно, в однакових ділянках переднього рогу, але у різних ділянках заднього рогу. Волокна Gi проєктуються у складі переднього та бічного канатиків іпсилатерально, меншою мірою — білатерально; їх число у бічному канатику на рівні шийного відділу спинного мозку переважає кількість інших проєкційних волокон вентромедіальної ретикулярної формації, щільність волокон у бічному канатику збільшується у нижніх відділах спинного мозку. Волокна закінчуються у передньому розі, у нижніх сегментах спинного мозку — більш дорзолатерально; кількість волокон у V і VI пластинах — мала. Розподіл терміналей у контрлатеральному передньому розі та проміжній зоні сірої речовини аналогічний іпсилатеральному. Спінальні волокна GiA і GiV проєктуються в основному у складі переднього і бічного канатиків іпсилатерально, їхня щільність у передньому канатику зменшується вздовж ростракаудальної осі, у бічному — збільшується. Волокна закінчуються переважно у медіальній частині переднього рогу та пластині X, у нижніх сегментах — дорзолатеральніше, а також у бічних рогах грудного відділу спинного мозку та парасимпатичних ядрах крижового відділу. Виявляють значну кількість волокон у пластині V і VI, а також, на відміну від Gi і DPGi, невелику кількість терміналей у поверхневих пластинах заднього рогу.

Найновіші дані *(P. Capelli та співавт., 2017)* свідчать, що у шийний відділ спинного мозку *(C_4–C_8, гомолатерально)* дорослої миші проєктуються волокна різних ядер ретикулярної формації довгастого мозку, причому у наступних співвідношеннях[1134]: LPGi — 12.5 % *(іпсилатеральне)* і 9 % *(контралатеральне),* GiA — 15 % і 9 %, GiV — 7 % і 6 %, Gi — 16 % і 10 %, ядра шва — 17 %. Цікаво, що серед нейронів LPGi, GiA і GiV *(дані щодо Gi не наведено)* виявлено просторово не сепаровані популяції глутамат- та гліцинергічних нейронів. Спінальних проєкцій GAD65-позитивних нейронів LPGi *(glutamate decarboxylase, фермент синтезу ГАМК)* не виявлено, що, на думку авторів, узгоджується з іншими даними стосовно відсутності їх впливу на індукцію локомоції *(F. Weber та співавт., 2015)*.

Висхідні проєкції Gi щура *(за F. P. Zemlan та співавт., 1984)* охоплюють *nc. motorius n. trigemini, nc. n. trochlearis, nc. n. oculomotorii, ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal),* вентральну частину ЦСР, глибокі і проміжні шари верхнього горбика *(colliculus superior), nc. parafascicularis* і *nc. centromedianus* таламуса, поля Фореля *(ncc. campi)*, дорзальні і латеральні гіпоталамічні ядра.

За даними G. Meyer та співавторів *(1986)*[1135], поодинокі клітини Gi, GiV, LPGi та ділянки, вентральної щодо LPGi і латерального ретикулярного ядра миші й щура, розташовані під вентральною поверхнею довгастого мозку[1136], прямо проєктуються у передню частину кори поясної звивини.

За даними R. P. Vertes та співавторів *(1986)*, більшість висхідних проецій Gi щура[1137] піднімаються у товщі так званого *tr. fasciculorum tegmenti (Foreli)*, розташованим вентролатеральніше *fasc. medialis longitudinalis*, і локалізуються у речовині мосто-середньомозкової ретикулярної формації, проміжного шару *colliculus superior*, ЦСР мосту і середнього мозку[1138], *nc. pretectalis anterior*, вентральній частині покриву, включаючи *area retrorubralis*, *nc. centromedianus* і *nc. parafascicularis* таламуса, полях Фореля, у *zona incerta*, *ncc. interstitialis hypothalami anteriores (у оригіналі — "rostral intralaminar nuclei")* і в *area hypothalamica lateralis*[1139]; ростральні відділи переднього мозку містять малу кількість проєкцій. Проекції GiV піднімаються переважно у товщі *tr. fasciculorum tegmenti (Foreli),* представлені у центральній частині мосто-середньомозкової ретикулярної формації, *nc. n. facialis, nc. motorius n. trigemini,* у ядрах мосту і дорзолатеральної частини покриву мосту, включаючи ядра блакитного місця, парабрахіального комплексу; більшою мірою, ніж Gi, проєкції представлені у ядрах середнього та проміжного мозку, включаючи ППЯ, клиноподібне ядро і ЦСР, а також у *colliculus superior, nc. pretectalis anterior, zona incerta, ncc. paraventriculares et intralaminares thalami.* Основна частина висхідних проєкцій GiA піднімається вентромедіально, одразу дорзальніше від пірамідного шляху, і приєднується до *tr. fasciculorum tegmenti (Foreli),* охоплює мосто-довгастомозкову ретикулярну формацію, ядра блакитного місця, ядра шва мосту, інші ядра мосту, ЛПЯ *(у оригіналі — "dorsolateral tegmental nucleus"),* ЦСР мосту й середнього мозку, *ncc. raphess mesencephali*, глибокі та проміжні шари *colliculus superior*, *nc. pretectalis anterior et medialis*, *VTA*, *zona incerta*, *nc. mediodorsalis et reticularis thalami*.

За даними K. Matsuyama та співавторів *(1988)*, висхідні проєкції лівого і правого Gi кішки[1140] піднімаються двобічно, у товщі ретикулярної формації, деякі з них досягають проміжного мозку; закінчуються у присерединних відділах ретикулярної формації стовбура, у товщі *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. intercalatus*, у ядрах нижньої оливи, у рухових ядрах III–VII-ї і XII-ї пари черепних нервів, у вестибулярних ядрах, ядрах блакитного місця, ядрах шва, у ЦСР, червоному ядрі, *ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal),* у ядрі медіального поздовжнього пучка *(nc. interstitialis, англ. — interstitial nucleus of Cajal)*. На рівні проміжного мозку проєкції закінчуються у дорзальних відділах таламуса і гіпоталамуса.

За даними T. Ohtake *(1992)*, висхідні проєкції Gi дорослого щура закінчуються у дорзальній частині NTS, *nc. ruber*, *nc. interpeduncularis*[1141], BNST, *nc. septalis lateralis*, підсклепінний орган *(organum subfornicale)*. Найчисленніші проєкції ядра відмічено у *nc. motorius n. trigemini, nc. n. facialis (pars lateralis et dorsolateralis)* і у *nc. prepositus hypoglossi*[1142]. За даними K. E. Krout та співавторів *(2002)*, Gi, ра-

зом із більшістю ретикулярних ядер довгастого мозку, мосту і середнього мозку[1143], проєктується у *ncc. intralaminares thalami*.

За узагальненими даними E. M. Martin та співавторів *(2011)*[1144], повний перелік зон проєктування Gi ссавців включає: BNST, кору поясної звивини, бічне передзорове поле *(area preoptica lateralis), nc. septalis lateralis, nc. pretectalis anterior,* поля Фореля; дорзальне, дорзомедіальне, латеральне, заднє, вентромедіальне, паравентрикулярне ядра гіпоталамуса, *area hypothalamica lateralis,* підсклепінний орган *(organum subfornicale)*, *subst. innominata*; ядра таламуса[1145]; *zona incerta*; *colliculus superior (глибокі і проміжні шари),* ретикулярну формацію середнього мозку, *nc. mesencephalicus n. trigemini, nc. interpeduncularis, nc. n. abducens, nc. n. oculomotorii, ncc. accessorii nervi oculomotorii (Edinger – Westphal), nc. n. trochlearis, nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch), nc. interstitialis (Cajal),* ЦСР, *nc. ruber, area retrorubralis, nc. tegmentalis lateralis, nc. raphes dorsalis, nc. raphes medianus, nc. tegmentalis dorsolateralis (posterolateralis), nc. reticularis pontis oralis* та інші ретикулярні ядра мосту, ППЯ, *area parabrachialis, nc. raphes magnus, nc. raphes pontis, nc. principalis n. trigemini, locus coeruleus* і *nc. subcoeruleus, nc. vestibularis superior, nc. vestibularis inferior, nc. vestibularis lateralis, nc. vestibularis medialis (spinalis)*, *nc. intercalatus*, *nc. reticularis intermedius*, *nc. n. facialis*, *nc. motorius n. trigemini*, *nc. n. hypoglossi*, *nc. prepositus n. hypoglossi*, нижню оливу, *nc. reticularis magnocellularis*, LPGi, *nc. reticularis paramedianus*[1146], *nc. reticularis parvocellularis*, контрлатеральну ретикулярну формацію довгастого мозку, *nc. ambiguus*, NTS, *nc. raphes magnus*, *nc. raphes obscurus*, *nc. raphes pallidus*, *nc. spinalis n. trigemini*. За цими ж даними, у дорослих мишей нейрони ретикулярної формації, що віддають довгі висхідні проєкції, розташовуються більш рострально, низхідні — більш каудально. Розташування тіл нейронів двох типів проєктування виявляється кластерним: виділяють двоскладові кластери за участю нейронів, що віддають висхідні проєкції, низхідні проєкції *(найпоширеніший варіант кластерів)* або висхідні і низхідні проєкції. Кількість нейронів, що володіли біфуркативними аксонами[1147], у GiA складала близько 4 % від усіх ретроградно забарвлених нейронів, у товщі розташованого медіальніше *nc. raphes magnus* — близько 2 %, у товщі Gi — близько 4 %. Аналогічний показник, за даними попередніх досліджень, виконаних на ссавцях *(Ibid., з посиланням на ряд першоджерел)*, коливається у межах 2–6 %.

Стосовно медіаторного фенотипу, за даними E. M. Martin та співавторів *(2011),* у новонароджених мишенят великі нейрони Gi, що віддають висхідні проєкції, є ГАМК-, глутамат- або ГАМК/глутаматергічними; 60 % нейронів такого розміру, які відсилають низхідні проєкції, — глутаматергічні. Значна кількість таких нейронів експресує мРНК рецепторів орексину та опіоїдів. Невелика кількість нейронів Gi експресує ген конексину-36 — елемента щілинних контактів, що є опосередкованим свідченням на користь існування мережі нейронів ретикулярної формації стовбура, з'єднаних швидкими електричними синапсами.

Функції. ***Психічна активація.*** Відомо, що деякі нейрони Gi є мультимодальними, тобто демонструють збудження у відповідь на прикладання тактильних, нюхових, слухових, зорових і вестибулярних подразників; ці нейрони здатні до функціональної пластичності, їх збудження корелює у часі з ЕЕГ- та ЕНМГ-ознаками збільшення кіркової і м'язової активності *(E. M. Martin та співавт., 2010)* та з ініціацією поведінкової відповіді *(D. W. Pfaff та співавт., 2012)*[1148]. Участь ретикулоспінальної системи у реалізації рухової активності, нейронів ретикулярної формації довгастого мозку у реалізації реакції статевого збудження і його поведінкових еквівалентів[1149], а також у реалізації реакції страху й захисної поведінки[1150], участь нейронів вентромедіальної частини ретикулярної формації у модуляції спінальних сенсорних, рухових і вегетативних шляхів, реакції сечовиведення *(P. Mason, 2005)*, їх участь у реалізації кіркових корелятів психічної активації[1151] — усе це опосередковано свідчить, що нейрони Gi, які володіють біфуркованими аксонами з довгим висхідним і низхідним стовбурами, можуть бути ключовим мережевим інструментом механізму загальної психічної активації *(«general arousal»; D. W. Pfaff та співавт., 2012)*. У якості аргументу, що підтверджує це припущення, D. W. Pfaff та співавтори *(2012)* наголошують на фактові експресії рецепторів орексину нейронами медіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку *(E. M. Martin та співавт., 2011)*, а також гістамінового рецептора H1 й опіоїдних рецепторів *(Ibid.*[1152]*)*. Нейрони Gi, про які згадують D. W. Pfaff та співавтори *(2012)* у контексті реалізації загальної психічної активації, відповідають, на їхню думку, маутнерівським клітинам *(англ. — Mauthner cells*[1153]*)* заднього мозку риб та амфібій.

Великі нейрони Gi дорослої миші, на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012),* а також I. Tabansky та співавторів *(2018)*, інтегрують інформацію від різних відділів ЦНС[1154] і відсилають збуджувальні проєкції у центральні таламічні ядра, чим впливають на кіркову активність *(H. B. Wu та співавт., 2007; I. Tabansky та співавт., 2014)*. З використанням багатьох дослідницьких засобів[1155] I. Tabansky та співавтори *(2018)* виявили, що такі проєкційні нейрони активно експресують eNOS, синтезують NO[1156], перебувають у тісному зв'язку з оточуючими судинами і, ймовірно, чинять NO-залежний вплив на локальну перфузію крові. На тлі зміни оточення тварини[1157] спостерігали психічну активацію і збільшення продукції NO цими нейронами, що значно порушувалося у випадку пригнічення синтезу NO. Виходячи із даних авторів, NO може продукуватися й у

зонах проєктування нейронів Gi, обумовлюючи вплив на перфузію крові у цих ділянках мозку. Крім того, варто враховувати вплив NO на резидентні гліальні та нейрональні клітини.

Регуляція рівня свідомості. Стимуляція нейронів передньої частини Gi призводить до відновлення коркової активності на тлі ізофлюранової чи гіпоглікемічної коми, найімовірніше шляхом збудження холінергічних, норадренергічних та глутаматергічних висхідних шляхів психічної активації *(S. Gao та співавт., 2019)*.

Вищі психічні функції і поведінкова активність. Участь Gi[1158] у модуляції впливу терміналей перфорантного шляху гіпокампа[1159] на активність нейронів гранулярного шару зубчастої[1160] *(J. Winson, 1981)* свідчить про роль цього ядра у реалізації функції просторової й епізодичної пам'яті. Інтригуючим є припущення D. W. Pfaff та співавторів *(2012)* щодо можливої участі нейронів ядра у реалізації процедури вибору дії *(action selection[1161])* — одного з найскладніших проявів психічної діяльності. Зокрема, на думку M. D. Humphries та співавторів *(2007),* медіальна ретикулярна формація стовбура має кластерну організацію у сенсі відповідності певним компонентам поведінкової активності; у взаємодії з базальними гангліями відбувається *(вибір конфігурації і)* формування обраного виду поведінки. Іншим аспектом інтегративної функції Gi є, на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012[1162])*, участь у реалізації контекстуального підлаштування найрізноманітніших функцій організму[1163]. X. Liu та співавтори *(2016)*, дослідивши основні електрофізіологічні властивості нейронів Gi на прижиттєвих зрізах довгастого мозку миші у різні терміни постнатального періоду[1164], встановили, що дозрівання нейронів ядра узгоджено з розгортанням типової спонтанної поведінкової активності[1165]; більш того, частота збуджувальних постсинаптичних струмів, частка нейронів зі спонтанною активністю, а також величина швидкоактивованих калієвих струмів *(у тому числі I_A)* свідчать про збільшену збудливість нейронів Gi у зазначений період і, на думку авторів, про суттєвішу готовність мережі ядра до реалізації поведінкових відповідей на стимули.

Регуляція рухової активності. За даними, які цитують D. W. Pfaff та співавтори *(2012),* деякі нейрони Gi беруть участь у реалізації складних співдружніх реакцій м'язів обличчя, голови і шиї під час фіксації погляду й сакадичних рухів у контексті різноманітних видів пошукової й іншої поведінки *(S. Quessy, E. G. Freedman, 2004; E. G. Freedman, S. Quessy, 2004)*.

nc. reticularis paragigantocellularis lateralis (LPGi)

У миші[1166] й інших ссавців виокремлюють дорзальну і латеральну частки *nc. reticularis paragigantocellularis*, котрі на поперечних зрізах довгастого мозку відкремлені одна від одної масою ядра Gi і контактують, відповідно, з його дорзальним і вентролатеральним торцями. Дорзальна частка дорзальніше контактує з *nc. prepositus hypoglossi (Ibid.)*.

Узагальнюючи наявну інформацію, можна стверджувати, що вентролатеральну ділянку *nc. reticularis paragigantocellularis (LPGi)*[1167] — розглядають як окреме парне ядро, розташоване вентрально, латеральніше і, найімовірніше, каудальніше від Gi; на поперечних зрізах дорзомедіально контактує з Gi, медіально — з GiV, дуже близько підходить до вентролатеральної поверхні довгастого мозку і хоча б частково перекриває зону RVLM[1168].

У літературі наявна тенденція до ототожнення терміна «*nc. paragigantocellularis*» *(PGi)*[1169] саме з LPGi. Приміром, відоме із сучасних робіт ядро PGi, у піонерських *(J. A. Andrezik та співавт., 1981[1170])* і пізніших *(A. Ishikawa та співавт., 2001)* роботах позначають як *nc. paragigantocellularis lateralis*[1171].

З огляду на розташування LPGi виникає питання щодо перекриття цього ядра й інших важливих нейронних груп RVLM. Як структурний елемент RVLM, нейронну групу «*PGi*» розглядають G. Aston-Jones і співавтори *(1991[1172])* і, вслід за ними, деякі сучасні автори *(A. Kaeidi та співавт., 2015)*. Із опису розподілу нейронів PGi, котрі проєктуються у блакитне місце, випливає, що розглядуване скупчення клітин рострально впирається у ядро лицевого нерва, у зв'язку з чим автори позначають його як *«rostral juxtafacial PGi» (G. Aston-Jones й співавт., 1991).* P. G. Guyenet, B. S. Young *(1987),* описуючи умовно адренергічні *(ті, що походять від C1-нейронів)* проєкції ретрофаціальної ділянки у блакитне місце, посилаючись на номенклатуру J. A. Andrezik та співавторів *(1977, 1981)*[1173], позначають зону їх розташування як «*retrofacial portion of nucleus paragigantocellularis lateralis*», тобто як частину LPGi. Аналогічно, P. G. Guyenet та B. S. Young *(1987),* описуючи адренергічні *(від C1-нейронів)* проєкції у блакитне місце, позначають ділянку їх розташування як *«retrofacial portion of nucleus paragigantocellularis lateralis»,* тобто як частину LPGi. N. Zec та H. C. Kinney *(2001)* тяжіють до повного включення RVLM до складу LPGi[1174], визнаючи неоднозначність вжитку цього анатомічного терміна[1175]. E. E. Benarroch *(2014)*, описуючи серотонінергічні групи довгастого мозку, розглядає LPGi як ядро, що оточує групу C1/A1, котрі розташовані, на думку автора, у *«проміжній ретикулярній зоні»*[1176]. C. Sirieix та співавтори *(2012)* теж відносять LPGi до RVLM E. Szabadi *(2013)* в оглядовій праці без посилання на першоджерела також відносить нейрони PGi до RVLM на рівні з адренергічними C1-нейронами. У іншому місці той са-

мий автор, цитуючи дані C. Sirieix та співавторів *(2013)* щодо ролі ГАМК-ергічних проєкцій LPGi у формуванні REM-сну, відносить джерело цих проєкцій[1177] саме до RVLM[1178]. До питання просторового співвіднесення згадуваних тут структур ми повертатимемося ще у виносках 1376 та 1378.

Словом, враховуючи дані про структуру VLM і RVLM *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*, можна припускати, що окремі медіаторні фенотипи, первинно віднесені рядом авторів до PGi, були у подальшому ідентифіковані як адренергічні клітини C1[1179], бароактивовані ГАМК-ергічні нейрони, котрі отримують проєкції від NTS, а також як нейрони парафаціальної/ретротрапецієподібної групи *(див. с. 162, 211–213),* можливо, груп Бьотцінгерівського і пре-Бьотцінгерівського ядер та інших дихальних ядер довгастого мозку *(с. 113–115),* Беручи до уваги дані стосовно участі нейронів аналогічно позначуваній структурі у регуляції ерекції і, можливо, інших аспектів статевої поведінки[1180], а також REM-сну[1181], стає очевидною необхідність уточнення понять LPGi та PGi, хоча перекриття ділянок мозку, позначуваних цими термінами, на наш погляд, очевидне.

Серед нейронів PGi описано ацетилхолінергічні[1182], адренергічні, серотонінергічні, глутаматергічні, ГАМК-ергічні, а також такі, що експресують енкефалін, речовину P, нейротензин, VIP, соматостатин, кортиколіберин *(оглянуто G. Aston-Jones та співавт., 1991)*. E. Szabadi *(2013*[1183]*)* констатує наявність серед PGi гальмівних ГАМК-ергічних нейронів.

Аференти PGi: *nc. ambiguus*, ЦСР і його частина *nc. supraoculomotorius*, ядро Кьолікера – Ф'юза і латеральна частина парабрахіального комплексу, латеральна частина і паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, ретикулярна формація каудальної частини довгастого мозку, розташована дорзальніше *nc. reticularis lateralis*, NTS, *nc. raphes pallidus (A. J. Beitz та співавт., 1983; G. Aston-Jones та співавт., 1991)*. Ростральна частина PGi[1184] дорослого щура, ймовірно, отримує проєкції від *nc. reticularis centralis pars dorsalis*, а також від *ncc. cuneatus et gracilis*, NTS, *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. raphes obscurus*, *nc. raphes magnus*, *nc. raphes pallidus*, від контрлатерального PGi, Gi, від медіального присінкового ядра *(nc. vestibularis medialis)*, навколооливарної зони[1185], латеральної частини парабрахіального комплексу і ядра Кьолікера – Ф'юза, дорзальної[1186] і латеральної частин ЦСР, від нижнього горбика *(colliculus inferior),* латерального поля покриву *(E. J. Van Bockstaele та співавт., 1993). Каудальна (ретрофаціальна)* частина PGi отримує найінтенсивніші проєкції від NTS, менш інтенсивні — ймовірно, від *nc. reticularis centralis pars dorsalis*[1187], контрлатерального PGi, латеральної частини парабрахіального комплексу і від ядра Кьолікера – Ф'юза, від латеральної і вентромедіальної частин ЦСР, ще менш інтенсивні — від *area postrema* і зони A5, найменш інтенсивні — від блакитного місця, *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. raphes obscurus*, *nc. raphes magnus*, *nc. raphes pallidus*, від блакитного місця, Gi, медіального присінкового ядра, латерального поля покриву[1188], від дорзальної частини ЦСР *(E. J. Van Bockstaele та співавт., 1993)*. За узагальненими даними G. Aston-Jones та співавторів *(1991)*, ретрофаціальна частина PGi отримує найбільш значущі аференти від паравентрикулярного ядра і латеральної частини гіпоталамуса, ЦСР, навколооливарної ділянки[1189], латеральної частини парабрахіального комплексу, ядра Кьолікера – Ф'юза, NTS, каудальної частини ретикулярної формації довгастого мозку, розташованої дорзально від *nc. reticularis lateralis* і від *nc. raphes pallidus*.

За версією J. J. Normandin та A. Z. Murphy *(2008),* PGi дорослого щура незалежно від статі отримує проєкції від глибокого шару сірої речовини верхнього горбка *(colliculus superior),* поверхневого шару нижнього горбка *(colliculus inferior)*, міжгорбкового ядра[1190], BNST, паравентрикулярного ядра і задньої частини гіпоталамуса, *nc. precommissuralis*[1191], глибокого середньомозкового ядра[1192], від ЦСР, *nc. reticularis lateralis*, а також від системи трійчастого нерва[1193]. Аференти від каудальної частини медіальної преоптичної ділянки[1194], центрального ядра мигдалеподібного комплексу — більш виражені у самців; аференти від *nc. parafascicularis thalami*, нижнього горбка *(colliculus inferior),* ростральної частини верхнього горбка *(colliculus superior)*, *ncc. paraventricularis et perifornicalis hypothalami*, ЦСР, *nc. spinalis n. trigemini pars interpolaris* — більш виражені у самок. У обох статей аференти, що активуються у відповідь на статеву стимуляцію[1195], найбільш інтенсивні від нейронів *nc. paraventricularis hypothalami*[1196], найменш інтенсивні — від нейронів ЦСР, у самців — найінтенсивніші від медіальної преоптичної ділянки.

Еференти PGi щура *(P. G. Guyenet, B. S. Young, 1987)*: NTS, блакитне місце[1197], бічні роги, пластина X та *nc. intercalatus* на рівні грудного відділу спинного мозку й L_1 — найбільше число проєкцій; дорзолатеральне ядро парабрахіального комплексу, ядро Кьолікера – Ф'юза, *nc. interpositus hypoglossi*, *nc. nervi hypoglossi* й каудальна частина вентролатеральної ділянки довгастого мозку *(CVLM)* — проміжна кількість проєкцій; найменше проєкцій виявлено у речовину шийного відділу спинного мозку *(C_3)* та у *nc. raphes pailidus*.

Ранні дослідження аферентації блакитного місця ідентифікували у якості найбільш значущих джерел PGi та навколопучкову ділянку *(«perifascicular area») nc. prepositus hypoglossi*[1198] *(G. Aston-Jones і співавт., 1991 з посиланням на G. Aston-Jones і співавт., 1986 a);* найістотнішими для регуляції активності нейронів блакитного місця вважали глутаматергічні проєкції PGi і ГАМК-ергічні проєкції *nc. prepositus hypoglossi. При цьому* G. Aston-Jones та співавтори *(1991)* констатували гетерогенність популяції нейронів PGi, котрі проєктуються у блакитне місце.

Проекції LPGi миші у спинний мозок *(оглянуто H. Liang і співавт., 2015)* інтенсивні, здійснюються через бічний та передній канатики, закінчуються у пластинах VII[1199], VIII і X сірої речовини. За даними H. Liang і співавторів *(2015)* значна кількість нейронів LPGi миші проєктується у спинний мозок іпсилатерально, в основному у складі бічного канатика, закінчуються у пластинах VI–X сірої речовини, деякі — у бічних рогах грудного відділу спинного мозку та у парасимпатичних ядрах крижового відділу, а також на мотонейронах діафрагмального м'яза[1200] та мотонейронах нижніх грудних сегментів[1201].

Найновіші дані *(P. Capelli та співавт., 2017)* свідчать, що у шийний відділ спинного мозку *(C_4–C_8, гомолатерально)* дорослої миші проєктуються[1202] 12.5 % нейронів іпсилатерального і 9 % контралатерального LPGi; серед нейронів LPGi наявні просторово не розмежовані популяції глутамат- та гліцинергічних нейронів. Спінальних проєкцій GAD65-позитивних[1203] нейронів LPGi не виявлено, що, на думку авторів, узгоджується з іншими даними стосовно відсутності впливу ГАМК-ергічної популяції ядра на індукцію локомоції *(F. Weber та співавт., 2015)*.

У плода людини на 19–22-му тижні гестації *(N. Zec, H. C. Kinney, 2001)* виявляють зв'язки[1204] LPGi з *nc. arcuatus* довгастого мозку, *nc. raphes obscurus*, *nc. raphes pallidus*, воротами *(hilum)* і плащем *(amiculum)* нижнього оливного ядра, LPGi, Gi, можливо, з *nc. reticularis intermedius*[1205], присінковими й завитковими ядрами, клітинами і волокнами стінки 4-го шлуночка *(ймовірно, таніцитами)*, з парабрахіальним ядерним комплексом, ділянкою *lemniscus medialis* і *lemniscus lateralis*, нижньою ніжкою і білою речовиною мозочка, центральним шляхом покриву[1206], з так званою капсулою червоного ядра.

Функції. *Участь у регуляції локомоції.* За даними P. Capelli та співавторів *(2017)*, на тлі самовільного початку локомоції тварини у біговому колесі стимуляція глутаматергічних нейронів LPGi підтримує *(протягом періоду стимуляції)* і посилює її. Натомість аналогічна активація vGAT- або GlyT2-позитивних[1207] нейронів LPGi, але не GAD_{65}-позитивних[1208], призводить до зупинки локомоції тварини в умовах тесту відкритого поля чи у біговому колесі, причому час зупинки локомоції після прикладання оптичного стимулу демонструє зворотну кореляцію з його силою, а після зупинки тварина утримує звичний позиційний тонус м'язів. Бігова локомоція супроводжується найінтенсивнішим[1209] збільшенням експресії білка ранньої відповіді Fos у нейронах вентральної частини LPGi. Абляція глутаматергічних нейронів LPGi унеможливлює швидку бігову локомоцію, не впливаючи на повільну. Аксони гліцинергічних та глутаматергічних нейронів LPGi проєктуються вздовж усього спинного мозку, переважно іпсилатерально, однак закінчуються в обох частинах сірої речовини спинного мозку майже в однаковій кількості; терміналі глутаматергічної популяції локалізовані у вентральній половині сірої речовини, здебільшого — у центральних ділянках, гліцинергічної — у найдорзальніших, найвентральніших і у центральних ділянках *(P. Capelli та співавт., 2017)*.

Обробка соматосенсорних і вісцерогенних впливів, участь у механізмах психічної активації *(G. E. Hermann та співавт., 2003; H. Liangma співавт., 2015)*. Нейрони LPGi, як і інших частин RVLM, беруть участь у реалізації поведінкових компонентів психічної активації, у больовому сприйнятті, обробці вісцерогенної та барогенної інформації, у симпатичній та парасимпатичній регуляції, зокрема, функції серцево-судинної системи[1210] тощо *(оглянуто H. Liang та співавт., 2015)*. Вентральна частина нейронів LPGi прямо *(A. Zagon та співавт., 1994)* проєктується у MPFC, у так зване *«вісцеромоторне поле кори» (оглянуто A. Ishikawa та співавт., 2001)*. За даними *J. J. Normandin і A. Z. Murphy (2008)*, нейрони структури, позначуваної як PGi, чинять тонічний пригнічувальний вплив на генітальні рефлекси. Знову ж таки, структура, позначувана як PGi, відома участю в обробці пропріоцептивної, іншої сенсорної, а також кардіореспіраторної та больової інформації; шляхи, що відповідають за психічну активацію й функцію пильності[1211], реалізуються, ймовірно, через її проєкції у блакитне місце *(E. J. Van Bockstaele, G. Aston-Jones, 1995)*[1212].

Усе, написане щойно, набуває ваги ще й іншої точки зору. Оскільки більшість наявних джерел дозволяють співвідносити PGi з LPGi *(див. G. Aston-Jones та співавт., 1991)*[1213], не виключено *(як ми уже зазначали вище)*, що ділянка PGi/LPGi містить нейрони C1[1214]. Основним напрямком проєктування нейронів ділянки є блакитне місце *(A. Kaeidi та співавт., 2015)*, причому джерелом таких проєкцій є не лише нейрони C1. Ранні праці стосовно аферентів блакитного місця ідентифікували у якості найбільш значущих саме нейрони PGi й навколопучкової ділянки[1215] *nc. prepositus hypoglossi*[1216], зокрема, глутаматергічні проєкції PGi і ГАМК-ергічні проєкції *nc. prepositus hypoglossi*. G. Aston-Jones та співавтори *(1991)* констатують неоднорідність популяції нейронів PGi, котрі проєктуються у блакитне місце[1217]. Враховуючи сучасні дані про клітинний спектр VLM *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*, можна припускати, що окремі нейрони PGi є барозалежними ГАМК-ергічними нейронами, котрі отримують входи від NTS, а також нейронами C1[1218] парафаціальної/ретротрапеціїподібної групи, можливо Бьотцінгерівського і пре-Бьотцінгерівського комплексу. Про це свідчать дані щодо ролі PGi у регуляції серцево-судинної і дихальної систем *(оглянуто J. A. Andrezik та співавт., 1971)*. У цьому контексті B. Astier та співавтори *(1990)* показали, що *«адренергічні»* проєкції *(найбільш імовірно, C1-нейронів)* у блакитне місце щура походять від PGi, однак є й інші медіаторні проєкційні фенотипи PGi у блакитне місце.

Нарешті, *E. Szabadi (2013)* констатує гальмівну ГАМК-ергічну природу нейронів PGi. Серед функцій PGi на даний час виокремлюють регуляцію ерекції і, можливо, інших аспектів статевої поведінки[1219], а також регуляцію REM-сну[1220].

Регуляція окорухової активності. Серед ділянок, з котрими LPGi володіє обопільними зв'язками, є *nc. prepositus hypoglossi (P. G. Guyenet, B. S. Young, 1987; E. J. Van Bockstaele та співавт., 1993)* — парне стовбурове ядро[1221], що відіграє ключову роль в інтеграції активності окорухових м'язів під час горизонтальних рухів очних яблук і горизонтального наведення погляду; діє у тісній взаємодії з вестибулярними та мозочковими групами окорухової інтеграції[1222], забезпечує пов'язаний з вестибулярною системою вхід на мережу клітин напрямку голови[1223]. Цікаво, що блакитне місце отримує ГАМК-ергічні входи від *nc. prepositus hypoglossi (S. Kaur та співавт., 2001, з посиланням на G. Aston-Jones та співавт., 1991)*; двобічна стимуляція *nc. prepositus hypoglossi* супроводжується суттєвим збільшенням тривалості й частоти виникнення REM-сну, тоді як двобічне введення у блакитне місце блокатора ГАМК-ергічних хлорних каналів пікротоксину[1224] унеможливлює цей ефект *(S. Kaur та співавт., 2001)*.

nc. paragigantocellularis dorsalis (DPGi)

У людини розташоване строго дорзальніше Gi, у вентральному напрямку продовжується у Gi. Межі залягання вздовж передньо-задньої осі *(за G. Paxinos та співавт., 2012)*: від рівня рострального частини *nc. n. hypoglossi* й *nc. olivaris principalis*[1225] до рівня каудальної частини *nc. n. abducentis*[1226], де продовжується у *nc. reticularis pontis caudalis*[1227].

Зв'язки. За даними T. Ohtake *(1992)*, висхідні проєкції DPGi дорослого щура закінчуються у дорзальній частині NTS, *nc. ruber*, *nc. interpeduncularis*[1228], BNST, *nc. septalis lateralis*, у товщі підсклепінного органа *(organum subfornicale)*. Найчисленніші проєкції відмічено у *nc. motorius n. trigemini*, *nc. n. facialis (pars lateralis et dorsolateralis)*, *nc. prepositus hypoglossi*[1229]. За даними K. E. Krout та співавторів *(2002)*, *ncc. intralaminares thalami* отримують проєкції, окрім іншого, від DPGi. Непрямі функціональні дані *(O. Clement та співавт., 2014)* свідчать про можливі зв'язки ядра з адренергічними й норадренергічними[1230], серотонінергічними[1231], холінергічними[1232], гістамінергічними[1233] і орексинергічними[1234] групами нейронів. Невелика кількість нейронів DPGi відсилає двобічні спінальні проєкції, котрі проходять у передньому, меншою мірою — у бічному канатику, закінчуються у медіальній частині переднього рогу, у кішки — переважно на шийному та верхньогрудному рівні *(H. Liang і співавт., 2015)*.

Функції. Бере участь у регуляції REM-сну *(оглянуто O. Clement та співавторами, 2014)*[1235]. Електрична стимуляція ділянки *nc. prepositus hypoglossi*[1236] щура у вільних поведінкових умовах дворазово збільшує кількісні показники тривалості REM-сну *(S. Kaur та співавт., 2001)*, ефект зникає на тлі введення у блакитне місце пікротоксину[1237]. Більшість REM-активних впливів на блакитне місце на тлі REM-гіперсомнії у щура надходять від DPGi *(L. Verret та співавт., 2006)*. Інші напрямки проєктування DPGi у ділянки, відповідальні за індукцію неспання, включають серотонінергічні популяції *nc. raphes dorsalis*, холінергічну популяцію ЛПЯ, меншою мірою орексинергічні нейрони гіпоталамуса[1238]. За даними O. Clement та співавторів *(2014)*, введення мусцимолу[1239] у DPGi задля інактивації нейронів ядра супроводжується натомість суттєвим збільшенням кількості активних, c-Fos-позитивних нейронів у Gi[1240], суттєвим пригніченням NREM-сну *(протягом 3-х год після введення)* і REM-сну *(протягом 5-ти год після введення),* зменшенням загальної тривалості NREM-сну *(протягом 2–4-ї години після введення),* кількості його епізодів і змінами їх тривалості *(протягом 2–8-год після введення),* а також зменшеням загальної тривалості REM-сну, кількості його епізодів та середньої їх тривалості. Після введення мусцимолу спостерігали суттєве збільшення кількості активних, c-FOS-позитивних адренергічних, норадренергічних, серотонінергічних, холінергічних, гістамінергічних і орексинергічних груп. Отже, на думку O. Clement та співавторів *(2014),* нейрони DPGi у контексті реалізації REM-сну чинять суттєвий гальмівний вплив на ядра, що відповідають за індукцію неспання *(й, можливо, NREM-сну)*. Введення агоністу α_2 адренорецепторів клонідину у DPGi суттєво зменшує загальну тривалість REM-сну станом на 2-гу годину експерименту, а також зменшує середню тривалість епізодів REM-сну станом на 2-гу і 6-ту годину. Отже, адренергічні/норадренергічні впливи на DPGi під час неспання пригнічують активність нейронів цього ядра й цим самим зменшують гальмівний вплив на ключові ділянки мозку, відповідальні за промоцію неспання.

nc. reticularis parvocellularis (PCRt)

Парне аморфне ядро, розташоване у ростральній половині латеральної ретикулярної формації довгастого мозку від рівня верхньої частини *nc. n. facialis* до каудального полюса ротового під'ядра *nc. spinalis n. trigemini*[1241]; на поперечному зрізі — розташоване одразу латеральніше проміжного ретикулярного ядра

(nc. reticularis intermedius), латеральніше контактує *(вздовж дорзовентральної осі)* з медіальною частиною NTS й складовими *nc. spinalis n. trigemini*, дорзально — з присінковими ядрами[1242] і ростральною частиною NTS, вентрально — з *nc. ambiguus*. Каудально продовжується у *nc. reticularis dorsalis*, рострально — межує[1243] з *nc. reticularis pontis caudalis (миша, людина)*[1244]. Містить нейрони малого і середнього розміру *(оглянуто P. Fort та співавт., 1994),* холінергічного, ГАМК/гліцинергічного і глутаматергічного фенотипу *(C. Anaclet та співавт., 2010, першоджерело не вказане),* а також NOS-позитивні нейрони *(J. B. Travers та співавт., 2005)*.

Аференти *(за P. Fort та співавт., 1994)* надходять від центрального ядра мигдалеподібного комплексу й латеральної частини BNST[1245], від нейронних груп гіпоталамуса — заднього поля й *nc. tuberomammillaris*, *nc. paraventricularis*, від іпсилатеральної дорзомедіальної і вентролатеральної частини ЦСР[1246], ядра Едінгера – Вестфаля *(Edinger – Westphal)*[1247], від ретикулярної формації середнього мозку *(двобічно)* і прилеглого *nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch)*, контрлатерального верхнього горбка[1248], чорної речовини і ретрорубрального поля[1249], від *nc. mesencephalicus n. trigemeni*[1250], ядра Кьолікера – Ф'юза[1251], від блакитного місця і *nc. locus subcoeruleus*, від ЛПЯ, ППЯ і клиноподібного ядра[1252]; норадренергічні аференти ядра походять з дорзолатеральної ділянки покриву мосту. Інші аференти ядра *(Ibid.)*: основна та великоклітинна частини *nc. spinalis n. trigemini*, каудальна і вентральна частини *nc. reticularis pontis caudalis*, ростральна частина *nc. raphes magnus*, *nc. raphes obscurus* й *nc. raphes dorsalis*[1253]; LPGi, Gi, *nc. reticularis paramedianus*[1254]; латеральні відділи ретикулярної формації довгастого мозку, включаючи контрлатеральне PCRt, *nc. reticularis dorsalis (DRt)* одразу вентральніше NTS[1255]; медіальна і вентролатеральна частина NTS[1256]; *nc. retrotrapezoideus*[1257]. PCRt дорослого щура отримує також аференти від ядер мозочка[1258] *(J. A. Rubertone та співавт., 1990*[1259]*)*, первинної рухової, первинної і вторинної соматосенсорної кори, гранулярної й агранулярної кори острівця[1260] *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1992*[1261]*)*. За цими ж даними, від BNST, *subst. innominata*, центрального ядра мигдалеподібного комплексу, від поля H2 Фореля, *area hypothalamica lateralis* і від *subst. nigra pars reticulata* PCRt отримує іпсилатеральні проєкції; від парабрахіального ядерного комплексу, *nc. supratrigeminalis*, дорзомедіальної частини *nc. principalis n. trigemini*, *nc. subcoeruleus*, великоклітинної частини ретикулярної формації мосту[1262], *nc. reticularis intermedius*, *nc. vestibularis medialis*, *nc. vestibularis inferior*[1263], DPGi, GiA, GiV, *nc. reticularis centralis*[1264], RVLM[1265], CVLM[1266] і від шийних сегментів спинного мозку PCRt отримує в основному двобічні проєкції.

Еферентн. За даними R. P. Vertes та співавторів *(1986),* висхідні проєкції PCRt піднімаються у товщі латеральної частини покриву довгастого мозку, охоплюють бічні відділи ретикулярної формації довгастого мозку і каудальної частини мосту, *nc. n. facialis, nc. motorius n. trigemini, nc. n. hypoglossi,* парабрахіальний комплекс; проєкції у медіальну частину понтомедулярної ретикулярної формації нечисленні, лише поодинокі з них підіймаються вище середини мосту. G. J. Ter Horst та співавтори *(1991)* виокремлюють три напрямки проєктування ростральної частини PCRt[1267]. **1.** Висхідні проєкції[1268] охоплюють *nc. motorius n. trigemini*[1269], *nc. spinalis n. trigemini*, блакитне місце, ретикулярну формацію мосту, а також ядро Кьолікера – Ф'юза, латеральну і медіальну частини парабрахіального комплексу. **2.** Низхідні проєкції охоплюють *nc. n. hypoglossi* і *nc. n. facialis*, де терміналі часто формують корзинчасті структури навколо тіл мотонейронів, каудальну частину ядра і *nc. reticularis dorsalis*, менш густо — каудальну частину *nc. spinalis n. trigemini*, NTS; певна кількість — у *nc. ambiguus* і *LPGi*; поодинокі волокна виявляють у ростральних сегментах шийного відділу спинного мозку. **3.** Проекції у контрлатеральні відділи стовбура охоплюють PCRt[1270], *nc. reticularis magnocellularis*, *nc. reticularis paramedianus*, ядра шва й інші, описані для іпсилатерального проєктування PCRt ростральні й каудальні ділянки стовбура. Загалом, за даними антероградного мічення[1271] ростральна *(й деякі інші)* частини PCRt дорослого щура відсилає проєкції у *nc. mesencephalicus n. trigemini*, блакитне місце, ядро Баррінгтона[1272], дорзальне ядро покриву[1273], ЛПЯ, ЦСР мосту; *nc. reticularis pontis oralis*, *nc. reticularis pontis caudalis*, у парабрахіальний комплекс *(у т.ч. у ядро Кьолікера – Ф'юза), nc. vestibularis lateralis, nc. vestibularis medialis (в т.ч. у вентральну частину), nc. vestibularis superior, nc. vestibularis inferior (s. spinalis), nc. raphes obscurus, nc. raphes magnus, nc. raphes pallidus,* ядра шва мосту, *nc. n. facialis, nc. motorius n. trigemini, nc. principalis n. trigemini, nc. spinalis n. trigemini (pars caudalis, pars interpolaris [interpositus], pars oralis),* у контрлатеральне PCRt, Gi, ймовірно, у *nc. reticularis centralis*[1274], *nc. linearis*, *nc. supratrigeminalis*, *nc. reticularis paramedianus*, *nc. reticularis paragigantocellularis*[1275], LRt *(nc. reticularis lateralis),* у *nc. olivaris principalis, nc. olivaris superior medialis, nc. olivaris superior lateralis, nc. lateralis corporis trapezoidei, nc. medialis corporis trapezoidei, y area postrema, nc. gracilis, nc. cuneatus, nc. cuneatus accessorius (s. externus, s. lateralis, s. Monakow)*, у *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. ambiguus*, *nc. n. hypoglossi*, *nc. prepositus hypoglossi*, NTS.

Функція. Бере участь у координації активності м'язів орофаціальної зони у контексті вокалізації та, ймовірно, споживання їжі, а також у регуляції кардіотропних, респіраторних та інших метаботропних і гомеостатичних функцій *(G. J. Ter Horst та співавт., 1991; P. Fort та співавт., 1994)*. P. Fort та співавтори *(1994)*, всупереч попереднім припущенням, стверджують, що нейрони PCRt не можуть брати участь у формуванні м'язової REM-атонії[1276]. Однак, за даними *C. Anaclet* та співавторів *(2010)* двобічне руйнування парамедіанної

зони ретикулярної формації довгастого мозку дорослого щура на рівні рострального частини *nc. n. hypoglossi*[1277] чи рострального частини PCRt[1278], але не каудального частини PCRt[1279] чи сублатеродорзального ядра[1280], зменшує або й вимикає фазичну активність жувального м'яза *(m. masseter)* під час REM-сну, однак не впливає на активність зовнішніх м'язів очного яблука і шиї. При цьому двобічне ушкодження рострального частини PCRt збільшує частку загальної тривалості активного неспання, зменшує частку неспання спокою, NREM-сну, тонічної та фазичної частин REM-сну[1281]. Вірусне вимкнення експресії VGLUT2 у нейронах рострального частини PCRt миші[1282] блокує фазичну активність жувального м'яза під час REM-сну, однак не призводить до змін структури циклу *«сон – неспання»*. Ядро разом із розташованим між ним і Gi *nc. reticularis intermedius*[1283] містить глутаматергічні *(а також ГАМК-ергічні, холінергічні і NOS-позитивні)* нейрони, котрі синапсують з мотонейронами під'язикового *(C. Anaclet та співавт., 2010*[1284]*)* і, ймовірно, лицевого нерва *(C. Anaclet та співавт., 2010*[1285]*)*, що, на думку авторів, дозволяє припускати наявність аналогічного механізму фазичної активності м'язів язика й обличчя під час REM-сну.

nc. reticularis paramedianus

Досліджено слабко. До меж ядра умовно включають середньомозкову *(прилягає до nc. n. oculomotorii)*, мостову *(прилягає до nc. n. abducentis)* і, ймовірно, довгастомозкову присерединні ділянки ретикулярної формації; у такому складі ядро отримує аферентн від ядра шатра мозочка і кори великого мозку *(лобової і тім'яної ділянок)*, нечисленні проєкції — від спинного мозку, верхнього горбка, інших ретикулярних ядер мосту; ядро відсилає проєкції у мозочок, Gi, *nc. ambiguus* і спинний мозок[1286], бере участь у регуляції рухової активності, в тому числі окорухової, модулює функцію серцево-судинної системи *(M. Miura, D. J. Reis, 1971, 1972)*.

nc. reticularis dorsalis (DRt)

Разом з *nc. reticularis centralis pars ventralis*[1287] і *nc. reticularis intermedius (IRt)* складає найбільш каудальну частину ретикулярної формації довгастого мозку, розташовану ще далі у напрямку спинного мозку, ніж Gi, GiA, GiV, PGi, DPGi, LPGi, PCRt. На поперечних зрізах довгастого мозку разом із зазначеними двома ядрами формує тришарову структуру, розташовуючись найдорзальніше і найлатеральніше, тоді як *nc. reticularis centralis pars ventralis* — вентрально і медіально.

Аференти. Отримує проєкції в основному від контрлатеральних орбітальної, прелімбічної, інфралімбічної, острівцевої, рухової, соматосенсорної ділянок кори, а також від центрального ядра мигдалеподібного комплексу, BNST, *subst. innominata*, латеральної і задньої частин та пришлуночкового ядра гіпоталамуса *(nc. paraventricularis hypothalami)*, від ЦСР, червоного ядра, глибокого середньомозкового ядра[1288], від парабраxіального комплексу, RVLM[1289], NTS, *nc. spinalis n. trigemini*, PCRt й інших сітчастих ядер довгастого мозку, від ядер мозочка *(A. Almeida та співавт., 2002)*.

Еференти. DRt відсилає проєкції у найрізноманітніші ділянки мозку, серед яких найбільш значущі наступні: бліда куля, діагональна смуга Брока, медіальна частина перегородкового комплексу, *subst. innominata*, латеральна і задня частина гіпоталамуса, *nc. arcuatus*, *nc. periventricularis*[1290], *nc. paraventricularis* і *nc. preopticus*[1291] гіпоталамуса, *nc. centromedianus*, *nc. paracentralis*, *nc. posterior*, *nc. parafascicularis*, *nc. suprafascicularis*[1292] і *nc. ethmoidalis*[1293] таламуса, *zona incerta*, глибокі ядра мозочка, ЦСР, глибоке середньомозкове ядро, червоне ядро, чотиригорбкове тіло, *nc. pretectalis anterior*, чорна речовина, парабраxіальний комплекс, ретикулярні ядра мосту, *nc. motorius n. trigemini*, *nc. mesencephalicus n. trigemini*, *nc. spinalis n. trigemini*, блакитне місце, група A5/A7, *nc. cuneatus*, NTS, *nc. n. hypoglossi*, *nc. n. facialis*, RVMM[1294] й інші ретикулярні ядра довгастого мозку *(H. Leite-Almeida та співавт., 2006)*.

Реципрокні зв'язки ядра описано з I-ю, IV–VII-ю та X-ю пластинами сірої речовини спинного мозку, в основному іпсилатерально *(оглянуто I. Martins, I. Tavares, 2017)*. Зазначимо також, що за даними *R. P. Vertes* та співавторів *(1986)* висхідні проєкції каудальних відділів присерединної ретикулярної формації[1295], до яких входить, окрім DRt, також і група A1[1296], підіймаються латерально, представлені здебільшого у ядрах блакитного місця, у парабраxіальному ядерному комплексі, ЛПЯ, середній частині латеральної ділянки ЦСР мосту. У межах основної частини мосто-довгастомозкової ретикулярної формації присутність таких проєкційних волокон невелика, у речовині проміжного мозку — значна, серед ядер гіпоталамуса — превалює у ділянці серединного підвищення *(eminentia mediana), nc. arcuatus, nc. periventricularis, nc. supraopticus, nc. paraventricularis* і *area hypothalamica lateralis*. Серед ядер таламуса невелике число волокон відзначено у *nc. intralaminaris rostralis, nc. reuniens, nc. commissuralis rhomboidalis,* численніше представництво — у *ncc.*

paraventriculares thalami. Значне число проєкційних волокон виявлено у ростральній частині переднього мозку, зокрема у *corp. amygdaloideum, corp. striatum ventrale, nc. septalis medialis, stria diagonalis (Broca)*.

Функції. Нейрони ядра, інтегруючи низхідні проєкції від різних ділянок рухової системи, префронтальної і лімбічної кори, беруть участь щонайменше в обробці ноцицептивної інформації[1297], ретрансляції її впливів у афективну й мотиваційну сферу, у формуванні рухових відповідей на больові стимули[1298], а також у функції антиноцицептивної системи. Модуляція нейронів ядра здійснюється глутаматергічними, опіоїдними, норадренергічними і ГАМК-ергічними впливами *(I. Martins, I. Tavares, 2017)*.

ретикулярні ядра мосту

nc. reticularis pontis oralis et caudalis

Присерединна великоклітинна частина ретикулярної формації мосту, включає *nc. reticularis pontis oralis et caudalis*. *Nc. reticularis pontis caudalis* є ростральним продовженням Gi; *nc. reticularis pontis oralis* рострально звужується і продовжується у ретикулярну формацію середнього мозку[1299].

Аференти. *Nc. reticularis pontis oralis* дорослого щура отримує наступні проєкції *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1987[1300])*: **від** ділянок кори головного мозку[1301] — в основному іпсилатеральні, низької інтенсивності; **від** *nc. basalis*, центрального ядра мигдалеподібного комплексу[1302], BNST — іпсилатеральні, низької інтенсивності; **від** субталамічної ділянки, у тому числі **від** *zona incerta* й поля Фореля — іпсилатеральні високої **інтенсивності** й контрлатеральні низької інтенсивності; **від** *nc. preopticus lateralis*, *nc. preopticus medialis* — іпсилатеральні низької інтенсивності; **від** *area hypothalamica lateralis* — двобічні, низької інтенсивності; **від** *nc. posterior hypothalami* й *area subfascicularis*[1303] — іпсилатеральні, низької інтенсивності; **від** *nc. pretectalis anterior*, *nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch) — іпсилатеральні, низької інтенсивності;* **від** *nc. raphes dorsalis,* клиноподібного ядра, компактної частини чорної речовини, медіальної частини парабрахіального комплексу, ЛПЯ, *nc. interstitialis (Cajal)*[1304], блакитного місця, *nc. principalis n. trigemini*, *nc. raphes magnus* — двобічні, низької інтенсивності; **від** *colliculus superior (проміжного і глибокого шару)*, ЦСР, ретикулярної формації середнього мозку — іпсилатеральні високої інтенсивності й контрлатеральні низької та середньої інтенсивності; **від** сітчастої частини чорної речовини, *nc. accesorius medialis tractus optici*, латеральної частини парабрахіального комплексу, ядра Кьолікера – Ф'юза, дорзального ядра покриву[1305] — слабкі іпсилатеральні проєкції; **від** червоного ядра *(великоклітинної і дрібноклітинної частини)* — слабкі контрлатеральні проєкції; **від** *nc. reticularis pontis oralis* — контрлатеральні середньої інтенсивності; **від** *nc. reticularis pontis caudalis* — двобічні середньої інтенсивності; **від** мозочка — контр- та іпсилатеральні різної інтенсивності[1306]; **від** Gi — середньої інтенсивності двобічні; **від** *nc. reticularis magnocellularis (тобто, від GiV, GiA і, можливо, LPGi), nc. reticularis centralis pars ventralis, DRt, PCRt, nc. spinalis n. trigemini (pars oralis)*, *nc. vestibularis superior*, *nc. vestibularis medialis*, *nc. prepositus hypoglossi*, сірої речовини спинного мозку[1307] — слабкі двобічні проєкції; **від** *nc. spinalis n. trigemini (pars interpolaris)*, **від** дорзомедіальної частини *nc. spinalis n. trigemini*, *subnucleus oralis*[1308] — слабкі контрлатеральні проєкції; **від** *nc. vestibularis lateralis* — слабкі іпсилатеральні проєкції.

Nc. reticularis pontis caudalis дорослого щура отримує отримує наступні проєкції *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1987)*: **від** кори головного мозку[1309]; **від** субталамічної ділянки, у тому числі **від** *zona incerta* й поля Фореля — іпсилатеральні середньої інтенсивності й контрлатеральні низької інтенсивності; **від** *area hypothalamica lateralis*, *nc. posterior hypothalami* й *area subfascicularis* — іпсилатеральні низької інтенсивності; **від** *nc. pretectalis anterior* і компактної частини чорної речовини — іпсилатеральні низької інтенсивності; **від** *nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch), nc. inerstitialis (Cajal)*[1310], *nc. raphes dorsalis*, клиноподібного ядра, ЛПЯ, *nc. principalis n. trigemini*, *nc. raphes magnus* — двобічні низької інтенсивності; **від** *colliculus superior (проміжного і глибокого шар)*, ЦСР, ретикулярної формації середнього мозку — інтенсивні іпсилатеральні й контрлатеральні низької та середньої інтенсивності; **від** латеральної і медіальної частини парабрахіального комплексу — контрлатеральні слабкої інтенсивності; **від** дорзального ядра покриву[1311], блакитного місця — слабкі іпсилатеральні проєкції; **від** *nc. reticularis pontis oralis* — іпсилатеральні середньої інтенсивності і високоінтенсивні контрлатеральні; **від** *nc. reticularis pontis caudalis* — високоінтенсивні контрлатеральні проєкції; **від** мозочка — контрлатеральні різної інтенсивності[1312]; **від** Gi — середньої інтенсивності двобічні; **від** *nc. reticularis magnocellularis (тобто, від GiV, GiA і, можливо, LPGi), nc. reticularis centralis pars ventralis, DRt, PCRt, nc. spinalis n. trigemini (pars oralis)*, *nc. vestibularis superior*, *nc. vestibularis medialis*, *nc. vestibularis lateralis*, *nc. vestibularis inferior*, *nc. prepositus hypoglossi*, проміжного ядра Кахаля[1313] — слабкі двобічні проєкції; **від** *nc. spinalis n. trigemini (pars interpolaris)*, дорзомедіальної частини *nc. spinalis n. trigemini*, *subnucleus oralis*[1314], внутрішнього основного ядра Кахаля[1315] — слабкі контрлатеральні проєкції; **від** сірої ре-

човини спинного мозку[1316] — середньої інтенсивності іпсилатеральні та високоінтенсивні контрлатеральні проєкції.

Еферанти. ***Nc. reticularis pontis oralis*** дорослого щура відсилає проєкції у наступні ділянки мозку *(R. P. Vertes, G. F. Martin, 1988)*[1317]: у *area preoptica lateralis*[1318], *subst. innominata*[1319], таламус[1320] і гіпоталамус[1321]; у поля Фореля, у *zona incerta*, *nc. pretectalis anterior*, центральне поле покриву[1322] — інтенсивні, більшою мірою іпсилатеральні; у ЦСР, *nc. linearis centralis*[1323], *nc. raphes dorsalis*, *nc. cuneiformis*, *nc. interpeduncularis* — двобічні середньої інтенсивності; у блакитне місце, *nc. raphes medianus*, *nc. motorius n. trigemini* — двобічні слабкі; у *nc. pretectalis medialis*, *area retrorubralis*, у щільну частину чорної речовини, *colliculus superior* і VTA — інтенсивні, більшою мірою іпсилатеральні; у *nc. reticularis pontis caudalis*, парабрахіальний комплекс — інтенсивні двобічні. За даними K. Matsuyama та співавторів *(1993)*[1324], у кішки значна кількість низхідних проєкцій ядра у вигляді тонких волокон прямує двобічно з іпсилатеральною перевагою через присередню *(медіальну)* частину ретикулярної формації мосту і довгастого мозку; термінальні бутони знаходять у безпосередній близькості до сами нейронів зазначеної ділянки. Товсті волокна прямують у товщі вентральної частини *fasc. medialis longitudinalis*, далі — у товщі вентрального канатика спинного мозку; на шийному і верхньому грудному рівні вони віддають колатералі, котрі закінчуються у речовині VII і VIIIпластин[1325] сірої речовини спинного мозку, деякі з них через передню сіру *(пластина X)* і білу спайку переходять на протилежний бік на рівні сегментів термінального галуження, причому кожна аксональна колатераль формує терміналі у межах сегмента речовини спинного мозку не більш ніж 1 мм завдовжки[1326].

Nc. reticularis pontis caudalis дорослого щура відсилає проєкції у наступні ділянки мозку *(R. P. Vertes, G. F. Martin, 1988)*[1327]: у *area preoptica lateralis*, таламус[1328], гіпоталамус[1329]; у поля Фореля — інтенсивні контрлатеральні проєкції; у *zona incerta* — інтенсивні двобічні проєкції; у *nc. pretectalis anterior*, у речовину основи мосту, *nc. raphes dorsalis*, *nc. pretectalis medialis* і *colliculus superior* — двобічні середньої інтенсивності; у центральне поле покриву, ЦСР, *nc. reticularis pontis oralis* і *area retrorubralis* — інтенсивні двобічні проєкції; у *nc. linearis centralis*[1330], *nc. cuneiformis*, *nc. interpeduncularis*, *nc. raphes medianus*, у парабрахіальний комплекс, у щільну частину чорної речовини, *nc. motorius n. trigemini*, VTA — слабкі двобічні проєкції.

Зазначимо також, що згідно з даними B. E. Jones та T.-Z. Yang *(1985)* великоклітинна частина ретикулярної формації довгастого мозку щура[1331], *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. reticularis pontis oralis*, ретикулярна формація середнього мозку і блакитне місце щура віддають схожі довговідросткові проєкції в усі відділи спинного мозку, які закінчуються у вентромедіальній частині переднього рогу, бічного рогу *(intermediate zone)* й — менш численно — в основі заднього рогу[1332] та у ділянці розташування мотонейронів. Більшість таких спинномозкових проєкцій походять від нейронів великоклітинної частини ретикулярної формації довгастого мозку, *nc. reticularis pontis caudalis* і *nc. reticularis pontis oralis*. Локальні проєкції характерні для всіх зазначених ділянок ретикулярної формації стовбура, більшість з них проєктуються у рухові ядра черепних нервів. Висхідні проєкційні волокна від зазначених ділянок стовбура мозку розташовані *tr. fasciculorum tegmenti (Foreli)*, причому дорзальні відгалуження волокон іннервують *ncc. intralaminares thalami* і серединні ядра таламуса; блідої кулі сягають волокна *nc. reticularis pontis oralis*, а ретикулярної речовини середнього мозку і блакитного місця, неостріатума — волокна ретикулярної речовини середнього мозку і блакитного місця. Інший шлях висхідного проєктування — у товщі присерединного пучка переднього мозку[1333], який проходить через латеральну частину гіпоталамуса до *area preoptica lateralis*, *subst. innominata* й *stria diagonalis (Брока)*. Серед проєкцій у проміжний мозок превалюють ті, що надходять від ретикулярної речовини середнього мозку і блакитного місця. Дуже мала кількість нейронів відсилає проєкції у проміжний і спинний мозок одночасно. Важливо, що згідно з цими даними волокна *nc. reticularis pontis oralis*, ретикулярної формації середнього мозку і блакитного місця сягають кори півкуль великого мозку[1334].

Функція. Протягом тривалого часу відомо, що *nc. reticularis pontis oralis* та *nc. reticularis pontis caudalis* беруть участь у реалізації наступних функцій *(оглянуто S. J. Shammah-Lagnad та співавт., 1987):* регуляція збудливості мотонейронів, рухової і поведінкової активності організму у цілому, у часть у механізмах циклу *«сон – неспання»* і психічної активації, зокрема вплив на глобальні параметри кіркової і гіпокампальної активності *(ЕЕГ-параметри),* участь у реалізації вищих психічних функцій *(пам'яті, уваги, навчання)*, участь у механізмах ноцицепції і у формуванні відповідей на больові подразники, регуляція автономних функцій у контексті захисної поведінки, модулювання сенсорних входів загалом.

Регуляція циклу «сон – неспання» і м'язової REM-атонії. *Nc. reticularis pontis oralis* містить нейрони *(розташовані також і в безпосередньому оточенні ядра),* які відіграють ключову роль в ініціації REM-сну й, очевидно, активуються холінергічними нейрони ППЯ і ЛПЯ *(оглянуто S. J. Fung та співавт., 2011).* Зокрема, ядро містить сублатеродорзальну ділянку — ключову для розвитку REM-сну і м'язової REM-атонії — у складі якої описують глутаматергічні *«REM-on»*-нейрони, ГАМК-ергічні *«REM-off»*- і *«REM-on»*-нейрони *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016).* ГАМК-ергічні нейрони ядра чинять гальмівний вплив на глутаматергічні

і ГАМК-ергічні нейрони сублатеродорзальної ділянки, глутаматергічні нейрони ядра збуджують глутаматергічні *«REM-on»*-нейрони сублатеродорзальної ділянки *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Збуджувальні холінергічні проєкції ППЯ і ЛПЯ через *«REM-on»*-нейрони, розташовані у та навколо *nc. reticularis pontis oralis,* активують REM-сон; зазначені нейрони *nc. reticularis pontis oralis* вважають критичним компонентом так званого *«генератора REM-сну»;* попри це, як уже ясно із щойно наведених даних, ядро містить нейрони, котрі активують неспання й психічну активацію *(оглянуто M. Xi та співавт., 2015)*. Мікроін'єкції орексину-1 чи орексину-2 у ядро з короткою затримкою індукують стан, що нагадує REM-сон; орексинергічні нейрони проєктуються прямо у ядро *(Ibid.)*, отже, орексинергічна система може прямо активувати компоненти *nc. reticularis pontis oralis*, відповідальні за продукцію REM-сну. Поряд з цим, орексинергічні проєкції у ядро можуть продукувати й неспання *(Ibid. з посиланням на C. J. Watson та співавт., 2008),* причому також і у дисинаптичний чи прямий, залежний від $ГАМК_A$-рецепторів спосіб *(H. N. Brevig та співавт., 2010)*. Збудження позасинаптичних рецепторів нейронів *nc. reticularis pontis oralis* щура агоністом[1335] $ГАМК_A$ суттєво збільшує темпоральні показники стану неспання, зменшує аналогічні показники для REM- і NREM-сну у залежний від дози спосіб *(G. Vanini, H. A. Baghdoyan, 2012)*. Отже, обидва модуси функції *nc. reticularis pontis oralis* — індукція REM-сну і неспання — залежать від активності ГАМК-ергічної передачі у ядрі; мікроін'єкції у ядро агоністів ГАМК, $ГАМК_A$ чи $ГАМК_B$, як і інгібіторів зворотного захоплення ГАМК, подовжують тривалість неспання, тоді як введення антагоністів чи інгібіторів синтезу ГАМК супроводжується швидким настанням REM-сну і збільшенням показників його тривалості; рівень ГАМК у тканині ядра загалом зростає під час неспання і зменшується на тлі REM-сну *(Ibid.)*. Мікроін'єкція розчину орексину-1 у простір навколо нейрона *nc. reticularis pontis oralis* дорослої кішки *(M. Xi та співавт., 2015)*[1336], активність якого реєструється внутрішньоклітинним електродом, значно збільшує середню амплітуду спонтанних ЗПСП і частоту генерування ПД, аналогічне введення ГАМК супроводжується протилежним ефектом — суттєвим зменшенням середньої амплітуди ЗПСП і частоти генерування ПД досліджуваними нейронами; при співуведенні обох факторів гальмівний ефект ГАМК зменшується або й зникає. Нівелюючий вплив орексину-1 спостерігають і щодо ГАМК-залежного пригнічення ЗПСП, викликаних стимуляцією ЛПЯ *(Ibid.)*.

θ-ритм. *Nc. reticularis pontis oralis* бере участь у генеруванні *(чи модулюванні?)* θ-ритму: у загальних рисах[1337], висхідні проєкції ядра активують нейрони *nc. supramamillaris*, які, у свою чергу, на основі цих входів продукують ритмічні патерни розрядження і ретранслюють їх на ГАМК/холінергічні ритмічно активні нейрони медіальної частини перегородкового комплексу, нейрони гіпокампа і нейрони заднього гіпоталамуса. Ритмічно активні нейрони перегородки разом із нейронами вертикальної ніжки діагональної смуги Брока модулюють активність ритмогенерувальних чи ритмозалежних гіпокампальних інтернейронів. ППЯ модулює зазначену активність нейронів *nc. reticularis pontis oralis* шляхом прямих холінергічних проєкцій; проєкції вестибулярних ядер на ППЯ[1338] і *nc. reticularis pontis oralis* теж беруть участь у функції цієї системи *(Ibid.)*. Ймовірно, вестибулярні ядра впливають на формування θ-ритму і через *nc. tegmentalis ventralis*[1339], нейрони якого генерують спалахоподібну ритмічну активність, що у часі передує прояву гіпокампальної θ-активності[1340], взаємопов'язані з нейронами *nc. mamillaris medialis* і є важливим елементом системи просторової пам'яті[1341]. Участь *nc. reticularis pontis oralis* у генеруванні θ-ритму стає ще цікавішою, враховуючи зв'язки ядра з ретикулярними центрами, котрі обробляють кардіогенну й іншу вісцерогенну інформацію[1342], і поміжвидову кореляцію між ЧСС і частотою θ-ритму, схожістю їх величини *(див. виноску 6230)*.

м'язовий сон

У ретикулярних ядрах довгастого мозку виявлено нейрони, як активні, так і мовчазні під час REM-сну *(відповідно, нейрони «REM-on» та «REM-off»); «REM-off»* нейрони знайдено у ділянці шва і у вентральній частині довгастого мозку, *«REM-on»*-нейрони — у ділянці шва і в латеральній частині GiV *(K. Sakai, 2018)*. Найімовірніше, ці клітини відіграють важливу роль у засинанні, прокиданні і перемиканні між REM- та NREM-сном.

Чи не найповніше досліджено роль клітинних ансамблів вентромедіальної частини довгастого мозку у продукції REM-сну та м'язової REM-атонії *(F. Weber та співавт., 2015)*. Так, нейрони, відповідальні за ці функції, проявляють тонічну активність протягом циклу *«сон – неспання»*; їхня активність збільшується під час засинання *(переходу від неспання до NREM-сну)* і сягає максимуму на тлі REM-сну, а також під час каталектичних нападів[1343]. Групу нейронів, відповідальних за REM-атонію, локалізовано у прилеглій дорзально до основного ядра нижньої оливи ділянці, тобто у межах Gi, GiA, GiV та LPGi[1344]. Раніше було з'ясовано *(C. Sirieix та співавт., 2012),* що LPGi щура містить значну кількість нейронів, активних під час REM-сну, причому 2/3 цих клітин — ГАМК-ергічні, 1/4 — відсилають проєкції у блакитне місце. Також, у LPGi виявлено *«REM-off»*-нейрони та нейрони, активність яких не корелює з фазами циклу *«сон – неспання»*. Ядро отримує

проєкції від активних під час REM-сну нейронів сублатеродорзального ядра й відсилає гальмівні проєкції у блакитне місце, ймовірно, на *«REM-off»*-нейрони. У зв'язку з цими даними, припускали, що клітини LPGi беруть участь у гальмуванні мотонейронів *nc. n. facialis* під час REM-сну. У подальшому було з'ясовано, що ГАМК/гліцинергічні нейрони GiA, GiV, LPGi та розташованого поряд *nc. raphes magnus* під час REM-сну моносинаптично гальмують краніальні й спінальні мотонейрони, викликаючи залежну від гліцинових, $ГАМК_A$ і $ГАМК_B$ рецепторів гіперполяризацію *(оглянуто P.-H. Luppi та співавт., 2017)*. Ці нейрони у миші[1345] ініціюють та подовжують епізоди REM-сну[1346], тригерують м'язову атонію, максимально активні під час REM-сну, однак проявляють певну активність і під час неспання, особливо під час споживання їжі та гігієни власного хутра *(grooming; F. Weber та співавт., 2015)*. Окрім цього, вони, найімовірніше, пригнічують REM-гальмуючі ГАМК-ергічні нейрони вентролатеральної частини ЦСР, завдяки чому розгальмовуються REM-активуючі глутаматергічні нейрони сублатеродорзальної ділянки[1347]. Скоріш за все, аналогічним чином пригнічуються норадренергічні нейрони блакитного місця, котрі сприяють неспанню та підтриманню м'язового тонусу[1348]. Цікаво, що за цими даними каудальні проєкції у спинний мозок формуються іншими, ніж ті, що проєктуються рострально, нейронами вентральної частини довгастого мозку *(Ibid.)*[1349].

Дані R. Vetrivelan та співавторів *(2009),* більшою мірою — M. Hossain та співавторів *(2012),* M. C. Chen та співавторів *(2017)* локалізували зону розташування ГАМК-ергічних нейронів Gi, GiV та LPGi, важливих для REM-атонії, одразу ростральніше орального полюса основного ядра нижньої оливи — у так званій **пресупраоливній зоні** *(pre-supraolivary medulla, pSOM*[1350]*)*. Це співзвучно результатам F. Weber та співавторів *(2015)*, котрі виявили REM-активуючі ГАМК-ергічні нейрони вентромедіальної частини довгастого мозку миші у LPGi, Gi й GiV, в основному на рівні нижньої оливи, тобто у схожій ділянці[1351]. Однак, згідно з даними M. C. Chen та співавторів *(2017)*, при руйнуванні нейронів пресупраоливної ділянки або супраоливної ділянки[1352] щура не спостерігали змін добової тривалості неспання, NREM- чи REM-сну, середньої тривалості епізодів цих фаз[1353]. Селективне руйнування ГАМК-ергічних *(VGAT-позитивних)* нейронів пресупраоливної ділянки миші не призводило до змін загальної тривалості основних фаз сну, супроводжувалося збільшенням кількості ЕНМГ-спайків, реєстрованих у дорзальних м'язах шиї протягом REM-сну, що свідчить про збільшення звичайної для REM-сну м'язової активності. У той же час селективна активація ГАМК-ергічних нейронів pSOM супроводжувалася суттєвим зменшенням загальної тривалості REM-сну протягом наступних 6 год, однак не впливала на REM-атонію *(M. C. Chen та співавт., 2017)*[1354].

У складі вентромедіальної частини довгастого мозку наявні щонайменше глутаматергічні, ГАМК/гліцинергічні, холінергічні та серотонінергічні групи нейронів[1355]. І згідно із даними R. Vetrivelan та співавторів *(2009),* елімінація глутаматергічних, однак не ГАМК-ергічних, нейронів супраоливної ділянки щура *(вірогідно, тих, що проєктуються у речовину вентрального рогу спинного мозку)* супроводжується збільшенням посмикування м'язів під час REM-сну[1356]; у випадку ж неспецифічного руйнування нейронів супраоливної зони спостерігають тимчасові зміни стану м'язового апарату, характерного для REM-сну, у вигляді збільшення амплітуди спонтанних посіпувань м'язів[1357]. Причому збільшення оціненої за допомогою ЕНМГ[1358] електричної активності м'язів шиї після руйнування нейронів супраоливної зони виявляли як на тлі REM-, так і під час NREM-сну. Припущення щодо ймовірного гальмівного впливу нейронів супраоливної ділянки на фазичну активність м'язів шиї доповнюються даними щодо збуджувального впливу глутаматергічних нейронів схожої ділянки медіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку[1359] на потенціювання фазичних скорочень жувального м'яза[1360] під час REM-сну[1361]. Отримані результати свідчать про можливість прямого глутаматергічного проєктування нейронів супраоливної ділянки[1362] на ГАМК-ергічні інтернейрони спинного мозку, котрі ретранслюють гальмівний вплив на спінальні мотонейрони.

І в той же час, за даними S. Valencia Garcia та співавторів *(2018)*, ГАМК/гліцинергічні нейрони *nc. raphes magnus* щура[1363], GiV[1364], меншою мірою — аналогічні нейрони Gi і GiA[1365] та LPGi[1366], істотніше, ніж гальмівні нейрони на рівні спинного мозку[1367], відповідають за формування REM-атонії, відсилаючі прямі проєкції на сегментарні мотонейрони; виключення їхнього гальмівного впливу обумовлює тимчасове пригнічення REM-атонії на тлі збільшення амплітуди ЕНМГ-спайків під час посмикувань м'язів шиї[1368], а також обумовлює слабке зменшення загальної добової тривалості REM-сну.

Попри таке різноголосся емпіричних даних[1369], найпопулярнішою на даний час є модель, згідно з якою гліцин/ГАМК-ергічні нейрони пресупраоливної[1370] під час REM-сну отримують збуджувальні глутаматергічні входи від нейронів сублатеродорзального ядра *(див. с. 162)* і віддають гальмівні проєкції безпосередньо на мотонейрони аксіальних і постуральних м'язів, що й забезпечує REM-атонію[1371]. У цій моделі ГАМК-ергічні нейрони вентральної частини довгастого мозку здійснюють не лише ефекторну функцію у механізмах REM-сну, а й беруть участь у його генеруванні, відсилаючи висхідні проєкції щонайменше у вентролатеральну частину ЦСР. Однак, з огляду на обмеженість ефекту руйнування чи стимуляції ГАМК-ергічної популяції пресупраоливної ділянки стосовно REM-атонії, а також щодо фазичної активності м'язів під час

REM-сну[1372], слід визнати, що ізольованої активності мереж довгастого мозку недостатньо для формування REM-атонії *(E. Arrigoni та співавт., 2016[1373])*. Отож аргументованою є точка зору, згідно з якою REM-сон і REM-атонія таки ініціюються мережами довгастого мозку[1374], однак атонія істотно залежить від висхідних проєкцій медулярних нейронів у сублатеродорзальне ядро[1375], котре шляхом глутаматергічних проєкцій на ГАМК-ергічні премоторні інтернейрони спинного мозку доповнює гальмівний вплив. Найцікавіше, що з високою ймовірністю саме у зазначених ділянках довгастого мозку розташовуються C1-нейрони[1376], які можуть поширювати барогенні, опосередковані NTS впливи на цикл *«сон – неспання»* загалом і на психічну активацію зокрема *(див. с. 213)*.

Осібний погляд на механізми REM-атонії традиційно демонструють K. Takakusaki та співавтори *(2016, 2017)*. Результати їхніх досліджень свідчать, що вентральна і дорзальна частини ретикулярної формації мосту і довгастого мозку відрізняються щодо впливу на тонус скелетних м'язів. На моделі мезенцефальної децеребрації кішки ними встановлено, що стимуляція дорзомедіальної частини мосто-довгастомозкової ретикулярної формації, зокрема, дорзальної частини *nc. rostralis pontis oralis, nc. reticularis pontis caudalis,* Gi, а також дорзолатеральної ділянки розташування педункуло-понтинного ядра *(ППЯ)*, супроводжується двобічною атонією, реєстрованою у камбалоподібному м'язі *(m. soleus)* за допомогою ЕНМГ. Ефект зберігався певний період часу після закінчення стимуляції. Стимуляція дорзальної частини клиноподібного ядра, блакитного місця, а також вентральної частини ретикулярної формації на рівні *nc. reticularalis pontis oralis*[1377], *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. raphes magnus*, *nc. reticularis magnocellularis*[1378] обумовлює збільшення тонусу скелетних м'язів. Однобічна стимуляція деяких медіальних ділянок[1379] ретикулярної формації мосту децереброваної аналогічним чином кішки супроводжується розгинальною реакцією контрлатеральних кінцівок *(із активацією m. soleus)* і згинальною — іпсилатеральних кінцівок *(із пригніченням m. soleus)*. Однобічна стимуляція деяких латеральніше розташованих частин ретикулярної формації мосту[1380] супроводжується протилежною позною реакцією: розгинанням іпсилатеральних кінцівок і згинанням контрлатеральних *(зі збільшенням та зменшенням тонусу m. soleus, відповідно)*. Ще однією ділянкою, важливою для активації позних реакцій, є ділянка, що відповідає DPGi, *nc. prepositus hypoglossi* та медіальному вестибулярному ядру, можливо, медіальному поздовжньому пучку *(Ibid.[1381])*. Стимуляція м'язового тонусу дією на вентральні ділянки медіальної ретикулярної формації *(nc. reticularis magnocellularis, тобто GiA),* за даними авторів, полегшує ініціацію локомоторної активності на тлі стимуляції навколоклиноподібної зони; пригнічення м'язового тонусу дією на дорзальну ділянку *(Gi)* чинить протилежний ефект *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*. Триваліший ефект збільшення м'язового тонусу полягає в унеможливленні генерування локомоторного циклу за участю мотонейронів *(Ibid.)*. З матеріалу авторів можна зробити висновок, що серед нейронів Gi й DPGi[1382], відповідальних за формування м'язової атонії, наявні ретикулоспінальні нейрони, які отримують збуджувальні впливи від нейронів *nc. reticularalis pontis oralis* і проєктуються у поперекові сегменти спинного мозку кішки *(Ibid.[1383])*. Обидві, дорзомедіальна та вентральна групи нейронів ретикулярної формації довгастого мозку, ймовірно, отримують прямі впливи від мезенцефальної локомоторної зони *(МЛО)*, яка співвіднесена авторами з дорзальною частиною ППЯ й, більшою мірою, вентральною частиною клиноподібного ядра *(Ibid.[1384])*. На думку авторів, нейрони блакитного місця і дорзальної частини шва отримують впливи від нейронів дорзомедіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку і чинять вплив на ретикулярну формацію мосту й ППЯ. Загалом, на думку авторів, ретикулоспінальні нейрони дорзомедіальної ретикулярної формації довгастого мозку, які відповідають за м'язову атонію, отримують прямий збуджувальний вплив від нейронів *nc. reticularalis pontis oralis*, які, у свою чергу, знаходяться під активуючим холінергічним впливом нейронів ППЯ. Клиноподібне ядро, навпаки, чинить збуджувальний вплив на ретикулоспінальні нейрони GiA, які збільшують м'язовий тонус і, можливо, чинять гальмівний вплив на антагоністичні ретикулоспінальні нейрони дорзальної частини ретикулярної формації довгастого мозку. Серотонінергічна та норадренергічна системи чинять прямий вплив на нейрональні мережі спинного мозку і мотонейрони, ймовірно, на розташовані навколо *nc. raphes magnus* вентромедіальні ретикулоспінальні нейрони, збільшуючи таким чином м'язовий тонус. Можливий також гальмівний вплив на систему пригнічення м'язового тонусу як на рівні дорзомедіальних ретикулоспінальних нейронів, так і на рівні ППЯ і *nc. rostralis pontis oralis*. Елементи наведеної авторами спекулятивної схеми регуляції м'язового тонусу перебувають під колатеральним впливом низхідних кіркових проєкцій; субталамічна локомоторна ділянка, як і мозочок, впливає на ППЯ та вентральні ретикулоспінальні групи, що відповідають за формування м'язового тонусу.

Точки прикладання ефектів ретикулоспінальних нейронів авторами не окреслено, припускають як моносинаптичний вплив на α- і γ-мотонейрони спинного мозку, так і опосередкований через спінальні інтернейрони чи терміналі первинних спінальних аферентів[1385].

Ймовірно, вестибулоспінальні впливи на локальну систему підтримання тонусу скелетних м'язів хоча б частково здійснюються через аналогічну систему ретикулоспінальних нейронів. На думку K. Matsuyama

і T. Drew *(2000),* первинні дані щодо розвитку атонії м'язів-розгиначів внаслідок руйнування латерального вестибулярного ядра на тлі децеребрації у кішки наведено J. F. Fulton та співавторами *(1930)* та L. M. N. Bach і H. W. Magoun *(1947)*; двобічна лабіринтектомія, руйнування вестибулярних ядер чи вентромедіального канатика призводять до негайного зменшення тонусу розгиначів, втрати здатності до утримання постави, особливо під час рухів голови *(оглянуто K. Matsuyama, T. Drew, 2000)*. Під час локомоції система антигравітаційного підтримання діє суміжно з іншими низхідними системами регуляції м'язового тонусу, реалізації позних рефлексів та крокової локомоції, зокрема — з ретикулоспінальною. Двобічне руйнування латерального вестибулярного ядра або вентромедіальної частини спинного мозку супроводжується втратою тонусу м'язів-розгиначів кінцівок з формуванням ходи *«навприсядки»*[1386] і певного порушення координації крокових рухів кінцівок[1387]. Стимуляція латерального вестибулярного ядра під час крокового циклу у фазі хиткої рівноваги й опори тіла на кінцівку[1388], тобто під час максимальної активності м'язів-розгиначів кінцівки, супроводжується підвищенням їх тонусу; аналогічна стимуляція у фазі маху вільною від контакту з поверхнею кінцівкою *(контрфаза до фази хиткої рівноваги),* тобто під час максимальної активності м'язів-згиначів, слабко впливає на тонус розгиначів *(Ibid.)*. У деяких випадках стимуляція ядра призводить до відновлення локомоторного ритму експериментальної тварини *(Ibid.)*. K. Matsuyama і T. Drew *(2000)* описують три види вестибулоспінальних нейронів кішки[1389] відповідно до їх активності під час локомоторного циклу: **A** *(46 %)* — демонструють два піки активності під час циклу, перший — під час активності розгиначів іпсилатеральної задньої кінцівки, другий — у антифазі; **B** *(30 %)* — володіють тонічною або нерегулярною активністю, яка переривається виразним коротким періодом зменшення одразу перед початком фази маху іпсилатеральної кінцівки, причому у деяких нейронів періоду зменшення активності передує короткий пульсовий патерн активності; **C** *(23 %)* — демонструють одноразове збільшення активності під час активації згиначів або розгиначів однієї кінцівки. Серед ретикулоспінальних нейронів *(n = 63)* у контексті цих досліджень виявляли ті, які демонстрували фазичну активність[1390], ті, які проявляли фазичну активність, що, однак, не корелювала у часі з активністю досліджуваних м'язів *(21 %),* а також нейрони, активність яких жодним чином не корелювала з кроковим циклом *(38 %)*. За висновком авторів, більшість досліджених ними вестибулоспінальних нейронів регулюють активність розгиначів чотирьох кінцівок під час крокового циклу, тоді як ретикулоспінальні нейрони — чинять більш специфічний вплив, модулюють активність згиначів і розгиначів однієї чи кількох кінцівок. За умови руху тварини вгору по похилій площині[1391] 25 із 44 досліджених вестибулоспінальних нейронів і ритмічно активні ретикулоспінальні нейрони *(24 з 39 досліджених)* демонстрували збільшення пікової частоти генерування ПД порівняно з рухом по горизонтальній поверхні *(більш виражене у ретикулоспінальних нейронів)*; при русі по поверхні, ротованій праворуч чи ліворуч на 20°, відмічали зростання активності певних вестибулоспінальних нейронів, що характеризувалася латералізацією. Загалом, вестибулоспінальні нейрони, на думку авторів, відповідають за загальний контроль м'язового тонусу при ускладнених варіантах локомоції, ретикулоспінальні — за додатковий, диференційований контроль активності м'язів.

Таким чином, виходячи з усіх наведених даних, на даний час можна стверджувати про наявність ретикулоспінальних нейронів, які збільшують або зменшують тонус скелетних м'язів, як у вентральних, так і у дорзальних відділах медіальної ретикулярної формації довгастого мозку.

локомотори

Картина уявлень щодо функції ретикулярних нейронних груп довгастого мозку ще більше ускладнюється з урахуванням даних щодо їхньої ролі у продукції чи регуляції рухової активності.

Приміром, серед вентральних глутаматергічних нейронів ретикулярної формації довгастого мозку миші наявна окрема група[1392], функцією котрої є передача низхідних впливів кори, верхніх горбків, червоного ядра, ядер мозочка й інших ядер на мотонейрони передньої кінцівки, причому їхня активність важлива для точної рухової активності[1393] *(M. S. Esposito та співавт., 2014)*.

За даними P. Capelli та співавторів *(2017)*, оптогенетична стимуляція нейронів LPGi, GiA, GiV чи Gi миші не супроводжується ініціацією крокової локомоції[1394], стимуляція нейронів Gi індукує поворот голови у бік стимульованого ядра[1395]. Натомість, аналогічна оптогенетична стимуляція ділянки, позначеної авторами як локомоторна ділянка середнього мозку[1396] *(МЛО, див. с. 161–162),* супроводжується індукцією локомоції, швидкість якої позитивно корелює з інтенсивністю стимуляції. Однобічна стимуляція глутаматергічних нейронів LPGi, але не глутаматергічних нейронів GiA, GiV чи Gi, спричиняє ініціацію спрямованої уперед, забезпеченої узгодженою активністю скелетних м'язів усього тіла, локомоції на відкритому полі[1397]; однобічна стимуляція глутаматергічних нейронів Gi індукує поворот голови у напрямку зони стимуляції[1398]. Глутаматергічні нейрони LPGi індукують локомоцію, близьку до природної, причому її швидкість позитивно корелює зі ступенем стимуляції, а абляція цих нейронів порушує швидку локомоцію; при самовільній ініціації локомоції стиму-

ляція цих нейронів LPGi підтримує і потенціює її. Активація vGAT- або GlyT2-позитивних[1399] нейронів LPGi, але не GAD_{65}-позитивних нейронів[1400], обумовлює зупинку локомоції. Оптогенетична стимуляція GlyT2-позитивних нейронів GiA й GiV, а також vGAT-позитивних нейронів Gi, теж призводить до зупинки локомоції або зменшення її швидкості, однак інтенсивність стимуляції не впливає на ступінь пригнічення. Більш того, стимуляція GlyT2-позитивних нейронів GiA індукує зупинку локомоції з підтриманням типової статичної пози тварини *(як і у випадку активації аналогічного виду нейронів LPGi)*; стимуляція GlyT2-позитивних нейронів GiV супроводжується зупинкою локомоції і зміною постуральної активності скелетних м'язів, подібної до атонічної[1401]; стимуляція vGAT-позитивних нейронів Gi супроводжується зупинкою локомоції, втратою звичної для цього стану пози й судомами скелетних м'язів[1402]. Усе це свідчить, по-перше, про тісну інтеграцію систем підтримання м'язового тонусу й продукції локомоції, по-друге, про значну гетерогенність нейронних популяцій ретикулярної формації довгастого мозку хоча б з точки зору їхнього впливу на локомоторну активність і тонус скелетних м'язів *(P. Capelli та співавт., 2017)*.

Як відомо, у вентральних ділянках сірої речовини спинного мозку розташований спінальний генератор рухових патернів[1403]. Синапси глутаматергічних нейронів більшою мірою локалізовані у центральних ділянках сірої речовини, практично відсутні на сомі мотонейронів, тоді як значна кількість синапсів гліцинергічних нейронів LPGi виявлена на мотонейронах. Обидві медіаторні популяції LPGi, за даними авторів, отримують входи від багатьох ділянок мозку, що беруть участь у регуляції рухової активності — *colliculus superior*, гіпоталамус, ЦСР, глибокі ядра мозочка[1404], червоне ядро, *zona incerta*, рухова ділянка кори головного мозку; глутаматергічні нейрони LPGi отримують входи від ППЯ *(в основному від нехолінергічних нейронів)* і особливо від клиноподібного ядра; загалом, глутаматергічні нейрони ділянки між ППЯ і клиноподібним ядром *(«midbrain locomotor region»; див. с. 161–162)* синапсують з глутаматергічними нейронами LPGi, GiA, GiV, котрі проєктуються у спинний мозок, найінтенсивніше — з вказаними нейронами вентральної частини LPGi; також ці нейрони синапсують і з проєкційними *(у спинний мозок)* гліцинергічними нейронами LPGi[1405] *(Ibid.)*. Оптогенетична стимуляція глутаматергічних нейронів мезенцефальної локомоторної ділянки *(див. вище)* та їхніх аксонів збільшує швидкість руху тварини на відкритому полі[1406], вказаний ефект зникає за умови абляції глутаматергічних нейронів LPGi. У підсумку, автори припускають, що LPGi містить нейронні мережі, задіяні у реалізації різних видів складної рухової активності з координацією усіх частин скелетної мускулатури, у контексті різноманітних поведінкових програм, а також у виборі дії, реалізації бажаної та унеможливлення реалізації альтернативної рухової програми[1407] *(P. Capelli та співавт., 2017)*.

Стосовно складної, системної участі ретикулярних груп у реалізації локомоторної активності варто також пригадати дані B. Alstermark та C.-F. Ekerot *(2013),* котрі свідчать про інтеграцію сенсорної інформації у *nc. reticularis lateralis (LRt)* задля її передачі у мозочок *(див., наприклад, R. Parenti та співавт., 1996; Z. Huma, D. J. Maxwell, 2015[1408])* у контексті регуляції рухової активності. Цікаво також, що у серединній частині ретикулярної формації ростродорзальної частини довгастого мозку щура[1409], на рівні Gi та *nc. raphess magnus* et *pallidus,* розташовані нейрони, котрі моносинаптично проєктуються у ядра мозочка, але не в кору, причому не пов'язані з системою мохоподібних, лазячих *(ліаноподібних)* чи моноамінергічних волокон *(Y. Luo, I. Sugihara, 2014)*.

блакитне місце

Однією із зон проєктування C1-, A2- і PGi/LPGi-нейронів[1410], а також респіраторних і, можливо, баро- та хемозалежних нейронів NTS[1411], є норадренергічна група A6[1412], відома як ядро блакитного місця[1413] *(P. R. Mouton та співавт., 1994),* або власне блакитне місце *(locus coeruleus)*. Це невелике стовбурове ядро чинить істотний вплив на психічний процес, відіграє важливу, подекуди визначальну роль у формуванні нейрофізіологічних корелятів неспання, уваги і пам'яті, прокидання, тривоги, відрази тощо.

локалізація і склад

Ядро парне, щільно укомплектоване, містить у щура ~1600 *(L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*, у людини — 22 000–51 000[1414] норадренергічних дофамін-β-гідроксилазапозитивних нейронів *(P. R. Mouton та співавт., 1994)* з характерною морфологічною ознакою — гранулами нейромеланіну[1415]. У людини ядро, довжиною 14.5 мм *(12.0–17.0 мм),* шириною 2.5 мм, товщиною 2 мм, залягає на 3 мм латеральніше серединної лінії, на глибині 1 мм від дна IV-го шлуночка і надає цій ділянці характерне забарвлення *(P. Fernandes та співавт., 2012)*. Щонайменше у щура[1416] ядро статево диморфне, що виявляється у кількості нейронів ядра, а також особливістю будови навколоблакитної ділянки[1417] — зони галуження дендритів норадренергічних нейронів[1418] *(оглянуто у: R. J. Valentino та співавт., 2012; D. A. Bangasser та співавт., 2016),* що, на думку D. A. Bangasser

та співавторів *(2016)*[1419], може бути наслідком статевих, обумовлених гормональним тлом, відмінностей пре- і постнатального нейроногенезу, зокрема в пубертатному періоді.

Популяція нейронів ядра у щура фенотипово гетерогенна, виявлено мультиполярні[1420] та веретеноподібні[1421] норадренергічні нейрони *(оглянуто L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*. Близько 80 % норадренергічних нейронів експресують галанін[1422], близько 20 % — нейропептид Y[1423]; невелика кількість нейронів блакитного місця експресують нейротензин, вазоактивний інтестинальний пептид, а також ацетилхолінестеразу *(Ibid.)*. Нейрони блакитного місця експресують здебільшого α_2-адренорецептори[1424], меншою мірою — α_1[1425] *(Ibid.)*. Невеликі нейрони ядра експресують мРНК α_3 і β_4 ізоформ N-холінорецепторів, великі — мРНК α_6 і β_3 ізоформ; дія нікотину чи ацетилхоліну супроводжується деполяризацією, збільшенням ПД-генеруючої активності, причому в обох зазначених видах нейронів — різною мірою *(Ibid.)*. У речовині ядра визначають також експресію мРНК рецепторів $ГАМК_A$, орексинового рецептора 1-го типу, μ-опіоїдних рецепторів *(Ibid.)*.

аференти

Виявлено не менше 111 різних ділянок головного мозку ссавців, від котрих надходять моносинаптичні проєкції на нейрони ядра; найбільш значущими джерелами аферентів є *(оглянуто E. Szabadi; див. також G. A Zitnik, 2016):* **1)** більшість цитоархітектонічних полів кори великого мозку, передусім префронтальна кора[1426]; **2)** центральне ядро мигдалеподібного комплексу[1427]; **3)** гіпоталамус — вентролатеральна частина преоптичного поля[1428], навколосклепінна/латеральна частина гіпоталамуса[1429], *nc. tuberomamillaris*[1430], *nc. paraventricularis*[1431], *nc. arcuatus*[1432]; **4)** VTA[1433]; **5)** ППЯ і ЛПЯ[1434]; **6)** *nc. raphes dorsalis*[1435]; **7)** ядро Баррінгтона і ЦСР[1436]; **8)** RVLM[1437], зокрема ядро PGi/LPGi[1438]; **9)** *nc. prepositus hypoglossi* і DPGi[1439]; **10)** чутливі ядра трійчастого нерва[1440]; **11)** задні роги сірої речовини спинного мозку[1441]. Описано моносинаптичні аферентні нейронів A6 від нейронів NTS *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*. Крім основних збуджувальних чи гальмівних медіаторів, активність нейронів ядра модулюється різноманітними нейропептидними впливами[1442] *(G. A. Zitnik, 2016)*. Загалом, кожен нейрон ядра отримує проєкції від 9–15 різних ділянок головного мозку; джерела аферентів нейронів у цілому відповідають зонам їх проєктування *(L. A. Schwarz та співавт., 2015; L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*. Більшість синапсів аферентів розташовано на дендритах навколоблакитної зони, видовженої у вентромедіальному і дорзолатеральному полюсах ядра. У ділянці тіла ядра закінчуються проєкції ядра Баррінгтона і PGi/LPGi, у вентромедіальній частині навколоблакитної зони — проєкції NTS і ЦСР, у дорзолатеральній — CRF-позитивні терміналі мигдалеподібного комплексу і BNST *(оглянуто D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

еферентні

Проекції нейронів ядра[1443] виявляють у півкулях великого мозку, у стовбурі, мозочку і у спинному мозку *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*. Найінтенсивнішими проєкціями охоплено наступні ділянки мозку: кору великого мозку[1444], у тому числі MPFC[1445] і соматосенсорну кору; мигдалеподібний ядерний комплекс[1446], гіпокамп[1447], таламус[1448], комплекс повідця[1449]; ядра і частини гіпоталамуса — вентролатеральну передзорову ділянку[1450], навколосклепінну/латеральну ділянку[1451], *nc. paraventricularis*[1452], *nc. arcuatus*[1453]; RVLM[1454], каудальну частину шва[1455], *nc. raphes dorsalis*[1456], ППЯ і ЛПЯ[1457], мозочок[1458]; парасимпатичні[1459], рухові[1460] і чутливі ядра стовбура[1461], спинний мозок[1462]. Нейрони ядра, котрі проєктуються у півкулі великого мозку, локалізовані дорзальніше; ті, котрі проєктуються у мозочок і спинний мозок, — вентральніше; ті, що проєктуються у гіпоталамус, — переважно у передній частині, у таламус — у задній; ті ж, котрі проєктуються в кору великого мозку і мигдалеподібний комплекс, — по всьому об'єму ядра *(оглянуто у: E. Szabadi, 2013; L. A. Schwarz та співавт., 2015)*. Значна частина нейронів A6 володіє фуркативними, дуже широко колатералізованими проєкціями *(Ibid.)*. Попри це, виявлено невеликі популяції нейронів ядра, для котрих характерна висока вибірковість проєктування *(L. A. Schwarz та співавт., 2015)*. За даними D. J. Chandler та співавторів *(2014),* проєкції в орбіто-фронтальну кору, MPFC і ACC у щура фактично походять із окремих популяцій нейронів A6. Загалом, просторовий розподіл норадренергічних терміналей у корі великого мозку неоднорідний, їх густина більша у префронтальній корі, менша — у соматосенсорній і руховій ділянках *(D. J. Chandler та співавт., 2014)*. Важливо зазначити, що острівець отримує прямі норадренергічні проєкції переважно від груп A1 і A2 *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

функції

Нерівномірність вивільнення медіатора в різних компартментах аксонального дерева норадренергічного нейрона, топічна неоднорідність експресії різних видів адренорецепторів, наявність різних нейронних

посередників впливу норадренергічних нейронів *(збуджувальних, гальмівних чи модулюючих)* обумовлює неоднозначність і неоднотипність пливів групи А6 на різні ділянки мозку й різні види поведінкової чи психічної активності *(L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*. У найбільш загальному формулюванні — активність нейронів А6 корелює з психічною активацією *(arousal)* і неспанням, прокиданням, причому тонічна активність нейронів потенціює локомоцію, за високої інтенсивності — індукує тривожну поведінку, фазична активність — послаблює локомоцію *(Ibid.)*.

Психічна активація, регуляція циклу «сон – неспання», функція уваги, пильності, процесуальна пам'ять і прийняття рішення. Глутаматергічні збуджувальні проєкції PGi/LPGi і групи С1 на нейрони блакитного місця відповідальні за психічну активацію і активацію неспання[1463]. Нейрони блакитного місця відіграють відчутну роль у різноманітних атрибутах і складових когнітивного процесу: вимкнення їхньої функції супроводжується дефіцитом уваги і пам'яті, залежним від норадреналових проєкцій у префронтальну кору і гіпокамп *(оглянуто S. J. Sara, 2009)*. Норадреналова система блакитного місця впливає на функції консолідації, корекції і відтворення пам'яті *(оглянуто S. J. Sara, 2009)*, зокрема, афективної пам'яті — поряд з мигдалеподібним комплексом *(V. Sterpenich та співавт., 2006)*[1464]. Структура проєкцій норадренергічних нейронів стовбура у кору, на думку D. J. Chandler та співавторів *(2014*[1465]*)*, свідчить про участь нейронів блакитного місця і через них — системи вісцерогенної, інтероцептивної аферентації у функції пильності *(«vigilance»)* і здійснення вибору. Нейрони блакитного місця, ймовірно, причетні до механізму швидкої зміни фокусу уваги і пов'язаного з цим перезавантаження функціональної топології нейронної мережі *(«network reset»)*[1466]; причому йдеться не лише про перемикання фокусу поміж зовнішніми об'єктами, але й між зовнішніми об'єктами і внутрішніми, суб'єктивними образами, між двома варіантами усвідомленого сприйняття одного об'єкта[1467], а також про перемикання уваги між об'єктом, котрий сприймається спостерігачем у реальному часі, і його попереднім, енграмованим у внутрішньому світі суб'єкта, образом, пригадуваним під час такого сприйняття *(оглянуто S. J. Sara, 2009)*. У стані звичайної поведінкової активності і помірної продукції норадреналіну у префронтальній корі активуються переважно високоафінні постсинаптичні α_2-адренорецептори, що сприяє функції оперантної пам'яті й утриманню уваги на вирішенні поточного завдання; у стані стресу продукція норадреналіну у префронтальній корі суттєво збільшується, що зумовлює активацію також і низькоафінних α_1-адренорецепторів, пригнічення процесуальної пам'яті і перемикання функції уваги у режим гнучкої, *«сканувальної»* роботи, завдяки чому можливе охоплення увагою всього оточення *(оглянуто C. W. Berridge, R. C. Spencer, 2016)*[1468]. Згідно з однією із моделей, нейрони блакитного місця відповідають фазичною активністю на різноманітні сенсорні стимули, при цьому збільшується інтенсивність спонтанної тонічної активності частини нейронів ядра, що обумовлює психічну активацію, збільшення притомності й пильності, сприяє фокусуванню уваги на джерелі стимуляції. У випадку стресогенного впливу рівень спонтанної тонічної активності норадренергічних нейронів збільшується суттєвіше, формування фазичних відповідей на сенсорні подразники притуплюється, що відповідає режиму гнучкої, *«сканувальної»* уваги *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*. Можливо, такі зміни ретранслюються у кору через α_1- і β-адренорецептори, активація котрих, як виявилося, усуває необхідне для фокусного режиму уваги, але перешкоджаюче режиму гнучкої уваги, обмеження соматосенсорного входу у префронтальну кору через її каудальні ділянки *(«sensorimotor gating»; C. W. Berridge, R. C. Spencer, 2016)*. Згідно з іншою моделлю, префронтальна кора, інтегруючи сенсорну інформацію під час виконання певного завдання, надсилає у блакитне місце впливи, котрі змінюють активність норадренергічних нейронів, аби вибірково збільшити функцію необхідних ділянок кори, виокремлюючи у такий спосіб важливі для вирішення завдання стимули *(D. J. Chandler та співавт., 2014)*. Так чи інакше, нейрони блакитного ядра модулюють функціональну зв'язність між окремими ділянками кори, котрі беруть участь у механізмах уваги: у стані оперантного спокою *(очі досліджуваного закриті)* стимуляція α_2-адренорецепторів клонідином призводить до зменшення зв'язності між нижньою лобовою звивиною *(поле BA 44)*, таламусом, екстрастріарними ділянками зорової кори; під час виконання завдань на зорову увагу збільшується функціональна зв'язність між ділянками лобової і тім'яної[1469] кори, блакитним місцем і таламусом *(J. T. Coull та співавт., 1999)*[1470].

Візуальна просторова пам'ять. Відомо, що у приматів і людини формування кореляторів візуальної просторової пам'яті відбувається за участі DLPFC, зокрема пірамідних глутаматергічних нейронів III-го шару поля BA 46, котрі утворюють слідово активні протягом певного обмеженого часу групи — кореляти певних елементів чи атрибутів енграмованої інформації; ці групи пірамідних нейронів обмежені у просторі ГАМК-ергічними парвальбумінпозитивними інтернейронами *(оглянуто A. F. T. Arnsten, L. E. Jin, 2014)*. Нейрони поля BA 46 отримують *«візуально-просторові»* інформаційні впливи від бічної нижньотім'яної кори *(поле BA 7)*, котра, у свою чергу, отримує входи від асоціативної ділянки зорової кори *(поле BA 18)*. Формування таких груп активних нейронів поля BA 46 NMDA/NR2B-залежне[1471], модулюється норадренергічними і дофамінергічними впливами; патологію механізму виявлено при шизофренії і хворобі Альцгеймера *(Ibid.)*. Норадреналін через α- і β-адренорецептори впливає на синаптичну пластичність і в інших ділянках мозку, наприклад,

у гіпокампі[1472], мигдалеподібному ядрі та корі мозочка, які разом беруть участь у навчанні, формуванні енграм поточної, зокрема, локомоторної інформації[1473].

Вплив норадреналової системи на психічні функції в умовах поведінкового стресу. На тлі стресу позитивний вплив норадреналової системи на DLPFC-залежну візуальну просторову пам'ять, ймовірно, зменшується[1474], актуалізується примітивніший режим роботи мозку з продукцією раніше набутих навичок і поведінкових реакцій та стрес-індукованим формуванням нових. Хронічний стрес супроводжується втратою дендритних шипиків і пірамідних нейронів префронтальної кори, характерною, до речі, для маніакально-депресивного психозу, великого депресивного розладу і шизофренії *(оглянуто A. F. T. Arnsten, 2011[1475])*. Стрес-індуковані впливи на нейрони префронтальної кори змінюються з віком, що при хворобі Альцгеймера може бути одним із факторів формування численних молекулярних *circulus vitiousus (оглянуто A. F. T. Arnsten, 2011, 2015)*. Нарешті, норадреналова система разом з системами кортиколіберину, орексину, вазопресину і динорфіну бере участь у механізмі стресзалежного рецидиву аддикції *(G. F. Koob, 2008; J.-U. Garcia-Carmona та співавт., 2013)*. Норадреналовий механізм впливу на поведінкову активність на тлі соціальних стресогенів, ймовірно, найдраматичніший за своїми наслідками у ранньому юнацькому віці, що залежить, окрім іншого, від кортиколіберинових впливів на нейрони блакитного місця *(B. Bingham та співавт., 2011)*.

Ретрансляція вісцерогенних стимулів і детекція новизни. Цікаво, що запам'ятовування нових образів і консолідація цього виду пам'яті істотно залежать від функції осі «*NTS — PGi/LPGi — блакитне місце — латеральна/базолатеральна частина мигдалеподібного комплексу — гіпокамп*»[1476]. Детекція новизни й енграмування нової інформації є однією з важливих функцій гіпокампа, блокування норадренергічної медіації у полі CA1 порушує цей тип запам'ятовування; введення норадреналіну у CA1 або стимуляція нейронів блакитного місця — потенціює; під час запам'ятовування нових образів спостерігають збільшення рівня норадреналіну в гіпокампі, тоді як інактивація зазначеної осі після тренування тварин на запам'ятовування нового образу — нівелює цей ефект; нарешті, активність осі під час тренування обумовлює збільшення експресії BDNF у гіпокампі на період щонайменше 2 год, що виключається блокуванням осі[1477]. Існують дані стосовно збільшення продукції норадреналіну у базолатеральній і латеральній частинах мигдалеподібного комплексу на тлі активації аферентів блукаючого нерва *(N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)* завдяки прямим і опосередкованим через блакитне місце проєкціям NTS *(Ibid., з посиланням на A. M. Zardetto-Smith та T. S. Gray, 1990)*. У зв'язку з цим зазначають *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)[1478]*, що електростимуляція стовбура блукаючого нерва збільшує концентрацію глутамату у NTS *(R. E. Allchin та співавт., 1994)*, тоді як глутаматергічна передача у NTS модулює формування стресзалежного умовного рефлексу[1479] шляхом впливу на норадреналінзалежні взаємодії у мигдалеподібному комплексі *(T. Miyashita, C. L. Williams, 2002);* електрична стимуляція стовбура блукаючого нерва супроводжується збільшенням концентрації норадреналіну у конвекситальних ділянках кори і в гіпокампі щура *(R. W. Roosevelt та співавт., 2006),* що через вплив на α_2-адренорецептори гіпокампа чинить протисудомний ефект на пілокарпіновій моделі епілепсії *(R. Raedt та співавт., 2011)*; системне введення адреналіну чи прикладання стресогенного подразника[1480] обумовлює NTS-залежне збільшення концентрації норадреналіну у мигдалеподібному комплексі *(C. L. Williams та співавт., 1998),* а позитивний ефект адреналіну на формування слідів больової стимуляції є у тому числі NTS-залежним *(C. L. Williams, J. L. McGaugh, 1993)*.

Значна роль норадренергічної системи у реалізації вищих психічних функцій підтверджується численними даними стосовно механізмів дії відомих своїми психотропними ефектами речовин, зокрема[1481] *atipamezole*, *atomoxetine*, *clonidine*, *desipramine*, *dexmedetomidine*, *guanfacine*, *idazoxan*, *lofexidine*, *phenylephrine*, *prazosin*, *propranolol*, *reboxetine*, *yohimbine (S. R. Chamberlain, T. W. Robbins, 2013; R. C. Spencer та співавт., 2015)*. Численними дослідженнями психотропних ефектів фармакологічних засобів встановлено, що норадреналова система важлива у реалізації функції уваги, виконавчого контролю[1482], оперативної та емоційної пам'яті, пізнавальної й поведінкової гнучкості[1483] *(оглянуто S. R. Chamberlain і T. W. Robbins, 2013)*. Традиційні психостимулятори[1484] у малих дозах чинять заспокійливий вплив[1485] і в той же час — стимулюють когнітивну активність, що супроводжується збільшенням концентрації у префронтальній корі катехоламінів, котрі діють через α_2-адренорецептори і D_1-рецептори дофаміну *(оглянуто R. C. Spencer та співавт., 2015)*. Помірні дози психостимуляторів збільшують активність залежних від уваги процесів, зокрема, оперативної пам'яті, функції виконавчого контролю, що, ймовірно, досягається диференційним впливом на α_2- і α_1-адренорецептори *(Ibid.)*.

Іншим аргументом, що підтверджує роль норадреналової системи у психічному процесі, є її роль у патогенезі відомих невротичних, психопатичних і дементивних розладів, зокрема, корсаковського синдрому[1486], депресивного розладу, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності[1487], хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера[1488] *(оглянуто S. R. Chamberlain, T. W. Robbins, 2013)*.

Статеве диференціювання психіки. Функція нейронів ядра є важливим фактором статевої диференціації психічного процесу *(D. A. Bangasser та співавт., 2016)*: у особин жіночої статі ядро отримує

більше синапсів від нейронів NTS, ЦСР, мигдалеподібного комплексу і BNST, що корелює з їхньою розташованістю до активації залежної від мигдалеподібного комплексу емоційно-стресового виду психічної активації у відповідь на вісцеральну больову стимуляцію, а також із превалюванням у жінок частоти афективних розладів, асоційованих з дисфункцією блакитного місця[1489] *(Ibid.)*. Механізми статевої диференціації функції ядра включають підвищення синтезу норадреналіну терміналями норадренергічних нейронів[1490], зменшення експресії чи вибіркову експресію менш активної ізоформи катехол-О-метилтрансферази синаптичної щілини — ферменту, котрий забезпечує деградацію норадреналіну, а також зменшення експресії адренорецепторів постсинаптичними поверхнями нейронів кори і стріатума, підвищену чутливість нейронів блакитного місця до дії кортиколіберину *(CRF)* у контексті реалізації стресу[1491] *(R. J. Valentino та співавт., 2012; D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

Взаємодія з дофамінергічною системою. Медіаторні системи блакитного місця і VTA, взаємодіючи між собою на різних рівнях, формують барвисту картину активності префронтальної кори. Нейрони блакитного місця відсилають збуджувальні, опосередковувані α_1-рецепторами проєкції у VTA; нейрони VTA, ймовірно, моносинаптично активують норадренергічні нейрони A6 *(оглянуто D. J. Chandler та співавт., 2014)*. Обидві медіаторні системи важливі у формуванні дослідницького режиму поведінки: їхні норадренергічні і дофамінергічні нейрони активуються на тлі значущих стимулів, виявлення котрих відбувається під час цілеспрямованих пошукових дій; причому, активність нейронів VTA пов'язана з формуванням мотивації поточної поведінкової активності на основі інформації про можливу винагороду чи передбачення помилки, у той час як активність нейронів блакитного місця пов'язана з використанням цієї ж інформації про винагороду для підтримання необхідного рівня психічної активованості[1492] під час поведінкового акту *(оглянуто D. J. Chandler та співавт., 2014)*. Під час реалізації поведінкового акту норадренергічні впливи на префронтальну кору через α_{2A}-адренорецептори збільшують відтерміновану активність нейронних ансамблів — мережевих корелятів преферентних у поточній ситуації стимулів[1493], дофамінергічні ж D1-залежні впливи пригнічують *«шум»*, тобто мережеві кіркові кореляти усіх інших, неважливих стимулів *(Ibid.)*. VTA, взаємодіючи з *nc. accumbens (і стріатумом),* бере участь у формуванні корелятів підкріплення як результату виконання поведінкового акту, блакитне місце ж відповідає за диференціацію інформаційних входів у префронтальну кору, тобто виокремлення серед них преферентних для успішного завершення дії *(Ibid.)*. Таким чином, рівень дофаміну і норадреналіну у префронтальній корі постійно флуктуює залежно від рівня психічної активованості і поточної дії *(Ibid.)*. Численні синаптичні комплекси за участю дендритних шипиків пірамідних нейронів префронтальної кори містять як норадренергічні, так і дофамінергічні пресинаптичні терміналі; шипики експресують рецептори обох медіаторів, стрижневими елементами каскадів сигнальної трансдукції для котрих у префронтальній корі є цАМФ-РКА, Akt-GSK3β і PLC-PKC[1494]; на рівні цих молекулярних систем формується складна палітра впливів блакитного місця і VTA на нейронну мережеву активність *(оглянуто B. Xing та співавт., 2016)*.

Як можна бачити, більшість ефектів норадреналової системи на когнітивний процес, виконавчий контроль і функцію уваги реалізуються через префронтальну кору. Не вдаючись у подробиці[1495], перерахуємо *(наводимо за A. F. T. Arnsten, 2011)*, що з активністю префронтальної кори пов'язана функція процесуальної пам'яті й оперування образами під час абстрактного мислення, ув'язування минулого і майбутнього, планування дії і припущення щодо її результату, здійснення вибору, функція уваги і виконавчого контролю разом з бічним гальмуванням[1496], стан когнітивного осяяння, функція усвідомлення і розпізнавання, функція внутрішнього моніторингу, диференціація внутрішнього і зовнішнього стосовно сфери свідомості суб'єкта, усвідомлення реальності і об'єктивності[1497] *(J. S. Simons та співавт., 2008)*, передбачення і оцінка ймовірності помилки[1498], формування образів внутрішнього світу[1499], їх внутрішнє *«самобуття»* чи трансформація, функція внутрішньої мови.

приручковий ядерний комплекс[1500]

структура

Парабрахіальний ядерний комплекс — один із ключових елементів системи формування психічної активації та неспання. Парний, розташований у дорзолатеральній частині мосту навколо верхньої ніжки мозочка[1501], у ділянці її входження у стовбур мозку. Як видно із подальшого матеріалу, загалом описують медіальну, латеральну частину комплексу[1502] і субпарабрахіальне ядро *(Кьолікера – Ф'юза[1503])*.

У щура латеральна частина комплексу включає 7 ядер *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984):* внутрішнє латеральне ядро[1504], верхнє латеральне ядро[1505], крайнє латеральне ядро[1506], зовнішнє латеральне ядро[1507], центральне

латеральне ядро[1508], вентральне[1509] і дорзальне латеральні ядра[1510]. У межах медіальної частини комплексу виділяють зовнішнє медіальне ядро[1511] *(Ibid.)*. Навколо вентролатерального краю поперечного зрізу верхньої ніжки мозочка, окрім розташованого вентральніше і медіальніше ядра Кьолікера – Ф'юза, виділяють латеральне півмісяцеве ядро[1512], частина якого розташована між дорзальним і зовнішнім латеральними ядрами, огинаючи останнє латерально *(K. M. Buller та співавт., 2004)*[1513]. Виділяють також особливу частину парабрахіальної зони на поперечних зрізах стовбура, так звану *«талію»*[1514] — ділянку між вентральною та дорзальною частинами речовини верхньої ніжки мозочка, де товщина ніжки найменша.

Парабрахіальний комплекс людини містить загалом п'ять частин — ядра латеральної і медіальної частини і ядро Кьолікера – Ф'юза, причому центральна та зовнішня ділянки латеральної частини комплексу, а також медіальна частина експресують ацетихолінестеразу[1515] *(G. Paxinos та співавт., 2012)*. Комплекс містить в основному мультиформні і веретеноподібні клітини *(M. Gioia та співавт., 2000);* A. M. Lavezzi та співавтори *(2004)* описують у складі ядра Кьолікера – Ф'юза людини компактну *(subnucleus compactus) та розсіяну (subnucleus dissipatus)* частини, зазначаючи, що цитоархітектонічна структура комплексу у цілому аналогічна описаній у нижчих ссавців[1516].

Парабрахіальна ділянка стовбура, крім однойменного комплексу, містить так зване підніжкове пігментоване ядро[1517], сформоване нейромеланінпозитивними нейронами *(оглянуто G. Paxinos та співавт., 2012)*.

аференти

NTS. Згідно з ранніми даними *(оглянуто у: C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984; див. також H. Herbert та співавт., 1990)*, у щура первинні вісцеральні аференти й *«смакова» (ростральна)* частина NTS проєктуються переважно у медіальне і вентральне латеральне ядро парабрахіального комплексу, нейрони котрих, у свою чергу, проєктуються у кору великого мозку, а також у ядра таламуса *(nc. basalis ventralis medialis, nc. paracentralis і nc. parafascicularis)*, великоклітинне базальне ядро нейменної речовини[1518], у задню латеральну гіпоталамічну ділянку й у центральне ядро мигдалеподібного комплексу *(Ibid.)*. Причому зона проєктування, приміром, медіального ядра парабрахіального комплексу виходить за межі смакових ділянок кори, включає задню та передню ділянки гранулярної й агранулярної кори острівця, латеральну кору лобової частки[1519] *(Ibid.)*. Основні вісцеральні проєкції NTS проєктуються здебільшого у латеральне ядро парабрахіального комплексу та ядро Кьолікера – Ф'юза *(Ibid.)*. Перше віддає проєкції у *nc. preopticus medianus, nc. paraventricularis, nc. dorsomedialis* і латеральну частину гіпоталамуса, які отримують також прямі входи від каудальної медіальної частини NTS *(Ibid.)*. Зовнішнє та центральне латеральне ядра проєктуються у центральне ядро мигдалеподібного комплексу та BNST[1520] *(Ibid.)*. У свою чергу, центральне ядро мигдалеподібного комплексу і нейменна речовина отримують входи від медіальної й латеральної частки латерального ядра парабрахіального комплексу *(Ibid.)*. Деякі волокна рострального частини NTS[1521] закінчуються у латеральному ядрі парабрахіального комплексу, каудальної частини NTS[1522] — у медіальному ядрі *(Ibid.)*. Невелика кількість нейритів коркових проєкційних нейронів закінчується у латеральному ядрі, гіпоталамічних нейронів — у медіальному *(Ibid.)*. Оскільки дендрити багатьох нейронів парабрахіального комплексу розташовуються у інших щодо тіл нейронів ядрах, описана топічна специфіка може не відображати справжньої топології аферентів комплексу *(Ibid.)*.

Загалом, джерелом висхідних аферентів парабрахіального комплексу є NTS[1523] та проєкційні нейрони пластини I сірої речовини спинного мозку й каудальної частини *nc. spinalis n. trigemini*, які несуть больову, температурну, а також, ймовірно, вісцеро- і пропріоцептивну інформацію *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*. Різні частини парабрахіального комплексу отримують топографічно та нейрохімічно відмінні входи від різних частин NTS *(Ibid.)*. У гризунів нейрони рострального[1524] частини NTS проєктуються у медіальні відділи медіальної та латеральної частини парабрахіального комплексу, хоча його участь в обробці та висхідній передачі смакової інформації залишаються контроверсійними *(Ibid.)*. Нейрони *«вісцероцептивної»* частини NTS проєктуються у зовнішнє, центральне та дорзальне латеральне ядро комплексу, нейрони *«респіраторної» (вентролатеральної)* частини — у найбільш латеральні частини дорзального і центрального латерального ядер і у ядро Кьолікера – Ф'юза. Проекції NTS глутаматергічні, хоча можуть містити й галанін, холецистокінін, кортиколіберин та глюкагоноподібний пептид *(Ibid.*[1525]*)*. Проєкційні нейрони пластини I сірої речовини спинного мозку і каудальної частини *nc. spinalis n. trigemini* відсилають закінчення у дорзальне, центральне і зовнішнє латеральні ядра парабрахіального комплексу, а також у ядро Кьолікера – Ф'юза *(D. F. Cechetto та співавт., 1985; C. B. Saper, 1995)*, наявна конвергенція входів від нейронів пластини I та NTS у окремі ядра комплексу, що, на думку авторів, обумовлює інтеграцію відповідних чутливих модальностей, у тому числі на тлі кардіореспіраторних впливів.

Джерелами інших аферентів комплексу є *(оглянуто у: C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984; M. M. Moga та співавт., 1990; E. E. Benarroch, 2016)* спинний мозок[1526], *area postrema*[1527], вентролатеральна частина довгастого моз-

ку[1528], ретротрапецієподібне тіло[1529]; *nc. paraventricularis*, *nc. preopticus medianus*[1530], *nc. arcuatus*, *nc. dorsomedialis* і *nc. ventromedialis* гіпоталамуса[1531] і його латеральна ділянка[1532], центральне ядро[1533] і уставлені клітинні кластери[1534] мигдалеподібного комплексу, BNST[1535], антеродорзальна частина *subst. innominata*, передня поясна кора, інфралімбічна й, імовірно, інші ділянки префронтальної кори, кора острівця[1536], кора мозочка.

У кроля мозочкові аферентні комплексу надходять від клітин Пуркіньє часточки III, найлатеральнішої ділянки часточки IX і клаптика *(flocculus)*[1537], а також від *nc. fastigii*[1538] *(оглянуто M. Hashimoto та співавт., 2018; **рис. 21**)*. У миші джерелами мозочкових аферентів комплексу є клітини Пуркіньє часточок VIII–X задньої частини хробака[1539]. Серед цих ділянок мозочка слід відмітити вузлик *(nodulus; X) і язичок (uvula; IX)*[1540], котрі беруть участь у регуляції функції серцево-судинної системи *(K. Sadakane та співавт., 2000)*. Крім того, проєкції деяких клітин Пуркіньє клаптика *(H X)*, які отримують збуджувальні оксинергічні входи від гіпоталамуса (виявні під час захисної поведінки), сягають іпсилатерального вентролатерального кута парабрахіального комплексу і, ймовірно, обумовлюють судинний супровід захисних реакцій з перерозподілом перфузії крові на користь скелетних м'язів *(N. Nisimaru та співавт., 2013)*.

Нейрони ростральної частини притрійчастого ядра *(див. с. 124, 125)* щура проєктуються у медіальну частину парабрахіального комплексу, проміжної частини — у зовнішнє латеральне та зовнішнє медіальне ядра, каудальної частини — у вентральне латеральне ядро; нарешті, нейрони дорзального парамаргінального ядра[1541] і I-і та II-ї пластин *nc. spinalis n. trigemini* — у зовнішнє і крайнє латеральне ядра комплексу *(M. L. Pinto та співавт., 2008)*.

еференти

Загалом, комплекс ретранслює смакову, больову, температурну і вісцеральну інформацію у ряд структур переднього мозку, віддає проєкції на ряд стовбурових ядер та у спинний мозок[1542]. Серед таламічних ядер

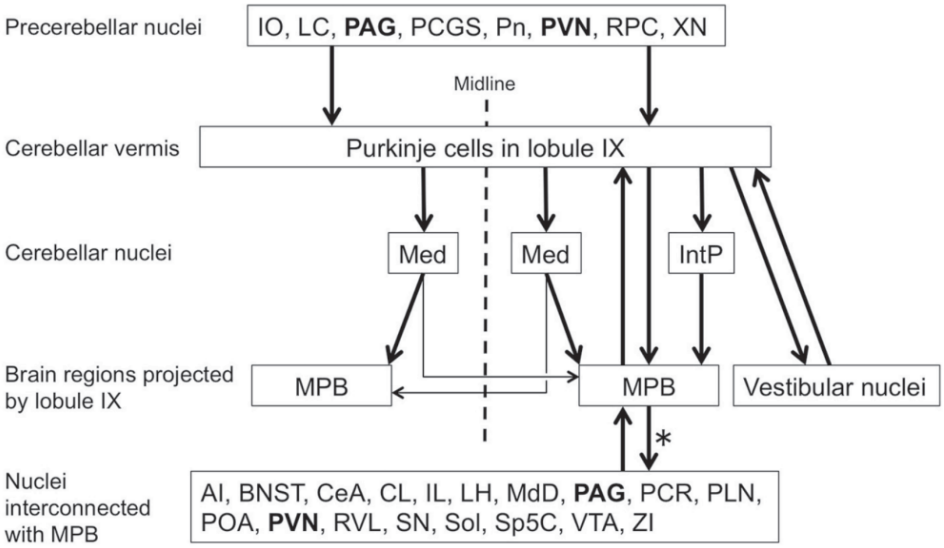


Рис. 21. Зв'язки медіальної частини парабрахіального комплексу[1] щура і миші у межах нейронної мережі за участю клітин Пуркіньє часточки IX хробака мозочка. Схема M. Hashimoto та співавторів *(2018). Умовні позначення (мовою оригіналу): AI — agranular insular cortex; BNST — bed nucleus of the stria terminalis lateral division; CeA — central amygdaloid nuclei; CL — claustrum; IL — infralimbic cortex; IntP — posterior interposed cerebellar nucleus; IO — inferior olive; LC — locus ceruleus; LH — lateral hypothalamic area; MdD — dorsal part of medullary reticular nucleus; Med — medial (fastigial)* cerebellar nucleus; MPB — medial parabrachial nucleus; PAG — ventrolateral region of periaqueductal gray; PCGS — paracochlear glial substance; PCR — parvocellular reticular nucleus; PLN — paralemniscal nucleus; Pn — pontin nucleus; POA — preoptic area; PVN — paraventricular hypothalamic nucleus; RPC — parvocellular part of red nucleus; RVL — rostroventrolateral medulla; SN — substantia nigra; Sol — nucleus of the solitary tract; Sp5C — caudal part of spinal trigeminal nucleus; VTA — ventral tegmental area; XN — X nucleus; ZI — zona incerta.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2018.00006/full)*.

[1] У цитованій праці — *«medial parabrachial nucleus»*.

проєкціями комплексу охоплено *nc. ventroposterior parvocellularis*[1543], *ncc. intralaminares* та *ncc. mediales*[1544], серед гіпоталамічних ядер — *nc. dorsomedialis*, *nc. ventromedialis*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *area hypothalamica lateralis* і латеральна частина *area preoptica*, серед структур мигдалеподібного комплексу — *nc. amygdalae basalis lateralis*, *nc. amygdalae medialis*, *nc. amygdalae centralis (оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*. Виявлено також проєкції у базальний передній мозок і у BNST *(Ibid.)*.

Найлатеральніші відділи комплексу, у тому числі ядро Кьолікера – Ф'юза, віддають низхідні проєкції у RVLM і NTS *(Ibid.)*, точніше — нейрони ядра Кьолікера – Ф'юза проєктуються у вентролатеральну частину довгастого мозку[1545], NTS[1546] та спинний мозок[1547], зокрема, у речовину бічних рогів *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*. Медіальна частина комплексу проєктується в агранулярну кору острівця, інфралімбічну кору, огорожу *(claustrum)*, BNST, у *zona incerta*, *nc. amygdalae centralis*, у *area hypothalamica lateralis* і *area preoptica*, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, у чорну речовину, VTA, ЦСР, часточку IX хробака мозочка, PCRt, *nc. paralemniscalis* мосту, NTS, у каудальну частину *nc. spinalis n. trigemini*, RVLM, *nc. reticularis centralis pars dorsalis*[1548] *(оглянуто M. Hashimoto та співавт., 2018)*.

CGRP-позитивні[1549] нейрони зовнішнього латерального та зовнішнього медіального ядер комплексу несуть вісцеральну і ноцицептивну інформацію в іпсилатеральне *nc. amygdalae centralis* і контрлатеральне *nc. ventroposterior parvocellularis* таламуса *(Ibid.)*. Глюкозочутливі холецистокінінпозитивні нейрони латеральної частини комплексу проєктуються у *nc. ventromedialis гіпоталамуса (Ibid.)*. Глутаматергічні нейрони комплексу та навколоблакитної ділянки проєктуються у базальний передній мозок, а також *(глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу)* на орексинергічні нейрони латерального гіпоталамуса і відіграють значну роль у реалізації психічної активації *(Ibid.)*.

функції

Регуляція зовнішнього дихання. Парабрахіальний комплекс входить до складу респіраторних ядер мосту *(див. с. 113–115)*, у поєднанні з клітинними групами так званого вентрального дихального стовпа і вентролатеральної частини NTS бере участь у перемиканні фаз дихального циклу, зокрема, у припиненні фази вдиху, ініціації постінспіраторної фази, спряженні дихального та локомоторного циклу, координації активності дихальних м'язів і м'язів гортані під час вокалізації *(латеральна частина комплексу)*, у контролі прохідності дихальних шляхів за різноманітних умов *(ядро Кьолікера – Ф'юза)*[1550]. Вентролатеральна частина NTS отримує входи від легеневих механорецепторів розтягу *(див. с. 120–121)* та хеморецепторів сонних клубочків, чутливими до гіпоксії, ініціює ряд дихальних рефлексів через нейрони вентролатеральної частини довгастого мозку й віддає колатералі у латеральну частину парабрахіального комплексу та ядро Кьолікера – Ф'юза. Стимуляція цих двох частин комплексу супроводжується збільшенням вентиляції легень, стимуляція серединної та ростральної частини ядра Кьолікера – Ф'юза — апнейстичним диханням[1551] *(E. E. Benarroch, 2016*[1552]*)*.

Нюх і вібриси. Більшість нейронів парабрахіального комплексу, зокрема латерального півмісяцевого ядра і ядра Кьолікера – Ф'юза, глутаматергічні; описано і нейрони ГАМК-ергічного фенотипу, розташовані у каудальній частині ядра Кьолікера – Ф'юза та у товщі латерального півмісяцевого ядра *(оглянуто J. C. Geerling та співавт., 2017)*. Часто у миші та щура ці ГАМК-ергічні нейрони експресують FoxP2, інтенсивно проєктуються у чутливі ядра трійчастого нерва[1553] з мінімальною присутністю терміналей у вентролатеральній кардіореспіраторній ділянці довгастого мозку й повною відсутністю у речовині спинного мозку *(Ibid.)*. Можлива функція цієї популяції нейронів — обробка інформації, що надходить від вібрисорного апарату, регуляція активності м'язового апарату вібрис[1554], спряження цього виду чутливості з функцією нюхового аналізатора *(Ibid.)*. Ймовірно, усі нейрони латерального півмісяцевого ядра і ядра Кьолікера – Ф'юза, що відсилають низхідні проєкції і беруть участь у регуляції дихання, автономних функцій та формування відповіді на гіперкапнію, — глутаматергічні *(Ibid.)*.

Регуляція активності серцево-судинної системи. Ранні дослідження *(E. E. Benarroch, 2016*[1555]*)* виявили роль парабрахіального комплексу у модулюванні активності аферентів NTS від сонних пазух *(sinus caroticus)* і у зміні параметрів кардіогенних рефлексів. Певні нейрони латеральної частини комплексу активуються у відповідь на збільшення і зменшення системного артеріального тиску *(Ibid.*[1556]*)*, стимуляція цієї ж частини комплексу обумовлює збільшення системного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень *(Ibid.*[1557]*)*, послаблює барорефлекс-індуковану брадикардію *(Ibid.*[1558]*)*. І в той же час, стимуляція ділянки поблизу дорзального латерального ядра комплексу[1559] спричиняє гіпотензію та брадикардію *(Ibid.*[1560]*)*. Через латеральну частину комплексу реалізуються впливи хробака мозочка на серцево-судинну систему. У кроля клітини Пуркіньє часточки III, найлатеральнішої частини часточки IX і клаптика *(flocculus)* прямо проєктуються у латеральну частину комплксу *(W. F. Supple, B. S. Kapp, 1994*[1561]*; N. Nisimaru та співавт., 2013)*, модулюють активність серцево-судинної *(K. Sadakane та співавт., 2000*[1562]*; N. Nisimaru та співавт., 2013)*[1563] та дихальної систем *(M. Hashimoto та співавт., 2018)*. Наявність реципрокних зв'язків між медіальним парабрахі-

альним ядром, з одного боку, і латеральним гіпоталамусом, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, ЦСР, RVLM і NTS[1564] — з іншого, свідчить про ймовірну участь також і медіальної частини комплексу у регуляції функції серцево-судинної системи. Причому, ЦСР і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса формують дві петлі морфофункціональних зв'язків, опосередковані через часточку IX хробака і медіальну частину парабрахіального комплексу[1565]. На думку M. Hashimoto та співавторів *(2018)*, це вказує на участь зазначених структур у спряженні функції серцево-судинної системи і циклу *«сон – неспання»*, у регуляції серцево-судинної системи під час сну *(Ibid.[1566])*.

Регуляція споживання солі. Латеральна частина комплексу інтегрує інформацію, що надходить від NTS та *area postrema*, й пригнічує споживання солі. Функція залежить від локальної активності глутамат-, серотонін-, холецистокінін-, кортиколіберин, ГАМК-ергічної та опіоїдної систем; механізм залишається слабко вивченим *(E. E. Benarroch, 2016)*.

Регуляція споживання їжі та енергетичного балансу. Нейрони латеральної частини комплексу отримують впливи від багатьох ділянок мозку, котрі беруть участь у регуляції харчової поведінки, в основному пригнічують апетит після споживання їжі, а також під час нездужання та дії ряду токсинів; реалізує анорексичну дію аміліну, холецистокініну, GLP-1[1567] і лептину, які впливають на нейрони комплексу через NTS та *area postrema (оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*. CGRP-позитивні[1568] нейрони зовнішнього латерального ядра комплексу отримують збуджувальні входи від GLP-1-позитивних нейронів NTS *(див. с. 123),* проєктуються у центральне ядро мигдалеподібного комплексу й чинять анорексичний вплив *(Ibid.[1569])*. Водночас, нейрони латеральної частини комплексу отримують ГАМК-ергічні входи від AgRP/нейропептид-Y[1570]-позитивних нейронів *nc. arcuatus* гіпоталамуса, котрі відповідають за промоцію споживання їжі *(Ibid.[1571])*. Ендоканабіноїди чинять схожий вплив, діючи на через рецептор CB1 на нейрони зазначеної частини комплексу *(Ibid.[1572])*. У відповідь на гіпоглікемію активуються нейрони латеральної частини комплексу, що коекспресують рецептор лептину та холецистокінін, проєктуються у *nc. ventromedialis* гіпоталамуса і обумовлюють активацію симпатоадреналової осі та вивільнення глюкагону[1573].

Мережа ситості й регуляції споживання їжі, окрім парабрахіального комплексу, включає *nc. arcuatus*, *nc. dorsomedialis*, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, *area hypothalamica lateralis*, NTS, *nc. amygdalae centralis*, *nc. parasubthalamicus* і парастріарні ядра *(оглянуто G. Zséli та співавт., 2016)*. Парабрахіальний комплекс має суттєве значення у поверненні показника витрат енергії організму до звичного рівня як наслідок відновлення споживання їжі після тривалого голодування. У контексті реалізації цієї функції нейрони комплексу отримують впливи від агранулярної кори острівця, BNST, передньої гіпоталамічної ділянки, *nc. arcuatus, nc. dorsomedialis, nc. paraventricularis гіпоталамуса, area hypothalamica lateralis,* парасубталамічного ядра, *nc. amygdalae centralis, area postrema* й NTS. Проекції комплексу, важливі для виконання зазначеної функції, закінчуються на нейронах агранулярної кори острівця, BNST, переднього гіпоталамуса, *nc. arcuatus, nc. dorsomedialis* і *nc. paraventricularis гіпоталамуса, area hypothalamica lateralis, nc. amygdalae centralis, nc. ventralis posterior* таламуса, area postrema і NTS *(Ibid.)*.

Смак. Роль комплексу в обробці смакової інформації досліджена фрагментарно *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*. Ймовірно, смакові входи на парабрахіальний комплекс від первинних центрів мають хемотопічну організацію, тобто проєкції, котрі активуються у відповідь на експозицію різних смакових стимулів, певною мірою сегреговані у товщі комплексу *(Ibid.[1574])*. Нейрони комплексу, разом з нейронами NTS, беруть участь у кодуванні важливих параметрів смакового сприйняття *(Ibid.[1575])*.

Терморегуляція. Нейрони зовнішнього *(найбільша кількість)*, центрального та дорзального латерального ядер комплексу отримують впливи від нейронів I-ї пластини заднього рогу спинного мозку, які, у свою чергу, збуджуються шкірними холодовими рецепторами *(Ibid.[1576])*. Нейрони комплексу віддають проєкції на ГАМК-ергічні нейрони *nc. preopticus medianus* гіпоталамуса, які, у свою чергу, синапсують з теплочутливими нейронами медіальної передзорової ділянки. Останні пригнічують термогенез через гальмівний вплив на нейрони *nc. dorsomedialis* гіпоталамуса і *nc. raphes pallidus*[1577] *(S. F. Morrison, 2016)*.

Больова чутливість. Чи не найдетальніше досліджена функція комплексу. Ноцицептивні нейрокінін-1-позитивні нейрони I-ї пластини заднього рогу спинного мозку моносинаптично проєктуються у латеральну частину комплексу[1578], CGRP/PACAP-позитивні[1579] нейрони якої відсилають проєкції у бічну капсулярну частину *nc. amygdalae centralis*. Остання відіграє ключову роль у запам'ятовуванні аверсивних больових стимулів і формуванні поведінкових відповідей[1580], у тому числі поведінкових змін на тлі хронічної больової стимуляції *(E. E. Benarroch, 2016)*. Експресія BDNF нейронами латеральних парабрахіальних ядер і продукція фактора росту у речовині *nc. amygdalae centralis*[1581] модулює морфін-індуковану анальгезію *(Ibid.[1582])*. Нейрони латеральної частини парабрахіального комплексу ретранслюють ноцицептивні впливи у BNST, їхня активність супроводжується формуванням тривоги, зменшенням споживання їжі та маси тварини *(Ibid.)*. Проекції латеральної частини комплексу на дофамінергічні нейрони компактної частини чорної речовини і VTA

важливі у формуванні швидких відповідей на больові подразники[1583]. Ймовірно, вплив больової стимуляції на вищі відділи нервової системи опосередковується й через зв'язки парабрахіального комплексу з гіпоталамусом[1584]. Глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу проєктуються на норадренергічні нейрони групи A7 і через їхнє посередництво послаблюють передачу больової інформації на рівні задніх рогів спинного мозку[1585].

Уникнення шкоди. За даними C. A. Campos та співавторів *(2018)*, CGRP-позитивні нейрони зовнішнього латерального ядра комплексу активуються як у відповідь на шкірні та вісцеральні больові стимули, так і на вагальні вісцероцептивні стимули, котрі провокують ситість; ці ж нейрони реагують на появу незнайомої для тварини їжі, а також у відповідь на аверсивні умовні, поєднані з больовими подразники. Пригнічення цих нейронів послаблює обережне відношення до нових харчових стимулів[1586], а також відповіді на аверсивні умовні стимули. На думку авторів, ці нейрони є елементом системи, що забезпечує реалізацію реакції уникнення потенційної шкоди.

Психічна активація[1587]. Деякі автори *(E. E. Benarroch, 2016)* виокремлюють дорзальний і вентральний висхідні шляхи міжнейронної передачі впливів у межах системи, що відповідає за формування електрофізіологічних корелятів психічної активації: дорзальний включає стовбурові та спинномозкові проєкції у таламус *(ncc. intralaminares et nc. reticularis)* і через нього — у кору, вентральний — у гіпоталамус або прямо у кору великого мозку. Глутаматергічні нейрони парабрахіального комплексу та навколоблакитної зони відсилають моносинаптичні проєкції на великоклітинні групи базального переднього мозку, котрі віддають кіркові проєкції, важливі для формування психічної активації у відповідь на тактильне подразнення[1588] чи гіперкапнію[1589]. Джерелом гіперкапнічних входів на глутаматергічні CGRP-позитивні нейрони зовнішнього латерального ядра комплексу *(S. Kaur та співавт., 2017)*, ймовірно, є глутаматергічні CO_2-чутливі нейрони ретротрапецієподібного ядра[1590] і серотонінергічні CO_2-чутливі нейрони шва довгастого мозку[1591]. Зазначені глутаматергічні CGRP-позитивні нейрони зовнішнього латерального ядра проєктуються на глутаматергічні нейрони базального переднього мозку і ГАМК-ергічні нейрони *nc. amygdalae centralis* і латерального гіпоталамуса *(S. Kaur та співавт., 2017)*.

Цикл *«сон – неспання»*[1592]. Нейрони зовнішнього латерального парабрахіального ядра беруть участь у спровокованому гіперкапнією прокиданні: руйнування глутаматергічних нейронів зовнішнього латерального парабрахіального ядра суттєво зменшує CO_2-залежне прокидання[1593]; руйнування глутаматергічних нейронів медіальної частини парабрахіального комплексу зменшує тривалість неспання, збільшує інтенсивність ЕЕГ-корелятів NREM-сну[1594] *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Щоденна хемогенна стимуляція нейронів парабрахіального комплексу щура збільшує тривалість неспання, однак ефект спостерігають лише протягом 4-х діб стимуляції, причому в цей період тривалість разового ефекту прогресивно скорочується, у подальшому — аналогічна стимуляція супроводжується значно меншим впливом на тривалість неспання[1595] *(M. H. Qiu та співавт., 2016)*. Шляхи розповсюдження мережевої активності на тлі описаного алгоритму стимуляції включають базальний передній мозок, передзорове поле і латеральну частину гіпоталамуса *(Ibid.)*. Відомо, що у щура ГАМК/гліцинергічні нейрони парафаціальної зони *(див. с. 162)* проєктуються у медіальну частину парабрахіального ядра, гальмують глутаматергічні нейрони, котрі віддають впливи у великоклітинні групи базального переднього мозку[1596], що обумовлює індукцію чи підтримання довгохвильового NREM-сну *(C. Anaclet та співавт., 2012, 2014)*. У цьому контексті важливо, що медіальна частина популяції Atoh1-позитивних глутаматергічних нейронів зародка миші *(E10.5)*, котрі у подальшому важливі у пригніченні REM-сну та промоції NREM-сну, розташовуються *(на вказаному терміні гестації)* вентромедіально стосовно медіальної частини верхньої ніжки мозочка, між вентральною частиною ЛПЯ і медіальним парабрахіальним ядром, ростролатеральніше сон-провокувальної популяції сублатеродорзального ядра *(див. с. 162; Y. Hayashi та співавт., 2015)*. Латеральна частина зазначеної популяції[1597] локалізована дорзолатерально щодо верхньої ніжки мозочка, у товщі латеральної частини комплексу, співпадає з раніше виявленою популяцією глутаматергічних нейронів, котрі індукують прокидання на тлі гіперкапнії *(S. Kaur та співавт., 2013)*; активація цих нейронів супроводжується збільшенням тривалості стану неспання за рахунок зменшення тривалості REM- та NREM-сну, збільшення фрагментації сну, тобто збільшення кількості епізодів прокидання та NREM-сну *(Y. Hayashi та співавт., 2015)*. Згідно з висновком авторів цитованого дослідження, функції обох популяцій Atoh1-позитивних нейронів неоднакові; серед них існують нейрони, активація яких подовжує тривалість NREM-сну за рахунок зменшення тривалості REM-сну, а також нейрони, збільшення активності котрих супроводжується збільшенням тривалості неспання за рахунок зменшення тривалості сну загалом. Нейрони обох популяцій володіють спільною властивістю пригнічувати REM-індукуючу мережу; і все ж, нейрони латеральної популяції беруть участь у збільшенні електричної активності кори великого мозку, нейрони медіальної частини — у синхронізації кіркової активності *(Ibid.)*. Прямі зв'язки між часточками VIII–X хробака[1598] та медіальним парабрахіальним ядром *(M. Hashimoto та співавт., 2018, див. вище)* можуть бути ще однією ланкою впливу мозочка

на цикл *«сон – неспання» (Ibid.)*. До часточки IX надсилають проєкції нейрони блакитного місця, ЦСР і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[1599]; усі ці структури, як можна було бачити вище, так чи інакше, беруть участь у регуляції циклу *«сон – неспання»*[1600]. У свою чергу, медіальна частина парабрахіального комплексу отримує входи від структур, що беруть участь у регуляції циклу *«сон – неспання»* — від BNST, *nc. amygdalae centralis,* інфралімбічної кори*, area hypothalamica lateralis, area preoptica, nc. paraventricularis гіпоталамуса, zona incerta,* VTA, ЦСР та NTS *(оглянуто M. Hashimoto та співавт., 2018)*. Усі ці й поодинокі клінічні дані[1601] обґрунтовують припущення, що ушкодження парабрахіального комплексу разом з ЛПЯ, ростральною частиною шва, блакитним місцем і *nc. reticularis pontis oralis* є важливим етіологічним фактором розвитку коматозного стану[1602].

ніжково-мостове ядро

Йтиметься про так зване *«педункуло-понтинне ядро»* (ППЯ) — так його зазвичай згадують у розмові нейрофізіологи і нейрохірурги наших теренів. Першовідкривач — вчений трагічної долі Л. Якобсон-Ласк[1603].

загальне

ППЯ[1604] — парне, назва відображає особливість розташування ядра: навколо зони формування та виходу з тканини мосту верхньої ніжки мозочка *(pedunculus cerebellaris superior s. rostralis; P. Fournier-Gosselin та співавт., 2013)*. Ядро розташоване у каудальній частині мосто-середньомозкового покриву; ростральний кінець починається одразу під червоним ядром, дорзальніше чорної речовини, на рівні середини нижніх горбків, продовжується каудально на ~5 мм, до рівня блакитного місця *(N. Jenkinson та співавт., 2009)*. Довжина ядра вздовж рострокаудальної осі у людини — не менше 10 мм *(A. T. D. L. Alho та співавт., 2017)*. Загалом, залягає латеральніше верхньої ніжки мозочка, перехрестя верхніх мозочкових ніжок[1605] та центрального шляху покриву[1606], досередини від присередньої петлі *(lemniscus medialis; L. Zrinzo, L. V. Zrinzo, 2008)*. На рівні мосту залягає в ділянці коліна, сформованого латерально — зігнутою присередньою петлею, медіально — волокнами верхньої ніжки мозочка; на рівні середнього мозку лежить дорзолатерально від перехресту верхніх мозочкових ніжок, обіймаючи бічний край центрального тракту покриву, латерально обмежений висхідними волокнами медіальної й латеральної петель *(L. Zrinzo, L. V. Zrinzo, 2008)*. Загалом[1607], ядро межує медіально — з волокнами верхніх мозочкових ніжок[1608], латерально — з парабрахіальним комплексом, латерально і вентрально — з медіальною петлею, дорзально — з клиноподібним та підклиноподібним ядром *(ncc. cuneiformis et subcuneiformis)*, дорзально й дещо латерально — з латеральною петлею та *nc. sagulum*[1609]. Попри наявність доволі чіткого анатомічного опису локалізації ППЯ, його межі доволі аморфні, особливо стосовно суміжного клиноподібного ядра[1610] *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*.

склад

ППЯ гетерогенне, сформоване великими холінергічними нейронами, великими і середніх розмірів глутаматергічними нейронами, ГАМК-ергічними і гліцинергічними нейронами[1611], причому для деяких нейронів ППЯ описана коекспресія двох і більше медіаторів[1612].

Загальна кількість нейронів[1613] ППЯ щура *(однобічно)* — ~16 000[1614] *(J. L. Elson та співавт., 2015), за даними I. S. Pienaar та W. van de Berg (2013)* — ~19 000. Найбільшою популяцією ППЯ[1615] є глутаматергічні нейрони *(50 %),* середньою — ГАМК-ергічні нейрони *(39 %),* міноритарною — холінергічні *(11 %),* найменшою — нейрони, що співекспресують глутамат та ацетихолін чи, можливо, інші поєднання медіаторів *(I. S. Pienaar, W. van de Berg, 2013)*. Популяція холінергічних нейронів розташована більшою мірою вентрально, у так званій компактній частині ядра, відповідає за м'язову REM-атонію *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*, у щура налічує ~3000 клітин[1616] *(J. Mena-Segovia, J. P. Bolam, 2017)*. ГАМК-ергічні нейрони значною мірою сконцентровані у ростральній частині ППЯ[1617]; холінергічні розподілені вздовж рострокаудальної осі більш-менш рівномірно[1618]. За даними S. B. Sébille та співавторів *(2019),* максимальна концентрація холінергічних та ГАМК-ергічних нейронів ППЯ людини спостерігається у передній *(ростральній)* його частині. Ростральна частина ядра, окрім значної концентрації ГАМК-ергічних нейронів, вирізняється особливостями морфології та просторового впорядкування холінергічних нейронів: для них характерна біполярна форма й шарувате укладання *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*. Каудальніше форма холінергічних нейронів округла, кількість відростків збільшена, просторовий розподіл не структурований, відсоток глутаматергічних нейронів збільшується *(Ibid.*[1619]*)*. Кальбіндин та кальретинін експресуються в основному різними типами ГАМК- та глутаматергічних нейронів, загалом — популяцією нейронів, співмірною холінергічній *(Ibid.*[1620]*)*.

Ідентифіковано два електрофізіологічні типи холінергічних нейронів ППЯ — з повільним та швидким типом розрядження[1621], активність яких співпадає у часі з різними рівнями збудливості нейронів кори на тлі довгохвильової мережевої активності[1622] *(J. Mena-Segovia та співавт., 2008)*. Нейрохімічні маркери двох типів холінергічних нейронів не встановлено. В інтерпретації E. E. Benarroch *(2013)* описано три електрофізіологічні види нейронів ППЯ — з фазичною, чіткою і вузькою у часі активністю, з регулярною, низькочастотною активністю, а також нейрони зі змішаною активністю.

Серед глутаматергічних нейронів ППЯ теж виявляють два електрофізіологічні типи: зі швидким розрядженням[1623] — активність асоційована з повільними кірковими електричними осциляціями *(J. Mena-Segovia та співавт., 2008)* та мовчазні, або нейрони з дуже повільним типом розрядження[1624], не залежним від кортикальної активності *(H. Roš та співавт., 2010)*. Інші електрофізіологічні групи нейронів ППЯ — з тонічною[1625] *(H. Roš та співавт., 2010)* та нерегулярною[1626] активністю. Стосовно характеристик трансмембранної провідності описано 3 типи нейронів ППЯ: з провідністю типу A[1627], з низькопороговими спайками[1628] і змішаний тип. Кореляція описаних нейрохімічних та електрофізіологічних фенотипів у більшості випадків спекулятивна; ймовірно, кожен з медіаторних фенотипів містить електрофізіологічні підтипи *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

Найдовші проєкційні аксони ядра — холінергічні, віддають близько 5 чи 6 колатералей, котрі закінчуються у базальних гангліях, таламусі, покрівлі[1629], довгастому мозку *(J. Mena-Segovia та співавт., 2008)*. Аксони нехолінергічних нейронів більш обмежені довжиною та кількістю колатералей[1630] *(H. Roš та співавт., 2010)*. Холінергічні та нехолінергічні нейрони у якості преферентної зони проєктування мають базальні гангліїї *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

У зв'язку з різною просторовою щільністю холінергічної популяції ППЯ, розрізняють щільну каудальну[1631] та розсіяну ростральну[1632] частину *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011*[1633]*)*. У відповідності до такого поділу, ростральна частина має й іншу диференційну ознаку — наявність значної частки ГАМК-ергічних нейронів ядра. Між зазначеними двома частинами ядра існують обопільні зв'язки різної медіаторної природи, суттєва частка яких припадає на локальні колатералі чи варикозитати проєкційних аксонів ППЯ *(Ibid.)*.

зв'язки

Аферанти ППЯ загалом *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)* — первинна слухова кора, рухові зони кори[1634], MPFC[1635], смугасте тіло *(corp. striatum),* субталамічне ядро, повідець *(habenula)*, *zona incerta*, верхні та нижні горбки, сітчаста частина чорної речовини[1636], VTA і його хвостова частина[1637], ЛПЯ і контрлатеральне ППЯ, блакитне місце, *nc. raphes dorsalis*, ядра мозочка. Причому нейрони *nc. raphes dorsalis*[1638] та лобної частки півкуль великого мозку проєктуються переважно у каудальну частину ППЯ, внутрішнього сегмента блідої кулі — у ростральну *(Ibid.)*.

Еферанти каудальної частини[1639] ППЯ — субталамічне ядро, VTA, таламус[1640], його серединно-припучковий комплекс[1641], верхні та нижні горбки, ретикулярні ядра мосту, Gi, медіовентральна частина довгастого мозку й інші ділянки ретикулярної формації довгастого мозку, у спинний мозок *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*. Ростральна частина ППЯ віддає проєкції у компактну частину чорної речовини[1642], бліду кулю[1643], великоклітинна частина передзорового поля[1644], *nc. basalis magnocellularis (Ibid.)*. Обидві частини ППЯ проєктуються у гіпоталамус, мезопонтинне ростромедіальне ядро покриву *(RMTg; Ibid.)*. Закінчення холінергічних волокон ППЯ знаходять у *ncc. anteriores, nc. centralis lateralis, nc. reticularis* і *nc. parafascicularis* таламуса, у субталамічному ядрі, гіпоталамусі, мигдалеподібному комплексі, у верхніх та нижніх горбках, обох частинах чорної речовини, VTA, *ncc. reticularis pontis oralis et caudalis,* Gi *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*. Стосовно дофамінпродукуючих зон стовбура, нейрони ростральної частини ППЯ проєктуються переважно у компактну частину чорної речовини, каудальної — у компактну частину чорної речовини і VTA, ЛПЯ — в основному у VTA[1645]; проєкції переважно однобічні, містять глутамат-, ГАМК- і холінергічні волокна, чинять суттєвий модулюючий вплив *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*. Холінергічна популяція ростральної частини ППЯ іннервує більшою мірою компактну частину чорної речовини, каудальної частини — VTA *(J. Mena-Segovia, 2016)*; холінергічні терміналі ППЯ та ЛПЯ виявляють на дофамін- та недофамінергічних нейронах чорної речовини та VTA; ППЯ та ЛПЯ — єдине джерело холінергічної іннервації вказаних дофамінергічних популяцій середнього мозку, постсинаптичні дофамінергічні нейрони VTA у цих двох холінергічних проєктивних шляхів різні, володіють різними зв'язками та, очевидно, функціями[1646] *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*. Глутаматергічні проєкції ППЯ ідентифікували у компактній частині чорної речовини, VTA, субталамічному ядрі, таламусі; ГАМК-ергічні — щонайменше у субталамічному ядрі та гіпоталамусі, а також, ймовірно, сітчатій частині чорної речовини та внутрішньому сегменті блідої кулі *(Ibid.)*. Усі три медіаторні фенотипи нейронів ППЯ віддають внутрішньоядерні проєкції; найінтенсивніше — холінергічні нейрони *(Ibid.)*.

Анатомія та гістологічна структура ППЯ у гризунів, кішки, нижчих приматів та людини схожа, однак розташування холінергічних, глутаматергічних та ГАМК-ергічних нейронів, особливості аферентації та проєктування варіюють *(оглянуто M. Alam та співавт., 2011)*. У щурів ППЯ отримує більшість аферентів від чорної речовини, у мавпи — від медіального сегмента блідої кулі, причому закінчуються вони у межовій частині ядра. Проекції ентопедункулярного[1647] ядра у ППЯ кішки менш інтенсивні, ніж проєкції внутрішнього сегмента блідої кулі у ППЯ мавпи. Деякі автори узагалі вважають, що ентопедункулярні[1648] аференти ППЯ закінчуються у прилеглій речовині стовбура. Джерела дофамінергічних проєкцій ретикулярної частини чорної речовини у ППЯ у мавпи та щура відрізняються. У щурів, на відміну від мавп, рівень перекриття популяцій нігротектальних, нігротегментальних та нігроталамічних проєкційних нейронів високий, вони складають щонайменше 50 % від популяції клітин, які проєктуються у таламус та покрівлю[1649]. Шлях проєктування від блідої кулі у ППЯ значущіший у мавпи порівняно з кішкою. У мавпи кількість еферентів ППЯ у субталамічне ядро та чорну речовину набагато більша, ніж у бліду кулю; архітектура зв'язків у межах субталамічного ядра у мавпи і щура відрізняється, що пов'язують з різною його участю в реалізації деяких поведінкових актів; крім того, субталамічне ядро мавпи, на відміну від аналогічного ядра щура, чинить суттєвий мережевий гальмівний вплив на чорну речовину *(прямо або через ППЯ)*. За даними ймовірнісної дифузної МР-трактографії *(Ibid.*[1650]*)*, для ППЯ людини, на відміну від мавпи, менш інтенсивно проєктується у чорну речовину, натомість тісніше пов'язане з мозочком та спинним мозком.

Функції

М'язовий тонус, регуляція локомоторної активності, реалізація довільної рухової активності *(оглянуто E. E. Benarroch, 2013)*. Участь ППЯ у формуванні м'язового тонусу і у механізмах локомоції тривалий час вважалася контроверсійною *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*. За одними даними *(E. Garcia-Rill, 1991),* стимуляція холінергічних нейронів середньомозкового локомоторного центру *(МЛО)*[1651] й, зокрема, ППЯ ініціює локомоцію[1652], за іншими — нейронні тригери крокової локомоції локалізовані навколо сусіднього щодо ППЯ ядра — клиноподібного *(оглянуто K. Takakusaki та співавт., 2016)*. Крім того, експресія одного з ключових молекулярно-генетичних корелятів активності нейрона — гена ранньої відповіді *c-fos (Ibid., з посиланням на L. M. Jordan 1998),* як і утилізація 2-дезоксиглюкози *(Ibid., з посиланням на M. Shimamura та співавт., 1987)* під час крокової локомоції експериментальних тварин на тредбані свідчить про преферентну активність нейронів клиноподібного ядра, однак не ППЯ *(K. Takakusaki та співавт., 2016),* а повна деструкція ППЯ не супроводжується жодними порушеннями ходи експериментальних тварин *(Ibid., з посиланням на N. K. Gut, P. Winn, 2015)*. За даними N. Josset та співавторів *(2018),* лише тривала активація глутаматергічних нейронів клиноподібного ядра миші ініціює локомоцію або перезапускає наявний локомоторний патерн та індукує бігову активність, короткотривала активація глутаматергічних нейронів клиноподібного ядра і ППЯ модифікує актуальний локомоторний патерн, довготривале пригнічення глутаматергічних нейронів ППЯ зупиняє локомоцію; стимуляція глутаматергічних і холінергічних нейронів ППЯ сприяє сповільненню ходи і зупинці локомоції. Зіставлення клінічних та патоморфологічних даних, отриманих у пацієнтів з хворобою Паркінсона, на думку K. Takakusaki та співавторів *(2016),* свідчить про різну роль ППЯ та клиноподібного ядра *(див. далі)* у контролі крокової локомоції: клиноподібне ядро та дорсальна частина ППЯ беруть участь у регуляції локомоторної активності, вентральна частина ППЯ — в інтеграції сенсорної інформації. Роль холінергічної популяції нейронів ППЯ у регуляції крокової локомоції та м'язового тонусу може реалізуватися через низхідні впливи на нейрони ретикулярної формації мосту або через висхідні таламічні проєкції, завдяки котрим ядро інтегроване в обробку поточної сенсорної інформації під час локомоції *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*.

За даними *K. Takakusaki* та співавторів *(2016)*, нейрони *(мабуть)* центродорзальної частини клиноподібного ядра відповідають за збільшення тонусу м'язів, нейрони *(скоріш за все)* центровентральної частини ППЯ[1653] — пов'язані з механізмами м'язової атонії, чинять опосередкований гальмівний вплив на мотонейрони, відповідальні за підтримку постурального тонусу м'язів[1654] *(Ibid.*[1655]*)*. У межах актуальної моделі вважають *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*, що холінергічні нейрони МЛО, зокрема й ППЯ, збуджують холіноцептивні нейрони ретикулярної формації мосту і довгастого мосту?[1656], які, у свою чергу, активують гальмівні інтернейрони спинного мозку *(Ibid.)*. Чи розділені у просторі нейронні групи МЛО, що відповідають за ініціацію локомоторних патернів та групи, відповідальні за регуляцію м'язового тонусу, — незрозуміло; можливо, нейронні групи, що відповідають за модулювання локомоторного ритму, забезпечують також узгоджену регуляцію тонусу м'язів під час реалізації цих локомоторних актів *(Ibid.)*. Найімовірніше, вплив МЛО на тонус м'язів опосередковується через серотонін- та норадренергічну системи, на локомоцію — через систему ретикулоспінальних проєкцій у складі однойменного медіального шляху і локомоторної смужки стовбура[1657].

Система пригнічення постурального тонусу[1658] чинить гальмівний вплив на нейрони блакитного місця й отримує від них[1659] гальмівні впливи[1660].

Крім означених впливів на тонус м'язів, каудальна частина ППЯ за даними, не перевіреними альтернативними дослідженнями, може прямо або через нейрони ростральної вентральної частини довгастого мозку[1661] регулювати симпатичний вплив на скелетні м'язи *(Z. G. He та співавт., 2017)*. Враховуючи метаболічні кореляти такого впливу на м'яз, його васкулатуру *(J. K. Shoemaker та співавт., 2016)*, відсутність топічної чіткості симпатичної іннервації, можна передбачати роль каудальної частини ППЯ у регуляції трофіки і через це — скоротливої активності м'язів.

У механізмах регуляції м'язового тонусу і локомоції неможливо обійти увагою мозочок і базальні ядра; зокрема, мозочок бере участь у гнучкій корекції поточної поведінкової активності та у навчанні, що базується на помилках виконання[1662], базальні ядра — у передбаченні підкріплення[1663] та у навчанні, що базується на підкріпленні[1664] *(оглянуто F. Mori та співавт., 2016)*. Між зубчастим ядром мозочка та смугастим тілом існують дисинаптичні зв'язки, опосередковані нейронами таламуса *(Ibid.[1665])*, субталамічне ядро з'єднане з корою мозочка через мостові ядра *(Ibid.[1666])*. Відомо, що ППЯ відсилає прямі холінергічні проєкції до зубчастого ядра *(F. Vitale та співавт., 2016)*, причому зв'язки ППЯ з ділянкою розташування зубчастого ядра у людини засвідчені за допомогою ймовірнісної дифузної магнітно-резонансної трактографії[1667] *(Ibid.[1668])*. Проекції зубчастого ядра у ППЯ, ймовірно, розвинені слабше[1669]; у білячих мавп *(Saimiri sciureus)* проєкції ділянки розташування глибоких ядер мозочка у ППЯ інтенсивніші[1670]. На думку F. Mori та співавторів *(2016)*, ППЯ виконує роль посередника між базальними ядрами та мозочком, передаючи інформацію щодо позитивного підкріплення та результатів навчання на його основі у мозочок, а також беручи участь у реалізації поведінкової гнучкості; крім того, ППЯ може отримувати від мозочка та передавати у мозочок впливи, що мають значення для формування поточного постурального тонусу: ушкодження мозочка, а також ізольована дентатотомія супроводжуються, окрім іншого, гіпотонією *(M. J. Teixeira та співавт., 2015)*, причому, ймовірно, не лише на тлі патологічного його підвищення. Це аргументує припущення щодо гальмівного впливу зубчастого *(чи інших)* ядра мозочка на нейрони ППЯ, відповідальні за гіпотонію, а також гальмівний вплив ППЯ на ті нейрони ядер мозочка, котрі чинять тонус-активуючий вплив стосовно скелетних м'язів.

Регуляція сну. Деякі нейрони ППЯ збільшують активність під час REM-сну[1671], під час REM-сну та прокидання[1672] чи під час прокидання[1673]; усі вони зменшують активність на тлі NREM-сну *(F. J. Urbano та співавт., 2014)*. Практично всі холінергічні нейрони ППЯ, значна частина глутамат- та ГАМК-ергічних нейронів найактивніші протягом прокидання та REM-сну, деякі з глутамат- та ГАМК-ергічних нейронів активні або під час прокидання, або під час REM-сну *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Загалом *(Ibid.)*, активація глутаматергічних нейронів ППЯ обумовлює стійке неспання[1674] й унеможливлює подовження NREM-сну; активація холінергічних нейронів ППЯ в основному зменшує довгохвильову ЕЕГ-активність під час NREM-сну, активація ГАМК-ергічних нейронів ППЯ — зменшує тривалість REM-сну; при цьому жоден з цих ефектів не супроводжується змінами тривалості сну та неспання протягом циклу *(Ibid.)*. Деструкція ППЯ у експериментальних тварин пригнічує REM-сон, швидкі рухи очима[1675] та їх стовбурові електрофізіологічні кореляти, змінює архітектуру сну, тобто розподіл у часі та тривалість REM-сну, глибокого сну[1676] та періоду неспання[1677] *(Ibid.)*. Оптогенетична стимуляція холінергічних нейронів ППЯ та ЛПЯ під час NREM-сну збільшує кількість епізодів REM-сну, не впливаючи на їх тривалість *(C. J. Van Dort та співавт., 2015)*. За даними D. Kroeger та співавторів *(2017)*, селективна активація глутаматергічних нейронів ППЯ миші супроводжується тривалою кірковою активацією та станом неспання, пригнічення — зменшенням часової частки стану неспання під час темного періоду доби та збільшенням часової частки NREM-сну; активація холінергічних нейронів ППЯ пригнічує низькочастотну *(δ і θ; 0–6 Гц)* та середньочастотну *(θ, α і β; 7.5–18.5 Гц)* ЕЕГ-активність на тлі NREM-сну, збільшує частоту переходу між станом сну та неспання, однак не змінює загальну тривалість перебування тварини у кожному з цих станів протягом періоду спостереження; активація ГАМК-ергічних нейронів ППЯ слабко, однак достовірно зменшує часову частку REM-сну протягом періоду спостереження у світлу та темну частину добового циклу, вкорочує час настання не-REM-сну[1678]. Нарешті, слід зазначити, що у ППЯ наявні й 5-HT_{1A}-позитивні нейрони, котрі пригнічують індукцію REM-сну, активність дихальних м'язів і м'язів верхніх дихальних шляхів *(m. genioglossus; K. P. Grace та співавт., 2012)*.

На даний час механізми впливу ППЯ на цикл *«сон – неспання»* далекі від розуміння. Відомо, що електрична стимуляція ППЯ супроводжується формуванням швидких осциляцій кортикальної ЕЕГ *(20–40 Гц)* тривалістю 10–20 с, причому деякі холінергічні нейрони ППЯ розряджаються синфазно з кортикальними γ-осциляціями[1679], характерними також для *nc. parafascicularis* таламуса і для підблакитного ядра[1680]. На думку F. J. Urbano та співавторів *(2015)*, нейрони ППЯ пригнічують нейрони *nc. reticularis thalami* і збуджують нейрони релейних таламічних ядер; релейні нейрони, котрі надсилають глутаматергічні проєкції у кору великого мозку, у свою чергу, отримують ГАМК-ергічні проєкції нейронів *nc. reticularis thalami*[1681]. Отже, можна припускати, що ППЯ, пригні-

чуючи *nc. reticularis thalami* і збуджуючи релейні ядра, нівелює глибокий повільнохвильовий сон, модулює стан високочастотної кіркової активності, характерної для прокидання, неспання та REM-сну *(Ibid.)*[1682]. На думку *M. Xi* та співавторів *(2015),* холінергічні нейрони ППЯ і ЛПЯ активують REM-сон, збуджуючи *«REM-on»*-нейрони, розташовані у та навколо *nc. reticularis pontis oralis.* D. Kroeger та співавтори *(2017)* відзначають, що нейрони ППЯ та ЛПЯ іннервують ділянки мозку, відповідальні за прокидання: VTA, латеральний гіпоталамус, групи базального переднього мозку, кору лобової частки, таламічні ядра; згідно з однією з моделей, холінергічні нейрони ППЯ чинять стимулюючий вплив на важливі для регуляції неспання і психічної активації дофамінергічні нейрони VTA[1683], активність котрих вповні може пригнічуватися аверсивною інформацією[1684].

ППЯ і REM-атонія. За схемою K. Takakusaki та співавторів *(2016),* K. Takakusaki *(2017)* серед нейронів «*REM-on*» наявні холінергічні нейрони ППЯ й ЛПЯ, які чинять збуджувальні впливи на глутаматергічні клітини ретикулярної формації мосту й довгастого мозку, котрі, у свою чергу, активують спинномозковий генератор рухових патернів і в той же час, через систему спинномозкових інтернейронів, пригнічують мотонейрони, чим зменшують тонус м'язів[1685]. Контекстуально цій концепції, норадренергічні нейрони блакитного місця[1686], серотонінергічні нейрони дорзального ядра шва *(K. Semba, 1993)* і дорзального поля покриву *(Y. Kobayashi та співавт., 1994)* є *«REM-off»*-нейронами, котрі гальмують активність *«REM-on»*-нейронів ППЯ *(E. F. Pace-Schott, J. A. Hobson, 2002; наведено за K. Takakusaki та співавт., 2016).* Під час неспання ці популяції володіють тонічною активністю, збуджують мотонейрони, відповідальні за іннервацію м'язів-розгиначів, і натомість гальмують холінергічні нейрони ППЯ, ЛПЯ, глутаматергічні нейрони ретикулярної формації мосту і довгастого мозку, котрі забезпечують низхідні впливи на ГАМК-ергічні інтернейрони спинного мозку. За таких умов початок REM-сну характеризується усуненням моноамінергічного гальмування холінергічної системи, чим обумовлюється REM-атонія *(K. Takakusaki та співавт., 2005).* У межах цієї ж схеми ГАМК-ергічне гальмування холінергічних нейронів ППЯ, обумовлене сітчастою частиною чорної речовини і, можливо, внутрішнім сегментом блідої кулі, пригнічує NREM-сон *(K. Takakusaki та співавт., 2004 с).* У той же час, ймовірно, ГАМК-ергічне гальмування моноамінергічних нейронів стовбура, обумовлюване нейронами ЦСР, сітчастої частини чорної речовини, DPGi, а також власними ГАМК-ергічними нейронами ППЯ, супроводжується збільшенням активності «*REM-on*»-нейронів[1687].

Регуляція моторики мовного апарату і спряженої активності зовнішнього дихання. Про реалізацію цих функцій свідчать експериментальні дані J. Saponjic та співавторів *(2003)* та попередні клінічні дані S. Pinto та співавторів *(2014).*

Узгодження функції рухової і вегетативної систем. У ППЯ дорослого щура описано ділянки, котрі впливають на дихання[1688], функцію серцево-судинної системи[1689], організацію електричної мережевої активності мосту[1690], а також на тонус м'язів верхніх дихальних шляхів[1691] *(оглянуто I. Topchiy та співавт., 2010).* Причому модулювання дихальної активності ППЯ важливе не лише у контексті циклу *«сон – неспання»*, а й у поєднанні з руховою чи локомоторною активністю *(E. D. Plowey, T. G. Waldrop, 2004).* Можливо, синергія рухової та вегетативної регуляції забезпечується також завдяки нейронам ядра, котрі віддають одночасно висхідні проєкції у таламус[1692] і через нього — у первинну рухову кору, а також низхідні проєкції на пресимпатичні нейрони довгастого мозку і через них — на рухові симпатичні нейрони спинного мозку *(K. E. Krout та співавт., 2003).*

Роль у формуванні клінічної картини хвороби Паркінсона. Роль ППЯ у маніфестації хвороби Паркінсона найвиразніша у симптоматиці постуральної нестійкості і розладах ходи[1693]. Патологія ППЯ *(втрата до 57 % нейронів при хворобі Паркінсона),* блакитного місця *(втрата 40–50 % нейронів),* серединної частини шва *(втрата 20–40 % нейронів),* вентральної частини ЦСР *(втрата 9 % нейронів),* латерального гіпоталамуса *(втрата 23–62 % нейронів),* структур базального переднього мозку *(втрата 32–93 % нейронів)* обумовлює порушення психічної активації і сну *(зокрема, безсоння)* у пацієнтів з паркінсонізмом *(I. Arnulf, S. Leu-Semenescu, 2009).* Нарешті, існують припущення щодо можливого впливу стимуляції ППЯ на прозодію, тобто на моторику мовного апарату і розбірливість мови пацієнтів з паркінсонізмом *(S. Pinto та співавт., 2014).*

Вищі психічні функції, психічна активація. На даний час обговорюється роль ППЯ у реалізації ряду компонентів вищих психічних функцій, зокрема загального рівня свідомості та психічної активації *(E. E. Benarroch, 2013; F. J. Urbano та співавт., 2014),* мотивації і позитивного підкріплення *(S. T. Kitai, 1998),* здійснення виконавчого контролю у поведінковій сфері[1694] *(Y. Kobayashi і співавт., 2004).* Тривалий час вважалося, що саме завдяки холінергічним нейронам ППЯ та ЛПЯ реалізується основна функція ARAS у формуванні стану притомності *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*[1695]. ППЯ бере участь у запам'ятовуванні нової інформації, енграмуванні траєкторії рухового навику[1696] *(оглянуто F. J. Urbano та співавт., 2014).* Нейрони ППЯ можуть відповідати на сенсорні впливи на тлі підкріплення; серед нейронів ядра наявні й специфічні щодо реалізації мозкових корелятів значущості[1697] помилки прогнозування винагороди *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017).* Глутаматергічні впливи ППЯ та ЛПЯ на нейрони компактної частини чор-

ної речовини і VTA модулюють їхню активність та впливають на формування просторової преференції чи харчового павлівського рефлексу[1698]. Холінергічний вплив на дофамінергічні нейрони не лише збільшує, а й змінює патерни їх активності; цим самим ППЯ причетне до сигналізації про суттєву зміну поточного стану, збільшення рівня дофаміну у стріатумі й індукції високочастотних осциляцій у таламічних мережах, що сприяє когеренції осциляційної активності різних ділянок кори *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*[1699]. Припускають, що джерелом входів на ППЯ у контексті цих функцій є елементи системи оцінки стимулів, винагороди чи успішності виконання поведінкової програми, очікування й передбачення *(Ibid.)*. Загалом, залежний від зміни умов виконання поведінкового акту вплив ППЯ на стріатум *(аналогічно — на субталамічне ядро)* супроводжується пригніченням поточного інформаційного входу в кору, а також низхідним пригніченням м'язового тонусу та поточної локомоторної активності, що створює сприятливі умови для корекції поточної поведінкової активності; активація дофамінергічної системи стовбура сприяє формуванню нової програми *(Ibid.)*. Зважаючи на роль каудальної частини ППЯ як стовбурового інтегратора та первинного аналізатора висхідних сенсорних потоків, а передньої частини — як контролюючої *«станції виходу»* для базальних ядер[1700], можна передбачати роль ППЯ у якості компаратора, котрий швидко регулює якість і актуальність продукованих за участі базальних ядер поведінкових реакцій з урахуванням поточної інформації про успішність виконання[1701] *(N. K. Gut, P. Winn, 2016)*.

Зазначимо, що нейрони ППЯ віддають прямі чи дисинаптичні проєкції на нейрони симпатичних прегангліонарів бічних рогів спинного мозку *(K. E. Krout та співавт., 2003)* — клітини C1 та інші нейрони RVLM *(див. далі)*. На даний час прямі проєкції нейронів ядра поодинокого шляху *(NTS)*, груп C1 чи A2 у ППЯ не виявлено. Однак у роботі J. P. Card та співавторів *(2006)* серед даних щодо мозкової локалізації волокон C1-нейронів RVLM зрілого щура наявні результати дослідження експресії використаного маркера на рівні середнього мозку[1702], котрі умотивовують з'ясування наявності терміналей C1-нейронів у товщі клиноподібного ядра і ППЯ[1703]. Опосередкованим аргументом на користь обопільних зв'язків між ППЯ та системою NTS/C1 є участь останньої у механізмах психічної активації[1704] і сну *(A. Silvani та співавт., 2015)*. Відомо, що деякі холінергічні нейрони ППЯ і ЛПЯ містять α_1- і α_2-адренорецептори, котрі, ймовірно, активуються на тлі неспання завдяки проєкціям блакитного місця *(M. Alam та співавт., 2011*[1705]*)*. Дивно, що, незважаючи на очевидну функціональну близькість C1-нейронів та ППЯ у контексті регуляції сну, прокидання і психічної активації, вивчення морфологічного субстрату цього паралелізму на даний час залишається поза увагою.

холінопартнер, або латеродорзальне покривне ядро[1706]

Парне, розташоване каудальніше й багато у чому нагадує ППЯ, не має чіткого кордону з цим ядром; медіально межує з дорзальним ядром покриву[1707], ростально — з *nc. raphes dorsalis*, латерально — з блакитним місцем *(M. Alam та співавт., 2011)*. Містить холін-, глутамат- і ГАМК-ергічні нейрони, розподілені вздовж рострокаудальної осі доволі рівномірно; разом з ППЯ формує рострокаудальний континуум холінергічних нейронів[1708] — від каудального краю сітчастої частини чорної речовини до латеральної частини ЦСР, поблизу стінки четвертого шлуночка *(J. Mena-Segovia, 2016)*.

Аференти надходять від латеральної частини гіпоталамуса й ретикулярних ядер стовбура *(J. Mena-Segovia і співавт., 2008)*. **Еференти** — менш численні порівняно з ППЯ; нейрони ядра надсилають іпсилатеральні проєкції у компактну частину чорної речовини, у речовину ППЯ та клиноподібного ядра[1709], VTA, а також у гіпоталамус, середній таламус, *nc. accumbens* і вентральний палідум, зовнішній сегмент блідої кулі[1710], мигдалеподібний ядерний комплекс *(J. Mena-Segovia, J. P. Bolam, 2017)*.

Функція. Взаємовідношення між ЛПЯ і ППЯ нагадують описані для VTA та компактної частини чорної речовини — двох визначних частин дофамінергічної системи мозку; ЛПЯ здійснює холінергічний впливе переважно на структури лімбічної системи, ППЯ — рухової *(J. Mena-Segovia, J. P. Bolam, 2017)*. Однак, відомо, що активація ЛПЯ супроводжується також тонічною чи фазичною активністю мотонейронів спинного мозку *(J. Mena-Segovia і співавт., 2008)*. Обговорюється роль холінергічних нейронів ЛПЯ у ініціації REM-сну *(J. Mena-Segovia, 2016)*. Крім того, ЛПЯ — один з важливих мозкових центрів системи формування мотивації поведінки, патогенезу аддикцій, що обумовлено, окрім іншого, зв'язками ядра з префронтальною корою *(зокрема, з MPFC)* та VTA, а через це поле — з *nc. accumbens (оглянуто K. A. Kohlmeier, 2013)*.

і клиноподібне ядро[1711]

Розташоване у товщі сітчастої речовини середнього мозку поблизу ППЯ, формує з цим ядром функціонально-анатомічний комплекс, відомий як МЛО[1712].

Зв'язки і функція. У мавпи преферентно з'єднується з субталамічним ядром і блідою кулею, деякими ядрами таламуса[1713], у людини — з субталамічним ядром, чорною речовиною та внутрішнім сегментом блідої кулі. Також отримує аференти від острівця *(людина і мавпа)*, лімбічних відділів кори *(мавпа)*; володіє слабшими, ніж ППЯ, зв'язками з руховими зонами кори[1714], асоціативними та сенсомоторними частинами базальних ядер *(S. B. Sébille та співавт., 2017)*. Важливий вектор проєкцій ядра — ретикулоспінальні нейрони стовбура *(Ibid.*[1715]*)*. Інші преферентні проєкції — VTA, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, базальний передній мозок і BNST *(S. B. Sébille та співавт., 2017)*.

Ядро отримує сенсорну *(у тому числі, ймовірно, больову)* інформацію від судин черепа *(Y. Liu та співавт., 2009);* бере участь у регуляції м'язового тонусу *(H. B. Xiang та співавт., 2013)* і локомоторної активності *(N. Josset та співавт., 2018)*[1716], відіграє роль у локомоторному супроводі аверсивних реакцій, опрацюванні ноцицептивної інформації[1717], зокрема, у реакціях на нові больові чи загрозливі[1718] подразники, приміром, у реакції орієнтування/уваги[1719] чи реакції заціпеніння[1720] у поєднанні з пресорною чи брадикардичною відповіддю *(S. M. Korte та співавт., 1992)*. Ймовірно, інтегрує насамперед контекстуальну локомоції емоційну інформацію *(S. B. Sébille та співавт., 2017)*. Описано дефіцит супроводу реакції підкріплення у випадку ураження ядра[1721], тривогоподібні стани[1722]; відома роль ядра у захисній поведінці[1723]; враховуючи його істотне значення як отримувача впливів від верхнього горбика, припускають роль у якості частини системи швидкого реагування на нез'ясовані, нові, лякаючі події[1724]. Є загалом симпатотонічним ядром *(E. Farrokhi та співавт., 2017*[1725]*)*, може чинити викликаний NO прямий чи опосередкований парабрахіальним комплексом і в цілому гальмівний вплив на функцію серцево-судинної системи *(E. Farrokhi та співавт., 2017)*.

приоблична ділянка, або парафаціальна зона[1726]

Об'ємна парна ділянка ростральної частини довгастого мозку, розташована латеральніше та дорзальніше волокон внутрішнього коліна *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)* лицевого нерва. У щура[1727] відповідає за індукцію та підтримання довгохвильової фази NREM-сну; ГАМК/гліцинергічні нейрони цієї ділянки проєктуються у медіальну частину парабрахіального комплексу, синапсують та чинять гальмівний вплив на глутаматергічні нейрони, котрі, у свою чергу, проєктуються у базальний передній мозок *(C. Anaclet та співавт., 2012, 2014)*. Згідно з новішими даними *(Y. T. Su та співавт., 2018)*, основні проєкції на ГАМК-ергічні нейрони парафаціальної зони миші виходять від гіпоталамуса, *zona incerta*, від парасубталамічного ядра гіпоталамуса, сітчастої частини чорної речовини, глибокого середньомозкового ядра[1728], проміжного ретикулярного ядра[1729] і медіального вестибулярного ядра[1730] мосту і з довгастого мозку. ГАМК-ергічні нейрони зони, у свою чергу, проєктуються у перелічені ділянки мозку. Інші ділянки реципрокних зв'язків ГАМК-ергічних нейронів парафаціальної зони: BNST, нейменна[1731] речовина *(subst. innominata)*, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, латеральний гіпоталамус, зовнішній шар нижнього горбка, *nc. interpositus posterior cerebelli*, *nc. fastigii cerebelli*, червоне ядро, компактна частина чорної речовини, VTA, ЦСР, ППЯ і клиноподібне ядро, *nc. reticularis pontis oralis*, вентральна частина дорзального ядра шва й інша частина шва[1732], решта вестибулярних ядер, навколотрійчаста зона[1733], *nc. prepositus hypoglossi*, дорзомедіальна частина *nc. spinalis n. trigemini*.

під блакиттю

У кішки та людини *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)* під цим терміном розуміють ділянку дорзальної ростральної частини покриву мосту, ключову у генеруванні REM-сну та REM-атонії, локалізовану вентральніше і медіальніше блакитного місця, причому називають її навколоблакитною зоною α[1734]. Схожу ділянку у щура та миші ідентифіковано вентральніше каудальної частини ЛПЯ і блакитного місця й названо підблакитною[1735], чи сублатеродорзальним ядром[1736]. Розглядувана ділянка гетерогенна. Так, група нейронів, що охоплює сублатеродорзальне ядро, каудальну частину ЛПЯ й прилеглу преблакитну ділянку, визнається такою, що відповідає за активацію кори великого мозку через висхідні глутаматергічні проєкції у парабрахіальний комплекс та базальний передній мозок[1737]. Натомість інша група глутаматергічних нейронів власне сублатеродорзального ядра включає «*REM-on*»-клітини й клітини, що обумовлюють REM-атонію, проєктуючись каудально[1738]. Існування функціонально відмінних нейронних груп у межах розглядуваної ділянки пояснює можливість виникнення дисоційованих клінічних розладів типу катаплексії, коли виникнення м'язової атонії не супроводжується порушенням свідомості чи настанням стану свідомості, характерного для REM-сну *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

Зв'язки. *Холінергічні аференти* зони надходять від ППЯ та ЛПЯ *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*[1739]; ймовірні холінергічні «*REM-on*»-*нейрони* довгастого мозку, вірогідно, не проєктуються у ядро *(Ibid.)*.

За даними K. P. Grace та співаворів *(2014)*, блокування скополаміном холінергічної передачі[1740] у сублатеродорзальному ядрі[1741] щура не супроводжується змінами частоти ініціації та тривалості REM-сну й пов'язаної з ним м'язової атонії, чого не можна сказати щодо суміжного використання у аналогічних експериментальних умовах антагоніста NMDA-рецепторів[1742] і ГАМК$_A$-рецепторів[1743]. Використання карбахолу у даному дослідженні призводило до практично повного усунення REM-сну за рахунок значного збільшення тривалості неспання, що нівелювалося співуведенням скополаміну. Відсутність значущого для продукції REM-сну впливу ацетилхоліну на нейрони дорзальної та α-частини сублатеродорзального ядра автори дослідження вважають результатом, що узгоджується з рядом попередніх експериментальних робіт. Можливо, суперечливий характер отриманих багатьма дослідженнями даних[1744] пов'язаний з невеликим об'ємом розглядуваної ділянки й близькістю інших структур, що беруть участь у регуляції REM-сну. Крім того, у цілому погляди оглядачів *(K. P. Grace, R. L. Horner, 2015; E. Arrigoni та співавт., 2016)* щодо ролі холінергічної передачі у механізмах REM-сну співпадають: холінергічна система чинить лише модулюючий вплив[1745].

ГАМК-ергічні проєкції надходять у зону щонайменше від нейронів вентролатеральної частини ЦСР, латеральної частини покриву мосту[1746] і оральної частини покриву мосту, а також і від власних нейронів ядра. Ці проєкції чинять гальмівний вплив на ГАМК-ергічні нейрони ядра *(серед яких припускають наявність «REM-on»-нейронів[1747])* і глутаматергічні нейрони, що відповідають за розвиток REM-атонії *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Ймовірна[1748] наявність між популяціями ГАМК-ергічних нейронів вентролатеральної частини ЦСР, глибокого середньомозкового ядра і сублатеродорзального ядра реципрокних зв'язків свідчить на користь моделі тригерного *('flip-flop»-подібного)* механізму швидкого надійного взаємовиключного перемикання між різними фазами циклу *«сон – неспання»*, зокрема між неспанням і REM-сном *(Ibid., а також: C. B. Saper та співавт., 2010; K. P. Grace, R. L. Horner, 2015)*.

Глутаматергічні аферентн сублатеродорзальної зони, ймовірно, відіграють ключову роль у генеруванні REM-сну чи його різноманітних корелятів, що доводять численні дослідження впливу локального введення агоністів та антагоністів глутаматних рецепторів *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Роль глутаматергічного входу на нейрони, що ініціюють REM-атонію, може відрізнятися від його ефектів стосовно інших *«REM-on»*-нейронів ядра *(Ibid.)*; часовий характер збуджувального впливу на ці нейрони залишається нез'ясованим, припускають наявність їх тонічного збудження з піком на момент початку REM-сну або існування глутаматергічних «*REM-on*»-нейронів, які активують нейрони сублатеродорзальної зони лише під час REM-сну *(Ibid.[1749])*. Джерела глутаматергічних аферентів зони не встановлено; до переліку кандидатів відносять латеральний гіпоталамус, вентролатеральну частину ЦСР, глибоке середньомозкове ядро[1750], вентролатеральна частина довгастого мозку, контрлатеральна сублатеродорзальна зона й іпси- та контрлатеральна ретикулярна формація мосту, — більшість з них містять глутаматергічні нейрони і віддають проєкції у сублатеродорзальну зону *(Ibid.)*.

Орексинергічні аферентн надходять від задньої латеральної частини гіпоталамуса[1751]. Введення орексину-1 у *nc. reticularis pontis oralis* кішки на тлі неспання подовжує цей стан, на тлі NREM — призводить до переходу у REM-сон *(E. Arrigoni та співавт., 2016[1752])*. Враховуючи першочергову роль орексину у формуванні й підтриманні стану неспання, такі результати можуть свідчити про неоднозначність ефекту цього нейропептиду на групи нейронів покриву мосту *(tegmentum pontis),* що регулюють цикл *«сон – неспання»*. Можливо, орексин під час неспання діє на ГАМК-ергічні *«REM-off»*-нейрони вентролатеральної частини ЦСР, глибокого середньомозкового ядра і сублатеродорзальної зони, які блокують у тому числі нейрони, що активують REM-атонію, тим більше що орексинергічні проєкції у перелічені структури виявлено *(Ibid.)*. На тлі NREM-сну орексин може чинити збуджувальний вплив на *«REM-on»*-нейрони мосту. Емоційна складова як тригер нападу катаплексії і пов'язана з цим активація нейронів сублатеродорзальної зони, які активують REM-атонію, може реалізуватися через MPFC і центральне та базолатеральне ядра мигдалеподібного комплексу; ГАМК-ергічні нейрони центрального ядра мигдалеподібного комплексу, ймовірно, іннервують ГАМК-ергічні *«REM-off»*-нейрони вентролатеральної частини ЦСР і глибокого середньомозкового ядра *(Ibid.)*. За звичайних умов такий вплив рострального відділів мозку на «*REM-off*»-нейрони покриву мосту, ймовірно, урівноважується збуджувальними орексинергічними входами; за умов дефіциту орексину при нарколепсії переважає ГАМК-ергічний вплив, що означає пригнічення «*REM-off*»-нейронів і розгальмування механізму REM-атонії[1753] *(Ibid.)*.

МСН-ергічні численні терміналі знаходять у блакитному місці, дорзальному ядрі шва, у вентролатеральній частині ЦСР і глибокому середньомозковому ядрі[1754], де вони чинять гальмівний вплив на «*REM-off*»-нейрони[1755], природа якого залишається нез'ясованою[1756] *(наведено за E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Ймовірно, існують прямі проєкції МСН-нейронів у сублатеродорзальну зону[1757] й, зокрема, на резидентні «*REM-on*»-нейрони і на нейрони, що активують REM-атонію; припускають глутаматергічну природу таких проєкцій *(Ibid.)*. У ділянку *nc. reticularis pontis oralis*[1758] кішки, яка, виходячи з представлених авторами даних, включає й навко-

лоблакитну зону α, проєктується утричі більше нейронів туберальної гіпоталамічної ділянки, що експресують МСН, ніж орексинергічних нейронів[1759].

Функції. Роль сублатеродорзальної зони в ініціації та підтримуванні REM-атонії[1760] і наявність у ній «*REM-on*»-нейронів[1761] доведено багатьма дослідженнями *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Глутаматергічні нейрони ділянки *(~84 % — O. Clement та співавт., 2011)* — ключові у генеруванні REM-сну й REM-атонії[1762], тонічно активні під час REM-сну, відсилають висхідні таламічні та низхідні довгастомозкові і спинномозкові проєкції; припускають, що вплив цієї групи нейронів на кору[1763] реалізується через розташовані поблизу парабраxіальний комплекс, ППЯ і ЛПЯ *(оглянуто S. Valencia Garcia та співавт., 2017)*. За даними ретроградного мічення *(Ibid.)*, нейрони зони відсилають проєкції до ГАМК/гліцинергічних премоторних нейронів вентромедіальної ділянки довгастого мозку, однак не у внутрішньопластинкові ядра таламуса[1764]; виключення глутаматергічних впливів цих нейронів обумовлює зменшення загальної тривалості REM-сну протягом доби на 30 %[1765], збільшення м'язового тонусу під час REM-сну, драматичне збільшення рухової активності, характерної для цієї частини сну, що в сумі нагадує клініку поведінкового розладу REM-сну[1766] *(S. Valencia Garcia та співавт., 2017)*.

Еферентні сублатеродорзальної зони, значущі для формування REM-атонії, переважно *(якщо не всі)* глутаматергічні[1767]; висунуто дві ймовірні моделі реалізації їх впливу *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*: **1)** шляхом активації ГАМК/гліцинергічних парвальбумінпозитивних інтернейронів спинного мозку[1768], які чинять гальмівний моносинаптичний вплив на мотонейрони[1769]; **2)** шляхом активації гліцинергічних нейронів GiV, GiA і LPGi[1770]. Друга модель має значну історичну тяглість, сягаючи первинних даних щодо формування децеребраційної ригідності після роз'єднання надстовбурових та стовбурових відділів мозку[1771] або різних частин стовбура на рівні середнього мозку, а також даних щодо формування м'язової атонії після перетину стовбура на рівні рострального частини мосту[1772].

Адренергічні аферентні, ймовірно, відіграють важливу роль у гальмуванні активних під час REM-сну нейронів навколоблакитної зони[1773] кішки та глутаматергічних нейронів сублатеродорзальної зони щура, котрі проєктуються у спинний мозок *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Аналогічна дія серотоніну на навколоблакитне ядро кішки не виявлена; однак відомо, що антидепресанти[1774] виявляють позитивний ефект у лікуванні катаплексії[1775]. Загалом, елементи норадренергічної і серотонінергічної системи, згідно з сучасними моделями, пригнічують «*REM-on*»-нейрони ППЯ, ЛПЯ і сублатеродорзальної зони, вимикаючись на тлі REM-сну *(Ibid.)*.

невизначене ядро, або *nc. incertus*

Зона стовбура мозку людини, до якої відноситься *nc. incertus* у його сучасному розумінні[1776], вперше описана G. L. Streeter *(1903)*[1777] як серединна ділянка дна 4-го шлуночка з невідомою функцією, поширена від ядра лицевого нерва до каудального кінця водогону *(P. J. Ryan і співавт., 2011)*, тобто розташована на рівні мосту. На даний час, незважаючи на ряд історичних і таксономічних різночитань, під *nc. incertus* у щура розуміють серединну[1778] і латеральну[1779] ділянки дна 4-го шлуночка на рівні заднього дорзального ядра покриву[1780], дорзальніше *fasc. longitudinalis medialis*[1781] *(Ibid.)*.

Нейрони ядра експресують ГАМК і/або релаксин-3[1782], а також нейромедин-B[1783], холецистокінін і ряд інших нейропептидів *(Ibid.)*; у *nc. incertus* виявлено експресію mGluR3[1784], субодиниці α_1, α_2 і θ рецептора $ГАМК_A$, RXFP3[1785], CRF_1 і CRF-BP[1786], NMBR[1787], $5\text{-}HT_{1A}$, холінорецептори M_2, M_3 і субодиницю CHRNA7[1788], OX_1 і OX_2[1789], MCH_1[1790], OTR[1791] і GHR[1792] *(P. J. Ryan і співавт., 2011)*.

Зв'язки[1793]. Нейрони *nc. incertus* щура отримують різної чисельності аферентні від префронтальних ділянок кори[1794], вторинної рухової кори, передньої поясної кори[1795], ретроспленіальної кори, медіальної частини перегородкового комплексу, від діагональної смуги Брока, латеральної частини гіпоталамуса, латерального передзорового поля[1796], *nc. posterior* і *nc. supramamillaris* гіпоталамуса, від *nc. parafascicularis* таламуса, від бічних нейронних груп повідця, *nc. interpeduncularis*, *nc. raphes medianus* і каудального кінця *nc. raphes dorsalis*, ЦСР і ретикулярного ядра мосту, від *nc. prepositus hypoglossi*, від контрлатерального *nc. incertus*[1797]. Основні ділянки проєктування *nc. incertus*: ACC, префронтальні ділянки кори[1798], ретроспленіальна кора, гіпокампальний комплекс, підставка, огорожа, мигдалеподібний комплекс, *nc. accumbens*, ядро ложа кінцевої смуги[1799], перегородковий комплекс, діагональна смуга Брока, *nc. centromedianus*, *nc. mediodorsalis*, *ncc. paraventriculares*[1800], *nc. commissuralis rhomboidalis*[1801], *nc. reuniens* таламуса, нейронні групи повідця, *zona incerta*, *nc. anterior*, *nc. arcuatus*, *nc. dorsomedialis*, *nc. paraventricularis*, *nc. periventricularis*, *nc. posterior* і *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, латеральне гіпоталамічне поле[1802], медіальне і латеральне передзорове поле[1803], *nc. mamillaris lateralis*, *nc.*

supramamillaris, *colliculus superior*, VTA, *nc. interpeduncularis*, *nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes medianus*, *nc. prepositus hypoglossi*, ЦСР, ретикулярна формація мосту[1804] і однойменне контрлатеральне ядро[1805].

Функції. Нейрони ядра беруть участь у механізмах психічної активації, регуляції загальної психічної й поведінкової активності, циклу *«сон – неспання»*, зорового сприйняття[1806], у функції пізнання[1807], у формуванні θ-ритму, запам'ятовуванні нової інформації та у функції навчання[1808], у реалізації реакції стресу[1809] і формуванні мотивації, у регуляції харчової поведінки, споживання рідини і метаболічних функцій[1810], забезпечує зв'язок θ-ритму з психічною активацією, стресом і тривогою[1811]. Важливий сегмент функцій ядра пов'язаний з ефектами релаксину-3[1812], експресію його преферентного рецептора RXFP3 виявляють[1813] в орбітальній, поясній і ретроспленіальній корі, зубчастій звивині, гіпокампі і підставці, в інших ділянках кори великого мозку, у вентральному палідумі, у мигдалеподібному комплексі, BNST, у діагональній смузі Брока і перегородковому комплексі, у *ncc. paraventriculares* таламуса[1814], у *corp. geniculatum laterale*[1815], у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. arcuatus*, *nc. supramamillaris* гіпоталамуса, у його латеральній і задній частинах, у латеральному передзоровому полі[1816], у так званому перегородково-гіпоталамічному ядрі[1817], у чотиригорбковій пластинці[1818], у дорзальній частині стрічки даху *(покрівлі)*[1819], *nc. interpeduncularis*, у навколоніжковому ядрі[1820], у дорзальній частині ЦСР, у *nc. reticularis pontis oralis*, *nc. incertus*, дорзальній частині *nc. raphes dorsalis*, у *nc. raphes medianus*, *nc. tractus spinalis n. trigemeni* та в нижньому оливному комплексі. RXFP1 преферентно експресується у[1821] медіальних і каудолатеральних ділянках кори великого мозку, у підставці, *nc. reuniens* таламуса, у *nc. pretectalis anterior*, *nc. supramamillaris* і *nc. arcuatus* гіпоталамуса, у підсклепінному органі *(organum subfornicale)*, у вентральній частині верхніх горбків, у дорзальній частині чорної речовини, у дорзальному ядрі покриву[1822], *nc. commissurae posterior (Darkschewitschi)*. Окрім означених ділянок, релаксин-3, ймовірно, також впливає на NTS, медіальне передзорове поле[1823] і *nc. supraopticus* гіпоталамуса, *nc. centralis medialis* таламуса, *nc. olfactorius anterior* і нюхову цибулину *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013)*. Розглядають роль релаксину-3 у патогенезі розладів спектра аутизму, соціальної і харчової поведінки *(C. M. Smith та співавт., 2014)*, тривожних і депресивних розладів *(J. R. Kumar та співавт., 2017)*.

ШОВ

Серед зон проєктування нейронів NTS, C1, A2 і притрійчастого ядра наявні серотонінергічні ядра шва: нейрони медіальної частини NTS відсилають закінчення у латеральну частину *nc. raphes dorsalis (H. Herbert, 1992; J. Herbert, C. B. Saper, 1992)*, нейрони притрійчастого ядра — у *nc. raphes magnus (C. L. Armstrong, D. A. Hopkins, 1998, з посиланням на A. I. Basbaum, H. L. Fields, 1978)*, нейрони A2, скоріш за все — у *nc. raphes medianus (V. J. Massari* та співавт., *1979*[1824]*)*, нейрони C1 і A2 — у *nc. raphes dorsalis (C. Peyron та співавт., 1996)*, нейрони C1 — також і у *nc. raphes pallidus* і *nc. raphes obscurus*[1825].

Серотонінергічна популяція мозку людини, як і норадренергічна чи, приміром, дофамінергічна — мізерна, складає ~165 тис. нейронів *(J.-F. Perrier та співавт., 2013)*, що відповідає ~2 нейронам на кожен 1 млн нейронів головного мозку[1826]. Попри це, густина серотонінергічних варикозитатів у корі великого мозку, до прикладу, у щура складає ~6×10^6 на 1 мм^3 речовини, одна серотонінергічна терміналь припадає на 200 пересічних терміналей у речовині кори; кожен серотонінергічний нейрон мозку формує ~5×10^5 варикозитатів, причому кожен кірковий нейрон тісно взаємодіє з ~200 варикозитатами *(M. A. Audet та співавт., 1989*[1827]*)*.

склад

Згідно з оригінальною класифікацією, запропонованою за результатами флуоресцентного виявлення серотоніну у сомі нейронів *(A. Dahlstrom, K. Fuxe, 1964, 1965)*[1828], виокремлюють 9 груп серотонінергічних нейронів — B1–B9. Анатомічно описують три групи серотонінергічних ядер шва — ядра довгастого мозку, мосту і середнього мозку[1829]; у пізніших роботах *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992)* фігурує розподіл на ростральну[1830] і каудальну[1831] групу ядер, причому ростральна група у людини містить 85 % серотонінергічних нейронів *(J. P. Hornung, 2003)*.

Ростральна, або верхня група[1832] містить каудальне лінійне ядро[1833], міжніжкове ядро *(nc. interpeduncularis)*[1834], серединне ядро шва *(nc. raphes medianus*[1835]*)* і його латеральніше розташовані клітини у складі ретикулярної формації мосту[1836], латеральні нейрони групи B9, розташовані дорзальніше медіальної петлі[1837], а також дорзальне ядро шва *(nc. raphes dorsalis*[1838]*)*. **Каудальна, або нижня група**[1839] містить темне ядро шва *(nc. raphes obscurus*[1840]*)*, бліде ядро шва *(nc. raphes pallidus*[1841]*)*, велике ядро шва *(nc. raphes magnus*[1842]*)*, нейрони VLM *(GiA, LPGi, nc. reticularis intermedius*[1843]*)*, а також нейрони зазаднього поля *(area postrema)*.

За узагальненими даними *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992; усі ядра шва — непарні, обрахунок двобічний)*, у *nc. linearis intermedius* кішки наявно 2000 серотонінергічних нейронів, *nc. raphes dorsalis* — 24 000, *nc. raphes medianus* — 7000, *nc. raphes magnus* — 2000, *nc. raphes pallidus* — 8000, *nc. raphes obscurus* — 2000[1844], поза ділянкою шва стовбура *(двобічно)* — 15 000, загалом — 60 000 серотонінергічних нейронів. У щура ці показники *(без nc. linearis intermedius),* відповідно, — 11 500, 1100, 2600, 1500, 1300, 2500, загалом — ~21 000 нейронів. За узагальненими даними J. P. Hornung *(2003)*, у людини каудальна група ядер містить ~15 % усієї серотонінергічної популяції, причому *nc. raphes magnus* — 30 000 нейронів[1845], *nc. raphes pallidus* — 1000, група VLM — 18 000; отже, загальна кількість серотонінергічних нейронів — ~330 000.

каудальна група

Аференти: нейрони ретикулярної формації довгастого мозку, вісцеросенсорні ядра, катехоламінергічні групи стовбура, дорзолатеральна і вентролатеральна ділянки ЦСР, ядра гіпоталамуса, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, BNST, медіальна частина парабрахіального комплексу і позалицеве *(ретрофаціальне)* ядро. **Еференти:** вегетативні та рухові ядра стовбура, латеральні ділянки ретикулярної формації стовбура, задні[1846] і передні[1847] роги сірої речовини спинного мозку *(J.-P. Hornung, 2003; E. E. Benarroch, 2014)*. **Функція.** Інтеграція і модулювання метаболічних вісцеротропних функцій — зовнішнього дихання, функції серцево-судинної системи, температури тіла[1848], що забезпечується, окрім іншого, хемоцептивними властивостями багатьох серотонінергічних нейронів довгастого мозку *(H. C. Kinney та співавт., 2011)*.

мостові групи

1. Група B9 містить нейрони середніх розмірів з дендритами, видовженими медіолатерально; невелика кількість нейронів групи у щура розташовані у межах червоного ядра; **афренти** надходять від висхідних соматосенсорних волокон медіальної петлі; нейрони **проєктуються** у лобову, тім'яну, потиличну, енториональну і грушоподібну кору, гіпокамп, а також у *nc. preopticus medialis*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *nc. supraopticus*, *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, у базальний передній мозок і у перегородковий комплекс, а також у *nc. raphes medianus* і *nc. reticularis pontis oralis (M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*[1849]. **Функція** — невідома, припускають участь у регуляції циклу *«сон – неспання»* через впливи на ретикулярне ядро мосту *(Ibid.)*.
2. Дифузне парне скопичення серотонінергічних клітин у товщі мосто-середньомозкової ретикулярної формації, розташоване латеральніше групи B9[1850], містить нейрони середнього розміру, різної морфології, з подовженими здебільшого медіолатерально чи дорзолатерально-вентролатерально дендритами, перпендикулярними щодо висхідних і низхідних волокон ретикулярної формації. Припускають **аферентацію** від кори великого мозку, *zona incerta*, полів Фореля, ЦСР, ядер мозочка, від верхнього горбика, чорної речовини, парабрахіального комплексу, *nc. spinalis n. trigemini*, Gi, блакитного місця і від інших ядер шва. **Зони проєктування**, можливо, включають базальний передній мозок, щонайменше у опосума — кору мозочка[1851] *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. **Функція** не з'ясована, ймовірно, разом із сусідніми нейронами ретикулярної формації бере участь у регуляції поведінкового стану[1852] і здійсненні цілеспрямованої поведінки[1853] *(Ibid.)*.

середньомозкові групи

У середньому мозку людини виявляють частину *nc. raphes medianus*, *nc. raphes dorsalis*, серотонінергічні нейрони каудального лінійного ядра та інших ділянок ретикулярної формації середнього мозку. **Загалом** частка серотонінергічних нейронів у *nc. raphes medianus* і *nc. raphes dorsalis* — основних джерел довгоаксонних проєкцій групи — складає, відповідно, 20–30 % і 25–50 % *(I. P. Dorocic та співавт., 2014)*. Джерелами найчисленніших **аферентів** для обох зазначених ядер шва щура є ACC, кора острівця, заваликова ділянка кори *(regio retrosplenialis)*, дорзальна і вентральна частини смугастого тіла, каудальна частина блідої кулі, центральне ядро мигдалеподібного тіла, латеральне гіпоталамічне поле і *zona incerta*, латеральні нейронні групи повідця, медіальні ядра таламуса, чорна речовина, VTA і ГАМК-ергічний *«хвіст»* VTA[1854] *(Ibid.)*.

1. ***Непарне каудальне лінійне ядро***[1855] розташоване дорзальніше перехресту волокон верхньої ніжки мозочка, дорзально і каудально зливається з дорзальною групою шва, у кішки містить ~2000 серотонінергічних нейронів *(10 % усіх нейронів ядра)* і дофамінергічні нейрони *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. Серотонінергічні нейрони — сферичної форми, невеликі, з 2–3-ма дендритами, орієнтованими рострально чи каудально *(Ibid.)*. **Аференти** — нейрони медіальної, меншою мірою латеральної ретикулярної формації, а також *nc. raphes dorsalis*; **проєктується** у передній мозок, каудальну частину лу-

шпини, *nc. mediodorsalis* таламуса, в інші присерединні та у внутрішньоперегородкові[1856] ядра таламуса, а також у BNST[1857] *(Ibid.)*.

2. ***Nc. raphes medianus***. Непарне, розташоване вентральніше *nc. raphes dorsalis*[1858], рострально у щура продовжується у групу серотонінергічних нейронів міжніжкового ядра *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*, каудально — у міжпучкову частину *nc. raphes dorsalis* і у дві групи серотонінергічних нейронів ретикулярної формації: дорсально — *nc. reticularis pontis oralis*, вентрально — у групу B9[1859] *(J.-P. Hornung, 2003)*. Сформована в основному клітинами, похідними ромбомера r2. У серединній частині ядра понад 80 % нейронів серотонінергічні, у латеральних ділянках — частка суттєво менша. Невелика частина нейронів ядра експресує речовину P чи інші нейропептиди — холецистокінін, динорфін, енкефалін, нейротензин *(Ibid.)*. **Отримує аференти** від передзорового поля, навкололійкового, задньосерединного і бічного поля гіпоталамуса, сосочкових і надсосочкових ядер, MPFC, ACC, менш численні аференти від кори острівця, вентролатерального передзорового поля, від інших ядер шва, зокрема — від *nc. raphes dorsalis (M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. **Зони проєктування** *(Ibid.):* структури септо-гіпокампальної мережі, задня частина гіпоталамуса, *nc. mamillaris medialis, nc. supramamillaris, nc. tuberomamillaris,* нейрони вентролатеральної дорзомедіальної частини гіпоталамуса, навколосклепінної ділянки, *nc. anterior et nc. paraventricularis hypothalami.* **Функція:** регуляція харчової поведінки, циркадної активності *(через nc. suprachiasmaticus),* пригнічення, десинхронізація гіпокампального θ-ритму, у зв'язку з чим — вибіркове пригнічення енграмування незначущої інформації, участь у механізмах підкріплення, у механізмах рецидиву пошукової поведінки, характерної для алкогольної залежності, і у формуванні корелятів тривоги *(Ibid.)*. Спрямовані у гіпоталамус серотонінергічні впливи, окрім іншого, модулюють ГАМК-ергічні гальмівні проєкції на гіпоталамо-адреналову систему під час формування резистентності, толерантності й адаптації до хронічного психосоціального стресу *(Ibid.)*. Разом з *nc. raphes dorsalis* бере участь у формуванні мережевих корелятів стану оперантного спокою[1860]; при цьому активність ядра корелює з активністю MPFC і лівої латеральної орбітофронтальної кори, ACC, мигдалеподібного комплексу, острівця, парагіпокампальної звивини, лівого преклину *(precuneus),* правої середньої скроневої кори, а також таламуса, базальних гангліїв і серединних ділянок мозочка *(V. Beliveau та співавт., 2014)*. За даними фМРТ-дослідження *nc. raphes medianus*, порівняно з *nc. raphes magnus* і *nc. raphes dorsalis*, демонструє найширші функціональні зв'язки з важливими для психічної активації й інших психічних функцій частинами мозку *(M. Bianciardi та співавт., 2016)*.
3. ***Nc. raphes dorsalis***. Непарне у ростральній і вентральній частинах, залягає у середньому мозку і мосту від рівня ядра окорухового нерва, де з'єднується з каудальним лінійним ядром, до середини мосту *(J. P. Hornung, 2003),* формується з клітин ромбомера r1. Містить кілька частин *(див. далі)*, найбільша кількість серотонінергічних нейронів локалізована у ростральній половині, де виявлено також значну популяцію речовина-P-позитивних клітин, 40 % котрих коекспресують обидва медіатори, і невелику кількість нейронів, що експресують катехоламіни[1861] чи нейропептиди динорфін, ангіотензин, енкефалін і нейротензин *(Ibid.)*. **Загалом**, нейрони *nc. raphes dorsalis* отримують збуджувальні глутаматергічні синапси від MPFC[1862], від підкіркових структур[1863], гіпоталамуса, латеральних нейронних груп повідця, від парабрахіального комплексу, ЛПЯ, LPGi/PGi, *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. spinalis n. trigemini*, а також від власних речовина-P-позитивних нейронів[1864] *(M. Soiza-Reilly, K. G. Commons, 2011, 2014)*. Серед нейронів ядра виявлено різні комбінації постсинаптичних рецепторів глутамату; численні еферентні волокна ядра, як позитивні, так і негативні стосовно серотоніну, експресують VGLUT3 *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. ГАМК-ергічні аференти надходять із латеральної і ростральної частин гіпоталамуса, передзорової ділянки, чорної речовини, VTA і хвостової частини VTA[1865], а також від власних нейронів ядра і прилеглої ЦСР *(M. Soiza-Reilly, K. G. Commons, 2011, 2014)*. Механізм урівноваження збуджувального впливу на нейрони *nc. raphes dorsalis* включає, ймовірно, гальмівні, опосередковані 5-HT_{1A} серотонінергічні і ГАМК-ергічні впливи локального і, не виключено, позаядерного походження *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

Ростральна частина *nc. raphes dorsalis* розташована *(дорзовентрально)* між водогоном середнього мозку[1866] і каудальним лінійним ядром *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. **Джерела аферентів** аналогічні більшості інших частин *nc. raphes dorsalis*; проєкції сягають каудальної частини лушпини, чорної речовини, субталамічного ядра, *subs. innominata* і рухової кори; **функція** вивчена слабко[1867] *(Ibid.)*.

Дорзальна частина *nc. raphes dorsalis* розташована на рівні середнього мозку, між водогоном і вентральною частиною *nc. raphes dorsalis*, медіальніше парної вентролатеральної частини ядра; містить щільну серцевину і розріджену периферичну частину *(Ibid.)*. **Джерела аферентів:** латеральна і вентральна орбітофронтальна кора, інфралімбічна кора, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, BNST, *nc. dorsalis*, *nc. dorsomedialis* і *nc. posterior* гіпоталамуса, а також, ймовірно, клітинні групи бічного гіпоталамічного поля[1868] *(Ibid.)*. **Ділянки проєктування:** блакитне місце, базолатеральне і центральне ядро мигдалеподібного комп-

лексу, BNST, *area hypothalamica dorsalis, nc. accumbens,* гіпокамп і енторінальна кора, перегородковий комплекс, MPFC *(Ibid.)*. **Функція:** участь у формуванні мережевих корелятів стресу *(у тому числі соціального),* тривоги, їх поведінкових еквівалентів; роль у патогенезі афективних розладів, зокрема депресивного розладу з суїцидальною поведінкою *(Ibid.)*.

Вентральна частина *nc. raphes dorsalis* — непарна, вентрально і латерально обмежена *fasc. longitudinalis medialis* і перехрестом верхніх ніжок мозочка, каудально — міжпучковою частиною *nc. raphes dorsalis*, дорзально — дорзальною частиною *(Ibid.)*. Серотонінергічні нейрони щільно укладені, для під'ядра характерна найвища серед речовини середнього мозку і мосту експресія триптофан-гідроксилази-2, транспортних білків серотоніну, мРНК серотонінових рецепторів 5-HT_{1A} і 5-HT_{1B} *(Ibid.)*. **Джерела аферентів:** дорзомедіальна і вентромедіальна частини гіпоталамуса, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, кора поясної звивини, латеральна частина орбітальної кори *(Ibid.)*. **Зони проєктування:** лушпина, первинна соматосенсорна і рухова кора, вентролатеральна частина орбітофронтальної кори, інші ділянки кори лобової частки, зорова кора. Функція: участь у вирішенні комплексних когнітивних завдань[1869], регуляція рухової активності *(Ibid.)*.

Вентролатеральна частина *nc. raphes dorsalis* — парна, на рівні каудальної частини середнього мозку асоційована з вентролатеральною частиною ЦСР, містить великі серотонінергічні нейрони мультиполярної форми, а також значну популяцію ГАМК-ергічних нейронів, котрі, можливо, регулюють локальну мережеву активність під'ядра *(Ibid.)*. **Джерела аферентів:** латеральна частина парабрахіального ядра, медіальна частина NTS, A1- і C1-нейрони, інфралімбічна кора, BNST, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, серединна частина *nc. preopticus medianus*, латеральна частина *nc. perifornicalis* гіпоталамуса, сітківка ока[1870] *(Ibid.)*. **Зони проєктування:** серотонінергічні пресимпатичні/пресоматомоторні нейрони[1871], латеральна частина гіпоталамуса, RVLM, дорзолатеральна частина ЦСР, дорзальна і вентральна частина бічного колінчастого тіла, бічне заднє ядро, вентральна задня медіальна частина і навколопучкове ядро таламуса, верхні горбки, сітківка ока, *nc. principalis n. trigemini*, вентральна частина *nc. raphes dorsalis (тонічні гальмівні впливи; Ibid.)*. **Функція:** участь у формуванні реакції *«відсічі-чи-втечі»*[1872], заціпеніння чи панічної відповіді на різкі негативні подразники, участь у механізмах соціального стресу, а також в опрацюванні візуальної і соматосенсорної інформації *(Ibid.)*.

Міжпучкова частина[1873] *nc. raphes dorsalis* — непарна[1874], розташована центрально. **Джерела аферентів** досліджені слабко, включають нейрони медіальної частини передзорового поля, латеральної частини парабрахіального комплексу, блакитного місця *(Ibid.)*. **Зони проєктування:** медіодорзальна частина таламуса, медіальна частина перегородкового комплексу, дорзальна і вентральна частини гіпокампа, енторінальна кора, зорова кора *(поле BA 17)*, соматосенсорна і рухова ділянки кори, кора лобової частки — фронтополярна кора, DLPFC, MPFC, орбітофронтальна кора й нижня [*префронтальна*] випнутість[1875], ACC *(Ibid.)*. **Функція:** участь у когнітивному процесі і у функції афективної сфери; серотонінергічні нейрони ядра активуються у відповідь на зорову чи слухову стимуляцію, а також у відповідь опосередковану *n. vagus* стимуляцію бактеріальними антигенами[1876], разом з нейронами вентролатеральної частини *nc. raphes dorsalis* активуються у відповідь на підвищення температури зовнішнього середовища; кіркові ефекти активації розглядуваної серотонінергічної популяції — збільшення концентрації серотоніну у MPFC — нагадують ефекти антидепресантів *(Ibid.)*.

Каудальна частина *nc. raphes dorsalis*. У цій частині виділяють дві ділянки — дорзальну *(парну*[1877]*)* і вентральну *(розташовану серединно, непарну; Ibid.)*. Латерально межує з ЛПЯ і вентролатеральною частиною *nc. raphes dorsalis*, вентрально — з міжпучковою частиною *nc. raphes dorsalis* і з так званим *«мостовим ядром шва»*[1878] *(Ibid.)*. Ростральна частина містить невеликі округлі нейрони, решта ядра — нейрони середніх розмірів. Серединні клітини мають короткі товсті дендрити, розташовані вздовж дорзовентральної осі, латеральні клітини мають більш видовжені дендрити, витягнуті дорзолатерально, вздовж вентральної поверхні водогону *(Ibid.)*. **Джерела аферентів:** MPFC, преоптичне поле, *nc. arcuatus,* навкололійкове і бічне гіпоталамічне поле, міжніжкове ядро, ЛПЯ, area postrema *(Ibid.)*. **Зони проєктування:** підсклепінний орган *(organum subfornicale)* і підспайковий орган *(organum subcommissurale)* — частини системи циркумвентрикулярних органів *(див. с. 305-306),* епендима і навколоепендимарна тканина шлуночків, вентральна частина гіпокампа, мигдалеподібний комплекс, блакитне місце, серединні ядра таламуса, включаючи пристрічкове *(nc. parataenialis),* пришлуночкові *(ncc. paraventriculares)* і бічне припучкове *(nc. parafascicularis lateralis)* ядра таламуса, нервові структури внутрішнього вуха *(Ibid.)*. **Функція:** разом із кортиколіберіновою системою *(CRF)* бере участь у формуванні мережевих корелятів психологічного стресу і тривоги, у регуляції функції епендими; серотонінергічна регуляція нейрогенної активності у субвентрикулярній зоні, можливо, опосередковується рецепторами 5-HT_{1A} і 5-HT_{2C} *(Ibid.)*.

Загалом, *nc. raphes dorsalis* і *nc. raphes medianus* беруть участь у формуванні мережевих корелятів стану оперантного спокою *(V. Beliveau та співавт., 2014),* причому активність *nc. raphes dorsalis* негативно корелює з активністю кори лівої пре- і постцентральної звивини, лівої верхньої лобової звивини, правої пре- і па-

рацентральної звивини, верхньої тім'яної звивини праворуч. Обидва ядра відіграють важливу роль у десинхронізації θ-ритму *(див. с. 417–420)*, забезпечуючи вибіркове *(диференційне)* енграмування оперативної інформації гіпокампально-енторінальним комплексом *(A. Cervera-Ferri та співавт., 2011, 2012; M. Nategh та співавт., 2016)*. Десинхронізація θ-ритму і пригнічення енграмування нової просторової інформації опосередковується передусім через серотонінові рецептори 5-HT_{2C} перегородкового комплексу *(B. E. Gutierrez-Guzman та співавт., 2017)*. Крім того, серотонін через рецептори 5-HT_1 і 5-HT_2 модулює збуджувальні синаптичні впливи на нейрони зубчастої звивини, опосередковувані волокнами латерального і медіального префронтального шляхів *(K. Nozak та співавт., 2016)*.

роль у психічній патології

Розлади функції *nc. raphes dorsalis* є ключовою ланкою патогенезу багатьох психічних захворювань, найперше — депресивного і тривожного розладу, розладів спектра аутизму *(M. Soiza-Reilly, K. G. Commons, 2011)*. Серотонінергічні впливи на префронтальну кору, ACC і MCC важливі у реалізації функції виконавчого контролю[1879] — довільного управління суб'єктом власним психічним процесом задля досягнення певної мети[1880]. У реалізації цього сегмента функції важливу роль відіграють серотонінові рецептори 5-HT_{2A}, котрі особливо інтенсивно експресуються нейронами орбітофронтальної кори[1881] *(S. Aznar, Mel. S. Hervig, 2016)*. Одним із корелятів активності 5-HT_{2A} є вплив на мережеву осциляційну активність передніх відділів великого мозку *(S. Aznar, A. B. Klein, 2013)*. Патологія 5-HT_{2A}-опосередкованої сигналізації характерна для шизофренії, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, для обсесивно-компульсивного розладу, для залежностей *(аддикцій)*, розладів харчової поведінки, а також для хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера *(S. Aznar, Mel. S. Hervig, 2016)*. Сигналізація, опосередкована рецепторами 5-HT_{2A} VMPFC і мигдалеподібного комплексу, важлива у модулюванні рівня тривожності, у полегшенні стресу[1882] *(S. Aznar, A. B. Klein, 2013)*, в енграмуванні тригерів страху *(«fear memory»)*, у придушенні відчуття страху, а також у функції просторового навчання[1883] *(G. Zhang, R. W. Stackman Jr., 2015)*. Ряд психотропних речовин, у тому числі галюциногенів[1884], чинять вплив саме через цей вид серотонінових рецепторів *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_{1A} й деякі білкові фактори транспорту серотоніну беруть участь у розвитку стрес-індукованих психічних розладів, зокрема, депресивного і біполярного розладу й пов'язаної з ними суїцидальної поведінки *(J. J. Mann, 2013)*.

Важлива також роль серотонінергічної системи у патогенезі хронічного головного болю[1885], у формуванні зв'язку між патологією органів травної системи і головним болем *(M. T. Noghani та співавт., 2016)*, що ґрунтується, в тому числі, на сучасних уявленнях про функцію трійчасто-таламічних нейронів[1886] *(R. Noseda та співавт., 2017)* і стосовно механізмів хронічних больових синдромів *(P. J. Goadsby та співавт., 2017)*[1887], на даних щодо експресії рецепторів серотоніну у речовині мозкових оболон і оболонних судин *(S. Vollbracht, A. M. Rapoport, 2014; D. Segelcke, K. Messlinger, 2016)*, щодо ефективності антидепресантів у лікуванні хронічних больових синдромів *(R. Banzi та співавт., 2015; X. M. Xu та співавт., 2017)*, щодо зв'язку між центральними ланками апарату вісцероцепції, серотонінергічною системою та її роллю у регуляції тонусу судин мозку й мозкових оболон *(C. F. Gasparini та співавт., 2017; R. Noseda та співавт., 2017)*.

центральна сіра речовина

Нейрони C1 *(P. G. Guyenet та співавт., 2013; R. L. Stornetta та співавт., 2016)*, нейрони A2 *(L. Rainaman, 2011)*, нейрони NTS *(H. Herbert, S. B. Saper, 1992; O. Viltart та співавт., 2006)* і різноманітних ядер шва *(див. вище)* ссавців проєктуються[1888] у центральну сіру речовину (ЦСР)[1889], розташовану навколо водогону мозку.

склад

У структурі ЦСР ссавців, у тому числі й людини, виділяють 3 парних стовпи, орієнтовані вздовж водогону мозку — вентролатеральний, латеральний і дорзолатеральний, а також непарний дорзомедіальний *(дорзальний)* стовп і циркулярно розташовану безпосередньо під епендимою медіальну частину *(M. Ezra та співавт., 2015)*. У щура описано фенотиповий склад кожної з перелічених частин ЦСР *(оглянуто O. Menant та співавт., 2016)*: медіальна частина містить дрібні *(5×12 мкм)* тирозингідроксилазапозитивні нейрони і значну кількість серотонінергічних волокон; дорзальна частина містить дрібні *(7×12 мкм)* ацетилхолінпозитивні нейрони й інтенсивно експресує δ-опіоїдні рецептори; дорзолатеральна частина містить дрібні *(7×15 мкм)* NADPHd-позитивні[1890] нейрони і холецистокінінпозитивні волокна; у латеральній частині виявлено ацетилхолінпозитивні і Met-енкефалінпозитивні нейрони; вентролатеральна частина містить дрібні *(8×13 мкм)*

нейрони і експресує μ-опіоїдні рецептори. За іншими даними *(S. K. Suckow та співавт., 2013)*, вентролатеральна частина ЦСР містить дофамінергічні і норадренергічні нейрони; дофамінергічні зосереджені ростральо, меншого розміру, норадренергічні позасинаптично модулюють активність нейронів, котрі відсилають висхідні[1891] і низхідні проєкції.

зв'язки

Джерела аферентів: структури лімбічної системи *(оглянуто G. Holstege, 1998)*, ділянки тім'яної і потиличної кори[1892], MPFC і ACC[1893] *(O. Menant та співавт., 2016; T. B. Franklin та співавт., 2017)*. **Зони проєктування:** широкий спектр ядер і клітинних груп вентральної третини покриву каудальної частини мосту і середньої частини довгастого мозку, зокрема — ядро Баррінгтона[1894], *nc. subretrofacialis*[1895], латеральне поле покриву[1896], пре-Бьотцінгерівський комплекс, *nc. retroambiguus*[1897] *(G. Holstege, 2014, 2016)*; *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[1898] *(D.M. L. Vianna, M. L. Brandão, 2003; B. Myers та співавт., 2016)*. ***Вентролатеральна частина ЦСР*** проєктується у VTA і чорну речовину, *nc. parafascicularis* таламуса, *у nc. dorsomedialis, nc. ventromedialis* і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, у медіальну передзорову ділянку, у *zona incerta,* у центральне ядро мигдалеподібного комплексу, NTS, *nc. dorsalis n. vagi, nc. ambiguus (оглянуто O. Menant та співавт., 2016)*. ***Латеральна частина ЦСР*** проєктується у *nc. mediodorsalis, nc. parafascicularis* і *nc. reticularis таламуса,* у *nc. dorsomedialis, nc. ventromedialis і nc. paraventricularis гіпоталамуса,* у медіальну передзорову ділянку, у *zona incerta,* у центральне ядро мигдалеподібного комплексу *(Ibid.)*. ***Медіальна частина ЦСР*** проєктується у комплекс повідця і у *nc. mediodorsalis таламуса (Ibid.)*. Медіальна лобова кора, включаючи інфралімбічну і прелімбічну кору, а також ACC, острівець[1899] і нюхову цибулину — отримують проєкції від ***вентролатеральної частини ЦСР*** і ***вентральної частини медіальної ділянки ЦСР*** *(Ibid.)*. Зв'язки ЦСР мають виразну видову специфіку *(O. Menant та співавт., 2016)*.

функції

ЦСР бере участь у реалізації широкого спектра функцій: у ноцицепції та у функції антиноцицептивної системи[1900], в інтеграції активності м'язів діафрагми, передньої черевної стінки і діафрагми таза під час дихання, вокалізації[1901], кашлю, чхання, блювання, сечовипускання[1902] й дефекації, копуляції, еякуляції й інших аспектів статевої поведінки, пологової активності *(G. Holstege, 2014, 2016),* у спряженні рухової активності і функції серцево-судинної системи *(G. Holstege, 1998; K. E. Krout та співавт., 1998)*, ймовірно, у вісцероцепції, регуляції функції внутрішніх органів і формуванні мозкових корелятів вісцеральної патології[1903] *(P. Liu та співавт., 2017)*. ЦСР також бере участь у регуляції низки важливих типів поведінкової активності — захисної поведінки *(G. Holstege, 1998; K. E. Krout та співавт., 1998)*, у механізмах реакції *«відсічі-чи-втечі»*[1904] *(K. Roelofs, 2017)*, у механізмах страху та тривоги, у запам'ятовуванні пережитого страху *(S. C. Motta та співавт., 2017)*, в адаптації до соціальної травми[1905] *(T. B. Franklin та співавт., 2017),* у оцінці ризиків і у формуванні пошукової поведінки, наприклад, харчової *(S. C. Motta та співавт., 2017)*, у механізмах підкріплення[1906] *(S. K. Suckow та співавт., 2013)*. Статеві відмінності медіаторної та мережевої структур ЦСР обумовлюють диференціацію функції тазових органів і антиноцицептивної системи у осіб різної статі *(D. R. Loyd, A. Z. Murphy, 2014)*.

Психічна активація[1907]. В контексті механізмів психічної активації *(див. S. C. Motta та співавт., 2017)* за допомогою фМРТ встановлено особливості функціональної зв'язності ЦСР з іншими ділянками мозку *(M. Bianciardi та співавт., 2016)* — таламусом, вентральним стріатумом *(аналог nc. accumbens)*, мозочком, з елементами мережі виконавчого контролю[1908], з ділянками мережі значущості[1909] — припоясною звивиною[1910], ACC, а також, можливо, з неостріатумом, блідою кулею, елементами мережі оперантного спокою[1911] *(Ibid.)*.

Регуляція сну. ГАМК-ергічні нейрони, розташовані поблизу ЦСР *(в інших роботах — ГАМК-ергічні нейрони ЦСР),* пригнічують передусім глутаматергічні REM-сон-стимулюючі нейрони підблакитної зони дорзолатеральної ділянки мосту *(F. Weber та співавт., 2018);* їх елімінація суттєво збільшує загальну тривалість REM-сну *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Пригнічення активності нейронів вентролатеральної частини ЦСР *(vlЦСР)* та розташованого поблизу глибокого середньомозкового ретикулярного ядра[1912] селективним агоністом $ГАМК_А$-рецепторів мусцимолом обумовлює суттєве збільшення тривалості REM-сну, розгальмування конкурентним антагоністом $ГАМК_А$-рецепторів бікукуліном чинить протилежний ефект; руйнування vlЦСР збільшує тривалість REM-сну; селективна активація ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР пригнічує ініціацію та зменшує тривалість REM-сну, збільшує тривалість NREM-сну, зменшує тривалість неспання; пригнічення цих нейронів збільшує тривалість REM-сну, їхню максимальну активність спостерігають під час неспання *(F. Weber та співавт., 2018)*. Пригнічення ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР ГАМК-ергічними нейронами вентролатеральної частини довгастого мозку супроводжується збільшенням тривалості REM-сну *(F. Weber та*

співавт., 2015). Швидкі зміни активності *(протягом секунд)* цих нейронів корелюють з початком та закінченням REM-сну, повільні зміни *(протягом хвилин)* відображають збільшення та зменшення так званого *«тиску REM-сну»*[1913] *(F. Weber та співавт., 2018)*. Можливо, початок та закінчення REM-сну контролюється швидкими гальмівними впливами ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР на REM-стимулюючі нейрони мосту, тоді як тривалість та розподіл фаз REM-сну протягом доби регулюється гомеостатично, шляхом повільної модуляції ГАМК-ергічної активності vlЦСР *(Ibid.)*. У зв'язку з усіма переліченими даними, розглядають роль гальмування vlЦСР як елемент механізму REM-атонії *(J. J. Fraigne та співавт., 2015)*.

У товщі vlЦСР також наявна невелика кількість «*REM-on*»-нейронів, які пригнічують ГАМК-ергічні «*REM-off*»-нейрони *(F. Weber та співавт., 2015)*. Активні під час REM-сну ГАМК-ергічні нейрони мосту, вентральної та дорзальної частини довгастого мозку, латерального гіпоталамуса та передзорової ділянки проєктуються у vlЦСР; зокрема ГАМК-ергічні нейрони вентромедіальної частини довгастого мозку прямо синапсують з ГАМК-ергічними нейронами vlЦСР, активація цих проєкцій потенціює REM-сон *(Ibid.)*.

Збуджувальні входи на ГАМК-ергічні нейрони vlЦСР, ймовірно, надходять від орексинергічних нейронів гіпоталамуса, найактивніших під час неспання *(див. с. 174);* ГАМК-ергічні нейрони vlЦСР експресують рецептори орексину; загалом, такі зв'язки унеможливлюють спонтанне настання REM-сну під час неспання *(оглянуто F. Weber та співавт., 2018)*. Роль цих нейронів у ініціації NREM-сну на тлі неспання дуже обмежена; їх активація корелює із суттєвим зменшенням ймовірності прокидання від NREM-сну, однак роль ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР у реалізації цієї реакції не встановлено *(Ibid.)*.

вентральне поле покриву[1914]

Нейрони C1 і A2 *(C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009; L. Rinaman, 2011),* нейрони NTS *(N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)* і ЦСР *(O. Menant та співавт., 2016)* відсилають моносинаптичні проєкції у VTA — одне з найбільш значущих у реалізації вищих психічних функцій скупчень дофамінергічних нейронів великого мозку; нейрони C1 і A2 проєктуються також і у ряд інших дофамінергічних груп — ретрорубральне поле *(retrorubral field, група A8)*, міжпучкове ядро *(nc. interfascicularis)*, чорну речовину[1915], у ростральне і центральне лінійні ядра шва[1916] *(C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009)*.

локалізація і склад

Ранні праці, присвячені вивченню дофамінергічної системи мозку, визначили зону їх преферентного розташування у середньому мозку, позначаючи її як вентральне поле покриву Tsai *(D. J. Barker та співавт., 2016 з посиланням на W. J. H. Nauta, 1958)*. Дофамінергічні нейрони, разом з норадренергічними, були класифіковані як амінергічні клітини[1917] *(A. Dahlstroem, K. Fuxe, 1964)*[1918]; виокремлено групи A1–A7 *(норадренергічні нейрони)* і A8–A14 *(дофамінергічні нейрони)*. Найчисленнішими є групи A8–A10[1919], із загальною кількістю власне дофамінергічних нейронів на рівні 25 000 *(Mus musculus), 40 000 (Rattus norvegicus)* та 450 000[1920] *(Homo sapiens sapiens)*.

На даний час групу A10 асоціюють з VTA *(D. J. Barker та співавт., 2016)* і виділяють у ній ряд ядер: латерально розташовані парабрахіальне пігментне *(nc. parabrachialis pigmentosus)* і паранігральне ядро *(nc. paranigralis),* а також серединно розташовані міжпучкове *(nc. interfascicularis),* ростральне і каудальне лінійні ядра *(ncc. linearis rostralis et caudalis)*. Згідно з іншою класифікацією[1921], у складі VTA описують *nc. paranigralis*, *nc. parabrachialis pigmentosus*, так звану біляпучкову ділянку[1922], а також ростромедіальне ядро покриву, або хвостову частину VTA[1923]. У будь-якому випадку очевидно, що VTA — комплексна структура, за найновішими даними кількість описаних складових VTA у ссавців сягає 7–8-ми одиниць, серед яких наявні гетерогенні дофамінергічні нейронні групи *(J. Roeper, 2013)*. Питання номенклатури, меж, складу і візуалізації VTA людини залишається дискусійним *(оглянуто A. C. Trutti та співавт., 2019)*.

Найбільша кількість дофамінергічних нейронів міститься у *nc. parabrachialis pigmentosus* і *nc. paranigralis*. Біляпучкова ділянка і ростромедіальне ядро покриву[1924] містять невелику кількість дофамінергічних нейронів, в основному невеликого розміру. Серед нейронів комплексу істотна кількість експресує мРНК тирозингідроксилази, однак не містить активну форму цього ферменту[1925]; інші — не експресують переносник дофаміну у синаптичні везикули VMAT2[1926] *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Більшість дофамінергічних нейронів *nc. parabrachialis pigmentosus* і латеральної частини *nc. paranigralis* щура коекспресують мРНК тирозингідроксилази, декарбоксилази ароматичних кислот[1927], а також переносника дофаміну DAT[1928], дофамінового рецептора D_2 і везикулярного переносника моноамінів VMAT2. Розташовані медіальніше нейрони обох зазначених ядер, а також дофамінергічні нейрони решти трьох ядер експресують різні комбінації DAT, VMAT2 і D_2 *(оглянуто*

D. J. Barker та співавт., 2016). Більшість дофамінергічних нейронів VTA мають своєрідні електрофізіологічні риси, наприклад, значну тривалість потенціалу дії і наявність активних під час гіперполяризації катіонних струмів, однак і за цими характеристиками виявляють гетерогенність популяції[1929]. Тим не менш, на думку *M. Morales і E. B. Margolis (2017),* однією із загальних властивостей тирозингідроксилазапозитивних нейронів VTA може виявитися здатність генерувати $ГАМК_{B}$-опосередковані відповіді. Цікаво, що нейрони VTA можуть продукувати дофамін соматодендритним компартментом *(L. E. Trudeau та співавт., 2014), у межах дендро-дендритичних синапсів (S. C. Gantz та співавт., 2017)*, що важливо для ауторегуляції мережевої активності комплексу.

У регуляції активності дофамінергічних нейронів VTA приймають участь, окрім глутаматергічних, серотонін-, ацетилхолін-, ГАМК-ергічні впливи, ендоканабіноїди і ряд інших нейромодуляторів — динорфін, орексин, кортиколіберин, гістамін, *ghrelin* і галанін[1930].

VTA містить численну гетерогенну популяцію ГАМК-ергічних нейронів, зосереджену в основному у ділянці хвоста VTA *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. VTA містить також і глутаматергічні нейрони *(Ibid.):* клітини, що експресують мРНК VGluT2, виявляють у всіх ділянках VTA, особливо у серединних, ростральних і медіальних, де їхня кількість перевищує кількість дофамінергічних *(оглянуто D. J. Barker та співавт., 2016)*. Обидві нейронні популяції, окрім довговідросткових, віддають локальні проєкції у *VTA (M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*.

Цікавою, але не унікальною у масштабі ЦНС *(оглянуто D. J. Barker та співавт., 2016*[1931]*)*, властивістю нейронів VTA є явище змішаного медіаторного фенотипу, тобто здатності до співпередачі впливів одразу двома видами медіаторів *(L. E. Trudeau та співавт., 2014; D. J. Barker та співавт., 2016)*, наприклад, глутамату і ГАМК[1932], дофаміну і глутамату[1933] *(D. J. Barker та співавт., 2016)*, дофаміну і ГАМК[1934] *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Постсинаптичні поверхні для деяких аксональних терміналей нейронів VTA *(наприклад, у латеральній частині комплексу повідця)* містять GluR1 і $ГАМК_{A}$ рецептори, що свідчить про можливість реалізації ефекту обох медіаторів у межах одного синапсу. У інших ділянках *(у середній частині комплексу повідця)* змішана глутамат/ГАМК-ергічна терміналь може вкривати одразу дві постсинаптичні поверхні — ГАМК-чутливу і глутаматчутливу *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Нарешті, існують дані щодо коекспресії тирозингідроксилазапозитивними нейронами VTA переносника глутамату VGLUT2 і білків синтезу ГАМК *(глутаматдекарбоксилази GAD1 і GAD2*[1935]*)*, однак можливість функціонально значущої коекспресії цими нейронами усіх трьох медіаторів залишається нез'ясованою *(Ibid.)*.

зв'язки

Джерела аферентів *(для Mus musculus; M. Watabe-Uchida та співавт., 2012):* ядра ретикулярної формації стовбура, парабрахіальний комплекс, ретикулярні ядра мосту, *ncc. raphes dorsalis et medianus,* ЦСР, ЛПЯ, ППЯ, сітчаста частина чорної речовини, верхні горбики, *nc. subthalamicus, nc. parasubthalamicus, zona incerta,* латеральна частина гіпоталамуса, *nc. paraventricularis hypothalami, area preoptica, tuber cinereum*, сосочкові ядра, латеральні групи повідця, діагональна смуга Брока, *nc. amygdalae centralis*, елементи так званої *«розширеної мигдалини»*[1936] і BNST, задня частина речовини передньої спайки[1937], дорзальна частина стріатума, бліда куля і вентральний палідум, нюховий горбок *(tuberculum olfactorium), nc. accumbens,* первинна і вторинна рухова кора *(M1, M2),* первинна соматосенсорна кора *(S1)*, зорова кора, кора поясної звивини і лобова асоціативна кора[1938]. Найінтенсивніші аференти надходять у VTA від *nc. raphes dorsalis*, *area hypothalamica lateralis* і від дорзальної частини стріатума *(оглянуто у: M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Дофамінергічні нейрони VTA отримують глутаматергічні проєкції від MPFC, ППЯ, ЛПЯ, латеральної частини комплексу повідця, ЦСР, BNST, *nc. raphes dorsalis* і від власних нейронів *(оглянуто J. Orzeł-Gryglewska та співавт., 2015; Morales, E. B. Margolis, 2017)*. ГАМК-ергічні проєкції на дофамінергічні нейрони VTA походять із хвостової частини комплексу, від ЦСР, *nc. raphes dorsalis,* від латеральної частини гіпоталамуса і від вентрального палідума *(Ibid.)*. ГАМК-ергічні нейрони VTA отримують глутаматергічні синапси від проєкцій латеральної частини комплексу повідця і від MPFC, а також, можливо, від *nc. raphes dorsalis,* ЦСР і латеральної частини гіпоталамуса; дистантні ГАМК-ергічні проєкції на ГАМК-ергічні нейрони VTA надходять від *nc. accumbens*, BNST, можливо, від *nc. raphes dorsalis,* ЦСР і латеральної частини гіпоталамуса *(Ibid.)*.

Зони проєктування *(оглянуто M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*: ряд ділянок кори великого мозку, у тому числі MPFC і гіпокамп, а також стріатум, *nc. accumbens*, вентральний палідум, мигдалеподібний комплекс, BNST, нюховий горбик, ППЯ і клиноподібне ядро, ЦСР і блакитне місце. Дофамінергічні нейрони VTA проєктуються преферентно на середні шипуваті нейрони *nc. accumbens*; дофамін/глутаматергічні нейрони VTA — на середні шипуваті нейрони, холінергічні інтернейрони і ГАМК-ергічні інтернейрони *nc. accumbens*, а також на пірамідні та ГАМК-ергічні інтернейрони MPFC; дофамін/ГАМК-ергічні нейрони VTA — на середні шипуваті нейрони *nc. accumbens*; глутамат/ГАМК-ергічні нейрони VTA — на глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу повідця, ГАМК-ергічні нейрони VTA — на холінергічні інтернейрони *nc. accumbens* і глута-

матергічні нейрони латеральної частини компллксу повідця, у префронтальну кору, вентральний стріатум, базальні ядра, бічні групи повідця, у бічну частину гіпоталамуса і *area preoptica*, у мигдалеподібний комплекс, таламус, у ряд ядер стовбура[1939]; глутаматергічні нейрони VTA — на глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу повідця і на парвальбумінпозитивні нейрони *nc. accumbens*, а також у мигдалеподібний комплекс, базальні ганглії і префронтальну кору[1940] *(Ibid.)*.

Припускають *(D. J. Chandler та співавт., 2014)*, що поміж нейронів VTA існує спеціалізація стосовно функції й особливостей проєктування; у всякому випадку, у щура *(але не у миші)* кожен проєкційний нейрон VTA відсилає терміналі у певну ділянку переднього мозку *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*.

функції

VTA бере участь у функції афективної сфери, у механізмах мотивації поведінкової активності[1941], у визначенні значущості стимулів[1942], у формуванні підкріплення чи відрази[1943] й у механізмах вибору *(оглянуто у: M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Інші функції VTA — участь у енграмуванні просторової інформації гіпокампально-енторінальним комплексом[1944] *(J. Orzeł-Gryglewska та співавт., 2015)* і реалізація інших аспектів оперативної пам'яті *(D. J. Chandler та співавт., 2014; M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*; участь у механізмах пильності[1945] *(E. S. Bromberg-Martin та співавт., 2010)*, зокрема у відповідь на салієнтні стимули[1946] *(J. R. Cho та співавт., 2017)*, участь у механізмах статевого потягу й статевої поведінки *(A. C. Kramer та співавт., 2017; O. Iyilikci та співавт., 2017)* — одного із потужних мотиваційних факторів *(A. Canseco-Alba, G. Rodríguez-Manzo, 2016)*.

Проекції нейронів C1 і A2 у VTA формують шлях передачі вісцерогенних впливів на структури мозку, котрі беруть участь у механізмах підкріплення *(C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009)*[1947]. Прямі проєкції у VTA і *nc. accumbens* виявлені і для тих нейронів NTS, котрі експресують глюкагоноподібний пептид 1[1948] *(A. L. Alhadeff та співавт., 2012)* — один із важливих регуляторів харчової поведінки й елемент механізмів підкріплення[1949].

Зважаючи на перераховані функції VTA, цю ділянку розглядають як одну з ключових у формуванні залежностей *(аддикцій; оглянуто B. Juarez, M.-H. Han, 2016)*, що залежить від проєкцій у VTA вентрального палідума, BNST, латеральної частини гіпоталамуса, ЛПЯ і ППЯ, *nc. raphes dorsalis*, *nc. accumbens*, мигдалеподібного комплексу і префронтальної кори *(I. Oliva, M. J. Wanat, 2016)* і супроводжується пластичністю синапсів нейронів VTA *(A. Lüthi, C. Lüscher, 2014; I. Oliva, M. J. Wanat, 2016)*. Нарешті, VTA, зокрема, завдяки аферентації від BNST, бере участь і у формуванні тривожного розладу *(A. Lüthi, C. Lüscher, 2014)*.

* * *

У сучасній психологічній парадигмі найпоширенішим засобом опису векторизації психічного процесу є залучення понять *«мети»* і *«мотивації»*. Мотивація і цілепокладання *(точніше, цілеформування) є результатом суперпозиції усвідомлених* і раціональних передумов *(причин, тригерів)*, а також підсвідомих потягів, ірраціональних узагальнень накопиченої інформації чи патернів переживань. Цілком очевидно, що процес поєднання усіх перелічених факторів може бути осягнений лише частково, тим більше у контексті самоусвідомлення суб'єктом. І ось, виявляється, у цьому *«мотиваційному»* залаштунку психіки важливе місце займає система вісцероцептивного входу у мозок, котрий *«заводить у психіку»* не лише відомі харчові, статеві й інші *«мотиватори»*, але й не менш потужні, однак майже не усвідомлювані нами — кардіогенні і респіраторні. У такий же спосіб здійснюється континуальний вплив на ядра стовбура — елементи ARAS, від котрих критично залежить активність кори головного мозку. Іншими словами, свідомість, психічний процес і невпинна активність мозку, найімовірніше, суттєво залежать не лише від зовнішнього, а й від континуального інтероцептивного входу, серед джерел якого є й сутнісно автономна серцева активність.

Чому? Для чого психічний процес навіть у найвищих проявах[1950] повинен неодмінно залежати від цих анатомічно зовнішніх щодо мозку впливів? Напівтривіальна відповідь — мозок є лише *«надбудовою»* над вісцерою, забезпечуючи її кращими інструментами виживання. Однак реальність протилежна: «патологічна сигналізація» у мозок від ушкодженої *«вісцери» (назвемо її так)* у значній кількості випадків призводить не до активного пошуку виходу із ситуації, що склалася, а, навпаки, пригнічує і викривлює складні функції мозку, звужує когнітивні й інші засоби пошуку нової оптимальної стратегії життя. Прикладом слугує наявність *«мозкового сліду» (часто — симптоматики)* у більшості системних захворювань, тобто у тих видах патології, у фундаменті котрих лежать шкідливі поведінкові стереотипи — безумовно, продукти функції мозку.

Отже, складається враження, що не мозок є *«надбудовою над вісцерою»*, а *«вісцера»* для чогось використовується мозком, причому — давайте погодимось — доволі часто не за призначенням.

Трансгуманіст тут обов'язково додав би: ПОКИ ЩО. І запропонував би тривіальну відповідь на поставлене вище питання у межах світоглядної матриці сучасної науки — такий стан справ є прикладом

типового рудименту, над вивільненням з-під рабства котрому й працює мозок, створивши усю наявну індустрію прогресу. Правильна ж відповідь, думаємо, складніша, потребує, фігурально кажучи, *«корекції»* наших уявлень про психічний процес, його джерела, засоби реалізації і роль у цьому всьому як мозку, так і *«решти людини»*.

Інформація, викладена у цій частині книги, — лише преамбула; далі ви відкриєте для себе цікавий прошарок сучасних даних щодо впливу інтероцепції на основні види вищих психічних функцій, зокрема на серцевину психічного процесу — самоусвідомлення.

поверхом нижче[1951], або гіпоталамус

обабіч *(латеральний гіпоталамус)*

Ділянка, окрім інших, містить орексин/глутаматергічні й MCH-позитивні нейрони, а також нейрони, котрі експресують лептиновий рецептор *(LepR)*. Коротко *(оглянуто D. Burdakov та співавт., 2013)*, — орексинергічна популяція бере участь у забезпеченні стану неспання, психічної активації, промоції пошуку підкріплення[1952], в обмеженні споживання їжі, в адаптивному термогенезі й стимуляції зовнішнього дихання у відповідь на резидентне закислення чи підвищення концентрації CO_2. MCH-позитивна популяція тригерує сон, обмежує фізичну активність, сприяє збільшенню ваги, зрушує баланс глюкози у крові[1953], регулює енергетичний баланс. Нейрони, що експресують рецептор лептину, пригнічують споживання їжі і локомоторну активність.

Орексинергічна популяція. Орексин[1954] — один із найсуттєвіших для забезпечення свідомості, неспання й психічної активації нейромодуляторів *(A. Flores та співавт., 2015);* регулює функцію префронтальної кори *(P. Aracri та співавт., 2015)*, бере участь у механізмах страху, тривоги й психічного стресу, забезпечує витіснення спогадів страху[1955] *(A. Flores та співавт., 2014)*, відіграє важливу роль у механізмах підкріплення, мотивації поведінки, уваги, навчання і пам'яті, регулює функцію афективної сфери і тонус скелетних м'язів[1956] *(K. Takakusaki та співавт., 2005),* ноцицептивну сферу, є важливим регулятором нейрогенезу у зрілому мозку, енергетичного гомеостазу, споживання їжі *(оглянуто у: A. Flores та співавт., 2015; S. B. Li та співавт., 2016)* й інших автономних функцій[1957].

Орексинергічні нейрони отримують прямі входи від C1-нейронів, від нейронів латеральної частини парабрахіального комплексу, блакитного місця і ЦСР *(G. Bochorishvili та співавт., fig. 5),* чим забезпечується їхня участь у реакції психічної активації і, ймовірно, у підтриманні належного рівня свідомості. Орексинергічні нейрони — активніші протягом дієвої притомності, відповідають за підтримання стану неспання; руйнування їхньої популяції зумовлює нарколепсію, однак не впливає на тривалість сну та неспання протягом однойменного циклу, збільшує частку REM-сну[1958]. Скидається на те, що саме орексинергічні входи на серотонінергічні нейрони шва й холінергічні нейрони ППЯ і ЛДЯ формують залежну від цих висхідних систем γ-активність кіркової ЕЕГ *(M. Ishibashi та співавт., 2015)* — характерну ознаку неспання й психічної активації. Розглядається участь орексинергічної системи у патогенезі великого депресивного розладу, панічного розладу, шизофренії, хвороби Альцгеймера[1959] *(оглянуто S. B. Li та співавт., 2016)*. Не виключено, що серед новоутворюваних внаслідок нейроногенної активності нейронів зрілого гіпоталамуса ссавців присутні й орексинергічні *(оглянуто S.-B. Li та співавт., 2016)*.

Джерела аферентації і зони проєктування орексинергічних нейронів виявляють у більшості ділянок ЦНС ссавців[1960]. У миші орексиновий рецептор OX1R найінтенсивніше експресується у *nc. cuneatus*, *nc. gracilis*, *nc. dorsalis n. vagi*, NTS, у ядрах шва *(особливо у nc. raphes dorsalis)*, у блакитному місці; менш інтенсивну експресію виявлено у ППЯ[1961], ЛДЯ, у норадренергічній клітинній групі A5 і ЦСР *(A. Darwinkel та співавт., 2014)*. У щура мРНК OX1R експресується у префронтальній корі, інфралімбічній корі, гіпокампі, пришлуночковому ядрі таламуса[1962], у *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, *nc. raphes dorsalis* і у блакитному місці *(J. N. Marcus та співавт., 2001)*. Експресія мРНК OX2R найвища у схожих ділянках кори, у перегородковому комплексі, гіпокампі, медіальних нейронних групах таламуса, у ядрах шва, у *nc. tuberomamillaris*, а також *nc. dorsomedialis*, *nc. paraventricularis* і *nc. premamillaris ventralis* гіпоталамуса *(Ibid.)*.

У гризунів орексинергічними впливами охоплені основні ділянки, важливі для регуляції афективної сфери: MPFC[1963], перегородковий комплекс, BNST, *nc. accumbens*, мигдалеподібний комплекс, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, паравентрикулярні клітинні групи таламуса, гіпокамп, VTA і блакитне місце *(A. Flores та співавт., 2015)*. Орексинергічні нейрони віддають проєкції норадренергічним і серотонінергічним «*REM-off*»-нейронам блакитного місця і *nc. raphes dorsalis*, а також «*REM-off*»-нейронам вентролатеральної частини ЦСР і глибокого середньомозкового [ретикулярного] ядра, на котрі орексин чинить збуджувальний вплив; можливо,

існують прямі орексинергічні входи на нейрони сублатеродорзальної зони[1964] *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Відомо, що орексин-А-ергічні нейрони чинять збуджувальний вплив на холінергічні нейрони ЛПЯ, котрі проєктуються у MPFC щура; орексинергічні волокна чинять збуджувальний вплив на дофамінергічні нейрони VTA, серотонінергічні нейрони шва, глутаматергічні нейрони гіпоталамуса *(котрі, у свою чергу, активують орексинергічні нейрони),* різноманітні пептидергічні нейрони гіпоталамуса, а також на ГАМК-ергічні нейрони чорної речовини і септогіпокампального комплексу *(оглянуто K. Takakusaki та співавт., 2006)*. Загалом можна стверджувати, що орексин регулює функцію дофамінергічної, серотонінергічної, норадренергічної, гістамінергічної, холінергічної, ГАМК-ергічної систем, функцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, тісно взаємодіє з нейромодуляторними системами греліну, нейропептиду Y, AgRP *(agouti-related protein)* і динорфіну *(оглянуто S. B. Li та співавт., 2016)*.

МСН-позитивна популяція *(еферентиМНС-позитивних нейронів у щура — див. J. C. Bittencourt та співавт., 1992)*. МСН[1965]-позитивні глутамат-[1966] або ГАМК[1967]-ергічні нейрони максимально активні під час REM-сну і є промоторами передусім цього виду сну, в окремих експериментальних ситуаціях сприяють NREM-сну, хоча детальна медіаторна природа цих ефектів не встановлена[1968]. Описано дві популяції ГАМК-ергічних нейронів латеральної частини гіпоталамуса *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017):* вентральна — проєктується у вентролатеральну преоптичну ділянку і є промотором прокидання та неспання *(A. Venner та співавт., 2016),* а також популяція дорзальної частини чи/і *zona incerta* — проєктуються у ретикулярне ядро таламуса й продукують психічну активацію під час NREM-сну і на тлі глибокої анестезії *(C. G. Herrera та співавт., 2016)*. Згідно з J.G. P. Ferreira та співавторами *(2017)*, МСН-позитивні нейрони гіпоталамічної ділянки ідентифікують у *zona incerta*, ділянці латерального гіпоталамуса й у так званій «*incerto-hypothalamic area*».

Роль МСН у продукції і підтриманні різних фаз сну залишається предметом дискусії. За даними, узагальненими J. M. Monti та співавторами *(2013),* МСН-ергічні нейрони мовчазні під час неспання, збільшують активність на тлі сну, особливо — під час REM-сну. У нокаутованих по гену МСН мишей спостерігають зменшення NREM-сну і збільшення неспання під час обох фаз добового циклу, тоді як на тлі депривації по їжі — зменшення REM-сну *(Ibid.)*. Введення МСН у горизонтальну ніжку діагональної смуги Брока щура супроводжується збільшенням кількості й тривалості епізодів REM-сну і зменшенням неспання протягом щонайменше наступних 2 год *(P. Lagos та співавт., 2012). Введення МСН у дорзальне ядро шва (P. Lagos та співавт., 2009)* збільшує добову тривалість та кількість епізодів REM-сну, меншою мірою — тривалість NREM-сну. Введення МСН у речовину блакитного місця щура збільшує тривалість REM-сну протягом наступних кількох годин спостереження, тривалість ефекту залежить від кількості введеного пептиду *(J. M. Monti та співавт., 2015)*.

Дані оптогенетичних досліджень свідчать, що активація МСН-позитивних нейронів латерального гіпоталамічного поля миші обумовлює перехід від NREM-сну до REM-сну, однак не спричиняє перехід від неспання до REM-сну *(T. Tsunematsu та співавт., 2014)*. І все ж, абляція МСН-нейронів дифтерійним токсином А супроводжується збільшенням тривалості неспання, зменшенням тривалості NREM-сну і не впливає на REM-сон, тоді як оптогенетичне пригнічення цих нейронів археродопсином-Т не чинить впливу на цикл *«сон – неспання» (T. Tsunematsu та співавт., 2014)*. Інші оптогенетичні дані, отримані на мишах *(R. R. Konadhode та співавт., 2013)* та щурах *(C. Blanco-Centurion та співавт., 2016),* свідчать, що стимуляція МСН-позитивних нейронів збільшує тривалість сну за рахунок як REM, так і NREM його частин протягом нічного часу і за рахунок REM-компонента — під час денного сну *(C. Blanco-Centurion та співавт., 2016)*. Оптогенетична активація МСН-нейронів миші на початку REM-сну подовжує його тривалість, аналогічна активація цих нейронів на початку NREM-сну не впливає на його тривалість; пригнічення активності МСН-нейронів зменшує частоту і амплітуду гіпокампального θ-ритму, не впливає на тривалість REM-сну *(S. Jego та співавт., 2013)*. Іншою дослідницькою групою *(R. Vetrivelan та співавт., 2016)* продемонстровано, що хемогенна активація[1969] МСН-позитивних нейронів миші подовжує REM-сон без порушення тривалості неспання чи NREM-сну; селективна деструкція[1970] цих же нейронів порушує добове компонування[1971] неспання та REM-сну без порушення загальної їх тривалості. Отже, якщо вплив МСН-нейронів на NREM-сон дійсно має місце, він залежить від часу доби[1972].

Між популяціями орексинергічних та МСН-ергічних нейронів гіпоталамуса існують реципрокні гальмівні зв'язки *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016):* МСН пригнічує орексинергічні нейрони, зменшуючи інтенсивність глутаматергічних входів на них *(Ibid.)*; орексинергічні нейрони, ймовірно, через збудження локальних ГАМК-ергічних нейронів гальмують активність МСН-нейронів *(ГАМК$_A$-залежним чином; J. Apergis-Schoute та співавт., 2015)*. Важливо, що проєкції МСН-позитивних та орексинергічних нейронів латерального гіпоталамуса віддрізняються певною преферентністю: перші — щодо холінергічних ядер стовбура, другі — щодо амінергічних ядер[1973] *(Y. S. Yoon, H. S. Lee, 2013)*.

сміхотворне ядро *parvafox*

Вентральна частина латерального гіпоталамуса[1974] у гризунів містить так зване ядро «*parvafox*»[1975], найімовірніше, гомологічне ділянці *ncc. tuberales lateralis* людини *(G. Alvarez-Bolado, M. R. Celio, 2016)*. Для ядра характерна, окрім специфічної експресії факторів транскрипції Parv і Foxb1, аферентація від латеральної орбітальної кори і преферентне проєктування у ЦСР *(Ibid.)*. Являє собою тубулярну, орієнтовану вздовж структуру, утворену трьома коаксіальними популяціями нейронів — центральними Parv-позитивними, зовнішніми Foxb1-позитивними і проміжними[1976], котрі експресують обидва фактори *(Ibid.)*. Parv-позитивні нейрони іннервують так звану ділянку Su3 — стовпоподібний сегмент вентролатеральної частини краю ЦСР; Foxb1-позитивні нейрони проєктуються також у дорзолатеральний квадрант ЦСР і у клиноподібне ядро[1977] *(Ibid.)*. Найнеординарнішою функцією ядра *(та його відповідника у вищих ссавців)* є участь у механізмах експресії позитивних емоцій *(наприклад, у реакції сміху у вищих ссавців)* і пов'язаних з ними змін автономної регуляції *(артеріального тиску)* чи больової чутливості *(Ibid.)*; роль ядра у формуванні позитивних емоцій, на думку G. Alvarez-Bolado та M. R. Celio *(2016)*, співмірна ролі мигдалеподібного комплексу у механізмах негативних емоцій, зокрема страху. Можливо, група нейронів, об'єднана у це ядро, якимось чином бере участь також і у розглядуваній нами у цій книзі ретрансляції інтероцептивних впливів. На даний час про це нічого невідомо. Хоча, нейрони ядра у миші отримують проєкції від однієї із нейронних груп ЦСР *(S. Leemann та співавт., 2022)*.

передзорова зона

Преоптична зона гіпоталамуса[1978] — містить ГАМК-ергічні нейрони, активність яких максимальна під час NREM-сну, найбільша їх кількість виявлена у вентролатеральній частині преоптичного поля *(VLPO)*[1979] та *nc. preopticus medianus*[1980] *(оглянуто P.-H. Luppi та співавт., 2017)*. Більшість таких нейронів VLPO експресують галанін[1981] і пригнічуються опосередкованими α_2-рецепторами норадренергічними впливами *(Z. Zhang та співавт., 2015)*; їх активація обумовлює суттєве подовження сну, промоцію NREM-сну; деструкція VLPO істотно зменшує загальну тривалість сну; медіаторна специфіка цієї категорії ефектів не з'ясована *(оглянуто у: C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017; P. H. Luppi та співавт., 2017)*.

На тлі депривації щодо сну виявляють підвищену активність ГАМК-ергічних нейронів MnPn, отже, на відміну від ролі ГАМК-ергічних нейронів VLPO у індукції сну, нейрони MnPn важливі у формуванні загального *(гомеостатичного)* потягу до сну, або *«тиску сну»*[1982].

NREM-активні нейрони преоптичної зони активні також *(хоч і меншою мірою)* під час REM-сну; крім того, нейрони VLPO й прилеглих ділянок[1983], зокрема, розташовані дорзальніше й медіальніше від VLPO, беруть участь у формуванні REM-сну, що може обумовлюватися їх проєкціями у ЛПЯ, *nc. raphes dorsalis* та блакитне місце[1984].

ГАМК-ергічні нейрони VLPO та MnPn реципрокно поєднані з активними під час сну гістамінпозитивними нейронами *nc. tuberomamillaris* гіпоталамуса[1985], орексинпозитивними нейронами гіпоталамуса, серотонінергічними нейронами *nc. raphes dorsalis*, норадренергічними нейронами блакитного місця, ацетилхолінергічними нейронами ППЯ, ЛПЯ і базального переднього мозку *(оглянуто P. H. Luppi та співавт., 2017)*. У перелічених ділянках позаклітинний рівень ГАМК зростає під час NREM-сну порівняно з неспанням *(Ibid.)*; NREM-активні ГАМК-ергічні нейрони VLPO пригнічуються норадреналіном, нечутливі до гістаміну та орексину, збуджуються глюкозою, у відповідь на дію серотоніну частина популяції пригнічується, частина активується[1986] *(Ibid.)*.

надсосочкові ядра

Нейронні популяції надсосочкових ядер проєктуються у базальний передній мозок, кору і гіпокамп; переважна більшість з них — глутаматергічні; співмедіаторні глутамат/ГАМК-ергічні проєкції ядер виявляють у зубчастій звивині, вони активні під час REM-сну; нейрони, що проєктуються у кору великого мозку, переважно глутаматергічні, їх активація супроводжується прокиданням, руйнування — зниженням на 15–20 % загального часу неспання протягом доби *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Надсосочкові ядра — важливий елемент формування θ-ритму *(див. с. 417–420)*.

На завершення цієї частини книги, згадаємо також описане не так давно **парасубталамічне ядро** — ділянку, розташовану на бічному краю задньої частини гіпоталамуса, яка отримує проєкції від ЦСР, прируч кового *(парабрахіального)* ядерного комплексу та NTS, і відіграє значну роль у ретрансляції інтероцептивної інформації у мозку *(T. Shah та співавт., 2022)*.

базальний передній мозок

Базальний передній мозок *(англ. — basal forebrain)* — сукупність структур кінцевого мозку *(telencephalon)*, що включає[1987] прилегле ядро *(nc. accumbens)* і вентральний палідум[1988], діагональну смугу Брока, нечітко окреслену нейменну[1989] речовину *(subst. innominata)* і основне ядро *(nc. basalis*[1990]*)*, присередине ядро перегородки *(nc. septalis medialis)*[1991]. A. Xiong і D.W. Wesson *(2016)* розглядають у якості елементу базального переднього мозку ще і нюховий горбок; інші автори відносять його до вентрального стріатума *(H. L. Cansler та співавт., 2020; K. Murata та співавт., 2024)*, разом з *nc. accumbens* і вентральним палідумом *(H. L. Cansler та співавт., 2020)*. Структури переднього базального мозку розташовані у речовині півкуль великого мозку попереду і нижче смугастого тіла, в близькому околі передньої пронизаної речовини *(див. далі);* основна медіаторна особливість комплексу — наявність холінергічних нейронів, котрих разом зі схожими нейронами медіальної частини перегородкового комплексу в одній півкулі людини нараховують ~200 000 *(оглянуто A. K. L. Liu та співавт., 2018)*[1992].

неясна нейменна речовина, або *subst. innominata*

Ділянка базального переднього мозку з грубо окресленими межами і складом[1993], розташована фактично, у ділянці передньої пронизаної речовини, нижче сочевицеподібного ядра *(nc. lentiformis)*[1994]. Деякі автори описують цитоархітектоніку *subst. innominata* у пошаровому ключі[1995]. Вважається, що вона вперше описана J. C. Reil, однак відома також як ділянка, описана на півстоліття пізніше K. B. Reichert[1996]. Після тривалої історії дослідження[1997], на даний час термін *«subst. innominata»* використовується для окреслення певної мезоскопічної частини мозку, а не цільної функціонально-цитоархітектонічної клітинної сукупності, тобто, позначає ділянку розташування кількох різних клітинних груп[1998]. У той же час термін є осередком семантичної плутанини[1999]. Проте, у будь-якому випадку, переважна кількість сучасних джерел визнає чи не найвиразнішим елементом нейменної речовини основне ядро Мейнерта *(про яке йтиметься нижче)*, причому,синонімічне використання цих двох термінів невиправдане через наявність у межах нейменної речовини також й інших компонентів[2000].

нюховий горбок і острови Калеха

Нюховий горбок — невелика парна ділянка основної[2001] поверхні головного мозку при каудальному початку нюхового шляху, між бічною і присерединою його ніжками (***рис. 22***). Нюховий горбок вважають однією із частин нюхової кори[2002], яка, крім нього, включає ряд інших структур, зокрема[2003], переднє нюхове ядро[2004], грушоподібну кору[2005], частину мигдалеподібного комплексу — навколомигдалеподібну кору[2006], частину енторінальної кори, можливо, *area praepiriformis*, а також ядро бічного нюхового шляху[2007]. Горбок також розглядають як елемент базального переднього мозку[2008] і вентрального стріатума[2009]. У людини горбок у геометричному розумінні терміну практично відсутній[2010], так що цю ділянку асоціюють з передньою пронизаною речовиною[2011], чи хоча б з її ростральною частиною, прилеглою до нюхового шляху[2012].

Кора у ділянці горбка має тришарову структуру; перший шар — поверхневий, молекулярний, або сітчастий, у нього надходять проєкції від нюхової цибулини[2013]; другий шар — щільний клітинний; третій шар — найглибший і найтовстіший, часто позначуваний як мультиформний, або поліморфний, у нього входять асоціативні волокна від грушеподібної кори[2014]. Оскільки нюховий горбок отримує моносинаптичні входи від нюхової цибулини, він підпадає під визначення первинної сенсорної ділянки кори[2015]. Однак, на відміну від інших первинних сенсорних ділянок кори, загалом тришарова структура горбка тангенційно неоднорідна[2016]. Наприклад, у корі горбка ссавців описують[2017] «*ковпачкові компартменти*»[2018] і острови Калеха, про які йтиметься нижче. Згідно з точкою зору G. Meyer та співавторів *(1989)* у ділянці горбка виокремлюють частину з чіткою кірковою тришаровою будовою і частину, котра не має ламінарних ознак, містить в основному дрібні, карликові і зернисті *(гранулярні)* клітини, острови зернистих клітин *(тобто, острови Калеха),* і у людини відповідає проміжній *(відносно передньо-задньої осі)* частині передньої пронизаної речовини. Цю частину автори називають збірним терміном у множині — *«cap/hilus regions»*, тобто, *«ковпачково-ворітні»* ділянки.

У той час, коли більшість основних нейронів[2019] нюхової кори є глутаматергічними пірамідними клітинами, основні нейрони горбка — середні за розміром ГАМК-ергічні шипуваті[2020]. Інші, ГАМК-ергічні інтернейрони горбка можуть коекспресувати[2021] парвальбумін, кальретинін і кальбіндин, вазоактивний інтестинальний пептид[2022], нейропепид Y[2023], соматостатин, рилін[2024] і холецистокінін. У речовині горбка виявлено[2025] експресію різних підтипів рецепторів $ГАМК_A$ і $ГАМК_B$, переносників ГАМК GAT1[2026] і GAT3[2027], різних субодиниць NMDA[2028]-, AMPA[2029]-, каїнатних і метаботропних рецепторів глутамату, семи сімейств серотонінових ре-

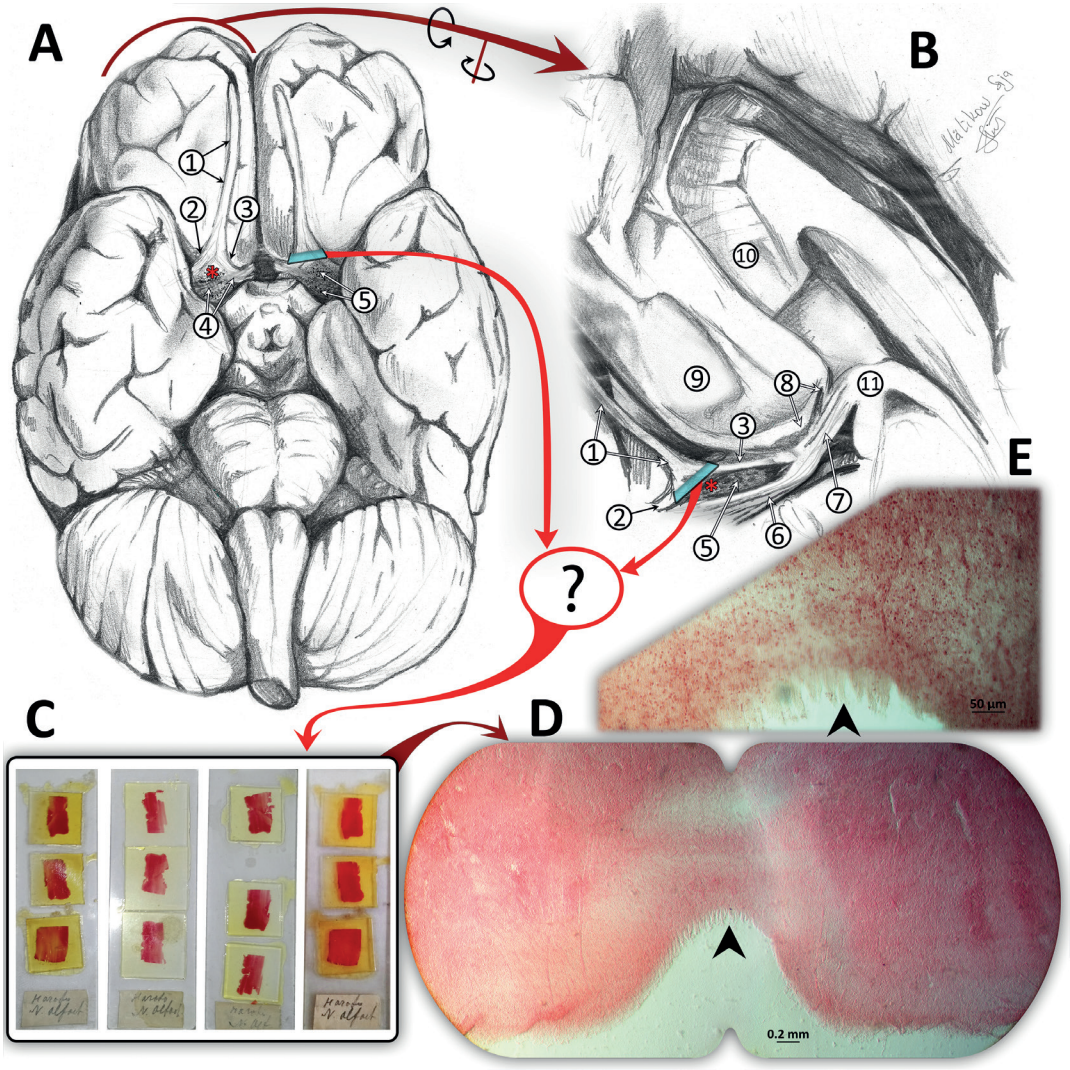


Рис. 22. Структури ділянки передньої пронизаної речовини. **A** — вигляд мозку з вентральної *(базальної)* поверхні *(схема)*; **B** — ділянка передньої пронизаної речовини з відпрепарованою діагональною смугою Брока при погляді на передню частину правої півкулі зсередини і знизу *(схема)*; **C** — гістологічні препарати із отриманими і забарвленими В. Бецом зрізами мозку і його власноручними підписами, які *(у нашій реконструкції)* свідчать «*Начало N. olfact*», тобто, на нашу думку, «*початок нюхового нерва*» *(можливе, на наш погляд, місце виконання зрізів мозку позначено синіми пластинками)*; **D** — панорамне зображення одного із препаратів, утворене суміщенням двох суміжних полів зору за малого збільшення; **E** — зона виямки (позначено на двох сусідніх частинах рисунка голівками стрілки), на нашу думку, може бути ділянкою між медіальною і латеральною нюховими смугами перед їхнім злиттям у нюховий шлях. Інші умовні позначення: 1 — правий нюховий шлях; 2 — бічна *(латеральна)* нюхова смуга; 3 — присередина *(медіальна)* нюхова смуга; 4 — волокна горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока (**A**); 5 — передня пронизана речовина лівої (**A**) чи правої (**B**) півкулі; 6 — горизонтальна і 7 — вертикальна ніжка діагональної смуги Брока (**B**); 8 — ділянка прикінцевої звивини; 9 — ділянка кори, спереду від підмозолистої звивини *(умовно — пряма звивина*[1]*, поле Бродмана 12*[2]*)*; 10 — ділянка основи дзьоба мозолистого тіла; 11 — ділянка між тілом склепіння *(ззаду)*, передньою спайкою (внизу) і вертикальною ніжкою діагональної смуги Брока *(спереду)*[3]; червона зірочка (*) на **рис. 22** A і B — примірна ділянка розташування нюхового горбка.
Методика забарвлення препаратів (**D**, **E**) — W. Betz, 1873; методика фотофіксації (**D**, **E**) — V. V. Medvediev та співавт., 2023. Колористичну оптимізацію зображень (**D**, **E**) і суміщення двох полів зору (**D**) виконано інструментами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* на персональному комп'ютері. У якості взірців для зарисовок мозку (**A**, **B**) використано фотограми з праць H. M. Duvernoy, 1999[4] (**A**, **B**), а також C. Serra та співавт., 2019[5] (**B**).

[1] Див. L. Barany та співавт., 2024, *fig.* 1.
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_12*.
[3] Див. L. Barany та співавт., 2024, *fig.* 5.
[4] *Fig.* 11, 12, 16, 17, 18, 22.
[5] *Fig.* 4 C.

цепторів[2030], переносника серотоніну[2031], переносників моноамінів[2032], рецепторів дофаміну[2033] і переносника дофаміну[2034], мускаринових рецепторів[2035] і субодиниць нікотинових рецепторів ацетилхоліну[2036], переносника ацетилхоліну[2037], ацетилхолінестерази, деяких видів адренорецепторів, попередників опіатів — препродинорфіну[2038] та препроенкефаліну[2039], трьох видів опіатних рецепторів, естрогену і рецептору до нього[2040], окситоцину і рецептору до нього, нейротензину, нейропептиду Y і речовини P, синтази оксиду азоту[2041] і одного з посередників його впливу — розчинної гуанілатциклази[2042].

За різними даними[2043], горбок володіє реципрокними чи однобічними зв'язками з нюховою цибулиною, з іншими ділянками нюхової кори, з мигдалеподібним тілом, з різними частинами префронтальної кори, бічною частиною гіпоталамуса[2044], з медіодорзальною[2045] і пришлуночковою частиною таламуса[2046] і з вентральним полем покриву[2047]. Нейронні мережі горбка отримують інтенсивні дофамінергічні входи з вентрального поля покриву[2048]. Також горбок віддає масивні проєкції у вентральний палідум[2049].

Нюховий горбок важливий для функції нюхового аналізатора, мотиваційної і поведінкової сфери[2050], мабуть, шляхом долучення нюхової інформації до формування цілеспрямованої поведінки[2051], до мотивації поведінки загалом і харчової поведінки зокрема[2052]. Горбок може відігравати роль у механізмах психічного збудження[2053]. Пластичність нейронних мереж за участю горбка розглядають як один із елементів механізму поведінкового навчання[2054], зокрема, залежного від нюхового сприйняття[2055], тобто, механізмів поведінкової гнучкості. Мабуть, також, від експресованих нейронами горбка опіоїдів і їхніх впливів на мозок залежить пов'язане з нюховим сприйняттям харчове задоволення і якість життя в цілому[2056].

Обговорюють роль горбка у патогенезі хвороби Паркінсона, дементивних розладів із вмістом тілець Леві[2057], хвороби Альцгеймера і легкої черепно-мозкової травми[2058]. І це не дивно, беручи до уваги місце нюхових розладів у клінічній картині хвороби Альцгеймера[2059]. Участь горбка у формуванні корелятів винагороди[2060], мабуть, є основою для його ролі у патогенезі щонайменше хімічних залежностей[2061]. На цю ж думку наводять дані щодо експресії ендогенних опіоїдів нейронами горбка[2062].

Однією із цитоархітектонічних особливостей нюхового горбка, епістеміологічний сатус якої, щоправда, залишається неоднозначним *(див. далі)*, є так звані острови Калеха[2063] — скупчення дрібних, гранулярних клітин у ділянці вентрального стріатума, розташовані поблизу вентральної ж поверхні нюхової ділянки головного мозку. Заради точності слід повідомити, що у E. C. Crosby та T. Humphrey *(1941, с. 346)* згадуються менші за розміром острови Калеха людини, які містять як гранунулярні, так і дрібні пірамідні клітини. У дорослих острови класифікують на три основні типи[2064]; в них описують[2065] *(основні)* дрібні гранулярні клітини[2066], а також додаткові середні[2067] і великі[2068] клітини. Щонайменше у миші острови утворюються постнатально[2069], спершу великий острів, далі — решта[2070]. Попередники острівних нейронів походять з тієї ж ділянки і у той же час, що і попередники нейронів нюхової цибулини[2071], а їхня міграція у межах так званої вентральної міграційної маси[2072], відмінної від рострального міграційного потоку[2073], залежить від ГАМК[2074]. У незрілому мозку мавпи[2075], за три місяці до розрахункової дати народження у речовині островів виявляють[2076] експресію факторів транскрипції FOXP1[2077], PBX3[2078] і MEIS2[2079]. У різних частинах комплексу островів дорослої миші описано[2080] експресію одного із цитоскелетних маркерів ембріонального нейрогенезу DCL[2081], а після внутрішньоочеревинного введення мітотичного маркера бромдезоксиуридину[2082] дорослим мишам, DCX[2083]/BrdU-позитивні клітини виявляють також і у островах Калеха[2084]. Слідуючи за припущенням P.J. Bernier та A. Parent (*1998*), експресію Bcl-2 постнатальними нейронами островів Калеха приматів можна розглядати як непряме свідчення наявності незрілих нейронів у цій частині мозку. Хоча, протягом раннього постнатального періоду у островах Калеха миші спостерігають статево-залежне збільшення кількості і концентрації клітин, що містять активовану каспазу-3, з піком на 5-7-му добу життя[2085]. І все ж, острови Калеха розглядають як ще одну ділянку мозку ссавців, для котрої можливий постнатальний нейроногенез[2086].

Зрілі нейрони островів Калеха здебільшого ГАМК-ергічні[2087]; острови, ймовірно, містять також щонайменше холінергічні нейрони[2088]. На даний час для островів Калеха у ссавців виявлено експресію наступних факторів: **1) рецепторних протеїнів** — субодиниць йонотропних глутаматних рецепторів GluR5, GluR6 та GluR7[2089], метаботропних рецепторів глутамату mGluR1[2090], mGluR7a і mGluR7b[2091]; субодиниць рецептора $GABA_A$[2092], зокрема, $GABA_A\alpha1$[2093] і $GABA_A\gamma2$[2094]; серотонінових рецепторів $5\text{-}HT_2$[2095], $5\text{-}HT_4$[2096], а також $5\text{-}HT_6$[2097]; адренорецептора α2[2098], зокрема, α2C[2099], а також адренорецептора β1[2100]; канабіноїдного рецептора CB_2[2101]; дофамінових рецепторів D_1[2102], D_3[2103], D_5[2104] і, можливо, D_2[2105]; ацетилхолінового рецептора M_4[2106]; гістамінового рецептора H1[2107]; рецепторів нейротензину[2108], окситоцину[2109], вазопресину[2110], мелатоніну[2111], соматостатину[2112], галаніну[2113], нейропептиду Y[2114], нейрегуліну[2115]; рецепторів естрогену[2116] і андрогенового рецептора[2117]; **2) трансмембранних переносників** — везикулярного переносника ацетилхоліну[2118], везикулярного переносника моноамінів[2119], переносника серотоніну[2120] і переносника органічних катіонів 3-го типу[2121]; **3) факторів росту** — нейротрофіну 3[2122], можливо, інсуліноподібного фактора росту 1[2123] і епідермального фактора росту[2124]; **4) нейромодуляторів** — речовини P[2125], гонадотропін-рилізинг-гормону[2126], прокінетицину

2[2127], пре-протахікініну А[2128], препродинорфіну[2129], панкреатичного поліпептиду[2130]; **5) факторів сигнальної трансдукції** — LGR8[2131], GPR149[2132], PRAX-1[2133], RGS4[2134], протеїнкіназ SAST-124[2135], PKCα[2136] і PKCε[2137], GIPC[2138], рецепору діоксинів[2139]; **6) ферментів** — протеази furin[2140], карбоксипептидази Е[2141], фосфодіестерази 7В[2142], карбоангідрази[2143], ароматази[2144] і нейрональної синтази оксиду азоту[2145]; **7) інших білків і факторів** — парвальбуміну[2146], Bcl-2[2147], UCP2[2148], конексину 32[2149], транспортину 1[2150], естрадіолу[2151] і атомів заліза[2152].

Згідно із узагальненими даними[2153], нейрони островів, щонайменше у гризунів, володіють реципрокними зв'язками з нейронними групами перегородки, *nc. accumbens*, мигдалеподібним комплексом, грушоподібною корою[2154], чорною речовиною і вентральним полем покриву[2155], а також[2156], — із іпсилатеральним нюховим горбком, вентральним палідумом, навколомигдалеподібною корою[2157], вентральним внутрішньогрушоподібним ядром[2158], бічною гіпоталамічною ділянкою[2159], полем Фореля Н[2160], комплексом надсосочкових ядер[2161], гіпоталамічними ядрами-близнюками[2162], серединними структурами[2163], а також з внутрішньопластинковими і медіальними ядрами таламуса[2164]. Крім перелічених ділянок, щонайменше у щура нейрони островів проєктуються у латеральне ядро повідця[2165] і отримують проєкції від дорзального ядра шва[2166] та від ядра бічного нюхового шляху[2167]. Ймовірно, нейрони островів у приматів отримують проєкції від скроневої кори[2168] і блакитного місця[2169]. З проєктуванням нейронів островів у медіо-дорзальне ядро таламуса[2170] пов'язують можливість їх впливу на передачу інформації до кори лобових часток[2171].

Серед аферентів островів Калеха присутні дофамін-, норадреналін-, холецистокінін-, енкефалін-, речовина-Р- і ГАМК-ергічні волокна[2172], а також, можливо, серотонінергічні, лютеїн-рилізинг-гормон-позитивні[2173] і холінергічні[2174] волокна. У товщі островів виявлено[2175] дофамінергічні, норадренергічні і пептидергічні[2176] волокна.

Функція островів Калеха досліджена фрагментарно, однак, навіть виходячи з наявних даних — включає участь у нюховому сприйнятті[2177] і у пластичності нюхового аналізатора[2178], у формуванні корелятів підкріплення винагородою[2179], у розвитку депресивних станів[2180], у множинних функціях ендоканабіноїдної системи[2181], у здійсненні залежних від дофамінового рецептора D_3 елементів психічного процесу[2182], у регуляції серцево-судинної системи[2183], можливо, у регуляції регіонарного кровоплину у стріатумі, палідумі і базальному передньому мозку[2184], у терморегуляції[2185], у регуляції системних імунних реакцій[2186], у формуванні репродуктивної поведінки[2187], зокрема, опосередкованої феромонами[2188], а також у формуванні поведінки самодогляду[2189] і пов'язаної з нею соціальної комунікації[2190].

Зважаючи на участь островів у формуванні корелятів отримання винагороди[2191], у тому числі наркотичної природи[2192], раціонально припускати їхню роль у патогенезі залежностей[2193]. Підозрюють також роль островів у патогенезі психопатичних і мнестичних розладів на тлі ішемічного ураження відповідної ділянки мозку чи глобальної церебральної ішемії[2194]. На думку деяких дослідників[2195], порушення утворення чутливих до дофаміну нейронів островів Калеха у зрілому мозку є одним із важливих елементів патогенезу шизофренії. Причому, частий зв'язок дебюту цього захворювання з періодом статевого дозрівання теж може бути пов'язаний із участю островів Калеха як у функції дофамінової системи мозку, так і у регуляції репродуктивної сфери[2196]. Крім усього переліченого, острови Калеха можуть брати участь у ретрансляції впливу на мозок діоксинів[2197].

На наш погляд, острови Калеха примітні тим, що вони, ймовірно, отримують інформацію про стан серцево-судинної системи[2198], і при цьому беруть участь у реалізації ряду вищих психічних функцій. Їхнє розташування разом із нюховим горбком — унікальна ділянка передньої, пронизаної дрібними артеріями, речовини мозку (*див. далі*). Якщо при цьому вони ще й володіють нейрогенною активністю — можуть виявитися тією зоною мозку, через яку на функцію психіки впливає не лише стан серцево-судинної системи, а й локальні тканинні реакції. Можливо, із цим пов'язаний часто спостережуваний тісний просторовий зв'язок островів із судинами передньої пронизаної речовини, детально обговорюваний G. Meyer та співавторами *(1989, с. 426)*.

Читачу буде цікаво дізнатися, що Володимир Бец у праці 1881-го року[2199] навів до цього часу непомічений цитоархітектонічний опис нюхового горбка[2200], який він розглядав як *«кінцеву внутрішню межу орбітальних звивин»*. Бец коротко пише, що *«Кірка нюхового підвищення і його навколишніх частин має дуже широкий перший шар, маленькі пірамідки (і їх дуже мало), великий зернистий шар і великі клітини п'ятого шару, розташовані як у gyrus cinguli»*. Зважаючи на дату закінчення російського тексту статті[2201] і дату виходу німецького її варіанту[2202], думка про те, що перший опис ділянки нюхового горбка належить S. Ganser *(1882)*[2203] — сумнівна. Хоча, поза сумнівом, опис цієї ділянки у Ganser[2204] набагато детальніший.

На жаль, Бец не наводить жодних свідчень щодо існування у ділянці нюхового горбка кластерних структур, які можна було б зараз розцінити як острови Калеха[2205]: описана Бецом у цій зоні видима неозброєним оком *«довга плямка»* сірої речовини у складі пучка білих волокон, на наш погляд, має іншу природу *(див. далі)*. Ми не знайшли типові приповерхневі острови Калеха і на тих нечисленних препаратах Беца, які можуть мати стосунок до ділянки нюхового мозку ***(рис. 22, рис. 23)***, хоча на них виразно видно поширену популяцію дрібних зернистих клітин і перпендикулярні до поверхні мозку смуги дрібних судин, що заходять у речовину мозку ***(рис. 23 А, В)***, відсилаючи нас до розглядуваного далі явища передньої пронизаної речовини. Втім,

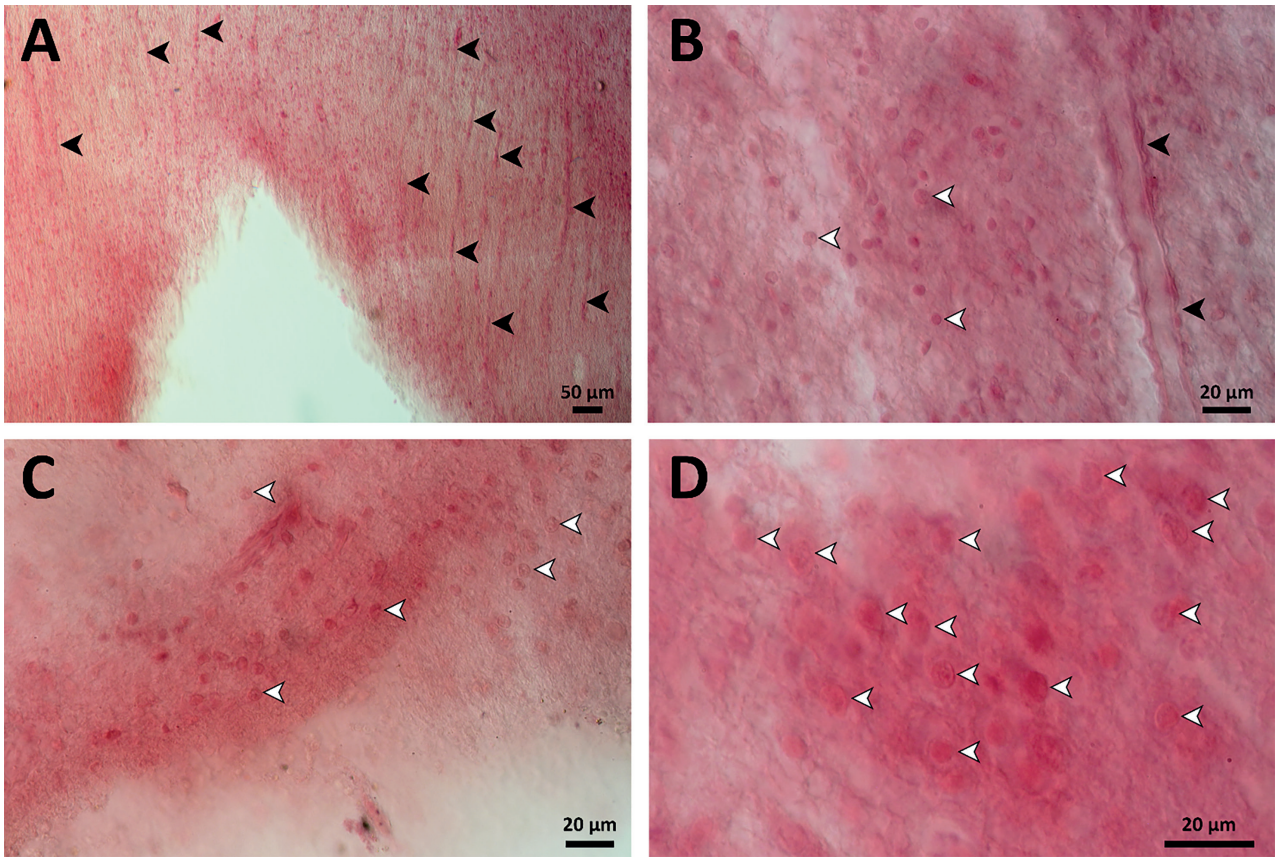


Рис. 23. Нейрогістологічні препарати Беца, які можуть стосуватися ділянки розгалуження нюхового шляху на бічну і присередину нюхову смугу *(рис. 22)*. Щодо природи виямки на рис. 23 A — див. **рис. 22** (D, E). Виразно видно численну популяцію дрібних зернистих клітин *(окремі з них вказано білими голівками стрілок*, B-D*)* і перпендикулярні до поверхні мозку смужки судин невеликого калібру, що заходять у речовину мозку *(чорні голівки стрілок*, *A, B)*. Візуалізовані на рис. 23 B і D два агрегати зернистих клітин розташовані на глибині дещо менше 1 мм від поверхні мозку.

Методика забарвлення карміном — W. Betz, 1873; методика фотофіксації — V. V. Medvediev та співавт., 2023; колористичну оптимізацію зображень виконано інструментами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* на персональному комп'ютері.

нам вдалося знайти агрегати зернистих клітин, розташовані на глибині дещо менше 1 мм (***рис. 23 B, D***), які гіпотетично можна співвіднести з глибоко розташованими островами Калеха *(див. E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, fig. 6, 7)*, особливо беручи до уваги те, що острови можуть розташовуватися поблизу дрібних судин *(G. Meyer et al., 1989, с. 426)*.

Однак, і без цього ситуація з історією відкриття і семантичним статусом островів Калеха непроста. Попри те, що вони отримали епонімічну назву на честь J. Calleja y Sánchez, у зв'язку з його працею 1893-го року[2206], існують сумніви у доцільності їх виокремлення як цитоархітектонічного феномену[2207], а їх відкриття приписують S. Ganser[2208], цитуючи його уже згадувану працю 1882-го року. Хоча G. Meyer та співавтори *(1989, с. 423)* і Y.-C. Hsieh та A. C. Puche *(2013, с. 52)* ігнорують цей факт. За нашим спостереженням, опис структур, котрі нагадують острови Калеха, подано S. Ganser на сторінках 645–647 цієї праці, але однозначність цього твердження підважує порівняння інформації S. Ganser з матеріалами O. E. Millhouse та L. Heimer *(1984, fig. 2-4, fig. 6 A)*, а також O. E. Millhouse *(1987, fig. 1, fig. 3)*, де схожі клітинні скупчення специфічної, увігнутої чи вигнутої форми *(щоправда, у щура, а не у крота, як у S. Ganser)* розглядаються як деформації щільного клітинного шару. Мабуть, саме із цим O. E. Millhouse *(1987)* пов'язує помилковість трактування Calleja описаних структур як окремих клітинних скупчень і вважає термін *«острови Калеха»* таким, що втратив свою корисність[2209]. Зазначимо також, що G. Meyer та співавтори *(1989, с. 408, 426)* схильні використовувати цей термін лише для скупчень гранулярних нейронів у ділянці нюхового горбка, але не за його межами. Щоправда, такий підхід автори не поширюють на великий острів Калеха *(с. 406)*.

Відразу після лаконічного опису цитоархітектоніки нюхового горбка Бец повідомляє: *«У верхню частину цього нюхового підвищення входить пучок білих волокон мозолистого тіла; у цьому пучку майже вздовж усього нюхового підвищення поміщається сірий шар, видимий також неозброєним оком у вигляді довгої плямки. Плямка ця складається з гангліозних клітин овальної форми, значної величини, мовби без відростків; вони нагадують собою клітини бічних стовпів спинного мозку. Над нюховим підвищенням мозку Мотея плямка ця набагато більша і заходить у вигляді значної смуги під шар сірої речовини передньої дірчастої пластинки (lamina perforata anterior). Цю плямку, я вважаю, можна назвати центральним гангліем нюхової кірки» (переклад з рос. варіанту статті: В. Бец, 1882, нім. варіант аналогічний).*

Згідно із актуальними уявленнями, можна згадати лише дві *(видимі неозброєним оком)* волокнисті структури, які можна було б вважати такими, що входять у «*верхню частину нюхового підвищення*»: медіальну нюхову смугу[2210] і діагональну смугу Брока[2211]. Номенклатурний статус медіальної нюхової смуги залишається неясним[2212], тому на даний час неможливо з'ясувати, чи містить її макроскопічна зв'язність з мозолистим тілом[2213] виразний волокнистий компонент та скупчення нейронів, які могли б бути ідентифіковані Бецом, відповідно, як *«пучок білих волокон»* і «*довга плямка*». Хоча, у нюховому шляху такі скупчення нейронів присутні, згадати хоча б переднє нюхове ядро[2214]. Однак, чи містить саме медіальна нюхова смуга елементи цього або інших ядер нюхового аналізатора — невідомо.

Слід звернути увагу, що у мозку людини, котра страждала ідіотією *(Мотея)* ця плямка, за словами Беца, заходить під шар сірої речовини «*передньої дірчастої пластинки*». У зв'язку із цим відмітимо, що діагональна смуга Брока міститься посеред передньої пронизаної речовини, оскільки отвори гілок передньої мозкової артерії розташовуються і спереду, і позаду від неї[2215]. Медіальна ж нюхова смуга розташована, безумовно, спереду і медіальніше від передньої пронизаної речовини, а не посеред неї[2216]. Отже, сіра плямка у мозку Мотея, ймовірніше за все, асоційована з діагональною, а не медіальною нюховою смугою. І хоча, це уточнення стосується патологічно зміненого мозку, малоймовірно, щоб Бец не володів інформацією про наявність хоча б двох нюхових смуг, які на той час були давно відомі, хоч і під іншою назвою[2217].

Узагальнюючи наявну анатомічну інформацію[2218], можна стверджувати, що діагональна смуга розташована у задній частині передньої пронизаної речовини[2219], епонімічно названої на честь F. Vicq d'Azyr[2220], ззаду від основи нюхового шляху. Не зважаючи на очевидно близьке розташування, діагональну смугу, зазвичай *(однак, за вийнятком S. Ramon y Cajal)*, не зараховують до ділянки нюхового горбка, констатуючи, що вона межує з його каудальним краєм *(E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, с. 322, 323, 346)*. Відразу відмітимо: беручи до уваги проблематичність макроскопічної ідентифікації і демаркації нюхового горбка людини навіть у сучасних умовах *(N. Sakamoto та співавт., 1999, с. 3, fig. 1; див. с. 117, виноски 2010–2012),* ми не вважаємо цей момент таким, що нівелює нашу гіпотезу щодо природи *«пучка білих волокон мозолистого тіла»* і пов'язаної з ним *«довгої плямки»*. Смуга розпочинає хід від задньобічної частини цієї ділянки базальної поверхні півкулі, спрямовується діагонально вперед і медіально, майже паралельно бічній нюховій стрічці *(відмежовуючись від неї смугою передньої пронизаної речовини різної ширини)*; разом із медіальною нюховою стрічкою загинається вверх, зберігаючи трохи ростральний напрямок і опиняючись на медіальній поверхні півкулі, у ділянці чи навіть у вигляді[2221] прикінцевої звивини[2222], позаду підмозолистої області[2223], де поступово з'єднується[2224] з медіальною нюховою стрічкою[2225]. Так що, смуга несе волокна від мигдалеподібного комплексу[2226] до медіальної частини перегородкового комплексу[2227] і через нього — до склепіння[2228] і до гіпокампа[2229].

Частина смуги, розташована на медіальній поверхні півкулі, у межах прикінцевої звивини, має близьке до вертикального (*з легким нахилом уперед*) розташування, тому отримала назву вертикальної ніжки. У ній розташована група холінергічних нейронів Ch2[2230], причому нейрони ніжки розташовуються поміж мієлінових волокнами[2231]. Частина ж смуги, розташована на базальній поверхні, у області пронизаної речовини має горизонтальний хід, тому і отримала назву горизонтальної ніжки. У ній зосереджена група холінергічних нейронів Ch3[2232]. З огляду на (*зазначені*) особливості розташування і вмісту, O. J. Andy та H. Stephan (*1968*) нейронний склад смуги називають ядром смуги, причому, умовно дорзальну частину цього ядра позначають як «*перегородковий компонент*», умовно вентральну — як «*горбковий компонент*», зазначаючи, до речі, що він розташований каудальніше нюхового горбка[2233].

Тут варто призупинитися і повідомити, що холінергічна система великих півкуль і стовбура мозку включає шість груп нейронів *(Ch1–Ch6)*[2234], чотири з яких розташовані у передньому базальному мозку[2235]: Ch1 — нейрони *nc. septalis medialis*[2236], Ch2 і Ch3 — відповідно, нейрони вертикальної і горизонтальної ніжки діагональної смуги, Ch4 — нейрони основного ядра Мейнерта[2237]. Загалом, у одній півкулі людини нараховують близько 200 тис. холінергічних нейронів базального переднього мозку[2238], причому, кількісні показники представництв холінергічних нейронів у людини можуть мати певні особливості[2239]. Побіжно зазначимо,

що до групи Ch4 також непрямо відносять холінергічні нейрони так званого підлушпинного ядра Аяли *(G. Simić та співавт., 1999; див. також G. Ayala, 1915),* ростральні і проміжні нейронні агрегати якого у людини можуть розташовуватися відносно близько до базальної поверхні мозку *(Ibid.)*. Не деталізуючи у цій книзі наявну інформацію, зазначимо, що нейронні скупчення, які зараховують до підлушпинного ядра, загалом, розташовуються латеральніше *(Ibid.)* або латеральніше і медіальніше *(H. Heinsen та співавт., 2006; L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007; L. Zaborszky та співавт., 2008)* від скупчень основного ядра Мейнерта. Хоча, аналіз нечисленних на даний час тривимірних реконструкцій великоклітинних груп базального переднього мозку людини, у яких використано оглядові забарвлення без ідентифікації холінергічного фенотипу *(Ibid.)*, дозволяє стверджувати, що просторове розташування клітинних агрегатів основного і підлушпинного ядра складне і заплутане. І цим топографо-анатомічні складнощі ділянки не вичерпуються *(про що — згодом)*.

У цілому уривчасті дані свідчать про крупні розміри нейронів розглядуваних груп переднього базального мозку[2240]. У макака і людини розмір холінергічних нейронів змінюється у вентродорзальному напрямку: нейрони групи Ch1 — найменші, Ch4 — найбільші, Ch2 і Ch3 — проміжного розміру[2241], причому, стосовно співвідношення розмірів нейронів Ch2 і Ch3 дані суперечливі[2242]. Інформація щодо форми нейронів розглядуваних груп не менш строката[2243] і, на наш погляд, на підставі оглядових нейрогістологічних забарвлень свідчить, що форма сом крупних мультиполярних нейронів розглядуваних структур базального переднього мозку людини *(N. Ulfig, H. Braak, 1989; L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007)* і нейронів підлушпинного ядра *(мабуть, людини; G. Ayala, 1915)* схожа, помірно видовжена, овальна чи грушоподібна, і нагадує описану Бецом морфологію клітин *«довгої плямки» — «гангліозних», «овальної форми, значної величини, мовби без відростків»*.

Значна кількість праць демонструє, що ростральна частина популяції Ch4[2244] розташована під[2245] каудальною частиною групи Ch3[2246], і у окремих випадках фактично таке співрозташування спостерігають вздовж всієї групи Ch3 *(H. Heinsen та співавт., 2006; L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007)*. Наприклад, C. von Economo *(2009),* детально описуючи діагонально спрямовану задньомедіальну стрічку передньої пронизаної речовини *(ділянка F_N)*, припускає[2247], що розташовані під дуже товстим першим шаром «*неправильної форми, разюче великі, а також менші полігональні зірчасті клітини, які утворюють невеликі гангліозні вузлики*», скоріш за все, є клітинами основного ядра Мейнерта, «*розташованого дорзально та попереду зорового шляху біля основи всієї (меншої) присерединно-задньої частини передньої пронизаної речовини, вкритої діагональною смугою Брока*». Згодом[2248], у розташованій поряд, однак передньо-латеральніше стрічці передньої пронизаної речовини *(ділянка T_K)*[2249] автор виявляє групи «*дрібних гранулярних клітин округлої або смугастої форми, що сягають дуже близько до поверхні*» і вкриті лише продовженням шару I, пронизаного судинами. За словами автора[2250], ця частина «*пронизаної речовини збігається з головкою хвостатого ядра, яке в цій точці майже досягає поверхні та виступає в людському мозку як нюховий горбок (або принюхове підвищення), заповнюючи всю передньобічну ділянку пронизаної речовини між лобовою, острівцевою та скроневою частками*». Звернувшись до рис. 21 автора, легко бачити, що ця ділянка T_K більшою мірою відповідає розташуванню горизонтальної ніжки діагональної смуги, адже, окрім іншого, посередині неї, тобто, фактично вздовж ніжки, автором нарисовано пучкоподібну «*гіпокампальну принюхову смугу*»[2251], а діагональна смуга, як відомо, уміщає комплекс волокон між ділянками гіпокампу і мозолистого тіла *(див. далі)*.

Для нас також значущим питанням є співвідношення нейронного і мієлінового компоненту у межах діагональної смуги. Згідно з A. K. L. Liu та співавторами *(2018),* від ростального рівня, де діагональну смугу можна ідентифікувати дорзально та медіально від *nc. accumbens*, смуга прямує каудально і вентрально, залишаючись компактним пучком білої речовини вентромедіальної частини базального переднього мозку. Каудальніше й латерально від принюхової зони волокна смуги орієнтовані діагональніше, часто перемішані з пасмами сірої речовини, а щільність холінергічних нейронів найбільша *(Ibid.)*[2252]. Ще каудальніше, на рівні перехрестя передньої спайки, смуга закінчується медіально від вентрального стріатума, її нейрони орієнтовані горизонтально, мієлінові волокна розміщені дуже дифузно *(Ibid.)*. На думку A. K. L. Liu та співавторів *(2018),* саме на цьому проміжку Брока описав діагональну смугу у тому вигляді, у якому її видно з основи мозку[2253].

Зважаючи на все це, ми припускаємо, що описаний Бецом *«пучок білих волокон мозолистого тіла»*, який «*входить*» у «*верхню частину*» нюхового горбка, разом із сірим шаром у вигляді довгої плямки з *«гангліозними клітинами овальної форми, значної величини, мовби без відростків»*, що *(у Motera) «заходить у вигляді значної смуги під шар сірої речовини передньої дірчастої пластинки»* — відповідає діагональній смузі Брока *(з ядром горизонтальної її ніжки)* і нейронним групами основного ядра Мейнерта, включаючи підлушпинне ядро Аяли. Медіальне ядро перегородки і асоційована з ним група Ch1 не включені нами до цього переліку, позаяк розташовані ростральніше[2254], дорзальніше[2255] і глибше[2256] від нейронних груп діагональної смуги. Чи можна включати до нього головку хвостатого ядра, зважаючи на її неглибоке розташування у ділянці нюхового горбка[2257], або *nc. accumbens*[2258] — невідомо. Зарахування до цього переліку островів Калеха, які у людини у ділянці нюхового горбка розташовуються переважно приповерхнево *(E. C. Crosby,*

T. Humphrey, 1941, fig. 5; G. Meyer та співавт., 1989, fig. 1 B, 12), малоймовірне, оскільки Бец, описуючи нейрони *«довгої плямки»* не повідомляє про якесь особливе їх просторове групування, проте зазначає їх великий розмір *(що не відповідає дрібному розміру основних нейронів островів; G. Meyer та співавт., 1989, с. 410)*. При цьому, нашу гіпотезу щодо ідентифікації описаних Бецом двох структур базального переднього мозку не підважує консенсусне *(за вийнятком S. Ramon y Cajal)* незарахування діагональної смуги до ділянки нюхового горбка *(E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, с. 322, 323),* оскільки макроскопічна ідентифікація і демаркація цієї структури у людини навіть у сучасних умовах залишається проблемною *(N. Sakamoto та співавт., 1999, с. 3, fig. 1; див. с. 117, виноски 2010–2012)*. Особливо ж розвинений у людини великий острів Калеха розташовується дорзальніше від нюхового горбка і під ядром вертикальної ніжки діагональної смуги *(G. Meyer та співавт., 1989, с. 406, 425)*, що теж унеможливлює зарахування його до обговорюваного переліку мозкових структур. Стосовно форми нейронів, описаних Бецом у розглядуваній структурі, у відповідності до розглянутих вище даних найкомпліментарнішими, мабуть, є нейрони підлушпинного ядра, меншою мірою нейрони діагональної смуги і основного ядра.

Відомий французький анатом і антрополог Поль Брока[2259] описав діагональну смугу у серії публікацій 1870-1880-х років[2260], деякі автори у цьому сенсі цитують працю 1879-го року[2261]. Мабуть аналогічну волокнисту структуру описав K. F. Burdach у праці 1822 року[2262]. А ввів у вжиток епонім у англомовній літературі G. E. Smith у 1897-му році[2263]. Чи сталося це раніше у неангломовній літературі — невідомо.

Брока розглядав смугу такою, що «*простягається ... від часточки гіпокампа до початку частки мозолистого тіла*»[2264]. Фактично, розглядуваний нами *«пучок білих волокон мозолистого тіла»* із праці Беца відповідає щонайменше половині цього опису Брока *(як буде показано трохи нижче, фактично, цим відповідність не обмежується)*. Бец, мабуть, особисто спілкувався з Брока, у тому числі саме стосовно нюхового мозку[2265]. Брока помер 9 липня 1880 року, Бец закінчив рукопис своєї праці 15 листопада 1880 року[2266], опублікувавши останню, цитовану нами, частину її німецького варіанту 26 березня 1881 року[2267] і присвятивши обидва її варіанти пам'яті Брока. Розглядуваний детально фрагмент, присвячений нюховому мозку — видається нам долученим Бецом до первинної структури статті на завершальних етапах роботи над рукописом: ***по-перше***, він поміщений після інформації про усі інші ділянки кори, про їхні вікові, статеві і навіть патоморфологічні[2268] особливості, ***по-друге***, про це свідчить фразеологічний спосіб його початку, особливо у німецькому варіанті[2269], ***по-третє***, набагато вище, у зовсім іншій частині статті[2270] автор уже описує перехід між поясною звивиною і полюсом скроневої частки, тобто, фактично, ту ж саму ділянку передньої пронизаної речовини. Найцікавіше, що Бец у цьому описі згадує «*білий шар поздовжніх волокон gyrus cinguli*», який «*проходить по поверхні всієї звивини зверху її і, поступово збільшуючись, утворює так звану білу зернисту речовину аммонієвого рогу (substantia reticulata alba) і нарешті завертається в істоту аммонієвого рогу, де у вигляді білої ненаскрізної перегородки він описаний Мейнертом під невірною назвою зернистого листка (kernblatt)*». Бец робить висновок, що «*tenia tecta і fasciola cinerea авторів є складовими частинами аммонієвого рогу, самостійно утворюваними під gyrus cinguli у задній її половині, а інколи ще далі до переду*»[2271]. Знаючи анатомію розглядуваної ділянки мозку, тяжко не побачити у цьому описі пучок волокон, які пов'язують підколінну частину поясної звивини[2272] і гіпокамп, тобто, власне діагональну смугу, описану Брока. Чому Бец не співставив цю структуру із описаним ним наприкінці тієї ж праці *«пучком білих волокон мозолистого тіла»*, а також чи знав Бец про діагональну смугу, описану Брока, і чому Бец не залишив свідчень про комунікацію чи співпрацю з Брока стосовно вивчення нюхової ділянки мозку — невідомо.

Тепер стосовно історії відкриття основного ядра. Вважається[2273], що Теодор Мейнерт[2274] описав його у 1872 році, хоча цей факт мав певну передісторію[2275]. Втім, ознайомлення з найбільш ймовірним фрагментом праці Мейнерта 1872-го року[2276], де описано *«вузол ніжкової петлі»*[2277], який, власне, у подальшому ідентифікували як основне ядро[2278], а також аналіз його наступного повідомлення щодо цієї структури *(E. Engelhardt, 2013, с. 437)*, розкриває картину дуже скупого з цитоархітектонічної точки зору тексту[2279] зі складним набором внутрішньомозкових анатомічних орієнтирів. Не дивно, що подальша рецепція опису Мейнерта і окреслення відповідної анатомічної структури тривала багато часу[2280], супроводжувалась формуванням різних її найменувань[2281], набула нового дихання у зв'язку із дослідженням холінергічних груп переднього базального мозку[2282] і врешті-решт закінчилась констатацією нечіткої морфології ядра[2283]. Тим не менш, епонімічну назву структурі надав ще A. Koelliker у праці 1896-го року[2284]. Його анатомічно прозоріший опис розташування ядра, щоправда, теж не відрізнявся особливою цитоархітектонічною деталізацією *(A. Koelliker, 1896, с. 458; J. M. S. Pearce, 2003; E. Engelhardt, 2013, с. 437)*. Однак про це не зараз.

Значущість обговорюваних структур мозку істотна. Так, крім холінергічних нейронів, діагональна смуга ссавців містить глутаматергічні, ГАМК-ергічні і тирозингідроксилаза-позитивні нейрони[2285]. Проєкції *(слід думати, холінергічних)* нейронів ділянки знаходять у мигдалеподібному комплексі[2286], у орбітофронтальній і префронтальній корі[2287], або у всіх ділянках кори загалом[2288], у гіпокампі[2289] і у нюховій цибулині[2290].

Завдяки ГАМК-ергічним проєкціям у гіпокампальний комплекс нейрони смуги беруть участь у формуванні θ-ритму[2291], засадничого для різноманітних аспектів мнестичної, рухової, локомоторної і поведінкової активності[2292], а холінергічні проєкції смуги у гіпокамп[2293] важливі для реалізації функції пам'яті[2294]. Хоча би у щура деякі нейрони горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока передають впливи ППЯ у медіальну ентрорінальну кору *(див. с. 389)* і беруть участь у мережевому відображенні швидкості локомоції *(M. M. Carvalho та співавт., 2020)*. Патологія і зменшення популяції нейронів смуги можуть бути характерні для дементивних розладів із вмістом тілець Леві[2295], а також, для деяких форм хвороби Паркінсона[2296].

Основне ядро Мейнерта відоме широкими модулювальними впливами на функцію кори, зокрема, участю у регуляції сну, неспання і психічного збудження, а також у регуляції мережевої активності різних ділянок кори, у тому числі значущих для когнітивного процесу[2297], що перетворює ядро на мішень для хронічних електростимуляційних впливів, покликаних зменшити когнітивний дефіцит при різноманітних нейродегенеративних захворюваннях[2298]. E. K. Miyawaki та співавтори (*2023*) припускають морфологічну[2299] і функціональну близькість нейронів основного ядра і висхідної ретикулярної активувальної системи[2300], називаючи розглядуване холінергічне ядро «*кінцевомозковим розширенням*» цієї системи[2301]. Зменшення кількості нейронів ядра і дефіцит холінергічної іннервації нейронних мереж кори великого мозку розглядають важливим для патогенезу дементивних захворювань, у тому числі для хвороби Альцгеймера; патоморфологічні зміни у основному ядрі відмічають при шизофренії, хворобі Піка, хворобі Кройцфельда-Якоба, при хронічній травматичній енцефалопатії і на тлі синдрому Дауна, а для ядра Аяли підозрюють роль у патогенезі мовних розладів[2302]. Загалом, як нам здається, для структури з нечіткою морфологією[2303] і *(тому)* утрудненою магнітно-резонансною візуалізацією[2304] — перелік отриманої на даний час функціональної, патофізіологічної і патоморфологічної інформації вражає. Чи не так?

загальнопсихічні функції основних медіаторних фенотипів базального переднього мозку

Структури базального переднього мозку, які беруть участь у реалізації психічної активації та підтримання стану неспання, містять ацетилхолін-, ГАМК- та невелику кількість глутаматергічних нейронів *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. **Холінергічні нейрони** складають меншість[2305] *(C. Yang та співавт., 2017 b)*, в основному експресують p75[2306], проєктуються в кору у вибірковий та топографічно упорядкований спосіб і прямо чи опосередковано іннервують пірамідні нейрони, підсилюють кіркову активність, що проявляється десинхронізацією ЕЕГ[2307] *(Ibid.)*, пригнічуються серотоніном, збуджуються усіма нейромедіаторами, які беруть участь у промоції неспання *(C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на R. E. Brown та співавт., 2012)*; ці нейрони через нікотинові та мускаринові M_1/M_3-рецептори збуджують кірково-проєкційні ГАМК-ергічні нейрони базального переднього мозку, пригнічують vGluT2-позитивні глутаматергічні нейрони *(M. Xu та співавт., 2015)*. Холінергічні нейрони отримують входи від мигдалеподібного комплексу, латерального гіпоталамуса, дорзального шва *(C. Yang та співавт., 2017 b)*, а також від кори великого мозку[2308], центральних відділів нюхового аналізатора[2309], стріатума[2310], латеральної та медіальної груп перегородки, енторінальної кори та вентральної частини гіпокампа, дорзальної частини підставки, BNST, центрального ядра мигдалеподібного комплексу[2311], гіпоталамуса[2312], навколошлуночкових *(перівентрикулярних)* ядер таламуса, VTA, ЦСР, *nc. raphes dorsalis* і від парабрахіального комплексу *(R. Hu та співавт., 2016)*. Ці дані підтверджують залучення структур базального переднього мозку до реалізації ряду вищих психічних функцій[2313] — уваги, здійснення вибору, визначення салієнтності, енграмування підкріплення й винагороди, формування мотивації та навчання, промоції довготривалої синаптичної пластичності кіркових мереж, а також до регуляції циклу *«сон – неспання»*[2314], психічної активації *(див. с. 212)* і регуляція харчової поведінки[2315].

ГАМК-ергічні нейрони складають найбільшу популяцію базального переднього мозку, п'ятикратно переважаючи у кількості популяцію холінергічних нейронів[2316], лише 12 % з них — великі проєкційні нейрони *(C. Yang та співавт., 2017 b)*. У миші найбільшою мірою зосереджені у великоклітинному передзоровому ядрі *(Ibid.)*. Великі ГАМК-ергічні нейрони іннервують парвальбумін- та соматостатинпозитивні нейрони кори великого мозку, пригнічуючи активність ГАМК-ергічних інтернейронів глибокого пірамідного шару, тобто розгальмовують кіркові мережі *(C. Yang та співавт., 2017 b; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Описано щонайменше 3 види цих нейронів: **1** — модулюють активність кортикальних γ-осциляцій[2317], **2** — розташовані у горизонтальній ніжці діагональної смуги та великоклітинному преоптичному ядрі[2318]; **3** — експресують рецептор нейрокініну B *(NK3R)* і отримують нейрокінін-B-позитивні стимулювальні стріарні входи[2319] *(C. Yang та співавт., 2017 b)*. Менші за розміром ГАМК-ергічні нейрони проєктуються у каудальні відділи мозку і/або у межах базального переднього мозку. Серед ГАМК-ергічних нейронів виокремлюють також популяцію, що коекспресує соматостатин або нейропептид Y, синтазу монооксиду азоту[2320], а також кальбіндин чи каль-

ретинін *(Ibid.)*. Інші ділянки проєктування ГАМК-ергічних нейронів включають ретикулярне ядро таламуса, пришлуночкові відділи таламуса *(«midline thalamus»)*, латеральну частину гіпоталамуса, латеральну частину повідця епіфіза *(Ibid.)*. Серед ГАМК-ергічних соматостатинпозитивних нейронів описано такі, що активують NREM-сон[2321], гальмують глутаматергічні, холінергічні та парвальбумінпозитивні ГАМК-ергічні нейрони базального переднього мозку, активні під час неспання чи REM-сну *(M. Xu та співавт., 2015)*. Вплив резидентних парвальбумінпозитивних ГАМК-ергічних нейронів на локальні мережі базального переднього мозку слабкий *(Ibid.)*. Загалом, **функція ГАМК-ергічних нейронів** — регуляція циклу *«сон – неспання»*, промоція неспання, подовження його загальнодобової тривалості[2322] *(C. Yang та співавт., 2017 b)*.

Глутаматергічні нейрони — найменша популяція нейронів базального переднього мозку, експресують в основному vGluT2[2323], менша кількість — vGluT1 або vGluT3. Більшість vGluT3-позитивних нейронів ще й холінергічні. На vGluT2-нейрони локалізовані переважно у вентромедіальних відділах, на них припадає 5 % усіх проєкцій базального переднього мозку у кору. Більш значущі проєкції цих нейронів виявляють у підкіркових ядрах, структурах, що відповідають за формування корелятів підкріплення та винагороди, приміром, у латеральній частині повідця епіфіза. Кальбіндинпозитивні глутаматергічні нейрони проєктуються у кору, кальретинінпозитивні — локально або каудально. Близько 25 % vGluT2-позитивних нейронів ростральної частини базального переднього мозку експресують гонадоліберин[2324] *(C. Yang та співавт., 2017 b)*. vGluT2-позитивні нейрони чинять збуджувальний вплив на інші нейронні популяції базального переднього мозку *(M. Xu та співавт., 2015)*. **Функція**[2325]: максимально активні передусім під час неспання та REM-сну, ймовірно, сприяють неспанню *(vGluT2-позитивні)*, за меншої активності — лише пригнічують NREM-сон, не впливаючи на загальнодобову тривалість фаз сну чи неспання й на консолідацію сну; беруть участь у формуванні корелятів покарання[2326]; ростральні vGluT2-позитивні групи важливі у модулюванні гіпокампальної θ-активності за різної швидкості крокової локомоції.

Нейронні популяції базального переднього мозку у регуляції циклу *«сон – неспання»* та у формуванні психічної активації. Попри наявність ряду оптогенетичних даних щодо ролі холінергічних нейронів у промоції неспання, прокидання та у пригніченні повільнохвильового сну[2327], їх роль у регуляції циклу *«сон – неспання»* залишається дискусійною[2328]. Встановлено, що холінергічні нейрони та близько 36 % ГАМК-ергічних нейронів базального переднього мозку найактивніші на тлі неспання та REM-сну, активність парвальбумінпозитивних ГАМК-ергічних нейронів корелює з γ-частотою ЕЕГ. Інші ГАМК-ергічні нейрони демонструють більшу активність під час сну. Близько половини не-ГАМК-ергічних, не-холінергічних нейронів[2329] виявляють більшу активність під час неспання, інша половина — під час сну *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017, з посиланням на O. K. Hassani та співавт., 2009)*. Деструкція p75-позитивних холінергічних нейронів чи не-холінергічних нейронів базального переднього мозку не супроводжується значними порушеннями циклу *«сон – неспання»*; оптогенетична активація кожного з трьох основних медіаторних фенотипів збільшує тривалість неспання; активація парвальбумінпозитивних ГАМК-ергічних нейронів збільшує частоту кіркової ЕЕГ[2330], глутаматергічних — чинить слабкий вплив на цикл *«сон – неспання»* та на кіркову ЕЕГ, холінергічних — пригнічує довгохвильову ЕЕГ-активність, не впливаючи на цикл *«сон – неспання» (C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Активність холінергічних нейронів цього відділу мозку може компенсувати втрату ГАМК-ергічних парвальбумінпозитивних нейронів на цикл *«сон – неспання» (Ibid.)*. Інші види ГАМК-ергічних нейронів *(приміром, соматостатинпозитивні)* пригнічують психічну активацію *(Ibid.)*. За даними C. Anaclet та співавторів *(2015)*, хемогенна активація холінергічних чи глутаматергічних нейронів базального переднього мозку миші обумовлює значні зміни розподілу сну та неспання протягом добового циклу та/або зміни ЕЕГ, однак не впливає на загальну тривалість неспання протягом добового циклу. Аналогічна активація ГАМК-ергічних нейронів обумовлює тривале неспання на тлі високочастотної кортикальної активності, пригнічення цих нейронів призводить до збільшення загальної тривалості сну протягом добового циклу, що реалізується, ймовірно, через вплив на парвальбумінпозитивні інтернейрони кори, а не на глутаматергічні нейрони серединних *(nc. mediani thalami)* і внутрішньопластинкових *(nc. intralaminares thalami)* ядер таламуса. За даними L. Chen та співавторів *(2016)*, активація холінергічних неронів базального переднього мозку миші обумовлює зменшення ЕЕГ δ-активності, реєстрованої під час NREM-сну[2331], продукує повільнохвильовий NREM-сон, однак слабко збільшує загальну тривалість неспання в обох фазах добового циклу. Пригнічення холінергічних нейронів базального переднього мозку обумовлює збільшення δ-активності[2332], слабко зменшує загальну тривалість неспання. Холінергічні нейрони, досліджені у цій роботі, відсилають проєкції у вторинну рухову кору, кору поясної звивини, меншою мірою — у вентролатеральне преоптичне ядро гіпоталамуса *(VLPO; див. вище)*, активація цих нейронів супроводжується збільшенням експресії c-Fos *(тобто функціональної активності клітини)* в обох означених ділянках кори великого мозку та її зменшенням — у VLPO. У той же час, дані J. C. Zant та співавторів *(2016)*, демонструють, що ефект холінергічних нейронів базального переднього мозку миші стосовно збільшення неспання реалізується через локальні холінергічні впливи, ймовірно,

на ГАМК-ергічні парвальбумінпозитивні проєкційні *(у кору)* нейрони *(C. Yang та співавт., 2014)*. Аналогічну ланку зв'язків між холінергічними та парвальбумінпозитивними ГАМК-ергічними нейронами базального переднього мозку описано M. Xu та співавторами *(2015)*, причому глутамат-, холін- та парвальбумінпозитивні нейрони, котрі сприяють неспанню, формують у переліченому порядку функціональну ієрархію *(Ibid.)*.

Тут принагідно згадаймо і про прилегле ядро *(nc. accumbens; M. Lazarus та співавт., 2011, 2013)*: ГАМК-ергічні нейрони *nc. accumbens*, які експресують аденозиновий рецептор A_{2A} і дофаміновий рецептор D_2, беруть участь у реалізації ефектів кофеїну[2333]; ефект унеможливлюється за умови виключення експресії рецептора A_{2A} у ділянці оболонки[2334] ядра *(M. Lazarus та співавт., 2011)*. Вказані нейрони чинять ГАМК-ергічний сон-провокуючий гальмівний вплив на нейрони ділянок мозку, котрі відповідають за формування кореляту психічної активації — вентрального палідума, латерального гіпоталамуса, VTA і парабрахіального комплексу *(M. Lazarus та співавт., 2011)*. Отже, вплив аденозину через рецептор A_{2A}, ймовірно, супроводжується збільшенням активності ГАМК-ергічних нейронів *nc. accumbens*, його виключення кофеїном спричиняє протилежний, антисомнічний ефект. Цікаво, що продукція аденозину може відображати метаболічну активність астроцитів та нейронів і цим самим є одним із співмеханізмів формування гомеостатичних тригерів сну[2335].

окремо — перегородка *(septum)*

Структура. Перегородковий комплекс нейронних груп базального переднього мозку містить дві частини — присередину *(медіальну)* і бічну *(латеральну; M. Tsanov, 2018)*. Медіальна частина містить дорзально розташоване *nc. septalis medialis* і розташовані вентральніше ядра діагональної смуги Брока[2336] *(Ibid.)*. У межах бічної частини первинно виокремлювали дорзальну, проміжну і вентральну частини, згодом, з урахуванням імуногістохімічних даних, — ростральну[2337], каудальну[2338] і вентральну[2339] частини *(Ibid.)*. Кожна із цих трьох частин містить дорзальну, дорзолатеральну, вентральну, вентролатеральну і медіальну зони; отже, загалом бічна частина комплексу перегородки охоплює близько 20 просторових нейронних груп *(Ibid.)*.

Медіальні, але не латеральні групи містять в основному холінергічні і глутаматергічні нейрони; великі ГАМК-ергічні GAD65-позитивні[2340] і GAD67-позитивні[2341] нейрони виявляють у медіальній частині комплексу, для латеральної частини характерні дрібні і середні GAD65-позитивні нейрони *(Ibid.)*. Парвальбумінпозитивні нейрони виявляють лише у медіальній частині і у вертикальній ніжці діагональної смуги Брока; кальбіндинпозитивні нейрони зосереджені у медіальній ділянці ростролатеральної частини комплексу; щільне розташування кальретинінпозитивних сом і дендритної мережі характерне для дорзальної частини вертикальної ніжки горизонтальної смуги Брока, а також для вентролатеральної ділянки ростролатеральної частини комплексу *(Ibid.)*. Нейрони медіальної частини і діагональної смуги Брока також позитивні щодо соматостатину і нейротензину, експресують рецептори естрогенів і мінералокортикоїдів *(Ibid.)*.

Зв'язки. Медіальна частина комплексу у щура[2342] отримує аференти від *nc. raphes obscurus*, *nc. raphes medianus* і від мостових груп шва, а також від *nc. incertus*, від α-частини ЦСР і *nc. commissurae posterioiris (Darkschewitschi)*, від компактної клітинної групи середнього мозку, розташованої дорзолатеральніше *nc. Darkschewitschi* і від *nc. supramamillaris (O. Lindvall, U. Stenevi, 1978; R. P. Vertes, 1988)*. Горизонтальна ніжка діагональної смуги Брока щура отримує найінтенсивніші проєкції від клітинної групи Al, від блакитного місця, *nc. raphes medianus* і від мостових груп шва, від латеральної частини парабрахіального комплексу, VTA, *nc. Darkschewitschi* і *nc. supramamillaris*[2343] *(R. P. Vertes, 1988)*. Латеральна частина комплексу у щура отримує проєкції від нейронних груп Al і A2, від латеральної частини парабрахіального комплексу і від ядра Кьоллікера – Ф'юза, від VTA і *nc. supramamillaris (O. Lindvall, U. Stenevi, 1978; R. P. Vertes, 1988)*.

Нейрони медіальної частини надсилають гіпокампальні проєкції у товщі склепіння і отримують аференти в основному від ГАМК-ергічних інтернейронів гіпокампа[2344]. Нейрони латеральної частини отримують аференти від гіпокампа, але не надсилають проєкції у цю ділянку мозку, причому каудальна ділянка — отримує аференти від поля CA3, ростральна — від поля CA1 і підставки, вентральна — найперше від вентральної частини поля CA1 і вентральної частини підставки, причому у всіх випадках — здебільшого від пірамідних глутаматергічних нейронів[2345]. Реципрокні зв'язки характерні також для медіальної частини комплексу і гіпоталамуса, для медіальної частини комплексу і *nc. supramamillaris (M. Tsanov, 2018)*. Медіальна частина комплексу проєктується також в інші ділянки лімбічної кори, у MPFC, у медіальне і латеральне передзорове поле[2346], *nc. parataenialis* таламуса, у *nc. posterior hypothalami*, у бічне гіпоталамічне поле[2347], у комплекс сосочкових ядер, VTA, у ядра шва; медіальна частина комплексу отримує аференти від латерального передзорового поля[2348], мигдалеподібного комплексу, задньої частини гіпоталамуса і VTA *(оглянуто M. Tsanov, 2018)*.

Каудальна ділянка латеральної частини комплексу преферентно пов'язана з *nc. supramamillaris* і латеральною частиною гіпоталамуса, ростральна і вентральна — з передньою і медіальною частинами гіпоталамуса;

задня і латеральна частини гіпоталамуса отримують більше аферентів від каудальної ділянки латеральної частини комплексу *(P. Y. Risold, L. W. Swanson, 1997; M. Tsanov, 2018)*. Також каудальна ділянка латеральної частини комплексу перегородки загалом отримує входи від MPFC і *subst. innominata,* проєктується *у nc. posterior hypothalami,* VTA і у *nc. parataenialis таламуса (Ibid.)*. Ростральна ділянка латеральної частини комплексу отримує проєкції від латерального передзорового поля[2349], *nc. reuniens* таламуса, від мигдалеподібного комплексу і *nc. accumbens*, проєктується у *nc. reuniens* і *nc. parataenialis* таламуса, у *nc. anterior*, *nc. ventromedialis*, *nc. dorsomedialis* гіпоталамуса, у латеральне передзорове поле[2350] і у ЦСР *(Ibid.)*. Вентральна ділянка латеральної частини комплексу отримує волокна від *nc. anterior* гіпоталамуса, від медіального передзорового поля[2351], *nc. perifornicalis* бічного гіпоталамічного поля[2352], від навколошлуночкової зони гіпоталамуса[2353], відсилає проєкції у медіальне передзорове поле[2354], *nc. dorsomedialis* і у навколошлуночкову зону гіпоталамуса[2355] *(Ibid.)*. Обидві частини комплексу також інтенсивно поєднані короткими реципрокними зв'язками між собою, причому вектор проєктування зміщений у напрямку від латеральної до медіальної частини; зворотний напрямок проєктування представлений нечисленними холінергічними волокнами *(M. Tsanov, 2018)*. Відомо також, що вентральна ділянка латеральної частини комплексу відсилає проєкції у каудальну, котра, у свою чергу, проєктується у медіальну частину комплексу і в діагональну смугу Брока *(Ibid.)*.

Обидві частини комплексу охоплені дофамінергічними проєкціями VTA, серотонінергічними проєкціями ядер шва, норадренергічними проєкціями блакитного місця і холінергічними проєкціями ЛПЯ *(M. Tsanov, 2018);* перелік інших медіаторів, котрі регулюють функцію нейронних груп перегородки, включає ГАМК, глутамат, гістамін, опіоїди, канабіноїди, галанін *(F. Khakpai та співавт., 2013)*.

Функції. Проекції каудальної ділянки латеральної частини перегородкового комплексу на нейрони *nc. supramamillaris,* і головне — латеральної частини гіпоталамуса, долучають θ-ритмічну активність до інтеграції просторової інформації та інформації щодо підкріплення на тлі формування контекстуалізованої, умотивованої підкріпленням, поведінки *(M. Tsanov, 2018)*. Медіальна частина комплексу бере участь у залежній від θ-ритму інтеграції навігаційної інформації і через впливи на стовбурові локомоторні центри модулює рухову активність; латеральна частина комплексу долучається до формування залежної від θ-ритму, регулярної рухової активності на тлі локомоції, поєднує локомоцію з інформацією про підкріплення *(Ibid.)*. Також нейронні групи перегородки беруть участь в обробці сенсорної інформації, у навчанні[2356], енграмуванні і відтворенні інформації[2357], у формуванні мережевих корелятів страху, тривоги, емоційного стресу, агресії й мотивації, у механізмах захисної поведінки, у формуванні психічної активації[2358] і у функції автономної регуляції[2359] *(F. Khakpai та співавт., 2013)*.

ложниця, або *thalamus*[2360]

Парадоксально, однак сучасні уявлення про роль таламуса у формуванні циклу *«сон – неспання»* й забезпеченні інтегральної властивості свідомості — її рівня — чи не найскупіші *(оглянуто T. C. Gent та співавт., 2018)*. Напевне, найактивніше досліджується роль у цих функціях так званих релейних таламічних нейронів, нейронів ретикулярного, серединних і внутрішньопластинкових ядер таламуса *(ncc. intralaminares thalami)*. Відомо, що релейні таламічні нейрони чинять в основному потужний глутаматергічний вплив на кору великого мозку[2361]. Ретикулярне ядро таламуса *(nc. reticularis thalami)* відіграє важливу роль у формуванні уваги, відтак — у механізмах психічної активації *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. ГАМК-ергічні нейрони ретикулярного ядра вибірково пригнічують таламічні релейні нейрони, чим можуть модулювати сенсорний інформаційний вхід у кору в контексті реалізації функції уваги *(A. Young, R. D. Wimmer, 2017)*. ГАМК-ергічні нейрони ретикулярного ядра відіграють також роль в ініціації та підтриманні сну загалом, генеруванні сонних веретен на тлі NREM-сну[2362], а також у формуванні повільнохвильового δ-сну *(P. H. Luppi та співавт., 2017[2363])*. За даними C. G. Herrera та співавторів *(2016),* ГАМК-ергічні нейрони латерального гіпоталамуса миші моносинаптично гальмують активність ГАМК-ергічних нейронів ретикулярного ядра таламуса і, у випадку оптогенетичного збудження, викликають психічну активацію на тлі NREM-сну, але не під час REM-сну; експериментальне пригнічення активності цих гіпоталамічних нейронів збільшує тривалість NREM-сну та амплітуди δ-хвильової ЕЕГ-активності. У цілому, ретикулярні структури таламуса отримують входи від холінергічних, норадренергічних, серотонінергічних та гістамінергічних елементів системи формування корелятів психічної активаці *(див. с. 213),* пірамідних нейронів лобової кори та ГАМК-ергічних нейронів базального переднього мозку *(P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на C. G. Herrera та співавт., 2016)*.

Іншими ядрами таламуса, котрі відіграють певну роль у формуванні циклу *«сон – неспання»*, є *ncc. mediani thalami* і *ncc. intralaminares thalami*: C. Anaclet та співавтори *(2015)* виявили, що проєкційні *(у кору)* глутаматергічні нейрони цих ядер не чинять вираженого впливу на тривалість неспання, на його співвідношення з добовою тривалістю сну й на консолідацію сну, однак збільшують тривалість періодів високо-

частотної кіркової ЕЕГ-активності протягом добового циклу. Зазначимо, що внутрішньопластинкові ядра таламуса *(ncc. intralaminares thalami)* отримують проєкції, окрім іншого, від DPGi, LRt, PCRt, *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. reticularis pontis oralis*[2364], від ретикулярної формації дорзомедіальної і підніжкової *(субпедункулярної)* ділянки покриву, VTA, а також від центрального поля покриву[2365] *(K. E. Krout та співавт., 2002)*.

Центросерединне ядро таламуса *(nc. centromedianus thalami)*[2366] — ще один важливий елемент формування свідомості і психічної активації, утворює анатомо-функціональний комплекс із припучковим ядром *(nc. parafascicularis thalami; A. Ilyas та співавт., 2019)*. Сфероїдної форми і значного розміру[2367] ядро відсилає проєкції у вентральну частину таламуса, у ростральну частину внутрішньої пластинки таламуса[2368], у каудальну частину ретикулярного ядра таламуса, у смугасте тіло, зокрема в каудальну посткомісуральну *(сенсомоторну)* частину лушпини, а також у дорзолатеральний обідок[2369] ростральної частини хвостатого ядра і лушпини *(Ibid.)*. Отримує аферентні від сенсомоторної частини внутрішнього сегмента блідої кулі; холінергічні й нехолінергічні проєкції ППЯ, ретикулярної формації стовбура, вестибулярних ядер, NTS і *nc. ambiguus (Ibid.)*. Латеральна третина ядра реципрокно пов'язана з премоторною, моторною й первинною соматосенсорною ділянками кори, а також з передньою частиною острівця і *operculum frontalis (Ibid.)*. Ядро бере участь у сенсомоторній інтеграції і регуляції рухової функції, у ноцицепції, у формуванні уваги і у психічній активації; виконує функцію ворітного контролю, поширюючи у стріокортикальній системі мережеві кореляти значущих *(салієнтних)* стимулів *(Ibid.)*. Модулювання активності ядра засобами глибинної мозкової стимуляції супроводжується позитивним клінічним ефектом при синдромі Туретта[2370], хворобі Паркінсона, при генералізованих формах епілепсії, нейропатичних больових синдромах, а також при станах тривало зниженої свідомості[2371] *(Ibid.)*.

Пришлуночкове ядро таламуса[2372] отримує проєкції від NTS блакитного місця, ЛПЯ, ППЯ, парабрахіального комплексу, ЦСР, ядер шва, глибокого середньомозкового ядра[2373], вентромедіальної частини *nc. reticularis* таламуса, *nc. dorsomedialis*, *nc. suprachiasmaticus*, *nc. ventromedialis*, *nc. paraventricularis* і *nc. arcuatus* гіпоталамуса, передзорової *(преоптичної)*, передньої бічної ділянок гіпоталамуса, *zona incerta,* префронтальної, прелімбічної, інфралімбічної і острівцевої кори, від підставки, гіпокампа, перегородкового комплексу і BNST *(G. J. Kirouac, 2015)*. Ядро містить терміналі енкефалін-, динорфін-, речовина-P-, соматостатин-, вазопресин-, α-меланоцит-стимулювальний-гормон-, гастрин-рилізинг-пептид-, нейротензин-, галанін-, холецистокінін-, нейропептид-Y-, CRF-, нейропептид-S, AgRP-, орексин-, кокаїн-амфетамін-пов'язаний-пептид-позитивних волокон *(Ibid.)*. Найінтенсивніші проєкції ядра спрямовані у *nc. accumbens*, BNST і центральне ядро мигдалеподібного комплексу, а також — в інші ядра мигдалеподібного комплексу, в інфра- та прелімбічну кору, кору острівця, вентральну частину гіпокампа, *nc. dorsomedialis*, *nc. suprachiasmaticus*, *nc. ventromedialis* і *nc. arcuatus* гіпоталамуса, у латеральну частину гіпоталамуса і латеральну частину перегородкового комплексу. Активується різноманітними станами і стимулами, котрі тригерують психічну активацію, бере участь у регуляції циркадних ритмів, страху, тривоги, харчової поведінки, пошуку наркотичних засобів[2374], у захисній поведінці, у формуванні мозкових корелятів підкріплення, у функції афективної сфери *(Ibid.)*. Якщо вірити T. Zhao та співавторам *(2019)*, ядро бере участь у формуванні корелятів голоду, апетиту, залежностей *(аддикцій)*, промоції прокидання, у психічній активації і є одним з найважливіших центрів, відповідальних за існування свідомості.

з'єднувальне[2375] і ромбоподібне спайкове ядро[2376]

Nc. reuniens — найростральніше і найвентральніше серединне непарне ядро таламуса, у гризунів каудально і дорзально прилягає до *nc. commissuralis rhomboidalis*, вентрально — контактує з III-м шлуночком *(Y. B. Saalmann, 2014)*. Разом з *nc. commissuralis rhomboidalis* містить переважно збуджувальні нейрони; більшість нейронів з'єднувального ядра, котрі проєктуються у гіпокамп і перегородку — аспартат/глутаматергічні *(J.-C. Cassel та співавт., 2013)*. В обох ядрах виявляють кальретинін- і кальбіндинпозитивні *(більше у nc. reuniens)* нейрони *(Ibid.)*.

Зв'язки. *Nc. reuniens* у гризунів отримує аферентні від медіальних ділянок агранулярної кори[2377], передньої поясної кори[2378], інфра- і прелімбічної кори, а також від медіальної орбітальної кори, кори острівця, ентorінальної, перірінальної кори, підставки, гіпокампа *(але не від зубчастої звивини)*, від ретроспленіальної кори, медіальних і передніх ядер мигдалеподібного комплексу, від горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, від бічної частини перегородкового комплексу й інших прилеглих структур базального переднього мозку, від *nc. reticularis* таламуса, бічного колінчастого тіла[2379], верхнього горбка[2380], від *zona incerta*, медіального і латерального передзорового поля[2381], медіальної і латеральної частини гіпоталамуса, передсосочкових і надсосочкових ядер[2382], VTA, ретикулярної формації стовбура, ЛПЯ[2383], ЦСР, ростральних ядер шва, блакитного місця, від парабрахіального ядерного комплексу і клиноподібного ядра[2384] *(оглянуто J.-C. Cassel та співавт., 2013)*. Еферентні *nc. reuniens* у гризунів охоплюють ростральні ділянки переднього мозку, особливо

передню частину грушоподібної кори, медіальну лобовополярну кору, вентральну і вентролатеральну частини орбітальної кори, дорзальну частину стрічки даху *(покрівлі)*[2385] і огорожу[2386], менш інтенсивно — передню поясну кору[2387], медіальну гранулярну кору, *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA1[2388], підставку[2389], при- і препідставку, ЛЕК, екторінальну[2390] і перірінальну кору *(J. C. Cassel та співавт., 2013)*.

Nc. rhomboideus отримує найчисленніші аференти від стовбурових ядер, особливо від ядер шва, ретикулярної формації стовбура, ЛПЯ[2391], чорної речовини, *nc. supramamillaris*, від блакитного місця, медіальної і латеральної частин парабрахіального комплексу, а також від інфра- і прелімбічної кори, ACC і медіальної агранулярної кори, первинної і вторинної рухової кори, первинної соматосенсорної кори. Деякі аференти кортиколіберин[2392]-позитивні, інші — речовина-P-позитивні *(Ibid.)*. Еференти *nc. commissuralis rhomboidalis* охоплюють ростральні відділи переднього мозку, базальний передній мозок, гіпокамп і кору парагіпокампальної звивини, вентральну частину підставки, каудальні відділи перегородкового комплексу, мигдалеподібний комплекс *(Ibid.)*.

Функції. Ядра чинять модулюючі впливи, особливо на MPFC і гіпокамп, у контексті циркадної регуляції статевої поведінки, регуляції харчової та імпульсивної/спонтанної поведінки, беруть участь у реалізації ноцицепції, психічної активації, психоемоційного стресу, тривоги, уваги, навчання і пам'яті[2393], у забезпеченні поведінкової гнучкості тощо *(J.-C. Cassel та співавт., 2013, Y. B. Saalmann, 2014)*. *Nc. reuniens* є важливим учасником механізмів формування θ-ритму *(див. с. 417–420)*.

повідець

загальне

Habenula, або повідець, — парне утворення в задній частині стінки третього шлуночка, частина епіталамуса. Вміщує не лише нервові волокна, котрі й утворюють власне повідець шишкоподібної залози, але й скупчення нейронів — ядра повідця. Характерне для всіх видів хребетних *(O. Marburg, 1944; S. Grillner та співавт., 2017)*, розглядається як важливий підкірковий центр лімбічної системи. Невеликих розмірів, у більшості випадків асиметричне, загальна кількість нейронів, незважаючи на існуючі цитоархітектонічні дані *(E. Diaz та співавт., 2011)*, не з'ясована. Сукупний об'єм ядер повідця людини[2394] — 30–36 мм^3, середній діаметр ядерної групи — 5–9 мм, висота і товщина у миші — 0.8 мм[2395]. Цито- та мієлоархітектонічна організація ядерного комплексу повідця людини і щура відрізняється *(E. Diaz та співавт., 2011)*; частка площі поперечного перерізу, зайнятої волокнами, котрі входять у комплекс *(від stria medullaris)*, у людини складає 30 %, у щура — 12 %, що пов'язано з більшою часткою SV2-волокон[2396], які формують синапси з нейронами комплексу *(E. Diaz та співавт., 2011)*.

У структурі комплексу людини *(як і гризунів — H. Aizawa та співавт., 2012)* виокремлюють медіальне і латеральне ядра, які включають ряд під'ядер, відмітних профілем експресії ключових маркерів медіаторних фенотипів зрілих нейронів — дорзальне, проміжне, латеральне, медіальне і вентральне під'ядра латерального ядра; дорзальне, проміжне, латеральне, медіальне і вентральне під'ядра медіального ядра[2397]. За іншими даними[2398], у структурі латерального ядра щура виділяють медіальну і латеральну частини, у медіальній частині розрізняють переднє, верхнє, центральне, дрібноклітинне *(парвоцелюлярне)*, крайове *(маргінальне)* під'ядра, у латеральній — дрібноклітинне, крайове, великоклітинне *(магноцелюлярне)*, овальне і базальне під'ядра, загалом — 10 під'ядер латеральної частини комплексу *(D. S. Zahm, D. H. Root, 2017)*. У функціональному плані латеральну частину комплексу розглядають як *«лімбічну»*, медіальну — як *«рухову»*[2399], молекулярно-генетичні механізми їхнього онтогенезу поступово з'ясовуються *(E. R. E. Schmidt, R. J. Pasterkamp, 2017)*.

Організація медіального ядра у людини і гризунів схожа, латерального — відрізняється *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*: у людини значно збільшена дорзальна частина, котра містить $ГАМК_в$-позитивні клітини, що отримують лімбічні і стріарні входи. Частка латерального ядра на поперечному перетині комплексу людини перевищує частку медіального ядра у ~16 разів, у щура — у 3 рази *(E. Diaz та співавт., 2011)*. За даними P. Ahumada-Galleguillos та співавторів *(2016)*, у людини латеральне ядро складає близько 95 % об'єму комплексу, причому незалежно від статі об'єм лівого комплексу переважає. У деяких нижчих хребетних латеральна асиметрія ядер повідця виразніша *(I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; U. Husken та співавт., 2014)*, торкається не лише кількісних, а й якісних цитоархітектонічних показників, нейрохімічних властивостей, медіаторного профілю, специфіки аферентації і проєктування, що зумовлено, зокрема, особливостями онтогенезу епіталамічної ділянки *(I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008)*.

Макроскопічно пучки волокон, які пов'язують латеральне і медіальне ядра повідця людини зі структурами великого мозку, ймовірно, аналогічні описаним у гризунів, про що свідчать дані МРТ-досліджень *(B. Strotmann*

та співавт., 2014; L. J. Boulos та співавт., 2016). Топографоанатомічна схожість під'ядерної структури комплексу у миші та щура виявлена завдяки імуноцитохімічному аналізу експресії ряду маркерних нейронних білків *(F. Wagner та співавт., 2016)*. Аналіз транскриптому ядер повідця *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*, їх просторової структури *(E. Diaz та співавт., 2011; H. Aizawa та співавт., 2012)* виявив значні відмінності у людини і гризунів, хоча наявна множина білків, особливості експресії котрих подібні *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*.

склад

Латеральне ядро містить в основному глутаматергічні нейрони і невелику кількість ГАМК-ергічних *(H. Aizawa та співавт., 2012)*; в ядрі виявляють експресію дофамінових D_2, серотонінових 5-HT_{2C}, а також $ГАМК_A$- й $ГАМК_B$-рецепторів[2400]; медіальна група під'ядер експресує тирозингідроксилазу, латеральна — ні *(H. Aizawa та співавт., 2012)*. Вентральне під'ядро людини, окрім глутаматергічних, містить холінергічні нейрони *(E. Diaz та співавт., 2011);* максимальна експресія $ГАМК_B$ характерна для вентрального і дорзального під'ядер *(Ibid.)*.

Медіальне ядро комплексу містить переважно глутаматергічні нейрони, серед котрих виявляють власне глутаматергічні і такі, що коекспресують речовину Р чи ацетилхолін *(L. J. Boulos та співавт., 2016),* причому максимальна експресія ацетилхолінтрансферази характерна для вентрального під'ядра *(E. Diaz та співавт., 2011)*.

Глутаматергічні проєкції на нейрони латерального ядра повідця у гризунів походять переважно з медіального сегмента блідої кулі і латерального гіпоталамуса, кори великого мозку та VTA *(S. J. Shabel та співавт., 2012; T. S. Hnasko та співавт., 2012)*; постсинаптичні рецептори — AMPAR, не містять субодиницю GluA2, кальційпроникні[2401]; експресія метаботропних рецепторів глутамату *(mGluR)* і NMDA-рецепторів відносно слабка *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

ГАМК-ергічні проєкції латерального ядра походять із медіального сегмента блідої кулі *(проєктуються переважно у латеральну частину ядра),* можливо, від діагональної смуги Брока, латерального преоптичного поля, *nc. accumbens, subst. innominata,* вентрального палідума; внутрішньоядерні ГАМК-ергічні проєкції — нечисленні *(F. J. Meye та співавт., 2013)*. ГАМК-ергічна передача у латеральному ядрі опосередкована рецепторами $ГАМК_A$ і $ГАМК_B$, причому збудження $ГАМК_A$ супроводжується виразним гальмівним ефектом; незважаючи на значну інтенсивність експресії $ГАМК_B$ у ядрах повідця на тлі інших мозкових структур, функція цього виду медіації залишається невідомою *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

Дофамінергічні проєкції на нейрони латерального ядра надходять від VTA, реалізуються через рецептори D_2 і D_4[2402]; активація D_2-рецепторів супроводжується гіперполяризацією і зменшенням частоти генерування потенціалів дії нейронами, котрі проєктуються у ростромедіальне ядро покриву[2403] *(RMTg)* і VTA. Активація D_4-рецепторів обумовлює деполяризацію нейронів ядра, котрі проєктуються переважно у RMTg. При цьому тетанічна стимуляція VTA супроводжується збільшенням активності нейронів ядра; подразнення поодинокими стимулами VTA і чорної речовини — пригнічує активність ~90 % нейронів латерального ядра *(оглянуто F. J. Meye та співавт., 2013)*.

Серотонінові рецептори, зважаючи на специфіку впливу цього медіатора на нейрони латерального ядра повідця, розташовані пресинаптично[2404] або ж відносяться до підтипу, експресію котрого у ядрі до цього часу не вивчали *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

зв'язки

Значне число проєкцій у комплекс надходить волокнами *stria medullaris thalami*; *fasc. retroflexus*[2405] містить волокна від ядер комплексу до міжніжкового й інших парамедіанних груп покриву середнього мозку[2406].

Медіальне ядро, аферен ти від ростральних структур: супракомісуральна *(надспайкова)* частина ядерного комплексу перегородки[2407] у складі *stria medullaris*; *nc. septofimbrialis* проєктується у ростральну частину ядра, *nc. triangularis* — у каудальну[2408]; менша частина аферентів медіального ядра — від ядра діагональної смуги Брока *(ГАМК-ергічні)* і *nc. accumbens (L.-J. Boulos та співавт., 2016)*. Електрофізіологічний вид цих аферентів — переважно збуджувальні *(Ibid.)*. **Аферен ти від каудальних структур:** дофамінергічні — від міжпучкового ядра *(nc. interfascicularis)* VTA, норадренергічні — від ядер блакитного місця[2409].

Еферен ти медіального ядра: міжніжкове ядро[2410] у складі нижньої частини *fasc. retroflexus*; нейрони дорзальної частини ядра проєктуються у латеральну частину міжніжкового ядра, медіальної — у вентральну, латеральної — у дорзальну[2411]. Інші проєкції: у ростромедіальне ядро покриву[2412], у шишкоподібну залозу і латеральне ядро повідця[2413]. Функціональний фенотип проєкцій, в основному, збудливий[2414]; речовина-Р- і ацетилхолінергічні проєкції виявляють у ЦСР і у шишкоподібній залозі[2415]. У щура медіальне ядро відсилає асиметричні проєкції у латеральне[2416].

Аферен ти латерального ядра *(оглянуто D. S. Zahm, D. H. Root, 2017)*: значне число проєкцій отримує від латеральної преоптичної зони, від гіпокампа і бічної частини перегородкового комплексу, від вентрального палідума і внутрішнього сегмента блідої кулі[2417], від *nc. accumbens*, від *nc. mediodorsalis thalami*, від латерального гіпоталамуса і від медіальної частини повідця *(S. Geisler, M. Trimble, 2008)*. Також у щура описана група клітин лімбічної системи, котра простягається від передньої частини латерального преоптичного поля через латеральний гіпоталамус до медіальної його частини; ці нейрони проєктуються у латеральне ядро повідця. Певна кількість аферентів виходить із ядра діагональної смуги Брока і латерального комплексу перегородки, від MPFC, а також від вазопресинсинтезуючих аксонів *nc. suprachiasmalis* і меланопсинпозитивних проєкцій гангліонарів сітківки ока — джерел циркадної інформації, а також від нейронів серединних ядер шва, блакитного місця й серединних нейронів VTA *(у медіальну частину латерального ядра повідця)* — джерел серотонін-, норадренергічних і дофамінергічних впливів *(M. Metzger та співавт., 2017)*. Описані також аферен ти від медіального ядра повідця *(оглянуто I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008)*. За узагальненими даними *(L.-J. Boulos та співавт., 2016)*, латеральне ядро повідця отримує гальмівні впливи від префронтальної кори, вентрального палідума, блідної кулі і від латерального гіпоталамуса.

Еферен ти латерального ядра. Проекції ядра широкі, в основному глутамат-, також — ГАМК- і холінергічні; охоплюють латеральне гіпоталамічне поле, латеральне преоптичне поле, *subst. innominata*, вентролатеральні нейронні групи перегородки, серединне і дорзальне ядра шва[2418], VTA[2419] і компактну частину чорної речовини[2420], RMTg[2421] — основний шлях енграмування аверсивних стимулів у[2422] VTA. Інші зони проєктування нейронів ядра: таламус[2423], верхні горбики чотиригорбкового тіла, дорзальна частина покриву, ЛПЯ й блакитне місце[2424].

За даними фМРТ зони мозку людини, з котрими ядра повідця мають функціональні зв'язки, включають ACC, DLPFC, неостріатум, *nc. accumbens*, гіпокамп, мигдалеподібний комплекс, компактну частину чорної речовини, VTA, міжніжкове ядро *(nc. interpeduncularis)*, ЦСР, ядра шва й блакитне місце *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*.

функції

Загалом, нейрони комплексу беруть участь в обробці нюхової *(R. J. Sutherland, 1982)* і ноцицептивної інформації, у регуляції статевої та харчової поведінки *(R. J. Sutherland, 1982)*, у регуляції циклу *«сон – неспання»* та циркадного ритму[2425], у механізмах стресу і регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі *(R. J. Sutherland, 1982)*, у навчанні *(K. H. Andres та співавт., 1999)*, у мотивації поведінки з урахуванням внутрішнього стану, інформації щодо значущості, контекстуальних сенсорних входів та ймовірності отримання винагороди чи покарання[2426]. Обидві частини комплексу відіграють важливу роль у патогенезі афективних розладів *(K. Ranft та співавт., 2010)*, зокрема депресії[2427], ймовірно, у патогенезі шизофренії *(L. J. Boulos та співавт., 2016; S. Fore та співавт., 2017)*, а також у формуванні нікотинової *(D. Q. Dao та співавт., 2014; W. Zuo та співавт., 2016)* чи інших залежностей *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*.

Медіальна частина комплексу відома участю у механізмах тривоги, страху, втечі й заціпеніння, у регуляції циркадного ритму, у формуванні депресивного розладу й нікотинової залежності[2428] *(оглянуто L. M. Tuesta та співавт., 2017)*. **Латеральна частина комплексу** *(див. також Y. Yang та співавт., 2018 b)* через впливи на стовбурові структури бере участь у оформленні безумовних *(вроджених)* і умовних поведінкових реакцій, у регуляції циркадного ритму *(B. Baño-Otálora, H. D. Piggins, 2017)* і у циркадній регуляції поведінкової активності, у формуванні мотивації чи настрою *(J. Mendoza, 2017)*, у здійсненні функцій, протилежних ЛПЯ стосовно формування реакції уникнення *(«avoidance responses»; J. Shumake та співавт., 2010)*, у механізмах здійснення вибору *(C. M. Stopper, S. B. Floresco, 2014)*, у формуванні кореляту значущості *(S. Grillner та співавт., 2017)* й відсутності винагороди[2429], у визначенні преферентної поточної дії *(C. M. Stopper, S. B. Floresco, 2014; S. Grillner та співавт., 2017)* і у забезпеченні контекстуальної поведінкової гнучкості *(P. M. Baker, S. J. Y. Mizumori, 2017)*, у здійсненні когнітивного контролю *(P. M. Baker та співавт., 2016)* й адаптивної поведінки *(D. S. Zahm, D. H. Root, 2017)*, у реалізації процесуальної пам'яті *(V. Mathis та співавт., 2016)*, у тому числі просторової *(V. M. K. Namboodiri та співавт., 2016)*, у навчанні *(S. Fore та співавт., 2017)*, у регуляції агресії і материнської поведінки *(V.M. K. Namboodiri та співавт., 2016)*, в абстрактному умовиводі майбутньої винагороди поведінки *(V. M. K. Namboodiri та співавт., 2016)* тощо. Латеральне ядро також відоме участю в патогенезі депресивного *(A. Sartorius та співавт., 2010; Y. Yang та співавт., 2018 b)* і тривожного *(M. Metzger та співавт., 2017)* розладу, аддикцій *(J. Shumake та співавт., 2010)*, у тому числі алкогольної *(A. Shah та співавт., 2017)* й синдрому алкогольної абстиненції, його депресивного і тривожного компонентів *(S. Kang та співавт., 2018)*.

знову про ложе

Ядро ложа кінцевої смуги[2430] — сукупність гетерогенних нейронних груп, віднесених багатьма авторами до комплексу базального переднього мозку *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*; формує *«ложе»* для пучка волокон, що з'єднує гіпоталамус з мигдалеподібним комплексом, відомого як кінцева смуга *(stria terminalis)*[2431]. Окремі групи ядра ложа безпосередньо контактують з латеральною частиною перегородкового комплексу, латеральною і медіальною преоптичною ділянкою, з діагональною смугою Брока, неймменною речовиною *(subst. innominata)* і передньою спайкою *(C. C. Crestani та співавт., 2013; M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

Структура, близька до відомої зараз як BNST, описана вперше у тварин J. B. Johnston *(1923*[2432]*)* як сіра речовина, що оточує кінцеву смугу, особливо у ростральному і каудальному її кінцях. Каудальна частина на даний час розглядається як елемент мигдалеподібного комплексу, ростральна — у гризунів залягає вентральніше латеральної частини перегородкового комплексу і дорзальніше преоптичної ділянки, — саме вона й отримала згодом назву *«ядра ложа кінцевої смуги» (оглянуто C. C. Crestani та співавт., 2013)*. У гризунів медіальна частина BNST континуально продовжується у медіальне ядро мигдалеподібного комплексу, центральна частина BNST — у центральне ядро мигдалеподібного комплексу. Саме тому BNST, вслід за G. F. Alheid та співавторами *(1988)*, часто називають *«розширеною мигдалиною»*[2433].

Межі BNST, як і її внутрішній структурний поділ — досить умовні *(É. C. Dumont, 2009);* у літературі фігурують різні цифри кількості клітинних груп BNST — 12 *(É. C. Dumont, 2009)* чи 12–18 *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. Виходячи з особливостей конектому, деякі автори виокремлюють три великі внутрішні сектори BNST[2434] — антеролатеральний, антеромедіальний і антеровентральний *(N. Z. Gungor, D. Pare, 2016)*.

У гризунів описано до 18 нейронних груп BNST *(M. Bota та співавт., 2012);* первинно виокремлено передню і задню частину, передню розділено на антеромедіальне, антеролатеральне, овальне, веретеноподібне, юкстакапсулярне, ромбоподібне, дорзомедіальне, великоклітинне і вентральне ядро, кожне з яких володіє певним імуногістохімічним профілем і специфікою конектому. Задня частина містить основне, міжпучкове[2435] і поперечне[2436] ядра *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

Стосовно улаштування, зв'язків і функції зазначених частин BNST гризунів відомо наступне *(Ibid.)*. **Овальне ядро** інтегрує інформацію про загальний емоційний стан *(у людини — настрій)* і негативні його складові[2437], є промотором тривожної поведінки, отримує CRF[2438]-, ГАМК-, PACAP[2439]-, дофамін[2440]-, енкефалін[2441]-ергічні впливи, загалом — проєкції від дорзальної частини шва і VTA; віддає ГАМК-ергічні проєкції у центральне ядро мигдалеподібного комплексу, VTA і латеральний гіпоталамус, а також CRF-ергічні проєкції у прелімбічну кору, оболонку[2442] *nc. accumbens*, пришлуночкове ядро *(nc. paraventricularis)* гіпоталамуса, у латеральний гіпоталамус, медіальне і базолатеральне ядро мигдалеподібного комплексу, у парабрахіальний комплекс[2443], щільну і сітчасту частину чорної речовини, великоклітинну частину червоного ядра, дорзальну частину *nc. raphes dorsalis*, вентролатеральну частину ЦСР, у ядра мосту і NTS *(J. Dabrowska та співавт., 2016)*. **Антеролатеральне ядро**, розташоване вентральніше овального, експресує α- і β-естрогенові рецептори, рецептори статевих стероїдних гормонів, окситоцину[2444], дофаміну, серотоніну, ГАМК і опіоїдів, а також CRFR1[2445] і DARP[2446]; бере участь в інтеграції різноманітної інформації у контексті регуляції статевої поведінки[2447], настрою, на тлі больової стимуляції; важливе для оцінки ризиків і ймовірності статевої поведінки, корегує через гіпоталамус і дорзальну частину шва поведінкову активність; відсилає ГАМК-ергічні проєкції у пришлуночкову ділянку гіпоталамуса і в ядра блукаючого нерва, котрі регулюють споживання їжі; отримує глутуматергічні аферента від вентральної частини підставки, володіє реципрокними зв'язками з дорзальною частиною шва *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. **Веретеноподібне ядро** отримує проєкції від лобової кори і блакитного місця, відсилає — у центральне ядро мигдалеподібного комплексу, пришлуночкове ядро гіпоталамуса, *nc. accumbens*, ЦСР[2448] і ретикулярні ядра стовбура[2449] *(Ibid.)*. **Юкстакапсулярне ядро** проєктується у центральне і базолатеральне ядра мигдалеподібного комплексу, у чорну речовину і дорзальну частину шва *(Ibid.)*. **Ромбоподібне ядро** проєктується у центральне ядро мигдалеподібного комплексу і в інші мозкові центри — VTA, чорну речовину, *nc. accumbens*, у бліду кулю, пришлуночкове ядро і передзорову ділянку[2450] гіпоталамуса, у ретикулярні ядра стовбура і ЦСР *(Ibid.)*. Веретеноподібне, юкстакапсулярне і ромбоподібне ядра містять ГАМК- і глутаматергічні нейрони, а також нейрони, що експресують динорфіни, енкефалінпозитивні імунореактивні клітини і клітини, які експресують рецептори дофаміну *(Ibid.)*. **Вентральне ядро** *(Ibid.)* містить чи не найщільнішу поміж структур мозку фракцію норадренергічних волокон, отримує входи від клітинних груп A1[2451] і A2[2452], меншою мірою від блакитного місця; відіграє важливу роль у психічній активації, у поведінковій регуляції серцево-судинної системи, в оцінці готовності реагувати на емоційно позитивні чи негативні стимули; вентролатеральна частина BNST[2453] відома також участю у низхідній трансляції впливів емоційного стану чи апетиту[2454] на цілеспрямовану ру-

хову активність тварини, що здійснюється через гіпотетичний ланцюг за участю *subst. innominata*, МЛО *(зокрема ППЯ)*, ретикулярної формації мосту і довгастого мозку *(J.-W. Shin та співавт., 2008)*. **Антеромедіальна ділянка** *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)* — важлива зона стресзалежної регуляції автономних функцій, а також регуляції активності гіпофізарно-адреналової осі у зв'язку з отримуваною нюховою інформацією; отримує входи від медіальної передзорової зони й інших частин гіпоталамуса, від медіальної частини мигдалеподібного комплексу і задньої частини BNST; проєктується у мигдалеподібний комплекс[2455] і гіпоталамус[2456], а також у ядро Баррінгтона[2457], котре бере участь у регуляції пиття та водного гомеостазу; бере участь у регуляції харчової поведінки та пиття. Передня частина BNST містить нейрони, котрі разом з *nc. ventromedialis* гіпоталамуса та латеральною частиною парабрахіального комплексу беруть участь у регуляції рівня глюкози у крові *(T. H. Meek та співавт., 2016)*. **Дорзомедіальне ядро** *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)* — центральне в інтеграції соціально значущої інформації, важливе для активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі у контексті ініціації поведінкової реакції *«відсічі-чи-втечі»*[2458], а також у регуляції загального емоційного стану *(настрою)*, у мережевих корелятах підкріплення, у регуляції водно-електролітного балансу, споживання рідини, сечовипускання, дефекації, ерекції; проєктується здебільшого у гіпоталамус, зокрема у пришлуночкове ядро[2459], у надзорову ділянку[2460], *nc. preopticus medialis*; отримує входи від базомедіальної частини, медіального і центрального ядра мигдалеподібного комплексу, від вентральної частини підставки *(переважно глутаматергічні)*, острівця й інфралімбічної префронтальної кори, від VTA і ядер шва, від блакитного місця і NTS *(Ibid.)*. Овальне ядро, дорзальна порція антеролатерального ядра *(антеродорзальна частина BNST)* і вентральне ядро BNST сукупно беруть участь у регуляції реакції тривоги *(S. E. Daniel, D. G. Rainnie, 2015)*.

Задня частина BNST *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)* загалом експресує CRFR2 *(CRF type 2 receptors)*, отримує ГАМК-ергічні входи від дорзальної ділянки латеральної частини перегородкового комплексу і від мигдалеподібного комплексу, глутаматергічні — від пришлуночкової частини таламуса, від мигдалеподібного комплексу, поля CA1 гіпокампа і вентральної частини підставки. Статево диморфна, регіонарна експресія різних видів естрогенових рецепторів, як і андрогенового рецептора, неоднорідна. Задня частина BNST віддає значну кількість проєкцій у межах комплексу, переважно у його медіальні групи[2461]. Функція задньої частини BNST загалом — регуляція репродуктивної поведінки, соціальної захисної поведінки, що реалізується преферентними впливами на пришлуночкове ядро гіпоталамуса, а також інтеграція інформації, важливої для мотивації соціальної поведінки після оцінки вигод, регуляція функції гіпоталамічно-гіпофізарно-адреналової осі, що реалізується через взаємодію з VTA *(Ibid.)*. Значна кількість нейронів **основного ядра** — ГАМК-ергічні (Ibid.). Ядро статево диморфне *(M. Morishita та співавт., 2017)* відіграє роль у залежному від соціальної й контекстуальної інформації пригніченні медіальних частин BNST[2462], котрі беруть участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі; ядро також іннервує перегородковий комплекс і ядра гіпоталамуса, важливі у механізмах репродуктивної і захисної поведінки[2463] *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. **Поперечне** і **внутрішньопучкове ядра** задньої частини BNST віддають проєкції у VTA і чорну речовину, отримують аференти від нюхової цибулини[2464] і мигдалеподібного комплексу, відіграють роль у соціальному розпізнаванні. Поперечне ядро іннервує пришлуночкове ядро гіпоталамуса, особливо його ГАМК-ергічні дрібні нейрони, активність котрих є стрес-регульованою *(Ibid.)*.

У складі **BNST людини** виокремлюють латеральну, медіальну, центральну і вентральну частини *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. Перші три частини згруповані разом і локалізовані передніше, вентральна — більш позаду *(Ibid.)*. Середній об'єм BNST людини — ~190 мм^3 *(S. N. Avery та співавт., 2016)*, у чоловіків у 2.5 рази більший, ніж у жінок *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. Описано три пучки зв'язків BNST: задній — зв'язує BNST з кінцевою смугою і таким чином з мигдалеподібним комплексом, передній — проходить через головку хвостатого ядра і *nc. accumbens* до медіальної префронтальної та орбітофронтальної кори, а також вентральний — входить до *ansa peduncularis* і пов'язує BNST з медіальною частиною мигдалеподібного комплексу та гіпоталамусом *(Ibid.)*. Зв'язки BNST зі стовбуровими структурами демонструють суттєву міжіндивідуальну варіабельність; зважаючи на результати фМРТ-досліджень, ймовірність морфологічної зв'язності між BNST і центральним ядром мигдалеподібного комплексу, корою полюса скроневої частки і паралімбічною ділянкою висока *(Ibid.)*. Інші функціональні зв'язки BNST людини — таламус, острівець, VMPFC, припоясна звивина *(Ibid.)*.

Враховуючи значну широту зв'язків BNST[2465], у людини підозрюють його участь у формуванні нейромережевих корелятів передчуття тривоги, розрізнення власного і чужого контексту в емоційних тестах, у механізмах психічної активації, у регуляції афективної сфери і настрою, у формуванні аддикцій *(залежностей)*, у мотивації соціальної поведінки, у формуванні корелятів соціальної прихильності, у виборі дії, статевій диференціації поведінки тощо *(оглянуто у: S. N. Avery та співавт., 2016; M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. З урахуванням усієї суми попередніх експериментальних даних можна припускати роль BNST людини також і у механізмах страху, тривоги *(S. N. Avery та співавт., 2016; A. S. Fox, A. J. Shackman, 2019)*, агресії, у функції емоційної

пам'яті[2466] *(T. D. Goode, S. Maren, 2017)*, у присвоєнні значущості[2467] отримуваній інформації щодо оточення[2468], в онтогенетичному формуванні статевої диференціації функції мозку *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*, а також у формуванні корелятів перелічених вищих психічних функцій на рівні вегетативної нервової системи *(C. C. Crestani та співавт., 2013)*, у механізмах апетиту, у регуляції споживання їжі та пиття *(J. C. Geerling, A. D. Loewy, 2006; J. M. Resch та співавт., 2016)*, а також у регуляції циклу *«сон – неспання»*[2469] *(S. Kodani та співавт., 2017)*.

Накопичені дані свідчать про непересічну роль BNST у патогенезі ряду психічних і невротичних захворювань: тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу, немотивованої агресії й антисоціальної поведінки, розладів прихильності до іншого[2470], у тому числі розладів материнського чи батьківського піклування[2471], аддикцій *(S. N. Avery та співавт., 2016)*, а також у формуванні статевої специфіки переліченої патології *(S. N. Avery та співавт., 2016; M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

Функція BNST регулюється більшістю відомих нейромодуляторів, у тому числі пептидів — CRF[2472], динорфіном, нейропептидом Y, PACAP[2473], ноцицептином[2474], окситоцином, нейротензином тощо *(T. L. Kash та співавт., 2015)*.

кора великого мозку та смугасте тіло

Кора головного мозку і так звані підкіркові базальні ядра є, згідно із сучасною нейробіологічною парадигмою, місцем формування свідомості як наповненого, динамічного й самобутнього внутрішнього світу людини. Відтак — вони мисляться ціллю усіх впливів ARAS. І все ж, кора й підкіркові ядра, окрім забезпечення таких атрибутів свідомості, як *«просторовість/темпоральність»* і *«наповненість»*, беруть участь у формуванні *«оглядуваності/освітленості»* — атрибуту, більшою мірою пов'язаного з функцією ARAS. Зокрема, відомо *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*, що всі компоненти системи психічної активації, котрі забезпечують також і неспання, інтенсивно іннервують префронтальну кору, особливо MPFC, нейрони якої натомість відсилають низхідні проєкції у стовбурові ланки цієї системи. Загалом, вона має складну і гнучку функціональну архітектуру, для неї характерна надлишковість з можливістю перелаштування на тлі випадіння функції тих чи інших елементів *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*.

D. Gerashchenko та співавтори *(2008)* описали nNOS-позитивні ГАМК-ергічні інтернейрони кори головного мозку ссавців *(Mus musculus; Rattus norvegicus)*, активні під час сну, котрі локалізовані у V і VI шарі *(Mus musculus)* або дифузно *(Rattus norvegicus)*, ймовірно, у більшості ділянок кори[2475]. Ці нейрони виявилися NK1-позитивними *(L. Dittrich та співавт., 2012)*; ймовірно, через них реалізується один з гомеостатичних механізмів *«тиску сну»*; активність їхньої популяції під час консолідованого довгохвильового NREM-сну зі збільшеною *«δ-силою»*[2476] зростає у випадку збільшення тривалості попереднього позбавлення сну; такого роду ефекти залежать від активності нейрональної NO-синтази *(nNOS; S. R. Morairty та співавт., 2013)*. В іншому дослідженні автори встановили, що збільшення тривалості періоду неспання *(і тому збільшення «тиску NREM-сну»)*, котрий передує NREM-сну, корелює з часткою активних під час NREM-сну nNOS/NK1-позитивних нейронів, тобто збільшення *«тиску сну»* виливається у збільшення популяції зазначених нейронів кори, активних під час наступного консолідованого періоду NREM-сну *(L. Dittrich та співавт., 2015)*.

Окрім відомої ролі у регуляції поведінкової і рухової активності, смугасте тіло[2477], особливо ростральна його частина та її середньорозмірні шипуваті ГАМК-ергічні нейрони, бере участь у регуляції циклу *«сон – неспання» (оглянуто R. E. Brown та співавт., 2012)*. Оскільки ми ще неодноразово повертатимемося до смугастого тіла під час розгляду механізмів внутрішньої репрезентації і метризації часу, функції асоціативного апарату змін функціональної топології нейронних мереж, коротко розгляньмо відомі на даний час особливості організації цієї частини мозку. Насамперед, неостріатум відомий потужним апаратом вставних нейронів, котрих описано щонайменше 4 види[2478]: парвальбумінпозитивні ГАМК-ергічні[2479], нейропептид-Y/соматостатин/NO-синтаза- і НАДФ-діафоразапозитивні нейрони[2480], кальретинінпозитивні нейрони[2481], холінергічні інтернейрони[2482] *(оглянуто J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004)*. Не менш відомі ГАМК-ергічні середньорозмірні шипуваті нейрони неостріатума — джерело його основних еферентів *(S. Grillner та співавт., 2005);* вони складають ~95 % усіх нейронів цієї частини смугастого тіла, отримують численні ГАМК-ергічні входи від перелічених вище інтернейронів *(J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004)*, а також модулюючі впливи ацетилхолін- і дофамінергічної природи. Одними з основних аферентів неостріатума є дофамінергічні проєкції щільної частини чорної речовини[2483] *(оглянуто у В. А. Черкес, 1983*[2484]*)*. Основна частина ГАМК-ергічних нейронів неостріатума, котрі формують гальмівні впливи на внутрішній сегмент блідої кулі і сітчасту частину чорної речовини[2485], експресує D_1-рецептор дофаміну, його активація полегшує збудження цих клітин. ГАМК-ергічні проєкції неостріатума на зовнішній сегмент блідої кулі здійсню-

ються обмеженою популяцією шипуватих нейронів, котрі експресують енкефалін і гальмівні D_2-рецептори, так що дофамінергічна активація у цьому випадку сприяє розгальмуванню нейронів зовнішнього сегмента блідої кулі. У свою чергу, клітини зовнішнього сегмента експресують D_4-рецептори дофаміну, активація котрих нівелює ГАМК-ергічні впливи шипуватих нейронів *(R. M. Shin та співавт., 2003)*. Таким чином, дофамінергічний вплив на смугасте тіло загалом вимикає гальмівні проєкції неостріатума на зовнішній сегмент блідої кулі; нейрони внутрішнього сегмента блідої кулі відомі активністю у стані оперантного спокою[2486] *(M. R. DeLong, 1990)*.

На відміну від неостріатума, нейрони блідої кулі віддають проєкції здебільшого поза межі цієї структури, що свідчить про відсутність у неї складних інтегративних функцій[2487]. Нейрони зовнішнього сегмента чинять гальмівний вплив на нейрони внутрішнього сегмента, а також на ядра неостріатума, субталамічне ядро і на сітчасту частину чорної речовини; разом з нейронами останньої[2488], формують ГАМК-ергічні проєкції у верхні горбки, субталамічне ядро і ППЯ[2489]. Оскільки еферентні хвостатого ядра пригнічують нейрони блідої кулі і сітчастої частини чорної речовини, вони розгальмовують нейрони зазначених ділянок; ППЯ відсилає холінергічні збуджувальні впливи на нейрони щільної частини чорної речовини, котрі, у свою чергу, віддають дофамінергічні проєкції у хвостате ядро. Зв'язки між блідою кулею і ядрами таламуса — збуджувальні і походять із внутрішнього сегмента *(M. Rivin-Etzion та співавт., 2006)*. Субталамічне ядро чинить збуджувальний вплив на гальмівні нейрони сітчастої частини чорної речовини, котрі гальмують МЛО[2490].

«Петлі» асоціативних зв'язків за участю елементів смугастого тіла включають нейрони хвостатого ядра, внутрішнього сегмента блідої кулі[2491] і сітчастої частини чорної речовини[2492], котрі проєктуються у різні частини *nc. anteroventralis* і *nc. mediodorsalis* таламуса; таламус, у свою чергу, віддає проєкції у різноманітні ділянки кори[2493]. Первинна і вторинна рухові, асоціативні, а також, ймовірно, сенсорні зони кори відсилають у неостріатум проєкції, впливи від котрих інтегруються у стріарних модулях[2494], що дозволяє припускати наявність у смугастого тіла складних інтегративних функцій[2495]. Приміром, смугасте тіло відіграє важливу роль у механізмах підкріплення, навчання, здійснення вибору *(J. Cox, I. B. Witten, 2019)*, у реалізації підсвідомих та усвідомлених, раціональних поведінкових реакцій *(I. J. Bamford, N. S. Bamford, 2019)*, а також у патогенезі ряду психічних розладів — обсесивно-компульсивного *(T. W. Robbins та співавт., 2019; T. Macpherson, T. Hikida, 2019)*, великого депресивного й генералізованого тривожного, а також у формуванні залежностей і шизофренії *(T. Macpherson, T. Hikida, 2019; R. A. McCutcheon та співавт., 2019)*. Оскільки смугасте тіло бере участь у формуванні мережевих корелятів просторовості і темпоральності *(див. с. 391–394)* і при цьому віддає низхідні проєкції на ряд важливих для формування циклу *«сон – неспання»* стовбурових центрів *(наприклад, на ППЯ, див. вище)*, роль цього підкіркового мультинейронного комплексу у забезпеченні феномену свідомості загалом, тобто її *«освітленості»*, а також її просторовісного атрибуту, тобто місткісності, очевидна.

маленький мозок, або мозочок

мікроструктура загалом[2496]

Кора мозочка має тришарову будову, її мікроархітектоніка ізоморфна по всій площі. Виділяють зовнішній — молекулярний шар, проміжний — гангліонарний шар *(шар грушоподібних нейронів, або клітин Пуркіньє)* і внутрішній — зернистий шар. **Молекулярний шар** містить Т-подібні аксони клітин-зерен *(так звані «паралельні» волокна)*, дендрити грушоподібних нейронів *(клітин Пуркіньє)*, розгалуження волокон клітин бергманівської глії, тіла гальмівних нейронів — корзинчастих і зіркоподібних клітин. **Гангліонарний шар** містить тіла грушоподібних нейронів, клітин бергманівської глії, кандилброподібних нейронів, значну кількість волокон, що закінчуються у молекулярному шарі. **Зернистий шар** сформований тілами клітин-зерен, клітин Ґольджі, щіткоподібних клітин. Важливою особливістю зернистого шару є наявність так званих *«клубочків»*, або гломерул — комплексних синаптичних контактів терміналей мохоподібних волокон з дендритами клітин-зерен, клітин Ґольджі, а також з аксонами клітин Ґольджі. Між шаром грушоподібних нейронів і зернистим шаром розташовані тіла клітин Люґаро. Клітини-зерна, щіткоподібні клітини та великі глутаматергічні нейрони ядер мозочка формують популяцію збуджувальних нейронів мозочка, натомість клітини Пуркіньє, Ґольджі, Люґаро, зірчасті, канделяброподібні та корзинчасті, а також малі та середні нейрони ядер мозочка — гальмівних *(M. Ito, 2006; F. Prestori та співавт., 2019)*. Для кори мозочка характерна лінійна модульна організація, механізми і значення якої вивчаються *(N. L. Cerminara та співавт., 2013)*.

мох, клубочки, зерна, груші, ліани, зірки, щітки, корзини і, звичайно, — канделябри[2497]

Мохоподібні волокна — кінцеві, переважно глутаматергічні[2498] гілки аксонів нейроцитів ядер мосту, ретикулотегментального, зовнішнього клиноподібного та латерального ретикулярного ядер, спинномозкового шляху трійчастого нерва, *nc. prepositus hypoglossi (N. Nisimaru, 2004),* ядра Кларка спинного мозку. Формують збуджувальні синапси з клітинамизернами, а також з клітинами Ґольджі. Місцем таких синаптичних контактів є **клубочки** однойменного шару кори мозочка[2499]. Із дендритним деревом однієї клітини-зерна утворюють контакти термінальні розетки лише 4–5 мохоподібних волокон, більшість яких глутаматергічні; крім того, з клітинами-зернами контактують ГАМК-ергічні аксони клітин Ґольджі, які, у свою чергу, отримують збуджувальні входи як від паралельних *(аксони клітин-зерен)*, так і від мохоподібних волокон. Одне мохоподібне волокно утворює синаптичні контакти з 400–600 клітинами-зернами у межах одного, а можливо, двох і більше листків кори мозочка.

Щіткоподібні нейрони[2500]. У зернистому шарі кори вестибулярної частини мозочка[2501] присутні нейрони з характерною, щіткоподібною формою дендритного дерева. Кожна така клітина отримує збуджувальні синапси від одного мохоподібного волокна, а її аксон галузиться у зернистому шарі і контактує з клітинами-зернами, формуючи клубочки, схожі на описані вище. Деякі з них контактують з дендритами інших щіткоподібних нейронів. M. Ito *(2006)* дійшов висновку, що щіткоподібні нейрони, по-перше, є джерелом *«внутрішньомозочкових»* мохоподібних волокон; по-друге, підсилюють глутаматергічний вхід мохоподібних волокон у вестибулярній частині кори мозочка. Щіткоподібні нейрони активно експресують секретогранін II[2502].

Клітини-зерна — унікальні за розміром і кількістю нейрони[2503], котрі формують щільний однойменний шар. Клітини-зерна віддають у напрямку зовнішньої поверхні кори довгі аксони, які, досягши молекулярного шару, Т-подібно розгалужуються і формують спрямовані в протилежні боки дві кінцеві гілки. Кінцеві гілки Т-подібних волокон розташовані паралельно зовнішній поверхні кори, вздовж ребер її складок, а також паралельно одна одній. З огляду на це їх називають паралельними волокнами. Т-подібні відростки формують численні глутаматергічні[2504] синапси з розгалуженими у перпендикулярних площинах дендритами грушоподібних нейронів. Зону розгалуження дендрита одного грушоподібного нейрона, що нагадує маленьку пластинку, пронизують майже 180 тис. паралельних волокон *(Homo sapiens; M. Ito, 2006)*. У свою чергу, кожне Т-подібне волокно формує синапси зі значною кількістю грушоподібних нейронів: довжина паралельного волокна[2505] становить 4–6 мм, збудження на грушоподібні нейрони передається в обидва боки від Т-подібного поділу на відстань до 1.5–2 мм, тобто проходить через дендритні дерева близько 450 грушоподібних нейронів і контактує із половиною з них[2506]. Для збудження одного грушоподібного нейрона достатньо одночасної активації 50 клітин-зерен[2507]. Процеси, що відбуваються у синапсах між паралельними волокнами та грушоподібними нейронами, є основою формування відбитків інформації, що надходить у кору мозочка. Механізми цього процесу добре вивчені і включають генерування довготривалої потенціації[2508] та депресії[2509].

Грушоподібні нейрони *(клітини Пуркіньє)* — великі за розміром ГАМК-ергічні нейрони. Їхнє тіло характерної форми, розширеною *(аксональною)* частиною спрямоване до середини мозочка, аксони проєктуються на власні ядра мозочка та вестибулярні ядра стовбура мозку[2510]. Основна функція грушоподібних нейронів — гальмування нейронів ядер мозочка і вестибулярних ядер[2511]. Також від аксонів грушоподібних нейронів у товщу кори відходять колатералі, завдяки яким здійснюється реципрокне гальмування на рівні цієї популяції нейронів у радіусі 300 мкм, а також гальмування корзинчастих нейронів *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

Ліаноподібні, або лазячі, волокна[2512] — кінцеві гілки аксонів збуджувальних глутамат- та аспартатергічних нейронів нижньої оливи[2513], що обплітають тіла та дендритні стовбури грушоподібних нейронів у напрямку від центра мозочка до поверхні його кори. Кожний аферентний нейрон нижньої оливи формує такі контакти з дендритами 10–15 контралатеральних грушоподібних нейронів. Ліаноподібні проєкції нижньої оливи на кору мозочка — топографічні. З морфофункціональної точки зору ліаноподібні волокна є унікальними утвореннями ЦНС: одне волокно, обплітаючи тіло і дендритні стовбури грушоподібного нейрона, формує множинні синапси[2514] *(M. Ito, 2006)*. Активація ліаноподібного волокна визначає можливість формування довготривалої депресії у синапсах між паралельними волокнами і дендритними шипиками грушоподібних нейронів *(Ibid.)*.

Клітини Ґольджі. Тіла цих ГАМК-ергічних нейронів розташовані у зернистому шарі кори мозочка, поблизу гангліонарного шару. Вони отримують збуджувальні синаптичні входи від паралельних та мохоподібних волокон і віддають гальмівні синапси на дендрити клітин-зерен[2515]: джерелом 90 % ГАМК-ергічних гальмівних входів на клітини-зерна є клітини Ґольджі *(C. F. Valenzuela та співавт., 2010, з посиланням на M. Hamann та співавт., 2002)*. Таким чином, завдяки клітинам Ґольджі здійснюється передусім зворотне

гальмування клітин-зерен, формується часовий профіль їхньої активності, визначається інтенсивність збуджувальних впливів на грушоподібні нейрони.

Зірчасті та корзинчасті[2516] **нейрони** *(клітини)* — гальмівні нейрони молекулярного шару кори мозочка, що отримують глутаматергічні аференти від Т-подібних волокон і формують $ГАМК_А$-залежні синапси відповідно з проксимальними ділянками дендритів і тілами грушоподібних нейронів[2517]. Функція корзинчастих та зірчастих нейронів полягає у латеральному гальмуванні передачі інформації від паралельних волокон до грушоподібних нейронів *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

Клітини Люґаро — веретеноподібної форми, розташовані на межі гангліонарного та зернистого шарів[2518] *(оглянуто M. Ito, 2006)*. Аксони цих нейронів формують сплетення у парасагітальній площині, поширюються також латерально на відстань до 2 мм. Клітини Люґаро є одним із джерел гліцин/ГАМК-ергічних синапсів на поверхні апікальних дендритів клітин Ґольджі[2519]. Особливістю клітин Люґаро є їх чутливість до серотоніну: саме на цих клітинах закінчується значна кількість аферентних серотонінергічних волокон мозочка від ядер шва і блакитного місця. Можливою функцією популяції клітин Люґаро є синхронізація активності груп клітин Ґольджі *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

Канделяброві клітини — описані J. Lainé та H. Axelrad *(1994)* у шарі клітин Пуркіньє мозочка щура, володіють одним або двома товстими дендритами, котрі галузяться на кілька гілок, що поширюються у молекулярний шар; також володіють короткими дендритами, які поширюються у зернистий шар. Точні зв'язки і функція до цього часу не описані, підозрюють їх аферентацію лазячими і паралельними волокнами і ГАМК/гліцинергічний фенотип *(оглянуто F. Prestori та співавт., 2019)*.

До аферентів мозочка відносяться також проєкції катехоламінергічних груп A1/C1 і A5, норадренергічних груп *(A6)*, серотонінергічних груп[2520], холінергічних нейронів *(Ch5)* ППЯ, ряд ретикулярних ядер стовбура — LRt, *nc. reticularis paramedianus, LPGi, Gi* і *nc. reticularis magnocellularis, nc. reticularis centralis (pars dorsalis)*, PCRt, *nc. reticulotegmentalis*[2521], *nc. reticularis pontis caudalis* і *nc. raphes interpositus*[2522] *(D. B. Newman, C. Y. Ginsberg, 1992)*.

Ядра мозочка отримують практично той самий набір аферентів, що і його кіркові відділи *(В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983*[2523]*)*.

три сегменти еферентів[2524]

Мозочок відсилає моно- та полісинаптичні проєкції до червоного ядра, таламуса, кори лобової частки, неостріатума, гіпоталамуса, сосочкових тіл *(corpora mamillaria)*, верхніх горбків *(colliculus superior)*, вестибулярного ядра Дейтерса, ядер ретикулярної формації стовбура, верхніх відділів спинного мозку *(навед. за E. A. Moulton та співавт., 2010 з доповненням)*. Відповідно до класичних уявлень про функціональну регіоналізацію кори мозочка зазначені еферентні можуть бути розподілені на три групи: ***присередню, або медіальну***[2525]***; проміжну***[2526]***; бічну, або латеральну***[2527].

Бічна зона кори мозочка проєктується в основному у кору великого мозку, передусім через зубчасте і, певною мірою, кіркоподібне ядра, які, у свою чергу, через верхні ніжки мозочка віддають проєкції у ядра вентролатеральної частини таламуса *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Проекції у первинну рухову ділянку іннервації нижньої кінцівки, префронтальну ділянку кори *(поле BA 46 і BA 9)*, лобовий центр погляду, переддодаткову[2528] та додаткову рухову, а також парієтальну ділянки *(поле BA 7b)*[2529] кори великого мозку відходять в основному від вентральних відділів зубчастого ядра; проєкції до первинної рухової ділянки іннервації обличчя та верхньої кінцівки, вентральної премоторної ділянки відходять від переважно дорзальних відділів зубчастого ядра *(P. L. Strick та співавт., 2009; T. C. Watson та співавт., 2009)*. Найкаудальніше у зубчастому ядрі розташовані нейрони, що дають проєкції до зони іннервації обличчя у первинній руховій корі, посередині ростракаудальної осі ядра — у зону іннервації верхньої, рострально — нижньої кінцівки. Цікавими є дані, що свідчать про існування замкнених полісинаптичних взаємозв'язків не лише між первинною руховою корою і корою мозочка, а й між префронтальною ділянкою кори і корою латеральних відділів мозочка[2530] *(P. L. Strick та співавт., 2009)*. Дисинаптичні зв'язки латеральних відділів кори мозочка зі стріатумом та субталамічним ядром опосередковуються через зубчасте ядро та ядра мосту *(A. C. Bostan, P. L. Strick, 2010)*[2531].

Проміжна *(біляхробакова)* зона кори мозочка проєктує впливи через кіркоподібне ядро, яке через верхні ніжки мозочка відсилає прямі збуджувальні проєкції на нейрони червоного ядра. За даними інших дослідників *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*, проєкції біляхробакової зони кори мозочка здійснюються через одне з міжпозиційних ядер[2532] і середню ніжку мозочка.

Присередня зона кори мозочка[2533] здійснює проєкції через ядро вершини у ретикулярну формацію стовбура і вестибулярне ядро Дейтерса. За даними *J. A. Andrezik* та співавторів *(1984)*, зв'язки з ретикулярною формацією стовбура можуть бути морфологічним субстратом впливу кори хробака на артеріальний тиск та ритм серця. У ретикулярну формацію стовбура спрямовані також деякі волокна зубчастого ядра. Не виклю-

чено, що нейрони ядра вершини і кіркоподібного ядра віддають проєкції на рівень шийного відділу спинного мозку[2534]. Ядро вершини пов'язано з нейронами перегородки та гіпокампа, через нього реалізуються зв'язки хробака з перегородкою, мигдалеподібним комплексом ядер, гіпокампом та гіпоталамусом, що забезпечує участь присерединної частини мозочка у функції емоційно-афективної сфери *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

функції і ролі

Рухова регуляція[2535]**.** Інформація, проходячи через кору мозочка, зазнає перетворень і спрямовується до ядер, проте вже у вигляді гальмівних проєкцій. У найпростішій інтерпретації подразнення аферентів мозочка спричиняє швидку відповідь по збуджувальних проєкціях ядер мозочка на стовбурові рухові структури, яка швидко обмежується гальмівними впливами, що надходять від кори мозочка. Можливо, первинний компонент відповіді *(ядерний, у соматотопічному відношенні слабкоспецифічний)* зумовлює ініціацію руху; зразу ж після цього виникає необхідність тонкої його корекції з огляду на поточну соматосенсорну, зорову, вестибулярну, слухову інформацію, що досягається гальмівними впливами кори мозочка[2536]. Крім того, здатність мозочка чинити гальмівні впливи на ядра стовбура, що відповідають за підтримання постурального *(позного)* тонусу м'язів, на нашу думку, є основним механізмом визначення траєкторії будь-якого руху, його динаміки. Першочергова значущість цього механізму випливає з факту існування постійного гравітаційного поля, а також тонусу м'язів у спокої, як основної умови перманентної готовності нервово-м'язового апарату до здійснення рухової активності.

Корелят помилки і ноцицепція. Одним із найпоширеніших індикаторів помилки виконання рухового акту, особливо у дитячому віці, є біль; на платформі цього виду фізіологічного відчуття формуються стійкі сліди пам'яті, досвід, удосконалюється рухова система. Важливо, що мозочок бере участь у ноцицептивній трансформації рухової та когнітивної сфер, формуванні хронічних больових синдромів *(E. A. Moulton та співавт., 2010)*. Збуджувальні проєкції нейронів заднього рогу, що отримують синапси від частини ноцицептивних С-волокон, невстановленим чином надходять на нейрони ядер моста. Останні надсилають мохоподібні волокна у кору мозочка. Інша частина ноцицептивних впливів С-волокон передається у складі спинномозково-оливних проєкцій у нижню оливу, звідки беруть початок ліаноподібні волокна. Шлях передачі ноцицептивних впливів волокон Аδ на нейрони нижньої оливи залишається нез'ясованим *(E. A. Moulton та співавт., 2010)*.

Захисна поведінка. Мозочок може відігравати важливу роль у реалізації загальном'язової реакції заціпеніння — елементу відповіді на значної сили негативний різкий стимул, тобто стереотипної реакції переляку[2537]. Стан заціпеніння включає, окрім різкої зупинки поточної рухової активності з повним збереженням протягом певного часу поточного положення у просторі, здійснення вибору в контексті бімодальної задачі *«відсічі-чи-втечі»*[2538] *(K. Roelofs, 2017)*. Стан заціпеніння продукується як результат усвідомлення рівня загрозливості стимулу, тобто під впливом VMPFC, ACC, шляхом активації вентролатеральної частини ЦСР[2539] *(K. Roelofs, 2017)*.

Регуляція вісцеральних функцій *(оглянуто X.-Y. Zhang та співавт., 2016)*. *Nc. fastigii* містить глутамат-, ГАМК- та гліцинергічні нейрони, **отримує** ГАМК-ергічні входи від клітин Пуркіньє хробака та півкуль мозочка, так само колатералі від глутаматергічних лазячих волокон нижньої оливи, мохоподібних волокон від *nc. reticularis tegmenti pontis*, ретикулярної формації довгастого мозку і медіального вестибулярного ядра, а також серотонінергічні проєкції ядер шва, норадренергічні проєкції від блакитного місця, прямі проєкції від гіпоталамуса[2540], найімовірніше і щонайменше орексин- та гістамінергічні. **Відсилає** проєкції на вестибулярні ядра, ретикулярні ядра моста і довгастого мозку[2541], на рухові ядра III, IV, VI та VII пари черепних нервів, у навколопід'язикові ядра[2542], ростральне проміжне ядро медіального поздовжнього пучка[2543], контрлатеральні проєкції у вентролатеральне ядро таламуса[2544], у Gi, *nc. reticularis paramedialis*, NTS, *nc. ambiguus*, через верхню ніжку мозочка — у латеральну ділянку гіпоталамуса, гіпоталамічні дорзомедіальне, вентромедіальне, паравентрикулярне ядра, медіальне сосочкове ядро, у гіпокамп і зубчасту звивину, у перегородковий комплекс, базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу і *nc. accumbens*, у таламус, чорну речовину і вентральну частину покришки середнього мозку *(ймовірно, у VTA)*. Функції ядра включають не лише регуляцію співдружніх рухів очей, мімічної мускулатури, голови, шиї, тулуба і проксимальних частин кінцівок у контексті різноманітної поведінкової активності *(X.-Y. Zhang та співавт., 2016)* та антигравітаційних позно-тонічних реакцій *(K. Takakusaki та співавт., 2016; X.-Y. Zhang та співавт., 2016)*, а й регуляцію споживання їжі[2545], дихання, дефекації, сечовипускання, функції серцево-судинної[2546] та імунної систем, афективної сфери[2547] *(X.-Y. Zhang та співавт., 2016)*.

Регуляція сну. Роль мозочка у регуляції циклу *«сон – неспання»* доводиться багатьма клінічними та експериментальними спостереженнями (***рис. 24, рис. 25***): різні форми спіноцеребелярної атаксії супрово-

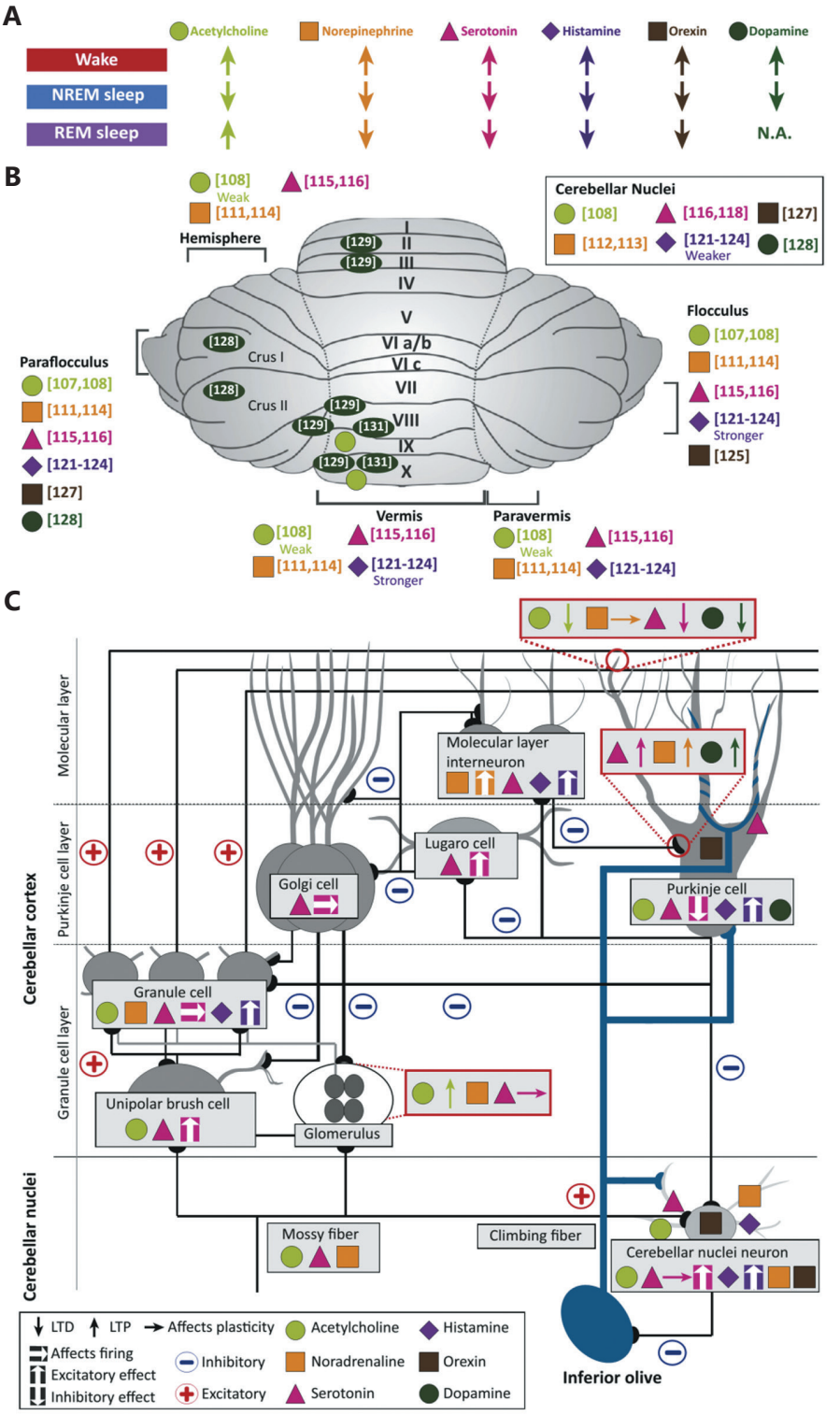


Рис. 24. Участь різних ділянок кори мозочка і елементів його нейронних мереж у механізмах циклу *«сон – неспання»* під впливом ключових нейромодулюючих систем. Згідно з C. B. Canto та співавторами *(2017)*, з посиланням на ряд першоджерел. Умовні позначення: LTD — long-term depression; LTP — long-term potentiation; NREM — nonrapid eye movement; REM — rapid eye movement.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0166223617300309&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix).*

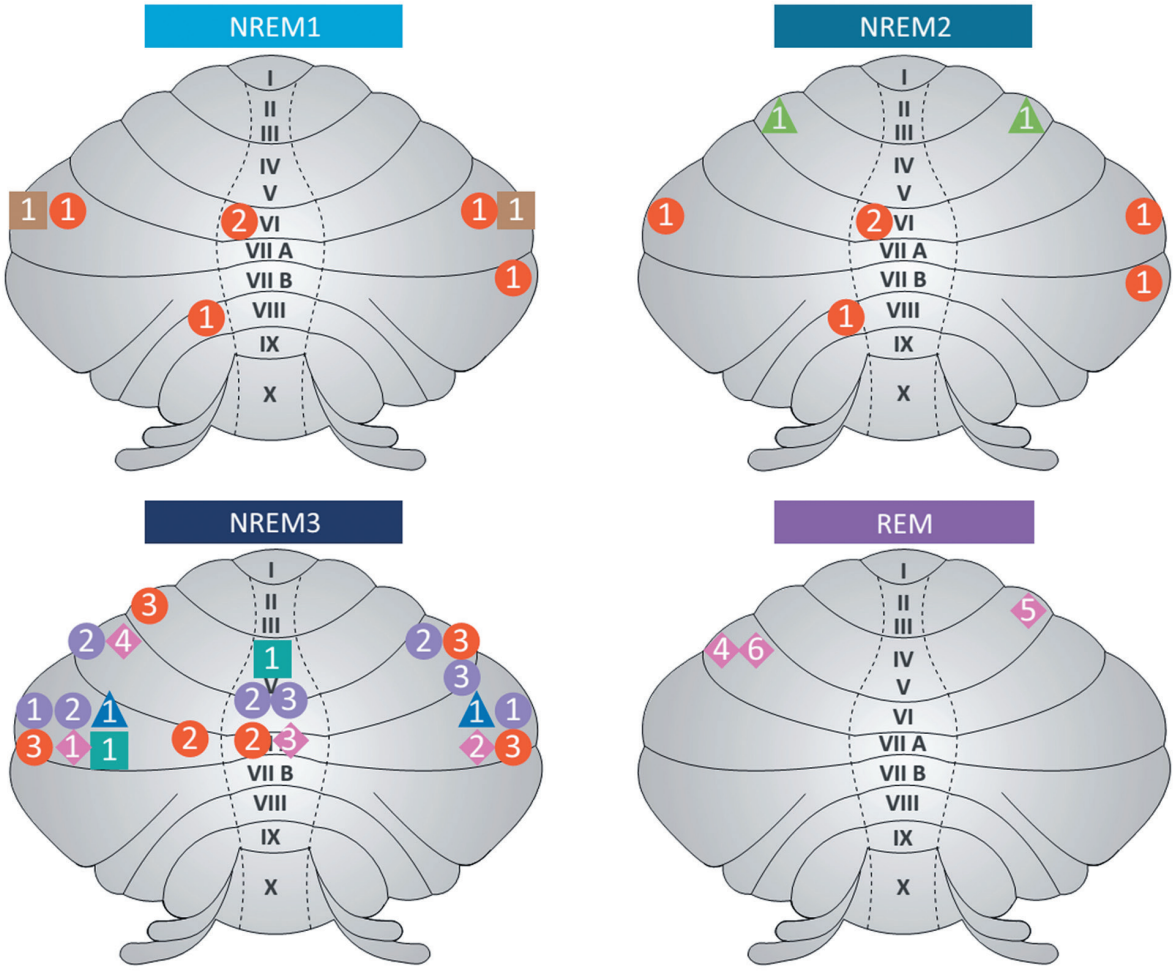


Рис. 25. Зміни активності різних ділянок кори мозочка на тлі REM- і NREM-сну, згідно з C. B. Canto та співавторами *(2017)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* EEG — electroencephalographic; fMRI — functional magnetic resonance imaging; Hem — hemisphere; L — left hemisphere; NREM — nonrapid eye movement; PET — positron emission tomography; R — right hemisphere; REM — rapid eye movement. Джерела наявних на рисунку посилань наведено у статті C. B. Canto та співавторів *(2017)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0166223617300309&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix)*.

джуються розладами сну[2548] *(M. Hashimoto та співавт., 2018*[2549]*)*, у тому числі порушенням регуляції функції зовнішнього дихання *(апное сну)*; експериментальна травма хробака чи півкуль мозочка *(Ibid.*[2550]*)*, а також видалення мозочка призводить до порушень циклу *(Ibid.*[2551]*)*. З іншого боку, у осіб з первинними розладами сну[2552] виявляють зниження об'єму мозочка *(C. B. Canto та співавт., 2017*[2553]*)*. Завдяки багатьом клінічним ЕЕГ-, фМРТ- та ПЕТ-дослідженням встановлено зменшення нейронної активності мозочка під час NREM-сну порівняно з неспанням, що пов'язано зі зменшенням збуджувального впливу мохоподібних волокон, причому під час стадії 2 NREM-сну мозочкова активність синфазна електроенцефалографічним К-комплексам та *«сонним веретенам»*, реєстрованим над корою великого мозку, під час стадії 3 NREM-сну активність мозочка корелює з повільними хвилями ЕЕГ[2554] *(оглянуто C. B. Canto та співавт., 2017)*. Клітинні та тканинні експериментальні електрофізіологічні дослідження не виявили суттєвої відмінності частоти генерування ПД клітинами Пуркіньє, нейронами *nc. interpositus* та *nc. fastigii* під час неспання і на тлі поверхневого NREM-сну. Під час стадії 3 NREM-сну у клітинах Пуркіньє відмічали зменшення частки коротких міжспайкових інтервалів і збільшення частки довгих, що свідчить про зменшення активності цієї нейронної популяції. Такий ефект може досягатися щонайменше впливом кори великого мозку через нижній оливарний комплекс та змінами активності моноамінергічних медіаторних впливів на мозочок *(Ibid.)*. У людини за допомогою ряду ПЕТ[2555]- та фМРТ-досліджень виявлено збільшення активності у різних ділянках півкуль та хробака під час REM-сну, ймовірно, завдяки збільшенню збуджувальних впливів, ретрансльованих системою мохоподібних волокон *(Ibid.)*. У кішки і макака під час REM-сну виявляли збільшення активності клітин Пуркіньє та нейронів ядер мозочка, що пов'язано в першу чергу з участю нейрональних ансамблів мозочка у формуванні характерних окорухових патернів *(Ibid.)*. Однак реалізація цієї функції не вичерпує увесь перелік реєстрованих змін активності нейрональних ансамблів на тлі REM-сну. Важливо, що протягом перших 2-х тиж після народження у щура на тлі REM-сну спостерігають кореляцію активності клітин Пуркіньє, нейронів мозочкових ядер із міоклонічними посмикуваннями скелетних м'язів, що вважають одним із механізмів/проявів дозрівання нейронних мереж, у тому числі мозочка *(Ibid.)*. Активність нейронів, що забезпечують зв'язок мозочка з іншими відділами ЦНС, на тлі сну змінюється; на початку сну нейрони ядер мозочка кішки демонструють нерегулярні спалахи, когерентні повільнохвильовій активності у вентролатеральному ядрі таламуса; на тлі загального знеболення у товщі нижньої оливи та ніжки II кори півкуль мозочка щура реєструють локальну електричну активність груп нейронів, когерентну повільним осциляціям, реєстрованим у соматосенсорній корі. Загальні зміни активності мереж мозочка щура[2556] під час сну теж синхронні змінам, реєстрованим у корі головного мозку *(Ibid.)*. У людини функціональна зв'язність між мозочком та іншими частинами головного мозку[2557] під час стадії 2 NREM-сну може як збільшуватися, так і зменшуватися, під час стадії 3 — в основному збільшується; під час REM-сну виявлено позитивну кореляцію активності між часточками IV і V праворуч і таламусом, негативну — між лівою часточкою VI та задньою частиною кори поясної звивини *(Ibid.)*. У стані загального знеболення і на тлі довгохвильової активності *(кори великого мозку)* найінтенсивнішим є інформаційний потік[2558] у напрямку від кори великого мозку до мозочка, зокрема, від соматосенсорної ділянки кори у ядра мозочка. Нарешті, враховуючи роль мозочка у реалізації рухового та інших видів навчання і пам'яті, деякі автори висувають гіпотезу, що протягом сну формуються нові колатералі мохоподібних і лазячих волокон, кортикальних аферентів ядер та кори мозочка, які відповідним чином трансформують топологію нейронної мережі мозочка з урахуванням набутих під час фази активного навчання первинних синаптичних змін *(Ibid.)*.

Протягом різноманітних фаз сну у нейронних мережах різних відділів мозочка виявлено зміни активності ряду ключових медіаторних систем — холін-, норадреналін-, серотонін-, гістамін- та орексинергічної *(Ibid.)*. Клітини Пуркіньє і нейрони зернистого шару мозочка експресують гени циркадного годинника, ключові у формуванні активності нейронів пейсмейкерного надперехресного ядра гіпоталамуса *(nc. suprachiasmaticus; M. H. Hastings та співавт., 2018) — Arntl, Nr1d1, Bmal1, Per1, Per2, Cry1 (C. B. Canto та співавт., 2017*[2559]*)*, причому піки їх експресії у мозочку відстають від піків у надперехресному ядрі на 5 год *(Ibid.*[2560]*)*. Виявлено приблизно однакове число транскриптів, експресія яких у мозочку максимальна протягом сну та неспання *(106 і 117, відповідно; C. Cirelli та співавт., 2004)*. Протеїни, що кодуються *«сон-асоційованими»* транскриптами, включають фактори синаптичної передачі, нейропластичності, сигнальної трансдукції, регулятори трансляції, формоутворювачі і формопідтримувачі[2561], деполяризація-залежні фактори транскрипції, фактори мембранного транспорту.

Вищі психічні функції. Останніми десятиліттями опубліковано численні дослідження, присвячені участі мозочка у реалізації психічних функцій, вищій нервовій діяльності, формуванні психічних захворювань. На думку *P. L. Strick* та співавторів *(2009)*, у цьому сегменті фізіології мозочка слід розрізняти наступні складові. ***Перша*** — участь мозочка у формуванні корелятів усвідомлення плину часу, розміру часового інтервалу, частоти і періоду будь-яких фазних процесів, порядку виконання завдань, формуванні часової програми будь-якого рухового акту. ***Друга*** — мозочок бере участь у формуванні на базі електрофізіологічних кореля-

тів уявлень про влаштування навколишнього простору[2562], корелятів властивостей сфери свідомості, її елементів, динаміки операцій за їх участю в контексті мислительного процесу. ***Третя*** — участь мозочка у поведінковому і руховому навчанні, формуванні досвіду на основі оцінки результативності рухового акту[2563]. Окремо слід виділити участь мозочка у здійсненні функції мовлення *(J. Lagarde та співавт., 2009),* внутрішнього мовлення *(C. L. Marvel, J. E. Desmond, 2010)*.

M. Ito *(2006)* вважає, що мозочкові складові психічних процесів не мають чіткого представництва у сфері свідомості і саме мозочок є місцем позасвідомого перебігу більшості мислительних актів. H. C. Leiner *(2010)* вважає, що мозочок сприяє провадженню більшості видів вищої нервової діяльності, створюючи необхідне *(очевидно, передусім просторово-часове)* забезпечення у вигляді звичного відчуття просторовості, часового виміру, автоматично налаштовуючи нейрональні мережі відповідних ділянок мозку[2564]. Іншими словами, мозочок причетний до *«ангажованості»* будь-якої мислительної діяльності існуючими просторово-часовими закономірностями світобуття.

За узагальненими даними *(M. Ito, 2008)*, активність кори мозочка корелює з такими проявами функції когнітивної сфери: передбачення помилки виконання завдання[2565], увага[2566], мовлення[2567], внутрішня калькуляція[2568], планування і процесуальна пам'ять[2569], виконання когнітивних тестів[2570], стратегічне планування[2571], роздуми про майбутнє[2572]. Ці дані доповнюються аналізом симптоматики розладів функції мозочка, приміром, таких[2573]: **1)** порушення просторової парадигми структурування сфери свідомості, дослідження навколишнього світу за допомогою зорового аналізатора, розлади просторової та часової асоціації сенсорної інформації різної модальності; **2)** порушення мови, передартикуляційного планування мовного акту, вживання синтаксичних конструкцій та граматичних морфем, формування дієслівних похідних від іменників, найменування предметів[2574], вербальної пам'яті[2575]; **3)** порушення уваги; **4)** розлади асоціативної пам'яті; **5)** порушення емоційної сфери[2576], соціальної поведінки[2577].

Сукупність розладів вищої нервової діяльності, що виникають при ушкодженні мозочка, J. D. Schmahmann і J. C. Sherman *(1998)* об'єднали під терміном *«мозочковий когнітивний афективний синдром»*[2578], який включає *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*: **афективні розлади** — летаргію, депресію, неспівчутливість, дизрегуляцію, тривожність, румінативності[2579], емоційні персеверації, ангедонію[2580], агресивність; **когнітивні розлади** — порушення виконавчих функцій, планування, процесуальної пам'яті, розлади соціального пізнання[2581], зорово-просторові порушення сфери свідомості[2582], мовні розлади[2583].

Психічні захворювання, у формуванні яких важливу роль відіграє патологія мозочка, включають розлади спектра аутизму[2584], шизофренію[2585], маніакально-депресивний психоз[2586], великий депресивний розлад[2587], синдром дефіциту уваги і гіперактивності[2588] й тривожні неврози[2589] — посттравматичний стресовий розлад[2590], обсесивно-компульсивний розлад[2591] і панічний розлад[2592] *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Транскраніальна магнітна стимуляція кори мозочка чинить позитивний вплив на перебіг щонайменше трьох груп психічних захворювань: шизофренії, аутизму і тривожних неврозів[2593] *(Ibid.)*. Наявність психічної патології найчастіше корелює зі змінами реактивності ACC та DLPFC[2594], котрі тісно пов'язані з мозочком *(P. L. Strick та співавт., 2009)*.

Регіоналізація мозочка стосовно участі у вищій нервовій діяльності виглядає наступним чином[2595]: **1)** передні відділи беруть участь у реалізації сенсомоторних функцій мозку, задні — когнітивних та афективних; **2)** присерединна частина[2596] беруть участь у функціонуванні емоційної сфери, реалізації соціальної адаптивної поведінки, бічна[2597] — у когнітивних процесах; **3)** розлади рухової сфери більш виражені при ураженні правої частини мозочка, ця ж частина тісніше задіяна у вирішенні вербалізованих проблем, пов'язаних з мовною функцією завдань; ліва частина більшою мірою задіяна у вирішенні невербалізованих завдань, часто шляхом просторово-часового моделювання, запам'ятовування візуальної інформації; ураження лівої частини супроводжується більш вираженим дефіцитом психоінтелектуальних функцій.

Регіоналізація мозочка щодо виконання мовної функції має інший вигляд *(оглянуто C. L. Marvel, J. E. Desmond, 2010)*. Реалізація рухової активності мовного апарату корелює з активністю кори передньої частки мозочка[2598]; із синтаксичним, фонетичним, фразеологічним та артикуляційним плануванням мовного акту пов'язана активність більше латеральних відділів мозочка[2599]; функції планування мови та артикулювання мають часткову правобічну латералізацію. Активність кори нижньої частини мозочка[2600] корелює з асоціацією елементів процесуальної вербальної пам'яті з інформацією зорової та слухової модальності. Дорзальні відділи зубчастого ядра беруть участь у процесі артикуляції, вентральні — у реалізації вищих когнітивних функцій з залученням вербальних еквівалентів. У здійсненні функції мовлення важливе місце займає також ядро Бехтєрєва та парвоцелюлярна частина червоного ядра *(T. P. Hicks, S. Onodera, 2012)*.

Спираючись на концепцію внутрішніх моделей, а також враховуючи відсутність прямих корелятів стимуляції кори мозочка у сфері свідомості, M. Ito *(2008)* розвиває гіпотезу про його ключову роль саме у реалізації неусвідомлених компонентів мислительного процесу[2601]. Від себе додамо, що свідомість формується

значною мірою образами зовнішнього світу, вбираючи й основні принципи його буття. Когнітивний процес, як і будь-який інший процес у сфері свідомості, тією чи іншою мірою відображає глибинні властивості, притаманні оточуючому світу, передусім такі, що описуються означеними категоріями. Відтворення цих категорій як у сфері рухової активності, так і у сфері вищої нервової діяльності, у когнітивному процесі, ймовірно, і є першочерговою і найважливішою функцією мозочка разом з іншими елементами системи відображення просторовості *(див. с. 392–394)*. Кількісні показники нейронального складу цієї частини мозку дозволяють здійснювати таке відтворення у найточнішому вигляді.

У контексті наведеної інформації щодо ролі мозочка у вищих психічних функціях і регуляції циклу *«сон – неспання»* важливо зазначити, що мозочок, особливо його кора, отримує густі норадренергічні проєкції нейронів блакитного місця *(L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*; найбільш виражена експресія рецепторів α_{1A}, α_{2A} і β_1; дефіцит норадренергічної іннервації супроводжується розладами рухової сфери[2602]. Серотонінергічні ядра шва теж віддають проєкції у мозочок[2603], беруть участь у регуляції рухової активності *(T. Kawashima, 2017)*. Ця інформація важлива у контексті наведених вище даних щодо можливості кардіогенного впливу на норадренергічні та серотонінергічні структури стовбура через NTS/C1-шлях *(див. вище)*, тобто щодо можливої участі мозочка у реалізації цих впливів. Також, цілком імовірно, порушення низхідної норадренергічної та серотонінергічної передачі при ХСМТ може супроводжуватися аберантними змінами впливу цих систем на мозочок. В усякому випадку, N. P. Visavadiya та J. E. Springer *(2016)* описують на тлі експериментальної ХСМТ втрату синапсів паралельних волокон на дистальних частинах дендритів клітин Пуркіньє й порівняне збільшення кількості синапсів на проксимальних частинах, ймовірно від лазячих волокон[2604].

(свідомість і) сон

Феномен людини немислимий без поняття *«внутрішнього світу»*, як одного з атрибутів свідомості. Віддавна цей *«внутрішній світ»* називають *«мікрокосмом»*, на противагу зовнішньому — *«макрокосму»*. Притомність — це стан, коли людина самоусвідомлюється, у тому числі *«бачить внутрішніми очима»* власний мікрокосм, співвідносить його, себе й макрокосм. У цьому контексті мікрокосм володіє ємністю, наповненістю і освітленістю. Або, іншими словами, — *«часо-просторовістю»*, об'єктним складом і *«засобом»* взаємодії особистості з ним. У цій частині розповіді ми наводимо дані про механізми специфічного стану психіки, тісно пов'язаного зі свідомістю — сну. З матеріалу, з яким Ви матимете змогу зараз ознайомитися, очевидно, що усі структури, залучені до механізмів свідомості і сну, входять до переліку тих, на які розповсюджуються висхідні кардіогенні і респіраторні впливи.

Феномен свідомості — традиційно один із найважчих для раціонального осмислення[2605]. Після тривалих філософських пошуків і звивистого шляху пізнання окреслилось вузьке коло його атрибутів — *«просторовість/темпоральність»*[2606], *«наповненість»*[2607] і *«оглядуваність»*[2608], а також обов'язкове відношення до споглядача[2609] — власне носія свідомості[2610]. У зовсім простій формі: свідомість характеризується трьома атрибутами — суб'єктністю, «*місткістю*», «*демонстрованістю*». Стосовно *«суб'єктності»* — нейрофізіологія щедра на інформацію про мозкові кореляти її найрізноманітніших проявів, однак німіє поблизу серцевини цієї реальності. Стосовно «*просторовості/темпоральності*» та її *«наповнення»* накопичено багато емпіричних даних[2611]; атрибут «*освітленості*», тобто «*оглядуваності*» плідно вивчають у контексті фізіології сну й змінених станів свідомості. Загалом, завдяки багаторічним дослідженням цих трьох атрибутів[2612] сформульовано низку гіпотез феномену свідомості *(A. De Sousa, 2013[2613])*, часто із залученням уявлень сучасної фізики[2614], однак навіть ті з них, котрі оперують нейрофізіологічними даними, ще далекі до притомних *(C. Koch та співавт., 2016)*.

У цьому розділі книги оглянуто структури, важливі для реалізації саме цих, досліджуваних нейрофізіологічним методом, атрибутів свідомості.

Напевне, найпарадоксальнішим враженням від матеріалу виявилось те, що більшість глобальних регуляторів *«рівня»* свідомості, тобто її *«освітленості»,* локалізовані не у корі великих півкуль, а в *«архаїчній»* частині мозку — стовбурі. Й друге неочікуване спостереження: система регуляції «*рівня*» свідомості тісно пов'язана не лише з екстероцептивними, а й з інтероцептивними впливами.

І ще. Умовимось щодо ключової лексеми розділу: стан, котрий в англомовній літературі позначають терміном *«wakefullness»,* у російськомовній — *«бодрствование»*, не має звучного україномовного аналога, у зв'язку з чим використовують незграбний термін *«неспання»*. За відсутності консенсусної альтернативи, послуговувались ним і ми. І все ж, для майбутньої лінгвістичної дискусії пропонуємо ряд вишуканіших варіантів, як-от: *«притомність»*, *«бадьо́ріння»*, *«чування»*, *«самовладність»* тощо.

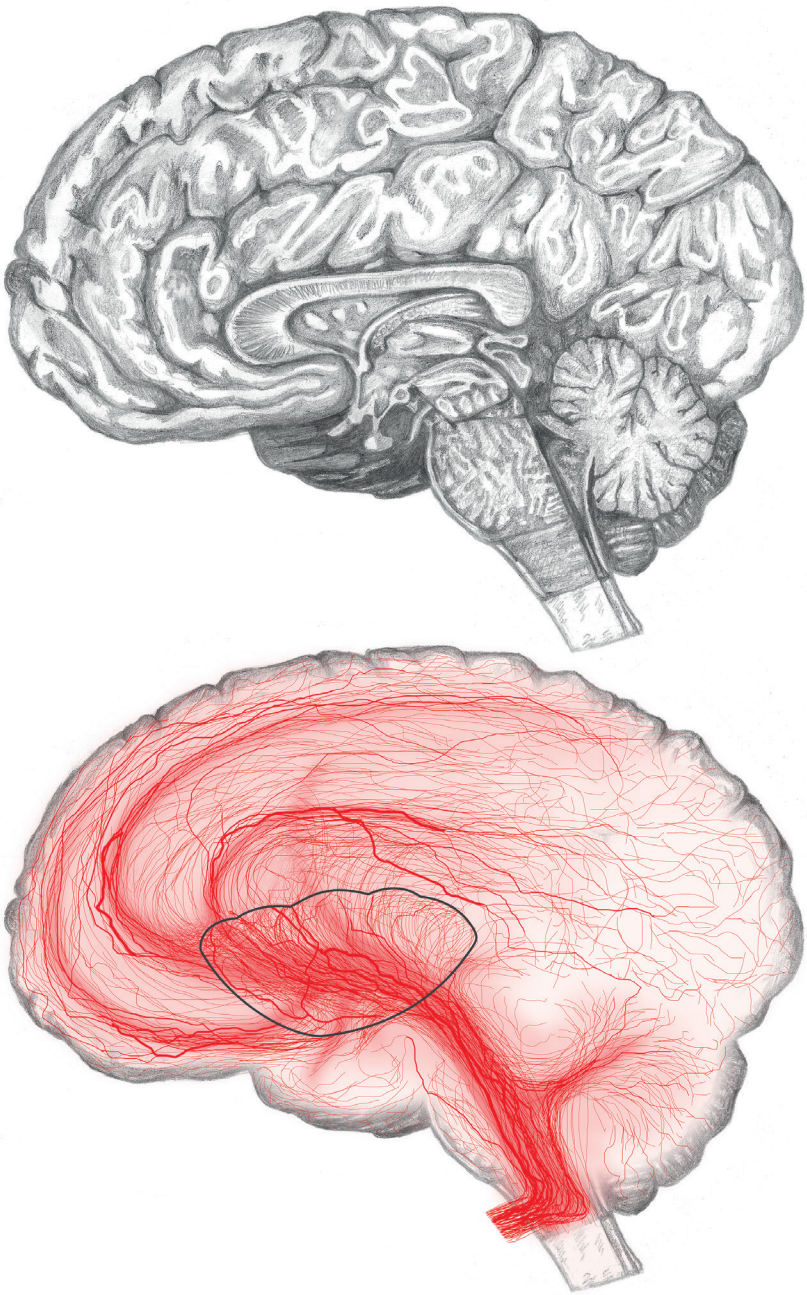


Рис. 26. Можливо саме так виглядали б нейронні шляхи *(червоне)* впливу серця, легеневого апарату і прилеглих структур, чутливих до їхньої активності, на різні частини мозку людини, якщо нанести усі описані вище проєкції ядер і груп, котрі забезпечують висхідне розповсюдження відповідних впливів ядра поодинокого шляху від блукаючого і язико-глоткового нерва, а також від відповідних аферентів спинного мозку. У передній частині мозку наведено три умовні *«потоки проєктування»*: поясний *(до поясної звивини і прилеглих ділянок кори)*, передній *(до медіальної і латеральної префронтальної кори, орбітофронтальної кори, кори полюса лобової частики)* і бічний *(до бічної префронтальної кори, рухової і соматосенсорної ділянок кори, до тім'яної, скроневої і потиличної кори)*. Для порівняння див. рис. 2 у праці M. S. George та співавторів *(2000)*. Петля сірого кольору на тлі схеми, представленої внизу — приблизний контур острівця за даними H. Gray *(1918, "Anatomy of the Human Body", p. 825, fig. 731.*

Рисунок зверху — медіальна поверхня інтактного головного мозку людини у виконанні Зії Мелікова. Прорисовка «*шляхів*» на зображенні внизу — В. Медведєв. Технічне редагування рисунку загалом — А. Медведєва.

Механізми сну є однією з найактивніше досліджуваних ділянок сучасної нейрофізіології, до якої залучена вся сучасна методологічна потуга: на даний час, в умовах експерименту, вивчення сну здійснюють в основному оптогенетичними методами *(S. M. Tyree, L. de Lecea, 2017; A. Adamantidis, A. Lüthi, 2018)* чи за допомогою методології DREADD[2615], з використанням потужної електрофізіологічної техніки прижиттєвого спостереження; стосовно специфіки генетичної експресії й синаптичної пластичності на тлі фаз сну[2616] наявні перші спроби системного аналізу[2617], досліджуються філетичні виміри явища *(його аналоги у тварин різних класифікаційних рангів; H. Bringmann, 2018),* онтогенез важливих нейронних популяцій *(Y. Hayashi та співавт., 2015)* і його зв'язок з нейрогенною активністю у зрілому мозку *(оглянуто K. G. Akers та співавт., 2017),* окремо вивчаються зв'язки сну й найрізноманітніших поведінкових програм, соціальних впливів, мотивації, стану афективної сфери тощо *(A. Eban-Rothschild та співавт., 2017),* а також впливи сну і його якості на маніфестацію патології психічної сфери, серцево-судинної системи *(R. Tamisier та співавт., 2018)* тощо.

сонна лексика

Періодизація сну на основі аналізу ЕЕГ чи не вперше запропонована A. L. Loomis та співавторами *(1937)*[2618]. У подальшому класифікація фаз сну неодноразово змінювалася й модифікувалася; на даний час традиційно виокремлюють *«сон зі швидким рухом очних яблук»* — REM-сон[2619] і *«сон без швидкого руху очних яблук»* — NREM-сон[2620], причому у часовій структурі останнього виділяють 3 стадії[2621]: **стадія 1**[2622], **стадія 2**[2623] і **стадія 3**[2624] ***(рис. 28)***. Часто вживаний термін *«довгохвильовий сон»*[2625] відповідає стадії 3 NREM-сну[2626]. Зазвичай на REM-сон припадає 20–25 % усієї тривалості сну; для цього виду сну характерна атонія скелетних м'язів із спонтанною фазичною активністю *(посмикуваннями)*, котра торкається також очних і мімічних м'язів, реакції зіниць збережені, регуляція вісцеральних і метаболічних функцій суттєво змінена, виявляють високочастотну ЕЕГ-активність зі спонтанними епізодами γ- та β-форм, характерних для неспання, а також наявність яскравих, парадоксальних сновидінь[2627]. Під час тривалого сну *(кілька годин поспіль)* спостерігають чергування REM- та NREM-сну; перехід від NREM- до REM-сну може супроводжуватися випадковим прокиданням *(S. B. Saper та співавт., 2010)*. Для засинання характерне поступове, протягом 4-х стадій NREM-сну сповільнення частоти й амплітуди ЕЕГ-активності до 0.5–4 Гц; у подальшому протягом кількох секунд NREM-сон заміщується REM-сном з низькоамплітудною високочастотною ЕЕГ-активністю[2628] *(Ibid.)*.

сон у інших і його доцільність

NREM-сон віднайдено у більшості відомих на даний час тварин, повноцінний REM-сон — лише у ссавців, примітивні форми — у плазунів і птахів; у дельфінів описано феномен одногемісферного сну; навіть *Drosophila melanogaster* та *Caenorhabditis elegans* мають аналог сну — *«стан відпочинку» («rest state»),* котрий регулюється схожими молекулярно-генетичними елементами *(оглянуто R. E. Brown та співавт., 2012, с. 1094)*.

Доцільність існування REM-сну, його фізіологічне значення до цього часу є предметом дискусій. Дані щодо явища *«віддачі»* у разі тривалої депривації стосовно REM-сну[2629], а також загрози життю у зв'язку з реалізацією процедури тривалої депривації у експериментальних тварин, підважуються більш сучасними результатами, отриманими за допомогою фармакологічного, нестресогенного протоколу пригнічення REM-сну, які демонструють відсутність описаних раніше катастрофічних наслідків *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

Однією з найцікавіших ознак REM-сну є атонія, особливо виразна стосовно осьових постуральних м'язів *(м'язів тулуба),* котра супроводжується посмикуваннями м'язів дистальних відділів кінцівок *(muscule twitches)* та орофаціальної ділянки, швидкими рухами очних яблук і глибоким зменшенням тонусу м'язів дихальних шляхів *(напр., m. genioglossus)*. При поведінковому розладі REM-сну[2630] під час цієї фази спостерігають підсвідомі високоамплітудні рухові та вокалізаційні патерни у вигляді биття у ліжку, ударів кінцівками, викрикувань та стогонів, які створюють значну небезпеку як пацієнту, так і оточуючим *(Ibid.)*. Іншими розладами, пов'язаними з порушенням регуляції м'язового тонусу на тлі REM-сну, є сонний параліч[2631], нарколепсія[2632] та її симптом — каталексія[2633] *(E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на J. Khoury, K. Doghramji, 2015)*. У цьому контексті цікаво пригадати, що у тварин описано *«тонічні»* види знерухомлення — завмирання у характерній для поточної активності позі *(заціпеніння)* або симуляція смерті *(танатоз*[2634]*)*. Певною мірою з цими станами перегукується один із психопатологічних симптомів кататонії — каталепсія[2635], для котрої характерна воскова гнучкість[2636] або, навпаки, ригідність пози[2637]. Каталепсію спостерігають при кататонічній формі шизофренії, паркінсонізмі, істерії[2638], епілепсії[2639], а також на тлі гіпнозу.

Загалом, на даний час наявне консенсусне переконання, що сон є необхідним засобом підтримки й, можливо, забезпечення вищих психічних функцій — пам'яті, пригадування, навчання, уваги, мови, прийняття рішень, творчості[2640].

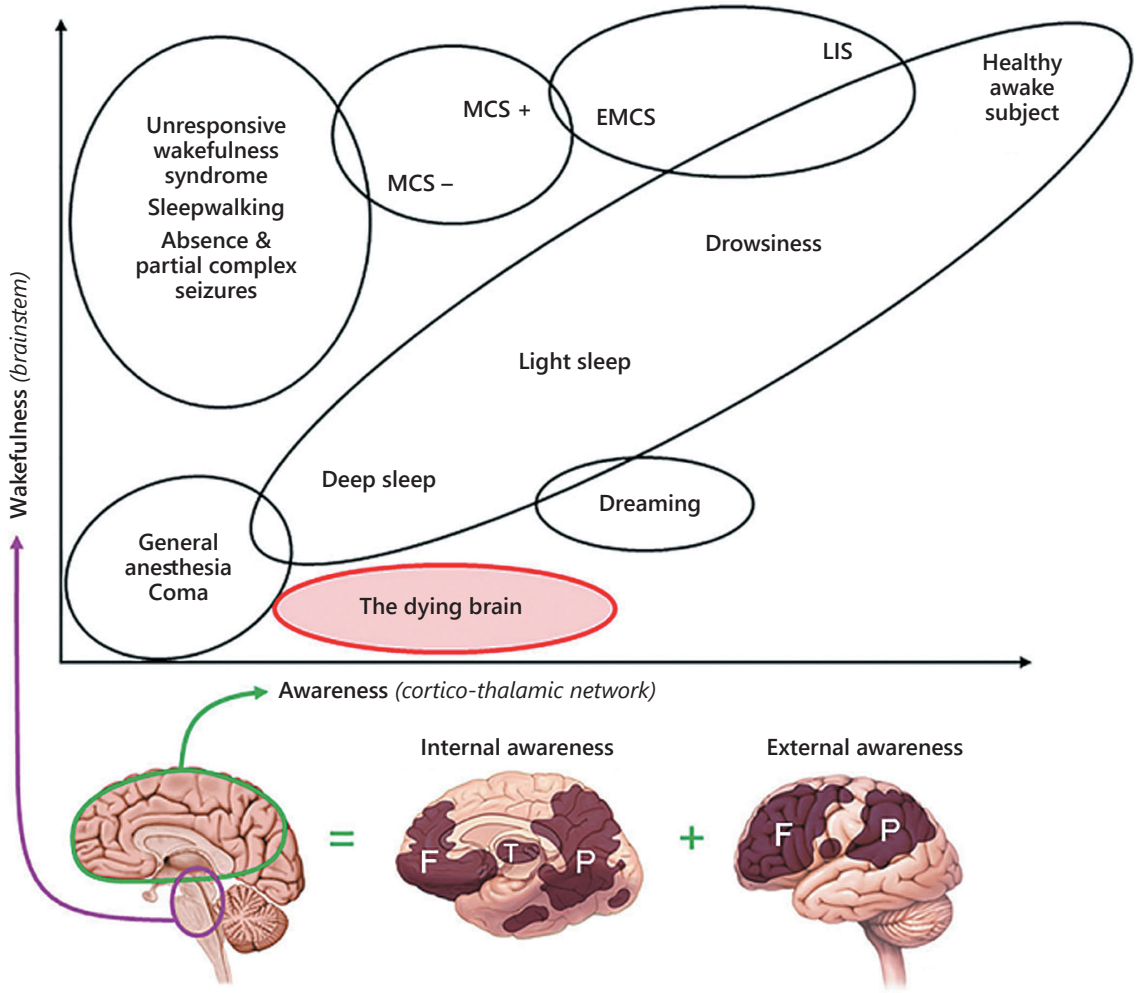


Рис. 27. Стани свідомості за J. L. Verheijde та співавторами *(2018)*. Умовні позначення: EMCS — emergence from MCS; F — frontal, LIS — locked-in-syndrome; MCS — minimally conscious state; T — thalamus; P — parietal.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC-BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s10943–018–0654–7)*.

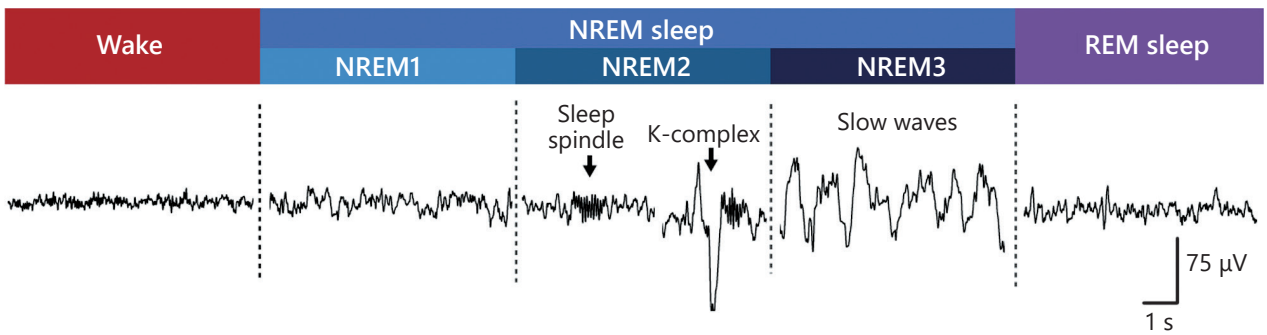


Рис. 28. Типова транскраніальна ЕЕГ-картина під час різних фаз сну і на тлі неспання за C. B. Canto та співавторами *(2017)*. Умовні позначення: NREM — nonrapid eye movement *(sleep)*; REM — rapid eye movement *(sleep)*, μV — мкВ, s — с.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0166223617300309&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix)*.

Після серії ранніх повідомлень[2641] J. E. Sherin та співавтори *(1996)* ідентифікували популяцію нейронів вентролатерального передзорового *(преоптичного)* ядра[2642], котрі іннервують гістамінергічні нейрони *nc. tuberomammollaris*, віддають проєкції у блакитне місце, ядра шва, ЦСР[2643], парабрахіальний комплекс і латеральний гіпоталамус, є активними під час сну, експресують ГАМК[2644] і галанін. Ймовірно, саме ця ділянка мозку стала першою у дослідженні *«мозкової мережі»* сну[2645].

На даний час в загальних рисах перелік нейронних груп, що беруть участь у регуляції циклу *«сон – неспання»*[2646], включає *(оглянуто R. E. Brown та співавт., 2012)*: вентральні ділянки ретикулярної формації довгастого мозку, ядра шва, вентролатеральну частину ЦСР, блакитне місце, *nc. subcoeruleus*, медіальну та латеральну частини парабрахіального комплексу, ППЯ[2647], ЛПЯ[2648] і клиноподібне ядро, глибоке середньомозкове ядро[2649], чорну речовину та VTA, верхній горбок *(colliculus superior)*, ядра і ділянки гіпоталамуса[2650], групи базального переднього мозку, таламуса, базальних ядер, ядро ложа кінцевої смуги, гіпокамп і ділянки кори великого мозку. У якості ділянок мозку, що відповідають за ініціацію та підтримання довгохвильового сну, розглядають[2651] парафаціальне ядро довгастого мозку[2652], центральну частину *nc. accumbens*[2653], латеральний гіпоталамус[2654] і преоптичну ділянку гіпоталамуса[2655].

Перелік мозкових центрів, що беруть участь у формуванні мережевого нейронного кореляту психічної активації *(див. с. 210–213)*, включає *(A. B. Satpute та співавт., 2019)*: *nc. reticularis gigantocellularis, nc. reticularis parvocellularis, subnucleus reticularis dorsalis*[2656], NTS, ядра шва, блакитне місце, підблакитну ділянку, вентролатеральна частина центральної сірої речовини, *nc. reticularis pontis oralis et caudalis,* парабрахіальний комплекс, ППЯ, ЛПЯ, клиноподібне ядро, середньомозкову ретикулярну формацію, VTA, латеральний гіпоталамус, *nc. tuberomammillaris,* ретикулярні та інтраламінарні ядра таламуса, базальний передній мозок. Дещо іншу картину демонструють дослідження активності різноманітних ділянок мозку та їх зв'язності під час різних видів психічної активації[2657] *(A. B. Satpute та співавт., 2019)*: серед ділянок, активність яких корелює з психічною активацією, окрім перелічених, наявні ділянки кори лобової частки, група ядер мигдалеподібного комплексу й гіпокамп. Функціонально-топологічний аналіз демонструє найвищий ступінь зв'язності у інфралімбічної та прелімбічної кори[2658], меншу зв'язність демонструють дорзальні групи шва, вторинна рухова кора, VTA, *subst. innominata*, ще меншу — ППЯ та інші центри головного мозку. NTS та кора острівця демонструють дуже низьку зв'язність.

Ряд медіаторних фенотипів беруть участь у регуляції циклу *«сон – неспання»* та підтриманні свідомості[2659].

Холінергічні нейрони ППЯ та ЛПЯ чинять вплив на релейні, інтраламінарні й ретикулярні ядра таламуса, латеральну частину гіпоталамуса, структури базального переднього мозку, префронтальну кору; деякі з них демонструють вищу активність під час неспання та REM-сну; холінергічні нейрони ЛПЯ збільшують збудження перед заміною довгохвильової ЕЕГ-активності кори іншою, а також на тлі загальної активації кори головного мозку.

Моноамінергічні нейрони — норадренергічні, серотонінергічні, дофамінергічні, гістамінергічні[2660] — проєктуються у латеральний гіпоталамус, базальний передній мозок, у префронтальну кору, а також в інтраламінарні та ретикулярні ядра таламуса; нейрони цих груп активніші під час неспання, зменшують активність під час NREM-сну й узагалі неактивні протягом REM-сну.

Глутаматергічні нейрони парабрахіального ядра та навколоблакитної ділянки відсилають проєкції у латеральний гіпоталамус, базальний передній мозок та кору великого мозку; ймовірно, проявляють виразнішу активність під час неспання та REM-сну. Глутаматергічні нейрони парабрахіального ядра та ППЯ відсилають проєкції у базальний передній мозок і відповідають за формування корелятів психічної активації та високочастотного ритму ЕЕГ; значна кількість глутаматергічних нейронів ППЯ найбільш активні на тлі прокидання та REM-сну. Популяція глутаматергічних нейронів надсосочкової ділянки поширюється латерально до субталамічного ядра, проєктується у кору великого мозку та базальний передній мозок, бере участь у підтриманні неспання й формуванні корелятів психічної активації. Ті з них, котрі проєктуються у зубчасту звивину гіпокампа, продукують також ГАМК, активні протягом REM-сну; ті, які проєктуються у кору, відповідають за прокидання та неспання *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*.

Орексинергічні нейрони, розташовані у латеральному гіпоталамусі, експресують також динорфін *(практично вся популяція)* та глутамат *(більшість орексинергічних нейронів),* надсилають аксони у кору головного мозку, у *nc. tuberomamillaris* і блакитне місце, а також, меншою мірою, у *ncc. intralaminares et anteroventralis thalami,* отримують аферентні від блакитного місця, дорзального ядра шва, парабрахіального комплексу, центрального ядра мигдалеподібного тіла, медіальної префронтальної кори *(MPFC)*, вентрального поля покриву[2661], активні в основному на тлі неспання, особливо під час активної дослідницької поведінки або під час цілеспрямованої поведінки, а також на тлі зниження рівня глюкози у крові *(див. далі)*.

Вважають, що орексинергічні нейрони підтримують неспання та пригнічують REM-сон; збудження цих нейронів супроводжується прокиданням, їх деструкція — розвитком нарколепсії.

ГАМК-ергічні нейрони[2662] базального переднього мозку активні на тлі прокидання та психічної активації; ГАМК-ергічні нейрони ППЯ — під час прокидання та REM-сну; глутамат/ГАМК-ергічні нейрони надсосочкового тіла, що проєктуються у зубчасту звивину, активні під час REM-сну; дві нещодавно описані ГАМК-ергічні популяції латерального гіпоталамуса *(вентрального та дорзального),* які проєктуються у вентролатеральну преоптичну ділянку та ретикулярне ядро таламуса, відповідно, тригерують прокидання; ГАМК-ергічні/галанін-позитивні нейрони преоптичної ділянки гіпоталамуса відповідають за продукцію NREM-сну; ГАМК-ергічні нейрони парафаціальної ділянки моносинаптично гальмують глутаматергічні парабрахіальні нейрони, які відповідають за прокидання та неспання; ГАМК-ергічні нейрони вентромедіальної частини довгастого мозку, на рівні каудальної частини нижньої оливи й нижче, відповідають за м'язову атонію під час REM-сну *(див. с. 142–145)*.

Загалом, на думку C. B. Saper та P. M. Fuller *(2017)*, основними тригерами психічної активації та REM-сну є групи ГАМК- та глутаматергічних нейронів різноманітних ділянок мозку; нейрони, що сприяють виникненню NREM-сну та пригнічують REM-сон і психічну активацію, є в основному ГАМК-ергічними. Обидві медіаторні групи нейронів взаємодіють з моноамінергічними, холінергічною й пептидергічними модулюючими групами, функція яких, полягає, ймовірно, у ретрансляції впливів поточного психічного процесу, поточних поведінкових програм і зовнішніх чинників на ядро системи *«сон – неспання»*.

Проблема фізіології циклу *«сон – неспання»*, окрім клітинного нейрофізіологічного, має *«хіміко-паракринний»* вимір, з тривалою історією формування ідей, віднайденням численних *«сполук сну»*, формуванням концепції гомеостатичного механізму сну тощо. Приміром, для ініціації та реалізації довгохвильового сну важливі такі фактори, як δ-сон-індукувальний пептид[2663], уридин, окислений глутатіон і мурамілпептид[2664] — при системному введенні ці речовини чинять снодійний ефект, впливаючи на нейрони головного мозку опосередковано *(оглянуто F. Jr. Obal, J. M. Krueger, 2003)*. Прямими стосовно нейронів головного мозку сомногенними факторами є аденозин, простагландин D_2, соматоліберин[2665], IL-1[2666] та TNF *(оглянуто L. Imeri, M. R. Opp, 2009)*. Описано також ряд інших системних модуляторів NREM-сну — олеамід, кортистатин, холецистокінін, інсулін і NO, а також IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-18, TNFα, TNFβ, INFα, INFβ, INFγ, MIP-1β[2667] *(Ibid.)*.

висхідна сітчаста речовина

Термін *«ретикулярна формація»* є реакцептованим, семантично адаптованим анахронізмом[2668], первинно введеним у науковий обіг O. Deiters[2669]. Нині для комплексу ретикулярної формації стовбура і тих структур, котрі відіграють важливу роль у формуванні психічної активації й неспання, вживають збірний термін *«висхідна ретикулярна активувальна система»*[2670]. Значну кількість елементів ретикулярної формації мозку ми детально розглянули раніше.

Одна з найбільш цитованих піонерських робіт щодо ролі ретикулярної формації стовбура у формуванні електрофізіологічних корелятів психічної активації *(arousal)* у ссавців належить G. Moruzzi та H. W. Magoun *(1949)*[2671]. Автори показали, що електрична стимуляція парамедіанної ретикулярної формації, особливо у ділянці середнього мозку, обумовлює характерну десинхронізацію ЕЕГ. У наступній роботі *(D. B. Lindsley та співавт., 1949)* автори встановили, що речовина стовбура на межі рострального полюса мосту та каудального полюса середнього мозку необхідна для підтримання стану неспання[2672].

У сучасній літературі єдина думка щодо семантичного наповнення терміна *«ARAS»*, зокрема, щодо переліку ядер, які входять до цієї структури, відсутня. Тим не менш, певна консенсусна картина[2673] включає різноманітні медіаторні групи, в основному стовбурової локалізації — глутаматергічні[2674], дофамінергічні[2675], норадренергічні, серотонінергічні, гістамінергічні[2676], холінергічні[2677] і ядра таламуса — ретикулярне, центромедіанне і внутрішньопластинкові *(ncc. intralaminares)*. Принагідно зазначимо, що між поняттями *«ретикулярна формація стовбура»* і ARAS є суттєва відмінність: за однією з версій *(B. L. Edlow та співавт., 2012*[2678]*)*, до ретикулярної формації не зараховують модулюючі висхідні системи мозку, наприклад, дофамін-, серотонін- і норадреналінергічну.

На даний час у складі ARAS виділяють дорзальний і вентральний шлях; дорзальний включає глутаматергічні нейронні групи середнього мозку, мосту і довгастого мозку, холінергічні нейронні групи ППЯ і ЛПЯ, котрі загалом іннервують серединні та внутрішньопластинкові ядра таламуса[2679], впливаючи таким чином на кору *(R. E. Brown та співавт., 2012)*. Вентральний шлях включає волокна медіального пучка переднього мозку[2680], котрі проходять через *(і, ймовірно, контактують з резидентними нейронами)* середнього мозку, заднього й бічного гіпоталамуса і базального переднього мозку, у напрямку до кори; містить глутаматергічні *(від парабрахіального комплексу),* норадренергічні, серотонінергічні і дофамінергічні *(від ЦСР)* проєкції відповідних нейронних груп; проєкції у гіпоталамус закінчуються на глутаматергічних, гістамінергічних

і орексинергічних нейронах заднього/бічного гіпоталамуса. Усі проєктивні потоки вентрального шляху конвергують на холінергічних, ГАМК-ергічних і глутаматергічних нейронах каудальних відділах базального переднього мозку, котрі, у свою чергу, проєктуються у нову кору і на ростральні нейронні групи переднього базального мозку й тим самим впливають на генерування θ-ритму *(Ibid.)*. Можливо, ушкодження структур саме вентрального шляху *(базального переднього мозку чи парабрахіального комплексу),* а не дорзального *(таламічних ядер),* є більш імовірною причиною розвитку коматозного стану *(Ibid.)*.

За допомогою МР-трактографічного дослідження[2681] на обмеженій кількості спостереженнь[2682] B. L. Edlow та співавтори *(2012)* виявили, що у межах ARAS людини, як і у тварин, стовбурові ядра *(джерела волокон ARAS)* проєктуються у таламічні ядра, насамперед у внутрішньопластинкові *(інтраламінарні),* пришлуночкові *(паравентрикулярні)* та сітчасті *(ретикулярні)*. Крім того, за словами авторів, моноамін-, холін- та глутаматергічні ядра верхньої частини стовбура проєктуються у гіпоталамус, структури базального переднього мозку — на стовбурові ядра ARAS, а ретикулярні, центральні латеральні та центромедіанні/парафасцикулярні ядра таламуса формують тісну внутрішню мережу, яка модулює вплив ARAS на таламокортикальні проєкції[2683]. На думку авторів, виявлені ними у людини зв'язки ППЯ та бічного колінчастого ядра можуть бути субстратом для реалізації візуальних елементів уяви під час REM-сну, а зв'язки ARAS з полями Фореля та *zona incerta* свідчать про участь субталамічної ділянки у формуванні корелятів психічної активації *(arousal)*[2684].

МРТ-дослідження з використанням дифузної спектральної томографії[2685] виявило, що у людини компонент ARAS, який розпочинається з ретикулярної формації мосту, піднімається через покрив середнього мозку позаду червоного ядра, закінчується у внутрішньопластинкових ядрах таламуса *(S. S. Yeo та співавт., 2013)*. Аналогічно, прицільне трактографічне дослідження ARAS людини *(S. H. Jang, H. G. Kwon, 2015)*[2686] описує її як структуру, що починається на рівні мосту, піднімається через покрив середнього мозку позаду червоного ядра і закінчується у внутрішньопластинкових ядрах таламуса. Згідно з цими даними, частина волокон ARAS починається на рівні середнього мосту *(на рівні візуалізації волокон проксимальної частини трійчастого нерва),* піднімається у товщі ЦСР антеролатерально до рівня передньої спайки і закінчується у речовині гіпоталамуса. Контрлатеральні та статеві відмінності у обох цитованих дослідженнях *(S. S. Yeo та співавт., 2013; S. H. Jang, H. G. Kwon, 2015)* не виявлені.

Роль ARAS у формуванні рівня свідомості доводиться сучасними клінічними спостереженнями. S. H. Jang та співавтори *(2015)* описують випадок[2687] збільшення об'єму правої частини ARAS у проміжку між мостом і таламусом на тлі зростання рівня свідомості після перенесеної черепно-мозкової травми. Для пацієнтів у тривалому коматозному стані описано ураження ARAS на кількох рівнях *(S. Bagnato та співавт., 2015),* коматозний стан пояснюють ушкодженням ARAS й гіпоталамічної *(nc. suprachiasmaticus)* та епіфізарної системи генерування фотоперіодичних циркадних ритмів *(D. G. Siposan, O. F. Aliu, 2014 a, b)*. Спонтанний підпавутинний крововилив у зв'язку з розривом інтракраніальної аневризми через низку патофізіологічних реакцій у басейні судинного русла стовбура спричиняє вторинне ураження ARAS, ступінь якого корелює з рівнем свідомості, визначеним за допомогою шкали коми Глазго *(S. H. Jang, H. S. Kim, 2015)*. Порушення структурності ARAS характерне для ішемічного церебрального інсульту *(S. H. Jang та співавт., 2014)*. Дотичними до цих даних є спостереження щодо низьких, субтенторіальних уражень ретикулярної формації[2688] з формуванням апнейстичного варіанта синдрому замкненої людини — зі збереженою здатністю до підтримання свідомості[2689], однак з відсутністю самовільного дихання й інших проявів індивідуального буття[2690] *(U. Walter та співавт., 2018)*.

Проаналізувавши 12 випадків ушкодження стовбура мозку, D. B. Fischer та співавтори *(2016)* дійшли висновку, що для формування коми першочергове значення має ушкодження ділянки ростральної дорзолатеральної частини покриву мосту, більше ліворуч[2691]. Найцікавіше те, що ця ділянка у здорових осіб виявилася функціонально пов'язаною з передньовентральною частиною острівця ліворуч і передколінною частиною ACC — фрагментів двох найвищих центрів інтероцепції й самоусвідомлення людини *(див. с. 217);* автори вважають обидві зазначені ділянки важливими кінцевими точками проєктування ARAS. Нарешті, згідно з однією із гіпотез *(D. J. Englot, H. Blumenfeld, 2009)*, вимкнення свідомості під час великого епілептичного нападу пов'язане з розповсюдженням аномального мережевого збудження на стовбурові структури, котрі забезпечують активацію кори, чим пригнічується їхня функція.

феномен психічної активації

Термінологія. Розглядуваний нами загальний атрибут чи характеристика свідомості — її *«освітленість»*, поряд із суттєвими змінами у межах циклу *«сон – неспання»,* може змінюватися у менших масштабах, у контексті явища так званої психічної активації, або психічного збудження *(англ. — arousal)*.

Найперше зазначимо, що вживаний у англомовній літературі термін *«arousal»* має широке семантичне поле, включає нейрофізіологічну, нейропсихічну та вегетативну реакцію організму на стимул, яка супроводжується збільшенням частоти кіркової ЕЕГ, чутливості сенсорних систем, готовності до рухової відповіді, м'язового тонусу тощо; у людини такого роду комплексна реакція включає також збільшення, сказати б, базової активності психічної сфери, уваги, пильності тощо[2692]. Переклад терміна «*arousal*» як *«збудження»*, на наш погляд, не відображає усі його глибинні нейропсихологічні і нейрофізіологічні конотації і водночас привносить аберантні алюзії. Елементи стану, відомого у літературі під терміном «*arousal*», легко знайти у ряді чіткіше означених психічних феноменів, таких як зацікавленість, увага, пильність[2693], неспання[2694], усвідомлення[2695] тощо. Така широта, на наш погляд, охоплюється терміном *«психічна активованість» (стан)* чи *«психічна активація» (реакція)*; обидва терміни відмінні від іншого, загальновідомого — *«психічна активність»*[2696]. З погляду деяких фахівців, *«психологічна активація»* у людини є продовженням *«фізіологічної активації»*[2697] — первинної реакції, котра не має психічного виміру; отже, у механізмах психічної активації можна виокремити щонайменше дві фази — *«фізіологічну»* і *«психологічну»*[2698].

Кореляти феномену психічної активації. Психічна активація має прояви як на тлі неспання, так і під час сну. На тлі притомного неспання вони включають церебральні, вегетативні та поведінкові кореляти, під час сну — щонайменше електроенцефалографічні[2699], електронейроміографічні[2700], кардіографічні[2701]. Згідно з визначенням Американської асоціації захворювань сну[2702], психічна активація[2703] під час сну верифікується як різка зміна ЕЕГ, з наявністю сегментів θ- та α-ритму і/або частоти осциляцій понад 16 Гц, без веретеноподібних комплексів, що триває ≥ 3 с з попереднім періодом безперервного сну тривалістю ≥ 10 с *(навед. за: A. Silvani та співавт., 2015*[2704]*)*. Зазначені зміни можуть виявляти без інших корелятів психічної активації; можлива також реєстрація ЕЕГ-корелятів так званої *«кіркової психічної мікроактивації»*[2705] чи *«підкіркової психічної мікроактивації»*[2706]. Рухова відповідь кінцівок на зовнішнє *(чи, теоретично, внутрішнє)* подразнення під час сну може не корелювати з ЕЕГ-ознаками кіркової активації, однак завжди корелює зі змінами ЧСС та артеріального тиску, природа котрих, імовірно, пов'язана не лише з необхідністю перфузійного супроводу рухових патернів[2707]; кіркова активація може потенціювати вегетативні кореляти спонтанних рухових патернів під час сну *(Ibid.)*; ймовірно, вегетативний компонент полегшує реалізацію рухових компонентів *(Ibid.)*; найранішим проявом психічної активації є автономний компонент; у випадку стимулу достатньої сили — кірковий.

D. W. Pfaff та співавтори *(2012)* розглядають психічну активацію як консервативну, убіквіторну інтегральну реакцію нервової системи хребетних на різноманітні стимули, яка забезпечує ініціацію поведінкової відповіді, а за умов реальної неперервної стимуляції — континуальність поведінкової активності[2708]. У такому розумінні автори окреслюють механізм як *«загальну психічну активацію»*[2709] — найістотнішу інтегральну потугу у межах нервової системи[2710]. Виявниками перебування тварини чи людини у такому стані є, на думку авторів, збільшена чутливість до стимулів будь-яких сенсорних модальностей, збільшена цілеспрямована рухова активність[2711] та емоційна реактивність[2712]. Для цього механізми загальної психічної активації повинні володіти контекстуальною гнучкістю, необхідним рівнем конвергентності щодо тригерів і дивергентності задля охоплення широкого спектра мозкових структур, а також високою надійністю[2713]. Наявність такої інтегральної системи у тварин підтверджує ряд отриманих даних: суттєва частка оглядуваного механізму в якості складового серед ряду поведінкових реакцій *(J. Garey та співавт., 2003; Z. M. Weil та співавт., 2010)*; існування стійких ліній тварин зі збільшеною чи зменшеною потужністю механізму загальної психічної активації *(Z. M. Weil та співавт., 2010)*; наявність елементів ймовірного нейронного субстрату такого інтегрального механізму у вигляді особливих ретикулярних нейронів ядра Gi, котрі володіють біфуркованими аксонами з довгими висхідним і низхідним стовбурами і здатні активуватися на комплексні та прості впливи різноманітних сенсорних модальностей, у тому числі слухові, вестибулярні, зорові, нюхові, тактильні, а також, ймовірно, вісцеральні, температурні, больові, статеві тощо. Ймовірна широта проєкцій цих нейронів, потенційна можливість формування ними єдиної мережі за допомогою щілинних контактів[2714], на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012)*, свідчить про їх стержневу роль у механізмі загальної психічної активації.

NTS і психічна активація. Відомий вплив NTS та барогенного входу на реалізацію психічної активації. За даними A. Silvani та співавторів *(2015),* першому опублікованому припущенню щодо участі барорецепторного входу *(від сонних клубочків та дуги аорти)* на психічну активацію понад 80 років. Ранні експериментальні дослідження та поодинокі клінічні спостереження[2715] виявили вплив слабкої пресорної стимуляції сонного клубочка на сповільнення ЕЕГ-активності до δ-ритму без змін системних циркуляторних параметрів, характерних для інтенсивнішої стимуляції. У подальшому дані щодо пригнічувального впливу низькоінтенсивного барорецепторного входу на кіркову активність було істотно розширено. Дуже м'яка *(A. Silvani та співавт., 2015)* стимуляція каротидних барорецепторів шляхом вакуумного відтягування стінки сонної артерії назовні спеціальним комірцевим пристроєм у клінічних умовах супроводжується зниженням больової чутливості[2716] та ахіллового рефлексу *(B. R. Dworkin та співавт., 1994*[2717]*)*, має антистресовий, *«барбітуратоподібний»*

ефект *(H. Rau, T. Elbert, 2001*[2718]*)*, що в цілому нагадує зміни рефлекторного стану скелетних м'язів та больової чутливості на тлі NREM-сну *(оглянуто A. Silvani та співавт., 2015)*. Істотніші зміни барорецепторного входу у центральні структури супроводжуються психічною активацією як у стані притомності, так і під час NREM-сну *(Ibid.)*. Залежність чутливості барорефлексу від фази сну чи її зміна на тлі позбавлення сну, ймовірно, відсутні; натомість під час прокидання параметри барорефлексу суттєво змінюються у відповідності до системних циркуляторних потреб *(Ibid.)*.

Дуга барорефлексу, як відомо, містить глутаматергічні нейрони, що синапсують з барозалежними нейронами NTS; нейрони NTS віддають проєкції на ГАМК-ергічні нейрони каудальної вентролатеральної частини довгастого мозку, які, у свою чергу, пригнічують глутаматергічні нейрони *(й, очевидно, C1-нейрони; див. с. 126–129)* RVLM — джерело збуджувальних входів на симпатичні преганглiонари бічних рогів спинного мозку *(Ibid.)*. Крім того, NTS відсилає збуджувальні проєкції у ефекторні парасимпатичні ядра блукаючого нерва *(nc. dorsalis n. vagi й зовнішня частина nc. ambiguus)* — джерело у тому числі й кардіогенних впливів. Завдяки цим двом шляхам досягається зменшення ЧСС та АТ *(Ibid.)*. Модуляція барорефлексу здійснюється парабрахіальним комплексом[2719], ППЯ, блакитним місцем, ЦСР, *nc. dorsomedialis* гіпоталамуса та нейронами навколосклепінної зони гіпоталамуса, ймовірно, *nc. perifornicalis (Ibid.)*. З матеріалу розділу ясно, що більшість із перелічених і ряд інших структур беруть безпосередню участь у реалізації вищих психічних функцій, у тому числі в регуляції й формуванні рівня свідомості й регуляції циклу *«сон – неспання»;* верифіковано проєкції нейронних груп NTS, C1 та A2 у різноманітні стовбурові, мозочкові й півкульні ділянки, що аргументує гіпотезу стосовно ролі барогенного входу не лише у механізмах психічної активації, а й в інших атрибутах психічної сфери.

У всякому випадку, A. Silvani та співавтори *(2015, fig. 2)* у якості нейронних груп, які беруть участь і у модуляції барорефлексу, і у механізмах психічної активації, розглядають нейрони латеральної гіпоталамічної ділянки, ППЯ, парабрахіальне ядро і блакитне місце. Там само, нейронними групами, які беруть участь лише у механізмах психічної активації, не модулюючи барорефлекс, згадано вентролатеральне преоптичне ядро і базальний передній мозок, а групами, які модулюють барорефлекс, але не беруть участь у механізмах психічної активації дорзомедіальне ядро гіпоталамуса і ЦСР. Нарешті, до «*дуги барорефлексу*» автори відносять нейронні групи RVLM, нейрони C1, подвійне ядро *(nc. ambiguus)* і NTS. Автори також припускають, що на тлі дуже слабкої активності барорецепторного входу NTS через *(пригнічувальний)* вплив на C1/RVLM-залежний шлях зменшує психічну активацію, тоді як на тлі стану свідомості і суттєвого барогенного входу NTS через інший, залежний від парабрахіального комплексу шлях сприяє психічній активації *(A. Silvani та співавт., 2015, fig. 3)*.

Окрім барогенного, інші вісцерогенні впливи, опосередковувані системою блукаючого нерва, можуть супроводжуватися психічною активацією. Виявлено, що зменшення парціального тиску кисню та збільшення парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові *(відповідно, гіпоксія та гіперкапнія)*, детектовані хемосенсорами сонних клубочків[2720], завдяки нейронам NTS обумовлюють стрес-індуковану психічну активацію у плода, у новонароджених і немовлят, а також прокидання *(R. A. Darnall, 2013; P. G. Guyenet, S. B. G. Abbott, 2013)*. Аналогічне значення мають різноманітні механізми NTS-опосередкованого впливу на психічну сферу подразнення рецепторного апарату слизової оболонки дихальних шляхів *(Ibid.)*. Як мережевий субстрат реалізації цих реакцій розглядають зв'язки NTS з нейронами вентролатеральної частини довгастого мозку *(наприклад, C1 — P. G. Guyenet, 2014, с. 1547; P. G. Guyenet, S. B. G. Abbott, 2013),* ретротрапецієподібного тіла, гіпоталамуса, мигдалеподібного комплексу та ЦСР, а також ядер шва — чи не найважливішого посередника впливів NTS на вищі мозкові центри, важливі для формування психічної активації *(Ibid.)*.

У зв'язку з цим важливо зазначити, що перетин зв'язків між NTS та ростральнішими структурами мозку спричиняє десинхронізацію ЕЕГ, низькочастотна електрична стимуляція ядра — синхронізацію з формуванням частоти ритму на рівні 10–12 Гц, неефективну на тлі надмірної ЕЕГ-активності; стимуляція аортальних барорецепторів у спіналізованої на рівні перехресту пірамід кішки супроводжується збільшенням активності нейронів NTS й ознаками сонливості; ін'єкція глутамату чи серотоніну у ядро анестезованого щура попри зниження системного артеріального тиску синхронізує ЕЕГ з формуванням частоти на рівні 4–6 Гц та збільшує перфузію мозку, що залежить від нейронів вентральної частини ретикулярної формації довгастого мозку, розташованої каудальніше RVLM[2721]; нарешті, активність нейронів NTS збільшується під час NREM-сну[2722]. Чутливість барорефлексу перебуває у негативній кореляції з деякими параметрами α-ритму *(S. Duschek та співавт., 2015)*.

Загалом, на даний час можна стверджувати, що NTS-C1/RVLM[2723]-залежний механізм спричиняє психічну активацію на тлі гіповолемії[2724], послаблює її на тлі дуже м'якої активації барорефлексу чи на тлі деяких видів *(загального — В.М.)* знечулення; NTS-PBN[2725]-залежний механізм спричиняє психічну активацію у випадку істотного подразнення барорецепторного апарату на тлі притомності *(A. Silvani та співавт., 2015)*.

М'яка стимуляція барогенного входу у структури ЦНС[2726] виявила зміни активності кори острівця, верхньої скроневої звивини, гіпокампа, мигдалеподібного комплексу, хвостатого ядра і лушпини на тлі обумовленої таким чином психічної активації *(B. Basile та співавт., 2012),* що супроводжується певними змінами когнітивних функцій *(детальніше — с. 215–216)*. За іншими даними *(E. Makovac та співавт., 2017),* м'яка стимуляція каротидних барорецепторів супроводжується активацією кори покришки острівця *(operculum s. pars opercularis)* і змінами емоційної оцінки соціально значущої візуальної інформації. Відомо також, що залежна від норадренергічних нейронів блакитного місця психічна активація[2727] у людини реалізується за участю задньої поясної кори, таламуса і базальних ядер *(A. H. Song та співавт., 2017),* збільшує точність *(вибірковість)* зорового сприйняття та зорову пам'ять *(M. Mather та співавт., 2016)*. За даними, оглянутими J. K. Shoemaker та співавторами *(2012)*, барорецепторна аферентація прямо корелює з активацією кори острівця і обернено — з активністю MPFC[2728]. Нарешті, годинна двобічна стимуляція NTS кішки[2729] згідно зі спеціальним протоколом, в умовах хронічного експерименту[2730] потенціює θ- та β-ритм на наступні 12 годин спостереження, збільшує загальну тривалість неспання та REM-сну *(D. Martínez-Vargas та співавт., 2017)*.

Психічна активація і патологія. Можливо, порушення механізму барогенного впливу на психічний процес є елементом патогенезу ряду захворювань; в усякому випадку, розлади регуляції серцевого ритму та, ймовірно, барорефлексу описують при дементивних станах, зокрема при легких дементивних розлах і при хворобі Альцгеймера, при деменції, асоційованій з тільцями Леві, та при хворобі Паркінсона *(оглянуто M. Saint Martin та співавт., 2013, 2015)*. Цікаво, що при хворобі Альцгеймера хронічний нейротропний запальний процес торкається у тому числі й NTS *(M. A. Daulatzai, 2012)*[2731], що, на думку автора, завдяки широким зв'язкам ядра[2732], істотно полегшує розвиток дементивної симптоматики[2733].

Дисфункцію барорефлексу виявлено у контексті наслідків хірургічних втручань на сонних артеріях, при розшаруванні стінки каротидної артерії[2734], після опромінення ділянки шиї у зв'язку з лікуванням онкологічної патології, при синдромі Гієна – Барре і аутосомно-рецесивному синдромі Грола – Гіршовітца[2735], на тлі параганглiом каротидного синуса, при сирингобульбії, гострих порушеннях кровообігу у ділянці NTS, при синдромі Лея[2736], множинній системній атрофії, а також при синдромі обструктивного апное сну, синдромі неспокійних ніг, ідіопатичній інсомнії[2737], нарколепсії, есенціальній артеріальній гіпертензії, посттравматичному стресовому розладі, ідіопатичному поведінковому розладі сну зі швидким рухом очних яблук[2738] *(оглянуто A. Silvani та співавт., 2015)*. Дослідження психічної активації й інших аспектів функції психічної сфери при цих видах патології, з огляду на все вищевикладене, слід вважати аргументованим.

нейропсихологія барорефлексу

На даний час накопичено певну суму даних стосовно впливу активності барорецепторів судин шиї[2739] на психічний процес. Коротко ми вже наводили їх раніше, в розділі II, у частині, присвяченій механізмам барогенної психічної активації.

Наприклад, м'яка черезшкірна стимуляція барорецепторного апарату сонної артерії[2740] й ініціація пов'язаної з цим психічної активації у людини супроводжується візуалізованими фМРТ змінами активності ряду ділянок великого мозку *(B. Basile та співавт., 2012),* серед яких — кора острівця та мигдалеподібний комплекс, гіпокамп, хвостате ядро, лушпина і кора верхньої скроневої звивини *(Ibid.)*. Така активація барогенного впливу на мозок не впливає на якість виконання візуально-просторового тесту[2741] та контрольного тесту[2742], однак подовжує її тривалість[2743] *(Ibid.)*. На тлі барогенної стимуляції виявляли збільшення активності задньої частини тім'яної кори праворуч *(поле BA 7),* потиличної кори *(поле BA 17, BA 18)* і веретеноподібної звивини *(поле BA 37)* двобічно — ділянок, котрі мають суттєве значення для здійснення тесту. Інші ділянки, котрі активувалися на тлі виконання тесту і барогенної стимуляції — парагіпокампальна звивина, ЦСР, ростральні відділи основної частини мосту й вентральна частина середнього мозку *(Ibid.)*; їхня активність, за даними літератури, не характерна для виконання тесту; на думку авторів, вони забезпечують нівелювання пов'язаних з барогенною стимуляцією перешкод для ефективного виконання тесту *(Ibid.)*.

За допомогою аналогічної метології E. Makovac та співавтори *(2017)* виявили, що лівобічна та правобічна стимуляція барогенного входу у мозок супроводжується збільшенням активності у ділянці середньої та задньої частин покришки острівця[2744], асиметричну активацію острівця[2745] спостерігали при правобічній стимуляції. При споглядданні переляканого обличчя[2746] правобічна, але не лівобічна стимуляція послаблювала усвідомлену інтенсивність страху[2747], меншою мірою посилювала емоційний ефект від споглядання нейтральних облич[2748]. Правобічна стимуляція супроводжувалась послабленням інтенсивності двобічного фМРТ-сигналу від ділянки мигдалеподібного комплексу на тлі демонстрації переляканих облич, збільшувала — на тлі демонстрації емоційно нейтральних облич. Індивідуальний ступінь впливу правобічної стимуляції на іденти-

фіковану за допомогою фМРТ відповідь мигдалеподібного комплексу корелювала зі значеннями базової варіабельності серцевого ритму[2749].

Відомо також, що залежна від норадренергічних нейронів блакитного місця психічна активація[2750] у людини реалізується за участю задньої поясної кори[2751], таламуса й базальних ядер *(A. H. Song та співавт., 2017)* і впливає на різноманітні психічні функції, приміром, на точність зорового сприйняття і на зорову пам'ять *(M. Mather та співавт., 2016)*. Інші дослідження *(T. Yasumasu та співавт., 2006; S. Duschek та співавт., 2009)* демонструють негативну кореляцію чутливості барорефлексу і якості виконання деяких когнітивних тестів, зокрема в сегменті уваги[2752].

Ступінь та вид кореляції рівня чутливості барорефлексу і особливостей функції ЦНС варіює, залежить від величини артеріального тиску, статі, стану психічного здоров'я залучених осіб *(S. Duschek та співавт., 2013, 2015)*; загалом, вплив когнітивного процесу на параметри барорефлексу й барогенний вплив на центральні кореляти когнітивного процесу[2753] — синхронні, що ускладнює розуміння зв'язків між ними *(S. Duschek та співавт., 2015)*. Загалом, наведені приклади свідчать про вплив парасимпатичного входу на психічну сферу[2754], однак їх оцінка потребує ретельних різносторонніх досліджень[2755].

Цікаво, що розлади регуляції серцевого ритму та, ймовірно, барорефлексу відмічають при різноманітних дементивних станах *(оглянуто M. Saint Martin та співавт., 2015; див. с. 213);* M. A. Daulatzai *(2012)* пов'язує роль можливої дисфункції NTS у патогенезі хвороби Альцгеймера з широтою висхідних зв'язків цього стовбурового ядра. У осіб старечого віку без ознак деменції виявлено кореляцію між зниженням чутливості барорефлексу та слабким, однак статистично значущим зниженням функції пам'яті, на тлі збереження функції уваги і виконавчого контролю *(M. Saint Martin та співавт., 2015)*. На думку авторів, ці дані можуть відображати як вторинну, так і первинну роль барорефлексу у виявлених змінах одного з елементів вищих психічних функцій; з'ясування реалістичності другого сценарію потребує додаткових клінічних, клініко-епідеміологічних і нейрофізіологічних досліджень *(Ibid.)*.

Напевне, цим нейропсихологічні дослідження барогенного впливу на мозок на даний час вичерпуються.

потенціали, викликані серцебиттям

Тепер перейдемо до іншого пласту емпіричних даних, котрі розкривають вплив серця на вищі психічні функції. Одним з найінтенсивніше досліджуваних нейрофізіологічних корелятів функції інтероцепції[2756] на рівні кори головного мозку є інтегральні електромагнітні зміни[2757], викликані серцебиттям[2758], — загальні ЕЕГ- чи магнітоенцефалографічні зміни *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*, міцно пов'язані у часі зі скороченнями серця[2759] й функціонально асоційовані з усвідомленням людиною власного серцебиття[2760], зі сприйняттям болю, з емпатією, самореференцією і самосвідомістю. Ці дані настільки близькі до давніх ідей значущості серця у психічній функції, що спонукають їхніх оглядачів до спеціальних *«ритуальних»* пересторог, задля збереження комплементарності сучасному раціоналістичному контексту *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b[2761])*.

Протягом тривалого часу дані щодо викликаних серцебиттям потенціалів мозку не збуджували значного співчуття, що обумовлювалося їх методологічною неоднозначністю[2762]. На даний час амплітуду таких потенціалів реєструють лобово-центрально розташованими електродами у часовому вікні, тривалістю ~500 мс після піку електрокардіографічної R-хвилі, що робить їх асоційованими з моментом викиду крові серцем *(R. Schandry, P. Montoya, 1996)*, причому тривалість центральної обробки інформації від барорецепторів складає 400–800 мс після настання піку R-хвилі[2763]. Ряд інших спостережень[2764] свідчать, що зазначені мозкові потенціали асоційовані з барорецепторним входом не жорстко; ймовірним джерелом таких входів вважають рецептори серцевої стінки, можливо, інші види рецепторів дуги аорти чи сонних клубочків[2765] *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*.

механізми генерування

Механізми формування мозкових потенціалів, викликаних серцебиттям, залишаються незрозумілими *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*. У загальних рисах архітектура опосередкованого нервовими структурами проєктування серця на кору включає баро- і хемоцептивні входи від дуги аорти і сонних артерій, апарат іннервації серцевої стінки, соматосенсорний апарат шкіри поблизу серця[2766] і васкулатуру головного мозку. Вважають[2767], що барогенні впливи на мозок опосередковуються аферентами блукаючого нерва і нейронами NTS, котрі, у свою чергу, проєктуються на катехоламінергічні й інші групи стовбура мозку, у парабрахіальний ядерний комплекс, ядра шва, ЦСР, гіпоталамус, вентромедіальні задні ядра таламуса[2768], відтак — в АСС[2769] та острівець, а через блакитне місце і ЦСР — у мигдалеподібний комплекс і АСС. Інший

можливий шлях інтероцептивного впливу[2770] — псевдоуніполяри спинномозкових вузлів, проєкційні нейрони сірої речовини спинного мозку, котрі проєктуються у парабрахіальний ядерний комплекс, ЦСР, таламус і за посередництва останнього — в ACC і острівець *(H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013)*. І все ж роль, приміром, каротидних аферентів або механо- й термоцептивного впливу на нейронні мережі мозку у генеруванні кіркових корелятів фазної активності серця залишається не доведеною.

Серцеві аференти сприймають хімічні[2771] і механічні подразники; хімічні подразнення обумовлюють тонічну і відносно низькочастотну[2772] активність сприймаючих нейронів; механоцептивні нейрони володіють вираженою фазною активністю, спряженою з серцевим циклом; обидва шляхи кардіогенної доцентрової передачі конвергують з барорецепторним входом на NTS *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*. Завдяки існуванню швидких доцентрових провідників[2773] кіркові, викликані серцебиттям, потенціали реєструють одразу ж після електрокардіографічної R-хвилі з затримкою менш ніж 100 мс *(Ibid.*[2774]*)*.

Вище ми прохопилися, що частина кардіогенних впливів на мозок реалізуються опосередковано — через шляхи загальної чутливості, тобто через екстероцептивні й пропріоцептивні аференти від грудної клітки *(Ibid.*[2775]*)*; потенціали, викликані серцебиттям, вдається реєструвати прямо над поверхнею соматосенсорної кори *(Ibid.*[2776]*)*, а порушення відчуття власного серцебиття виникає не лише на тлі транскраніальної магнітної стимуляції ділянки острівця, а й соматосенсорної кори *(Ibid.*[2777]*)*. Не слід забувати і про плевральні аференти, збудження котрих під час скорочень серця не менш імовірне, ніж збудження пропріоцепторів чи шкірних рецепторів лівої передгруднинної, грудної, бічної грудної і підгрудної ділянок.

Два загальні мережеві механізми — **1)** збільшення кількості активних нейронів і ступеня їх збудження; **2)** синхронізація активності окремих нейронів[2778] — можуть мати значення у генеруванні потенціалів, викликаних серцебиттям, однак отримані нещодавно дані *(Ibid.*[2779]*)* свідчать на користь превалювання другого механізму. H. D. Park і O. Blanke *(2019 b)* вважають, що це зменшує вагу *«судинно-пульсового»* механізму генерування потенціалів, викликаних серцебиттям, оскільки він забезпечував би скоріше зміну амплітуди вже існуючої осциляційної активності мережі, аніж її частоту, тобто моду фазної синхронізації *(Ibid.*[2780]*)*.

У якості альтернативного розглядають виникнення потенціалів, викликаних серцебиттям, як результат нейроваскулярного єднання *(див. с. 313–316):* фазне, залежне від серцевого викиду збільшення перфузії і наповнення речовини мозку глюкозою й киснем може обумовлювати й збільшення активності нейронних мереж, зокрема тих, де такі пульсові зміни найвиразніші *(Ibid.)*. Не вдаючись в аналіз цього припущення, висловленого за наявності певних опосередкованих даних *(Ibid.*[2781]*)*, зазначимо, що автори[2782] обходять увагою інший, не менш значущий на наш погляд механізм: механо- і термоцептивної, синфазної серцевому циклу зміни активності мереж мозку[2783].

методологічні обмеження

Найбільша і очевидна складність дослідження потенціалів, викликаних серцебиттям, — верифікація їх каузального зв'язку із серцевим циклом і відсіювання факторів, котрі б симулювали такий зв'язок[2784], наприклад, розповсюджуваних польових еквівалентів електричної активності серця: їх реєструють у всіх ділянках тіла, у тому числі над поверхнею голови *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 b*[2785]*)*. При внутрішньочерепній поверхневій реєстрації електричної активності мозку обумовлені електричною активністю серця феномени, найімовірніше, втрачають значущість *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a, b)*. Чим це пояснити — невідомо.

Більшість повідомлень стосовно потенціалів, викликаних серцебиттям, отримано завдяки черезшкірним технікам[2786] реєстрації над лобовою[2787], так званою центральною[2788] і тім'яною ділянками склепіння черепа *(M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a; A. Sel та співавт., 2016)*. Внутрішньочерепні засоби реєстрації поверхневих мозкових потенціалів з вищою роздільною здатністю[2789] виявляють викликану серцебиттям активність у ділянці острівця, кори покришки[2790], нижньої лобової звивини й мигдалеподібного комплексу. Важливо, що на даний час фМРТ вважається нерелевантним для дослідження феномену засобом, оскільки володіє низькою часовою роздільною здатністю[2791] *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*.

на тлі різних видів психічної активності

Реєстрація потенціалів, викликаних серцебиттям, на тлі виконання пізнавальних завдань[2792] виявляє суттєво відмінні їхні характеристики у ділянці острівця, покришки[2793] і нижньої тім'яної часточки на тлі різної ментальної активності[2794]. H. D. Park і O. Blanke *(2019 b)*, спираючись на ряд даних[2795] і зважаючи на залучення основних ділянок реєстрації потенціалів, викликаних серцебиттям, до мережі оперантного спокою[2796], формулюють витаючу в повітрі ідею[2797], що спонтанна активність цієї мережі у стані неспання на тлі оперантного спокою може бути результатом континуального вісцерогенного впливу на мозок — серцевого[2798], дихально-

го[2799] і шлункового[2800]. Це свідчення цінне з огляду на роль мережі оперантного спокою і острівця у ймовірнісному генеруванні нового *(див. с. 444–448)*. І, звичайно, очікуваним є припущення щодо суттєвого впливу мережевих корелятів серцебиття на психічний процес[2801].

На даний час *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 a, b)* найінтенсивніше вивчається зв'язок потенціалів, викликаних серцебиттям, з механізмами усвідомленого відчуття власного серцебиття суб'єктом[2802], їхній вплив на перцептивне самовідчуття і самоусвідомлення[2803], на усвідомлене фокусування інтероцептивної уваги[2804], на усвідомлене ж сприйняття навколопорогових[2805] чи комплексних[2806] зорових подразників[2807], а також на сприйняття болю[2808], на екстероцепцію[2809], на емоційні переживання[2810], на маніфестацію емпатії[2811] й сприйняття переляку іншого[2812]. Виявляється, якість екстероцептивного сприйняття і пов'язаного з цим запам'ятовування інформації залежить від фази серцевого циклу: діастола — сприятливіший період для реалізації цих функцій; іншими словами, інтероцептивний вплив може конкурувати з екстероцептивним, обмежуючи якість сприйняття *(T. Waselius та співавт., 2018)*. Отже, не дивно, що просторово-часові особливості потенціалів, викликаних серцебиттям, корелюють зі здійсненням морального судження *(S. Cui, T. Nakano, 2024)*.

У зв'язку з наявністю численних даних такого роду запропоновано гіпотезу щодо засадничої ролі інтероцепції у самоусвідомленні суб'єкта, у виникненні та формуванні якості його самопочуттів і у функції сфери емоційних почуттів взагалі[2813]. У цьому контексті цілком очікувано, що потенціали, викликані серцебиттям[2814], змінюються на тлі психічних розладів з компонентом афективної дисфункції[2815] чи дисфункції самоусвідомлення[2816] *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*.

І все ж, дослідження нейропсихологічних реляцій серцебиття, істотно відстають від вивчення схожої ролі дихального ритму. Зокрема *(див. дані, наведені у виносці 2799)*, від моменту першого видання книги з'явились результати якісних досліджень щодо участі дихального ритму у виникненні хоча б деяких видів γ-коливної активності за участю грушоподібної кори *(J. Gonzalez та співавт., 2023)*, у формуванні γ-коливної синхронізації медіальної префронтальної кори, медіального таламуса *(найімовірніше, nc. reuniens)* і гіпокампа кішки *(D. Basha та співавт., 2023)*, у синхронізації низькочастотного ритму електричної активності гіпокампа і префронтальної кори щура за нерозкритої ролі нюхової цибулини *(R. Mofleh, B. Kocsis, 2021)*, у модулюванні електричної активності у межах медіальної префронтальної кори, гіпокампа, базолатеральної частини мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens*, зорової кори і таламічних ядер миші на тлі сну[2817], зокрема, у формуванні так званих *«бриж гострих хвиль»*[2818] *(N. Karalis, A. Sirota, 2022)*. Тому не дивно, що хоча б у миші особливості дихального ритму і, мабуть, нормальний ритм як такий впливають на динаміку нейронних ансамблів гіпокампа і, найголовніше — на енграмування інформації, тобто, на запам'ятовування *(N. H. Nakamura та співавт., 2023; див. виноску 2799)*. Експериментальні дані, отримані на щурах, вказують також на можливий вплив дихального ритму на коливну активність у префронтальній корі і тому на емоційну обробку *(A. L. A. Dias та співавт., 2025)*. А наявність синхронізації дихального ритму і коливної активності *(на тлі сну і неспання)* розглядають як корелят функції дихальної інтероцепції і як важливий фактор впливу на емоційну та когнітивну сферу *(B. Dlouhy та співавт., 2025; A. B. L. Tort та співавт., 2025)*. Крім того, останнім часом істотно розширились наші уявлення щодо точності ретрансляції впливу на мозок різними паралельними складовими інтероцептивної системи *(див. с. 122–123)*. Перше — Q. Zhao та співавтори *(2022)* у миші продемонстрували диференційне передання блукаючим нервом і сприйняття стовбуровими ядрами інформації щодо *(щонайменше)* трьох різних інтероцептивних характеристик: 1) органу, 2) тканинного шару походження і 3) модальності стимулу. Друге — C. Ran та співавтори *(2022)* деталізували просторові характеристики нейронних ансамблів NTS миші, які отримують інтероцептивні входи від різних внутрішніх органів. Цікаво буде довідатись про межі точності інтероцептивної системи; підозрюємо, що ми вкотре не залишимось без здивування.

інтероцепція і психіка

самоусвідомлення

Тілесна самосвідомість[2819], точніше, самоусвідомлення[2820] — інтегральне усвідомлення суб'єктом власної тілесності, '*собі-належності*' власного тіла — на даний час розглядають як один із засадничих атрибутів[2821] самоусвідомлення загалом *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*, з істотною варіативністю у людській популяції *(R. J. Stevenson та співавт., 2015; E. Ferentzi та співавт., 2018)*. Розглядають два компоненти тілесного самоусвідомлення — екстероцептивний, тобто той, котрий обумовлюється сприйняттям континуальної дії на тіло людини зовнішнього середовища[2822], а також інтероцептивний — обумовлений однойменним, віс-цероцептивним впливом на мозок *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*. Екстероцептивна частина апарату тілесної самоусвідомленості пов'язана з функцією премоторної кори, кори внутрішньотім'яної борозни і TPJ, за учас-

тю яких інтегруються впливи різноманітних сенсорних модальностей *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*. Інтероцептивна частина пов'язана з функцією острівця[2823] і кори поясної звивини — кіркових відділів інтеграції вісцерогенних впливів, котрі надходять від NTS, RVLM, парабрахіального комплексу, блакитного місця, ЦСР, гіпоталамуса тощо *(див. відповідні фрагменти цієї частини книги)*. Інтероцептивно орієнтоване і візуальне самосприйняття й самоусвідомлення взаємопов'язані[2824]; зв'язок між ними може опосередковуватися покришковою корою й суміжною корою острівця *(M. L. Blefari та співавт., 2017)*. Окрім респіраторних і кардіогенних, у функції тілесного самоусвідомлення істотне значення мають, щонайменше, гастральні рецепторні впливи на мозок; у їхній обробці і ретрансляції беруть участь первинна соматосенсорна кора праворуч, вторинна соматосенсорна кора *(двобічно)*, частини прирухової[2825] і потилично-скроневої кори[2826], ділянка кори задньої поясної борозни, дорзальна частина кори преклина, ділянки потиличної[2827] і ретроспленіальної кори, кори верхньої тім'яно-потиличної борозни *(I. Rebollo та співавт., 2018)*.

До інтероцептивних впливів відносять типові — серцево-судинні[2828], дихальні[2829], шлунково-кишкові[2830], сечостатеві[2831], інші нутрощеві[2832] і класичні автономні[2833], а також *«межові»*[2834] — імунні[2835], ноцицептивні[2836], хемоцептивні[2837], осмоцептивні[2838], центральні термоцептивні[2839] тощо[2840] *(оглянуто S. S. Khalsa та співавт., 2018)*. Функція інтероцепції залежить від модальності[2841], а також від індивідуальних статевих[2842], психологічних[2843] чи генетично-ендокринних особливостей[2844], культурного контексту *(C. Ma-Kellams, 2014)*.

Система інтероцепції заґудзована навколо острівця[2845]. Первинною її кірковою ланкою є середні і задні відділи кори острівця[2846]; основним посередником інтероцептивних впливів на острівець, ймовірно, є таламус[2847]; первинною асоціативною ланкою вісцероцептивного представництва у корі є передня частина кори острівця, котра володіє двобічними зв'язками, найперше з ACC[2848], а також з DMPFC[2849] і орбітофронтальною корою, мигдалеподібним комплексом, котрі, поряд з хробаком[2850], язичком[2851], вузликом[2852] і *nc. fastigii* мозочка[2853] є основою мережі психічної репрезентації інтероцептивної інформації[2854]. При цьому первинна інтероцептивна інформація з дорзальної задньої частини острівця ретранслюється у поясну *(поле BA 32 і поле BA 24)*, підколінну *(поле BA 25)*, задню орбітофронтальну і VMPFC[2855] *(поле BA 14; S. S. Khalsa та співавт., 2018*[2856]*)*.

Мережа усвідомленої інтероцептивної уваги[2857] включає задню частину острівця *(поле BA 13, двобічно)*, огорожу праворуч, кору нижньої *(поле BA 44)* і середньої *(поле BA 6)* лобових звивин праворуч *(S. M. Schulz, 2016)*. Порівняно з екстероцептивним сприйняттям, інтероцепція супроводжується збільшенням активності острівця *(поля BA 13, 44, 47)*, кори зацентральної *(поля BA 1, 2, 3, 5)* і передцентральної звивин *(поля BA 4, 43, можливо, частково поле BA 6)*, додаткового рухового поля[2858] *(поле BA 6)*, кори нижньої тім'яної часточки *(поля BA 22, 40, 41)*, парацентральної часточки *(поля BA 2, 3, 4, 5, можливо, частково поле BA 6)*, префронтальної кори *(поля BA 8, 9, 10, 44, 45, 46, 47)*, ACC, кори потиличної частки *(поля BA 19 і BA 39)*, кори скроневої частки *(поля BA 21, 22, 38, 41, 42; E. R. Stern та співавт., 2017)*.

Вищі відділи системи інтероцепції — префронтальна і поясна кора — отримують численні прямі проєкції від стовбурових ядер, котрі беруть участь в обробці інтероцептивної інформації *(див. попередні фрагменти цієї частини книги)*; їхня участь у вищих психічних функціях залежить від висхідних модулюючих норадреналін-, серотонін-, дофамін і невласних холінергічних впливів *(L. A. Briand та співавт., 2007)*. Медіальна фронтальна кора щура отримує прямі інтенсивні стовбурові проєкції від VTA, *nc. raphes dorsalis,* ППЯ, ядра блакитного місця, менш інтенсивні — від *nc. raphes medianus, nc. incertus, nc. reticularis pontis oralis, nc. reticularis pontis caudalis,* чорної речовини, ЦСР, *nc. supramamillaris,* центрального лінійного ядра, ретикулярної формації середнього мозку, *nc. interpeduncularis (W. B. Hoover, R. P. Vertes, 2007)*. ACC щура отримує проєкції від VTA, *nc. raphe dorsalis,* а також, менш інтенсивні — від чорної речовини, *nc. interpeduncularis,* центрального лінійного ядра, блакитного місця, *nc. incertus,* ЛПЯ, *nc. raphes medianus* і від парабрахіального комплексу *(Ibid.)*. Зважаючи на це, не дивно, що інтероцепція є істотним фактором модулювання функції емоційної та когнітивної сфери *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*, здебільшого через посередництво острівця.

Острівець — центральний вузол у системі інтероцепції й у мережі тілесного самоусвідомлення; він відіграє ключову роль в інтероцептивному усвідомленні[2859], у формуванні усвідомленого відчуття температури[2860] і часу[2861], у формуванні емоційних почуттів[2862], у візуальному саморозпізнанні[2863], у функції саморефлексії[2864], у формуванні особисто значущого досвіду і в його поточному вжитку[2865], загалом — у формуванні відчуття власної особистості та в самоусвідомленні[2866] *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)* і в реалізації довгого переліку інших аспектів психіки *(див. с. 240–241)*.

еферентна ланка

Еферентна ланка автономної нервової системи включає ряд важливих для реалізації вищих психічних функцій ділянки кори[2867] — MPFC[2868], орбітофронтальну кору[2869], ACC і MCC[2870], підколінну кору, кору острівця, а також дорзомедіальну і пришлуночкову[2871] ділянки гіпоталамуса[2872], мигдалеподібний комплекс,

ЦСР[2873], парабрахіальний комплекс, NTS, довгастомозкові ділянки CVLM[2874], RVLM[2875], RVMM[2876]. Щонайменше у щура встановлено моносинаптичні проєкції MPFC на нейрони ЦСР, NTS[2877], парабрахіального комплексу і *tr. mesencephalicus n. trigemini*[2878] *(F. Akhter та співавт., 2014)*.

Таке улаштування системи автономної регуляції пояснює численні факти впливу психічного процесу й кіркової патології на розвиток і маніфестацію численних автономних розладів *(A. Silvani та співавт., 2016; P. Taggart та співавт., 2016),* приміром, серцевих аритмій *(P. Taggart та співавт., 2014, 2016)*, серцевої недостатності[2879], патології органів травної системи[2880] тощо. Різнопланові обопільні зв'язки між префронтальною корою і автономною системою, зокрема з апаратом регуляції функції серця[2881] розглядають як основу активно досліджуваного феномену кореляції варіабельності серцевого ритму[2882] з найрізноманітнішими психічними станами й процесами[2883], статевими[2884] й іншими індивідуальними особливостями, а також зі значним спектром неврологічної, психічної чи вісцерально-соматичної патології[2885]. Цей унікальний біометричний показник використовують також як основу для біозворотної психотерапії, приміром, при тривожному розладі *(R. Wells та співавт., 2012)*. Прогностичний потенціал показника стосовно ряду вісцеральних захворювань свідчить, що вони мають чіткі кореляти на рівні функції мозку, вказує не лише на чутливість мозку до вісцеральної патології, а й про наявність її мозкових тригерів чи патогенетичних ампліфікаторів.

нутрощева нейропсихологія, або інтероцепція, психіка і поведінка

Проспективне гомеостазування. Однією з найважливіших функцій інтероцептивної системи, як елементу вегетативної нервової системи, є участь у так званому проспективному гомеостазуванні метаболічних параметрів[2886], виходячи із планування поведінкової активності й передбачень щодо наслідків її реалізації, у тому числі афективних і соціоафективних[2887]. У загальних рисах, мозкова мережа здійснення цієї функції включає кору поясної звивини, задню частину VMPFC[2888], задні відділи орбітофронтальної кори і передню частину острівця[2889]. Перераховані ділянки відповідальні за формування так званих алостатичних прогнозів[2890] і форматують згідно з ними функцію еферентних ланок вегетативної нервової системи — гіпоталамуса, нейронних груп стовбура і спинного мозку; такі проспективні налаштування торкаються також і первинного кіркового центру вісцероцепції — задньої і середньої частини острівця, де формують гаму очікувань щодо отримуваних інтероцептивних параметрів *(Ibid.)*. Припускають, що у випадку відхилення реальних параметрів від прогнозованих зазначені частини кори острівця генерують сигнал[2891] у кіркові центри проспективного гомеостазування, покликаний внести поправку щодо планування й передбачення *(Ibid.)*. Згідно з однією із гіпотез *(M. P. Paulus, M. B. Stein, 2010)*, розмежування підсистеми сигналізації про помилку прогнозування і самої системи прогнозування на тлі психічної патології є причиною так званого значного *«інтероцептивного шуму»*[2892], котрий у цілому негативно впливає на перебіг психічного процесу.

Тілесне самоусвідомлення. Ми вже зазначали, що мозкова мережа функції тілесного самоусвідомлення людини включає ділянки, відповідальні за доєднання екстероцептивної інформації — премоторну кору, кору внутрішньотім'яної борозни і TPJ, а також ділянки, відповідальні за долучення інтероцептивної інформації, — кору острівця, PCC і ретроспленіальну кору[2893]. Цікаво, що компоненти мережі залучення[2894] інтероцептивних стимулів активуються також і на тлі екстероцептивного сприйняття, зокрема, активацію кори острівця відзначають на тлі зорової, слухової, тактильної і больової стимуляції[2895]. Дивовижно, але інтероцептивна інтеграція важлива для самоідентифікації на основі екстероцептивного сенсорного входу, наприклад, при розпізнанні власного обличчя серед двох схожих *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a*[2896]*)*. Припускають *(Ibid.),* що функція самоідентифікації суб'єкта пов'язана з преферентною активацією премоторної кори, кори внутрішньотім'яної борозни й острівця, тоді як використання інтегрального самовідчуття у контексті співвіднесення суб'єкта з просторовим оточенням пов'язане з преферентною активацією кори TPJ, PCC і кори внутрішньотім'яної борозни. Функція емоційної ауторегуляції й аутореференції теж тісно пов'язана з інтероцепцією і, ймовірно, реалізується за ключової участі передньої частини острівця із залученням ACC, DMPFC, VMPFC, кори преклина і ряду стовбурових ядер у якості вегетативних еферентів *(оглянуто R. Smith, R. D. Lane, 2015)*.

Тілесне самоусвідомлення і суб'єктна окремішність. Будь-який психічний процес притомної людини є суб'єктивним, тобто суб'єктизованим, самоспіввіднесеним, отже, аутореференція, в центрі якої виявляється самоусвідомлення, у тому числі тілесне, є чільним компонентом вищих психічних функцій *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*. Більш того, вона є одним із найважливіших джерел *«суб'єктивізації»* екстероцептивного сприйняття *(C. Tallon-Baudry та співавт., 2018)*. Тілесне самоусвідомлення важливе для переживання суб'єктом своєї цільності й окремішності[2897] *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*, в тому числі у соціальному вимірі *(Ibid.*[2898]*)*. У структурі тілесного самоусвідомлення найважливішими є так звані *«торзоцентричні»* мультимодальні сигнали[2899], тоді як у репрезентації окремих частин тіла у сфері свідомості провідною є сенсорна інформація від кінцівок *(Ibid.)*. Дивно, але найімовірніше мозкові кореляти обробки складних зорових сти-

мулів[2900] торкаються торзоцентричної підсистеми, тоді як локальних просторово-візуальних стимулів[2901] — підсистеми репрезентації тілесної локальності, частинності, а аутолокація у просторі найчастіше переживається суб'єктом саме як локація голови чи тіла *(Ibid.*[2902]*)*. Це дозволяє припускати, що інтероцептивний вхід, з очевидних причин, асоційований саме з *«торзоцентричною»* підсистемою тілесного самоусвідомлення й долучається передусім до цілісного самосприйняття і усвідомлення просторової аутолокації. Крім того, формування візуального образу власного тіла у свідомості суб'єкта[2903] і формування емоційної небайдужості до нього теж здійснюється за участю системи інтероцепції *(D. Badoud, M. Tsakiris, 2017; G. Zamariola та співавт., 2017)*.

Інтероцептивна система і сприйняття часу. Континуальність інтероцептивного впливу на кіркові центри може слугувати одним із фундаментів внутрішньої репрезентації і метризації часу: виходячи з різної частоти осциляційного інтероцептивного входу[2904], можна зробити висновок про *«інтероцептивне підґрунтя»* різних внутрішніх темпоральних шкал *(оглянуто у: D. Di Lernia та співавт., 2018; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*. Цікаво, що властивості потенціалів, викликаних серцебиттям, корелюють з темпоральною векторизацією ментального процесу — маніфестацією думок про майбутнє чи про минуле *(Y. Ito та співавт., 2019). Крім того, ACC (оглянуто A. Schirmer та співавт., 2016, с. 764) і острівець (Ibid.)* беруть участь у функції психічної репрезентації часу. Це важливо з огляду на те, що обидві ділянки кори є найвищими відділами системи інтероцепції.

Інтероцептивний вхід і континуальність свідомості. *H. D. Park, O. Blanke (2019 a)* впритул наближаються до визнання провідної ролі континуальної інтероцептивної сигналізації, на відміну від теж неперервної, однак нерегулярної стосовно модальності, — екстероцептивної[2905], у забезпеченні необхідного рівня пильності, ширше — свідомості. Думаємо, у світлі викладеного у другій частині тому I матеріалу щодо стовбурових відділів обробки інтероцептивної інформації, таке припущення слід вважати аргументованим. Ми вже згадували, що згідно з *D. B. Fischer* та співавторами *(2016)*, у формуванні коматозного стану першочергове значення має ушкодження ростральної дорзолатеральної частини покриву мосту людини[2906], котра у здорових осіб функціонально пов'язана з передньовентральною частиною кори острівця і передколінною частиною ACC — ділянками, ключовими для тілесного самоусвідомлення і психічної активації[2907].

Усі ці дані дозволяють стверджувати про суттєвий, засадничий вплив інтероцептивної системи на емоційно-афективну й когнітивну сфери, найрізноманітніші вищі психічні функції[2908], у тому числі й на такі цікаві інтегральні якості, як інтуїція *(R. McCraty та співавт., 2004)*.

серцевий дераціоналізатор

Чи може мати згадуваний вище феномен варіабельності серцевого ритму фундамент у внутрішньосерцевих особливостях генерування скорочень міокарда, а не лише у мозкових впливах на серце? Тобто, чи відіграє серце помітну роль у формуванні доважку неалгоритмічності, ірраціональності й невизначеності — такої характерної для функцій мозку *(та й усього живого)*, особливо для сфери психіки. Усе це людське *«либонь, мабуть та абияк»*[2909], ці непрораховувані емоції і вчинки й ірраціональна моральність — чи не має все це основу в тому числі і у функції серця? Виявляється, напевне, має. І це попри очевидну осциляційну чіткість його роботи.

Традиційно природу пейсмейкерної активності клітин серця пов'язують зі специфічним оркеструванням активності багатьох йонних каналів, останнім часом розглядають під молекулярно-генетичним кутом зору[2910]. Однак таємниця ритмогенезу у цілому ще чекає на розкриття. Тканинні реляції проблеми ще не потрапили у фокус уваги дослідників. А дарма. Локальна й загальна динаміка стану тканинних складових серця, їх перфузія кров'ю під час скорочень — надто складна для точного моделювання й раціонального усвідомлення, відображає не лише флуктуації мозкового впливу з урахуванням власної модулюючої системи серця — нейронної його мережі, а залежність функції пейсмейкерної популяції від тканинних факторів — питомо атопологічних, нечітких у цифровому сенсі[2911]. Повторимось[2912], що пейсмейкери — клітини непростого мезодермального походження[2913] — є об'єктом багатьох тканинних, медіаторних і нейромодулюючих впливів[2914]. Крім цього, в епікарді містяться стовбурові клітини серця[2915], котрі контактують з телоцитами[2916] і кардіоміоцитами[2917] і під дією тканинних впливів можуть змінювати фенотип з епітеліального у мезенхімний[2918], набувати міграційної здатності[2919] і диференціюватися у фібробласти, ендотеліоцити, перицити, гладкі міоцити, кардіоміоцити й адипоцити[2920]. Попри істотні сумніви у існуванні й значущості такої клітинної популяції[2921], виключати можливість поступової зміни за їх участю популяції пейсмейкерних клітин серця на даний час неможливо. Як і неможливо виключати долучення до цього процесу циркулюючих МСК[2922], котрі можуть привносити набуті[2923], цілком непередбачувані генетичні, епігенетичні, транскриптомні й протеомні зміни у популяцію клітин, які формують серцевий ритм.

Як би там не було, можна стверджувати, що спектр складників моментального впливу на пейсмейкерні клітини значно ширший за типові мозкові і, окрім прямих тканинних, включає також впливи, опосередковані терміналями серцевих еферентів і нейронами серцевого сплетення. Усе це — нерозкриті підвалини варіабельності серцевого ритму й казуальності впливу серця на мозок.

А ще серце впливає на мозок нейроендокринним шляхом, продукуючи під впливом не меншого громаддя факторів хоча б уротензин II[2924]. Цей модулятор діє на рецептори, котрі у щура найінтенсивніше експресуються холінергічними нейронами ППЯ і ЛПЯ, у бічній частині перегородкового комплексу, у медіальній частині комплексу повідця й у *nc. interpeduncularis (S. D. Clark та співавт., 2001, 2005),* а також у корі великого мозку й гіпокампі, у NTS, мозочку, гіпоталамусі, BNST, у медіальному ядрі мигдалеподібного комплексу й у ряді інших ядер *(S. Jegou та співавт., 2006)*. Пептид модулює функцію, щонайменше, VTA *(L. E. Mueller та співавт., 2015),* ЦСР і поясної кори *(J. E. Gartlon та співавт., 2004)*, впливає на рухову[2925] і поведінкову активність[2926], на цикл *«сон — неспання»*[2927], не кажучи про вплив на функцію серцево-судинної системи[2928] *(оглянуто у: J. C. do Rego та співавт., 2008; B. Ross та співавт., 2010)*. Враховуючи вазоконстрикторний ефект пептиду *(оглянуто B. Ross та співавт., 2010)*, цікаво було б з'ясувати його залежний від гемоперфузії вплив на активність мозку, особливо за високої ймовірності регіонарної специфіки експресії відповідного рецептора церебральними судинами. Але найцікавішим питанням у контексті наших роздумів є механізм експресії й продукції пептиду кардіоміоцитами[2929]: що впливає на цей процес і чи модулюється він кальційзалежними механізмами скорочення клітин серцевого м'яза, чи носить його продукція синфазний серцевому циклу і спряжений з гемоперфузією міокарда характер[2930]?

хворі нутрощі — хворі мізки і навпаки

Існує значна кількість клінічних даних щодо когнітивних чи афективних розладів на тлі серцевої патології[2931], у тому числі спадкової[2932], після перенесеної трансплантації серця[2933] чи інших кардіохірургічних втручань[2934], однак усі вони можуть бути успішно інтерпретовані у межах, сказати б, традиційних патофізіологічних уявлень[2935]. І попри це, слід звернути увагу на ряд клінічних спостережень, котрі натякають на існування істотних змін реактивності мозкової мережі системи інтероцепції при серцево-судинній патології. Так, за різних видів ішемії міокарда у пацієнтів з недіабетичною коронаропатією спостерігають збільшення активності[2936] у таламусі, префронтальній корі, а також, ймовірно, у корі острівця, у базальних ділянках кори лобової частки, у корі полюса скроневої частки *(ліворуч)* і у вентральних відділах поясної кори *(P. Taggart та співавт., 2016*[2937]*)*. Наявність стрес-активованих проаритмогенних змін електрокардіографічної Т-хвилі корелює з латералізованою праворуч активністю мереж середнього мозку і дорзальної частини мосту *(Ibid.*[2938]*)*; ймовірно, зміни потенціалів, викликаних серцебиттям, реєстрованих над лівою скронею[2939], корелюють зі стрес-провокованою маніфестацією схожої серцевої патології *(Ibid.*[2940]*)*.

Симптоматика м'язового напруження і втомлюваності[2941], інші соматичні й вісцеральні *(оглянуто A. Silvani та співавт., 2016)* розлади на тлі ХСМТ, маючи інтероцептивний вимір, сприяють формуванню когнітивного дефіциту у таких пацієнтів *(див. с. 105–111)*: як і при церебральному інсульті[2942], острівець може відігравати роль у формуванні *«топагнозії»*, тобто у несприйнятті функціональної сепарації паретичної частини тіла й у пов'язаному з цим порушенні тілесного самоусвідомлення. Зміни асоціативних атрибутів інтероцептивної функції характерні й для хвороби Альцгеймера і фронтотемпоральної деменції[2943] *(I. Garcia-Cordero та співавт., 2016)*. Ймовірна також асоціація між *anorexia nervosa*, афективними розладами, розладами рухової сфери[2944] і порушеннями інтероцепції *(B. Demartini та співавт., 2017)*. А ще давно відома кореляція розладів ентеральної частини вегетативної нервової системи та різноманітної неврологічної і психічної патології[2945], причому який патофізіологічний характер зв'язків між цими двома класами захворювань — не зрозуміло. Але це лише початок теми: патофізіологічний вимір феномену інтероцепції набагато ширший. Це можна побачити з подальшого матеріалу.

блукання психіки

Думаємо, чи не найбільшу доказову вагу щодо реальності вісцерогенного впливу на вищі психічні функції та їхні мозкові кореляти має сума емпіричних даних стосовно ефективності хронічної стимуляції блукаючого нерва у лікуванні найпоширеніших видів хронічної неврологічної чи психічної патології. Метод і його ефективність відомі з минулого століття *(оглянуто H. Yuan, S. D. Silberstein, 2016 b)*. Для різних параметрів хронічної стимуляції[2946] описано покращення перебігу[2947] наступних захворювань і патологічних станів: епілепсії[2948], депресивного розладу[2949] і суїцидальної поведінки[2950], біполярного розладу[2951], тривожного розладу[2952], шизофренії[2953], розладів харчової поведінки[2954], посттравматичного стресового розладу[2955], ката-

тонічного ступору[2956], хвороби Альцгеймера[2957] і дементивних розладів загалом[2958], розладів спектра аутизму[2959], післятравматичного вегетативного стану[2960], тинітусу[2961], хронічного головного болю[2962], у тому числі мігренозного і кластерного[2963], тригемінальної автономної цефалгії[2964], хронічних больових синдромів інших локалізацій[2965], постінсультних[2966] і посттравматичних[2967] рухових розладів[2968], слухових розладів[2969].

Загалом, стимуляція блукаючорго нерва чинить суттєвий позитивний вплив на афективну сферу, різні види когнітивних функцій — щонайменше на функцію уваги[2970] і виконавчого контролю[2971], на функцію пам'яті[2972], на залежне від активності норадреналінової системи мозку сповільнення виконавчої ментальної активності після вчинення помилки[2973], а також на цикл *«сон — неспання»*[2974]. K. Vonck та співавтори *(2014)*, оглядаючи наявний клінічний матеріал, зібраний протягом 25-ти років досліджень, переконані в істотному впливові хронічної стимуляції блукаючого нерва на когнітивну сферу людини, причому в якості можливого підґрунтя розглядають висхідні, опосередковані норадренергічною популяцією блакитного місця[2975], впливи NTS, зокрема, на гіпокампальну формацію, де вони можуть стимулювати синаптичні механізми енграмування нової інформації.

Ці припущення доповнюються результатами подальших досліджень. Так, при черезшкірній стимуляції вушної гілки лівого блукаючого нерва спостерігають суттєве збільшення активності кори контралатеральної прецентральної звивини, двобічно — кори острівця і ділянок кори лобової частки, ділянок покришки[2976] праворуч, ділянок мозочка ліворуч; при порівнянні з контрольною стимуляцією відзначали збільшення активності хвостатого ядра праворуч, двобічно — ACC і середньої частини поясної звивини, ділянок мозочка, префронтальної кори ліворуч *(B. W. Badran та співавт., 2018)*. В експериментальних умовах пряма хронічна стимуляція блукаючого нерва збільшує спонтанну активність первинних і вторинних нейронів NTS, що приймають впливи від чутливих нейронів блукаючого нерва *(E. Beaumont та співавт., 2017)*, змінює молекулярний апарат синапсів щонайменше у мигдалеподібному комплексі і в грушоподібній корі *(G. M. Alexander та співавт., 2016)*. Ефективність методу щодо церебральної неврологічної чи психічної патології пов'язують з висхідними шляхами впливу NTS на гіпоталамус[2977], мигдалеподібний комплекс, інфралімбічну кору, BNST, *nc. basalis (D. R. Hulsey та співавт., 2015)* і, звичайно, на острівець і поясну кору *(M. S. George та співавт., 2000; C. B. Nemeroff та співавт., 2006)*. Ці впливи супроводжуються змінами серотонін-, норадреналін-, ГАМК-, глутамат- і орексинергічної передачі *(оглянуто T. F. Yuan та співавт., 2016; X. y. Dong, Z. Feng, 2019)*. Важливе місце у механізмах впливу стимуляції блукаючого нерва на периферичну патологію має опосередкований ним, щонайменше, холінергічний зв'язок з позамозковими тканинами тіла та імунною системою *(K. Chakravarthy та співавт., 2015);* аналогічний механізм може мати і центральний нейроімунний вимір, впливаючи на розвиток церебральної патології *(F. M. G. Corsi-Zuelli та співавт., 2017)*.

Стимуляція блукаючого нерва, скоріш за все, активує нейропластичний процес[2978], чинить стимулюючий вплив на гіпокампальний нейрогенез[2979]. Останній механізм, найімовірніше, опосередкований впливом на експресію BDNF і активність ряду нейромедіаторних систем[2980] *(оглянуто T. F. Yuan та співавт., 2016)* у зубчастій звивині. Впливи на нейрогенну активність, за умови її значущості у людини *(див. с. 354)*, можуть пояснити позитивні ефекти стимуляції не лише на функцію пам'яті, а й на афективну сферу у випадку депресивного розладу[2981]. Водночас не забуваймо про гіпотезу нейрогенного механізму формування темпоральних форм епілепсії *(оглянуто S. C. Danzer та співавт., 2019)*; яким чином узгодити її з даними щодо впливу стимуляції блукаючого нерва на перебіг ідіопатичних форм епілепсії — невідомо. У цьому ж ключі можливий розгляд механізмів впливу стимуляції блукаючого нерва на хворобу Альцгеймера і тих форм психічної патології, для котрих виявлено зміни нейрогенної активності у гіпокампі.

aliens, або бактеріальна колонократія

Іншим, не менш важливим аргументом на користь *«неметаболічного»* впливу нутрощів на психіку є сума даних, котрі лягли в основу популярної на даний час[2982] концепції психотропних функцій кишкової мікробіоти[2983]. В одному грамі вмісту товстої кишки дорослої людини наявно мабуть міститься 10^{11}–10^{12} бактерійних клітин[2984], а у кишці загалом — мабуть, 10^{13}–10^{14} таких мікроорганізмів[2985], причому загальна маса мікробіоти *(слід думати — товстої кишки)* становить ~0,2 кг[2986], а кількість унікальних генів, що містяться у ній, понад 9 млн[2987] *(X. Yang та співавт., 2009)*. Порушення гомеостазу у тріаді *«мікробіота – мозок – товста кишка»* є важливим елементом патогенезу чи маніфестації широкого ряду неврологічних і психічних захворювань: хвороби Альцгеймера[2988], пріонної патології[2989], хвороби Паркінсона[2990], хореї Гентінгтона[2991], розсіяного склерозу[2992], бічного аміотрофічного склерозу[2993], епілепсії[2994], великого депресивного розладу[2995], біполярного афективного розладу[2996], тривожного розладу[2997], посттравматичного стресового розладу[2998], шизофренії[2999], обсесивно-компульсивного розладу[3000], синдрому дефіциту уваги і гіперактивності[3001], розладів спектра аутизму[3002], *anorexia nervosa* і кахексії[3003], ожиріння[3004], наркотичних

залежностей[3005], обструктивного апное сну[3006], синдрому подразненої товстої кишки[3007], хронічного больового синдрому[3008], черепно-мозкової травми, церебрального інсульту[3009] і навіть гліом[3010].

Патофізіологічна інтерпретація цих даних спекулятивна. Наприклад, *E. M. M. Quigley (2017)* пропонують схему взаємодії мозку і мікробіоти з наступною архітектурою: прозапальні імунотропні зміни мікробіоти — збільшення проникності васкулатури кишки — потрапляння прозапальних елементів у кров — порушення гематоенцефалічного бар'єра — ушкодження мозку. Більш поширений[3011] замкнутий варіант архітектури[3012]: **I** — обумовлені мозком зміни вегетативної іннервації кишки, ацетилхолінергічного й іншого нейромодуляторного впливу на локальні тканинні елементи, у тому числі на імунні[3013]; **II** — зміна мікробіоти кишки; **III** — зміна молекулярних патернів активації периферичних закінчень блукаючого нерва, нейронів вегетативних гангліїв чи спинномозкових нервів, у тому числі тих, що перемикаються через нейрони X пластини сірої речовини спинного мозку[3014] і одразу — вагус-опосередковані глобальні впливи на мозок та психіку; **IV** — активація нервових закінчень і нейронних елементів стінки кишки, збільшення проникності васкулатури кишки[3015]; **V** — потрапляння, ймовірно, у цілому сапрофітних нейротропних[3016], прозапальних[3017] і гліотропних[3018] елементів у кров, у тому числі цитокінів[3019], а також активованих або комітованих імуноцитів[3020]; **VI** — порушення гематоенцефалічного бар'єра[3021]; **VII** — вплив на мікроглію, астроглію[3022] і олігодендроглію[3023]; **VIII** — ушкодження мозку, вплив на вищі психічні функції і вегетативну регуляцію; **IX** — відцентрові ацетилхолінергічні і норадренергічні впливи на імуноцити[3024] кишки, ентеральну нервову систему, клітини стінки кишки тощо; **X** — зміни функції кишки й локальної імунної реактивності; **XI** — зміни мікробіоти кишки. Коло замикається.

З'являються дані щодо мозкових функціональних та морфологічних корелятів стану мікробіоти і впливу пробіотиків[3025], а також щодо впливу мікробіоти на гіпокампальний нейрогенез[3026], онтогенетичну мієлінізацію волокон лобової частки і соціальну поведінку *(оглянуто A. Ntranos, P. Casaccia, 2018),* на когнітивні *(L. Möhle та співавт., 2016)* й інші вищі психічні функції *(оглянуто J. F. Cryan та співавт., 2019)*. Зміни мікробіоти, ймовірно, є важливим корелятом сенільних трансформацій мозкової активності *(Ibid.);* можливо, у тому числі через мікробіоту реалізуються впливи стресу, циркадної ритміки й ряду лікарських препаратів *(Ibid.)*. Через призму цієї проблематики можна розглядати психотропні реляції дієтології *(J. E. Morley, 2013; J. F. Cryan та співавт., 2019)*, хоча б у регіональному, культурно-національному чи релігійному вимірах. І не лише: з опосередкованими мікробіотою нейроімунними взаємодіями пов'язують ефекти регулярних фізичних вправ, електричної стимуляції блукаючого нерва[3027], а також медитації, йоги, гіпнотерапії, акупунктури й, безсумнівно, інших відомих спіритуальних практик на тілесне здоров'я й перебіг різноманітних захворювань *(B. Bonaz та співавт., 2017; S. Breit та співавт., 2018)*.

І, звичайно, було б дивним на тлі такого активного зондування теми нашого мікробіому залишити поза увагою інші еубіоти людини — віром і мікобіом *(J. F. Cryan та співавт., 2019)*.

Отже, далі буде.

laceratio[3028]

У зв'язку з цим усім постає питання: чи існують приклади порушення тілесного самоусвідомлення, несприйняття власної тілесності, її певних інтегральних аспектів? Очевидно, що так. І одним із найвідоміших є казус так званої гендерної дисфорії — конфлікту між наявним біологічним і вищим психічним проявом статевості особи, тобто між її біологічною статтю і переживанням, засвоєнням, усвідомленням цієї природної даності — статевим тілесним самоусвідомленням.

У переважній більшості випадків обидві грані статевості міцно взаємоузгоджені. Однак трапляється і їх роз'єднання, якщо хочете — *laceratio*.

І тому не лишнім було б з'ясувати, яка роль у генезі таких станів системи інтероцепції з усією її розгалуженою функціональною архітектурою. А також — яке значення для психічної сфери має такий варіант тілесного самоусвідомлення?

Відповіді на ці питання — очікуймо у майбутньому. Сподіватимемось, у близькому.

А тут окреслимо біомедичний і нейрофізіологічний вимір проблеми на основі наявних емпіричних даних... Статевість[3029] та її біологічні атрибути у вигляді міжіндивідуальної морфофункціональної дисоціації, механізму специфічної сепарації й ефективного перерозподілу генетичної інформації на індивідуально-популяційному рівні[3030] — одна із засадничих[3031] властивостей живих організмів[3032] — тварин[3033], рослин[3034], грибів[3035], а також, зі зрозумілими застереженнями, — хроміст[3036], протист[3037], археїв[3038], бактерій[3039] і, можливо, навіть вірусів[3040]. Двостатевість[3041] — похідна убіквіторна характеристика живого, чітко конституційована на

рівні геному[3042], у деяких організмів розгортається за необхідної присутності негенетичних факторів різноманітних факторів[3043], які у більшості випадків діють через елементи транскриптому й протеому[3044].

Статева диференціація[3045] — процес реалізації статевої детермінації[3046] — торкається геному[3047], транскриптому й протеому[3048], суб- та клітинного рівнів організації живого[3049], морфології і функції усіх органів та систем[3050], перебігу більшості відомих патологічних процесів у природних та модельних умовах[3051], структурних і функціональних особливостей мозку[3052], його розвитку[3053], латералізації[3054], спектра активності його важливих для вищих психічних функцій ділянок[3055], епідеміології й перебігу більшості неврологічних та психічних розладів[3056], травматичних уражень[3057].

Під час розвитку організму людини статева диференціація виникає внаслідок реалізації відповідної генетичної інформації жіночого чи чоловічого типу[3058], торкається морфологічної[3059], психічної[3060] сфер. Механізми статевої диференціації поступово з'ясовуються[3061], телеологічна вага ранніх стадій процесу[3062] досліджена фрагментарно, подальші отогенетичні події — досить ґрунтовно. З молекулярно-генетичної точки зору, маскулінізаційний каскад експресії ключових генів[3063], необхідних для морфогенезу й ініціації функції чоловічих статевих залоз, у ссавців включає[3064] фактори транскрипції NR5A1[3065], GATA4[3066] і WT1[3067], які, за наявності Y-хромосоми, тригерують експресію клітинами біпотентної гонади факторів SRY[3068], MAP3K4[3069], IGF1R[3070] і GADD45γ[3071]. Як наслідок — у зазначених клітинах активується експресія факторів транскрипції SOX8, SOX9 і SOX10[3072]. SOX9 разом з NR5A1, а також у присутності факторів FOG2[3073] і GATA4 активує експресію фактора AMH[3074] ключовими клітинами майбутнього яєчка, чим ініціює процес його формування[3075]. За відсутності Y-хромосоми і, відповідно, гена *SRY*, тригери наведеного каскаду обумовлюють трансформацію біпотентної гонади у жіночі яєчники[3076]. У подальшому ключову роль промоторів статевого диференціювання переймають статеві гормони, продуковані дозріваючими клітинами статевих залоз[3077].

Епігенетичні зміни — метилювання, ацетилювання, убіквітинування й інші модифікації гістонів[3078], а також метилювання молекул ДНК[3079], як і дія некодівних РНК[3080], ймовірно, відіграють ключову роль на ранніх стадіях статевого диференціювання[3081], а також у трансформації впливів факторів оточення на цей процес[3082], що потребує подальшого ретельного вивчення[3083]. Не виключено, що для деяких видів організмів необхідне пожиттєве підтримання статевого статусу органів репродуктивної системи на рівні генетичної експресії[3084].

Статеве диференціювання психічної сфери, апарату сприйняття і продукції мови[3085], формування стереотипів статевої поведінки та уподобань пов'язане з особливостями генетично обумовленого розвитку головного мозку[3086], відбувається під впливом гонадних гормонів[3087], а також за участю деяких генів статевих хромосом[3088] *(у тому числі гена SRY*[3089]*)* і низки епігенетичних механізмів[3090]. Цей процес торкається структурних[3091] і функціональних[3092] особливостей головного мозку людини[3093], за не з'ясованих на даний час механізмів — суттєво відмінний у осіб з гендерно-статевою інконгруентністю чи міноритарною статевою орієнтацією[3094].

Статева орієнтація та гендерна ідентичність є невід'ємними атрибутами статевості[3095], мають близькі механізми формування[3096]; високоймовірними є їхні нейропсихологічні, нейробіологічні і епідеміологічні кореляти[3097].

На даний час семантична відмінність між поняттями біологічної статі і гендерної ідентичності людини у середовищі фахівців — узвичаєна[3098]; все очевиднішою є спекулятивність вжитку терміна *«гендер»* щодо організмів, суб'єктність яких умовна[3099]. Тим не менш, незаперечним є факт онтологічної дистанції між обома феноменами — відображення фундаментальної відмінності між природничими та соціопсихологічними явищами. Зв'язувальною ланкою, на наш погляд, є феномен головного мозку людини, а отже — нейрофізіологія і нейропсихологія, що прагнуть інтерпретувати психологічні та соціопсихологічні процеси і явища у контексті мозкових функціональних корелятів. З такої точки зору — статеві відмінності морфології і функції мозку є субстратом, необхідною передумовою і тісним корелятом реалізації психічних та поведінкових атрибутів статевості людини. Виражаючись більш предметно, можна стверджувати, що за низьких показників популяційної й індивідуально-вікової[3100] варіативності, явище гендерної ідентичності є унікальним[3101] прикладом високоточної трансляції генетичних детермінант і, можливо, епігенетичної інформації у соціопсихічну сферу буття людини.

У деяких випадках процес конгруентного формування біологічних та психічних атрибутів статевості[3102] може суттєво зміщуватися різноманітними генетичними, епігенетичними[3103], фізико-хімічними[3104], гормональними й імунними чинниками[3105] — котрі реалізуються, передусім, під час внутрішньоутробного розвитку[3106], а також контекстуальними соціокультурними і психосоціальними впливами[3107]. Існує думка щодо збільшення значущості перелічених факторів і зміну статевості людини майбутнього[3108]. Їхню реальну вагу на даний час, у силу тих чи інших обставин, не верифіковано[3109], часто оцінено лише на рівні епідеміологічного кореляційного аналізу[3110].

З огляду на це, нам видається суттєвою роль мережевої і тканинної пластичності мозку[3111] в реалізації атрибутів статевості та їхніх трансформацій. Попри існування широкого спектра механізмів нейропластичності, найбільш інтригуючим може виявитися зв'язок окреслюваних у цій роботі явищ і нейрогенезу

у зрілому мозку людини[3112]. Дослідження останніх років демонструють можливість утворення нових нейронів преоптичної ділянки гіпоталамуса на тлі річного репродуктивного циклу у ссавців[3113] та плазунів[3114]. Активність мереж мозку загалом[3115], статева поведінка[3116], соціостатеві фактори[3117], прекопулятивна та навколорепродуктивна комунікація системою феромонів[3118] впливають на нейроногенез у зрілому мозку ссавців[3119], динаміка і якість якого суттєво залежить від статевих гормональних регуляторів[3120]. Кореляція об'єму ядер гіпоталамуса з особливостями статевого фенотипу людини[3121], залежність виду статевої преферентності від функціональної активності преоптичної зони гіпоталамуса і зубчастої звивини гіпокампальної формації[3122], ймовірність резидентної нейрогенної активності у цих ділянках мозку людини[3123] дозволяють припускати участь механізмів гіпоталамічного і гіпокампального нейрогенезу в реалізації впливу на формування гендерної ідентичності та статевої орієнтації різноманітних хімічних, генетичних, біологічних, соціальних і вікових[3124] факторів. Мезенхімальні стовбурові клітини, ймовірно, дають початок деяким стовбуровим клітинам нейрогенних ніш зрілого мозку ссавців[3125], що розширює коло факторів впливу на нейрогенез у зрілому мозку, особливо у групах осіб з наркотичною чи алкогольною залежністю, носіїв патогенних вірусів[3126]. У контексті запропонованої гіпотези важливо підкреслити значну кореляцію між міноритарними формами гендерної ідентичності й статевої орієнтації та наявністю депресивного[3127] і ряду інших психоневротичних розладів[3128], які, ймовірно, супроводжуються змінами нейрогенної активності головного мозку[3129].

Підсумовуючи, зазначимо, що гендерна ідентичність людини є чи не єдиним аспектом психічної сфери, який має ознаки стійкої, популяційно превалентної кореляції з реалізацією детермінантної генетичної інформації. Здавалося б, позитивістсько-редукціоністська[3130] гносеологічна парадигма, яка панує у сучасних технократичних суспільствах, повинна усіляко підкреслювати, унаочнювати й досліджувати цю унікальну ілюстрацію матеріальної обумовленості людської психіки. Однак дійсність протилежна. Умотивована певними світоглядними конструктами парадигма спонукає конституювати у науковому дискурсі вповні ідеалістичне переконання: формування психічних атрибутів статевості[3131] значною мірою унезалежнене від її генетичного фундаменту[3132], є соціально обумовленим, релятивним[3133], а значущість певних генетичних факторів[3134] уповні вичерпується явищем пластичності цих психічних атрибутів[3135]. За таких умов гносеологічна біфуркація очевидна: або гендерна нейропсихологія залишається у рамках сучасного наукового реалізму[3136] й враховує суттєву генетичну й епігенетичну обумовленість психічних атрибутів статевості людини, або ж переходить на рейки питомого ідеалізму[3137] — з усіма наслідками такого варіанта розвитку.

На наше переконання, у найближчі роки, більш значущо — десятиліття, біомедична наука отримає нові дані, що суттєво наблизять нас до розуміння механізмів реалізації генетичної та епігенетичної інформації, трансляції фізико-хімічних і соціальних факторів у контексті формування психічних і поведінкових атрибутів статевості, й цим самим здійснить суттєвий вклад у розв'язання світоглядно-філософської проблеми співвідношення психічної і матеріальної сфер[3138]. Однак такий оптимістичний розвиток подій можливий лише за умови стимулюючого, а не гальмівного впливу контекстуальних ідеологій. Від таких загроз — у цілому традиційних для пізнавального процесу — нехай збереже нас критичне наукове сумління.

* * *

Не дає спокою ось яке питання: якщо мозок — єдиний продуцент і упорядник психіки, для чого до цієї функції долучені ще й тіло з нутрощами?

Пофантазуймо.

Передусім, виходячи із засадничої ролі інтероцепції у формуванні суб'єктності[3139], виникає маргінальне питання: чи не є складники соми й вісцери — імунна, судинна, лімфатична й інші системи — *«місцем»* для корелятів важливого атрибуту феномену суб'єктності — внутрішнього світу?[3140]

Інше припущення. Можливо, у колі *«мозок — серце»* виникає і ампліфікується компонент спонтанності функції нейронних мереж, її атопологічності? Тобто, чи не є серце, окрім іншого, — джерелом континуального ірраціонального впливу на *«осердя»* мозку — острівцеву кору?

Або ще. Тіло має складне з топологічної точки зору улаштування, причому циркуляція рідин у ньому охоплює кілька ділянок поступової зміни топологічності — фуркативного перетворення оформлених *«рідинонóсів»* у аморфне міжклітиння й навпаки. Якщо топологічні особливості переміщень циркулюючих клітин енграмуються їхніми молекулярно-генетичними засобами — а чому б і ні? — такий рідинообіг може виявитися засобом топологічної ретрансляції інформації з мозку у тіло *(і навпаки)*, а також джерелом континуальної ірраціональності[3141].

І найпростіше. Можливо, тіло у той чи інший спосіб долучається до здійснюваного мозком процесу енграмування й перетворення інформації у топологічній формі[3142].

А також — чи не бере участь навігаційна система *(див. далі)* у метризації репрезентату власної тілесності у сфері свідомості[3143]?

Хтось побачить у всіх цих танцях навколо *«ірраціональності»* базис для взаємодії відомих компонентів дихотомічного чи трихотомічного світобуття. І нехай. А уже чим була б людина і чи залишилась би собою без доважку непрогнозованості, ірраціональності психіки у її різноманітних проявах — змальовано безліччю сучасних антиутопій.

І ще: чи не є теперішні прагнення до унезалежнення мозку від решти тіла — тимчасовим захопленням, плинною модою, не підтвердженою загальним горизонтом буття людини? Мабуть, так, адже сума знань щодо співвідношення тіла разом із нутрощами і мозку *(не плутати із проблемою «тіла-розуму», про яку йтиметься пізніше)* позбавлена поверхневості і мимохідності[3144].

А проте, повернімось до предметності. У реалізації найвищих інтероцептивних функцій, їх вплетення у структуру людської психіки чи не основну роль відіграють дві ділянки кори: передня частина острівця і передня поясна кора *(ACC)*. У наступних трьох підрозділах ми наводимо інформацію, котра підтверджує цю тезу. Але спершу розкриємо інший бік *«острівцево-поясної»* теми: історію відкриття дивовижних клітин цих ділянок мозку — гігантських веретен, котрі зовсім нещодавно розглядали як *«клітини людськості»*. Отже, маємо нагоду розповісти про роль у цій історії **Володимира Беца.**

гігантські веретена[3145]

Гігантські веретеноподібні нейрони передньої поясної кори[3146] і передньої частини кори острівця, відомі віднедавна як клітини фон Економо, близько двох десятиліть тому виринули на широкий загал як такі, що *«олюднили людину»*, тобто як виразна диференційна цитоархітектонічна ознака *H. sapiens sapiens* на тлі нижчих приматів та інших ссавців. Зважаючи на роль ACC в реалізації вищих психічних функцій, у соціальному пізнанні і міжособистісній взаємодії, одразу з'явились спекулятивні судження щодо ролі гігантських веретен у реалізації найскладніших аспектів психіки. Сучасні дані пом'якшили ці припущення, однак функція гігантських веретен залишається однією з найзагадковіших і тому найцікавіших нейробіологічних тем.

відкриття і визнання

Якщо сказати просто — світовий пріоритет відкриття гігантських веретен належить В. Бецу.

У праці 1881/1882-го року (W. Betz, 1881; В. Бец, 1882). Він наводить досить детальний, сказати б, вичерпний опис їхньої морфології і точно, навіть з точки зору сьогочасся, окреслює їх локалізацію у корі головного мозку людини: *«Дугообразная извилина (gyrus cinguli) у своего начала под передней частью конечной пластинки (lamina terminalis) состоит почти только из двух слоев — верхнего и пятого;* ***пирамид второго слоя мало и сами они очень малы.*** *Отличительная особенность этого пятого слоя состоит в том, что клетки его располагаются не по основанию извилины, как это бывает везде, а идут вдоль разреза извилины, как клетки третьего слоя других извилин.* ***Эти веретенообразные клетки дугообразной извилины гораздо больше клеток пятого слоя — вдвое, даже иногда втрое.*** *Ближе к колену мозолистого тела клетки эти как бы отодвигаются вниз значительно увеличившимся вторым слоем, густо расположенным. К средине этой извилины появляется и зернистый слой, и пирамиды третьего слоя, но они гораздо меньше пирамид третьего слоя других извилин. Начиная с задней половины дугообразной извилины, на месте соприкосновения серого слоя ее с поперечно идущими волокнами мозолистого тела, появляются сверху сего последнего три новых слоя. Один из них, самый нижний, состоит из продольных волокон, огибающих мозолистое тело сверху; другой, серый слой состоит из маленьких круглых клеток, и третий, тоже серый слой, состоящий из клеток* то пирамидальных, ***то веретенообразных значительного калибра.*** *Чем ближе к концу gyrus cinguli, тем больше увеличиваются все три слоя, но все-таки занимают нижний край этой извилины и нижнюю внутреннюю часть ее»*[3147] *(виділено нами — В. М.).* Із цитати очевидно, що В. Бец описує саме гігантські, а не дрібні веретеноподібні клітини ACC. В іншому місці автор, скоріше за все, засвідчує наявність схожих клітин і в корі острівця, побіжно зауважуючи модульний характер її організації: *«То же* [стосовно кластерної структури — В. М.] *можно сказать и об островке (insula), где также группируются в кучки маленькие пирамидки с длинными верховыми отростками,* ***а также клетки пятого слоя, сходные по величине с такими же клетками начала gyrus cinguli****». (Ibid.; виділено нами — В. М.).*

Попри те, що і S. Ramon y Cajal, і C. von Economo проминули увагою ці спостереження В. Беца *(V. V. Medvediev та співавт., 2024*), його історичний пріоритет у описанні гігантських веретен визнається більшістю сучасних дослідників *(E. Nimchinsky та співавт. 1995*[3148]*, 1999*[3149]*; P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007*[3150]*; J.M. Allman та співавт., 2010*[3151]*; R. Pauc, A. Young, 2010*[3152]*; W. W. Seeley та співавт., 2012*[3153]*; C. Butti та співавт., 2013*[3154]*; T. Gefen*

та співавт., 2018[3155]*; I. Banovac та співавт., 2019*[3156]). Думка, що В. Бец описав ці нейрони без усвідомлення їх неординарності *(F. Cauda та співавт., 2013*[3157]*; I. Banovac та співавт., 2021*) — вповні невірна *(V. V. Medvediev та співавт., 2024*). Так, судячи з публікацій I. Banovac та співавторів *(2019, 2021),* існує п'ять критеріїв верифікації гігантських веретен як одного із видів *«спеціальних клітин»* за C. von Economo: **1)** форма і **2)** розмір соми, **3)** особливе регіонарне та ламінарне розташування у корі, **4)** спосіб відходження аксону і **5)** морфологія дендритного дерева. Отже, всупереч впевненості I. Banovac та співавторів *(2021)* у тому, що спостереження В. Беца торкається лиш ординарних, убіквіторних веретеноподібних нейронів кори, очевидно, що у ньому вперше наведено три із перерахованих вище ознак гігантських веретен: **1)** веретеноподібна форма, **2)** виразно великий розмір, **3)** розташування саме у глибокому шарі, саме передньої поясної і, мабуть, острівцевої кори людини. Ситуація з рештою двома диференційними ознаками у історичному плані менш однозначна: **1)** специфічне місце відходження аксона описано S. Ramon y Cajal з використанням забарвлення за Ґольджі і згодом помилково засвідчене C. von Economo на основі нерелевантного методу забарвлення *(I. Banovac та співавт., 2021, с. 11–12);* **2)** попри узагальнювальний класичний опис S. Ramon y Cajal, сучасні дослідженя із використанням методу Ґольджі виявляють істотну гетерогенність дендритної морфології серед популяції гігантських веретен *(див. працю N. D. Correa-Júnior та співавт., 2020, критиковану, щоправда, I. Banovac та співавт., 2021).* Більш того, на думку I. Banovac та співавторів *(2021),* ідентифікація гігантських веретен у більшості сучасних праць недостовірна і — що ще гірше — в принципі потребує істотного методичного вдосконалення. Щоправда, виникає питання, чи витримає класифікаційна комірка *«гігантські веретена»,* або *«нейрони фон Економо»* випробовування результатами такого вдосконалення із залученням, приміром, молекулярно-генетичних, онтогенетичних, конектомних і функціональних досліджень. Отже, перші три властивості гігантських веретен описав В. Бец, решту дві — S. Ramon y Cajal *(I. Banovac та співавт., 2021),* а сучасна методологія виявлення і тому підстави для класифікаційного виокремлення гігантських веретен — умовні.

Яке місце у цьому всьому C. von Economo? У підсумковій *(на думку W.W. Seeley та співавт., 2012*) праці за цією темою C. von Economo *(1926*[3158]*)* свідчить, що на момент виявлення ним гігантських веретен йому не траплялася інформація про їх існування. У відомій фундаментальній праці *(C. Von Economo, 2009, с. 14*) автор теж демонструє впевненість у піонерському характері власних спостережень, наводячи, тим не менш, ряд попередників і сучасників *(позбавлений В. Беца*), котрі так чи інакше згадували про існування веретеноподібних нейронів відповідної локалізації. Дивно, але C. von Economo був знайомий з публікацією В. Беца 1881-го року: про це повідомляє H. Stephan *(1975, с. 666*), цитуючи місце праці C. von Economo та G. Koskinas 1925-го року, де автори фактично дослівно переказують оригінальний опис В. Беца островів енторінальної кори, присутній саме у його праці 1881-го року. Крім того, C. von Economo цитує цю працю В. Беца у місці, присвяченому історії дослідження цитоархітектоніки кори головного мозку *(C. von Economo, 2009, с. 1*). На наш погляд, однією з причин «*мовчання*» C. von Economo щодо інформації В. Беца про гігантські веретена може бути відсутність рефлексії S. Ramon y Cajal на цю інформацію. Отже, доброчесним висновком у цій ситуації може бути лише констатація *«перевідкриття»* C. von Economo феномену гігантських веретен. Попри це, безперечно, що ретельний опис C. von Economo морфології гігантських веретен у віковому вимірі, спроби осмислення їхнього онтогенезу і функцій передньої поясної та острівцевої кори *(C. von Economo, 1926*[3159]*)*, надають підстави вважати його роль у дослідженні цієї клітинної популяції визначною. Зараз, через 100 років після публікації цитованої праці C. von Economo *(1926*), можна стверджувати, що наші уявлення стосовно цього фрагмента наукового поступу об'єктивізовано. І хоча останнім часом з'являються нові, інколи контроверсійні точки зору на феномен гігантських веретен *(I. Banovac та співавт., 2021*), роль В. Беца у їх відкритті залишається незаперечною.

Між іншим, можемо також стверджувати, що з п'яти перерахованих співавтором C. von Economo, G. N. Koskinas морфологічних варіантів так званих *«спеціальних»* нейронів головного мозку[3160], два — гігантські піраміди і гігантські веретена — були вперше описані В. Бецом.

розташування і морфологія

Починаючи з праці В. Беца *(W. Betz, 1881; В. Бец, 1882),* двома традиційними ділянками розташування гігантських веретен вважають передню частину поясної кори *(ACC)* і так звану лобово-острівцеву кору[3161] *(C. Butti та співавт., 2013; **рис. 29**)*. Не зважаючи на те, що критерії ідентифікації розглядуваних клітин залишаються дискусійними *(див. вище)*, ми асоціюватимемо дані, наведені у цій частині, саме з гігантськими веретенами. Тим не менш, у подальших частинах ми, називатимемо описувані клітини евфемістично, певною мірою сумніваючись у вірності їх ідентифікації.

Перше сучасне ґрунтовне дослідження клітин, зараховуваних до категорії гігантських веретен, у ACC людини виконано E. A. Nimchinsky та співавторами *(1995)*. За їхніми даними, цей вид клітин трапляється ви-

ключно у шарі Vb, де вони зібрані у дрібні кластери по 2–3 клітини, частота котрих більша поблизу країв поясної звивини. У ростроаудальному відношенні дві третини[3162] усіх гігантських веретен зосереджено у підполі BA 24 b, п'ята частина[3163] — у підполі BA 24 c, найменше[3164] — у полі BA 24 a. Загалом, автори спостерігали негативний передньо-задній градієнт кількості гігантських веретен у ACC[3165]; у місці переходу між ACC і PCC[3166] клітини різко рідшають, фактично зникають. Незважаючи на морфологічну варіативність, автори не виявили *«звивисті»*, або, як їх називав C. von Economo, *«штопороподібні»*[3167] форми гігантських веретен[3168], лише дуже виструнчені[3169], а також коротші, дебеліші і зазвичай скривлені. Апікальний і базальний дендрити[3170] за товщиною не відрізнялися від соми видовжених нейронів. Імуноідентифікація експресії основних білків нейрофіламентів[3171] у більшості випадків виявляла додаткові, дуже тонкі дендрити, котрі відгалужувалися від соми поблизу апікального; у деяких випадках базальний дендрит роздвоювався одразу ж після відходження, інколи спостерігали неоднорідність імунореактивності клітини в цілому чи соми. У більшості спостережень конічний апікальний дендрит проходив через III-й шар кори, базальний — поширювався на 25–50 мкм перед галуженням на невидимі при імуногістохімічному забарвленні дрібні стовбури у шарі VI. Причому середня відносна оптична щільність соми, виміряна при імунореактивному забарвленні, у веретеноподібних нейронів суттєво вища, ніж у сусідніх пірамідних; веретеноподібні нейрони складають 16.4 % від загальної кількості імунореактивних нейронів шару V у передніх ділянках ACC і до 3.9 % — у задніх, тоді як частка імунореактивних клітин з ознаками гігантських веретен, додатково забарвлених за Нісслем, стала вздовж передньо-задньої осі[3172]. Введення ліпофільного барвника DiI у пучок мієлінізованих волокон поясної звивини[3173] супроводжувалося забарвленням деяких веретеноподібних нейронів, як і численних пірамід. Цим же методом візуалізації з'ясувалося, що проксимальні частини апікальних і базальних дендритів, на відміну від дистальніших, не містять шипики. Нарешті, автори виявили, що клітини, які вони відносять до гігантських веретен не експресують кальційзв'язувальні білки парвальбумін, кальбіндин чи кальретинін. Останній факт дав додаткові підстави для констатації істотної відмінності гігантських веретен і гігантських пірамід[3174].

Згідно з J. Allman та співавторами *(2002),* середній об'єм гігантського веретена ACC людини складає близько 21 × 10^3 мкм^3, пірамідного нейрона того ж шару — у 4.6 разів менше, тобто ледь більше 4.5 × 10^3 мкм^3. Середній об'єм гігантського веретена передньої острівцевої кори людини — ~15.5 × 10^3 мкм^3, макака — утричі менший, 4000–5500 мкм^3, на 50 % переважає аналогічний показник для пірамідних нейронів того ж шару і на 70 % — показник для веретеноподібних нейронів VI-го шару *(H. C. Evrard та співавт., 2012)*.

На думку J. Allman та співавторів *(2005)*, розмір соми гігантських веретен свідчить про значний калібр їхніх аксонів, що обумовлює швидке проведення збудження у віддалені ділянки мозку. У цьому плані цікаво, що гігантські веретена експресують два типові для проєкційних нейронів кори фактори транскрипції — FEZF2[3175] і CTIP2[3176] *(I. Cobos, W. W. Seeley, 2015)*. На жаль, спектр зв'язків гігантських веретен на даний час з очевидних причин не встановлено, однак, виходячи з особливостей конектому ACC і лобово-острівцевої кори, можна припускати їх проєктування у сусідню острівцеву, у префронтальну, орбітофронтальну і у передню скроневу кору, у мигдалеподібний комплекс, гіпоталамус, таламічні ядра і ЦСР.

Модифікований метод забарвлення за Ґольджі дозволив K. K. Watson та співавторам *(2006)* виявити деякі особливості будови дендритної системи клітин з ознаками гігантських веретен V-го шару ACC та лобово-острівцевої кори людини[3177]. Наприклад, виявилося, що апікальний і базальний дендрит практично симетричні, схожі за розміром, типом галуження[3178], кількістю розгалужень і загальною довжиною дендритних стовбурів. За цими ж показниками клітини, зараховувані до категорії гігантських веретен, у ACC і лобово-острівцевій корі ідентичні. Середня загальна довжина дендритних стовбурів однієї такої клітини складає 815.8 ± 66.75 мкм, тоді як у пірамідного нейрона того самого шару — 2044.3 ± 157.1 мкм. Максимальна кількість шипиків у апікального і базального дендрита виявлена на відстані 160–180 мкм від соми, їх загальна кількість у перерахунку на один базальний чи апікальний дендрит, якщо вірити даним авторів, — 30–40 одиниць, тобто у 2–4 рази менша, ніж для такої категорії дендритів пірамідного нейрона[3179].

Схожий метод візуалізації *(I. Banovac та співавт., 2019)* дозволяє стверджувати, що ядерна частина типового гігантського веретена V-го шару ACC людини — власне сома — завдовжки 150–200 мкм, товщиною 10–21 мкм, плавно продовжується у базальний і апікальний вирости — початкові ділянки відповідних частин дендритної системи. Від соми відгалужуються численні тонкі, зі значною кількістю шипиків, горизонтальні дендрити; базальний виріст закінчується пензликоподібною[3180] галузистістю — місцем появи численних дендритних стовбурів меншого калібру; апікальний виріст за топологічними властивостями нагадує характерний для пірамідних нейронів. Найвагомішою морфологічною рисою гігантських веретен, на думку авторів, є відходження аксона від найдистальнішої частини базального виросту, у зоні пензликоподібної галузистості. Середня площа соми гігантських веретен у цьому дослідженні складала ~500–700 мкм^2. За показником загальної довжини дендритних стовбурів[3181] автори розділили гігантські веретена на малі і великі[3182]. Порівняльний аналіз морфології овальних і веретеноподібних форм пірамідних нейронів при забарвленні за Нісслем та

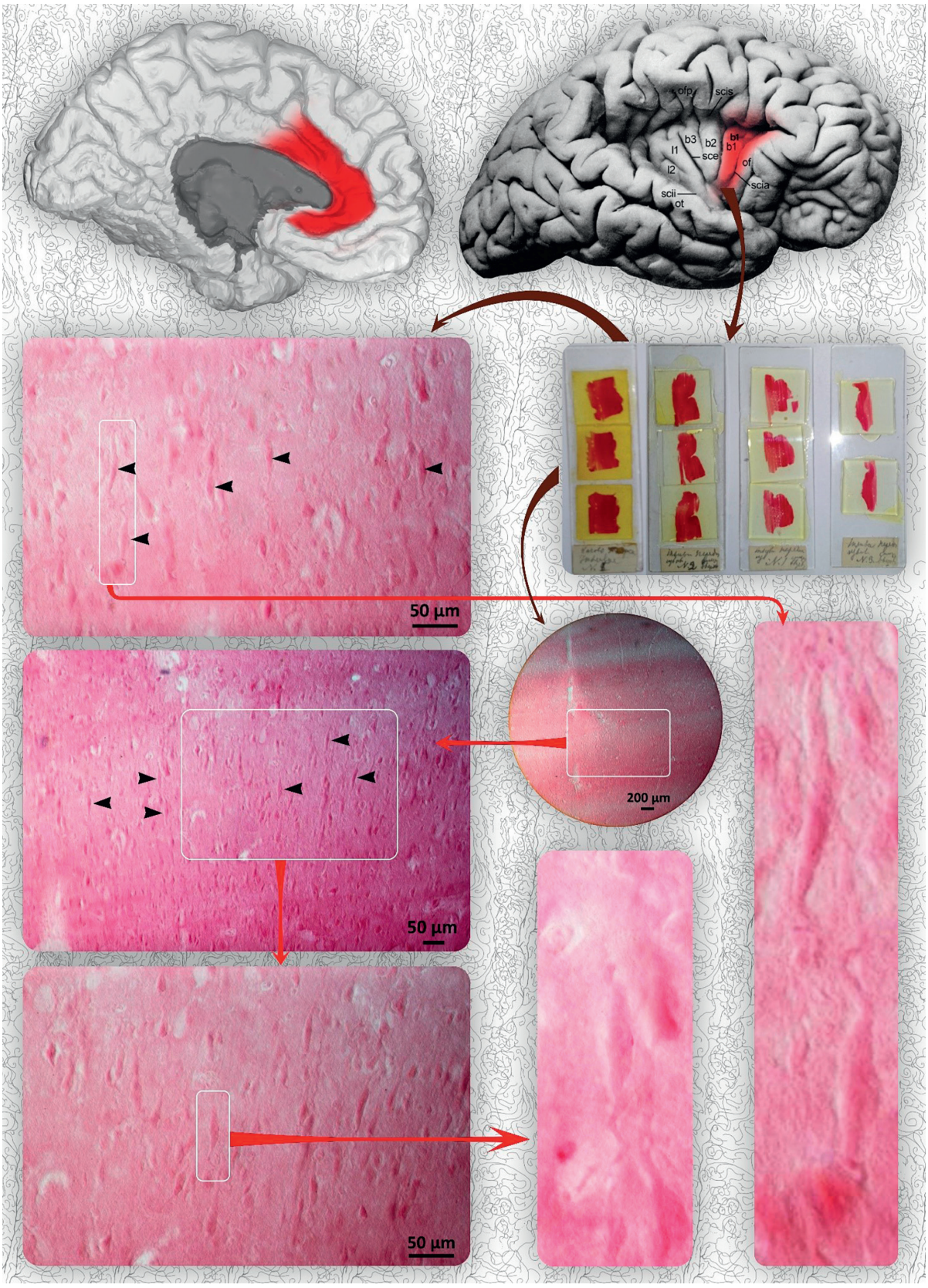

ofp
scis
b3
b2
b1
bt
l1
sce
l2
of
scia
scii
ot
50 µm
50 µm
200 µm
50 µm

Рис. 29. Гігантські веретена на препаратах В. Беца.
Відомо, що гігантські веретена зосереджені у передній поясній корі (*зображення півкулі головного мозку, розміщене ліворуч*) і у передній частині кори острівця (*зображення півкулі головного мозку, розміщене праворуч*)[1]. Із колекції нейрогістологічних препаратів Беца Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відібрано чотири, які містять забарвлені карміном зрізи кори острівця. Власноручні підписи Беца на препаратах, згідно із нашою реконструкцією: на першому ліворуч — «*Начало .... Insulae N. ...*», на решті трьох — «*insula передняя извил снизу вверх N 1*», «*insula передняя извил снизу вверх N 2*», «*insula передняя извил снизу вверх N 3*». За різного збільшення зображено ділянки кори острівця на одному із препаратів В. Беца. Нейрони, що можуть відповідати гігантським веретенам, позначено чорними стрілками. Зображення трьох таких нейронів, обведених на двох оглядових мікрофото прямокутними світлими рамками, подано праворуч у збільшеному вигляді[2]. Звертає на себе увагу виверткова[3] форма багатьох веретеноподібних нейронів, описана C. von Economo[4] і характерна як для незрілого мозку людини[5], для зрілого мозку людини без ознак неврологічної чи психічної патології[6] чи на тлі певних видів психічної патології[7]. Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва.

[1] Первинні зображення медіальної *(ліворуч)* і латеральної *(праворуч)* поверхні півкулі головного мозку людини використано зважаючи на відкритий доступ і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rostral_Anterior_Cingulate_-_DK_ATLAS.png • https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Caudal_Anterior_Cingulate_-_DK_ATLAS.png • https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_Insular_Anatomy.png).*

[2] Ліве зображення отримано шляхом накладання двох мікрофото тієї ж клітини, виконаних при різній глибині фокусування; обидва зображення відкориговано засобами Adobe Photoshop CC 2017 *(Adobe Systems Inc., США)* з метою контрастування сом клітин.

[3] Англ. — *corkscrew-like*, нім. — *korkzieherartig*, син. — штопороподібна.

[4] C. Butti та співавт., 2013.

[5] C. Butti та співавт., 2013, з посиланням на: J. M. Allman та співавт., 2002, 2010; інформацію про медичний стан досліджуваних осіб нам з'ясувати не вдалося.

[6] I. Banovac та співавт., 2019, *fig.* 10 B. Хоча E. A. Nimchinsky та співавтори *(1995)* не виявляли виверткових форм гігантських веретен у неврологічно збережених осіб *(n=3, середній вік — 77.3±5.0 років, межі значень — 72–84 роки).*

[7] Лобово-скронева деменція з убіквітин-позитивними включеннями *(англ. — frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions)* — W. W. Seeley та співавт., 2006, *fig.* 3; хвороба Піка — W. W. Seeley та співавт., 2006, *fig.* 4 B; розлад аутистичного спектра — C. Butti та співавт., 2013, *fig.* 7 A.

Ґольджі й Ґольджі – Коксом[3183] оголила труднощі ідентифікації малих гігантських веретен, до котрих можна помилково віднести геометрично схожі пірамідні нейрони (***рис. 30, рис. 31, рис. 32***). За словами авторів, аналіз цитоархітектонічного матеріалу поля ВА 9[3184] кори 32-х дорослих осіб виявив лише 1 (!) клітину з морфологією, близькою до гігантського веретена, однак дещо відмінною від типової для ACC *(I. Banovac та співавт., 2019)*.

міжвидовий вимір

Незважаючи на припущення E. A. Nimchinsky та співавторів *(1999)* і подальші численні суголосні інтерпретації філогенетично виокремлюваної ролі гігантських веретен, на даний час схожі нейрони ідентифіковано не лише у ACC та лобово-острівцевій корі, і не лише у ссавців з великими розмірами мозку.

W. W. Seeley та співавтори *(2012)* свідчать, що першим на факт преферентної присутності цих нейронів у мозку людини і вищих мавп звернув увагу M. Rose *(1928)*. E. A. Nimchinsky та співавтори *(1999)* обмежували видовий перелік носіїв гігантських веретен людиною й іншими представниками родини гомінід, або людиноподібних[3185] (***рис. 33****; див. також* ***рис. 34***). Цим самим до наукового обігу долучали думку щодо ролі цих клітин як специфічного морфологічного кореляту зазначеного таксона і їхньої участі у найвищих проявах психічного процесу. Згідно з даними, наведеними у цій праці, у калімантанського орангутанга *(Pongo pygmaeus)* у V-му шарі кори ACC виявляють поодинокі[3186] нейрони з морфологією гігантських веретен, у західної рівнинної горили *(Gorilla gorilla gorilla)* — часті[3187], у шимпанзе звичайного *(Pan troglodytes)* — рясні[3188], у шимпанзе карликового *(Pan paniscus, бонобо)* та у людини[3189] — рясні[3190] й згруповані у кластери. Частка таких нейронів у V-му шарі кори ACC орангутанга — 0.6 %, у горили — 2.3 %, у шимпанзе — 3.8 %, у бонобо — 4.8 %, у людини — 5.6 % *(Ibid.)*. А об'єм клітинної соми цих нейронів продемонстрував, напевне, найістотніші міжвидові відмінності, позитивно корелюючи зі збільшенням об'єму мозку: у *P. pygmaeus* він склав 6648 ± 2667 мкм^3 [3191], у *G. g. gorilla* — 5684 ± 3740 мкм^3 [3192], у *P. troglodytes* — 8796 ± 5069 мкм^3 [3193], у *P. paniscus* — 7743 ± 4476 мкм^3 [3194], у H. sapiens — 20822 ± 8731 мкм^3 [3195] *(Ibid.)*.

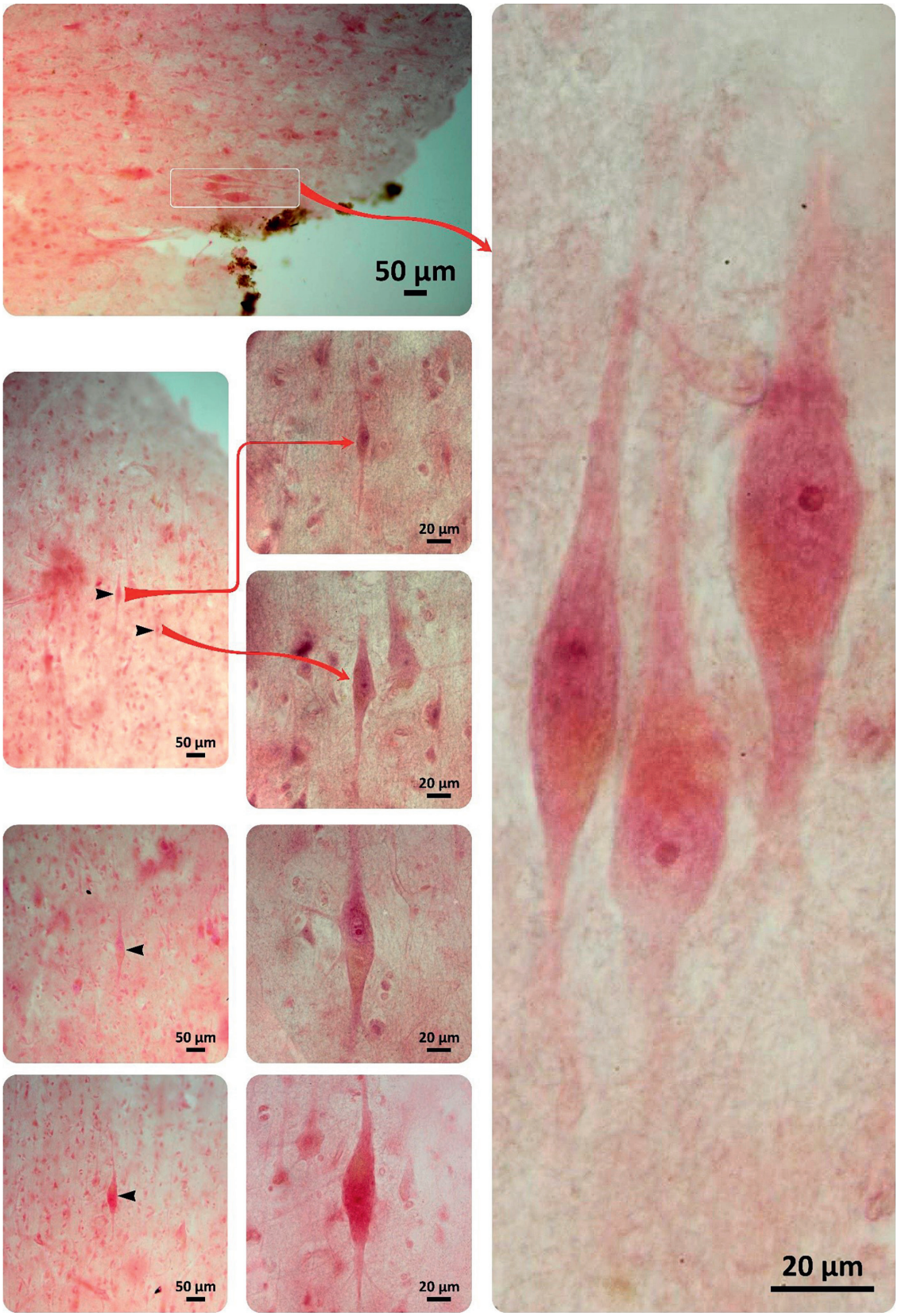

50 µm
20 µm
50 µm
20 µm
50 µm
20 µm
50 µm
20 µm
20 µm

Рис. 30. Веретеноподібні нейрони на препаратах В. Беца передцентральної звивини[1]. Часом вони розташовані поряд з доволі великими за розміром пірамідними нейронами. Інколи їх розміри і наявність масивних ліпофусцинових включень аналогічні гігантським пірамідам (*клітинам Беца*), що, на наш погляд, свідчить про те, що перед нами одна із можливих варіацій форми клітин Беца, про які йшлося у першій частині книги *(с. 23–35)*. Про наявність веретеноподібних пірамідних нейронів кори, котрі можна сплутати з гігантськими веретенами, повідомляють I. Banovac та співавтори (*2019, 2021*). До речі, E. A. Nimchinsky та співавтори (*1995*) зараховували до гігантських веретен клітини з відкладеннями ліпофусцину, які серед цих клітин «*були звичним явищем й інколи були настільки великими, що спотворювали форму у всіх інших частинах дуже тонкого нейрона*»[2]. У зв'язку із цим варто нагадати, що наявність масивних соматичних включень ліпофусцину є однією із важливих ознак клітин Беца *(див. с. 26)* Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва. Методика забарвлення препаратів W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації V. Medvediev та співавтори *(2023)*; фотофіксація В. Медведєв, В. Васлович; корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop CC 2017 *(Adobe Systems Inc., США)* А. Медведєва.

[1] Виходячи з нашої реконструкції підписів обох препаратів *(рис. 116, с. 407, пояснення до частини II В)*.

[2] «*On Nissl-stained materials, spindle neurons were readily distinguishable from pyramidal neurons and exhibited a variety of morphologies (Fig. 4a-d). Somewere very slender and elongate, with apical and basal dendrites nearly as thick as the soma at its widest point.* ***Others were shorter, more stout****, and usually curved. Occasionally,neurons were encountered with a bifid basal dendrite or a third major dendrite emerging from the soma.* ***In addition, lipofuscin deposits were common and were occasionally so large that they distorted the shape of an otherwise very slender neuron»*** *(E. A. Nimchinsky та співавт., 1995; виділено нами — В. М.).*

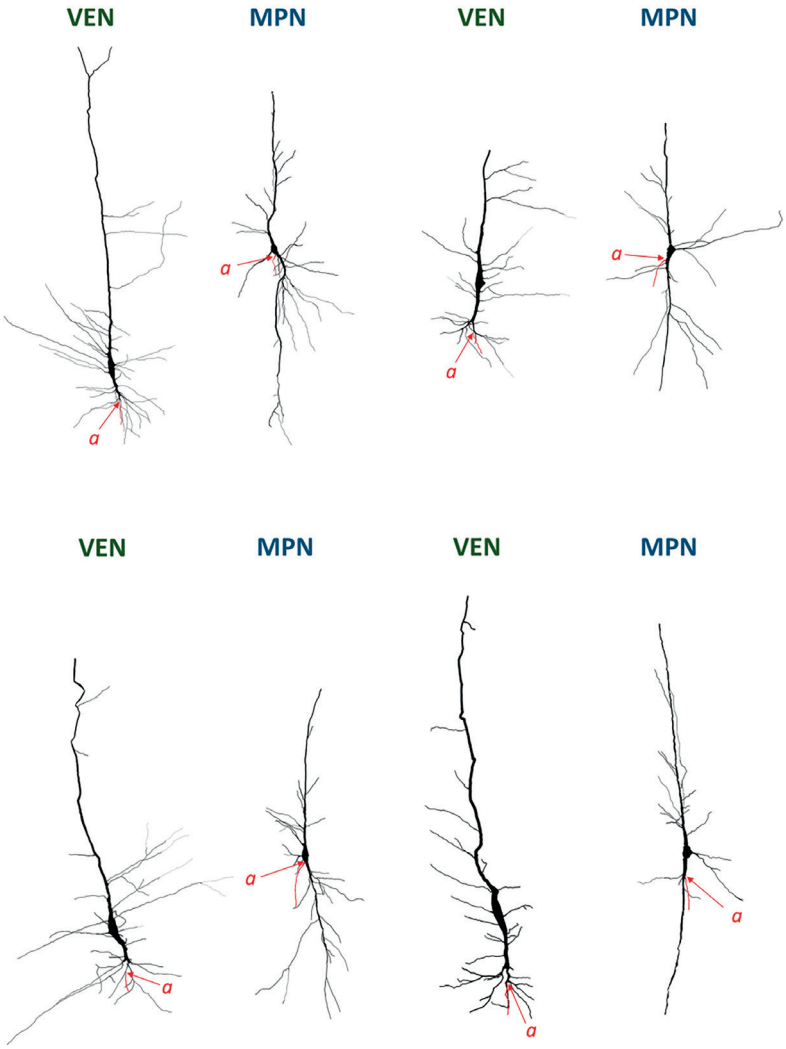


Рис. 31. Реконструйована на основі візуалізації методом Ґольджі морфологія гігантських веретен (*VEN — von Economo neuron*) і так званих модифікованих (*веретеноподібно — В. М.*) пірамідних нейронів (*MPN — modified pyramidal neuron*) кори головного мозку людини згідно із I. Banovac та співавторами (*2021*), з посиланням на I. Banovac та співавторів *(2019)*. Літерою «а» позначено місце відходження аксона, аксон нарисовано червоним кольором. Автори звертають увагу на відмінності у відходженні аксона у обох видів клітин і на пензликоподібне кінцеве розгалуження базального дендрита гігантських веретен, якого немає у веретеноподібних форм пірамідних нейронів.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2021.714611/full)*.

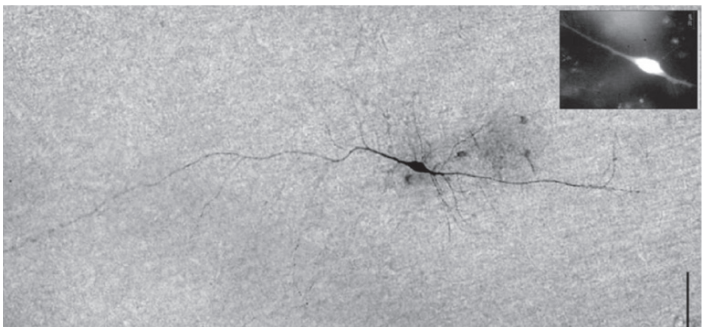


Рис. 32. Нейрон, схожий на гігантське веретено, у корі острівця дорослої людини, заповнений біоцитином[1]. Масштабна смужка — 100 мкм. У нижньому правому куті — ймовірно, цей же нейрон під час процедури *«patch clamp»* запису електричної активності[2]. R. D. Hodge та співавтори *(2020)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41467–020–14952–3)*.

[1] *«Biocytin-filled putative VEN in L5 of an ex vivo insula brain slice» (R. D. Hodge та співавт., 2020).*

[2] *«Inset: image of Alexa dyefill following patch clamp recording in live tissue» (R. D. Hodge та співавт., 2020).*

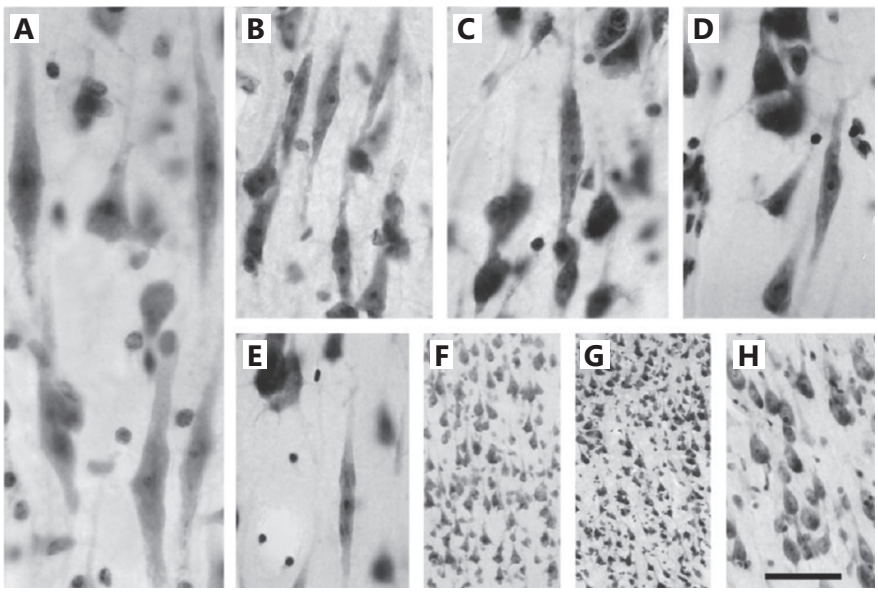


Рис. 33. Морфологія гігантських веретен у шарі Vb ACC людини (**A**), бонобо (**B**), шимпанзе (**C**), горили (**D**) і орангутанга (**E**). У нижчих мавп гігантські веретена у ACC, за словами авторів, відсутні: білорукий гібон *(Hylobates lar)* — **F**, гусар звичайний *(Erythrocebus patas)* — **G**, лемур котячий *(Lemur catta)* — **H**. Масштабна смужка: **A** — 50 мкм, **B–E** і **H** — 80 мкм, **F** і **G** — 120 мкм. Забарвлення за Нісслем. E. A. Nimchinsky та співавтори *(1999)*. Copyright © 1999, The National Academy of Sciences.

Рисунок використано, зважаючи на ліцензійні умови, які розповсюджуються на праці, опубліковані у томах 90105 *(19932008) (https://www.pnas.org/about/rights-permissions • https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.96.9.5268?url_ver=Z39.88–2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)*.

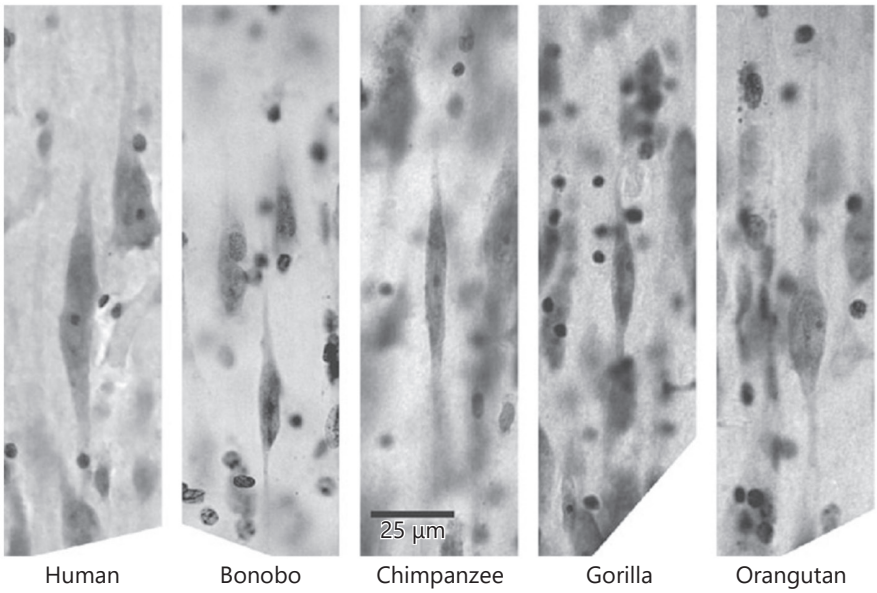


Рис. 34. Гігантські веретена лобово-острівцевої ділянки кори людини і у вищих мавп за однакового масштабування. Розмір гігантських веретен людини — найбільший. Забарвлення за Нісслем. J. Allman та співавтори *(2010)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY-NC 2.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-010-0254-0)*.

Згодом, P. R. Hof і E. van der Gucht *(2007)* описали нейрони з морфологією гігантських веретен у мозку китоподібних, зокрема у вусатих китів — горбачів[3196] *(Megaptera novaeangliae)* і у смугача фінвала[3197] *(Balaenoptera physalus),* а також у зубастих китів з найбільшими показниками абсолютного об'єму головного мозку — у кашалота *(Physeter macrocephalus)* та у косатки *(Orcinus orca),* але не у дельфінів — афаліни *(Tursiops truncatus),* тихоокеанського білобокого дельфіна *(Lagenorhynchus obliquidens)* чи у білого дельфіна *(Sotalia fluviatilis, мукуші)*. У горбача і фінвала такі нейрони V-го шару виявляли переважно у передніх відділах поясної кори — підколінній, преколінній і ACC, а також у корі острівця, однак з поширенням більшим, аніж у гомінід та у людини. Крім того, у цих двох видів аналогічні клітини ідентифіковано і в корі полюса лобової частки. Автори зазначають, що наявність і, мабуть, частка розглядуваних нейронів з морфологією гігантських веретен корелює з максимальними цифрами абсолютного розміру мозку, але не коефіцієнта енцефалізації[3198].

C. Butti та співавтори *(2009)* розширили перелік видів, мозок котрих містить нейрони V-го шару з морфологією гігантських веретен, а також обчислили середній об'єм соми цих клітин[3199]: у афаліни звичайної *(Tursiops truncatus)* цей показник склав 4449 ± 524 мкм^3 [3200], у дельфіна сірого *(Grampus griseus)* — 3186 ± 479 мкм^3 [3201], у білуги *(Delphinapterus leucas)* — 3406 ± 468 мкм^3 [3202], у горбача *(Megaptera novaeangliae)* — 6189 ± 948 мкм^3 [3203].

Загалом, станом на даний час нейрони з цитоархітектонічними ознаками гігантських веретен описано у гомінід і людини[3204], у макака[3205], у вусатих китів — горбача[3206], смугача фінвала[3207], у гренландського кита[3208] і смугача малого[3209], у зубастих китів — кашалота[3210] і косатки[3211], у білуги[3212], дельфіна сірого[3213], афаліни звичайної[3214], у африканського та індійського слона[3215], а також у острівцевій корі бегемота карликового[3216], ламантина американського флоридського[3217], зебри бурчеллової[3218], моржа атлантичного[3219], у чорного носорога[3220], а також у ряду інших тварин класу ссавців[3221] — у свині свійської[3222], вівці свійської[3223], бика свійського[3224], коня свійського[3225] і оленя білохвостого[3226]. Поодинокі нейрони схожої форми і радіарної локалізації знайдено у корі невеликого ссавця дамана капського[3227], причому також і в корі полюса лобової частки.

Уже відносно ранні дослідження G. Ngowyang *(1936)*[3228] вивляли клітини харктерної морфології і глибини розташування у підставці та в енторінальній корі людини *(оглянуто C. Butti та співавт., 2013)*. Станом на даний час, окрім класичної локалізації у корі поля BA 24[3229] та у лобово-острівцевій ділянці кори людини, ці клітини описано також у полі BA 9[3230], щоправда тут вони суттєво меншого розміру[3231]. Хоча I. Banovac та співавтори *(2019)* прецизійнішим протоколом серед досліджених зразків поля BA 9 32-х дорослих осіб виявили лише одну (!) клітину з морфологією, близькою до гігантського веретена. За даними C. A. González-Acosta та співавторів *(2018)*, клітини із формою і локалізацією, характерною для гігантських веретен ***(рис. 35)***,

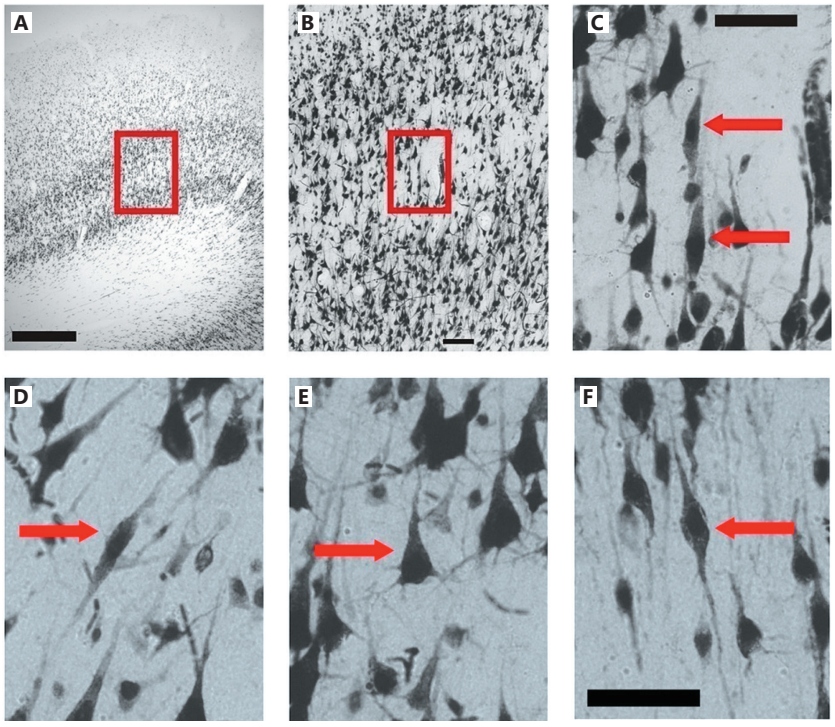


Рис. 35. Клітини з ознаками гігантських веретен у лобово-полярній корі дорослої людини. Імуногістохімічна ідентифікація NeuN. **A**, **B**, **C** — послідовне збільшення зазначених червоною рамкою ділянок; масштабна смужка: **A** — 500 мкм, B — 100 мкм, **C** — 50 мкм, **D**–**F** — 50 мкм. Червоні стрілки позначають: **C** — два нейрони з морфологією гігантських веретен у підшарі Vb, **D** — нейрон з морфологією гігантського веретена у підшарі Vb, **E** — пірамідний нейрон підшару Vb, **F** — веретеноподібний нейрон VI шару тієї ж ділянки кори. C. A. González-Acosta та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/fnana.2018.00064/full)*.

у медіальній фронтополярній частині поля BA 10 людини — поодинокі й розсіяні, їх кількість щонайменше у 7 разів більша праворуч, причому популяція у 2.5 рази численніша в ділянці гребеня, ніж у ділянці стінки дрібної звивини, котра входить до складу медіальної частини поля BA 10[3232]. Середня площа соми таких нейронів гребеня звивини — ~350 мкм^2, у стінці звивини — суттєво більша, ~400 мкм^2. У мозку горбача[3233] і гренландського кита[3234] *(M. A. Raghanti та співавт., 2019)*, а також бегемота карликового[3235] *(C. Butti та співавт., 2014)* клітини характерної форми і радіарної локалізації виявляють у корі головного мозку повсюдно, у свині свійської *(Sus scrofa domesticus),* вівці свійської *(Ovis aries),* бика свійського *(Bos taurus),* коня свійського *(Equus ferus caballus)* і оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus)* — щонайменше у корі полюса лобової і потиличної частки, у ACC й у передній острівцевій корі *(M. A. Raghanti та співавт., 2015)*.

У людини й інших гомінід клітини характерної для гігантських веретен форми описано не лише у V-му, а й у III-му шарі ACC та острівцевої кори *(M. A. Raghanti та співавт., 2019*[3236]*)*; у неокортексі гренландського кита *(Balaena mysticetus)* — не лише у V-му, а й, хоч і у меншій кількості, у III-му, інколи — і в II-му шарі *(Ibid.)*. У II-му шарі такі клітини ідентифіковано у корі головного мозку гренландського кита, вівці свійської *(Ovis aries),* бика свійського *(Bos taurus)*[3237], свині свійської *(Sus scrofa domesticus)* і оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus; M. A. Raghanti та співавт., 2015)*. У дамана капського *(Procavia capensis)* поодинокі клітини характерної форми знайдено у III-му шарі, але не у V-му *(Ibid.)*.

Зараз важко припускати, яка частка із наведених даних стосовно міжвидової й анатомічної поширеності клітин, котрі у цитованих щойно працях розглядають гігантськими веретенами, отримає подальше підтвердження. Як уже зазначалося, I. Banovac та співавтори *(2019)* вважають, що інформація стосовно ідентифікації гігантських веретен в інших ділянках кори й у інших видів потребує верифікації із забарвленням за Ґольджі. Ймовірно, полегшить цю процедуру окреслення специфічного профілю генетичної експресії, котрий для гігантських веретен ACC дорослої людини[3238] може включати 344 гени[3239] *(L. Yang та співавт., 2019)*; серед цих генів — такі, що беруть участь у морфогенезі, галуженні дендритів та мієлінізації аксонів; багато з них асоційовані з психічними та невротичними розладами, включаючи патологію соціоемоційної сфери[3240] *(Ibid.)*. Автори виявили 4 нові маркери гігантських веретен — VAT1L[3241], CHST8[3242], LYPD1[3243] і SULF2[3244] *(Ibid.)*. Шкода, що ці дані отримано у парадигмі звичайної оглядової нейроідентифікації[3245], однак, як прилаштувати методологію забарвлення за Ґольджі до такого роду завдань — незрозуміло.

Мабуть, гігантські веретена людини також експресують VMAT2[3246], субодиницю ГАМК-рецептора GABRQ[3247] і адренорецептор α-1A[3248], причому експресія VMAT2 і GABRQ узагалі відсутня у корі головного мозку миші *(A. A. Dijkstra та співавт., 2018)*. У цих даних цікаво те, що VMAT2 — типовий переносник моноамінів у синаптичні везикули, отже, його експресія ставить питання про додатковий, моноамінергічний фенотип гігантських веретен, а за декларованої авторами відсутності ключових ферментів синтезу моноамінергічних нейромедіаторів[3249] чи засобів їх захоплення з позаклітинного середовища[3250] — потребує додаткових пояснень *(A. A. Dijkstra та співавт., 2018)*.

кількості

Загальна кількість виявлених клітин з цитоархітектонічними ознаками гігантських веретен у ACC горбача *(Megaptera novaeangliae)* праворуч — ~24 тис., у передній острівцевій корі праворуч — ~29 тис., у корі полюса лобової частки праворуч — ~25 тис. *(C. Butti та співавт., 2009)*. У афаліни звичайної *(Tursiops truncatus)* виявлена кількість цих нейронів у ACC ліворуч — ~1.9 тис., у підколінній корі ліворуч — 600; у дельфіна сірого *(Grampus griseus)* у ACC праворуч — ~1.4 тис., у підколінній корі праворуч — 580; у білуги *(Delphinapterus leucas)* у ACC праворуч — 370, у передній острівцевій корі — ~1.9 тис. *(Ibid.)*.

Згідно з *M. A. Raghanti* та співавторами *(2015)*, приблизні цифри кількості виявлених клітин з морфологічними ознаками гігантських веретен у V-му шарі ACC[3251] такі: у гренландського кита *(Balaena mysticetus)* — ~4.6 тис., у свині свійської *(Sus scrofa domesticus)* — ~3.3 тис., у вівці свійської *(Ovis aries)* та людини — 2.8–2.9 тис., у бика свійського *(Bos taurus)* — ~2.6 тис., у коня свійського *(Equus ferus caballus)* — ~3.5 тис., у оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus)* — 100–200. Виявлені значення цього показника для кори полюса лобової частки у тварин різних видів наступні *(Ibid.):* для гренландського кита — 3.7–3.8 тис., для коня і бика свійського — ~2 тис., для вівці свійської — ~1.5 тис., для оленя білохвостого — ~1 тис. А для передньої острівцевої кори виявлені значення показника такі *(Ibid.):* у бика свійського — 3.2–3.3 тис., у людини — 2.3 тис., у гренландського кита — ~2.1 тис., у коня свійського — ~1.8 тис., у свині і вівці свійської — ~1 тис., у оленя білохвостого — ~300. Для кори полюса потиличної частки бика свійського загальна кількість клітин V-го шару з морфологічними ознаками гігантських веретен складає ~1 тис., для коня свійського і гренландського кита — ~500, для людини, вівці свійської і оленя білохвостого — <100 *(Ibid.)*. Загалом, з урахуванням двох півкуль, виявлена кількість розглядуваних клітин V-го шару у мозку гренландського кита становить — ~22 тис., бика

свійського — ~18 тис., коня свійського — ~15.5 тис., вівці свійської — ~11 тис., людини — ~10.5 тис., оленя білохвостого — ~5 тис.[3252]

За іншими даними *(оглянуто C. Butti та співавт., 2013)*, права лобово-острівцева кора у горбача містить 28 770 клітин з морфологією гігантських веретен, у слона — 10 200, у західної рівнинної горили *(Gorilla gorilla gorilla)* — 9450, у шимпанзе звичайного *(Pan troglodytes)* — 10 760. H. A. Issa та співавтори *(2019)* стверджують, що у ACC[3253] шимпанзе звичайного *(Pan troglodytes)* і шимпанзе карликового *(Pan paniscus, бонобо)* міститься ~23–24 тис. таких клітин, у лобово-острівцевій корі — ~11–12 тис. У передній острівцевій корі однієї півкулі головного мозку дорослого макака виявляють ~1.5 тис. *(M. fascicularis)* і ~2 тис. *(Macaca mulatta)* нейронів з характерними ознаками[3254], котрі складають 2–3 % від усіх нейронів V-го шару кори *(H. C. Evrard та співавт., 2012)*.

Незважаючи на значну кількість праць, присвячених підрахунку популяції клітин з ознаками гігантських веретен, наведені щойно цифрові дані хиткі. Ось що відбувається стосовно цього показника для мозку людини.

Ранні морфометричні дослідження подавали середню кількість клітин з ознаками гігантських веретен у головному мозку новонародженого[3255] — ~28 тис., у мозку 4-річної дитини[3256] — ~180 тис., у мозку дорослої людини[3257] — ~190 тис. *(J. M. Allman та співавт., 2005)*. У подальшому ці цифри суттєво змінилися *(оглянуто J. M. Allman та співавт., 2011)*: у лобово-острівцевій ділянці правої півкулі дорослої людини нараховували уже ~80 тис. розглядуваних клітин[3258], а в обох ACC — ~320 тис.[3259]. Хоча, на думку C. Butti та співавторів *(2013)*, загальна кількість нейронів, котрі зараховують до гігантських веретен, у лобово-острівцевій корі і ACC однієї півкулі дорослої людини перебуває в інтервалі 80–120 тис.[3260]. Отже, загалом популяція цих клітин у мозку дорослої людини близька до півмільйонної. Для порівняння: лобово-острівцева кора обох півкуль зрілого головного мозку у інших гомінід містить у середньому ~10 тис. клітин з ознаками гігантських веретен, передня частина лімбічної кори[3261] — ~90 тис., загалом — ~100 тис. *(J. M. Allman та співавт., 2010, 2011)*.

Але, напевне, найцікавішою є онтогенетична й вікова динаміка популяції розглядуваних клітин людини. Згідно з J. M. Allman та співавторами *(2005)*[3262], гігантські веретена у мозку людини з'являються в онтогенезі пізно; станом на 35-й тиждень внутрішньоутробного розвитку констатують невелику їх кількість, на момент народження — лише близько 15 % від кількості у дорослих осіб, причому після 4-х років життя їх популяція залишається сталою *(J. M. Allman та співавт., 2005)*. Подальші дослідження лобовоострівцевої ділянки кори праворуч виявили таке[3263]: через 34 тиж. гестації констатують наявність поодиноких клітини характерного цитоархітектонічнго фенотипу, у період 38–40-го тижня гестації їх кількість сягає ~10 тис., на момент народження — ~40–45 тис., через 4 міс. постнатального життя — ~35–40 тис., через 7 міс — ~60–65 тис., через 8 міс — ~320 тис., через 19 міс — ~100 тис., через 4 роки — 135–140 тис., через 8 років постнатального життя — ~70 тис., а у зрілому віці — ~80 тис. *(J. M. Allman та співавт., 2010, 2011)*. Для лівої лобово-острівцевої кори асимптота кількості цих клітин поблизу 8-го місяця постнатального періоду відсутня, для лівої та правої ACC — менш виражена[3264]. Порівняння пре- і постнатальних показників демонструє значущий приріст кількості клітин, віднесених до групи гігантських веретен, навіть поза врахуванням асимптотичного показника 8-го місяця *(J. M. Allman та співавт., 2011)*. Очевидно, що значення показника на 8-му місяці постнатального життя потребує пояснення; приміром, J. M. Allman та співавтори *(2005)*[3265] вважають, що постнатальний приріст розглядуваної нейронної популяції мозку людини здійснюється за рахунок диференціації резидентних чи поступово мігруючих із субвентрикулярної зони незрілих клітин.

Найновіше дослідження *(T. Gefen та співавт., 2018)* демонструє, що кількість клітин з морфологічними ознаками гігантських веретен у ACC несуттєво змінюється протягом життя[3266] осіб зі збереженими когнітивними функціями; більш того, ймовірно, за рахунок суттєвішого зменшення популяцій інших нейронів, у осіб віком понад 80 років спостерігають більшу питому щільність[3267] розглядуваних клітин, ніж у віковій групі 20–60-ти років. До речі, більша товщина ACC і питома щільність нейронів з ознаками гігантських веретен у ACC у деяких осіб старшого віку[3268] *(E. J. Rogalski та співавт., 2013; T. Gefen та співавт., 2015)* деякими авторами *(A. Cook Maher та співавт., 2017)* розглядається як передумова характерного для цієї популяційної групи вищого рівня соціальної взаємодії[3269].

І ще один момент. У гомінід і у людини в період новонародженості кількість нейронів, зараховуваних до категорії гігантських веретен, у правій лобово-острівцевій корі на ~6 %, більша, ніж у лівій; у подальшому асиметрія зростає до ~30 %, що *J. M. Allman* та співавтори *(2005)*[3270] пов'язують зі спеціалізацією правої півкулі у формуванні соціально-афективної сфери і співвідносять з виявною за допомогою МРТ перевагою об'єму сірої речовини правої лобово-острівцевої кори[3271].

Таким чином, сучасні дані порівняльно-анатомічних досліджень натякають на перебільшення у первинних філогенетичних інтерпретаціях факту наявності гігантських веретен у головному мозку людини і вищих мавп[3272]. Хоча благоговійне відношення до цього типу клітин залишається, варто лише окинути поглядом функцію кіркових ділянок їхньої типової локалізації. І все ж шкода, що луснуло чергове *«просте»* морфологічне пояснення нашої окремішності і *«феномен людини»* знову грузне у трясовині кількісних відмінностей[3273].

Чи надовго?

інші «*людські*» нейрони

За даними P. R. Hof та співавтори *(2001)*[3274], вищі примати і людина володіють ще однією визначальною нейроцитологічною ознакою, причому теж пов'язаною з ACC: у поверхневій частині V-го шару цієї ділянки кори автори описують специфічні кальретинінпозитивні пірамідні нейрони, рідкісні в орангутанга, численніші у горили і найчисленніші у людини. Ці клітини відсутні у поясній корі інших приматів і ссавців. Автори пояснюють важливість ACC участю не лише у когнітивному процесі, а й у регуляції вісцеральних функцій, вокалізації та мімічній активності; патологія останнього сегмента їх можливої функції може проявлятися у насильницьких гримасах, неконтрольованій вокалізації, приміром, при синдромі Туретта *(оглянуто R. Paus, A. Young, 2010)*.

У MCC людини у 1976-му році *(H. Braak, 1976; H. Braak, E. Braak 1976)* описано окреме поле гігантсько-пірамідних клітин шару Vb поясної борозни, котре залягає знизу і окремо від медіальної *(міжпівкульної)* частини поля BA 4 первинної рухової кори, відразу позаду ACC. H. Braak *(1976),* H. Braak і E. Braak *(1976)* відносять ці нейрони до, сказати б, *«попередників»* клітин Беца. Оскільки активність MCC виявляють у випадку прецизійного захвату предмета великим і вказівним пальцями[3275] або при уявлюванні такого захвату, R. Paus та A. Young *(2010),* посилаючись на дані H. Ehrsson та співавторів *(2000),* вбачають функцію цих нейронів у забезпеченні рухової активності руки, точніше — кисті. Ймовірно, міркують R. Paus і A. Young *(2010)*, точна мануальна рухова активність потребує синхронізації процесуальної пам'яті, уваги і функції рухової системи, тобто залучення різних ділянок мозку, у тому числі MCC і ACC.

Чи не чекає й ці *«людські»* нейрони доля гігантських веретен — віднайдення морфологічних побратимів у інших видів та у інших ділянках кори?

веретена психіки

психопояс

Найпростіший і єдино можливий у сучасній ситуації жорсткого дефіциту емпіричних даних підхід, котрий дозволяє хоч якось, грубо окреслити множину функції гігантських веретен, — з'ясування функціональних особливостей ділянок їхнього розташування. Почнемо з ACC (***рис. 36, рис. 37***).

ACC включає кілька цитоархітектонічно і функціонально диференційованих зон *(оглянуто M. A. J. Apps та співавт., 2016)*. По-перше, часто вживаним є поняття дорзальної частини ACC — кори поясної борозни, котра обрамлює однойменну звивину дорзально. Далі, власне ACC, тобто кора передньої частини поясної звивини — включає цитоархітектонічні поля BA 24a/b і BA 32; кора передньої частини поясної борозни — відповідає полям BA 24c і BA 32. При цьому у полі BA 24 виокремлюють щонайменше 7 архітектонічних частин *(оглянуто P. L. Lockwood, 2016*[3276]*)*. Межі всіх цих полів умовні; зв'язки BA 32 і BA 24 з іншими частинами мозку схожі.

Найбільш інтегрованою у мозкові мережі частиною комплексу ACC є поле BA 24a/b, спектр його зв'язків включає DLPFC, DMPFC, острівець, кору полюса скроневої частки і гіпокамп, ретроспленіальну кору, PCC[3277], задню частину нижньої тім'яної часточки[3278], задню і передню частину кори внутрішньотім'яної борозни,

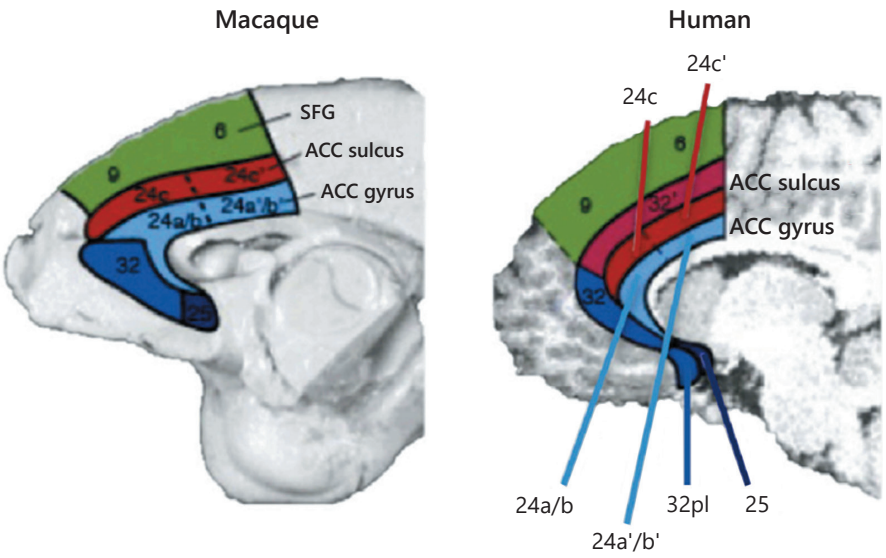


Рис. 36. Поля і зв'язки ACC. Згідно з M. A. J. Apps та співавторами *(2016)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S0896627316300770&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix).*

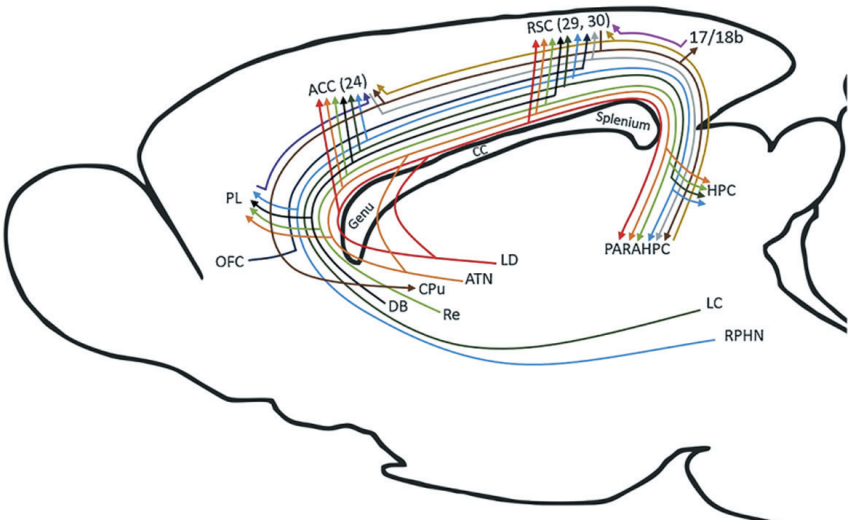


Рис. 37. Асоціативні волокна пояса. E. J. Bubb та співавтори *(2018)*. Умовні позначення: ACC — anterior cingulate cortex; ATN — anterior thalamic nuclei; CC — corpus callosum; DB — diagonal band; HPC — hippocampus *(включаючи підставку)*; LC — locus coeruleus; LD — laterodorsal thalamic nucleus; OFC — orbital frontal cortex; PARAHPC — parahippocampal region; PL — prelimbic cortex; RPHN — raphe nucleus; RSC — retrosplenial cortex.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763418300198?via%3Dihub)*.

кору *operculum parietale*, первинну соматосенсорну *(S1)* і рухову *(M1)* кору, додаткове рухове поле[3279], вентральну частину премоторної кори, VTA, гіпоталамус, мигдалеподібний комплекс, бліду кулю, хвостате ядро, вентральний стріатум *(оглянуто M. A. J. Apps та співавт., 2016)*. Зокрема, ця частина поясної звивини має зв'язки з трьома важливими для реалізації соціальної поведінки мережами мозку: мережею розуміння іншого[3280] і соціального контексту *(TPJ, DMPFC)*, мережею споглядання власних поточних дій[3281] та мережею афективної й обумовленої значущістю обробки інформації[3282] *(Ibid.)*.

Відносно ранні уявлення *(J. Allman та співавт., 2002)* рисували ACC ділянкою, важливою для когнітивного процесу, адаптивної поведінки, функції вольової сфери, мотивації, самоуваги[3283] і самоконтролю, дискримінації інформації від альтернативних тригерів, для функції вирішення проблем і розпізнання помилки. На даний час функцію ACC пов'язують з різноманітними аспектами соціального пізнання, зокрема з оцінкою поведінки інших осіб, зі з'ясуванням рівня їх мотивації, з прогнозуванням, моніторингом і оцінкою результатів діяльності інших, контекстуалізацією її сприйняття *(M. A. J. Apps та співавт., 2016)*, а також з аксіологічно забарвленою соціальною поведінкою, приміром, з різноманітними варіантами соціального самоспівставлення особи, зі сприйняттям винагороди близької особи як власної, з формуванням стратегії поведінки, виходячи з розуміння іншого, з соціальною мімікрією[3284], з розумінням і виправдовуванням довіри іншого, з фінансовим самообмеженням заради іншого тощо *(оглянуто H. Takesue та співавт., 2017)*. Приміром, порівняння власного фінансового стану зі станом інших в умовах експериментальної гри з фінансової стратифікації суспільства, котра формується і згодом випадковим розподілом торкається кожного з учасників, супроводжується преферентною активацією дорзальних відділів ACC і активацією хвостатого ядра, зокрема у тому випадку, коли модельований власний рівень доходів виявляється співставним, відповідним стосовно доходів інших[3285], а також у випадку самообмежувальної, сказати б, жертовної поведінки в умовах відкритого, обумовленого рішеннями гравців, стратифікаційного розподілу коштів *(H. Takesue та співавт., 2017)*. Активацію хвостатого ядра спостерігають у осіб, котрі внаслідок випадкового розподілу отримували менший умовний дохід, що, на думку авторів, свідчить про зв'язок ядра з проспективним розрахунком винагороди *(Ibid.)*. ACC також є важливим елементом запам'ятовування рівнів підкріплення при різних варіантах реалізації певної поведінки[3286] *(A. Umemoto та співавт., 2017)*. Додаткова рухова кора[3287] разом з дорзальною частиною ACC і ACC загалом функціонально пов'язані із задньою, середньою і передньою частинами острівця, відповідно, й відіграють ключову роль у формуванні мережевих корелятів емпатії *(P. L. Lockwood, 2016)*, у першу чергу больової *(E. H. Yesudas, T. M. C. Lee, 2015; P. L. Lockwood, 2016)*. Активацію ACC реєструють при спогляданні взірців печальної *(праворуч)* чи радісної *(двобічно)*[3288] візуальної краси; причому дорзальна частина ACC преферентно активується на тлі емоційно негативних подій, наприклад, фізичного чи соціального болю *(в тому числі і болю іншого)*[3289], передколінна частина ACC, включаючи прилеглу підколінну частину, медіальну орбітофронтальну і VMPFC, збільшує активність на тлі переживання позитивних емоцій *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki, 2017)*. Припускають, що ACC, разом з MPFC і VMPFC бере участь у механізмах емоційного плачу *(L. M. Bylsma та співавт., 2018)*. Нарешті, ACC разом із передньою частиною острівця можна вважати ділянками, істотно значущими для реалізації функції морального судження, усвідомлення соціальних норм і детекції девіацій соціальної поведінки[3290].

Не менш цікаві клінічні спостереження. Виявляється, вищий рівень маніфестації шизофренії у мужчин, особливо у мігрантів та осіб, котрі виховувалися у великих містах[3291], може бути пов'язаний з дією соціальних стресорів і корелює зі зменшенням об'єму кори навколоколінної ділянки ACC[3292] *(C. Akdeniz та співавт., 2016)*. ACC є важливим кірковим локусом формування хронічного больового синдрому[3293], а також механізму формування депресивного/тривожного розладу у тварин з нейропатичним больовим синдромом *(J. Sellmeijer та співавт., 2018),* причому у пом'якшенні болю беруть участь чутливі до опіоїдів елементи нейронної мережі ACC *(E. Navratilova та співавт., 2015)*. Транскраніальна магнітна стимуляція ACC та задньої верхньої частини кори острівця модулює деякі аспекти больового відчуття у пацієнтів з хронічним больовим синдромом після перенесеного церебрального інсульту чи ХСМТ *(R. Galhardoni та співавт., 2019)*. Виявлено, що формування кіркових елементів *«матриці болю»* починається з паралельної активації чутливих, рухових і лімбічних ділянок кори, розповсюджується на передню частину острівця і лобово-тім'яні мережі й нарешті — на навколоколінну частину ACC, PCC і гіпокампальний комплекс *(L. Garcia-Larrea, H. Bastuji, 2017)*, а також *nc. accumbens* і MPFC[3294] *(J. M. Thompson, V. Neugebauer, 2019);* у зв'язку із цим формуються додаткові атрибути усвідомленого больового відчуття — емоційні, фокусування уваги на болю, збільшення самоусвідомлення й самоуваги, автобіографічні реляції *(L. Garcia-Larrea, H. Bastuji, 2017);* це означає зміну функції виконавчої системи, системи визначення рівня значущості *(салієнтності)*, системи мотивації, системи прогнозування й формування очікувань, функції мережі оперантного спокою й креативності тощо[3295]. Такі міркування підтверджуються зокрема й даними щодо участі DLPFC у формуванні гострого і хронічного больового синдрому[3296] *(D. A. Seminowicz, M. Moayedi, 2017)*.

Середня частина поясної звивини — MCC[3297] — менш вивчена ділянка поясної кори. У загальних рисах виокремлюють передню і задню частини MCC. Передня частина відома роллю у формуванні кіркових корелятів болю і *«катастрофізації»* його наявності[3298], а також у формуванні корелятів свербежу і страху; дорзальна ділянка цієї частини MCC бере участь у прийнятті рішення з урахуванням зворотної інформації[3299], у формуванні кореляту очікування стимулу, цілеспрямування, підкріплення чи помилки, у кіркових корелятах рухових відповідей, у контролі рухової активності у зв'язку з реєстрацією помилки, у регуляції ініціації рухів *(оглянуто B. A. Vogt, 2016)*. Задня частина MCC, отримуючи впливи від тім'яної кори, бере участь у просторовому орієнтуванні на тлі різноманітних стимулів, у тому числі больових, у формуванні швидких рухових відповідей, в обробці ноцицептивної інформації *(Ibid.)*. Крім того, MCC містить так звану поясну премоторну ділянку, котра відіграє важливу роль у формуванні рухів та контролі поведінки; ростральна її частина бере участь у формуванні підкріплення звершеної дії, каудальна — у формуванні корелятів візуальної і просторової локації об'єктів у співвіднесенні з силою і напрямком рухів *(Ibid.)*. Премоторна ділянка отримує дофамінергічні проєкції, а також впливи від *ncc. mediani, nc. mediodorsalis* і *ncc. intralaminares* таламуса, від тім'яної кори, відсилає — кірково-спинномозкові проєкції *(Ibid.)*. Зміни функції MCC характерні для ряду психічних розладів — синдрому дефіциту уваги й гіперактивності, обсесивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, депресивного розладу, для деяких дементивних розладів[3300] і для хронічного больового синдрому *(оглянуто B. A. Vogt, 2016)*.

Поясна звивина містить довгі нервові асоціативні волокна, котрі складають власне пояс[3301]. Зміни морфології цієї складової виявлено для психічної патології[3302] й дементивних розладів[3303], асоціативні волокна у товщі пояса пояса забезпечують реалізацію вищих психічних функцій — емоційної і мотиваційної сфери, виконавчого контролю та уваги, просторової репрезентації і пам'яті *(оглянуто E. J. Bubb та співавт., 2018; рис. 36)*. Це забезпечується волоконним єднанням мигдалеподібного комплексу, *nc. basalis Meynerti*, острівця, орбітофронтальної кори, MPFC *(поля BA 25 і BA 32),* DLPFC, кори полюса лобової частки, ACC *(поле BA 24)* і PCC *(поля BA 23 і 31),* ретроспленіальної кори *(поля BA 29 і BA 30),* медіальної й латеральної *(поле BA 7)* тім'яної кори, потиличної кори *(поле BA 19),* кори парагіпокампальної звивини і гіпокампа, а також *ncc. anteriores і nc. dorsalis lateralis* таламуса *(Ibid.)*.

Цікаво, що фракційна анізотропія білої речовини правої та лівої поясних звивин, досліджувана за допомогою МРТ у дітей і юнаків[3304], дозволяє розділяти популяцію залучених осіб щонайменше на 2 групи, котрі відрізняються особливостями когнітивного процесу *(J. Bathelt та співавт., 2019):* вищі когнітивні здібності виявляють у осіб з більшою анізотропією; менша анізотропія поєднана з меншою функціональною лобово-тім'яною і лобово-скроневою зв'язністю, меншою активністю мережі оперантного спокою *(Ibid.)*.

Враховуючи сучасні дані щодо функції ACC, а також високоймовірний проєкційний фенотип гігантських веретен[3305], можна припускати їхню роль у реалізації широкого спектра вищих психічних функцій.

На думку E. A. Nimchinsky та співавторів *(1999)*, оскільки поле BA 24 взаємопов'язане з мигдалеподібним комплексом і нейрони V-го шару ACC проєктуються у гіпоталамус і ЦСР, гігантські веретена відіграють важливу роль у вищій вісцеральній регуляції і у механізмах єднання емоційних станів і рухових патернів, приміром, вокалізаційного і мімічного. Беручи до уваги повідомлення про розлади мовлення при ушкодженні ACC людини[3306], автори припускають участь гігантських веретен у реалізації фонаційної комунікації між вищими приматами і у механізмах мовлення.

Відомо, що нейрони з ознаками гігантських веретен експресують рецептор вазопресину 1a — нейромодулятора, котрий відіграє важливу роль у формуванні соціальних зв'язків[3307], дофаміновий рецептор D3, завдяки котрому ці нейрони можуть залучатися до мережі передбачення винагороди в умовах невизначеності[3308], і серотоніновий рецептор 2b, через котрий може опосередковуватися антагоністичний дофаміну сигнал — корелят покарання — з паралельною активацією чутливих до серотоніну елементів травної системи, наприклад, товстої кишки *(оглянуто J. Allman та співавторами, 2005)*. Функції передбачення винагороди і сприйняття покарання торкаються сфери мотивації поведінки й інтуїтивного прийняття рішень з урахуванням вісцерогенного входу на мозок *(Ibid.; див. також с. 218)*. Крім того, на думку J. Allman та співавторів *(2005)*, експресія гігантськими веретенами зазначених рецепторів свідчить про їхню участь у формуванні соціальних зв'язків особи. Отже, враховуючи значну активність ACC та лобово-острівцевої кори під час прийняття рішень в умовах високої невизначеності, у тому числі в контексті соціальної поведінки, J. Allman та співавтори *(2005)* припускають роль гігантських веретен у формуванні швидких інтуїтивних рішень на тлі складного й мінливого соціокультурного контексту. Також автори передбачають, що патологія розвитку гігантських веретен є визначальною умовою формування комплексних порушень соціальної поведінки — патогномонічної ознаки розладів спектра аутизму.

На думку P. R. Hof та E. van der Gucht *(2007)*, гігантські веретена можуть забезпечувати проєкції з ACC і лобово-острівцевої кори у префронтальну і скроневу асоціативну кору[3309], котрі залучені до реалізації функції розуміння іншого[3310]. Інші можливі функції гігантських веретен, на думку авторів, — участь у механізмах соціальної поведінки і соціального пізнання[3311], інтуїції і формування суджень.

Аналіз функціональних зв'язків ділянок преферентного розташування гігантських веретен дозволяє F. Cauda та співавторам *(2014)* припускати участь цих проєкційних нейронів у мережі салієнтності, визначення значущості й у мережі виконавчого контролю, що обумовлює їхню роль у моніторингу помилки[3312], в оцінці несподіваних стимулів[3313], у формуванні поведінки в ситуації невизначеності[3314] і у реалізації гомеостатичних функцій, у тому числі в усталенні міжособистісних зв'язків[3315] і у пов'язаній з цим функції розуміння іншого[3316].

Як з'ясувалося[3317], нейрони з ознаками гігантських веретен експресують також пептиди нейромедин B[3318] і GRP[3319], фактор транскрипції ATF3[3320], елемент рецептора інтерлейкіну-4[3321], а також DISC1[3322]. Експресія цих факторів важлива для реалізації функції соціальної взаємодії[3323], для формування мережевих корелятів підкріплення і сприйняття вини, для регуляції харчової поведінки[3324] й імунної відповіді *(оглянуто C. Butti та співавт., 2011[3325])*.

Нарешті, існує кілька моделей феномену свідомості, у котрих гігантським веретенам відводять центральне місце як ключовим довгопроєкційним асоціативним нейронам, залученим до функції тілесного самоусвідомлення *(оглянуто J. Manuello та співавт., 2016)*.

психополюс

Менш інтенсивно досліджуваною, але від цього лише таємничішою ділянкою мозку є кора полюса лобової частки — поле BA 10 *(K. Peng та співавт., 2019)*. Поодинокі, розсіяні клітини, істотно схожі на гігантські веретена, описують у медіальній частині цього поля людини *(C. A. González-Acosta та співавт., 2018)*[3326], а також у корі полюса лобової частки горбача[3327], смугача фінвала[3328] *(P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007)* і навіть у дамана капського[3329] *(M. A. Raghanti та співавт., 2019)*.

Ось що відомо про поле BA 10. Передусім — це найбільша за площею цитоархітектонічна ділянка кори головного мозку людини[3330]: її об'єм становить 14 см^3, тобто 1.2 % від об'єму головного мозку[3331]; ділянка містить загалом ~250 млн нейронів[3332]. Володіє двобічними зв'язками з іншими частинами префронтальної кори, з поясною корою[3333], корою острівця[3334], передньою скроневою корою, тім'яною корою, таламусом[3335] і лімбічними структурами *(оглянуто K. Peng та співавт., 2019)*. Медіальна частина поля BA 10 у приматів з'єднана з багатьма ділянками префронтальної кори, включаючи поля BA 24 і BA 32 медіальної поверхні півкуль, поля BA 11 і BA 47/12 орбітальної поверхні, а також із зазначеними таламічними ядрами *(Ibid.)*. Латеральна частина поля BA 10 тісно асоційована з латеральною префронтальною корою, особливо з полями BA 8Ad і BA 9, ростральною частиною поля BA 46 і полів BA 45 й BA 47 вентральної поверхні лобової частки *(Ibid.)*. Також поле BA 10 пов'язане з середньою частиною кори верхньої скроневої звивини[3336], з корою верхньої скроневої борозни[3337], з корою полюса скроневої частки, ростральною частиною парагіпокампальної звивини, з асоціативними тім'яно-потиличними ділянками кори зорового аналізатора, з базальним ядром мигдалеподібного комплексу, дорзо- і вентромедіальними частинами хвостатого ядра, з гіпоталамусом і ЦСР *(Ibid.)*.

J. Allman та співавтори *(2002)* вбачали функцію поля ВА 10 щонайменше у порівнянні поточного стану з накопиченим досвідом, у формуванні кореляту ймовірності отримання винагороди, у формулюванні стратегії поведінки і у здійсненні вибору. На даний час *(оглянуто K. Peng та співавт., 2019)* відомо, що поле бере участь у широкій гамі психічних функцій — в оцінюванні ризиків під час прийняття рішень, в оцінці запахів, у підкріпленні й регуляції конфліктної поведінки, у формуванні відчуття болю та в оперативній пам'яті, у розпізнанні емоцій тощо. Поле входить до складу трьох функціональних мереж мозку: мережі оперантного спокою, мережі виконавчого контролю і мережі значущості, причому функції медіальної і латеральної частин поля відрізняються *(Ibid.)*. Приміром, активність латеральної частини корелює з реалізацією оперативної та епізодичної пам'яті, медіальної — у розумінні іншого[3338]; латеральна частина демонструє функціональну зв'язність з ACC, DLPFC, VLPFC, передньою частиною острівця, латеральною тім'яною корою[3339], первинною і вторинною соматосенсорною і премоторною корою, з таламусом, стріатумом і мозочком, медіальна частина — переважно з PCC, ACC, полюсом скроневої частки, корою кутової звивини, верхньої і середньої скроневих звивин, з парагіпокампальною звивиною і мигдалеподібним комплексом *(Ibid.)*. Зміни об'єму сірої речовини медіальної частини поля ВА 10[3340] виявляють на тлі хронічного больового синдрому, причому хронічний біль частіше пов'язаний зі зменшенням об'єму кори медіальної частини поля, ніж латеральної *(Ibid.)*; гострий біль корелює зі змінами функції латеральної частини поля[3341], хронічний — медіальної[3342]. Медіальна частина поля, ймовірно, бере участь у когнітивній і емоційній обробці больової інформації, латеральна — у формуванні залежних від болю змін сенсорних функцій *(Ibid.)*. Загалом, поле ВА 10 бере участь в усвідомленні болю, у фокусуванні уваги навколо больового відчуття і в обумовленій болем дискримінації інших відчуттів, у залежних від болю змінах афективно-мотиваційної сфери, у модулюванні больового відчуття і сприйняття болю, в асоціації болю і функції пам'яті, у механізмах тригерування болем психічного стресу, тривоги й страху, а також у механізмах хронізації болю *(Ibid.)*.

острівець

Острівець[3343] ***(рис. 38)*** — унікальна частина мозку, окреслена навколоострівцевою борозною; центральна борозна поділяє острівець на 2 частини; у більшості спостережень передня частина містить передню, середню і задню короткі острівцеві звивини, задня — передню і задню довгі звивини *(L. Q. Uddin та співавт., 2017[3344]; H. C. Evrard, 2019)*. Цитоархітектонічно острівець приматів містить ростровентральну агранулярну[3345], каудодорзальну гранулярну і проміжну дизгранулярну зону[3346] *(R. Nieuwenhuys, 2012)*, охоплює поля ВА 13, ВА 14, ВА 16 і ВА 44[3347]. В острівці людини умовно виокремлюють 4 функціональні зони: 1*)* середньозадня сенсомоторна; 2*)* центральна нюхово-смакова; 3*)* передньовентральна соціоемоційна і 4*)* передньодорзальна когнітивна *(L. Q. Uddin та співавт., 2017)*[3348]. У поділі острівця на передню і задню частину R. Nieuwenhuys *(2012)* вбачає реактуалізацію уявлень В. Беца стосовно поділу великих півкуль центральною борозною на рухову *(передню)* і чутливу *(задню)* частину, що у такій гіпотезі відображає загальний план будови мозку, особливо увиразнений на спінальному рівні[3349].

Кора острівця інтенсивно васкуляризована, артеріальна кров надходить перфорантними гілками сегмента M2 середньої мозкової артерії[3350], основний стовбур якої лежить на передній нижній острівцевій корі, у ділянці розходження острівцевих борозен; після біфуркації верхній стовбур середньої мозкової артерії преферентно кровопостачає передню, середню і задню короткі звивини *(переднього острівця)*, нижній — задню довгу звивину *(заднього острівця; L. Q. Uddin та співавт., 2017)*. За такого улаштування острівець отримує гілки, сказати б, *«найпряміші»* стосовно основного стовбура середньої мозкової артерії — прямого продовження внутрішньої сонної артерії. Отже, пульсову активність у корі острівця слід припускати чи не найінтенсивнішою серед усієї кори. Думаємо, це має важливе значення у ретрансляції впливу серцево-судинної системи на вищу психічну сферу *(див. с. 214–216)*.

За узагальненими даними[3351], острівцева кора бере участь в інтероцепції та контролі автономних функцій, в обробці соматосенсорної інформації, у формуванні вищої репрезентації болю[3352] і температурної чутливості[3353], у обробці смакової[3354], нюхової, слухової, зорової[3355] та вестибулярної[3356] інформації[3357], у забезпеченні рухової пластичності[3358], а також у регуляції широкого спектра вищих психічних функцій — у формуванні емоцій і емоційного досвіду, у формуванні емпатії та у функції соціального пізнання[3359], у функції прийняття рішення[3360], у формуванні уваги і з'ясуванні значущості[3361], в усвідомленні власної помилки[3362], у функції мови і у мовленні, у ряді функцій нейроспіритуалістичного, нейрокогнітивістського, нейроестетичного і нейроаксіологічного спектра[3363]. Елементи соціоафективного домену психічної сфери людини, у реалізації котрих бере участь кора острівця[3364], — відчуття болю і огиди, емпатія, тілесне самоусвідомлення, настрій і поведінка залежності[3365]; елементи когнітивного домену, для реалізації котрих характерна активність острівця[3366] — визначення значущості стимулу, прийняття рішення, увага і виконавчий контроль, когнітивна й поведінкова

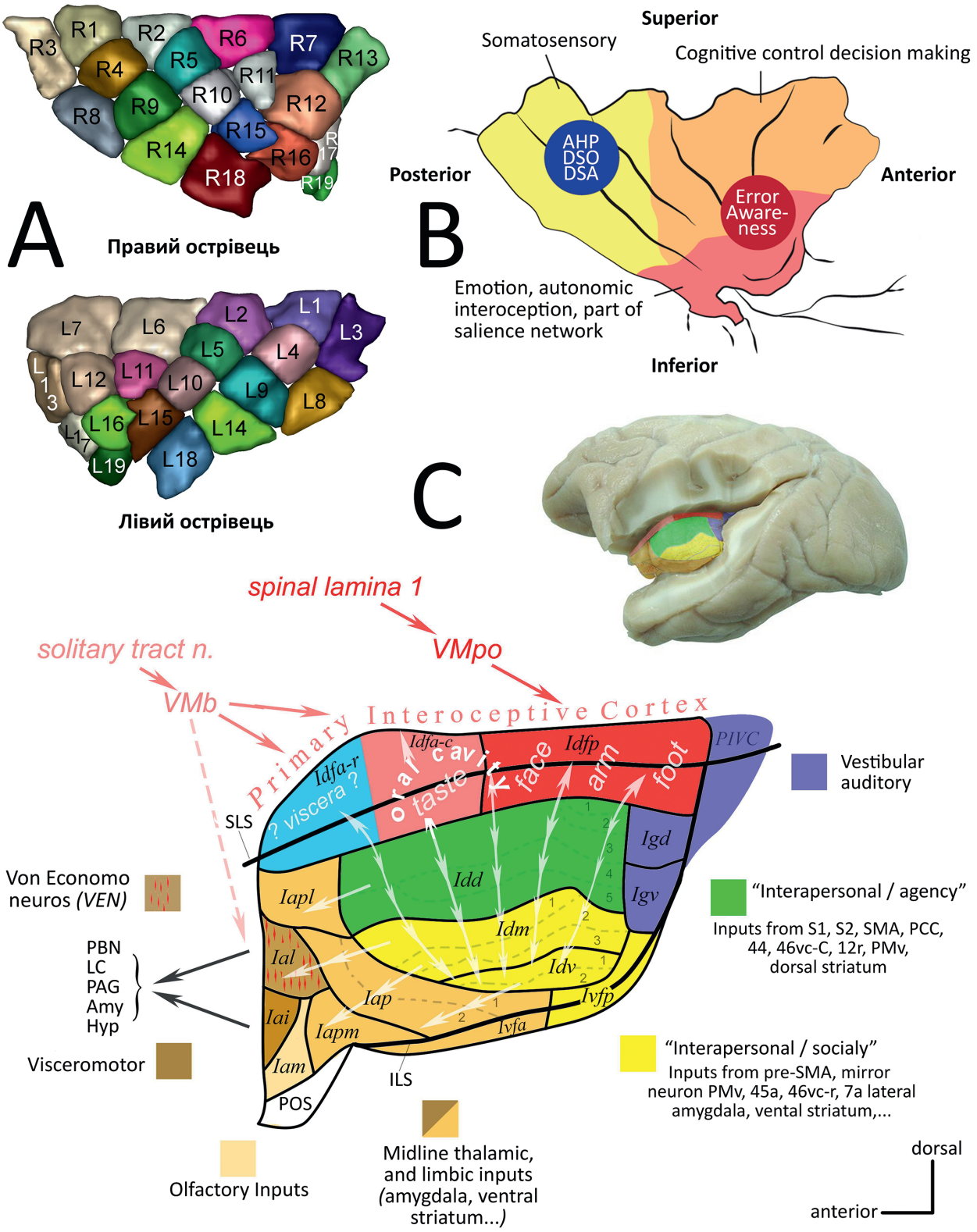


Рис. 38. Парцеляції острівця.
A — Парцеляція острівця дорослої людини, виконана на основі реконструкції його волоконних зв'язків із підкірковими ділянками головного мозку за даними MP-трактографічного дослідження J. Ghaziri та співавторів *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598-018-26995-0)*.

B — Функціональна парцеляція острівця людини на основі участі у функції усвідомлення помилки *(error awareness)* згідно з T. A. Klein та співавторами *(2013)*, з посиланням на ряд інших даних. Умовні позначення: AHP — anosognosia for hemiplegia; DSO — disturbed sense of ownership; DSA — disturbed sense of agency.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 3.0; https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2013.00014/full)*.

C — Інтегральна схема функціонально-морфологічної парцеляції острівця макака за H. C. Evrard *(2019)*. Умовні позначення: Amy — amygdala; Hypo — hypothalamus; Iai — intermediate agranular area of the insula; Ial — lateral agranular area of the insula; Iam — medial agranular area of the insula; Iapl — posterior lateral agranular area of the insula; Iap1–2 — posterior agranular area of the insula, subareas 1 and 2; Iapm — posterior medial agranular area of the insula; Idd1–5 — dorsal dysgranular area of the insula, subareas 1 to 5; Idfa — anterior *(granular)* area of the dorsal fundus of the insula; Idfp — posterior *(granular)* area of the dorsal fundus of the insula; Idm1–3 — mound dysgranular area of the insula, subareas 1 to 3; Idv1–2 — ventral dysgranular area of the insula, subareas 1 and 2; IPS — inferior peri-insular sulcus; Ivfa, anterior (agranular) area of the ventral fundus of the insula; Ivfp — posterior *(dysgranular)* area of the ventral fundus of the insula; LC — locus coeruleus; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nucleus; PCC — posterior cingulate cortex; PIVC — parieto-insular vestibular cortex; S1 і S2 — первинна і вторинна соматосенсорна кора, SMA — supplementary motor area; SG — supragеniculate nucleus of the thalamus; SPS — superior peri-insular sulcus; VEN — von Economo neuron; VMb — basal part of the ventromedial nucleus of the thalamus; VMpo — posterior part of the ventromedial nucleus of the thalamus.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https:// www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/fnana.2019.00043/full)*, із зазначенням отримання дозволу на використання у якості першооснови рисунку із праці H. C. Evrard *(2018)*.

гнучкість[3367]. Нагадаємо, що передня острівцева кора і ACC відіграють центральну роль у реалізації функції тілесного самоусвідомлення[3368], зокрема рухового[3369] і самовідчуття знання[3370], в упізнанні зображення власного обличчя[3371]. Відчуття усвідомлення надходження інформації чи будь-чого — є однією з преферентних для переднього острівця функцій, зокрема для передньонижньої його частини праворуч[3372]. Нарешті, передня острівцева кора разом з ACC преферентно активні у момент осягнення смислу, отримання розв'язку, вирішення когнітивної проблеми[3373]. Важливо, що саме швидке розповсюдження сформованого в ACC і передній острівцевій корі мережевого кореляту цих вищих психічних станів або швидку комунікацію з іншими ділянками кори під час їхнього формування пов'язують з функцією гігантських веретен *(J. M. Allman та співавт., 2011)*. Оскільки у пацієнтів з ураженням ростральної дорзолатеральної частини покришки мосту, котра преферентно зв'язана з передколінною частиною ACC і передньовентральною частиною кори острівця, спостерігають коматозний стан; D. B. Fischer та співавтори *(2016)* припускають участь гігантських веретен у формуванні стану свідомості, особливо зважаючи на місце у цьому феномені самоусвідомлення — функції, котра здійснюється за участю ACC і передньої острівцевої кори[3374] *(J. Allman та співавт., 2002; 2011; див. також с. 218–219)*.

J. Allman та співавтори *(2002)* припускали, що постнатальне дозрівання гігантських веретен корелює *(чи навіть обумовлює)* становлення перелічених психічних функцій, а певні впливи на цей процес можуть збочувати його, обумовлюючи виникнення відповідних розладів. Такі припущення небезпідставні, оскільки зміни функції острівця описано для різноманітної неврологічної і психічної патології *(H. Namkung та співавт., 2017)*, зокрема, при шизофренії, соціально-поведінкових розладах[3375], при фронтотемпоральній деменції, при розладах, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин *(R. Nieuwenhuys, 2012)*, а також при відеоігровій залежності[3376] *(L. Wei та співавт., 2017)* і при педофілії *(J. Ponseti та співавт., 2018)*.

...Площа кори острівця мізерна, складає лише 2 % площі кори головного мозку *(R. Nieuwenhuys, 2012)*. Однак, з огляду на безпрецедентну широту функцій, зв'язків з іншими ділянками мозку *(N. Gogolla, 2017)*[3377], наявність великої кількості цитоархітектонічних і функціонально-топографічних та проєкційних зон[3378], острівець вповні заслуговує статусу *«мозку у мозкові»*, *«вісцерального мозку» (L. Q. Uddin та співавт., 2017)* чи окремої, острівцевої частки[3379] *(R. Nieuwenhuys, 2012)*.

веретена патології

Що й казати, патологія популяції нейронів, котрі відносять до категорії гігантських веретен, давно відслідковувалася при різноманітних дементивних і психічних захворюваннях[3380]. На даний час їх роль імовірна у формуванні розладів спектра аутизму *(F. Cauda та співавт., 2014)*, дементивних розладів[3381] *(F. Blanc та співавт., 2016)*, шизофренії[3382], біполярного розладу[3383], алкоголізму[3384] *(V. V. Senatorov та співавт., 2015)*, хвороби Паркінсона[3385] *(Y. Y. Fathy та співавт., 2019)*, бічного аміотрофічного склерозу[3386] *(H. Braak, K. Del Tredici,*

2018), а також, маніфестує на тлі суїцидальної поведінки при психозах[3387] *(M. Brüne та співавт., 2011)* і у випадку агенезії мозолистого тіла *(J. A. Kaufman та співавт., 2008)*.

Приміром, відомо, що нейрони з ознаками гігантських веретен, високочутливі до молекулярних патологічних реакцій на тлі хвороби Альцгеймера[3388], при цій патології описують втрату до 60 % їхньої популяції[3389]. Загибель[3390] і зміни морфології таких клітин є характерною ознакою ряду форм лобово-скроневої деменції[3391]; розглядувані клітини є однією з преферентних нейронних популяцій, для котрої характерне патологічне накопичення τ-білка[3392] (***рис. 39***) — ймовірного фактора їхньої загибелі. Цікаво, що деменція, обумовлена хворобою Альцгеймера, однак у силу тих чи інших обставин описана як поведінковий варіант лобово-скроневої деменції, не супроводжується суттєвою втратою нейронів, зараховуваних до гігантських веретен[3393].

Преферентне ураження популяції розглядуваних нейронів характерне й для розладів спектра аутизму[3394] та для шизофренії[3395]; при шизофренії у ділянці ACC відмічають надмірне накопичення ними лізосомальних агрегатів[3396]. Спостереження щодо збільшення частки клітин з ознаками гігантських веретен у лобово-острівцевій корі на тлі аутизму[3397] можна трактувати як передумову інтероцептивної зануреності психіки[3398] у таких пацієнтів, що формує патогномонічний розлад поведінки *(див. M. Santos та співавт., 2011, і J. Allman та співавт., 2005)*.

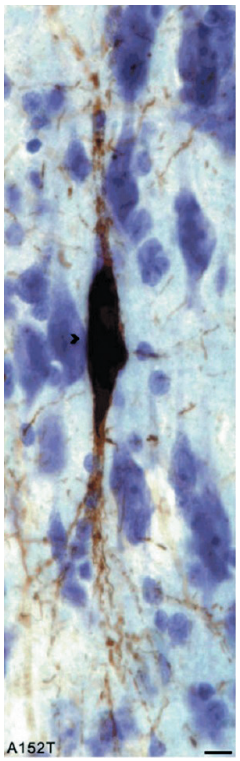


Рис. 39. Варіант накопичення гіперфосфорильованої форми τ-білка у нейроні, віднесеному до категорії гігантських веретен, на тлі однієї з форм лобово-скроневої дегенерації[1]. Масштабна смужка — 10 мкм. L. C. Lin та співавтори *(2019)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-019-0809-0)*.

[1] FTLD-tau/MAPT — frontotemporal lobar degeneration with pathogenic variants in the gene encoding microtubule-associated protein tau.

* * *

Певно, споконвіку, скільки сягають писемні чи усні[3399] свідчення, серце мислилось як фокус не лише афективного чи рухового[3400] начала, а й когнітивного процесу, причому найбільш глибинного — *«мудрості»*, *«ума»*, *«внутрішньої людини»*, тобто того, що найоб'ємніше характеризує феномен особистості[3401]. Дивовижно, але спроби пояснити таку традицію питомо еластичним алегоризмом руйнуються простим питанням: а чому в якості матеріального прототипу для символічного ґудза усіх цих вищих психічних функцій було обрано саме серце — вповні ординарний анатомічний орган? Чому не мозок чи, приміром, легені? Серце як алегоричне вмістилище життя — зрозуміло: його зупинка, котру, без сумніву, доводилось не раз спостерігати людям, чи його самодвижна ритмічна рухомість[3402] дійсно розкривають тугу́ зв'язність із феноменом життя. Але при чому тут мнезис, *«мудрість»*, *«любов і ненависть»*, при чому тут взагалі суб'єктність? Адже життя — це не обов'язково мрії, почуття і думки, а це і дихання, і випорожнення, і ще багато чого. Тобто вважати, що саме думання й почуття є найчільнішим атрибутом життя, і цим самим перекидати місток між серцем як його вмістилищем і серцем як сі́далом мнестичного процесу — немає ніяких підстав...

Останні півтора століття людству технологічно вдалося ретельно обмацати мозок і його роль у психічному процесові, причому настільки настирливо й скрупульозно, що на тлі накопичених даних будь-які позбавлені історіографічної мотивації згадки про кардіоцентризм вважаються моветоном *(C. U. M. Smith, 2013)*.

І ось, прямо посеред минулого сторіччя, прохопився дискретний досвід анатомічного кардіоцентризму[3403] авторства В. Ф. Войно-Ясенецького. Особистість автора — достоту непересічна, морально довершена й професійно успішна, формулювання концепції — пряме й недвозначне. Напевне, тому від поблажливих іронічних посмішок критиків доднесь тхне світоглядними гримасами епохи перемоги наукового атеїзму.

В. Ф. Войно-Ясенецький у своїй праці *«Дух, душа і тіло»*[3404] запропонував максимально адаптований стосовно тогочасної фізіології[3405] погляд на зв'язок між функцією рецепторного апарату серця і психікою; він мислив інтегральною участь серця у психічному процесові, вбачаючи у ньому орган особливого внутрішнього відчуття, здатного виявляти і зважувати моральну складову будь-якої інформації, ймовірно, на підставі суми переконань особистості[3406]. Автор вважав, що таке оцінювання і зважування відбувається по-

стійно й мимовільно, стосовно будь-якої внутрішньої чи зовнішньої інформації, його результатом є корекція поведінкової активності, поглиблення досвіду й ряд інших відомих змін особистісних якостей.

Зараз, через сто років, оглядаючи викладений у попередніх і в наступній главі матеріал стосовно мозкових структур, котрі беруть участь у вищому психічному процесові, у функції сфери моральності й у самоусвідомленні, стає очевидною провіденційність таких поглядів: вповні обґрунтованою бачиться думка про значну[3407] роль серця — джерела нервових чи фізично-судинних впливів на мозок — у формуванні матеріальних корелятів психічного процесу[3408]. Подорожуючи пластами сучасної інформації поміж сторінок книги, стверджуємося у думці, що у майбутньому упосліджувальне ставлення до таких тверджень буде визнане невиправданою стигматизацією, а коливання *«єдино-вірної/науково-доведеної»* концепції вкотре виявлять іронічне нутро наукового поступу.

ЧАСТИНА 3.

SANGUIS VITAE,

або кров життя

Будова людської голови — добра ілюстрація сивої концепції людини як малого світу, мікрокосму, своєрідної алюзії на оточуючий всесвіт — макрокосм. У ній, у голові, як у Біблійній схемі світобуття, є води, твердь оболон, мозкова суша з полями, горбами-звивинами і ярами-борознами, навколосудинні й інші потоки. А також пульсуючий кров'яний дух життя.

лікворонавтика і визначні лікворонавти

Сучасна нейрофізіологія чимдуж розкриває несподівані ракурси у будь-яких питаннях будови й функції мозку. Тим не менш, існують об'ємні ділянки нейронауки, які в силу тих чи інших обставин залишаються слабко освітленими і кволо осмисленими. Уявлення у цих *«резервацiях»* трансформуються дуже повільно, зміни зазвичай — опереткові; у всякому випадку, після кожного нового ажіотажу виявляється, що проблема залишається у неприступному вигляді. Прикладів достатньо. Такими є проблеми з дорослим філософсько-світоглядним присмаком — *«особистість і мозок», «моральність і мозок», «свідомість і мозок»* тощо. Є й дрібніші — наприклад, *«глія і нейронний мозок», «імунна система і мозок», «стовбурові клітини і мозок», «електричні ритми і мозок»* тощо. Або *«мозок і психіка», «пам'ять і мозок», «час і мозок», «старіння і мозок»* тощо.

На тлі цих *«challenges»* сучасної нейронауки є одна екстраординарна: рідко де можна знайти макроскопічну, давно відому систему організму, елементарні уявлення про функцію якої залишаються парадоксально гіпотетичними; в усякому випадку сьогодення яскраво демонструє ілюзорність усіх їхніх недавніх версій. Такою енігматичною ділянкою є система ліквороциркуляції. Вона на перший погляд скандально проста — вода та й годі; тут немає місця ні крутій клітинній чи мережевій нейрофізіології, ані надсучасним функціональним генно-інженерним методам, ні потужним обчислювальним засобам системного аналізу. І ясно чому: аналізувати, на перший погляд, нічого. І все ж, хай там як демагогічно чи навіть гротескно це звучить — настав час перевідкриття і переосмислення цієї системи. Вона виявляється надзвичайно складною, її функціонування годі збагнути навіть зараз, і головне: вона життєво необхідна.

Ми спробували подати найсучасніші уявлення про систему ліквороциркуляції, або, як її дотепно означив Г. Кушинг, — *«третю систему циркуляції»*[3409]. І зробили це не абияк, а у зв'язку з особистостями, котрі долучилися до цього сторічного наукового клінчу. У цій історії про рідини усередині голови переплелось багато імен, серед них — космоцефали, тобто світоголови, а за сумісництвом — і визначні лікворонавти, оскільки, думаємо, думками охоплювали цілі світи знань.

про ліквор

дещиця історії

З давніх часів і до епохи Везалія включно *(N. J. Abbott та співавт., 2018)* погляди на функцію цереброспінальної рідини *(liquor cerebrospinalis, ~LCS~)*[3410] були амбівалентними, коливалися від утилітарно-позитивістських[3411] до ідеалістичних, метафізичних[3412], у контексті яких мозку відводилась вторинна щодо ~LCS~ роль.

На думку *M. Matsumae* та співавторів *(2016*[3413]*)*, а також S. Missios *(2007)*, перше і тривалий час єдине фіксоване текстуально свідчення стосовно існування усередині черепа значної кількості рідини подано у відомому хірургічному папірусі Е. Сміта[3414], де серед 48-ми клінічних описів травми 6 відповідає картині черепно-мозкової травми, і в одному з них подано картину відкритої проникної черепно-мозкової травми зі втиснутим переломом черепа у потиличній ділянці, синтопічним рановим дефектом шкіри[3415] й витіканням рідини з отвору у мембрані, що вкриває мозок[3416]. Дивно, але M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують, що інші відомі твори лікарів і природодослідників минулого не згадують про існування ~LCS~[3417] у загалом добре відомих їм шлуночкових порожнинах мозку. З цим важко погодитись. Приміром, згідно з V. R. Kshettry та співавторами *(2007)*[3418], Гіппократ у якості лікувального засобу при втраті зору, не пов'язаній з виявною патологією очей, пропонує виконувати трефінацію у тім'яній ділянці задля виведення зайвої внутрішньочерепної рідини; з упевненістю можна вважати цією рідиною саме ~LCS~, а описаним показанням для процедури — вторинну атрофію зорового нерва, пов'язану з внутрішньочерепною гіпертензією. Гален пропонував концепцію *«фізичної пневми»* — субстанції, яка продукується у шлуночках мозку, тече вниз через нерви й забезпечує чутливість і довільну рухомість *(M. I. Tomey, 2007)*[3419], що неможливо уявити поза переконаністю автора у існуванні рідинного вмісту шлуночків, тобто, з точки зору сучасності, — ~LCS~. За компілятивною версією A. Compston *(2015)*[3420], Гален стверджував, що шлуночки є резервуаром живильних сил душі[3421], які

продукуються мозком, змішуються з повітрям, яке надходить через решітчасту пластинку, й забезпечують чутливість і рухову активність тіла; детрит виходить через решітчасту пластинку *(газ)* або гіпофізарну ямку *(флегма)*[3422]. У цьому контексті центром усієї ментальної активності мислились шлуночки мозку й саме Галену тривалий час надавали пріоритет у текстуальній фіксації рідинного їх вмісту *(Ibid.)*. Такий погляд домінував аж до часу T. Willis *(1621–1675; J. Wright, 2018)*. Нарешті, Альбукасіс *(936–1013)* сутність і лікування гідроцефалії описує у традиційному нам розумінні, тобто з урахуванням провідної ролі внутрішньочерепної рідини *(S. Y. Rahimi та співавт., 2007)*.

Історичний пріоритет у системному описі ~LCS~ M. Matsumae та співавтори *(2016)* віддають A. von Haller *(1747)*, а також E. Swedenborg[3423]. Хоча за пізнішою версією *(M. Matsumae та співавт., 2019)* автори, услід за L. Herbowski *(2013),* пріоритет у описанні ~LCS~ віддають венеційцю N. Massa *(1536)*. Далі, D. Cotugno *(1770)* описав наявність аналогічної рідини навколо спинного мозку *(M. Matsumae та співавт., 2016)*. Авторство ж терміна *«цереброспінальна рідина»* належить F. Magendie *(1842) (Ibid.)*. На думку N. J. Abbott та співавторів *(2018)*[3424], опис анатомічного підґрунтя зв'язку між бічними шлуночками і підпавутинним простором належить *D. Cotugno (1764),* F. Magendie *(1842)* і H. von Luschka *(1870);* H. I. Quincke *(1891)* започаткував еру вивчення ліквородинаміки *(Ibid.*[3425]*)*. F. Cathelin *(1912)* уперше вжив термін *«циркуляція спинномозкової рідини»,* а H. Cushing *(1925)* узагалі запропонував оригінальну концепцію ліквородинаміки як третьої системи циркуляції, відрізняючи її від циркуляції крові, лімфи чи інтерстиційної рідини *(M. Matsumae та співавт., 2016; див. вище)*.

Ймовірно, *«класична схема»* ліквородинаміки[3426] *«забронзовіла»* у середині минулого століття на основі низки обмежених, дискретних у часі прижиттєвих спостережень за поширенням різноманітних радіологічних маркерів поміж ~LCS~-вмісними анатомічними компартментами, підкріплених результатами експериментів з екстирпацією судинних сплетень та оклюзією міжшлуночкових отворів[3427]. Мабуть, паралельно увиразнювалися і міцнішали емпіричні аргументи, котрі торпедують цю парадигмальну концепцію[3428]; приміром, уже G. B. Hassin *(1933)* припускав, що ~LCS~ не циркулює, не продукується судинними сплетеннями, не всмоктується пахіоновими грануляціями, а виступає у ролі тканинної рідини; W. H. Sweet та співавтори *(1950)* повідомляли, що судинні сплетення у людини не є необхідними для обміну водою між кров'ю і ~LCS~; у T. H. Milhorat *(1975)* знаходимо переконання, що ~LCS~ виконує важливу, *«лімфатичну»* роль, прибираючи з паренхіми мозку певні речовини *(навед. за M. Matsumae та співавт., 2019)*. Зараз кожен із нас може, не без задоволення уболівальника, спостерігати доволі впевнені спроби підточення панівної, сказати б, *«шкільної»* концепції ліквородинаміки. І щось нам підказує, що результат такої колупальної діяльності стосовно *«лікворологічних»* основ буде видовищним.

не просто вода, або що таке ліквор

Згідно з узагальненими даними *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*, середня швидкість продукції ~LCS~ у людини складає 0.3–0.4 мл/хв, або 500–600 мл/добу[3429], оновлення актуального об'єму ~LCS~ відбувається кожні 5–7 год *(G. Di Chiro, 1964; T. H. Milhorat та співавт., 1975)*. Загальна актуальна кількість ~LCS~ у пересічної дорослої людини — 125–150 мл, причому ~20 % перебуває у шлуночках[3430]. У загальних рисах — рух ~LCS~ залежить від пульсації внутрішньочерепних судин, маятникоподібний, з невеликим скидом рідини зі шлуночків у підпавутинний простір *(див. далі)*.

~LCS~ — багатокомпонентне рідинне середовище із широким спектром життєво важливих функцій *(L. Djenoune, C. Wyart, 2017; S. Illes, 2017)*, містить значну кількість осмотично активних елементів — йонів, пептидів і білків[3431], а також ліпопротеїнові частки, протеоглікани, позаклітинні мікровезикули, поодинокі клітини тощо[3432] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

Склад ~LCS~ залежить від активності оточуючих частин мозку *(H. Reiber, 2003; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008),* а також так званих циркумвентрикулярних органів, ліквороконтактуючих нейронів тощо. Добові, статеві та вікові особливості складу ~LCS~ залишаються практично не з'ясованими. За будь-якої концепції ліквородинаміки *(див. далі)* ~LCS~ є похідною крові, найкраще досліджене місце продукції ~LCS~ — судинні сплетення шлуночків мозку[3433]. При цьому в порівнянні з гематоенцефалічним, гематолікворний бар'єр залишається слабко вивченим *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*. Порівняно з плазмою крові у ~LCS~ збільшена частка йонів Na^+, Cl^-, Mg^{2+}; концентрація йонів K^+, Ca^{2+}, а також фосфату, бікарбонату і глюкози — зменшена; загальна концентрація білків менша 0,5 % їх концентрації у плазмі крові[3434] *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на N. J. Abbott, 2004)*. Рівень глюкози у ~LCS~ у нормі становить 60–75 % від рівня у сироватці крові, що відповідає 2.2–4.4 ммоль/л *(B. L. C. Wright та співавт., 2012)*. Йони Na^+ і Cl^- транспортуються у ~LCS~ активно, вода — пасивно, великі молекули — здебільшого шляхом піноцитозу й екзоцитозу[3435], причому деякі молекули можуть захоплюватися із ~LCS~ спеціальними переносниками шлуночкового епітелію сплетень

(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, із посиланням на E. C. de Lange, 2004). Загалом шляхи потрапляння численних складників у ~LCS~ різноманітні, магістральний — з крові, завдяки спеціалізованим транспортним системам гематоенцефалічного бар'єра *(M. D. Sweeney та співавт., 2019)* або механізмом трансцитозу *(S. Ayloo, C. Gu, 2019; R. Villaseñor та співавт., 2019)*.

Аналіз протеому ~LCS~ виявив у її складі 1315 білків *(D. Chiasserini та співавт., 2014), за свіжішими метааналітичними даними — 1985 (P. E. Khoonsari та співавт., 2019 a, b). Більшість (80 %)* ідентифікованих протеїнів — сироваткового[3436] походження, загальна їх концентрація — 200–500 мг/л, найчисленніші фракції — альбуміни *(150–350 мг/л)* й імуноглобуліни[3437]. Решта білків ~LCS~ *(20 %)* — мозкового походження; серед них найчисленніші — трансуретин *(17 мг/л),* простагландин-D-синтаза *(β trace; 15 мг/л),* цистатин C *(γ-trace; 3 мг/л),* аполіпопротеїн E *(6 мг/л),* нейронспецифічна енолаза *(5 мг/л)*, GFAP[3438] *(0.12 мг/л),* феритин *(6 мг/л),* S-100 *(2.9 мг/л)*, MBP[3439] *(0.5 мг/л),* τ-білок *(0.2 мг/л),* нейрофіламенти *(0.1 мг/л)* і неоптерин *(neopterin; 4.2 нмоль/л; H. Tumani та співавт., 2017)*. Окрім означених груп, до білкової фракції ~LCS~ відносять переносники йонів, гормонів[3440] і різноманітних факторів, що продукуються, приміром, судинними сплетеннями, циркумвентрикулярними органами[3441] чи лікворконтактувальними нейронами *(див. с. 298–302, 305)*[3442], гормонзв'язуючі білки, регулятори метаболізму ліпідів, комоненти позаклітинного матриксу, ферменти і їхні регулятори, онтогенетичні фактори росту, цитокіни тощо *(Ibid.)*.

Вичерпний перелік функцій ~LCS~ сформувати важко, найбільш значущі і на даний час досліджені включають: гідромеханічний захист мозку[3443] і нівелювання його тиску на основу черепа *(див. далі)*, транспорт поживних речовин і регуляторів[3444], модулювання активності нейронних мереж мозку[3445], регуляція нейроонтогенезу, нейрогенезу у зрілому мозку тощо. ~LCS~ є переносником ряду речовин з крові у паренхіму мозку, наприклад, вітаміну C[3446] й фолієвої кислоти[3447], а також речовини, що синтезуються судинними сплетеннями чи клітинами м'якої мозкової оболони[3448]. Інші функції ~LCS~: регуляція сну[3449] і видалення метаболічних решток із речовини мозку під час сну і, можливо, у стані неспання *(див. далі)*; регуляція харчової поведінки[3450]; гідродинамічна[3451] й гідроосмотична регуляція нейроонтогенезу[3452]. Доцільно виокремити функцію транспорту факторів росту і регуляторів нейрогенезу у зародковому і зрілому мозку, в тому числі у складі ліпопротеїнових часток[3453] і мембранних комплексних структур — мікровезикул чи ексосом[3454]. До переліку таких регуляторів, виявлених у ~LCS~, відносять[3455]: ретиноєву кислоту, NGF, EGF, FGF-2 і гліпікан-2[3456], IGF1, IGF2, GDF3, GDF8, PEDF[3457], OTX2[3458], регулятори мітотичної активності GAS-1[3459], LIF, Shh, фактори сімейства Wnt, члени суперсімейства TGF-β[3460], багатофункціональний білок APP[3461], а також, ймовірно, TNFα, IL-1β, TGF-α, амфірегулін[3462], CNTF, сфінгозин-1-фосфат[3463] і простагландин D_2. Іншими нейрогенними регуляторами ~LCS~ є спрямовувачі й підтримувачі міграції нейробластів із субвентрикулярної зони бічних шлуночків у нюхову цибулину[3464]; дія цих факторів на мітотично активні нейрогенні прогенітори незрілого мозку, ймовірно, залежить від швидкості й довершеності просторової сегрегації дочірніх клітин[3465] *(A. Geng та співавт., 2018)*. Із ~LCS~ контактують нейрогенні стовбурові клітини *(НСК)* субвентрикулярної зони й тому перебувають під безпосереднім впливом усього наведеного спектра факторів[3466]. Ці ж фактори ~LCS~ *in vitro* тригерують проліферативну, колонієутворювальну активність НСК, нейрогенних прогеніторів чи прекурсорів *(V. Silva-Vargas та співавт., 2016)*, а також нейрогенне диференціювання ембріональних[3467] та мезенхімальних стовбурових клітин[3468] *(Y. Ye та співавт., 2016, 2018; C. Ren та співавт., 2018)*.

Склад ~LCS~ і вміст різноманітних факторів корелює з нейроінфекційною, демієлінізуючою, нейроонкологічною і нейродегенеративною патологією, а також з маніфестацією нейропатій чи хронічних больових синдромів[3469] *(P. E. Khoonsari та співавт., 2019 a, b; P. Bastos та співавт., 2017)*.

Мікровезикули ~LCS~ містять понад 1300 видів білків, зміни концентрації багатьох з них корелюють з розвитком відомих нейродегенеративних захворювань *(D. Chiasserini та співавт., 2014)*. Регуляторна функція позаклітинних везикул[3470], у тому числі екзосом — плюральна[3471], вони відіграють значну роль у провадженні нейрогенезу *(L. F. Bátiz та співавт., 2016)* і у міжклітинних взаємодіях у зрілому мозку ссавців *(H. Kawahara, R. Hanayama, 2018)*; склад цих утворень не обмежений протеомом, вони містять регуляторні пептиди, значну кількість регуляторних і кодуючих РНК, можливо й ДНК[3472]. Спектр таких складників у екзосомах чи інших позаклітинних везикулах ~LCS~ в умовах норми не вивчений.

Попри загальновідомий факт наявності у ~LCS~ поодиноких клітин лейкоцитарного фенотипу[3473], можливість персистенції у цьому середовищі стовбурових чи прогеніторних клітин — одне з інтригуючих питань, яке чекає відповіді. Беручи до уваги технічні труднощі[3474], на даний час відомо, що цитофлуориметрична медіана загальної кількості лейкоцитів у ~LCS~ складає 0,01–1 × 10^6 од/л; перелік включає *(у порядку зменшення кількості)* лімфоцити[3475], моноцити, гранулоцити, дендритні клітини[3476] *(оглянуто M. T. de Graaf та співавт., 2011)*. Тим не менш, уже зараз відомо, що у ~LCS~ недоношених дітей з постгеморагічною гідроцефалією[3477] виявляли *(R. C. Krueger та співавт., 2006)* клітини, котрі володіли ознаками нейрогенних прогеніторів[3478] або експресували мРНК ряду маркерних для клітин мозку протеїнів[3479]. *M. Marotta* та співавтори *(2017)* повідом-

ляють про ідентифікацію НСК у ~LCS~ плодів 20–26 тиж. гестації зі спінальним мієломенінгоцеле[3480]. Клітинні деривати отриманого рідинного матеріалу формували типові нейрогенні культури, експресували маркери нейрогенних прогеніторів *(TBR2, CD15, SOX2)* і за відповідних умов диференціювалися у типових для НСК напрямках[3481]. Загалом, можна констатувати, що чутливість сучасних методів ідентифікації не дозволяє відповісти на питання щодо наявності стовбурових клітин у ~LCS~ здорової людини; можливо, суттєвого прогресу в цьому питанні вдасться досягти із залученням мікрочіпової цитометрії *(M. W. Hümmert та співавт., 2018; Y. Lee та співавт., 2018)*. У ширшому сенсі, попри констатацію ролі ~LCS~ у формуванні різноманітної патології мозку, змін її складу при ураженнях ЦНС, на даний час пошук прогностично спроможних молекулярних корелятів[3482] форми і тяжкості того чи іншого захворювання, отримуваних при аналізі складу ~LCS~, усе ще триває *(M. Yousefifard та співавт., 2019 b)*.

чи тонуть мізки у воді і чому це не смішно

Однією з найголовніших і, на наш погляд, дивовижно вдало інструментованих функцій ~LCS~ є убезпечення мозку від самостиснення шляхом зменшення сили його дії на основу черепа. Завдяки цьому уможливилось розміщення кори головного мозку — вкрай чутливої до перфузії кров'ю — також і на основній, базальній його поверхні. Як наслідок — максималізується площа кори за певних об'ємних і масових показників мозку.

Здійснення такого інженерного рішення пов'язане з використанням сили Архімеда: стан мозку у ~LCS~ відносно черепа близький до флотування, плавання, або *«буювання»*[3483] з усіма важливими статичними наслідками. Продемонструємо це, спираючись на прості фізико-хімічні характеристики головного мозку дорослої людини[3484].

На поверхні Землі сила Архімеда, що діє на мозок, об'ємом V, занурений у ~LCS~, становить:

$\mathbf{F_A = \rho_{\sim LCS\sim} gV,}$ де g — прискорення вільного падіння на поверхні Землі, $\rho_{\sim LCS\sim}$ — густина ~LCS~.

Сила тяжіння, що діє на мозок, за аналогічних умов складатиме:

$\mathbf{F_G = mg = \rho_{мозк} gV,}$ де m — маса мозку, $\rho_{мозк}$ — усереднена густина речовини головного мозку людини.

Для результуючої сили дії мозку на основу черепа отримуємо:

$$\mathbf{F = F_G - F_A = gV(\rho_{мозк} - \rho_{\sim LCS\sim}) = 9.8 \times 1.329 \times 10^{-3} \times (1037 - 1007)\ кг \times м/с^2 \approx 391 \times 10^{-3}\ Н,\ або\ 0{,}39\ Н.}$$

Причому за відсутності ~LCS~ сила дії мозку[3485] на основу черепа складала б:

$$\mathbf{F = F_G = 1.33 \times 9.8\ Н = 13\ Н.}$$

Отже, перебування мозку в середині черепа у ~LCS~ зменшує силу його механічної дії на основу черепа до 3 %[3486]. Навіть якщо реальні значення тиску мозку на основу черепа при адекватніших розрахунках виявляться більшими, вони, найімовірніше, істотно поступаються тим, які мали б місце при розташуванні мозку у порожнині черепа без ліквору.

ліквородинаміка

the battle

Протягом 2011–2017 рр. у літературі мала місце інтенсивна дискусія між критиками[3487] і прихильниками[3488] *«класичної»* парадигми ліквородинаміки. Основні тези панівної концепції[3489] наступні[3490].

- 70–80 % ліквору продукується судинними сплетеннями, 20–30 % — епендимою шлуночкової системи[3491]. Описано 6 актуальних молекулярних моделей черезклітинного *(трансцелюлярного)* і 3 моделі парацелюлярного *(міжклітинного) переносу води (H. H. Damkier та співавт., 2013)*. Епітеліоцити судинних сплетень експресують різноманітні йонні переносники, що беруть участь у процесі секреції ліквору; значну роль у перенесенні води відіграють аквапорини. Загалом, у товщі судинного сплетення фенестровані капіляри під дією трансмурального тиску випускають[3492] плазму, елементи котрої в енергозатратний спосіб продукуються хороїдальним епітелієм у порожнину шлуночків; цей процес, через метаболічну спряженість його другої складової, слабко залежить від тиску ~LCS~.
- Магістральний напрямок руху ~LCS~[3493] бачиться таким: від бічних шлуночків через отвори Монро у третій шлуночок, далі, водогоном мозку[3494] — у четвертий шлуночок, з якого більша частина ~LCS~ через

отвори Люшка і Мажанді потрапляє у велику цистерну[3495]. Міноритарна частина ліквору потрапляє у канал спинного мозку[3496]. Причому на рівні каналу хребта виявляють два напрямки руху ліквору: у вентральній частині підпавутинного простору — каудальний, у бічній — ростральний[3497].

- Пульсація ~LCS~ є наслідком, передусім, фазного наповнення капілярів судинних сплетень, тобто асоційованими з серцевим циклом змінами перфузійного тиску крові і трансмурального тиску на рівні капілярів.
- Всмоктування ~LCS~ відбувається в основному у павутинних[3498] грануляціях — ворсинчастих кущових випинаннях арахноїдальної оболони у порожнину верхньої сагітальної пазухи. У цих грануляціях ~LCS~ всмоктується завдяки градієнту тиску: вважають, що тиск ~LCS~ більший, аніж тиск крові у пазусі. Існує кілька міноритарних шляхів відведення ~LCS~ із підпавутинного простору[3499], у тому числі перi- чи паравaскулярними шляхами, періневральними частинами ТМО та арахноїдальної оболони черепних і спинномозкових нервів, лімфатичними колекторами шиї *(див. далі)*.
- Таким чином, наявний об'єм ліквору є результатом балансу між активною його продукцією *(в основному судинними сплетеннями й епендимою)* і пасивною резорбцією *(в основному — павутинними грануляціями)*.
- Причина виникнення оклюзійної гідроцефалії — перешкоджання відведення ~LCS~ від ділянки її преферентної продукції.

D. Oreškovic та співавтори *(2011, 2015, 2016, 2017 a, b)* наводять широку палітру клінічних та експериментальних даних, отриманих протягом останнього століття, котрі торпедують наведену класичну схему й дозволяють сформулювати альтернативну концепцію ліквородинаміки[3500]. У тезовому викладі вона має наступний вигляд.

- Продукція ~LCS~ залежить від тиску у підпавутинному просторі і може здійснюватися тією чи іншою мірою всіма елементами його стінок[3501].
- ~LCS~ всмоктується стінками шлуночків, центрального каналу спинного мозку і, ймовірно, власне судинними сплетеннями, а також шляхами, котрі зумовлюють швидке її потрапляння у регіонарні лімфатичні колектори тіла *(див. далі)*.
- Явище ліворотоку — ілюзорне; ~LCS~ продукується і всмоктується у співпорівнюваних об'ємах усіма частинами мозку[3502]. Лікворопродукція і ліквороадсорбція розглядається у контексті балансу між фізико-хімічними *(передусім осмотичними)* й гідростатичними властивостями капілярної плазми, міжклітинної[3503] рідини мозку і його оболон та вмістом шлуночкової системи. Засоби транспорту води у цій схемі — везикулярні й трансмембранні.
- У формуванні оклюзійної гідроцефалії першочергове значення має не факт вимкнення анатомічного сполучення між тією чи іншою частиною шлуночкової системи, а невповні зрозумілі зміни регіонарного балансу продукції та всмоктування ~LCS~ по різні боки від оклюданта[3504].

У цій дискусії, мабуть, найбільш живописним аргументом є, фактично, казуальний характер першоспостережень, що тригерували формування *«класичної»* концепції. Так, D. Oreškovic та M. Klarica *(2011)*, посилаючись на першоджерело — роботу W. E. Dandy *(1919)*[3505], випинають ось таку, прямо-таки анекдотичну обставину: теза щодо визначальної ролі *plexus choroideus* у продукції ~LCS~ ґрунтується на експериментальному спостереженні Волтера Едварда Денді, здійсненому на тлі однобічної екстирпації судинного сплетення бічного шлуночка й обтурації обох отворів Монро у однієї (!) експериментальної тварини[3506].

Протягом усього періоду вивчення ліквородинаміки, окрім емпіричних даних, отриманих у клінічних чи експериментальних дослідженнях, суттєву вагу мали біофізичні моделі. Здебільшого вони ґрунтуються на актуальних даних щодо мікроструктури оболон, паренхіми, навколосудинних чи присудинних компартментів мозку *(див. далі)*; існують і такі, що використовують усталені концепти нормальної фізіології, наприклад, поняття сили Старлінга *(J. Buishas та співавт., 2014; A. A. Linninger та співавт., 2017)*. І все ж, як буде продемонстровано згодом, вага моделюючого підходу у з'ясуванні істинності тієї чи іншої концепції ліквородинаміки вкрай обмежена.

мозковий Йордан і філософія

У Книзі Псалмів є такі слова: *«Коли вийшов Ізраїль з Єгипту ... море побачило і розступилося, Йордан повернув назад. ... Чого ти, море, розступилося? І ти, Йордане, чого повернув назад?» (Пс. 113:1–5*[3507]*)*.

Йордан — найвідоміша річка з фіксованою історіографічно[3508] реверсивністю течії. Але не єдина[3509]. Також, він з півночі на південь фактично лінійно поєднує три озерні ділянки — озеро Хула, Тиверіадське озеро[3510] і Мертве море[3511]. З Мертвого моря вода, скоріш за все, випаровується; можливо, якийсь її об'єм дренується ґрунтовими колекторами.

У межах шлуночкової системи теж поєднано три басейни — бічні шлуночки, третій і четвертий шлуночок. І, що власне спонукає до таких поетичних аналогій, — ліквор має рекурсивний, маятникоподібний рух з повільним чистим переміщенням у напрямку від бічних шлуночків до четвертого, а далі — виходить *«назовні»*, у підпавутинний простір, де циркулює із завихреннями, прямо як водяна пара в атмосфері...

Скидається на те, що на сьогодні накопичено критичну масу даних, зокрема, результатів численних магнітно-резонансних досліджень напрямку й швидкості руху рідини у порожнині черепа[3512], котрі спонукають до перегляду *«класичної»* концепції ліквороциркуляції *(оглянуто M. Matsumae та співавт., 2019)*. Загалом, визнається, що рухи ~LCS~ обумовлені її залежною від серцевих скорочень продукцією судинними сплетеннями, гемоперфузійною пульсацією речовини мозку, опосередкованими судинним компонентом зміщеннями й деформаціями мозку на тлі дихального ритму, а також у зв'язку з рухами тіла у гравітаційному полі Землі *(Ibid.)*. Частотний аналіз демонструє преферентний вплив дихального циклу порівняно з серцевим на макроскопічні кореляти руху *~LCS~ (Ibid.)*[3513]. Загальна динаміка руху ~LCS~ — маятникоподібна, надто складна для тривіального математичного опису; ситуація ускладнюється тим, що об'єм ~LCS~ є результатом перманентного поповнення і дренування різними шляхами *(Ibid.)*.

Картина регіонарних особливостей ліквородинаміки така. У ділянках *«вузьких місць»* шлуночкової системи — отворів Монро і водогону мозку — рух ~LCS~ маятникоподібний, у бічних шлуночках — слабко корелює з рухом ~LCS~ у ділянці вентральної поверхні стовбура мозку; коливання об'єму епідуральних венозних колекторів верхньої частини шийного відділу хребта у такт з дихальним циклом обумовлює спрямований вгору рух ~LCS~ по вентральній поверхні стовбура *(Ibid.)*. У проксимальній частині сільвієвої щілини рух ~LCS~ слабне латерально; над конвекситальною поверхнею мозку швидкість руху ~LCS~ близька до нуля, у меншому масштабі — флюктує, сягає максимуму поблизу пульсуючих судин поверхні мозку *(Ibid.)*. Згідно з даними C. Nilsson та співавторів *(1992)*, у інтерпретації N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, під час серцевої систоли у водогоні спостерігають рух ~LCS~ у задньому напрямку зі швидкістю 8 мм/с, під час діастоли — у зворотному напрямку зі швидкістю 5 мм/с; напрямок чистого переміщення ~LCS~ — каудальний.

Коли так, виникає питання стосовно доцільності існування системи шлуночків. Справді, якщо преферентність лікворопродукції й ліквородренажу, як і односпрямованість ліквоpотоку — ілюзорна, чому цей внутрішній об'єм нервової трубки не зникає як тимчасовий атрибут нейруляції? Думаємо, відповідь на це питання виходить за межі констатації строкатих функцій ліквору[3514].

Можна було б припустити, що існування шлуночкової системи пов'язане зі збереженням протягом усього життя організму здатності оркеструвати нейрогенез поміж площинними компартментами нервової трубки[3515]. Або вбачати доцільність з'єднання внутрішньої, гермінативної, і зовнішньої поверхні мозку одним середовищем у забезпеченні зворотного зв'язку між результатами нейроногенезу і його просторовим фокусом. Однак міноритарність нейроногенної активності у мозку ссавців і людини *(див. с. 354)* позбавляє ваги такі інтерпретації.

Тому ми хотіли б звернути увагу на інше. Рідина у порожнині нервової трубки — є ділянкою первинного, подібного до бластоцельного[3516] улаштування факторної взаємодії між клітинами двовимірної стінки, певною інженерною алюзією на засіб узгодження буття елементарних носіїв цілісних геномів у межах примітивних багатоклітинних форм живого. Очевидно, що такого роду взаємодії з системної точки зору є чи не найпростішими, оскільки суттєво обмежені у точності адресування. І тим не менш, найімовірніше, завдяки їм формуються засадничі риси функціональної топології організму[3517]. Звідси припускаємо, що у межах ~LCS~ можуть реалізовуватися впливи саме на глибинні властивості функціональної топології мозку. Іншими словами, враховуючи, що такі взаємодії мали максимальне значення на ранніх етапах нейроонтогенезу, коли формувались кардинальні риси мозкової структурності, відтворення цього рівня міжклітинної комунікації у зрілому мозку[3518] може виявитись інструментом драматичних змін його функціональної топології. З такої точки зору, приміром, кардинальні зміни актуального варіанта цієї топології на тлі творчого процесу можуть виявитися необхідною умовою суттєвої варіативності, а тому — інноваційності, тобто творчої результативності. Ясно, що новизна є визначальною умовою набагато ширшого класу психічних процесів[3519].

Загалом, критично оцінюючи оглянуті емпіричні дані[3520], можна стверджувати про існування підстав для оптимізації, а можливо, й радикальнішої модифікації панівної концепції ліквородинаміки. Іронія ситуації полягає в тому, що автори альтернативних концепцій, імовірно, не маючи змоги критично осмислити існуючий пласт наукової інформації, креслять вектор змін, тримаючи в руках не менш парадигмальні, ідеалізовані популярні концепти. Йдеться про так звану *«ґлімфатичну гіпотезу»*.

Усвідомлюючи життєву потребу будь-якої дисципліни у періодичній *«лапідаризації»* з популяризаційною і дидактичною метою у межах фазності парадигмально-революційного поступу науки *(Т. Кун)*, все ж мусимо констатувати, що один із засадничих навиків науковця — рефлекс критичного мислення — не повинен вимикатися за жодних обставин[3521]. Цього важко вимагати з огляду на те, що наукова доброчесність, як і інші

прояви особистісного світу людини, далека від раціональної інтерпретації, гарантованого навикання чи автоматичної відтворюваності; часто її елемент — критичне мислення — реалізується через учених з різною мірою акцепції етичних засад. І нам залишається лише сподіватися на час: накопичення досвіду певною мірою знеособлює і на великих відтинках навіть деідеологізує пізнання.

Саме такі рефлексії спричиняє огляд ситуації, що склалася навколо *«рідинної фізіології»* мозку. Втім, судіть самі.

рідка твердь, або лімфатична[3522] дурологія

...Протягом тривалого часу людство нічого не знало про лімфатичну систему. Потім дізналось про неї з характерною для ампіру надлишковістю: ентузіасти прозекторського цеху знайшли, точніше, витворили її там, де навряд чи можна було на той час побачити. Згодом ці пікантні подробиці мейнстрімної лімфології епохи ренесансу знаками умовчання випливли на загал, і в існування лімфатичної системи ТМО чи, тим більше, мозку продовжували вірити лише поодинокі *«митці»*. До середини минулого століття їх маргінальна спільнота ледь жевріла, однак вперто несла андеграундне знамено *«таємного знання»* під сорочкою. Такий стан справ тривав ще донедавна: невтаємничена більшість не вірила у внутрішньочерепну лімфу, спеціалісти — не виключали її існування, одинаки — були палко переконаними. А потім сталася рутинна, у сенсі — кунівська парадигмотроща, після котрої — невтаємнича більшість здобула палку віру, спеціалісти не виключають помилковість наново укладеного *symbolum fidei*, а одинаки — палко сумніваються.

Таким є короткий виклад історії *«церебральної лімфології»*. Як бачимо, за останні кілька століть у ній встигло відгриміти кілька карколомів, і ми не можемо знати, який виверт чекає нас далі. І, певно, лише втомлені, з пошарпаним усіми цими революціями серцем фахівці отримали для себе відповіді на всі питання й усамітнились у нірвані порожньої *«повноти знань»*.

лімфатичні судини посеред ТМО

Триваюча на даний час хвиля зацікавлення темою **лімфеми**[3523] ТМО, і заодно ЦНС, розпочалася з публікації результатів дослідження A. Louveau та співавторів *(2015 b)* і A. Aspelund та співавторів *(2015)*, котрі виявили вздовж пазух та магістральних судин ТМО миші і людини[3524] нові судиноподібні структури. Ендотеліоцити цих утворень експресують характерні для лімфатичного ендотелію маркери[3525], а також хемокін CCL21[3526], не експресують CD45[3527], на відміну від ендотеліоцитів кровоносних судин — дискретно[3528] експресують клаудин-5[3529] та васкулярний ендотеліальний кадгерин[3530], не містять гладких міоцитів, на відміну від лімфатичних ендотеліоцитів іншої локалізації — не експресують інтегрин α9, порівняно з лімфатичним руслом діафрагми — складають менш розвинену мережу[3531]. На ультраструктурному рівні виявлені капіляри демонструють типові характеристики лімфатичних — несуцільну базальну мембрану, оточену якірними філаментами. За припущеннями авторів, такі квазілімфатичні судини ТМО пов'язані з системою лімфовідтоку орбіти[3532] і можуть дренувати рідинну фракцію з порожнини черепа та імуноцити ~LCS~ у глибокі шийні лімфатичні вузли.

У цьому місці ми пропонуємо читачам зупинитися і перемкнути увагу з потоку щільного наукового тексту на простіші, белетристичні речі — з'ясування винятковості озвучених у роботі тверджень з історичної точки зору.

про історичну пам'ять

Передовсім, звернімо увагу на виправлення *(corrigendum),* додане згодом, у якому A. Louveau та співавтори *(2015 b)*, як їм здається, освітлюють історичний вимір з'ясування і вивчення лімфатичної мережі ТМО[3533]. За їхньою версією, першим повідомленням щодо лімфатичних судин ТМО основи черепа була робота M. Földi та співавторів *(1966),* за K. H. Andres та співавтори *(1987)* описали судини ТМО щура, які за ультраструктурними особливостями нагадували лімфатичні. Вага періодичного видання, котре опублікувало статтю, фундаментальність проблеми, яку торпедували автори власними результатами, за замовчуванням підняли ставки у цій ситуації до неймовірної висоти і вимагали надзусиль у роботі не лише авторського, а й редакційного колективу, рецензентів. У таких умовах убогість історичної розвідки з досліджуваного питання, плутання авторів в усталених анатомічних уявленнях[3534] було очевидним і легко усувним. Однак цього не сталося. Дуже швидко обидві опубліковані праці потрапили у фокус уваги наукової спільноти. І дискусія щодо їх значущості тригерувала, окрім іншого, з'ясування історичного пріоритету у виявленні лімфатичних структур ТМО. Швидко[3535] виявилося, що спостереження такого характеру — численні, про що не без іронічного тону[3536] повідомили

É. Mezey та M. Palkovits *(2015).* На їхню думку, історичний пріоритет у виявленні лімфеми ТМО належить G. Schwalbe *(1869);* ренесанс досліджень цього питання слід пов'язувати з роботою J. B. Brierley та E. J. Field *(1948),* а продовження відбувалося за суттєвого вкладу угорських науковців — E. Csanda і M. Földi *(1968)*[3537].

То був лише початок. 11 вересня 2015 р. на останніх сторінках Journal of Anatomy вийшло коротке, проте містке і гостре повідомлення F. Bucchieri та співавторів *(2015),* котрі на ясні очі і без того здивованої публіки витягнули ще більш карколомний факт: лімфатичні судини ТМО були описані ще... у далекому 18-му сторіччі відомим лімфологом *(хто б сумнівався)* Паоло Масканьї. Причому повідомили нас усіх про це, навівши фотовідбиток відповідного місця праці П. Масканьї *(P. Mascagni, 1787*[3538]*)*. За версією F. Bucchieri та співавторів *(2015),* ближчими до нас успішними дослідниками цієї теми були V. Lecco *(1953)* та J. Li і співавтори *(1996).* Причому V. Lecco *(1953)*, знайшовши елементи лімфатичної системи лише у 4-х із 30-ти досліджених зразків ТМО людини, дійшов висновку про пристосувальний, а не конституційний характер таких утворів[3539]. Численні праці угорської школи, на жаль, залишились поза увагою F. Bucchieri та співавторів *(2015)*.

Після такого стрімкого з'ясування у цілому дріб'язкових для сучасної публіки історичних питань, S. Da Mesquita та співавтори *(2018 a)*[3540] у програмній оглядовій статті, уміщеній ювілейним журналом *Neuron* у рубриці найзначніших проблем нейронауки останніх 30-ти років, без тіні сумніву віддають історичний пріоритет у описанні лімфеми ТМО саме P. Mascagni *(1787)*. Пікантна деталь: автори коротко, щедрими мазками рисують *«тернистий»* шлях факту існування лімфатичних судин у ТМО ссавців до визнання критично налаштованим науковим загалом, не скуплячись, щоправда, на емоційні фарби й стигматизуючи *«науковий консерватизм»*[3541], однак сором'язливо обходять увагою власну участь у такій *«історичній несправедливості»*: саме вони усього три роки тому, з незрозумілих причин, проігнорували спостереження П. Масканьї, чим долучилися до вкривання цього історичного факту пишною ковдрою забуття. Та не це головне. Важливо, що патетичні інвективи S. Da Mesquita й співавторів *(2018)* набувають демагогічних рис на тлі усієї повноти історичної картини дослідження лімфеми ТМО — густо публікованої, цікавої, почасти строкатої й парадоксальної.

як воно насправді було

До введення у науковий обіг історіографічних даних F. Bucchieri та співавторів *(2015),* першість у виявленні факту дренування ~LCS~ у лімфатичні колектори шиї[3542] традиційно надавали[3543] G. Schwalbe *(1869)* і H. Quincke *(1872)*[3544]. Чи не найчастіше цитована у тематичній літературі[3545] монографія A. Key і G. Retzius[3546] *(1875)*[3547] містить, окрім іншого, результати власного дослідження шляхів поширення барвника[3548], введеного у підпавутинний простір чи шлуночки[3549]; зокрема, у ній вперше[3550] серед доступної на даний час літератури, констатовано пряме з'єднання між шлуночковим і підпавутинним компартментами ліквороного простору[3551], вичерпно описано структуру павутинних зернистостей[3552], продемонстровано можливість відтоку рідинного компонента ~LCS~ у внутрішньочерепні вени, позаочну[3553] клітковину та шийні лімфатичні вузли[3554].

М. С. Спіров *(1939)* в якості першого спостереження лімфатичного апарату у товщі ТМО згадує роботу Ф. Д. фон Реклінґгаузена *(1862)*[3555], де описано, зі слів автора, так звані *«сокові канальці»*, а також працю A. Key і G. Retzius *(1875)*[3556]. Далі, подаючи відомі йому напрацювання початку минулого століття у досліджуваному питанні[3557], автор цитує H. Rouviere *(1932)*[3558], Л. Й. Смірнова *(1935)*[3559], В. Йосифова *(1934)*[3560], Радецького *(1917)*[3561], Г. Іванова *(1936)*[3562], а також, мовою оригіналу, — *«Магнуса (Magnus), Сисганова і Якобі (Jacobi)*[3563]*»*. У якості опонентів ідеї лімфатичних судин ТМО автор наводить, цитуємо, «*Sappey*»[3564] і *«Ошкадерова» (1936)*[3565]. *М. С. Спіров* особливо підкреслює вагу результатів Г. Ф. Іванова *(1936)*[3566]; з наведеного огляду складається враження, що існування лімфеми ТМО було на той час швидше панівним, аніж маргінальним переконанням[3567].

И. И. Каган та співавтори *(2013)* віддають історичний пріоритет у виявленні лімфатичних капілярів ТМО E. Goldmann *(1913),* подальше вивчення питання пов'язують з наступними роботами: Г. Ф. Иванов та К. В. Ромодановский *(1927),* М. С. Спиров *(1927)*[3568]; К. В. Ромодановский *(1929),* W. S. Galkin *(1930),* J. B. Brierley та E. J. Field *(1948),* Ю. И. Бородин *(1958).* B. L. Sun та співавтори *(2018),* у якості піонерських вважають дослідження M. Foldi *(1966),* а також K. H. Andres та співавторів *(1987)*[3569].

Загалом, реконструйований із наявних у нашому розпорядженні джерел[3570] історичний перелік праць, присвячених питанню ліквороно-лімфатичних зв'язків, має наступний вигляд[3571]: P. Mascagni *(1787)*[3572], R. Virchow *(1851)*[3573], C. Robin *(1859)*[3574], W. His *(1865)*[3575], A. Kölliker *(1867)*[3576], G. Schwalbe *(1869)*[3577], H. Quincke *(1872),* A. Key та G. Retzius *(1875)*[3578], P. Trolard *(1892)*[3579], J. B. Tuke *(1894)*[3580], H. Obersteiner *(1900)*[3581], W. Mott *(1910)*[3582], A. Bruce та J. W. Dawson *(1911)*[3583], H. Zwillinger *(1912)*[3584], E. E. Goldmann *(1913)*[3585], L. H. Weed *(1914)*[3586], Радецкий *(1917)*[3587], А. Д. Сперанский *(1926)*[3588], Г. Ф. Иванов та К. В. Ромодановский *(1927),* М. С. Спиров *(1927),* В. Иосифов *(1928*[3589]*, 1934*[3590]*),* G. Iwanow та K. Romodanowsky *(1928)*[3591], G. Schaltenbrand та P. Bailey *(1928)*[3592], К. В. Ромодановский *(1929),* P. N. Uljanow *(1929)*[3593], W. S. Galkin *(1930)*[3594], H. Rouviere *(1932)*[3595], G. Iwanow *(1933)*[3596], O. A. Mortensen та W. E. Sullivan *(1933)*[3597], А. Н. Сызганов *(1934)*[3598], G. O'Connel *(1934)*[3599], Л. И. Смирнов *(1935)*[3600], Г. Ф. Иванов *(1936*[3601]*, 1960*[3602]*)*, W. M. Faber

(1937)[3603], М. С. Спиров *(1939),* J. M. Yoffey та C. K. Drinker *(1939)*[3604], P. R. Patek *(1944)*[3605], Ф. К. Агейченко *(1948)*[3606], J. B. Brierley та E. J. Field *(1948)*[3607], W. Boyd *(1950)*[3608], J. B. Brierley *(1950)*[3609], В. С. Варгин *(1951)*[3610], F. C. Courtice та W. J. Simmonds *(1951)*[3611], E. Csanda *(1952)*[3612], W. J. Simmonds *(1952)*[3613], V. Lecco *(1953)*[3614], P. H. Schurr та співавтори *(1953)*[3615], D. H. Woollam та J. W. Millen *(1953)*[3616], J. W. Millen і H. M. Wollam *(1954)*[3617], H. Davson *(1956)*[3618], D. Bowsher *(1957)*[3619], Ю. И. Бородин *(1958)*[3620], V. Svane-Knudsen *(1958)*[3621], M. Foldi та співавтори *(1962)*[3622], E. Csanda та співавтори *(1963, 1968)*[3623], M. Foldi *(1963)*[3624], M. Foldi та співавтори *(1963)*[3625], G. Di Chiro та співавтори *(1964, 1972, 1986)*[3626], M. Foldi та співавтори *(1964, 1965)*[3627], F. Obal та співавтори *(1964)*[3628], O. T. Zoltan та співавтори *(1964)*[3629], И. М. Яровая *(1966, 1970)*[3630], M. Foldi *(1966*[3631]*, 1968 a, b, c, d*[3632]*),* B. Csillik та M. Foldi *(1967)*[3633], J. D. Waggener та J. Beggs *(1967)*[3634], D. G. Potts та співавтори *(1972)*[3635], H. F. Cserr *(1974)*[3636], H. F. Cserr та L. H. Ostrach *(1974)*[3637], J. R. Casley-Smith та співавтори *(1976, 1978)*[3638], M. W. Bradbury *(1978)*[3639], А. В. Борисов, В. И. Решетилов *(1979)*[3640], J. W. Prineas *(1979)*[3641], M. W. Bradbury та співавтори *(1980, 1981)*[3642], M. W. Bradbury та D. F. Cole *(1980)*[3643], H. F. Cserr та співавтори *(1981)*[3644], M. Hasuo та співавтори *(1981)*[3645], J. G. McComb та співавтори *(1982)*[3646], N. T. Zervas та співавтори *(1982)*[3647], M. W. Bradbury та R. J. Westrop *(1983)*[3648], H. F. Cserr *(1983)*[3649], M. Hasuo та співавтори *(1983)*[3650], J. A. Love та R. A. Leslie *(1984)*[3651], G. J. McComb та співавтори *(1984)*[3652], J. M. Pile-Spellman та співавтори *(1984)*[3653], I. Szentistvanyi та співавтори *(1984)*[3654], D. G. Gomez та співавтори *(1985)*[3655], M. L. Rennels та співавтори *(1985)*[3656], S. S. Erlich та співавтори *(1986)*[3657], K. H. Andres та співавтори *(1987)*[3658], Б. А. Атчабаров та співавтори *(1988)*[3659], И. И. Насырова та співавтори *(1988)*[3660], C. Harling-Berg та співавтори *(1989)*[3661], S. E. Leeds та співавтори *(1989)*[3662], H. J. Wang та J. R. Casley-Smith *(1989)*[3663], H. Yamazumi *(1989)*[3664], R. P. Manzo та співавтори *(1990)*[3665], G. J. McComb та S. Hyman *(1990)*[3666], J. D. Picard та співавтори *(1990)*[3667], S. Yamada та співавтори *(1991)*[3668], T. T. Tsay та J. D. Lin *(1992)*[3669], E. T. Zhang та співавтори *(1992)*[3670], R. O. Weller та співавтори *(1992; оглядова робота),* S. Kida та співавтори *(1993, 1994*[3671]*),* C. Botel та співавтори *(1994)*[3672], T. Brinker та співавтори *(1994)*[3673], J. V. Hunter та співавтори *(1995),* А. В. Демин та співавтори *(1996)*[3674], J. Li та співавтори *(1996)*[3675], K. Slusarczyk та співавтори *(1996)*[3676], M. Boulton та співавтори *(1996, 1999),* И. И. Каган та співавтори *(1998)*[3677], M. Miura та співавтори *(1998),* R. O. Weller та співавтори *(1998)*[3678], А. В. Демин *(1999)*[3679], И. И. Каган *(1999, 2004)*[3680], I. Silver та співавтори *(1999, 2002),* R. Bozanovic-Sosic та співавтори *(2001),* А. Ю. Тугунтаева *(2003)*[3681], A. Zakharov та співавтори *(2003, 2004 a, b),* J. L. Vega та G. M. Jonakait *(2004),* M. Johnston та співавтори *(2004, 2005),* M. A. Reina та співавтори *(2004)*[3682], Н. А. Пахтусова *(2005),* B. A. Walter та співавтори *(2006),* Я. А. Хорошевская та співавтори *(2008)*[3683], Я. М. Песин та співавтори *(2009),* J. J. Iliff та співавтори *(2012),* И. И. Каган та співавтори *(2013)*[3684], G. V. Chaitanya та співавтори *(2013),* E. Mathieu та співавтори *(2013),* L. Xie та співавтори *(2013),* A. Aspelund та співавтори *(2015),* L. Chen та співавтори *(2015),* A. Louveau та співавтори *(2015 b),* N. Korogod та співавтори *(2015),* M. Lohrberg та J. Wilting *(2016),* M. Absinta та співавтори *(2017),* S. Antila та співавтори *(2017),* N. I. Bower та співавтри *(2017),* A. J. Schain та співавтори *(2017),* A. J. Smith та співавтори *(2017),* M. Venero Galanternik та співавтори *(2017),* N. P. Visanji та співавтори *(2017),* F. Wei та співавтори *(2017),* N. J. Albargothy та співавтори *(2018),* S. Da Mesquita та співавтори *(2018 b),* R. M. Izen та співавтори *(2018),* J. R. Goodman та співавтори *(2018),* H. Mestre та співавтори *(2018),* M. Pizzo, L. M. Hablitz та співавтори *(2019),* Q. Ma та співавтори *(2019).* Думаємо, у той час, коли читач гортатиме цю книгу, перелік буде суттєво довшим.

Зупинімось на першій позиції з наведеного ряду. Починаючи з публікації F. Bucchieri та співавторів *(2015),* напевне, усі коментатори вважають незаперечною історичну першість в описанні лімфатичних судин ТМО P. Mascagni *(1787).* Однак придивімось до фактів ретельніше — детальний аналіз наявної інформації дозволяє сумніватися в істинності такого твердження.

лімфолог-монументаліст Масканьї

Насамперед, звернімо увагу на повідомлення I. K. Lukic та співавторів *(2003)* щодо наявності серед воскових моделей *(муляжів)*, виготовлених на основі анатомічних препаратів P. Mascagni[3685], ряду помилкових. Так, візуалізацію лімфатичних судин головного мозку на одній з моделей автори розглядають як *«очевидний приклад надмірної інтерпретації у анатомії»*[3686] й схильні пояснювати її помилковою ідентифікацією елементів павутинної оболони як лімфатичних[3687]. Інші два приклади помилкової візуалізації яскравіші: *«глибокі»* гілки зовнішньої сонної артерії, що утворюють великокаліброві анастомози з мережею внутрішньої сонної артерії, беручи таким чином участь у васкуляризації головного мозку[3688], а також наявність лицевих гілок шийного нервового сплетення[3689]. Звичайно, виникає питання щодо ваги у формуванні таких помилкових візуалізацій структурної варіативності первинного біологічного матеріалу[3690].

I. K. Lukic та співавтори *(2003)* пишуть: «*Despite their scientific and artistic superiority, the Florence anatomists made mistakes*». І тут, ймовірно, привідкривається одна з причин таких казусів: природне захоплення скульптора-модельєра естетичною довершеністю об'єкта; у зв'язку з цим виникає питання щодо ваги *«художнього перебільшення»* чи *«применшення»* у цій справі[3691]: якою є дійсна частка ірраціонального, суб'єктивного доважку не лише в інтерпретації, а й у відборі та описі первинних фактів. З одного боку, пізнавальний процес

неможливий без виокремлення явища з його буденного маскування, винайдення його там, де інші, попри повсякчасне споглядання, його не помічають. Однак де межа дієвості цього пізнавального прийому, де межа контрасту пізнавального погляду на дійсність — на ці питання не може дати вичерпної відповіді навіть вимога відтворюваності спостереження, оскільки технічна й суб'єктна наперед обумовленість такої відтворюваності вповні може бути причиною певної наперед визначеності, *«заданості»* результату спостереження. Такі гносеологічно-епістемологічні питання виходять за межі нашої книги; лише зазначимо, що необхідність зіставлення демонстративної морфологічної інформації з усім масивом спостережень, у тому числі з клінічними даними, є обов'язковим елементом мислення лікаря[3692].

З огляду на існуючі рясні дані щодо лімфеми ТМО, можна було б не зважати на озвучену *I. K. Lukic* та співавторами *(2003)* інформацію[3693], однак візуалізовані на восковій моделі школи П. Масканьї судини *(I. K. Lukic та співавт., 2003, Fig. 1)* розташовані, як видно, вздовж магістральних артерій вілізієвого багатогранника й по поверхні мозку[3694]. Отже, використана П. Масканьї методологія лімфографії, опираючись на результати якої й виготовляли ефектні воскові муляжі, мала суттєві недоліки, зокрема візуалізувала структури, до цього часу не описані ні на казуальному, ні на відтворюваному рівні[3695]. Цікаво, що у експоната XIII[3696] з колекції воскових анатомічних препаратів музею Кальярі[3697], на якому розкрито особливості внутрішнього улаштування ділянки голови й шиї *(A. Riva та співавт., 2010, Fig. 10 A)*, описані вище *«лімфатичні структури»* просто відсутні. Цією особливістю муляж авторства скульптора-оформлювача C. M. Susini, за словами A. Riva та співавторів *(2010)*, суттєво відрізняється від схожих експонатів флорентійської і віденської, а також болонської[3698] колекції *(Ibid.)*. Це спонукає пильніше вивчити методологічну частину праці P. Mascagni «*Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et iconographia*» *(1787)*, порівняти протоколи обробки первинного матеріалу й візуалізації лімфеми з протоколами препарування взірців для воскової колекції C. M. Susini — вихованця П. Масканьї[3699]. Можливо, модельєр свідомо не відобразив *«лімфатичних елементів»*, вважаючи їх такими, котрі задля візуалізації потребують додаткових препарувальних впливів, що віддаляють анатомічний матеріал від нативного вигляду, привносять елемент неприродності[3700].

Воістину парадоксально те, що F. Bucchieri та співавтори *(2015)*, обґрунтовуючи недоцільність існування лімфатичного дренажу паренхіми мозку наявністю гематоенцефалічного бар'єра[3701], водночас наводять у якості доказу пріоритету опису лімфеми ТМО витримку з праці P. Mascagni *(1787)*, у якій абзацом нижче йдеться про ідентифікацію ним тонких лімфатичних судин поверхні мозку[3702]. Про таке розташування ідентифікованих P. Mascagni *(1787)* лімфатичних елементів свідчить рисунок, наведений у його праці *(S. Sandrone та співавт., 2019, fig. 2)*. Пояснимо пікантність ситуації: серед наявної на даний час літератури квазілімфатичні *(LYVE-1-позитивні)* структури навколо судин[3703] поверхні мозку і їх внутрішньомозкових відгалужень описано лише у двох (!) роботах — M. Lohrberg, J. Wilting *(2016)* та J. W. Prineas *(1979)* — практично повністю ігнорованих фаховою спільнотою. Тобто, існуючий фаховий консенсус визнає лімфатичні структури навколо судин і пазух ТМО, однак не навколо судин мозку й тим більше не у паренхімі мозку. Більш того, гігантська кількість досліджень простору навколо[3704] судин речовини й поверхні мозку чи підпавутинного простору не фіксує у ньому жодних оформлених лімфатичноподібних каналів. Це перетворює свідчення P. Mascagni *(1787)* у сумнівне і підіймає епістемологічне питання: чи існують узагалі наукові припущення, котрі б виявилися повністю *(а не частково)* хибними, а також — якою повинна бути частка істинного у гіпотезі, щоби згодом, при виявлені цієї частки, гіпотезу можна було б зарахувати до провіденційних. Окреме питання виникає щодо можливості отримання методологічно цілком помилкових[3705] даних, які за іронією долі виявилися близькими, якщо не ідентичними отриманим пізніше верифікованим свідченням.

Нарешті, зазначимо, що безліч сучасних коментаторів праці P. Mascagni *(1787)* розглядають описані ним лімфатичні структури саме як елемент мозку або ЦНС *(S. Sandrone та співавт., 2019)*. І якщо стосовно поверхневих судин півкуль такий підхід ще можна виправдати бодай тісною асоціацією з мозковою речовиною, то зарахування ТМО з її лімфемою до складу головного мозку чи *(що ще гірше)* до складу ЦНС[3706] — помилкове[3707]. За таким принципом до *«лімфатичного апарату мозку (й ЦНС)»* вповні можна віднести також і лімфатичні судини черепа, апоневрозу й узагалі — голови. У цьому контексті повторимо думку M. Matsumae та співавторів *(2016)*: «*However, because the dura mater arises to direct and guide the skull, some may consider it no wonder if the lymphatic system exists in the dura mater*».

Враховуючи усі зазначені обставини, думаємо, що більш виваженим і епістемологічно переконливим є пошук пріоритету у відкритті внутрішньочерепного лімфатичного апарату серед відтворюваних експериментальних досліджень. Напевне, неможливість вільного відтворення через позбавлення наукової спільноти якісних протоколів лімфографічних досліджень або через якісь інші обставини переміщують результати і свідчення П. Масканьї у клас казуальних. І, підозрюємо, саме цей момент був причиною негативного чи просто критичного ставлення наукової спільноти до результатів П. Масканьї, а не пафосно змальовуваний сучасними коментаторами ефемерний *«консерватизм»*[3708]. П. Масканьї, якщо хочете, попри певний драматизм життє-

вого шляху: починаючи з 1801-го року займав посаду професора Пізанського, згодом — Флорентійського університету, отже, безсумнівно, був досить впливовим представником тогочасного наукового й соціального істеблішменту[3709]. Починаючи з 1781-го року він консультує C. M. Susini під час виготовлення дороговартісних воскових муляжів власних препаратів[3710] — справи, яка за визначенням вимагала щедрого фінансування. Приміром, стосовно створення експозиції воскових моделей музею Кальярі у A. Riva та співавторів *(2010)* знаходимо наступне: *«Meloni Satta (1877) states that it was Boi himself who performed the dissections reproduced by Susini. The waxes cost 14 800 lire, funded from Carlo Felice's personal budget (Cara, 1872).* ***This was a very substantial sum;*** *Susini, as chief modeller of La Specola Museum, earned just 1440 lire per year (Castaldi, 1947) and the high price may be related to the cost of the wax» (виділено нами — В. М.)*. П. Масканьї був куратором проєкту, здійсненого на замовлення Імператора Священної Римської Імперії Йосифа II, результатом якого стала колекція воскових моделей відомого до цього часу музею Жозефінуму[3711] *(I. K. Lukic та співавт., 2003; A. Riva та співавт., 2010)*. Усі ці замовлення, безсумнівно, виконувалися за участю багатьох фахівців — препараторів, скульпторів, імовірно й технічних працівників, котрі в той чи інший спосіб належали до так званої флорентійської анатомічної школи *(A. Riva та співавт., 2010)*. Отже, можна припускати, що П. Масканьї не лише мав фінансові й організаційні можливості якісно сформулювати й зафіксувати друкарським способом, а й передати наступному поколінню учнів навики рутинного відтворення і використання створеної ним лімфографічної методології. Саме тому, повторимось, у нас немає вагомих підстав вважати опис П. Масканьї внутрішньочерепних лімфатичних структур системним *(у сенсі відтворюваним і верифікованим іншими дослідниками),* вповні можливо, що цей факт є радше казуальним; автор не залишив ані самих препаратів *(що неможливо з очевидних причин)*, ані засобів верифікації чи фальсифікації наведених ним спостережень фаховою спільнотою; візуальна фіксація факту відбулася графічно і скульптурно — в обох випадках доволі схематично[3712].

Отже, історичні розвідки з проблематики внутрішньочерепного лімфатичного апарату й черезлімфатичного ліквороводтоку, здійснені до публікації праці F. Bucchieri та співавторів *(2015)*[3713], на наш погляд, не втрачають актуальності[3714].

анахорет Спіров

На кафедрі анатомії Київського медичного інституту[3715] свого часу працював професор, ім'я якого, виходячи з народного поголосу, вкутане поєднанням пієтету та поблажливого гумору, пов'язаного з легкою ексцентричністю особи, словом, огорнуте образом певного *«інтелігентного юродства»* у найпозитивнішому, прямо агіографічному розумінні цього слова[3716]. Ім'я цієї людини — Михайло Сергійович Спіров[3717]. Пригадується, як доцент кафедри нейрохірургії столичного медуніверситету Ірина Наумівна Бойченко щоразу з особливою шаною описувала проф. Спірова, котрого їй пощастило спостерігати й слухати у якості лектора. Наявні й інші спогади сучасників, приміром, широко відома у вузьких колах історія з евакуацією до Челябінська. Конфіденти смачно переповідають байку, мовляв Спіров узяв з собою до Челябінська два чемодани кісток і більш нічого... Дехто додає: це не тому, що він був невповні притомним анатомом, без огляду закоханим у предмет своєї праці, а всього лиш тому, що більш ні́чого було брати. Та й навіть самих чемоданів, скоріш за все, не було: Спіров був жебракуватий до дивакуватості, рівень його *«достатку»* фальсифікує усякі припущення про наявність у нього власних валіз.

Враховуючи той момент, що Спіров отримав знання професора без захисту докторської дисертації *(а також ряд інших епізодів, котрі випадає переповідати лише усно)*, деякі утаємничені джерела серйозно сумнівались у його спроможності й компетентності як вченого-анатома й лімфолога, визнаючи, однак, за ним широку загальну ерудицію.

І от на тобі: саме зараз, через півстоліття після смерті, стала очевидною не те що *«профпридатність»,* а глибина й проникливість Спірова як науковця-лімфолога: він *(ні́вроку собі!)* поряд з іншими ровесниками-анатомами, описав лімфатичні судини ТМО, та ще й як описав! Його дані щодо анатомії цих утворів вражаюче співпадають із сучасними.

Цю працю *(М. С. Спиров, 1939;* ***рис. 40****)*, незважаючи на її доступність для ознайомлення у Києві, оминув мовчанням його учень А. А. Архипович у своїй дисертації, присвяченій венозній системі ТМО *(див. с. 292–296)*. Пікантність ситуації в тому, що Архипович згадав ряд інших праць Спірова, присвячених проблемам ліквородинаміки, окрім цієї. І це загалом зрозуміло: враховуючи те, що він *(А. А. Архипович)* і вся тогочасна наукова спільнота відкидали існування лімфатичних судин ТМО, а Спіров був його науковим консультантом, мовчати про єретичну працю шефа було єдиною розумною лінією поведінки. Однак, ось зовсім недавно стало зрозуміло, що дані, отримані Спіровим стосовно лімфатичних судин ТМО, а також щодо дренування ~LCS~ у вени губчатки кісток черепа *(diploe; М. С. Спіров, 1927, 1930)* — вірні й позбавляють усякого сумніву стосовно непересічності професійного й наукового таланту автора, зокрема у царині лімфології.

Коротше кажучи — поряд з нами жив і викладав анатом-лімфолог світового рівня. І це без іронії та, як видно з подальшого матеріалу, без видутого пафосу.

Згадувана видатна наукова праця М. С. Спірова *(М. С. Спиров, 1939)* була виконана на трупах дітей[3718], з використанням методики ін'єктування періваскулярного простору ТМО, відтвореної Г. Ф. Івановим[3719]. Автор під тиском 10–30 мм рт. ст. приладом Стефаніса вводив жовту геротовську масу в тканину ТМО поблизу гілок середньої оболонкової артерії так, щоб у зону ін'єкції потрапляла адвентиційна її оболонка. З ділянки екстравазату, залежно від його розташування у товщі ТМО, барвник інколи миттєво розповсюджувався увсебіч, інколи — повільно поширювався вздовж стінки крупних кровоносних судин, локалізуючись в околі їхніх гілок, з'єднуючись з аналогічними сусідніми ділянками. Використовуючи мале збільшення та світлооптичну мікроскопію, автор помітив, що розповсюдження барвника тонкими смугами по ходу *a. meningea media* та її гілок — головне явище за такої методики введення. Лімфатичні мережі за його спостереженнями — виразні, відрізняються від венозних[3720], розташовуються у поверхневому та внутрішньому[3721] шарах ТМО, пов'язані з пухкими періваскулярними просторами[3722], ймовірно, беруть участь у дренуванні ~LCS~ і, що найцікавіше, такий шлях дренування може включати і періваскулярні простори м'якої оболони мозку[3723].

Направду, дивовижно, але аналогічна картина[3724] організації періваскулярної лімфеми ТМО підтверджена сучасними, на порядок точнішими й ретельнішими дослідженнями. Так, A. Aspelund та співавтори *(2015)* й R. M. Izen та співавтори *(2018)* описують лімфатичні судини[3725], розташовані паралельно верхній сагітальній та іншим пазухам ТМО миші й людини, а також уздовж *a. meningea media*, її магістральних гілок, причому за різного віку тварин; під час дозрівання протяжність таких ділянок залягання лімфатичних судин збільшується[3726]. Паралельний характер розташування лімфатичних судин стосовно артеріальних і венозних судин ТМО, а також пазух ТМО, їх роль у дренуванні рідини через анатомічні отвори черепа у лімфатичний апарат шиї вважається визнаним фактом[3727]. Порівняно зі склепінням черепа, лімфема ТМО його основи розвиненіша, містить лімфатичні судини з клапанами і, найімовірніше, може дренувати з порожнини черепа[3728] значущі речовини й антигенпрезентуючі клітини *(A. Louveau та співавт., 2017)*.

Ось вам і анахорет Спіров, або, як деякі вслід йому кепкували — *«'червоний професор' без захисту докторської»*...

чи можна сплутати лімфатичні судини ТМО з венами?

Виникає питання: чи можлива прижиттєва неінвазивна ідентифікація магістральних лімфатичних колекторів ТМО у людини? Ось, наприклад, M. Absinta та співавтори *(2017)* наводять результати МРТ-ідентифікації парасагітальних лімфатичних судин людини[3729] у режимі внутрішньосудинного підсилення гадобутролом[3730] ***(рис. 41)***. Думаємо, отримані дані лише опосередковано свідчать про можливість прижиттєвої ідентифікації лімфатичних судин ТМО людини; здійснена авторами порівняльна імуногістохімічна ідентифікація лімфеми у мармозети в цілому аналогічна описаній вище для гризунів і демонструє схоже розташування лімфатичних судин ТМО, однак страждає відсутністю співвізуалізації усіх п'яти ключових лімфатичних маркерів. Аналогічне зауваження стосується й роботи N. P. Visanji та співавторів *(2018)*. Тим не менш, і МРТ-візуалізацію, і одномаркерну, двомаркерну *(послідовну чи одночасну)* візуалізацію S. K. На та співавтори *(2018)* подають вже у вигляді протоколу для виявлення лімфатичних судин ТМО людини *in vivo* чи *post mortem*. При цьому незрозуміло, на якій підставі автори використовують експресію панендотеліального маркера CD31 у якості диференційної ознаки саме кровоносних судин[3731]: ані A. Louveau та співавтори *(2017)*, ані більшість інших дослідників[3732] не притримуються такої точки зору.

Ці нюанси мають важливе значення. Порівнюючи морфологію описаних парасагітальних венозних утворів ТМО людини і наведених у якості лімфатичних каналів ТМО людини[3733] чи миші[3734], незважаючи на паралельно-парасагітальне[3735], просто парасагітальне[3736] й навіть епітранссагітальне[3737] (!) чи параартеріальне[3738] розташування деяких з них[3739], можна зробити висновок про роз'єднаність системи верхнього сагітального синуса й описаних лімфатичних колекторів ТМО, що підтверджує існуючу консенсусну думку про саме венозну природу описаних ще А. А. Архиповичем *(1973)* й R. J. Fox та співавторами *(1996)* дуральних парасагітальних каналів. Однак це не виключає можливості помилкової ідентифікації лімфатичних судин ТМО в якості венозних у доімуногістохімічну еру, особливо на матеріалі, отриманому у онтогенетично незрілих біологічних об'єктів. Проілюструємо таке припущення.

Так, J. R. Goodman та співавтори *(2018)* описують інший, відмінний від типового, вид лімфатичних судин ТМО людини з імуногістохімічним фенотипом $PDPN^{+}LYVE1^{-}CD31^{-}$[3740], тобто такі, котрі не експресують не лише LYVE1, а й панендотеліальний[3741] маркер CD31. Це спостереження свідчить про необхідність розширення коідентифікаційної палітри імуногістохімічних маркерів лімфатичних судин ТМО, як це уже зроблено в рекомендаціях щодо вивчення лімфеми ока *(див. с. 261–262)*. Крім того, дані J. R. Goodman та співавторів



АРХИВ

АНАТОМИИ, ГИСТОЛОГИИ и ЭМБРИОЛОГИИ

ОСНОВАННЫЙ ПРОФ. А. С. ДОГЕЛЕМ

Ответственный редактор
засл. деят. науки, проф.
Д. И. ДЕЙНЕКА

Заместители отв. редактора
проф. А. А. Заварзин и засл. деят. науки, проф. В. Н. Тонков

Отв. секретарь М. В. Шахлевич

ТОМ XX

Выпуск 1



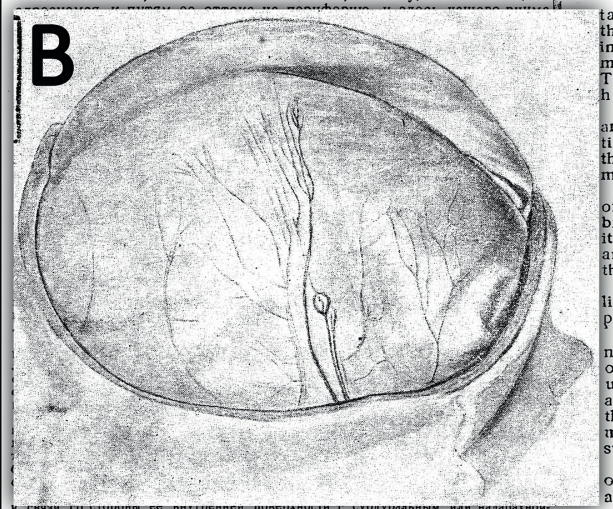
ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ТВЕРДОЙ ОБОЛОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

М. Спиров

Из кафедры нормальной анатомии Киевского медицинского института

С 16 рис. в тексте

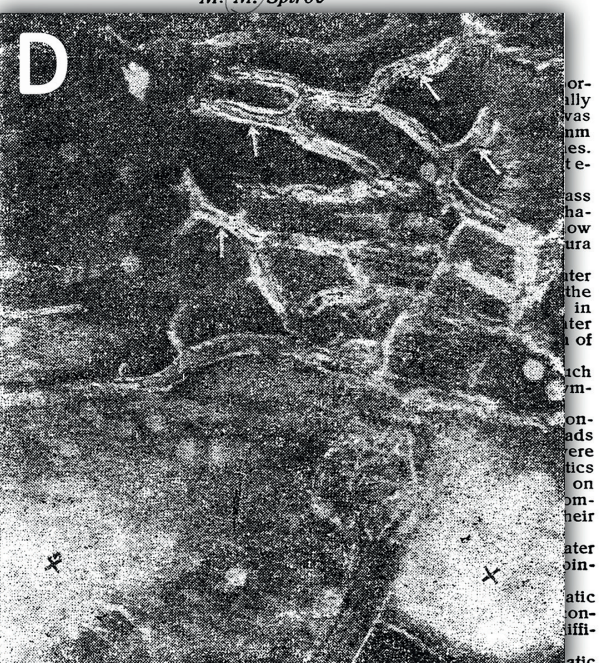
Судьба цереброспинальной жидкости, поступившей в веществ головного мозга, в точности неизвестна; поэтому, естественно, мы



в связи со стороны ее внутренней поверхности с субдуральным или эпидуральным пространством. Они продолжаются с другой стороны в лимфатические сосуды, начинающиеся на наружной поверхности твердой оболочки, и достигают соседних лимфатических узлов [Рувьер (Rouvière), 1932]. В веществе твердой мозговой оболочки вокруг артерий и вен располагаются периваскулярные лимфатические пространства (Смирнов, 1935). В. Иосифов (1934) проследил проникновение инъицированных в субдуральное пространство головного мозга масс в каналы твердой мозговой оболочки, имеющие характер лимфатических пространств сухожильного центра диафрагмы. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки, как полагает Иосифов, не связаны с лимфатическими узлами. Радецкий (1917)

THE LYMPHATIC STRUCTURES OF THE DURA MATER OF THE HUMAN BRAIN

M. M. Spirov



The
tance
those
injecte
mercur
The in
holz's
The
around
tic me
the sy
mater
The
of the
brain.
its esp
and fil
the du
The
like its
phatics
The
nected
out fr
unkno
and ar
the ma
mon f
structu
The
of the
al fluic
Un
system
nectio
cult to
On

system with the perivascula must be considered as occurring through the intermediate link of the fine canals of both layers of the dura mater of the brain.

Рис. 40. Періваскулярні, ймовірно, лімфатичні структури у праці М. С. Спірова *(М. С. Спиров, 1939)*.
Тло — Титульна, перша і передостання, англомовна сторінка друкованого авторського екземпляру статті М. С. Спірова 1939-го року *(М. С. Спиров, 1939)*, наявного у Національній науковій медичній бібліотеці України. У англійському резюме статті допущена помилка у ініціалах автора *(обведено на папері оригіналу)*.
A — Професор М. С. Спіров і майбутня доцентеса кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця І. Н. Бойченко.
B — Рисунок 1 зі статті М. С. Спірова *(М. С. Спиров, 1939)*, який у оригіналі доповнено таким підписом: *«Инъицированная желтой геротовской массой твердая оболочка головного мозга ребенка 1 лет; инъекционная масса отложилась полосами по ходу кровеносных сосудов. Экстравазаты в местах укола не показаны»*.
C — Пері/паравaскулярне розповсюдження барвника вздовж судин ТМО. Порівняйте з лімфатичними структурами вздовж судин ТМО зрілої миші, візуалізованими S. Da Mesquita та співавторами *(2018 b, Extended Data, Fig. 7 b, Fig. 8 h, t)*. Підпис цього рисунка у оригіналі: *«Рис. 2 (микрофотограмма). Видны тонкие полосы инъекционной массы (указаны), распространившиеся из экстравазата (х) по ходу ветви кровеносного сосуда из стенки самого сосуда. Просветленный по Шпальтегольцу участок твердой мозговой оболочки»*.
D — Поширення барвника по перівенозних просторах. Підпис цього рисунка у оригіналі: *«Рис. 13 (микрофотограмма). Имеющие вид темных линий стенки вен (указаны) окружены инъекционной массой; хх — экстравазаты»*.
Колір, зернистість і різкість рисунків **B**, **C** і **D** покращено засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)*; компонування рисунку — В. Медведєв, візуальне редагування — А. Медведєва.

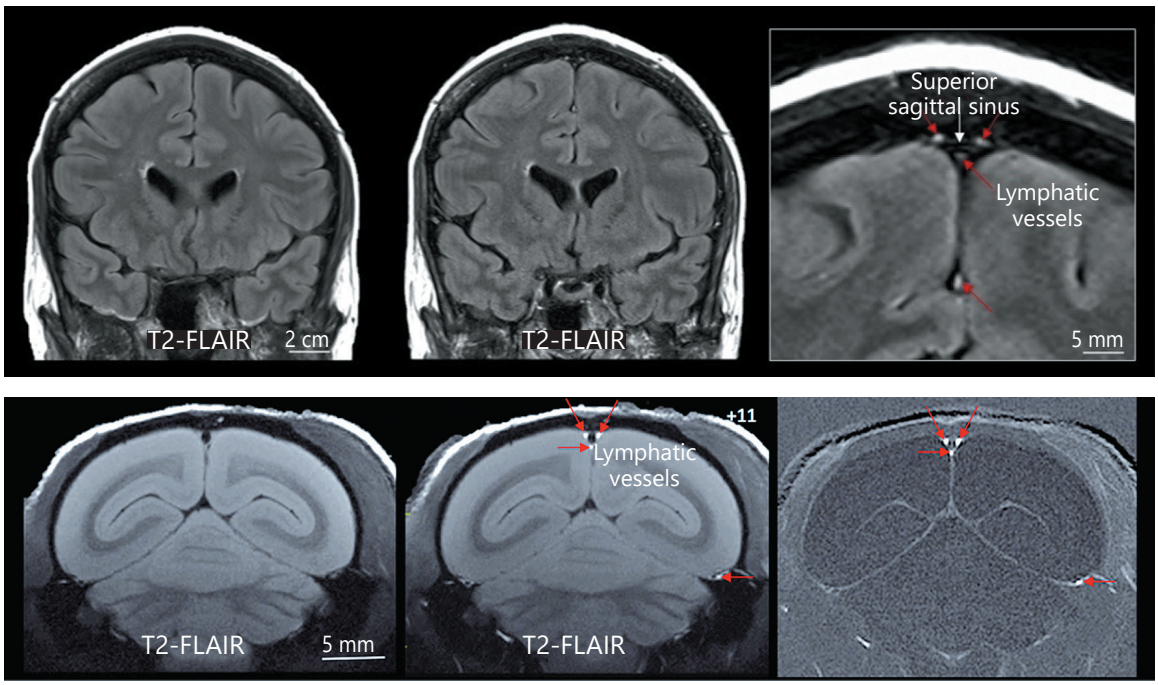


Рис. 41. Лімфатичні судини людини й ігрунки звичайної *(Callithrix jacchus)* згідно з M. Absinta та співавторами *(2017)*. Пояснення — див. текст першоджерела.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статей і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC0 1.0; https://elifesciences.org/articles/29738#copyright)*.

(2018) підтверджують припущення щодо атипового характеру судин ТМО, котрі на даний час віднесені до класу лімфатичних: можливо, саме ця обставина утруднювала їх ідентифікацію, що призвело до стійкого переконання у відсутності лімфатичного апарату ТМО, найбільш чітко сформульованого у роботах 60–70-х років минулого сторіччя *(оглянуто у: А. А. Архипович, 1973)*. Більш того, генеалогічно *(див. далі)* ці судини й справді можуть виявитися гранично близькими, навіть похідними від венозного апарату ТМО.

Повертаючись до даних J. R. Goodman та співавторів *(2018)*, зазначимо, що виявлені ними лімфатичні судини ТМО з фенотипом LYVE1^{-}/ PDPN^{+} володіють нерегулярною межею ендотеліального шару[3742], розташовані[3743] в основних конвекситальних та міжпівкульних частинах ТМО, її надокісному і внутрішньому листку,

а також у листках верхньої сагітальної пазухи. LYVE1⁺-лімфатичні судини ТМО, згідно з представленою авторами схемою *(fig. 2 B)*, локалізовані у листках ТМО, що формують верхню сагітальну пазуху, хоча за їхніми словами — представлені у *«надокісному і внутрішньому листках ТМО»*[3744]. Так чи інакше, отримані J. R. Goodman та співавторами *(2018)* дані змушують переглянути накопичений за останнє десятиліття матеріал щодо лімфеми ТМО, спираючись на результати вивчення онтогенезу судинного компонента твердої оболони мозку.

звідки беруться лімфатичні судини?

За даними численних досліджень *(оглянуто Y. Yang, G. Oliver, 2014)*, найреалістичнішою вважається схема утворення лімфатичних ендотеліоцитів[3745] з ендотеліальних клітин кардинальних вен[3746]. Згідно з нею, у певний період часу деякі венозні ендотеліоцити з фенотипом[3747] COUP-TFII⁺/Sox18⁺ починають експресувати PROX-1[3748]; ці клітини поступово виселяються за межі кардинальної вени, набуваючи експресію VEGFR-3⁺ і формуючи лімфатичну мережу, причому в устях[3749] лімфатичних судин залишається межова популяція клітин, за молекулярним фенотипом[3750] посередніх між венозними і лімфатичними ендотеліоцитами. Формування лімфатичних судин оркеструється широким спектром молекулярних факторів[3751] (***рис. 42***), наприклад, FOXC2-calcineurin/NFATC1, BMP9/ALK1, Reelin, регуляторами аксонального росту[3752] й іншими регуляторами нейроонтогенезу, що певною мірою пояснює також і складність несуперечливої ідентифікації лімфатичних енедотеліальних клітин *(J. Kipnis, 2016)*.

За даними S. Antila та співавторів *(2017, **рис. 43**)*, у миші лімфема ТМО формується постнатально, перші її елементи з'являються навколо отворів на основі черепа і у ТМО каналу хребта, галузяться вздовж судин ТМО, спинномозкових і черепних нервів. Делеція гена VEGF-C[3753] чи VEGFR3[3754], але не гена VEGF-D, демонструє важливе значення цих факторів у лімфангіогенезі; у зрілої миші зв'язування й утилізація VEGF-C, вимкнення експресії VEGFR3[3755], VEGF-C/D або введення інгібітору тирозинкіназ sunitinib зменшує кількісні показники лімфеми ТМО, тоді як надмірна експресія VEGF-C індукує лімфангіогенез ТМО. Зазначимо, що візуалізацію лімфатичних судин у цьому дослідженні здійснено за допомогою роздільної чи поєднаної ідентифікації LYVE-1[3756] і PROX-1[3757]. До речі, за даними *C. F. Calvo* та співавторів *(2011)*, пролімфогенний фактор і маркер VEGFR3 експресується нейрогенними стовбуровими клітинами і астроцитами субвентрикулярної зони миші, стимулює нейрогенез.

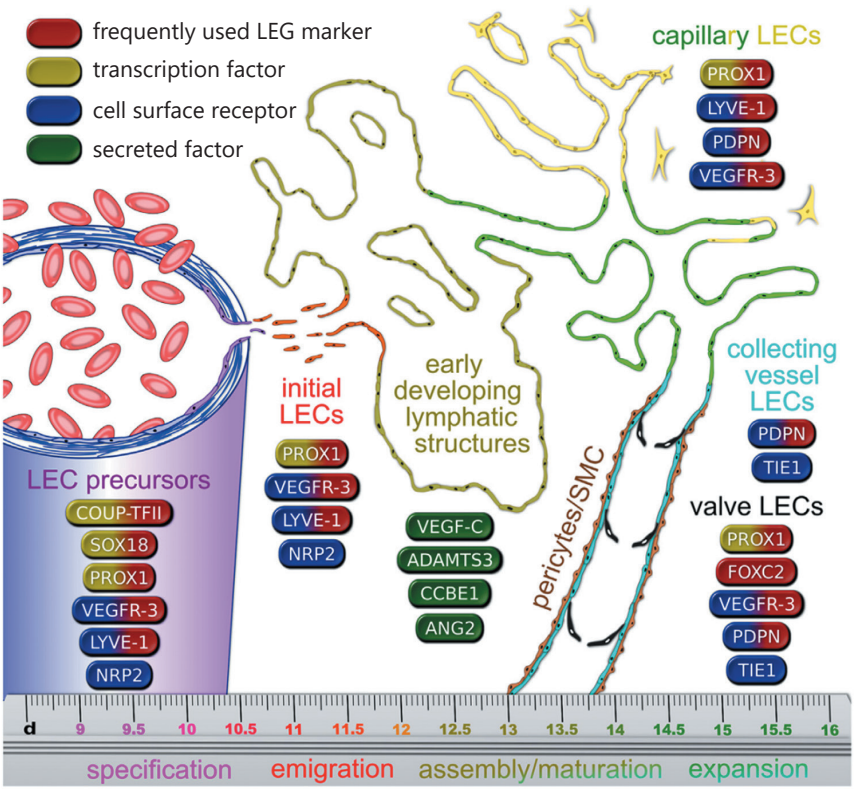


Рис. 42. Гени регуляторів лімфангіогенезу. Схема S. K. Jha та співавторів *(2018)*.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статей і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960218300712?via%3Dihub)*.

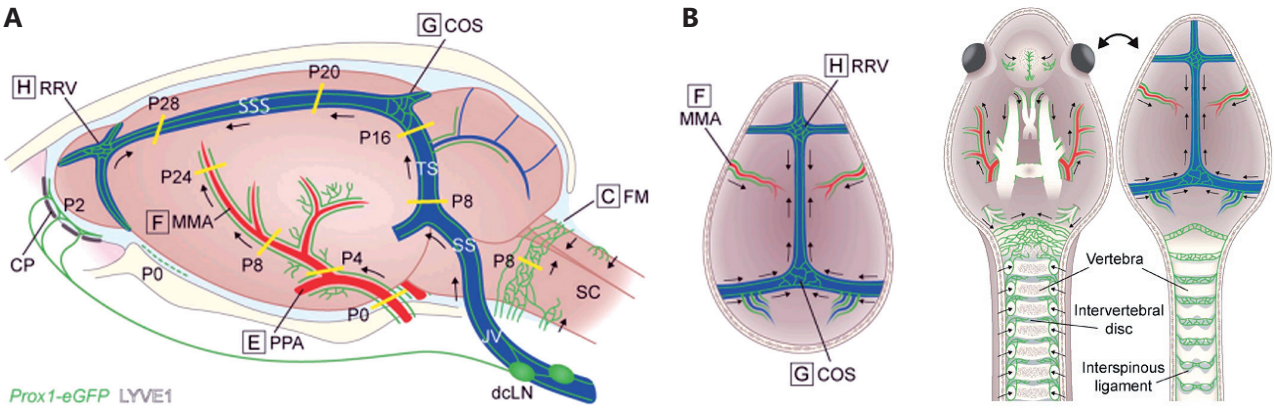


Рис. 43. Ключові напрямки росту лімфатичних судин ТМО у постнатальному періоді розвитку миші. S. Antila та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: COS — confluence of the sinuses, CP — cribriform plate, dcLN — deep cervical lymph node, FM — foramen magnum, JV — jugular vein, MMA — middle meningeal artery, PPA — pterygopalatine artery, RRV — rostral rhinal veins, SC — spinal cord, SS — sigmoid sinus.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-SA 4.0; https://rupress.org/jem/article/214/12/3645/42289/Development-and-plasticity-of-meningeal-lymphatic).*

Дані R. M. Izen та співавторів *(2018)* щодо раннього постнатального розвитку лімфатичних судин ТМО миші співзвучні результатам S. Antila та співавторів *(2017)*: протягом перших 13-ти діб після народження лімфатичні судини поступово поширюються вздовж магістральних судин ТМО від бічної її поверхні до середини склепіння; протягом наступного тижня лімфатичні судини навколо поперечної пазухи сягають місця перетину з верхньою сагітальною пазухою й починають поширюватися вздовж останньої у ростральному напрямку, до нюхової цибулини. Порівняно з темпами формування лімфеми інших органів — приміром, шкіри — розвиток лімфатичного апарату ТМО драматично розтягнутий у часі.

Отже, можливість ідентифікації лімфатичних судин у якості венозних, а також, що найважливіше, ймовірність існування у ТМО судин певного *«проміжного»* чи навіть іншого, не описаного на даний час імуногістохімічного фенотипу, на тлі усіх наведених щойно даних істотна.

як потрібно ідентифікувати лімфатичні судини ТМО

За узагальненими даними T. V. Petrova та G. Y. Koh *(2018)*, на даний час перелік вживаних маркерів лімфатичних ендотеліоцитів включає: фактор транскрипції PROX-1[3758], трансмембранний O-глікопротеїн podoplanin[3759], VEGFR-3[3760], neuropilin-2 і рецепторний протеїн LYVE1[3761].

У цьому контексті важливо оглянути серію робіт щодо ідентифікації лімфатичних елементів в іншому типовому позалімфатичному органі — людському оці. Одразу зазначимо, що у цій сфері відношення до ідентифікації лімфатичних судин скептичніше і ґрунтовніше. Так, незважаючи на ряд попередніх повідомлень щодо виявлення на тлі деяких патологічних станів у тканинах ока клітин з експресією окремих лімфатичних маркерів, F. Schrodl та співавтори *(2015)* заперечують наявність лімфатичних судин у задній частині судинної оболонки[3762]. Оглядаючи наявні першоджерела, автори визнають можливість лімфангіогенезу у рогівці лише на тлі резидентного запального[3763] або неопластичного процесу — на тлі руйнування білкової оболонки ока *(sclera)* меланомою війчастого тіла з позаочним поширенням[3764], на тлі задньої меланоми судинної оболонки ока з чи без екстраорбітального поширення[3765], а також у випадку відкритої травми ока[3766]. Перелік маркерів, використаних F. Schrodl та співавторами *(2015)* для ідентифікації лімфатичних судин ока, включав позаядерні *(CCL21, LYVE-1, PDPN, VEGFR3)* і ядерні *(PROX-1, FOXC2)* білки ендотеліоцитів; автори наголошують на відсутності ексклюзивного імуногістохімічного маркера цих клітин[3767].

J. G. M. van Beek та співавтори *(2019)* ідентифікували лімфатичні судини за коеспресією чотирьох маркерів: LYVE-1, podoplanin [3768], PROX-1 і CD31; їм не вдалося виявити лімфатичні елементи у меланомі судинної оболонки ока[3769] з екстрасклеральним ростом[3770]. Автори визнають можливість лімфангіогенезу *de novo* на тлі злоякісних новоутворень ока з екстрабульбарним[3771] поширенням, однак джерелом таких судин вбачають підкон'юнктивальні лімфатичні колектори. На необхідності синхронного використання кількох маркерів для верифікації лімфатичних судин наполягають L. M. Heindl та співавтори *(2013)*, апелюючи до раннього між-

народного консенсусу щодо ідентифікації внутрішньопухлинного неолімфангіогенезу *(I. Van der Auwera ma співавт., 2006)*.

Питання лімфангіогенезу на тлі неоплазій очного яблука, особливо меланоми, критично важливе, оскільки прямо торкається механізмів метастазування пухлини, що робить, на думку деяких авторів *(L. M. Heindl ma співавт., 2009, 2010)*, цей імуногістохімічний показник одним із визначальних прогностичних факторів[3772]. Більш того, у 2014-му році було опубліковано нову консенсусну заяву, у якій окреслено вимоги до ідентифікації лімфатичних елементів ока *(F. Schroedl ma співавт., 2014)*, зокрема співідентифікацію кількох лімфатичних маркерів та інших морфологічних атрибутів. Зважаючи на смисл описаних рекомендацій, можна з упевненістю віднести їх до інших спірних у сенсі ідентифікації лімфатичного русла ділянок тіла, зокрема ТМО. В останньому випадку невідповідність даних A. Louveau та співавторів *(2015 b)* критеріям згаданого верифікаційного протоколу[3773] очевидна. Крім того, умова виявлення маркованих лімфоцитів як доказ їхнього потрапляння у досліджувану ділянку виключно через лімфатичне русло не може бути повною мірою співвіднесена з першою із чотирьох рекомендацій консенсусу, котра прямо стверджує валідаційну неспроможність такого критерію. Враховуючи вимоги щодо дизайну лімфографічних досліджень зорового аналізатора, яснішою стає вартісність ряду попередніх повідомлень на цю тему, приміром, роботи R. E. Gausas та співавторів *(2007)*, у якій PDPN-позитивні ендотеліоцити судин ТМО навколо внутрішньоорбітальної частини зорового нерва зараховано до лімфатичних[3774].

Серія власних радіоізотопних та інших досліджень з барвниками, виконана на кролях, дозволила J. Grüntzig і F. Hollmann *(2018)* стверджувати, що рідинний компонент *corpus vitreum* і позаочної клітковини дренується переважно у глибокі лімфатичні вузли, а рідинне середовище з передньої камери і підкон'юнктивального простору — переважно у поверхневі шийні лімфатичні вузли; кордоном між двома полями лімфозбору визнається ділянка екватора очного яблука. Засоби дренування автори позначали як прелімфатичні, або тканинні канали[3775]. Вважається загальновизнаним, що лімфатичні капіляри починаються *(або закінчуються)* сліпо, так званими пальцеподібними структурами[3776], однак за певних, не лише патологічних умов просвіт *(тобто об'єм)* таких утворів може збільшуватися, що зумовлює часткову просторову дезагрегацію ендотеліоцитів, у зв'язку з чим формується пряме з'єднання з міжклітинним простором. Елементами такого *«продовження»* пальцеподібних судин можна вважати тканинні розщелини — внутрішньоматриксні міжфібрилярні проміжки збільшеного об'єму[3777] з важко окреслюваною морфологією, не вкриті або не повністю вислані лімфатичним ендотелієм. Саме ці утворення й вважають *«прелімфатичними»*. Твердження щодо існування таких структур у ймовірній лімфатичній системі ока залишається спірним *(J. Grüntzig, F. Hollmann, 2018)*[3778]. Пріоритет у виявленні лімфатичного апарату ока J. Grüntzig та F. Hollmann *(2018)* віддають P. Mascagni *(1787)*.

Слід також зазначити, що И. И. Каган та співавтори *(2013)*, з посиланням на ряд праць[3779], стверджують, що анатомічний шлях лімфовідтоку від орбіти пов'язаний з перинервальними каналами зорового нерва, які поєднуються з *«міжоболонними просторами головного мозку»*.

Нарешті, читачу буде цікаво дізнатися, що на даний час ендотеліоцити, котрі формують стінку венозної пазухи білкової оболонки[3780], відносять до лімфатичного ряду, їхнє утворення відбувається постнатально з так званих трансскліральних вен, а не з існуючих на той момент розвитку лімфатичних судин суміжних тканин; на початку формування вони інтенсивно експресують PROX-1, далі — VEGFR3, CCL21, integrin-α9, CD31, collagen IV, VE-cadherin і angiopoietin/Tie2, однак не експресують *(або дуже слабко експресують)* LYVE-1 і *podoplanin*[3781]. Дефіцит дренажу у систему шлеммового каналу, ймовірно, є одним із визначальних патогенетичних факторів формування глаукоми[3782].

«*царський шлях*», або обережний підхід

Повертаючись до теми лімфатичних судин ТМО, зазначимо, що ультраструктурні й витончені гістологічні дослідження середини й другої половини XX сторіччя дозволили обґрунтовано сумніватись у лімфатичній природі описаних раніше колекторів ТМО[3783]. Отже, на тлі суми усіх наведених даних, нам видається найрозумнішим зважений підхід, по-перше, щодо верифікації лімфатичного русла у ТМО, по-друге, — щодо ролі описаного лімфатичного апарату ТМО у дренуванні ~LCS~[3784], по-третє — щодо інтерпретації спостережень і уявлень дослідників, яким відводять історичну першість у вивченні лімфеми ТМО. На даний час важко зрозуміти, які саме причини зумовили візуалізацію P. Mascagni й рядом цитованих М. С. Співровим *(як і самим М. С. Співровим)* структур, описуваних ними як лімфатичні; відсутність якісних сучасних досліджень, виконаних на людському матеріалі, обмеженість палітри імуногістохімічної ідентифікації, застосованої у дослідженнях на експериментальних тваринах, і, нарешті, зіставлення отриманих на лінійних мишах даних з фрагментарними даними М. С. Спірова й інших авторів його часу, обґрунтовують стримане сприйняття циклу опублікованих протягом останніх років даних стосовно лімфатичного русла ТМО.

Справді, якщо лімфатичні судини ТМО дійсно є ординарною ланкою лімфатичної системи організму — чому тривалий період часу спроби її верифікації стикалися з неусувними труднощами? Чи не є виявлена численними дослідниками система судин — квазілімфатичною, такою, котру важко віднести як до традиційного лімфатичного, так і до венозного типу? Нарешті, чи відображають відомі імуногістохімічні варіанти судинних утворень увесь спектр варіацій судинного русла[3785]? Іншими словами, чи можливі інші, відмінні від традиційних лімфатичних і венозних, варіанти імуногістохімічого фенотипу ендотеліоцитів? І чи достатньо наявного спектра імуногістохімічних маркерів для виявлення таких *«проміжних»* форм? Перелік питань, вочевидь, відображає характерні обмеження імуногістохімічного методу ідентифікації клітинного фенотипу.

І насамкінець. Один із основних наслідків відкриття квазілімфатичного апарату ТМО — ліквородинамічний: цей апарат вважають чи не найспроможнішим альтернативним шляхом дренування ~LCS~. Спосіб, у котрий здійснюється такий дренаж, дуже непростий. Він торкається нутрощів мозку — його міжклітинної рідини. Більше того, цей шлях є преферентним саме стосовно дренування міжклітинного компартменту. ~LCS~ тут так, глядач-співучасник. А це означає, що ми наближаємося до найскладнішого питання, задля якого, власне кажучи, варто було пройти усе це плетиво *«рідкої інформації»*: яким чином, у який спосіб рідинна фізіологія мозку пов'язана з його мережевими нейронними функціями?

лікворне прання, або чому мозок, взагалі-то, чистий

звульгаризований обсценний вступ

Можливо, ми розчаруємо когось власним естетичним нігілізмом, але мізки мають три основні фізичні властивості: вони жирні, мокрі й м'які. І якщо жир — у даному випадку основа особливої пружної м'якості, структурованості й певної сталості[3786], то вода є плинним компонентом мозку як основа крові, ліквору й внутрішньо- чи міжклітинної рідини.

У будь-яку частину нашого організму вода, як відомо, постачається кров'ю; частина її, у силу обставини, відомої як *«проникність гістогематичних бар'єрів»,* виливається за межі судин, передусім на рівні капілярів. Чому так трапляється — питання, без іронії, філософське, тому облишмо його до часу. Припустімо лише, що це пов'язано, окрім іншого, з транспортними функціями крові, котрі на етапі доставки до споживача не можуть здійснюватися виключно переносними службами ендотелію: такої кількості специфічних білків і каналів годі й назбирати. Тому використовуються також і неспецифічні, *«водовмісні»* механізми переносу, приміром, трансцитоз[3787]. Та й отвори в ендотеліальній вистилці — справа часта[3788]. Оскільки тиск крові на рівні капілярів додатний і становить у середньому 25 мм рт. ст.[3789], а єдине місце судинного русла, де з гідродинамічної точки зору можна було б *«всотати»* розлиту воду назад, — саме капіляри, виникає інженерний цугцванг: ситуація, при котрій неможливо поєднати повноцінну *«приносну»* і *«виносну»* функцію в одному робочому елементі. Тому у кров'яному руслі акцент зроблено саме на першій із двох функцій; реалізація другої потребує додаткового інженерного рішення — улаштування дренажної, або лімфатичної системи.

Щось подібне *(ясно, що із застереженнями)* існує і у вигляді системи міського *«водообігу»*. Водогін має функцію і приносу, і каналізування води, однак з останньою справляється з різних причин не повністю, у зв'язку з чим існує окрема система вуличного дренажу, котра часто закінчується у каналізаційних колекторах, а інколи й прямо у водоймах. Хтось може зауважити, що існування такої системи збору лишньої води зумовлене додатковим, нерегульованим її привнесенням: час-по-часу падуть дощі і все таке. Але це не зовсім так, оскільки існує безліч точок зрошування й інші випадки, коли основною причиною укладення дренажної системи є значні об'єми штучного вивергання води на землю. Коротше, система вуличного дренажу — це просто, без інкрустованих кранів й унітазів у стилі рококо, однак надійно і повсюдно. Саме це й притаманне лімфатичній системі: її улаштування простіше, ніж у кровоносної, однак присутність у міжклітинних хитросплетіннях — повсюдна, фактично увесь міжклітинний простір є однією гігантською площею лімфозбору.

Тепер згадаймо, з чим у нас асоціюється те, що ми у побуті називаємо умовним терміном *«каналізація»*. Авжеж — із запахом. А він практично завжди[3790] дозволяє відрізнити у природних умовах[3791] *«гідне»* для споживання від *«поганого»,* часом уже спожитого. Отже, як ви уже здогадалися, основним атрибутом *«каналізації»* є *«рештки»*[3792]. Причому відмінність комунальної організації *«речовино-обігу»* від його улаштування в межах організму полягає у тому, що доправлення усіляких необхідностей здійснюється не тільки водою, а винос решток — не тільки *«каналізацією»*[3793]. Так чи інакше, рештки в організмі, особливо високомолекулярні, не можуть легко потрапляти у венозну кров, отже, їх утилізація — ще одна справа лімфатичного дренажу. А оскільки рештки часто містять нові антигени, лімфатична система стає місцем особливої присутності елементів імунітету.

Таке улаштування лімфатичної дренажної системи дає множинний профіт: вона стає і окремим каналом міжклітинного зв'язку, і засобом охолодження, і засобом промивання, і каналом убіквітарного імунного нагляду.

Загалом, виходить, що будь-яка частина нашого тіла трискладова, у ній наявні топологічно упорядковані структури кровоносного[3794], лімфатично-міжклітинного[3795] і паренхіматозного[3796] компартменту. Крім того, у будь-якій частині тіла наявна *«трубна тріада»:* артерії, вени і лімфатичні судини[3797].

...А у мозку все не так. Передусім, водоносом тут виступає не стільки капілярне русло паренхіми мозку[3798], скільки судинні сплетення[3799], від яких через ліквор вода може потрапляти у мозок. Так само і водовідведення — дренаж здійснюється альтернативним шляхом, оскільки, підозрюємо, для улаштування традиційного лімфатичного апарату у мозку просто немає додаткового місця й засобів лімфогону: мозок — структура з точною і надскладною топологією міжнейронних зв'язків, добре витримує глобальну судинну пульсацію, але ніяк не локальні деформації, а саме вони є важливою умовою лімфотоку в інших ділянках організму. Здається, саме з міркувань економії апарат лімфатичного дренажу у мозку було вкладено у так званий суміжсудинний міжклітинний простір — у складі чи навколо стінок мозкових судин. І це — вишукане рішення: за таких умов і з огляду на екстремально високу присутність судинного компонента саме у речовині мозку можна сподіватися на міцне спряження динаміки дренажу з кров'яними пульсовими хвилями[3800]. Чи так це насправді — спробуємо з'ясувати просто зараз.

просторі просторові суперечки

Стосовно улаштування стінки судин головного мозку протягом останнього часу сформувався предмет широкої і складної дискусії. Йдеться про ділянку речовини, котра немов муфтою оточує чи то інтиму *(періваскулярний простір),* чи то серединний шар *(параваскулярний простір)* судинної стінки. Тригером дискусії слугував цикл робіт[3801], у яких група вчених під керівництвом M. Nedergaard обґрунтувала існування особливого, параваскулярного шляху дренування інтерстиційної рідини мозку і *«промивання»* паренхіми мозку від найрізноманітніших решток, закодувавши все це у термін *«ґлімфатична система»*. Цікаво, що обидві ідеї — лімфеми ТМО й *«ґлімфатичного кліренсу»* паренхіми мозку — на даний час поєднані в єдину концепцію *(A. Louveau та співавт., 2017[3802]; S. Da Mesquita та співавт., 2018 a[3803])*, особливо і передусім стосовно її можливого значення у формуванні хвороби Альцгеймера *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 b[3804])*.

Як завжди, ключовим предметом суперечок є терміни, у даному випадку це стосується визначень двох видів суміжсудинного простору. Ось який вигляд це має.

Відомо, що стінка артерії мозку, попри видові особливості *(R. O. Weller 2005, R. O. Weller та співавт., 2009 a),* містить внутрішній *(ендотеліальний)*, середній *(шар гладких міоцитів[3805])* і зовнішній шар. Між гладкими міоцитами розташовані елементи базальної мембрани ендотеліоцитів, тоді як зовнішній шар — аналог адвентиційного — є продовженням елементів м'якої мозкової оболони; ще зовнішніше від нього[3806] розташована базальна мембрана і астроцитарні елементи так званої межової гліальної мембрани — *glia limitans (навед. за E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

Відомі елементи гематоенцефалічного бар'єра — астроцитарні ніжки — прилягають до зовнішньої поверхні базальної мембрани ендотеліоцитів мозкових капілярів, товщина якої складає 40–100 нм *(B. Engelhardt, C. Coisne, 2011)*. Шари базальної мембрани, прилеглі до ендотеліоцита, і ті, котрі прилягають до астроцитарних ніжок, — поєднані[3807] і перебувають у прямій взаємодії з міжклітинним простором мозку. У товщі базальної мембрани кровоносних капілярів мозку дискретно залягають перицити — регулятори діаметра капілярів[3808].

Така комплексна, просторово розшматована базальна мембрана є локацією шляхів кліренсу інтерстиційної рідини, її елементи забезпечують просторову стійкість судин, регулюють міграцію і диференціацію клітин судинної стінки, наповнені в основному колагеном IV-го типу, ламініном, фібронектином, протеогліканами типу гепарансульфату й здатні до ремоделювання *(оглянуто E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

На даний час шляхи асоційованого з судиною односпрямованого переміщення міжклітинної рідини у мозку позначають[3809] як *«періваскулярні»*[3810] і/або *«параваскулярні»*[3811].

До періваскулярних відносять[3812] інтрамуральні шляхи, тобто розташовані у стінках капілярів, артеріол, артерій і посткапілярних венул; поле руху у них — вздовж базальної мембрани та між гладкими міоцитами середнього шару[3813]. За узагальненими даними[3814], періваскулярний простір кортикальних артерій — вузький і не містить еластичної пластинки; у артерій, котрі розташовані в підпавутинному просторі, навпаки — широкий і містить еластичну пластинку; у людини періваскулярний простір кіркових судин і судин базальних ядер відрізняється[3815], у тварин морфологія простору вивчена слабко.

Параваскулярний шлях локалізований між стінкою артерії й оточуючою *glia limitans*, на рівні великих артерій він розташовується в адвентиційній оболонці; цей шлях отримав назву *«ґлімфатичного»*[3816].

Відмінність інтерпретації E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[3817] терміна *«періваскулярний простір»* полягає у випинанні його компоненти між піальною муфтою і шаром гладких міоцитів, без наголошення на існуванні іншої його частини — у товщі шару гладких міоцитів; параваскулярним шляхом автори вважають такий, що розташований зовнішніше піальної муфти судини, між нею і *glia limitans*, причому періваскулярний простір у їхній схемі поблизу поверхні кори прямо з'єднаний з субпіальним примозковим простором та субпіальним простором артерій, розташованих до входу у мозок під *pia mater*, отже, є елементом адвентиційної оболонки цих артерій. Ступінь проникності для рідини епітелію і базальної мембрани м'якої оболони між підпавутинним і навколоартеріальним простором, тобто у місцях пенетрації мозку артеріями чи виходу з мозку вен, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, невідома.

Група дослідників, які запропонували концепт *«ґлімфатичної»* системи і лімфеми ТМО *(A. Louveau та співавтори, 2017)* не притримуються описаної щойно номенклатури, позначаючи *«ґлімфатичні»* шляхи прикметником *«періваскулярні»*, вважаючи синонімічними поняття *«інтрамурального» (фактично, періваскулярного)* і ґлімфатичного *(у їхній лексиці — «періартеріального»)* кліренсу[3818].

N. J. Abbott та співавтори *(2018, **рис. 45**)*, у свою чергу, не диференціюють пері- і параваскулярні шляхи, розглядають єдиний, періваскулярний шлях, проникний для барвників і маркерів, котрий, за їхніми уявленнями, ззовні обмежений *glia limitans*; до цього простору автори зараховують і *«ґлімфатичний»* шлях, і шлях у товщі середнього шару судинної стінки.

Місцем безумовного поєднання пері- і параваскулярного шляху є капілярна частина кров'яного русла мозку, а саме — простір між зовнішньою поверхнею ендотеліоцита і кінцями астроцитарних ніжок. Як видно з усієї повноти літератури, присвяченої описові обох шляхів[3819], на капілярному рівні їхній просторовий субстрат повинен співпадати, він заповнений елементами базальної мембрани ендотеліоцитів[3820]. І це не єдина складність у питанні розмежування обох шляхів. *A. Bacyinski* та співавтори *(2017)*, посилаючись на B. Bedussi та співавторів *(2017 a)*, нагадують про відсутність піальної муфти навколо артерій кори великого мозку миші, що означає фактичну відсутність елементу сегрегації шляхів на цьому рівні судинного русла[3821]. У той же час, S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014)* погоджуються, що обидва шляхи не є взаємовиключними, а можливість їх синхронної, сегрегованої хоча б на рівні артерій і артеріол, функції припускають B. L. Sun та співавтори *(2017)*[3822] й A. W. Morris та співавтори *(2016)*. Взаємозв'язність між трьома асоційованими із судинами мозку рідинними компартментами — інтра-, пара- і періваскулярним — очевидна[3823] й ви-

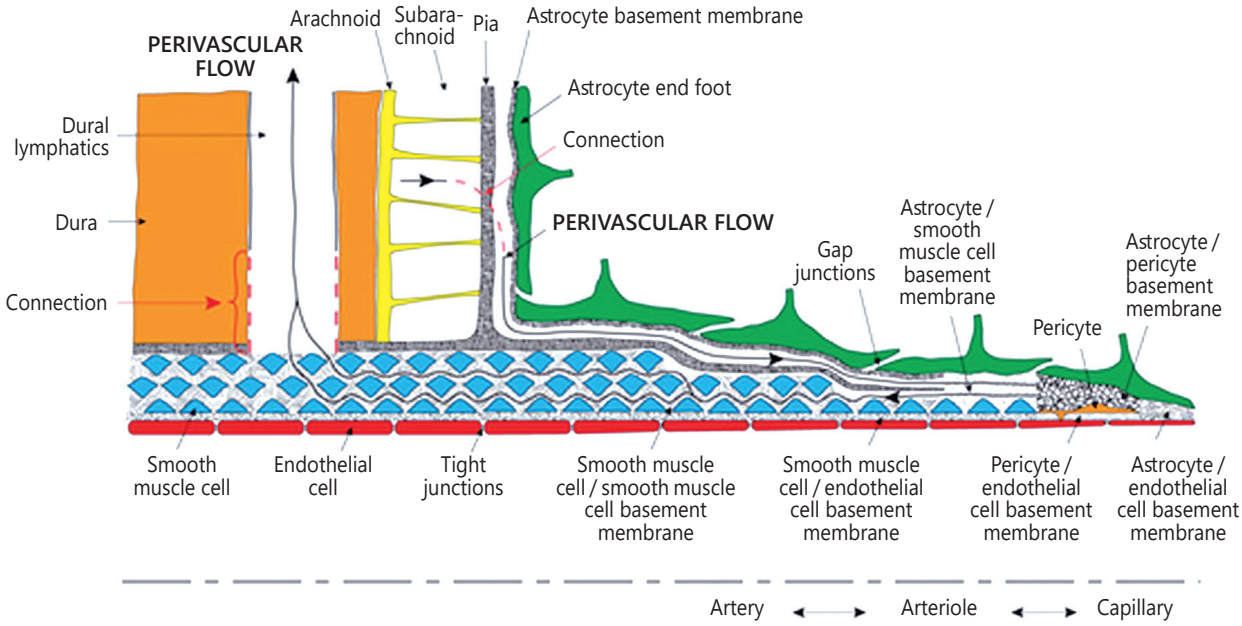


Рис. 44. Обидва шляхи — періваскулярний і параваскулярний *(відповідно, навколосудинний і присудинний)*, автори схеми — M. M. Faghih і M. K. Sharp *(2018)* — називають їх гіпотетичними. Зверніть увагу на суміщення початкових ланок для обох шляхів у лівому полюсі схеми.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-018-0103-8)*.

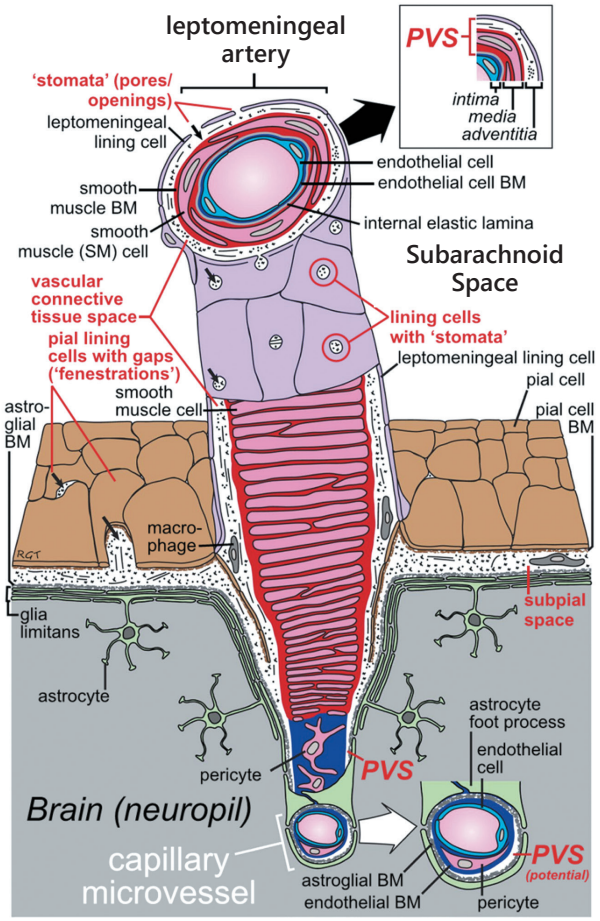


Рис. 45. Ємка схема N. J. Abbott та співавторів *(2018)*. Лише дві абревіатури: PVS — perivascular space, BM — basement membrane.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1812-4)*.

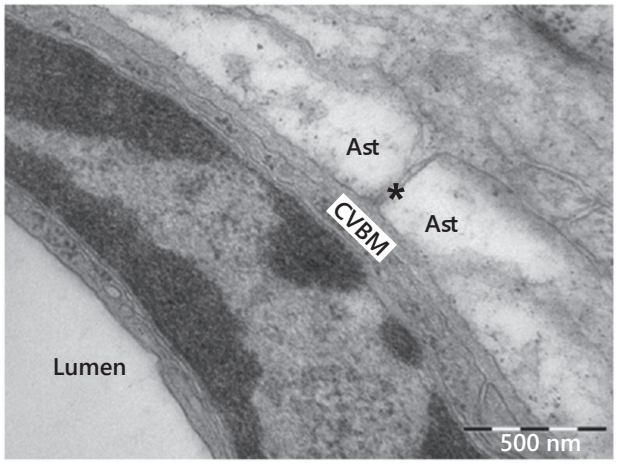


Рис. 46. Саме те місце, де обидва суміжсудинні шляхи переміщення рідини не можуть бути розмежовані. Кірковий капіляр дорослого щура і його базальна мембрана *(CVBM — cerebrovascular basement membranes)*. До речі, зірочкою (*) позначено тонкий прохід між сусідніми астроцитарними ніжками *(Ast — «astrocyte end-feet»)*, котрий прямо поєднує міжклітинний простір із простором базальної мембрани капіляра. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-015-0273-8)*.

знається прихильниками і творцями *«ґлімфатичної»* концепції[3824]. Ряд авторів[3825] у контексті синтезу обох гіпотез припускають, що надходження рідини з підпавутинного простору у речовину мозку відбувається параваскулярним/*«ґлімфатичним»* шляхом, а дренаж — періваскулярним. Інші дослідники[3826], апелюючи до аргументу фізіологічної доцільності, не бачать сенсу в існуванні двох схожих дренажних систем із близьким морфологічним субстратом. N. J. Abbott та співавтори *(2018)* воліють будувати нову концепцію рідинної фізіології мозку на базисі саме періваскулярної моделі, залучаючи і переосмислюючи емпіричну базу *«ґлімфатичної»*; у всякому випадку, всі суміжсудинні простори вони позначають терміном *«періваскулярні.»*

Серед понять, котрі описують суміжсудинні компартменти речовини мозку, є ще одне, давнє і суперечливе — *«простір Вірхова – Робіна»*. Згідно з однією із версій *(T. Brinker та співавт., 2014; див.* ***рис. 47****)*, цей простір — між зовнішньою поверхнею адвентиції, *glia limitans* та інвагінацією *pia mater* — муфтоподібно оточує судину в ділянці її переходу між речовиною мозку і підпавутинним простором; у цьому ж місці циркулярна складка м'якої мозкової оболони переходить з поверхні мозку на судину. Отже, у межах простору Вірхова – Робіна судина і поверхня мозку не вкриті м'якою оболоною *(Ibid.)*. Вважають, наприклад, що рідина з внутрішньомозкового простору між *glia limitans* і адвентицією судини[3827] потрапляє у простір Вірхова – Робіна, з якого під покривом м'якої оболони вздовж підпавутинного сегмента судини може виводитись із порожнини черепа і каналізуватися у лімфатичну мережу голови і шиї *(Ibid.)*. Можливий і частково протилежний варіант розвитку подій: ~LCS~ через pia mater у ділянці її переходу з поверхні мозку на поверхню судини потрапляє у простір Вірхова – Робіна і таким чином — у речовину мозку *(Ibid.)*. Або: рідина із параваскулярного шляху потрапляє у простір Вірхова – Робіна, звідки через ту ж саму ділянку *pia mater* — у підпавутинний простір *(Ibid.)*. Щодо стану та проникності простору Вірхова – Робіна у людини — однозначних даних не існує; у гризунів його проникність для макрофагів та інших запальних клітинних елементів крові мабуть-таки реальна[3828].

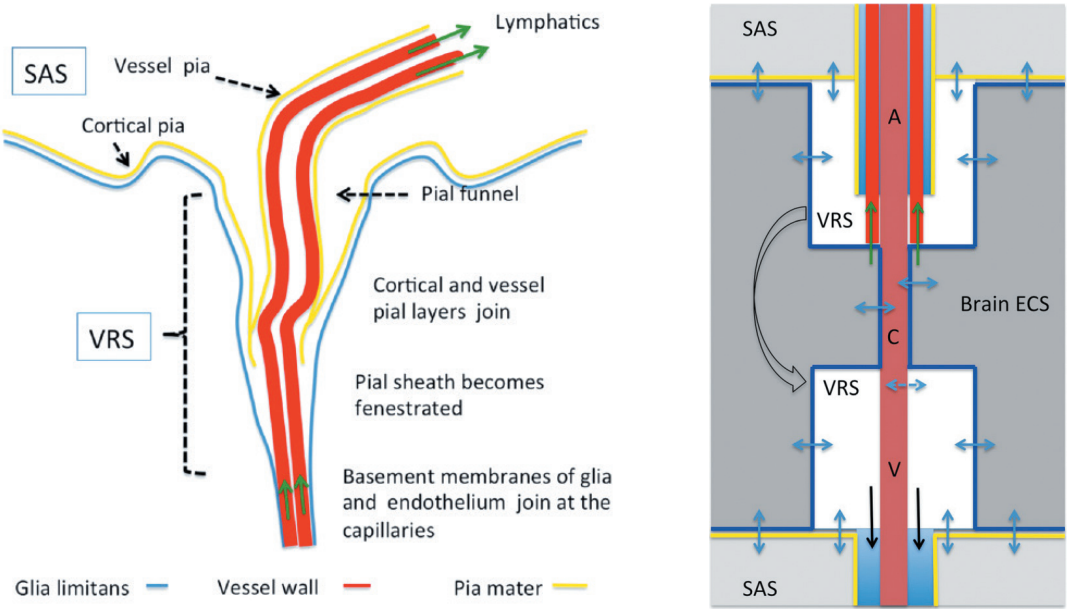


Рис. 47. Працю T. Brinker та співавторів *(2014)* написано на етапі сприйняття концепції *«ґлімфатичної системи»*. Автори ще демонструють існування простору Вірхова – Робіна для пенетруючих кіркових артерій і вен, а також стверджують про його суттєву роль у обміні між ~LCS~ і інтерстиційною рідиною мозку. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: A — artery; V — vein; C — capillary; ECS — extracellular space; VRS — Virchow Robin space, SAS — subarachnoid space.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 2.0; https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-8118-11-10)*.

Інший, більш аргументований погляд *(B. Engelhardt та співавт., 2017; див.* ***рис. 48****)* констатує ілюзорність і артефактний характер поняття *«простору Вірхова – Робіна»*; за цією версією[3829] набряклі астроцитарні відростки навколо судин кори були помилково інтерпретовані як періваскулярні простори *(I. Sapsford та співавт., 1983)*, що з'ясувалося пізнішими електронно-мікроскопічними дослідженнями кори головного мозку людини і миші *(E. T. Zhang та співавт., 1990; A. W. Morris та співавт., 2016)*. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, резюмуючи дані R. Weller *(2005)*, свідчать, що у людини піальні епітеліоцити, поєднані десмосомами і малими нексусними зв'язками, неперервним шаром вкривають переходи між повехнею мозку і підпавутинною поверхнею мозкових артерій, повністю і надійно ізольо-

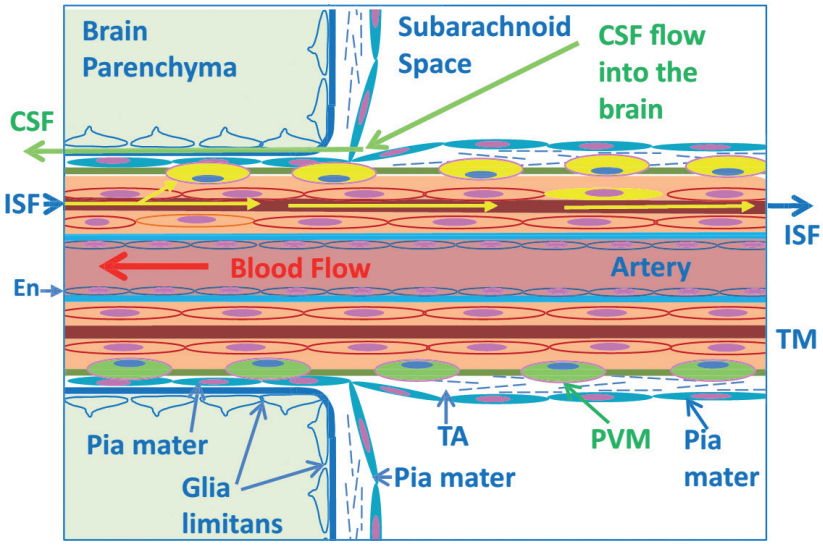


Рис. 48. Схема B. Engelhardt та співавторів *(2016)*: простор Вірхова – Робіна відсутній. Авторські абревіатури:
CSF — cerebrospinal fluid,
ISF — interstitial fluid,
En — endothelium,
TM — tunica media,
PVM — perivascular macrophages,
TA — tunica adventitia.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1606-5)*.

вуючи простір навколо артерій у товщі мозку від підпавутинного; ці ж клітини разом із базальною мембраною заходять у речовину мозку у вигляді муфт навколо пенетруючих артерій[3830]; поняття *«простору Вірхова – Робіна»* у такій схемі відсутнє[3831]. Задля повноти картини: A. Bacyinski та співавтори *(2017)*, услід за B. Bedussi та співавторами *(2017 a)*, наголошують, що у щура муфта *pia mater* не бере участі у формуванні прилеглої до судини стінки параваскулярного простору, чим суттєво полегшується комунікація параваскулярного простору з підпавутинним[3832].

Було накопичено багато емпіричних даних щодо молекулярного складу розглядуваних компартментів суміжсудинного простору. Згідно з узагальненнями N. J. Abbott та співавторів *(2018; **рис. 49**)*, взаємодія між ендотеліоцитами і базальною мембраною, а також між астроцитарними ніжками і базальною мембраною забезпечується, відповідно, інтегринами[3833] і дистрогліканом[3834]; різноманітні молекулярні взаємодії описано між зазначеними компонентами базальної мембрани і колагеном IV-го типу — її основним складником. Сусідні астроцитарні ніжки зв'язані мід собою конексин-43-опосередковуваними щілинними контактами *(Ibid.)*. Макромолекулярна структура міжклітинного матриксу і базальної мембрани між зовнішньою поверхнею ендотеліоцитів та пласкими кінцями астроцитарних ніжок[3835] обумовлює параметри проникності гематоенцефалічного бар'єра і показники обміну між ~LCS~ та інтерстиційною рідиною мозку *(Ibid.)*. За даними M. J. Hannocks та співавторів *(2017)*, у миші плектин, E-кадгерин, ламініни α1, α2 і α5 по-різному представлені у базальній мембрані павутинної і м'якої оболони[3836], а також у базальній мембрані *glia limitans*; ламініни α4 і α5 базальних мембран ендотеліоцитів і гладких міоцитів, як і актин гладких міоцитів, відрізняються в артеріолах і венулах паренхіми мозку; періваскулярні[3837] компартменти стінок артерій і вен взаємопоєднані, заповнені колагеном I-го і III-го типу.

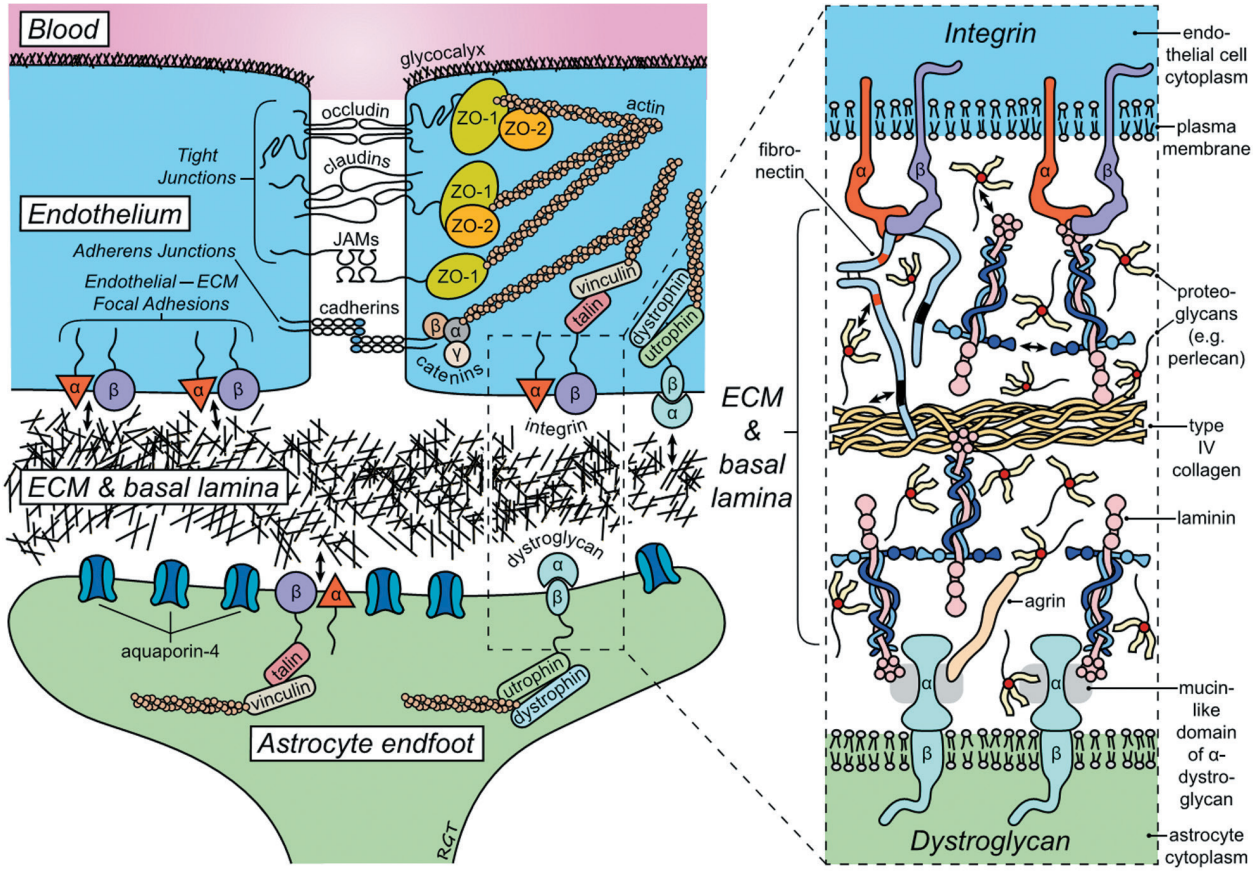


Рис. 49. Склад базальної мебрани у товщі стінки мозкової судини. N. J. Abbott та співавтори *(2018)*. Умовні позначення: ECM — extracellular matrix, JAM — junctional adhesion molecule, ZO — zonula occludens.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1812-4)*.

наскільки мозок порожній, або суперечлива інтерстиційна рідина

Ще одним важливим компонентом усіх сучасних концепцій рідинної фізіології мозку є поняття інтерстиційної рідини[3838], котра виповнює міжклітинний простір. Мозкова речовина являє собою товщу щільно впакованих клітин — міжклітинний простір вузький, на ультраструктурних зрізах відповідає проміжкам у 40–60 нм[3839]. Згідно з результатами ранніх електронно-мікроскопічних досліджень[3840] — значущий міжклітинний простір узагалі не ідентифікували; отримані згодом дані[3841] визначали розмір міжклітинних щілин на зрізах у 2–10 нм, а загальний об'єм міжклітинного простору мозку — у 5 % від об'єму мозку *(оглянуто у: E. Syková, C. Nicholson, 2008)*. A. Van Harreveld та співавтори *(1965)*[3842] й A. Van Harreveld *(1972)*[3843] на основі електронної мікроскопії зрізів приймали достовірною частку загального об'єму міжклітинного простору мозку у 15–20 %, припускаючи існування не лише щілинних просторів, величиною 20 нм, а й *«озер» (оглянуто у: E. Syková, C. Nicholson, 2008)*; протягом останніх 10-ти років розрахункова частка загального об'єму міжклітинного простору складала 20 %[3844], ширина щілин міжклітинного простору на зрізах мозку щура — 38–64 нм[3845], або 40 нм з локальними розширеннями — *«мертвими просторами»*[3846]. Цього, на думку E. Syková та C. Nicholson *(2008),* C. Nicholson та S. Hrabetova *(2017),* достатньо для дифузії сполук різної маси і розміру. Враховуючи наявність розглянутих вище бар'єрів на шляху суміжсудинного переміщення рідин, ~LCS~ і міжклітинна рідина у цілому відмінні; можна припускати певну схожість ~LCS~ і міжклітинної рідини поверхневих чи пришлуночкових шарів мозку *(N. J. Abbott та співавт., 2018)*.

Джерела інтерстиційної рідини — плазма крові, ~LCS~ і глюкоза, котра, у загальному розумінні, окислюється до води і CO_2[3847]. Інтерстиційна рідина містить, крім води, тканинні метаболіти, протеїни; значна частка води у контексті проходження через гематоенцефалічний бар'єр захоплюється астроцитами[3848] *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

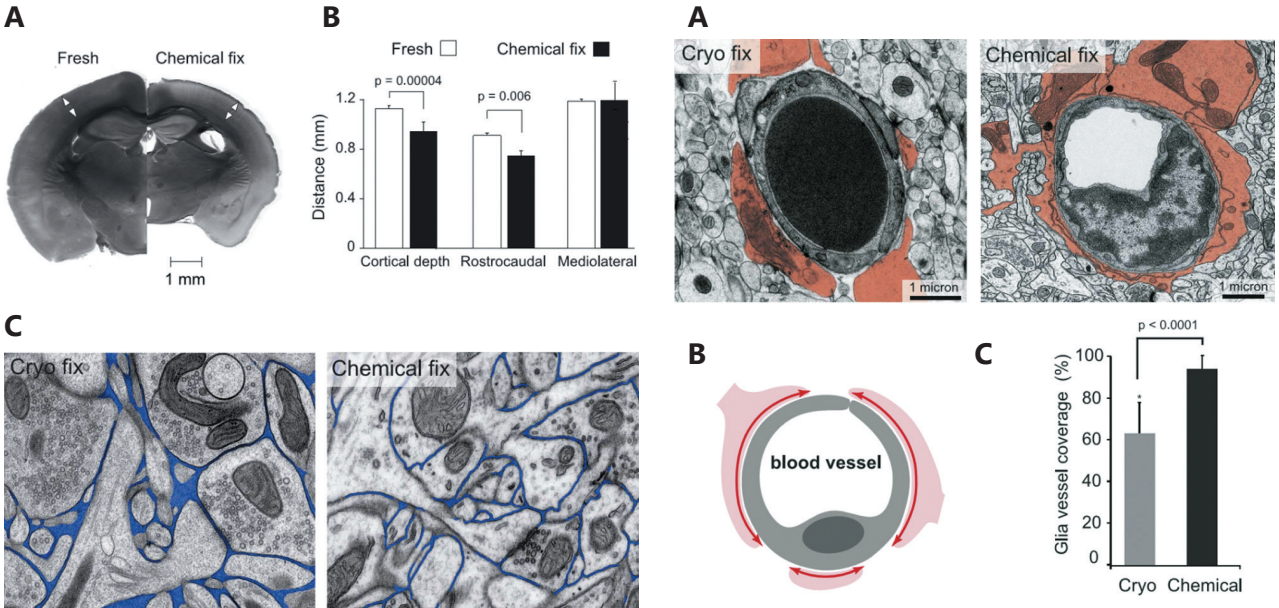
Згідно з результатами прецизійних електронно-мікроскопічних досліджень тканини нової кори головного мозку дорослої миші *(N. Korogod та співавтори, 2015; **рис. 50**)*, у випадку фіксації зразків методом глибокого заморожування[3849], порівняно з методом преперфузійної фіксації сумішшю глютарового альдегіду і параформальдегіду[3850] відзначають суттєво інші ультраструктурні особливості міжклітинного простору, улаштування синапсів і гліоваскулярних співвідношень. Ймовірно, при хімічних методах фіксації усунення рідини з міжклітинного компартменту обумовлює ущільнення ультраструктур[3851]. Кріофіксація дозволяє зберегти об'єм міжклітинного простору, демонструє більшу кількість синаптичних везикул у пресинаптичних терміналях, менший об'єм глії, меншу площу вкриття[3852] гліальними відростками синапсів та зовнішньої поверхні судин *(щонайменше — капілярів; Ibid.)*. Коментуючи ці результати, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* зазначають, що справжні розміри параваскулярного[3853] простору більші, ніж вважалось раніше, й укриття кінцевими ділянками астроцитарних ніжок судин мозку неповне *(див. **рис. 51**)*[3854]. Останній висновок кардинально змінює наші уявлення щодо структури й проникності гематоенцефалічного бар'єра. Саме через це N. J. Abbott та співавтори *(2018)* демонструють обережне відношення до результатів N. Korogod та співавторів *(2015)*, припускаючи, що кріофіксація, насправді, через кристалізаційні зміни водного середовища руйнує ряд просторових зв'язків, приміром, бічні щільні контакти між кінцями астроцитарних ніжок, чим обумовлює картину неповного укриття ними капілярів[3855]. Отже, варто почекати верифікації озвучених результатів.

«ґлімфатична» система?

pro et contra

Перед тим як приступити до оглядин чергової ідеологеми, конструйованої на наших очах, оцінимо семантичну диспозицію. Отже, ймовірними шляхами дренування ~LCS~ з порожнини черепа є: **1)** у венозну кров з підпавутинного простору через — а) пахіонові грануляції у пазухах та лакунах пазух; б) через венозний апарат ТМО; **2)** у лімфу і шийні лімфатичні вузли через — а) лімфатичний апарат оболонок транскраніальних нервів, передусім нюхових ниток, а також, можливо, б) через адвентицію і лімфатичний апарат судин мозку; в) через лімфатичний апарат ТМО *(оглянуто у: И. И. Каган та співавт., 2013; B. Engelhardt та співавт., 2016)*. Завдяки A. Louveau та співавторам *(2017)*, дізнаємося, що більшість зазначених шляхів на даний час вважаються загальновизнаними[3856], їхня фізіологічна значущість[3857], а також компенсаторна вага за патологічних умов[3858] — верифікованою[3859]. І ось, зв'язки цієї черепної *«мультиканалізації»* з інтерстиційною рідиною мозку залишаються предметом завзятої дискусії. Останнє речення у лапідарній формі розкриває ситуацію навколо гіпотези *«ґлімфатичного очищення»*, або кліренсу мозку. Детальніше це має такий вигляд.

Цитовані нами раніше у контексті ідеї параваскулярного простору авангардні роботи J. J. Illif та співавторів *(2012, 2013),* L. Xie та співавторів *(2013)* та ряд інших, стали підмурками ідеї *«ґлімфатичної системи моз-*



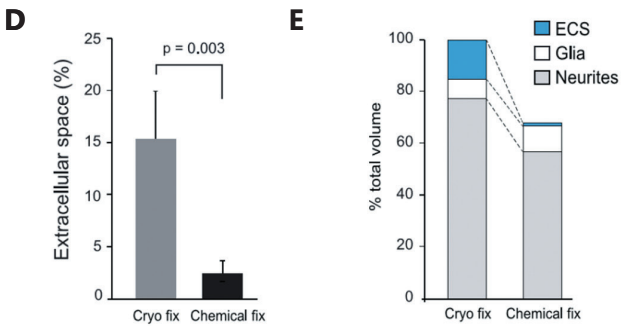


Рис. 50. Здавалося б: ну що ще можна змінити у такому рутинному методі, як трансмісійна електронна мікроскопія? Виявляється, ніщо не вічне. Такий висновок робимо, бачачи результати дослідження N. Korogod та співавторів *(2015)*. Зверніть увагу на разючу об'ємну різницю зразків мозку за обох відтворених у дослідженні методів фіксації: хімічна фіксація явно ущільнює речовину мозку. Наслідки такого ефекту стосовно нашого розуміння рідинної біології мозку — наведено одразу ж нижче. Спершу ви бачите, як в об'ємному *(тобто площинному, з котрого ви можете уявити об'ємний)* відношенні відрізняється візуалізація міжклітинного простору при двох методах фіксації: у випадку кріофіксації він більший.

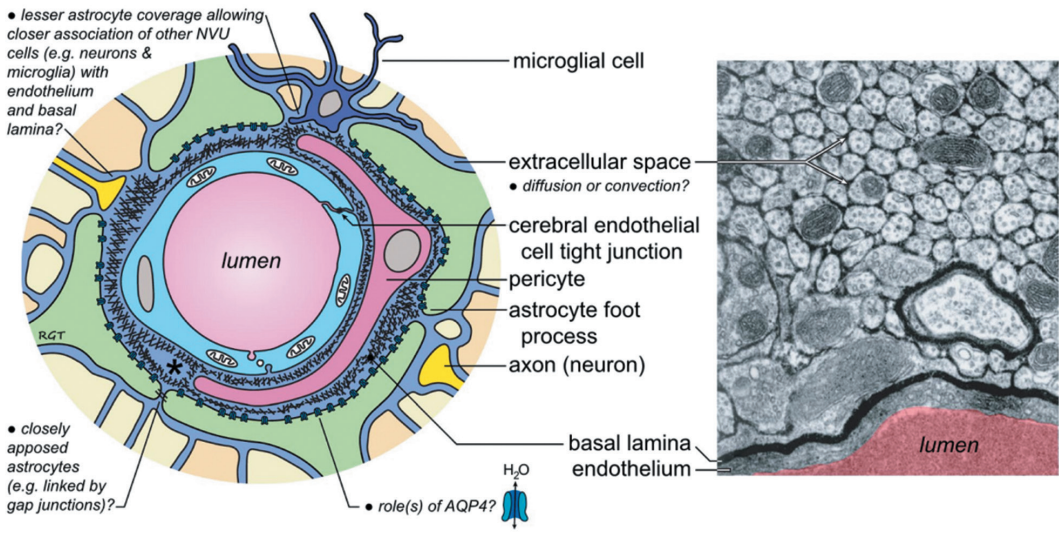


Рис. 51. Нервово-судинна одиниця — *«neurovascular unit»*, за N. J. Abbott та співавторами *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1812-4)*.

ку.» У викладі A. Louveau та співавторів *(2017)* ця гіпотеза має наступний *(див.* ***рис. 52****)*. Завдяки фізіологічним з'єднанням[3860] рідина з підпавутинного простору потрапляє у параваскулярний/*«ґлімфатичний»*, далі, через щілини між ніжками й іншими елементами *glia limitans*, а також через канали аквапорину-4 упоперек до параваскулярного переміщення виходить у міжклітинний простір мозку[3861]; цей процес залежить від пульсації крові в артеріях[3862] і ~LCS~. У подальшому вона просочується через міжклітинний простір у напрямку венозних судин мозку, далі по параваскулярному простору вен — у ділянки, відомі колись як *«простори Вірхова – Робіна»*, й через кути *pia mater* у місцях виходу вен з мозку — повертається у підпавутинний простір, з якого через лімфему ТМО дренується у лімфатичні колектори й вузли шиї або через *granulationes arachnoideae* — у венозні пазухи[3863]. Таким чином здійснюється промивне очищення, кліренс мозку від решток, найінтенсивніший вночі — коли об'єм міжклітинного простору значно збільшується[3864].

Фахівці, котрі до оприлюднення *«ґлімфатичної»* гіпотези тривалий час мурували концепцію періваскулярного шляху дренування рідини мозкової паренхіми[3865], не зволікаючи, вкотре заявили, що хоча б на рівні артерій мозку періваскулярна система, найімовірніше, дренує міжклітинну рідину, однак у напрямку, протилежному

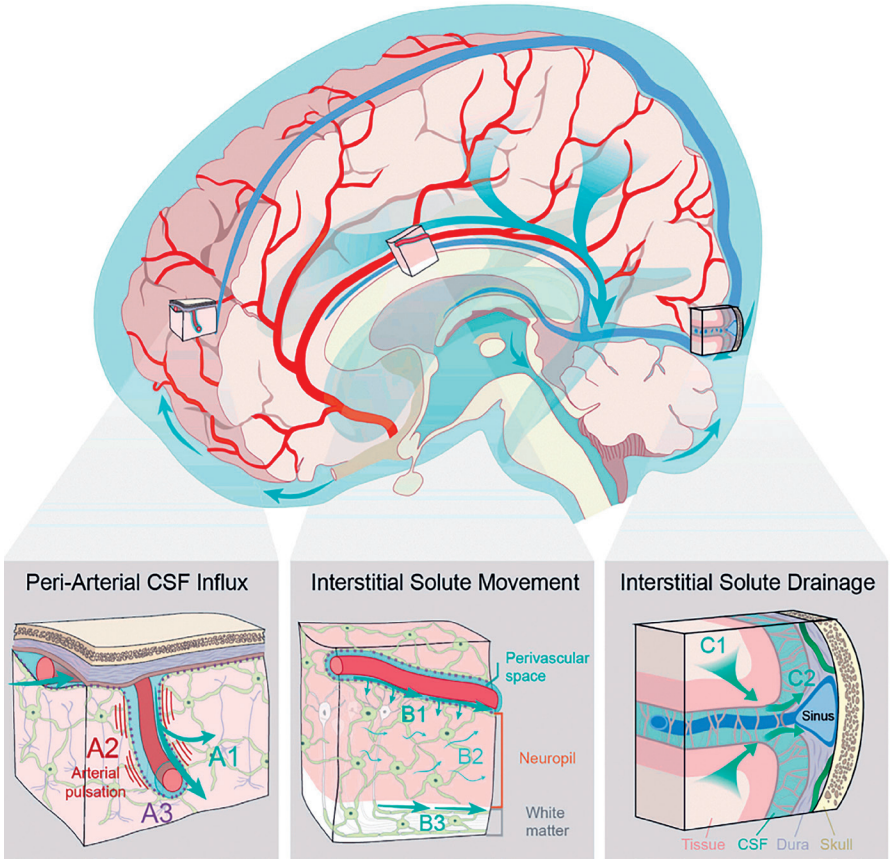


Рис. 52. Схема *«глімфатичного»* кліренсу речовин мозку згідно із T. Bohr та співавторами *(2022)*.
Умовні позначення: A1 — періваскулярний шлях, котрий оточує артерії, що заходять у речовину мозку; A2 — явище артеріальної пульсації, яке робить можливим рух рідин шляхом A1; A3 — зв'язок періваскулярного шляху з інтерстицієм мозку через канали AQP4, локалізовані на астроцитарних навколосудинних ніжках; B1 і B3 — адвекційне *(забезпечуване рухом «рідини-носія»)* переміщення розчинених речовин з великою молекулярною масою здійснюється вздовж привілейованих анатомічних шляхів, тобто, періваскулярними просторами (B1) речовини мозку і вздовж провідних шляхів білої речовини (B3); B2 — дифузійне переміщення низькомолекулярних речовин через більші об'єми інтерстицію; C1 — розчини з інтерстицію виводяться вздовж провідних шляхів білої речовини і дренувальних вен у компартменти підпавутинного простору поблизу венозних пазух, а розчини речовин у ~LCS~ виводяться з черепа через лімфатичний аппарат ТМО; C2 — ~LCS~ дренується також через пахіонові грануляції павутинної оболони або вздовж оболонок черепних чи спинномозкових нервів.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND; https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S2589004222012597&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix)*.

течії крові; цей шлях без усіляких трансмембранних переходів продовжується у середньому шарі внутрішньочерепних мозкових артерій великого калібру і закінчується каналізуванням у регіонарні лімфатичні колектори і вузли шиї[3866]. Тим не менш, E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016; див.* ***рис. 53****)* у цілому приймають дані L. Xie та співавторів *(2013)* щодо драматичного збільшення об'єму міжклітинного простору у дорослої миші під час сну, зауважуючи, однак, що фізико-хімічний стан цього компартменту за таких умов залишається нез'ясованим.

Більшість коментаторів, оцінивши ґрунтовність емпіричного фундаменту обох моделей, вирішили не розкривати власні симпатії і, вбравшись у постмодерну одіж, задекларували співіснування обох шляхів дренування міжклітинної рідини мозку. І, варто визнати, мали для цього вагомі підстави. Думаємо, не введемо читача в оману, якщо зазначимо, що преферентною функцією параваскулярної/*«ґлімфатичний»* системи є кліренс *(очищення)* речовини мозку[3867], періваскулярної — швидке дренування міжклітинної рідини[3868]. Цілком очевидно, що обидві ролі повинні бути ключовими для двох систем, позаяк безперечним є суміщення їхніх ланок на рівні капілярів, у просторі між зовнішньою поверхнею ендотеліоцитів і кінцями астроцитарних ніжок, котрий заповнений типовими елементами базальної мембрани[3869]. До речі, якщо вірити L. Xie та співавторам *(2013)*, на тлі глибокого сну і втрати значного об'єму цитоплазми клітинами кори головного мозку[3870], цей спільний компартмент повинен збільшуватися із частковим розпушенням фібрилярного матриксу базальної мембрани[3871], що суттєво полегшуватиме кліренс мозку. Ізоляція параваскулярного і періваскулярного шляхів у судинах більшого калібру теж малоймовірна.

Автори *«ґлімфатичної»* гіпотези у відповідь продемонстрували у найзагальніших рисах схильність до корекції власної моделі[3872], вважаючи, щоправда, альтернативну, періваскулярну модель далекою від істини[3873], а також розкрили прагнення асоціювати власну гіпотезу із концептом лімфеми ТМО[3874]. Вони також виявили

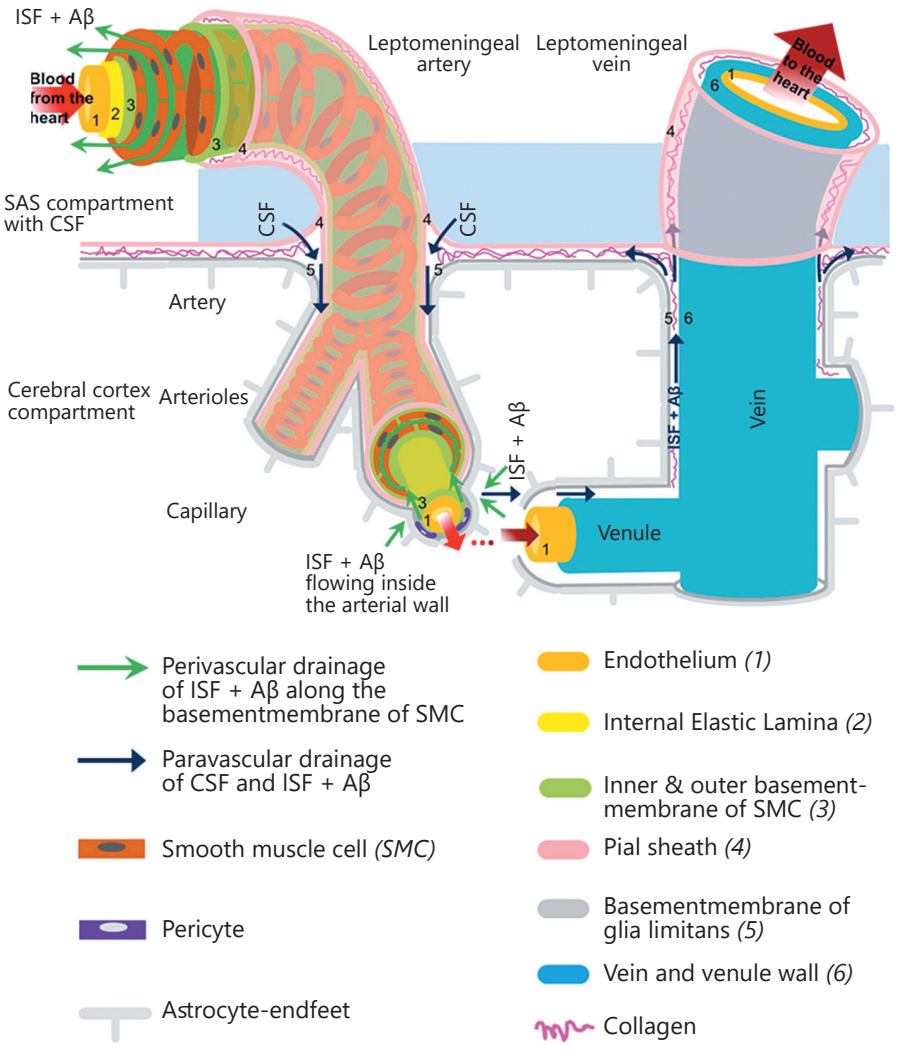


Рис. 53. Синтетична схема E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016).* У підписі до рисунку автори послуговуються термінами *«параваскулярний простір»* і *«простір Вірхова – Робіна»* у такий спосіб: *«The narrow perivascular space has also been presented under the nomenclature of "paravascular space" and it has been proposed to be part of the glymphatic pathway (dark blue arrows). The cortical para-arterial pathway was referred to as the Virchow–Robin space (VRS). However, in the era of electron microscopy the exact boundaries of the VRS are not clearly defined (Color figure online)»*. Умовні позначення: Aβ — β-амілоїдний білок, CSF — cerebrospinal fluid, ISF — interstitial fluid, SAS — subarachnoid space, SMC — smooth muscle cell. Цифрами позначено шари судинної стінки задля співставлення їх у артерій і вен.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-015-0273-8).*

доволі критичне відношення до одного з варіантів синтетичної моделі, згідно з яким надходження рідини з підпавутинного простору у мозок відбувається *«ґлімфатичним»* шляхом, а дренування міжклітинної рідини мозку — інтрамурально *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*[3875]. А згідно зі свіжими даними *«ґлімфатичний»* механізм кліренсу видається ще й скандально примхливим: хто б міг подумати, що сама лише трепанація черепа[3876] пригнічує його принаймні на місяць, обумовлюючи активацію астроцитарної глії і мікроглії з поведінковим дефіцитом *(B. A. Plog та співавт., 2019)*.

Своєю чергою, виступаючи опонентами *«ґлімфатичної»* гіпотези[3877], точніше, її визначальної ролі в ув'язуванні ~LCS~ і міжклітинної рідини мозку, сумніваючись у можливості потокового переміщення рідини поміж мозкових клітин[3878], B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017; див.* ***рис. 54****)* все-таки визнають можливість чи навіть існування паравaскулярного шляху[3879], однак відмежовують його від швидкого періваскулярного, пов'язаного з лімфатичними колекторами шиї, констатуючи загалом нез'ясованість їхньої імунологічної значущості і взаємозв'язків[3880]. M. Matsumae та співавтори *(2019),* спираючись на висновки E. N. Bakker та співавторів *(2016),* відзначають дискусійність *«ґлімфатичної»* гіпотези, випинаючи тезу про нефізіологічні умови отримання її емпіричних аргументів, зокрема, спотворюючого впливу процедури введення барвників на рівень внутрішньочерепного тиску і тому — на ліквородинаміку. C. Nicholson і S. Hrabetova *(2017)*, узагальнюючи, звертають увагу на такі проблемні питання *«ґлімфатичної»* гіпотези, як відсутність загального, біофізичного розуміння ролі глії як посередника між паравaскулярним і міжклітинним компартментами, нез'ясованість ролі пульсації крові у формуванні паравaскулярного потоку рідини[3881], недослідженість шляхів відведення розчинених у міжклітинній рідині речовин[3882], а також відсутність уявлень щодо зв'язку між ґлімфатичною системою і лімфемою ТМО. A S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)*, узагалі, стверджуючи гіпотетичний характер *«ґлімфатичної»* схеми, розглядають — хто б міг подумати — *«публікабельність»* матеріалів

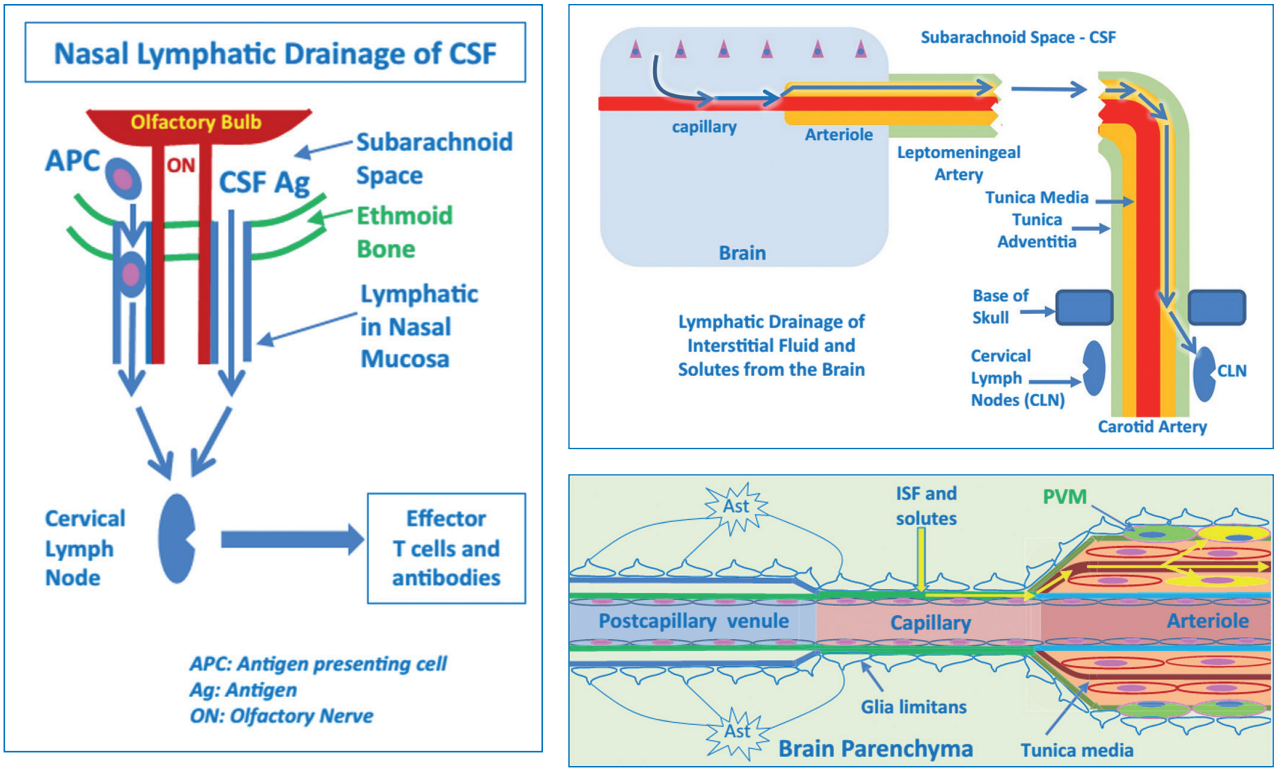


Рис. 54. *«Швидкий»*, за словами авторів[1], періваскулярний шлях дренування *(і кліренсу — а чому б і ні?)* міжклітинної рідини мозку. Причому, зауважте: ніякої *«ґлімфатики»* і лімфеми ТМО, лише традиційні артерії і шийні лімфатичні колектори. B. Engelhardt та співавтори *(2016)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1606-5)*.

[1] Engelhardt та співавтори *(2016): «... rapid, direct drainage of ISF from the brain parenchyma along the basement membranes in the walls of cerebral arteries (intramural perivascular drainage) to cervical lymph nodes ...»*.

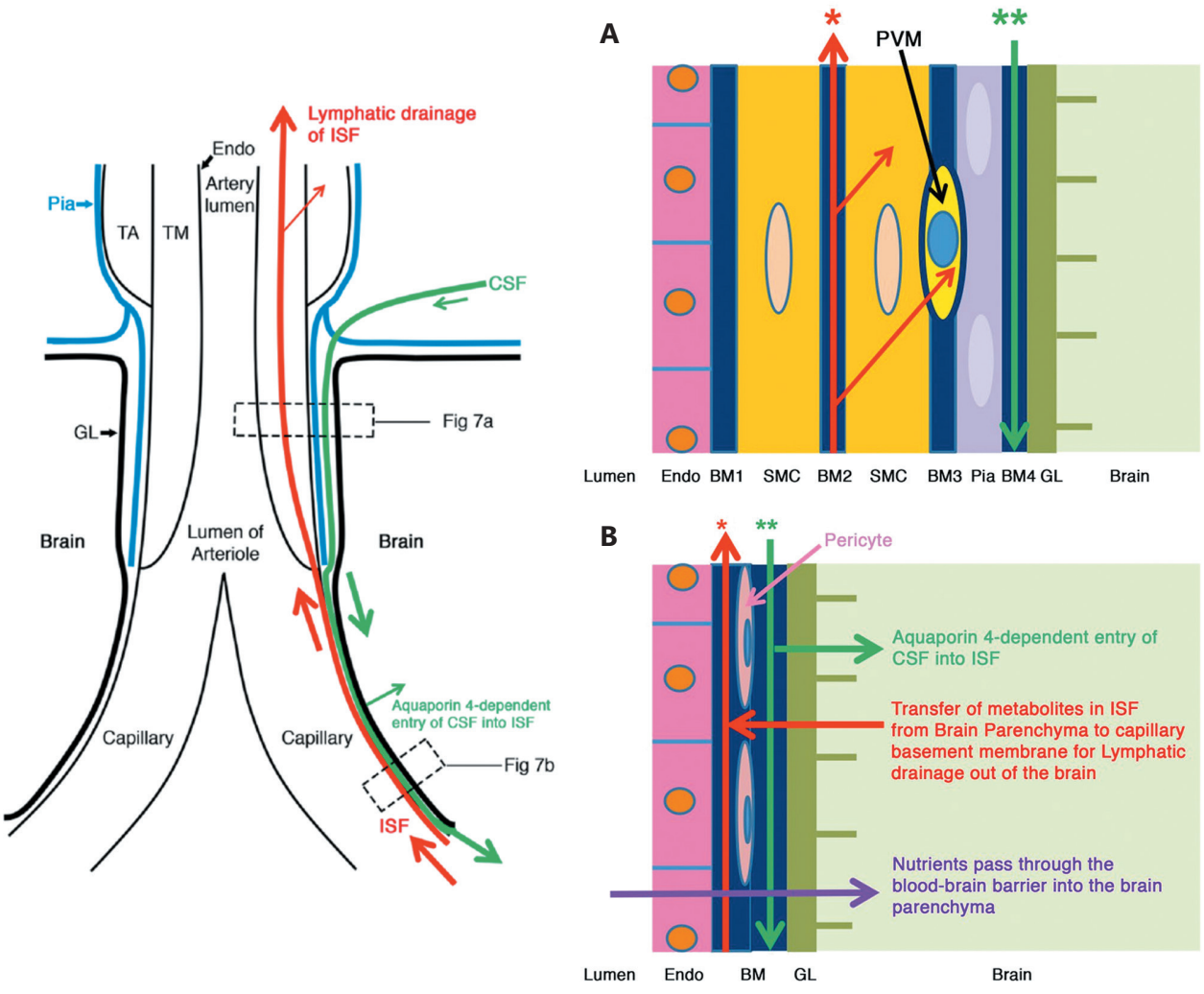


Рис. 55. Співіснування обох моделей у паралельному вимірі *«рисованої біології»*[1]. Версія A. W. Morris та співавторів *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BM — basement membrane, CSF — cerebrospinal fluid, Endo — endothelium, GL — glia limitans, ISF — interstitial fluid, Pia — pia-arachnoid, PVM — perivascular macrophages, SMC — smooth muscle cells, TM — tunica media, TA — tunica adventitia. Ділянки схеми, обведені прямокутною рамкою збільшено і подано окремо.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401–016–1555-z)*.

[1] © В. А. Кордюм.

під парасолькою *«ґлімфатичної»* гіпотези як ілюстрацію парадигмального, *«догматичного»* її сприйняття спільнотою, без критичної й неупередженої верифікації[3883].

Своєю чергою, незважаючи на значну кількість зауважень, автори *«ґлімфатичної»* гіпотези демонструють впевненість у її реалістичності, щосили асоціюються з іншим популярним концептом — лімфеми ТМО, пропонують неологізми на кшталт *«постґлімфатичні»* шляхи кліренсу внутрішньочерепного вмісту, до яких зараховують лімфатичні елементи ТМО і шиї *(B. A. Plog, M. Nedergaard, 2018)*[3884].

Дискусія триває.

течія, дифузія чи змішування

A. Bacyinski та співавтори *(2017)*[3885] зазначають, що концепція потокового переміщення рідини[3886], яка лежить в основі моделі *«ґлімфатичного»* кліренсу міжклітинного простору мозку, є дискусійною. На перекo-

нання E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[3887], потокове переміщення реалізується вздовж базальної мембрани мозкових капілярів, періваскулярно, а також вздовж аксонів білої речовини[3888]; у щура його швидкість складає 0.1–0.3 мкл/хв × г[3889]. Натомість переміщення міжклітинної рідини навколо клітин мозку залежить від механізму дифузії[3890], причому умови релізації цього механізму у сірій речовині загалом гірші, ніж у білій[3891]. Із таких позицій, оглянувши фізіологію аквапоринів у мозку[3892], E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* з'ясовують істотне протиріччя між дифузійною і потоковою/»ґлімфатичною» гіпотезами кліренсу міжклітинного простору кори головного мозку. Справа у тому, що одним із наріжних каменів *«ґлімфатичної»* гіпотези є аквапорин-4-залежне переміщення рідини з параваскулярного простору у паренхіму мозку через ніжки астроцитів *(glia limitans)*[3893]. Однак за умов, що використовуються для доказу аквапорин-4-залежного рідинного кліренсу паренхіми мозку — виключення його експресії — значущість дифузії, як це не дивно, повинна збільшуватися, оскільки переміщення розчинених речовин у міжклітинному просторі обернено пропорційне його об'єму, тобто загального вмісту води у ньому[3894]. Більш того, за аналогічних умов зменшується рух рідини вздовж стінок артерій у напрямку паренхіми мозку[3895] і порушується продукція ~LCS~ судинними сплетеннями[3896]. Отже виникає питання: чи вірною є заявлена авторами *«ґлімфатичної»* гіпотези роль аквапорину-4, як фактора, що забезпечує саме протоковий, а не, приміром, дифузійний, механізм кліренсу? Крім того, значущість градієнта осмотичного й гідростатичного тиску у спрямуванні потоку води через кінцеві відділи ніжок астроцитів залишається не з'ясованою[3897]. І ще: опосередкованим доказом важливості дифузії у кліренсі міжклітинного простору мозку, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, є її ускладнення на тлі ішемії[3898].

Коментуючи роботу J. J. Iliff та співавторів *(2012),* E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* визнають, що шлях виявленого ними поширення флуоресцентного маркера залишається не з'ясованим; його параваскулярну локалізацію — між піальною муфтою судин і *glia limatans* — слід вважати високоймовірною. Згідно з J. J. Iliff та співавторами *(2012),* потрапляння барвників із підпавутинного у параваскулярний простір залежить від експресії аквапорину-4 і пульсації крові. Однак, згідно з даними V. Rangroo Thrane та співавторів *(2013),* на котрі посилаються E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, рух ліпофільних відстежувачів[3899] з молекулярною масою менше 1 кДа з ~LCS~ у параваскулярний простір і їх поширення у паренхімі мозку не залежить від аквапорину-4. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* вважають, що повільного переміщення рідини через піальну мембрану і *glia limitans* у параваскулярний простір, ймовірно, недостатньо для пояснення кліренсу певних решток з паренхіми мозку *(наприклад, β-амілоїду)*, тоді як інтрамуральний/періваскулярний шлях забезпечує швидке, протягом кількох десятків хвилин[3900] виведення відстежувачів, причому кліренс, ймовірно, здійснюється проточним, а не дифузійним механізмом, однак періваскулярно. Виведення тяжких відстежувачів[3901] із паренхіми мозку здійснюється у товщі базальних мембран капілярів і між гладкими міоцитами *tunica media* мозкових артерій[3902]. Частки флуоресцентного декстрану інколи захоплюються гладкими міоцитами *tunica media* і періваскулярними макрофагами зовнішньої частини стінки артерій; частки розміром 20 нм — 1 мкм не дренуються вздовж базальних мембран, натомість захоплюються періваскулярними макрофагами[3903]. Цікаво, що і періваскулярні, й параваскулярні простори можуть колапсувати після забиття тварини, що обумовлює недооцінку їх справжніх розмірів і значення *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016,* ***рис. 56****)*.

Існуванню емпіричних даних щодо різноспрямованості руху рідини по пара- і періваскулярному шляху, E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, окрім можливого анатомічного[3904], надають ще й дотепне методологічне пояснення. Так, якщо пристати на позицію, що пульсація крові створює механічні передумови не стільки для проштовхування рідини підпавутинного, суміжсудинного чи міжклітинного компартментів, скільки для перемішування їх розчинених елементів, введення відстежувача у підпавутинний простір створюватиме

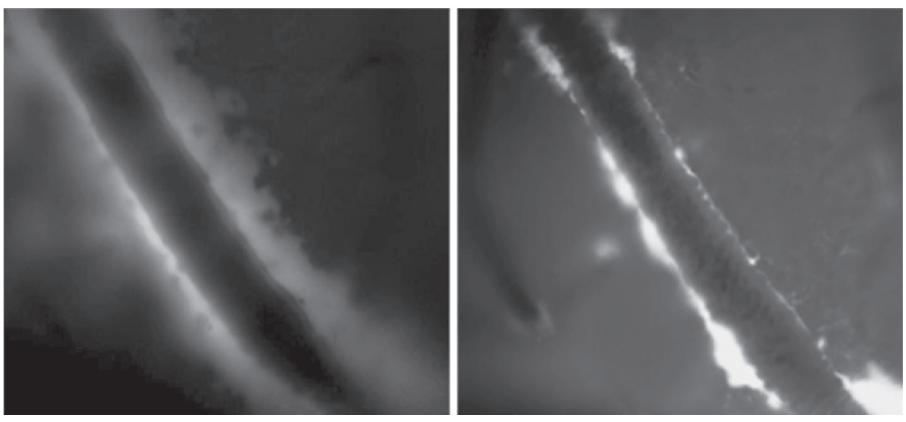


Рис. 56. Суміжсудинні простори кіркової артерії миші *in vivo (ліворуч)* і після забиття тварини *(праворуч)*. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-015-0273-8)*.

враження його проникнення через параваскулярний[3905] простір у міжклітинний і далі — у параваскулярний простір венозної частини; при введенні ж відстежувача у паренхіму мозку з тієї ж причини спостерігатимуть поступове його проникнення у чимвіддаленіші частини періваскулярного простору[3906], що створюватиме враження ретроградного переміщення рідини цим шляхом[3907]. Така ідея пертурбативної[3908] природи переміщення складників поміж зазначеними чотирма компартментами внутрішньочерепного вмісту чимось нагадує уявлення T. Ichimura та співавторів *(1991)*, згідно з якими течія рідини періваскулярним шляхом вздовж осі судини — маятникоподібна[3909]. Однак чи стосується вона переміщення рідини, а чи вичерпується лише описом поширення розчинених елементів?

E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* звертають увагу й на інші проблемні точки *«ґлімфатичної»* гіпотези. По-перше, згідно з цією концептуальною схемою кліренс β-амілоїду у лімфатичні колектори повинен здійснюватися вздовж кіркових вен, однак його накопичення спостерігають переважно в артеріях, а не у венах[3910]. По-друге, пульсація артерій сама по собі, без додаткових інженерних елементів[3911], може створювати умови для змішування й коливання, але не для односпрямованого потокового руху рідини. По-третє, збільшення об'єму міжклітинного простору, яке автори *«ґлімфатичної»* гіпотези пов'язують з таємничим механізмом зменшення об'єму клітинного компонента мозку, насправді може бути наслідком збільшення продукції ~LCS~ під час сну *(C. Nilsson та співавт., 1992)*. По-четверте, нез'ясованим чином кінетика кліренсу крупних відстежувачів, які при первинному потраплянні у параваскулярний простір не проникають у паренхіму мозку, не відрізняється від кінетики кліренсу паренхіми від малих відстежувачів *(J. J. Iliff та співавт., 2013 a)*. По-п'яте, залишається нез'ясованим морфологічне підґрунтя гіпотези.

Власні дослідження *(B. Bedussi та співавт., 2017 b)*, на думку авторів, демонструють наявність шляху швидкого[3912] поширення полістиренових мікросфер[3913] у миші переважно у складі параартеріального простору, а не паравенозного; їх концентрація на момент спостереження[3914] була максимальною навколо артерій м'якої мозкової оболони, але не у підпавутинному просторі і не навколо артерій паренхіми мозку. Автори зафіксували маятникові рухи часток у параваскулярному просторі поверхневих артерій мозку, синфазні серцевим скороченням із повільнішим загальним, чистим їх переміщенням у напрямку руху крові. Загалом, вони припускають, що рушійною силою кліренсу речовин з паренхіми мозку, а також обміну між ~LCS~ та інтерстиційною рідиною є перемішування, спричинене пульсовими деформаціями судин[3915].

У пізнішій роботі E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2019)* помітно м'якшають, за замовчуванням підвищують статус *«ґлімфатичної»* гіпотези до рівня теорії, стверджують про наявність істотних аргументів на користь існування параваскулярного простору навколо поверхневих артерій головного мозку, нагадують про необхідність з'ясування ролі артеріальної пульсації у потоковому переміщенні рідини цим шляхом. Стосовно розглядуваної проблематики загалом автори рисують таку картину. Навколо артерій паренхіми мозку наявний параваскулярний простір, однак загальне[3916] переміщення рідини у ньому не встановлено; найістотнішим, ймовірно, є пертурбативний механізм обміну між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку; параваскулярний простір поверхневих вен мозку, швидше за все, існує, однак можливість дренування за його участю міжклітинної рідини не з'ясована; одним із механізмів поповнення міжклітинної рідини є проникність гематоенцефалічного бар'єра, у випадку збільшення його проникності надлишок цієї рідинної фракції мозку може каналізуватися у ~LCS~, ймовірно, параваскулярним шляхом, із затриманням, однак, високомолекулярних сполук на рівні навколосудинного астроцитарного компартменту[3917].

Ще однією групою критиків *«ґлімфатичної»* гіпотези є N. J. Abbott та співавтори *(2018)*. На їхню думку, чи не основним слабким місцем гіпотези *«ґлімфатичного»* кліренсу паренхіми мозку є декларована у ній роль аквапорину-4[3918]: не зрозуміло, яким чином ці молекулярні канали, розташовані трансмембранно на поверхні астроцитів та їхніх ніжок[3919], полегшують потокове переміщення міжклітинної рідини мозку, котре може обумовлюватися лише гідростатичним та/або осмотичним градієнтом між параартеріальним і паравенозним просторами[3920]. Автори резюмують: канали аквапорину-4 — непроникні для макромолекул; міжклітинний простір мозку володіє високим гідравлічним спротивом і більше придатний для дифузійного, а не конвекційного *(потокового)* переміщення[3921]. Більш того, якщо вимальована *«ґлімфатичною»* гіпотезою картина перфузії міжклітинного простору мозку вірна, виникає ще менш приємне питання: як це впливає на функцію синапсів та інших відкритих, однак гомеостазованих мікрокомпартментів міжклітинного простору. Далі. якщо у ~LCS~ *«ґлімфатичним»* механізмом потрапляє значна кількість решток і водночас саме ~LCS~ є джерелом поповнення міжклітинної рідини мозку, як забезпечується очищення мозку?[3922] Але ж існує масив даних стосовно продукції міжклітинної рідини капілярами, тобто крізь гематоенцефалічний бар'єр — поповнення, котрого може виявитися достатньо для формування цієї рідинної фракції мозку.

На думку N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, обмін між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку лімітований розміром молекул, їхньою взаємодією з міжклітинним матриксом чи поверхневими клітинними рецепторами, агрегаційними властивостями тощо. Параметри такого обміну, його механізми і регуляція потребують по-

дальшого вивчення. На стан і динаміку ~LCS~ в умовах експерименту чинять суттєвий вплив хімічні засоби загального знеболення і сам цей стан, а також циркадний ритм, наявність супутніх запальних процесів, оперативне втручання як таке, об'єм уведення розчину, що містить відстежувач, вік біологічного об'єкта тощо. Автори вважають недослідженим і механізм дренування рідини лімфемою ТМО: транскраніальне каналізування рідини топічно компартментизоване; у всякому випадку, відстежувачі, локально введені у паренхіму мозку, дренуються суміжсудинними шляхами в іпсилатеральні лімфатичні вузли шиї[3923]. Численні дослідження з використанням різноманітних відстежувачів переконують авторів, що адекватна модель рідинної фізіології мозку повинна враховувати дифузійний механізм розповсюдження речовин у міжклітинному просторі і потокового періваскулярного переміщення рідини[3924]. У підсумку N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, апелюючи до багатьох експериментальних даних, сумніваються в існуванні *«ґлімфатичного»* аквапорин-4-залежного механізму потокового кліренсу[3925] сірої речовини мозку за нормальних умов; натомість, вони схиляються до існування певної періваскулярної[3926] системи, у межах якої здійснюється суміжсудинний конвекційний чи дисперсивний механізм пертурбативного розподілу розчинених речовин з подальшою їх дифузією інтерстиційним простором. Конвекційні процеси у товщі базальної мембрани капілярів і поблизу артеріол і венул за такої схеми можуть дійсно з'єднувати навколоартеріальні й навколовенозні простори, реалізуючи певну подобу *«ґлімфатичного»* шляху, але ніяк не його основний механізм протокового кліренсу міжклітинного простору[3927]. Основою обміну розчиненими речовинами поміж ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку, а також у міжклітинному просторі, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* визнають дифузію[3928]. При цьому вони залишають за навколовенозною частиною речовини мозку функцію дренування рідини у підпавутинний простір і, ймовірно, у лімфатичну систему, не забуваючи й про можливий трансепендимарний шлях дренування міжклітинного простору.

A. J. Smith та співавтори *(2017)* у контексті верифікації *«ґлімфатичної»* гіпотези дійшли висновку, що у зрілої миші транспаренхіматозне переміщення й видалення флуоресцентних декстранів при їх уведенні у підпавутинний простір чи у речовину мозку забезпечується дифузією, залежить від величини молекул відстежувача, не порушується одразу ж після зупинки серцевої діяльності і зовнішнього дихання[3929], а делеція гена аквапорину-4 не впливає на транспорт флуоресцентних відстежувачів із ~LCS~ у та крізь паренхіму мозку[3930]. Відповідаючи на ці незадовільні щодо верифікації *«ґлімфатичної»* гіпотези результати, H. Mestre та співавтори *(2018)*[3931] стверджують[3932], що вони можуть відображати вплив віку і статі тварин, а також методу введення відстежувача. Виявляється, уже сама процедура імплантації скляної піпетки для подання відстежувача у паренхіму мозку[3933] суттєво зменшує спроможність *«ґлімфатичного»* шляху[3934] *(H. Mestre та співавт., 2018)*. Більш того, проаналізувавши результати чотирьох незалежних досліджень впливу різних видів делеції гена аквапорину-4 на *«ґлімфатичний»* механізм кліренсу і одного дослідження наслідків виключення навколосудинної його експресії, H. Mestre та співавтори *(2018)* доводять помилковість висновків A. J. Smith та співавторів *(2017)*, припускаючи методологічні вади[3935]. Загалом, автори, незважаючи на існування численних торпедуючих результатів, наполягають на традиційній архітектурі *«ґлімфатичної»* гіпотези, підкреслюючи значну роль саме потокового, а не дифузійного механізму переносу речовин у мозку, а також апелюючи до результатів візуалізації руху рідини у параваскулярному просторі, синфазного серцевому циклу[3936]. Щоправда, вони зазначають, що модель, яка б інтерпретувала дані, отримані A. J. Smith та співавторами *(2017)*, повинна бути складнішою, ніж запропонована ними *«ґлімфатична»*[3937]. Вони також критикують думку A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*, згідно з якою залежність транспаренхіматозного переносу речовин від їхнього молекулярного розміру підтверджує реалістичність дифузійного, а не потокового механізму, вказуючи на нерелевантність використаного літературного першоджерела[3938] й апелюючи до складності самої проблеми[3939].

Слід зазначити, що A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*, як і N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, притримуються складнішого, на наш погляд, компромісного[3940] й реалістичнішого сценарію: конвекційно-дисперсійного локального перемішування, вище позначеного нами як пертурбативний. Його реалізація, ймовірно, забезпечується механічними деформаціями судинних стінок, синфазними серцевому циклу, аквапорин-4-залежними мікропотоками й маятниковими рухами рідини у параваскулярному й міжклітинному просторі. *«Пертурбативність»* покращує передумови дифузії за наявності градієнта концентрацій речовин між параартеріальним, міжклітинним і паравенозним компартментами. Більш того, автори пропонують відмовитись від терміна *«ґлімфатичний»* на користь терміна *«параваскулярний»* [3941]. Ще одним важливим моментом є констатація ними розмежованості шляхів переміщення з параваскулярного у міжклітинний простір розчинів різноманітних речовин і більш-менш очищеної[3942] води — через прогалини між ступнями астроцитарних ніжок і через канали акавапорину-4, відповідно[3943]. Принагідно зазначимо, що автори *«ґлімфатичної»* гіпотези[3944] урівнюють конвекційний і потоковий способи переміщення розчинених речовин[3945], протиставляючи конвекцію і дифузію. Істина, на наш погляд, і в цьому питанні виявляється складнішою[3946].

Напевне, найвідвертішими критиками *«ґлімфатичної»* гіпотези є S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014, 2018; **рис. 57**)*. У першій своїй праці *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014)* вони розглядають три можливі схеми

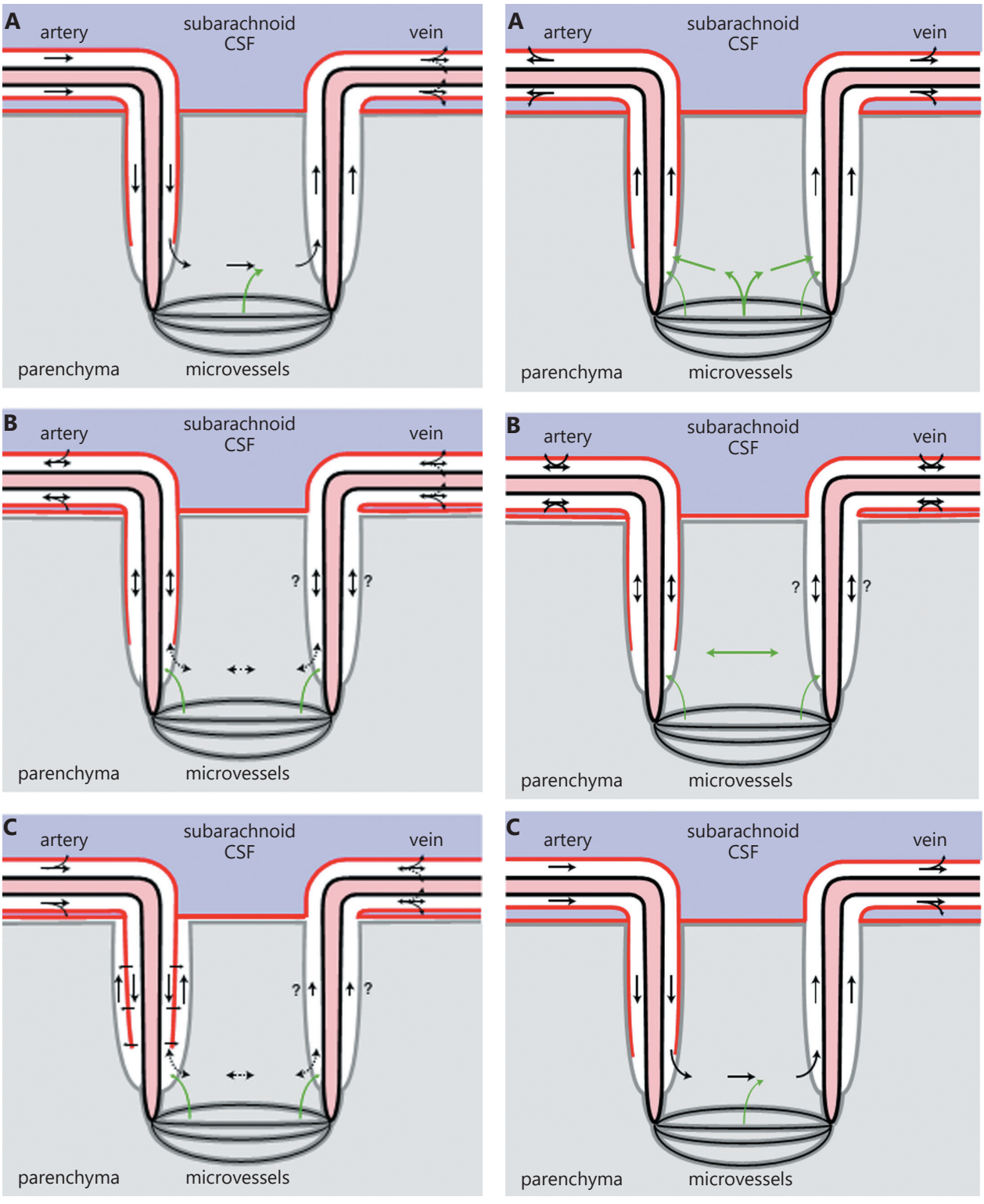


Рис. 57. Дві трипартитні схеми S. B. Hladky та M. A. Barrand з проміжком у 4 роки *(2014 і 2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до обох статей і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-8118-11-26 • https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-018-0113-6).*

суміжсудинної циркуляції: *«ґлімфатично»*-потокову[3947], параваскулярну пертурбативну[3948] і пара/періваскулярну[3949]. Згодом *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2018)* автори у контексті інтерпретації результатів, отриманих при вивченні поширення відстежувачів суміжсудинними просторами, модифікували цю схему. Першою вони пропонують модель, згідно з якою вихід рідини за межі гематоенцефалічного бар'єра створює надмір міжклітинної рідини та її дренування відбувається у підпавутинний простір, далі — через періваскулярні простори[3950] транскраніальних артерій і вен у лімфатичні колектори шиї. Друга модель базується на пертурбативному механізмі — маятникові рухи рідини у періваскулярному просторі артерій і, можливо, вен призводить до її дисперсивно-мікроконвекційного змішувального обміну з міжклітинною рідиною, а також з ~LCS~[3951]; надлишок міжклітинної рідини дренується періваскулярними шляхами. Третя модель ілюструє традиційну *«ґлімфатичну»* гіпотезу, котру автори вважають на даний час не верифікованою. Вони досить затято переконані у відсутності *«ґлімфатичної»* системи, у всякому випадку в її визначенні, поданому M. Nedergaard *(2013)*[3952], тобто як системи, котра забезпечує конвекційне[3953] переміщення ~LCS~ у міжклітинний простір[3954] і винесення решток із речовини мозку паравенозним шляхом. Якщо ж під *«ґлімфатичною»* системою[3955] розуміти лише морфологічну передумову для забезпечення загального входження[3956] рідини у паренхіму мозку періартеріальними просторами і загального її дренування[3957] перівенозними просторами з певною комунікацією між обома ланками — її існування все ще гіпотетично можливе. S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)* демонструють прихильність до ряду робіт, котрі доводять можливість інтерпретації відомих емпіричних даних без залучення *«ґлімфатичної»* гіпотези. При цьому автори констатують, що на даний час залишається гіпотетичним чисте переміщення[3958] рідини періваскулярним простором, співнапрямлене струменю крові. Цей шлях, на думку авторів, може бути важливим для дистантного поширення речовин з низькою дифузійною здатністю[3959]. Зміни динаміки кліренсу паренхіми мозку під час сну S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)* пов'язують як із трансформаціями періваскулярних просторів та астроцитарних ніжок, що їх облямовують *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2016)*, так і з іншими механізми, відмінними від *«ґлімфатичних»*. У загальному, автори визнають істотну роль дифузії у забезпеченні транспорту речовин через паренхіму мозку, пов'язують зі швидким, періваскулярним шляхом виведення сахарози, інуліну й сироваткового альбуміну, а гематоенцефалічному бар'єрові відводять ключову роль у виведенні з мозку CO_2, O_2, глюкози, молочної кислоти, йонів калію, амінокислот, жирів тощо. Обидва шляхи, на їхню думку, важливі для транспорту йонів натрію, хлору й молекул води; більш того, за винятком йонів натрію і хлору, автори стверджують, що преферентний транспорт речовини у паренхіму мозку гематоенцефалічним бар'єром означає перевагу аналогічного шляху в її виведенні[3960].

чи дійсно клітини мозку під час сну *«всихаються»*

Чи не найчастіше згадуваний і нетривіальний момент *«ґлімфатичної»* гіпотези — її реалізація протягом сну або загального знеболення[3961]. І саме він виявився суттєво торпедованим. Так, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* вважають не з'ясованими механізми впливу циклу *«сон – неспання»* на кліренс речовини мозку: потрапляння відстежувачів із ~LCS~ у мозок добре верифіковано при різних видах загального знеболення тварини[3962], однак суттєве збільшення об'єму міжклітинного простору, описане L. Xie та співавторами *(2013)* на тлі наркотизації, потребує ґрунтовної верифікації, оскільки зменшення транспорту речовин з ~LCS~ у паренхіму і зменшення об'єму міжклітинного простору мозку на тлі неспання спростовується концептуально[3963] й експериментально[3964]. Зокрема, за даними C. Gakuba та співавторів *(2018)*, на тлі ізофлюранового, катамін/ксилазинового чи кетамінового наркозу у миші надходження відстежувачів різної величини з ~LCS~ у паренхіму мозку зменшується порівняно зі станом неспання. Більш того, за даними Q. Ma та співавторів *(2019; **рис. 58**)*, у стані неспання дренаж маркованого флуоресцентним відстежувачем[3965] ліквору у лімфатичні колектори шиї миші суттєво обмежує вхід ~LCS~ у параваскулярний[3966] простір[3967]; найважливіше, що на тлі загального знеболення *(ізофлюран або кетамін + медетомідин)*, згідно з результатами МРТ й прижиттєвої відеореєстрації, відстежувач поширюється у параваскулярний простір лише поверхневих судин мозку[3968], одразу після смерті тварини — марковані частки дуже швидко з'являються у параваскулярних просторах гілок коркових артерій, занурених у паренхіму мозку[3969]. Отже, хоча б у миші, за нормальних умов, незалежно від загального стану мозку, лімфатичний дренаж інтенсивно каналізує ~LCS~ й цим самим суттєво обмежує *(якщо не виключає)* надходження рідини з підпавутинного простору у параваскулярний[3970].

серце як праля

На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[3971], досить швидке порівняно з виявленим для інших органів транскраніальне дренування відстежувачів із паренхіми мозку по середній і зовнішній оболонці великих

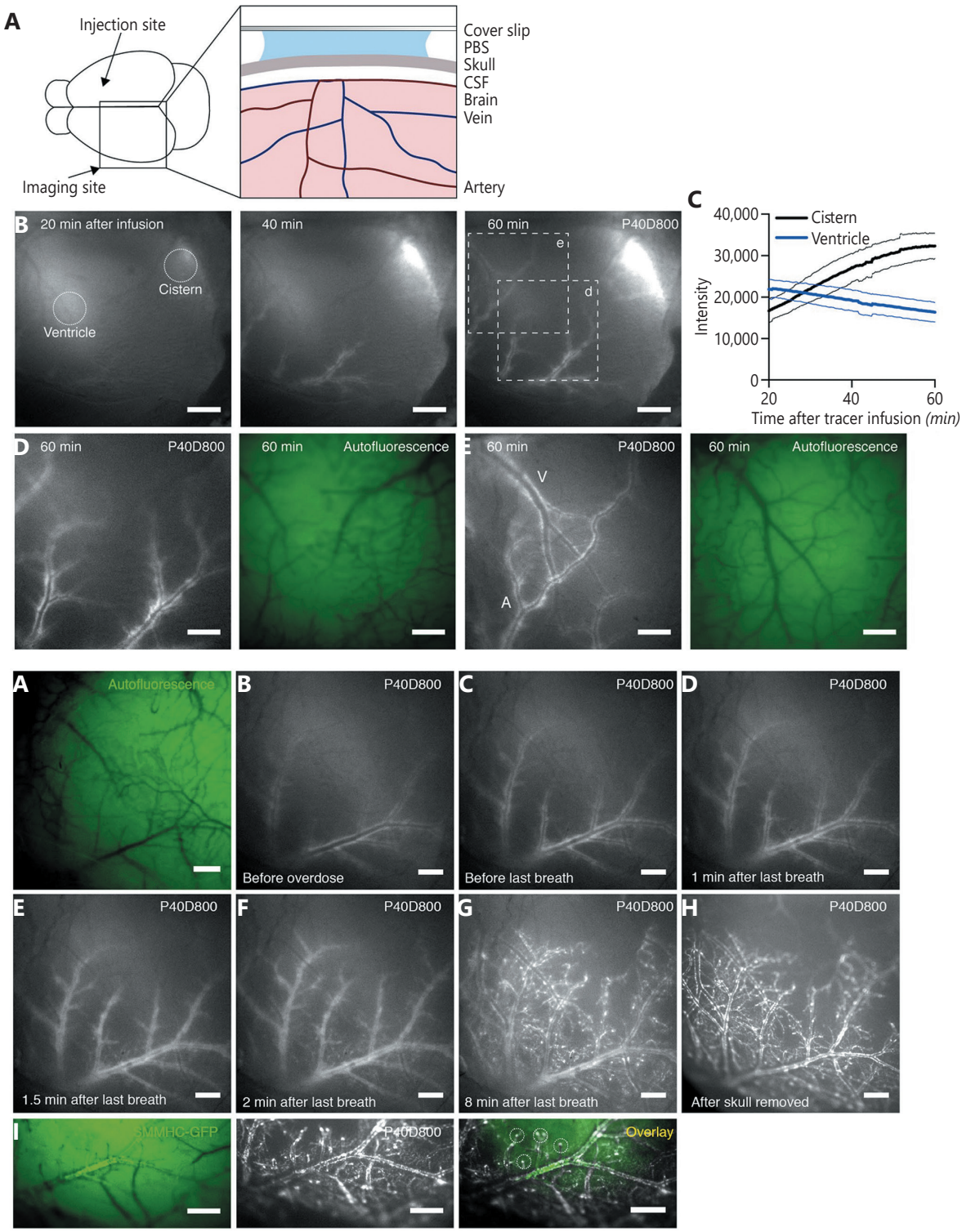


Рис. 58. Витримки з праці Q. Ма та співавторів *(2019)*, котра торпедує одну з позицій «*ґлімфатичної*» гіпотези. Згори *(три ряди ілюстрацій)* — демонстрація обмеженості розповсюдження відстежувача P40D800 пулом поверхневих судин мозку, внизу *(два ряди ілюстрацій)* — поширення того ж відстежувача параваскулярними просторами пенетруючих гілок, тобто таких, що заходять у товщу кори, одразу ж після смерті тварини.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1916-x)*.

мозкових артерій у глибокі шийні лімфатичні вузли[3972] здійснюється в тому числі завдяки пульсації крові[3973], однак, ймовірно, зворотними стосовно пульсових, хвилями[3974]. Можливо, вікові чи інші, патологічні зміни стінок артерій обумовлюють слабшання періваскулярного дренажу[3975]; приміром, на тлі фокального ішемічного ураження мозку спостерігають суттєве зменшення періваскулярного дренажу закупореними судинами[3976], а гіпоперфузія мозку на моделі хвороби Альцгеймера прискорює накопиченням β-амілоїду у судинах м'якої оболони мозку[3977]. У цілому схожу роль пульсової активності у промоції суміжсудинного переміщення рідини розглядають і у межах *«ґлімфатичної»* гіпотези *(J. J. Iliff та співавт., 2013 b)*.

E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2019)* визнають, що основною проблемою гіпотези пульсової промоції руху рідини суміжсудинними просторами є відсутність засобів односпрямованості; її прагнули пов'язувати з улаштуванням матриксу у межах шляху переміщення рідини[3978], однак безрезультатно[3979]. Тим не менш, на підставі результатів математичного моделювання *R. Aldea* та співавтори *(2019)* стверджують, що циклічне скорочення гладких міоцитів може виявитися достатньою умовою для формування періваскулярного, інтрамурального потоку рідини.

На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2019)*, наявність чистого потоку[3980] у параваскулярному просторі поверхневих судин мозку на тлі пульсації ~LCS~ ніяк не свідчить про реальність чистого входу[3981] рідини цим шляхом у міжклітинний простір мозку; за даними Q. Ma та співавторів *(2019)*, у нормі швидкий, опосередкований лімфатичними колекторами шиї дренаж рідини з підпавутинного простору унеможливлює надходження елементів ~LCS~ у паренхіму мозку, що, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2019)*, свідчить на користь пертурбативної моделі обміну розчиненими речовинами між внутрішньочерепними рідинними компартментами[3982]. Як уже зазначалося раніше, фазово-контрастна МРТ[3983] і МРТ у реальному часі[3984] верифікують[3985] у людини пульсуючий, спряжений із серцевим циклом характер руху ~LCS~; під час систоли у ділянці водогону спостерігають рух ~LCS~ у задньому напрямку зі швидкістю 8 мм/с, під час діастоли — у зворотному напрямку зі швидкістю 5 мм/с, причому напрямок чистого переміщення — каудальний[3986]. Важливим наслідком такого характеру руху N. J. Abbott та співавтори *(2018)* вважають перемішування ~LCS~[3987], причому спряження систолічного поштовху крові у внутрішньочерепних судинах і поштовху ~LCS~ сприяє дренуванню ліквору[3988].

що каже математика

M. M. Faghih та M. K. Sharp *(2018)*, беручи до уваги дві гіпотетичні схеми суміжсудинного потокового руху рідини у головному мозку ссавців — *«ґлімфатичну»*/параваскулярну[3989] і періваскулярну[3990], на моделі одновимірного біфуркативного улаштування судинного русла показали, що за відомих з літературних джерел значень гідростатичного тиску на початку та в кінці розглядуваних траєкторій постійне переміщення рідини за жодною зі схем неможливе.

За доволі реалістичного моделювання геометрії міжклітинного простору, параартеріального і паравенозного тиску, конвекційно-дифузійного механізму обміну у контексті рівнянь Navier – Stokes, водної проникності астроцитарних ніжок B. J. Jin та співавтори *(2016)* встановили, що: **а)** потоковий механізм кліренсу потребує постійного градієнта тиску між параартеріальним і паравенозним компартментами міжклітинного простору і не залежить від пульсових флуктуацій у параартеріальному просторі; **б)** водна проникність астроцитарних ніжок не чинить значущого впливу на рівень потокового транспорту міжклітинним простором, оскільки опір потоку астроцитарних ніжок набагато вищий, ніж бічних з'єднань між ними; **в)** дифузійний, а не потоковий механізм є адекватним базисом для розрахунку й інтерпретації експериментальних даних щодо переміщення речовин міжклітинним простором мозку. Вердикт — потоковий[3991] механізм переміщення міжклітинної рідини не має фізіологічної значущості[3992].

Результати математичного моделювання рідинного обміну між параваскулярним[3993] та міжклітинним компартментами на тлі пульсової активності[3994] *(J. Rey, M. Sarntinoranont, 2018)* вповні узгоджуються з описаними раніше уявленнями N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, а також A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*: періодична пульсація обумовлює осциляційні рухи рідини у суміжсудинних просторах і у паренхімі мозку з піковою швидкістю 10 мкм/с і 1 нм/с, відповідно, однак без чистої односпрямованості[3995]. Пікові показники швидкості демонструють тенденцію до зростання на тлі збільшення амплітуди пульсової хвилі й розміру судини, а також асимптотичні зв'язки з гідравлічною провідністю. Автори підсумовують, що транспорт розчинених речовин через міжклітинний простір кори головного мозку визначається найімовірніше дифузійним, а не потоковим механізмом, з ключовою роллю пов'язаного з судинною пульсацією змішування і розсіяння, тобто пертурбативної дисперсії.

Одна з останніх симуляційних робіт від співавторів *«ґлімфатичної»* гіпотези *(L. Ray та співавт., 2019)* здійснена для моделі ділянки кори головного мозку миші між умовною артеріолою і венулою[3996], за ве-

личини об'ємної частки міжклітинного простору 20 %, коефіцієнта його заплутаності[3997] для дрібних молекул — 1.6, швидкості транспаренхіматозного руху рідини — 50 мкм/хв показала рівнозначущість потокового[3998] і дифузійного механізмів переміщення молекул калібру β-амілоїду і реалістичність обміну ними поміж параваскулярним[3999] та міжклітинним компартментами. У підсумковій фразі автори фактично визнають обмеженість, однак патофізіологічну суттєвість потокового механізму переносу розчинених речовин міжклітинним простором[4000].

пристрасна морфологічна безпристрасність

Оглянувши наявні дані, можна стверджувати, що уявлення про суміжсудинні механізми дренування міжклітинної рідини мозку отримано не стільки прецизійними морфологічними, скільки комбінованими методами, зокрема, у контексті хронічного експерименту, шляхом прижиттєвої візуалізації переміщення спеціальних відстежувачів[4001]. Тим не менше, такі засоби не розкривають структурних особливостей середовищ розповсюдження, погано візуалізують процеси у глибині мозку[4002] і не дозволяють повністю виокремити судинну мережу мозку у зоні спостереження[4003] *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*. Отже дискусія щодо існування функціональних суміжсудинних шляхів із застосуванням фактів, отриманих, з одного боку, *in vivo*, з іншого — *post mortem*, контрпродуктивна, однак класична, оскільки відображає одну із засадничих проблем: співвідношення між морфологією і функцією. Крім того, одним із найважчих питань залишається трансляція отриманих даних на фізіологію людини, що пов'язано з драматичною різницею розмірів мозку і дистанцій переміщення рідин[4004], а також із не менш вражаючими відмінностями товщини м'якої мозкової оболони[4005] *(Ibid.)*. Хоча, ангіоархітектоніка цієї оболони і кори головного мозку, розміри капілярної і венулярної частин кровоносного русла у людини й інших ссавців значною мірою схожі *(Ibid.)*.

Існують поодинокі дослідження, котрі намагаються візуалізувати традиційними імуногістохімічними методами основні компартменти судинної стінки одразу ж після прижиттєвого поширення відстежувача. Так, A. J. Schain та співавтори *(2017; **рис. 59**)* за допомогою прижиттєвої двофотонної транскраніальної візуалізації у генетично модифікованих мишей з конституційною убіквітарною експресією гена білка зеленої флуоресценції під промотером β-актину, з використанням методу ортогональної реконструкції зображення і додатковою флуоресцентною візуалізацією, описали простір навколо поверхневих кортикальних судин миші, обмежений ендотелієм судинної стінки, м'якою оболоною і паренхімою мозку, який автори за незрозумілих підстав розглядають як параваскулярний. Хоча, враховуючи трикутник меж цього простору, наведений авторами — ендотелій, паренхіма мозку і м'яка оболона[4006], до його складу можна без жодних застережень зараховувати й періваскулярний[4007]. На моделі мігренозної аури у миші[4008] автори виявили швидке, протягом кількох хвилин від початку моделювання, майже повне закриття ідентифікованих просторів при поверхневих і пенетруючих кіркових артеріях і венах, яке протягом наступних 30 хв поступово нівелювалося. Такі трансформації, ймовірно, не пов'язані зі змінами діаметра судин; на тлі закриття ідентифікованих просторів автори відмічали зменшення кліренсу відстежувача[4009] з паренхіми кори головного мозку.

За даними N. J. Albargothy та співавторів *(2018; **рис. 60, рис. 61, рис. 62**)*, після введення у велику потиличну цистерну молодих[4010] і старечих[4011] мишей флуоресцентного β-амілоїду[4012] уже через 5 хв на фіксованих зрізах мозку в обох вікових групах його виявляли колокалізованим з α_2-ламініном[4013] у піально-гліальній базальній мембрані, тобто у зовнішній частині стінки кіркових артерій[4014]. Через 30 хв в обох вікових групах β-амілоїд колокалізувався з колагеном IV-го типу у товщі базальних мембран гладких міоцитів кіркових артерій[4015]. Автори не виявили дренування відстежувача вздовж венозних стінок; максимальну глибину проникнення відстежувача у речовину мозку від його поверхні спостерігали[4016] у ділянці мосту і базальних ядер[4017]. У підсумку автори вважають, що відстежувач потрапляє з ~LCS~ у суміжсудинні простори мозкових судин через піально-гліальну базальну мембрану і дренується інтрамуральним/періваскулярним шляхом, що відповідає картині накопичення β-амілоїду при формуванні амілоїдної ангіопатії на тлі хвороби Альцгеймера.

Наведемо також результати F. Wei та співавторів *(2017)*. У їхньому дослідженні відстежувач, уведений інтратекально живій миші[4018], виявляли через 10 хв поверхнево, поблизу м'якої оболони, через 70 хв — у всій товщі спинного мозку, особливо у сірій речовині, причому періваскулярно. Така дисемінація суттєво залежала від активності аквапорину-4[4019]. Попри це, незважаючи на прагнення авторів інтерпретувати власні результати з позиції *«ґлімфатичної»* гіпотези, її залучення у цитованій праці фактично парадигмальне.

Загалом, наведених даних надто мало для вдалого поєднання уявлень, сформованих традиційними морфологічними і, з іншого боку, прижиттєвими динамічними спостереженнями за структурою і функцією суміжсудинних просторів мозку. І часто морфологія рухається у фарватерах, прокладених витаючими ідеями.

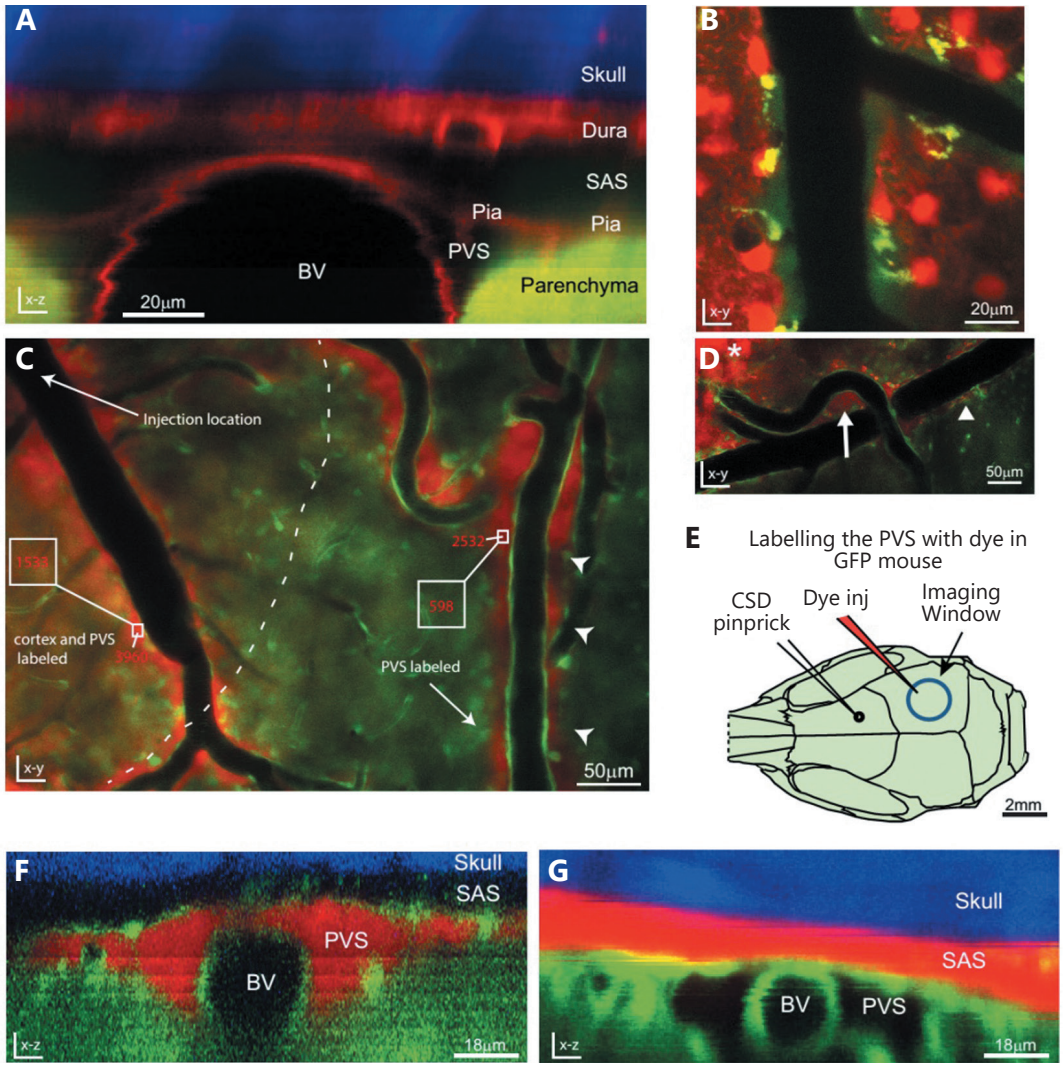


Рис. 59. Простір, котрий A. J. Schain та співавтори *(2017)* називають параваскулярним *(PVS — paravascular space)*, у сенсі *«ґлімфатичним»*, хоча за всіма ознаками він повинен включати і періваскулярний інтрамуральний шлях. Інші умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BV — blood vessel lumen, CSD — cortical spreading depression, GFP — green fluorescent protein, SAS — subarachnoid space, inj — injection.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions)*.

якщо мозок не прати

Основна патофізіологічна реляція *«ґлімфатичної»* гіпотези добре відома. Йдеться про порушення потокового механізму очищення речовини мозку від β-амілоїду як суттєвий фактор патогенезу хвороби Альцгеймера[4020]. На даний час уявлення стосовно ролі суміжсудинних шляхів у формуванні мозкової патології значно розширились; до переліку захворювань, у патогенезі яких ключову роль може відігравати порушення дренажної функції мозку, відносять розсіяний склероз[4021], хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона[4022], інфаркт мозку і підпавутинний крововилив[4023], гідроцефалію, так звану лімфостатичну енцефалопатію[4024], черепно-мозкову травму, нейроектодермальні пухлини головного мозку[4025] і мігрень[4026] *(оглянуто B. L. Sun та співавт., 2017)*. Давно відомо, що накопичення патологічних білкових агрегатів у міжклітинному просторі мозку лежить в основі розвою різноманітних дементивних розладів — хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Гантінгтона, хвороби Крейцфельдта – Якоба[4027], можливо, скроневої форми епілепсії і хронічної посттравматичної енцефалопатії[4028] *(оглянуто N. J. Abbott та співавт., 2018)*. Однак роль і місце васкулопатії при зазначених станах потребує подальшого ретельного з'ясування[4029]; ряд МРТ-досліджень свідчать

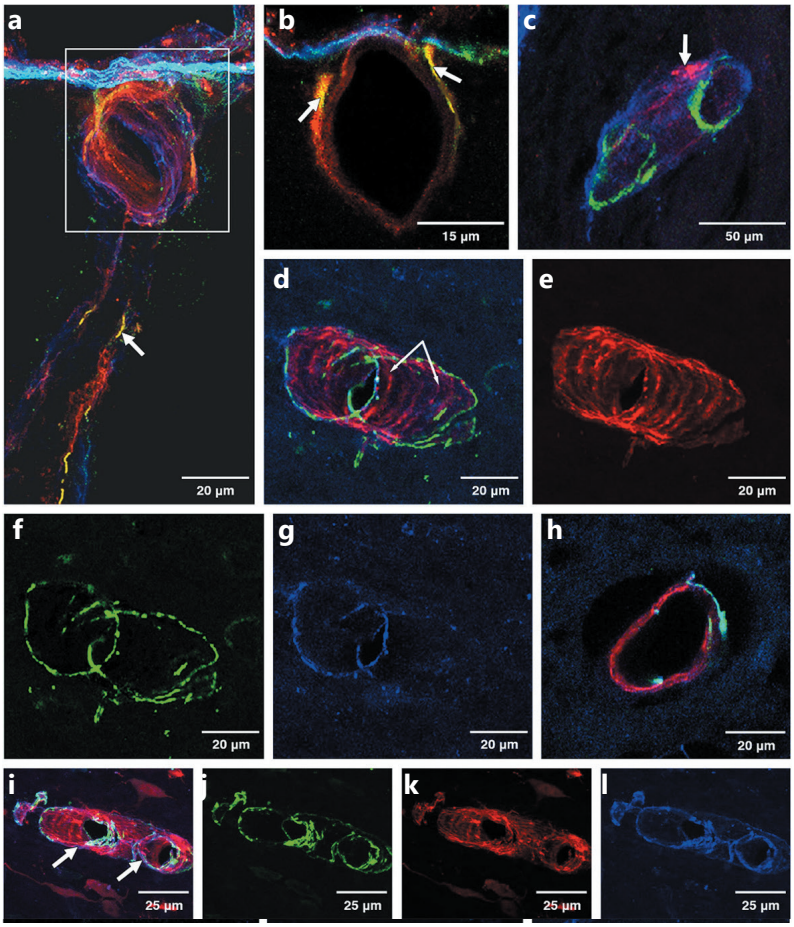


Рис. 60. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну миші, згідноз працею N. J. Albargothy та співавт. *(2018)*. β-амілоїд візуалізовано червоним, колаген IV-го типу — синім, α_2-ламінін (a, b) або актин гладких міоцитів (c, d, f, h, j) — зеленим. Базальна мембрана гладких міоцитів *(основа інтрамурального шляху)* візуалізована за експресією колагену IV-го типу, піально-гліальна базальна мембрана — за експресією α_2-ламініну, гладкі міоцити — за експресією актину.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1862-7)*.

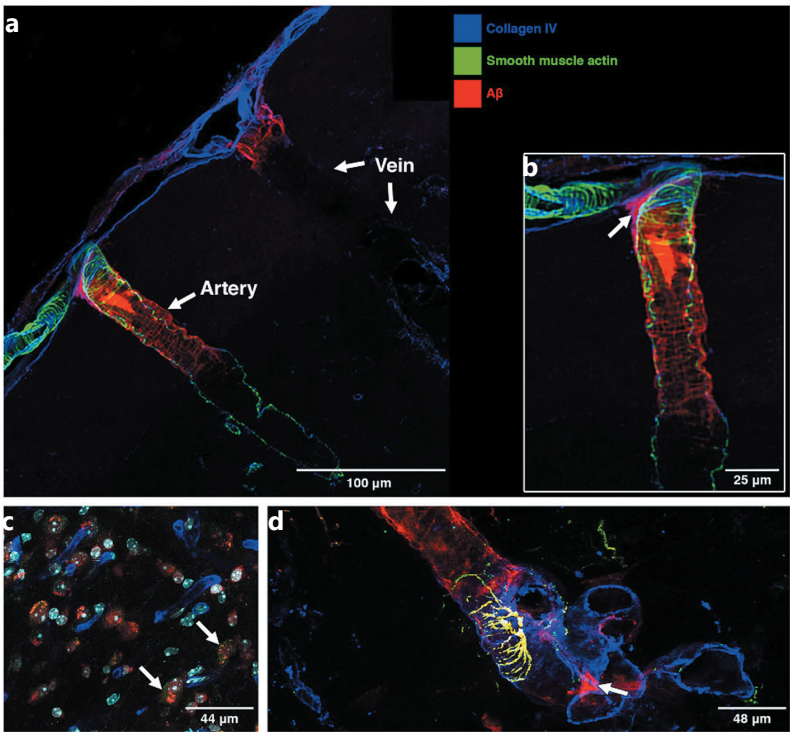


Рис. 61. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну 24–30-місячної миші, згідноз працею N. J. Albargothy та співавторів *(2018)*. Зображення **c**; β-амілоїд візуалізовано червоним кольором, зеленим *(якщо його можливо розгледіти)* — маркер макрофагів CD163, синім — ймовірно, колаген IV-го типу. Зображення **d** — найімовірніше, β-амілоїд візуалізовано червоним кольором, астроцитарний маркер GFAP — зеленим, колаген IV-го типу — синім.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1862-7)*.

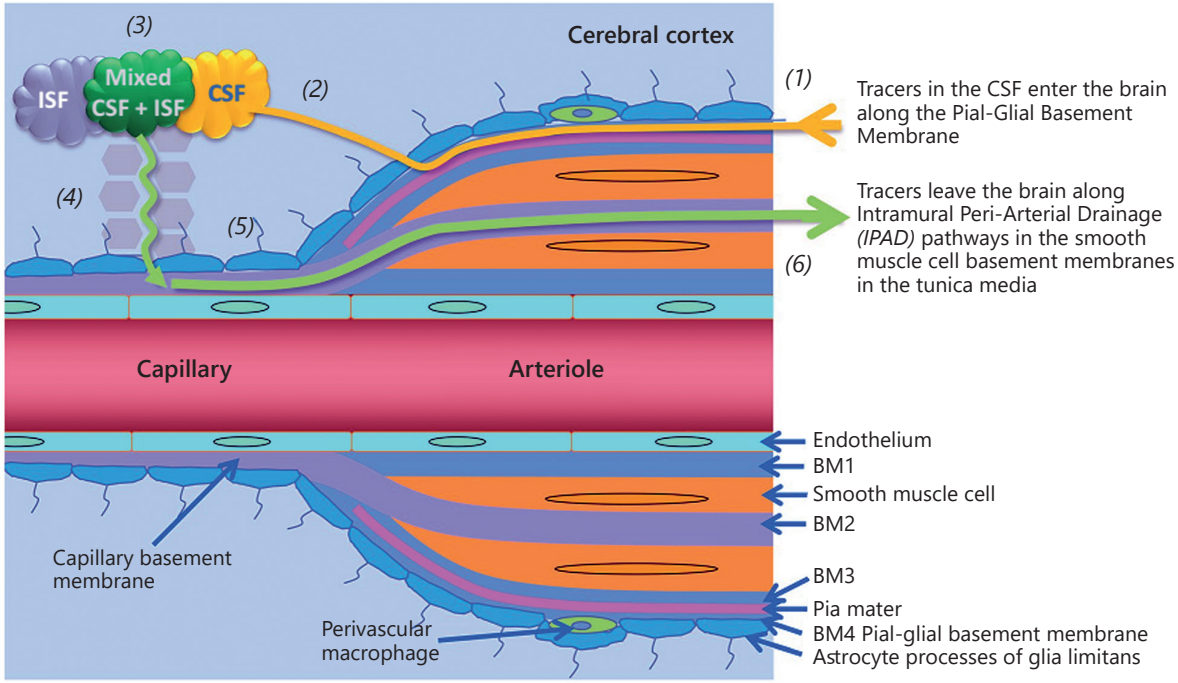


Рис. 62. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну миші, згідно з працею N. J. Albargothy та співавторів *(2018)*. Схематична інтерпретація отриманих отриманих імуногістохімічних даних. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BM — basement membrane[1], ISF — interstitial fluid, CSF — cerebrospinal fluid.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1862-7)*.

[1] Витримки з підрисункового підпису з нашими синтаксичними змінами: BM1 — endothelial basement membrane; BM2 — smooth muscle cell basement membrane identifed in this study by the presence of collagen IV; BM3 — basement membrane between pia mater *(pink)* and smooth muscle cell; BM4 — pia-glial basement membrane between the pia mater and the astrocytes of the glia limitans.

про збільшення[4030] просторів навколо мозкових судин суттєвого калібру на тлі черепно-мозкової травми[4031], ішемічного інсульту[4032] чи мукополісахаридозів[4033] *(Ibid.)*.

Насправді, ситуація з *«дренажною»* концепцією патогенезу хронічної мозкової патології складніша. Відомо, що вікові зміни, як і патологічні процеси на тлі хвороби Альцгеймера, торкаються геометрії міжклітинного простору[4034] мозку, і цим самим, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, можуть сприяти зменшенню дифузії й накопиченню патологічних решток[4035]. Зміни гемоперфузії і параметрів судинної пульсації у мозковій речовині, котрі у рамках *«глімфатичної»* гіпотези розглядають під кутом зору *«дренажного»* механізму патогенезу хронічної мозкової патології[4036], мають також ряд інших, не менш цікавих патофізіологічних інтерпретацій, детально розглянутих нами в одній із наступних глав. Нарешті, зазначимо, що, користуючись доволі ретельною імуногістохімічною методологією[4037], у межах парадигми суттєвої ролі лімфеми ТМО у кліренсі β-амілоїду[4038] J. R. Goodman та співавтори *(2018)* отримали несподіваний результат: попри наявність у ТМО пацієнтів із хворобою Альцгеймера лімфатичних судин, накопичення β-амілоїду навколо них не спостерігається[4039]...

імунодогматизм

Незважаючи на радикальні твердження деяких авторів[4040] *(суттєво пом'якшені, щоправда, у деяких інших публікаціях[4041])*, стосовно нівелювання *«догми»* про імунологічну привілейованість ЦНС у зв'язку з існуванням дренажної лімфеми ТМО[4042], на даний час можна стверджувати лише про існування певного виняткового

режиму взаємодії між імунною системою та речовиною мозку[4043], тим більше у випадку людини[4044]. У цьому контексті B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017)* відзначають протиріччя між концепцією імунологічної привілейованості мозку й *«ґлімфатичною»* гіпотезою, оскільки її функція, як вважають, реалізується шляхом каналізування решток у підпавутинний простір та у лімфатичні вузли шиї[4045]. B. Engelhardt та співавтори *(2017)* вважають, що режим взаємодії імунної системи з ~LCS~ не тотожний співвідношенням з речовиною мозку[4046]. За словами авторів, мозок оточений істотними гістогематичними бар'єрами. Так, ТМО людини доволі товста[4047], містить щільну фіброзну тканину, артерії, вени і лімфатичні судини ТМО добре сепаровані від ЦНС, капіляри ТМО фенестровані й не містять гематоенцефалічного бар'єра. Павутинна оболона[4048] є основним елементом гематоліквoрного бар'єра, непроникна для рідин, містить одношаровий епітелій, клітини якого з'єднані щільними контактами і експресують молекулярні переносники[4049]. Одношаровий епітелій м'якої мозкової оболони проникний для розчинів та імуноцитів, але не для еритроцитів, вкриває не лише поверхню мозку, а й судини підпавутинного простору, відокремлюючи його від навколосудинних компартментів мозку. Границя речовини мозку сформована межовою глією — *glia limitans*, яка являє собою сукупність астроцитарних ніжок, адгезованих до базальної мембрани, розташованої зовнішніше; між цією базальною мембраною і шаром ендотеліоцитів м'якої оболони вирізняють *«субпіальний»* простір непостійної товщини, заповнений у тому числі волокнистими елементами міжклітинного матриксу. Загалом, за такої структури бар'єр між речовиною мозку і підпавутинним простором проникний в основному для низькомолекулярних речовин. Потрапляння Т-лімфоцитів у паренхіму мозку через гематоенцефалічний бар'єр суттєво обмежене[4050]; проникність гематоліквoрного бар'єра судинних сплетень для лімфоцитів, ймовірно, суттєвіша[4051], однак повинна істотно нівелюватися наявністю ліквороенцефалічного бар'єра. Саме періваскулярний, а не *«ґлімфатичний»*/паравaскулярний, простір розглядається авторами як місце імуногенного контакту між проникливими тим чи іншим шляхом лімфоцитами і резидентними антигенпрезентуючими клітинами[4052] *(B. Engelhardt та співавт., 2016)*.

На думку B. Engelhardt та співавторів *(2016)*, концепція імунологічної привілейованості мозку ссавців актуальна через наступні обставини: суттєве обмеження складу рідини, котра дренується з порожнини черепа лімфатичними шляхами, неможливість або казуїстичність потрапляння у лімфатичні вузли резидентних антигенпрезентуючих клітин мозку[4053], низьку проникність гематоенцефалічного і гематоліквoрного бар'єра, зокрема щодо Т-лімфоцитів, відсутність резидентних Т-лімфоцитів у паренхімі мозку[4054], відсутність за нормальних умов достатньої конститyційної експресії функціональних[4055] MHC-I та MHC-II комплексів клітинами мозку, нарешті, через ранню онтогенетичну сепарацію мікрогліальної фракції від інших мієлоїдних клітин, що забезпечує їх функціональну і комунікативну окремішність як антигенпрезентуючих клітин періваскулярного простору мозку й ~LCS~. Додамо тут ще один фактор: презентація у MHC-II комплексах мозку певних регуляторних пептидів аутогенного, мозкового походження *(M. W. Kim та співавт., 2025)*, що може нез'ясованим на цей час механізмом обмежувати MHC-II-опосередковувану імунну активність.

~LCS~ і наявні у ній імуноцити[4056] щонайменше у гризунів дренуються у лімфатичні вузли лімфемою ТМО[4057] *(див. вище)*, інтерстиційна рідина і певні розчинені у ній речовини[4058] — у товщі інтрамурального, періваскулярного шляху[4059] *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017)*. Теоретично, антигени по ходу періваскулярного шляху можуть захоплюватися резидентними макрофагами, виноситися ними у підпавутинний простір чи у тканину м'якої оболони й презентуватися *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017)*. І все ж автори вважають, що, попри можливість прямого потрапляння суміжартеріальними[4060] шляхами мозкових антигенів у лімфатичні вузли, фактична непроникність цього шляху для клітин, передусім, резидентних антигенпрезентуючих мікрогліоцитів і макрофагів[4061], є одним із підмурків імунологічної ізоляції мозку *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*[4062]. У той же час середовище ~LCS~ вони відносять до юрисдикції звичайної системи імунологічного нагляду й швидкого реагування[4063] *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*; ряд авторів[4064] ґрунтують існування лімфеми ТМО у контексті захисної функції: захист неможливий без імунного компонента, який, у свою чергу, тісно пов'язаний з лімфатичною системою[4065]. І при цьому імуноглобуліни типу G, будучи другою після альбумінів за чисельністю білковою фракцією ~LCS~[4066], можуть потрапляти через отвори вистилки підпавутинного простору *(стомати)* у суміжсудинні простори аж до рівня мозкових артеріол, капілярів і венул[4067].

У межах *«ґлімфатичної»* гіпотези дренування мозкових антигенів у лімфатичну систему — одне з ключових положень[4068], котре прогнозовано викликає критику[4069]. Напевне, під впливом аргументації опонентів, A. Louveau та співавтори *(2017)* констатують, що можливість потрапляння мозкових антигенів у лімфатичні вузли актуалізує питання про механізми специфічного режиму взаємодії ефекторної ланки імунної системи й мозку, тобто перегляду традиційного уявлення про імунологічну привілейованість мозку[4070].

І от іще що. F. Herisson та співавтори *(2019)* на моделях ішемічного інсульту й антигенпровокованого менінгоенцефаліту у дорослої миші виявили преферентну міграцію в інтракраніальні зони запалення мієлоїдних клітин[4071] саме з кісткового мозку склепіння черепа, причому міграція відбувалася прямими у геометричному сенсі мікроскопічними каналами між губчаткою і зовнішньою поверхнею ТМО. Такі кісткові канали виявились

вкритими сполучнотканинним і ендотеліальним шарами, однак тип вистилки — лімфатичний чи кровоносний — залишився незрозумілим. Його лімфатична природа, схоже, сумнівна; на даний час посеред органічної маси каналів виявлено експресію панендотеліального маркера CD31[4072]. Оскільки стан, на тлі якого виявлено цей шлях міграції — локальне запалення; не дивно, що ТМО, адгезуючись до м'якої мозкової оболони, створює можливість відкриття каналів прямо на поверхню мозку. Думаємо, розумно припускати, що швидке формування каналів у кістковій тканині *de novo* навіть на тлі запального процесу — малоймовірне. Автори знаходять схожі структури у людини[4073], щоправда, з невідомою функцією[4074], їх існування ставить питання про двобічні імуногенні зв'язки між кістковим мозком склепіння черепа й епідуральною клітковиною[4075].

Із останнього: Z. Fitzpatrick та співавтори *(2024)* повідомляють про існування у миші навколо судин ТМО лімфоїдних структур *(включаючи лімфатичні судини і B-лімфоцити)*, які взаємодіють з кістковим мозком черепа й імунологічно типово реагують на контамінацію слизової носа патогенним вірусом. Раніше, X. Li та співавтори *(2022)* продемонстрували у миші можливість розповсюдження лімфатичними судинами ТМО нейротропних вірусів з порожнини черепа у шийні лімфатичні вузли.

ще трохи *«альтернативної історії»*

Якщо шановане товариство думає, що у питанні історичного пріоритету формулювання *«ґлімфатичної»* гіпотези усе ясно, мовляв, її запропонувала дослідницька група під керівництвом M. Nedergaard — вимушені вас вкотре здивувати: *«не все так очевидно»*.

Ось, наприклад, відкриймо працю Q. Ma та співавторів *(2019)*. У ній знаходимо вказівку на пріоритет M. L. Rennels та співавторів *(1985, 1990)* у створенні концепції параваскулярного переміщення рідни[4076], однак без озвученої у рамках *«ґлімфатичної»* гіпотези її транспаренхіматозної течії[4077]. Із наведеного *Q. Ma* та співавторами *(2019)* переліку праць, присвячених дослідженню шляхів поширення відстежувачів з ~LCS~ у паренхіму мозку, є достатня кількість раніших робіт.

J. W. Prineas *(1979)* виникнення ідеї про *«лімфоподібну»* функцію періваскулярних просторів судин головного мозку пов'язує з іменем J. M. Charcot[4078], а також своїх сучасників D. G. F. Harriman і J. G. Greenfield[4079]. M. Földi та співавтори *(1968)*, попри цікаві результати власних досліджень суміжсудинних просторів мозку[4080], уточнюють історичний вимір проблематики. Автори розглядають суміжсудинні простори мозку з позиції популярної у той час концепції *«прелімфатики»*, ретельно аналізують відомі їм визначення суміжсудинних компартментів. З роботи важко зрозуміти, чи бачать вони різницю між термінами *«періваскулярний простір»* та *«інтраадвентиційний простір»* — за однією з версій, еквівалент раннього розуміння терміна *«простір Вірхова – Робіна»*, котрий, однак, на даний час скоріш за все слід асоціювати з параваскулярним. У переказі авторів, цей *«простір»* Р. Вірхов[4081] розумів як субадвентиційний і сполучений з підпавутинним, Ч. Ф. Робін[4082] — як інтраадвентиційний і герметичний. За словами M. Földi та співавторів *(1968),* A. Key і G. Retzius *(1876)*[4083] описали подібне утворення як сукупність інтраадвентиційних муфт судини, котрі мають піальне походження й сполучені з підпавутинним простором. G. Schaltenbrand і P. Bailey *(1928)*[4084], ймовірно чи не вперше, озвучили тезу про те, що такого роду муфти мають зовнішній шар, сформований елементами м'якої оболони і глії[4085]. J. W. Millen і H. M. Wollam *(1954),* продовжують автори, розрізняли *«артефактний періваскулярний простір»*, описаний W. His *(1865)*[4086], і *«справжній періваскулярний простір Вірхова – Робіна»*, однак подавали двозначне трактування їхньої локалізації; вони вважали, що зовнішньою межею такого простору є піальна тканина, котра муфтоподібно огортає судину, що пенетрує мозок, а внутрішньою — аналогічна похідна павутинної оболони. M. Földi та співавтори *(1968)* зупиняються на терміні *«інтраадвентиційні простори»* у розумінні A. Key і G. Retzius *(1876)* та W. Boyd *(1950)*[4087], тобто розглядають під цим терміном простори, ідентичні *«простору Вірхова – Робіна»* найзовнішнішої частини судинної стінки. Автори, ймовірно, вважають терміни *«періваскулярні рідинні компартменти»*[4088] й *«інтраадвентиційні простори»* з просторової точки зору рівнозначними. Услід за E. Csanda *(1952)*[4089], вони розглядають виявлені на тлі лімфогенного набряку мозку періваскулярні простори неартефактними[4090], ймовірно, не пов'язаними з підпавутинним простором і, як і ряд інших авторів[4091], еквівалентними лімфодренажним системам інших органів, називаючи їх *«прелімфатичними»*[4092]. Зазначимо, що двозначність і заплутаність визначень є, за словами *H. Davson (1956)*, ключовою проблемою робіт, присвячених адвентиційним чи навколоадвентиційним просторам судин головного мозку; сам автор розглядає *«простір Вірхова – Робіна»* як проміжок між піальною й арахноїдальною муфтами судин, що пенетрують речовину мозку, вважає зв'язок цього *«простору»* навколо великих мозкових артерій і вен з ~LCS~ — безсумнівним і бачить його аналогом лімфодренажної системи у мозку.

Стосовно історії вивчення дренажної функції суміжсудинної системи варто також пригадати важливе піонерське дослідження J. B. Brierley *(1950)*. Примітно, що у питанні лімфатичного повернення у кров біл-

кових молекул, котрі потрапляють за межі ендотелію у стінку мозкової судини, M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю G. Iwanow *(1933)*[4093], тобто, найімовірніше, відомого нам завдяки лімфографічним розвідкам М. С. Спірова[4094] радянського анатома Г. Ф. Іванова[4095] *(див. вище)*.

Узагалі, при ознайомленні зі свідченнями столітньої давнини стосовно суміжсудинного дренування речовини мозку виникає відчуття *déjà vu*. Наприклад, дякуючи вказівці M. Földi та співавторів *(1968)*, будь-хто може звернутися до лекції J. B. Tuke *(1894)*, котра відкриває на диво знайому картину улаштування суміжсудинних просторів у їх зв'язку з лімфатичною системою. Ось що він пише *(враховуючи важливість цитати, подаємо її мовою оригіналу)*: «*The body of the cell is encapsulated by a projection of the hyaline sheath of its nutrient capillary (p. v. s.), the perivascular space so formed being the commencement of the lymph-path which leads from the cell to the main lymphatics of the head and neck. The brain has no true lymphatics, and is dependent on the perivascular system for the removal of effete and super-fluous material. ... Returning to the surface of the convolutions, all its blood-supply is derived from the pial arteries, which on the summits are given off directly, and in the sulci form large descending branches. Each vessel carries with it a prolongation of the pia, which surrounds the vessel to its ultimate branches. This is often spoken of as the adventitia of the vessel. From this pial or hyaline sheath (h. s.) processes are given off which encapsulate the cells, each of which is thus surrounded by a perivascular capsule (p. v. c.)*». Однак, напевне, найцікавішою є розкішна схема, додана автором до тексту лекції, котру ми із задоволенням передруковуємо (***рис. 63***). З неї стає очевидно, що поняття *«паравaскулярного простору»*, як

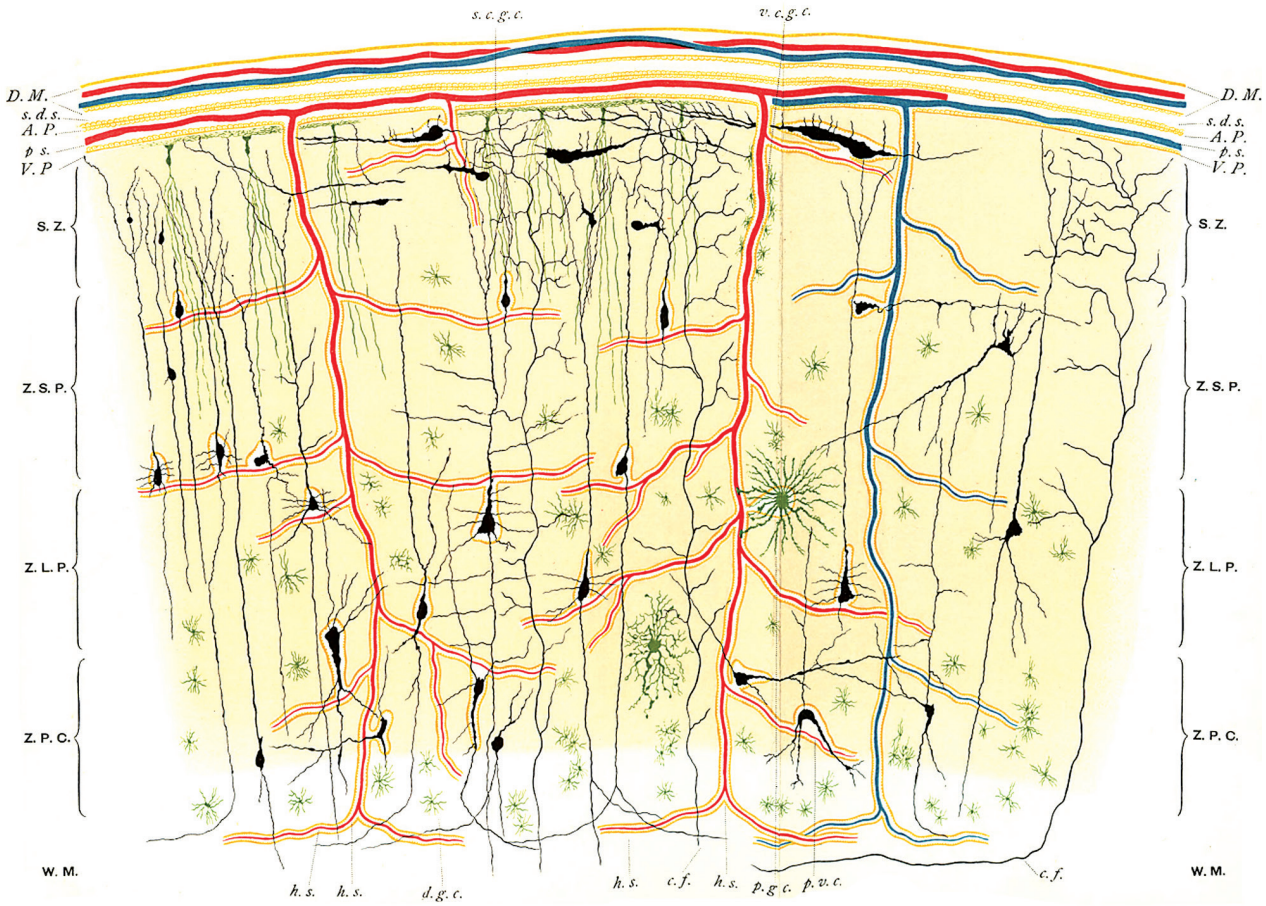


Рис. 63. Схема J. B. Tuke *(1894)*. Умовні позначення можна знайти у першоджерелі, котре, на щастя, існує у вільному доступі. Наведемо лише дві абревіатури: наскільки нам зрозуміло з наведеної вище текстової цитати, p. v. c. — *«perivascular capsule»*; h. s. — *«pial or hyaline sheath»*. Цікаво, що на той час припускалось поширення періваскулярних просторів у *«навколоклітинні»* — напевне, тогочасний відповідник міжклітинного простору.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC 4.0; https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5286133/figure/f1/)*.

суміжсудинного компартменту, сформованого за участю елементів м'якої мозкової оболони, понад сто років тому переповідалось у лекціях...

І це, вочевидь, дійсно так, оскільки схожі погляди відображено й у інших тогочасних авторів. Приміром, за словами G. Dupont та співавторів *(2018),* H. Obersteiner *(1900)*[4096], а також A. Bruce та J. W. Dawson *(1911)*[4097] вважали аналогами лімфатичних структур у головному мозку мантієподібні, або муфтоподібні охоплення судин мозкової паренхіми — періваскулярні[4098] простори, котрі, згідно з уявленнями G. Dupont та співавторів *(2018)*, відповідають *«просторам Вірхова – Робіна»* і пов'язані з ~LCS~[4099]. До речі, M. Földi та співавтори *(1968)* ще півстоліття тому, напевне, уже традиційно ставили питання про походження зовнішнього шару судин головного мозку — чи не є він дериватом м'якої мозкової оболони[4100].

Наведені свідчення демонструють значну історичну тяглість ідей, актуалізованих у межах *«ґлімфатичної»* гіпотези. Підозрюємо, що при пильнішому розгляді розкриється картина, не менш барвиста, аніж описана нами стосовно історії вивчення лімфеми ТМО. Але навіть побіжного огляду достатньо для того, щоб запитати: яка ж тоді *«догма»* була повалена *«ґлімфатичною»* гіпотезою? Тобто — а чи існувала ця *«догма»* взагалі і в чому неперечність доробку останнього десятиліття у питаннях рідинної біології мозку?

Ось чому, як і у випадку з лімфемою ТМО, пригадуються нам слова Екклезіаста *(1: 2, 9, 10)*[4101]; ними, зітхнувши, й закінчимо цю частину:

«Суєта суєт, сказав Екклезіаст, суєта суєт, — усе суєта!

Що було, те і буде; і що робилося, те і буде робитися, і немає нічого нового під сонцем. Буває щось, про що говорять: "дивись, ось це нове"; але це було вже у віках, які були раніше за нас».

Отаке.

можливо, суміжсудинні простори — прелімфатичні?

Випадково, під час написання попередньої глави, у праці O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавторів *(2018)* ми виявили посилання на дві праці цікавого змісту, котрі, щоправда, практично невідомі науковому загалу й не цитуються жодним впливовим коментатором проблематики рідинної біології мозку. У чому неперечність цих праць, ви, сподіваємось, здогадаєтесь самі.

Перша — J. W. Prineas *(1979)*, опублікована у впливовому тижневику *Science* ось уже більше сорока років тому. У ній автор описав[4102] виявлені у морфологічно спокійних[4103] ділянках головного мозку кількох пацієнтів з неврологічною патологією[4104] суміжсудинні[4105] каналоподібні утворення, що містили лімфоцити й макрофаги. Схожі періваскулярні структури, однак морфологічно ближчі до лімфопродукуючих, знаходили у вогнищах розсіяного склерозу — так званих бляшках. Поблизу періваскулярних каналів автор знаходив типові антигенпродукуючі плазматичні клітини навіть за межами бляшок[4106]. Стінки виявлених періваскулярних каналів сформовані одним шаром пласких клітин, з'єднаних між собою десмосомами; у деяких місцях шар несуцільний, містить різної величини щілини між краями вистилаючих клітин. Товщина вистилки у деяких ділянках менша 0.1 мкм; клітини містять овальне ядро, мізерну за об'ємом цитоплазму, заповнену кількома шарами зернистого ендоплазматичного ретикулуму, певну кількість щільних тілець, мікротрубочок і мікрофіламентів; периферична частина клітини — тонка, містить піноцитозні везикули, напівдесмосоми, котрими зв'язана з матриксом. Цікаво, що морфологічно схожі клітини автор знаходив між *glia limitans* і зовнішньою поверхнею судинної стінки, причому як у складі багатоклітинної одношарової вистилки, так і в ізольованому стані. Ідентичність описаних автором структур і лімфатичних капілярів очевидна; автор, повертаючись до ранніх концепцій, зазначає, що періваскулярні простори завдяки наявності у них таких лімфатичноподібних каналів можуть відігравати не лише дренажну, а й комунікативну функцію у контексті імунного нагляду за паренхімою інтактного мозку[4107]. Цікаво, що, зі слів J. W. Prineas *(1979)*, сплощені мезенхімальні чи ретикулоендотеліальні клітини у періваскулярному просторі, котрі можуть виявитися лімфатичними ендотеліоцитами, спостерігали й раніше[4108].

Друга праця опублікована нещодавно. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016; **рис. 64**)*, серед $CD31^+$-ендотеліоцитів ТМО і глибоких кіркових відділів мозку 14-денної миші виявляли такі, що коекспресують PROX-1, а у стінці судин[4109], котрі входять з піальної поверхні у товщу кори головного мозку — LYVE-позитивні структури[4110]. Дискретна присутність серед ендотеліоцитів мозку таких, що коекспресують CD31 і PROX-1, додає аргументації гіпотезі щодо пристосувальної їх появи[4111]. Наскільки ймовірна реалізація такого сценарію за квазіпатологічних станів[4112] або, приміром, в умовах вагітності чи за інших тривалих пристосувальних реакцій[4113] — невідомо. Зверніть увагу також на вік тварин: їх важко віднести до категорії дорослих.

Цікаво, що у цій роботі продемонстровано відсутність лімфатичних судин у слизовій носа, за винятком найбазальніших її ділянок, нижче вомероназального органа; нижня носова раковина містить численні лімфатичні судини, а носо-сльозовий канал[4114], котрий неподалік відкривається у нижній носовий хід, оточений густою мережею лімфатичних судин[4115]. Автори вважають, що основний об'єм рострального дренування

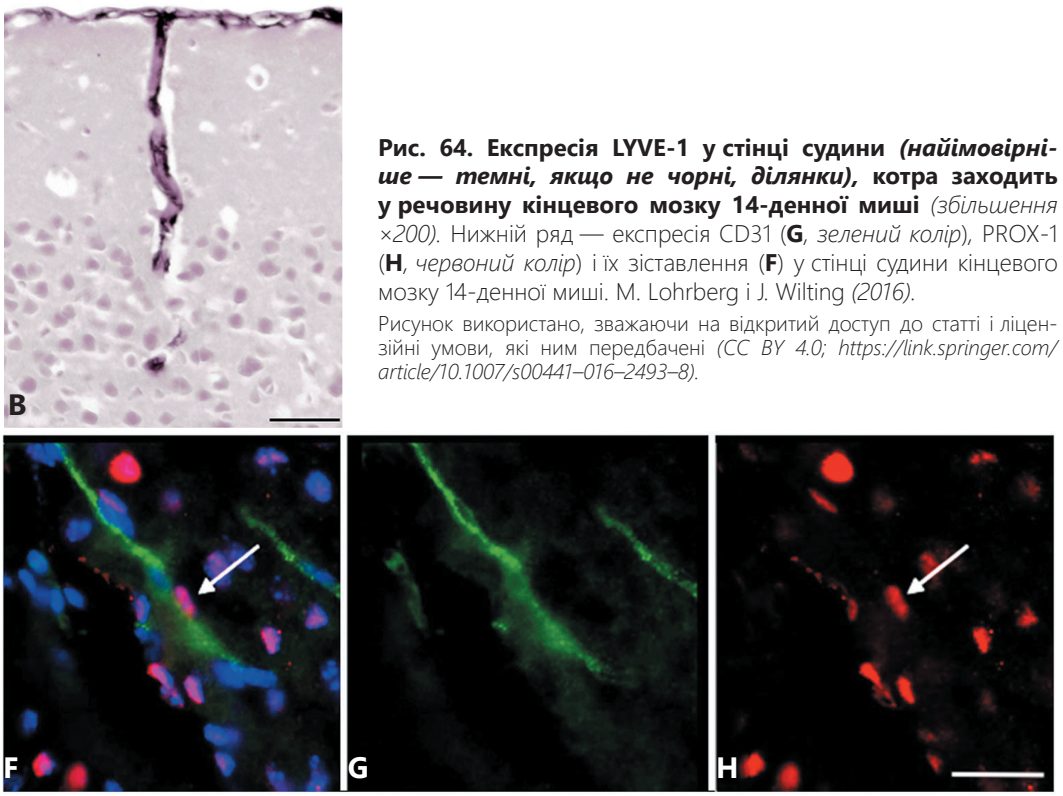


Рис. 64. Експресія LYVE-1 у стінці судини *(найімовірніше — темні, якщо не чорні, ділянки),* котра заходить у речовину кінцевого мозку 14-денної миші *(збільшення ×200)*. Нижній ряд — експресія CD31 (**G**, *зелений колір*), PROX-1 (**H**, *червоний колір*) і їх зіставлення (**F**) у стінці судини кінцевого мозку 14-денної миші. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00441–016–2493–8)*.

~LCS~ здійснюється через систему зорового нерва[4116] і лімфатичні судини носо-сльозового каналу. На думку O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавторів *(2018)*, враховуючи, що носо-сльозовий канал формується раніше, ніж система всмоктування ~LCS~ через павутинні зернистості[4117], цей лімфатичний дренажний шлях може виявитись тимчасово преферентним. Але найцікавішим є припущення M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)* стосовно ролі іншого, більш відомого лімфатичного шляху відтоку ~LCS~ — через *lamina cribrosa*: вони вважають, що його функція — не стільки дренування ~LCS~, скільки... зволоження повітря, що вдихається[4118].

Далі наведемо ще кілька цікавих праць, дотичних до щойно цитованих. G. V. Chaitanya та співавтори *(2013; **рис. 65**)* у пацієнтів з розсіяним склерозом *post mortem* реєстрували експресію LYVE-1 нейронами головного мозку *(саме так)*, а у церебральних ділянках запалення періваскулярно виявляли інтенсивну експресію *podoplanin*. Прижиттєва сироваткова концентрація LYVE-1 і PROX-1 у пацієнтів з розсіяним склерозом виявилася істотно збільшеною. Незважаючи на те, що в обговоренні LYVE-1 і *podoplanin* автори згадують як протеїни, характерні для лімфатичних ендотеліоцитів, а PROX-1, angiopoietin-2, VEGF-D і VEGFR-3 — для нейронів і лімфатичних ендотеліоцитів, під час викладення результатів власного дослідження усі перелічені протеїни віднесено до *«нейролімфатичних»*[4119]. На тлі експериментального аутоімунного енцефаломієліту, викликаного введенням саме повного ад'юванту Фрейнда, у речовині мозку мишей спостерігали істотне збільшення експресії LYVE-1, PROX-1, VEGF-D і VEGFR-3[4120].

У той же час M. Hsu та співавтори *(2019)* на моделі розсіяного склерозу[4121] у миші виявили VEGF-C/VEGFR3-залежне вростання у порожнину черепа лімфатичних судин стінки носа через *lamina cribrosa*[4122] на тлі відсутності змін лімфатичного апарату ТМО у ділянках верхньої сагітальної та поперечної пазух; новоутворені судини можуть дренувати клітини з паренхіми мозку і відстежувачі із ~LCS~, точний шлях дренажу — невідомий, дреновані таким чином антигени зумовлюють проліферативну відповідь у регіонарних лімфатичних вузлах шиї. Цікаво, що у розташованій поряд речовині нюхових цибулин лімфатичні ендотеліоцити за відтворених експериментальних умов не виявляли.

M. Földi та співавтори *(1968)* відтворювали лімфогенну енцефалопатію шляхом лігування усіх[4123] шийних магістральних лімфатичних судин собаки; на тлі цього стану[4124] виявляли набряк мозку, розширення й розшарування періваскулярних, зокрема, інтраадвентиційних[4125] просторів, котрі на поперечних зрізах охоплювали не більше третини околу судини й у деяких випадках містили елементи сполучної тканини або гомогенну речовину. Услід за E. Csanda *(1952)*[4126] автори розглядають такі утвори неартефактними; з'ясувати

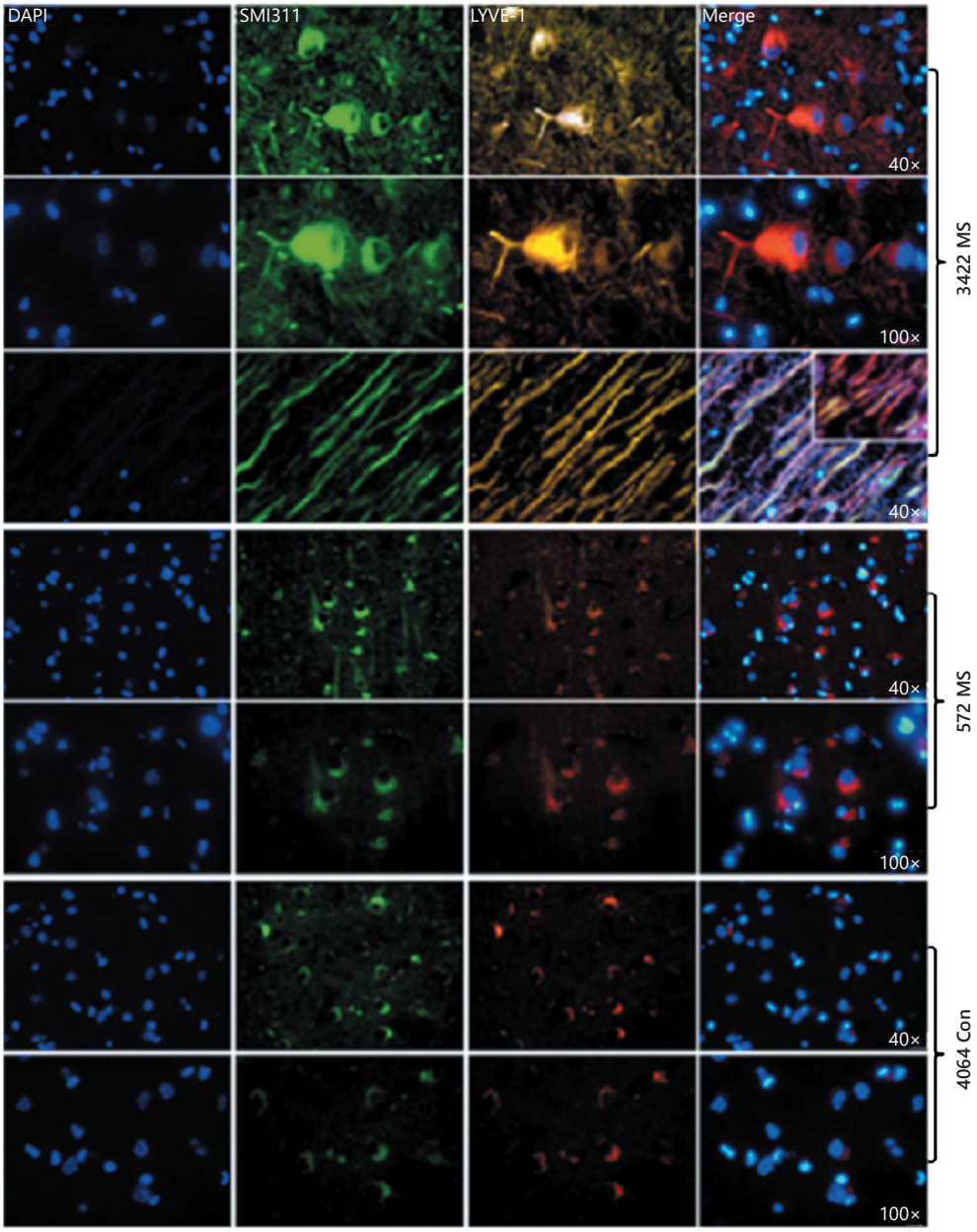


Рис. 65. *«Нейролімфатичні»* протеїни. G. V. Chaitanya та співавтори *(2013).* Деталі наведеної імуногістохімічної панелі можна знайти у першоджерелі.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 2.0; https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-10-125).*

їх зв'язок з підпавутинним простором не вдалося. Найцікавіше, що, за словами M. Földi та співавторів *(1968)*, у таких інтраадвентиційних розширеннях наявні ендотеліоцитоподібні клітини, однак суцільність вистилки за їхньою участю залишилася невідомою[4127]. M. Földi й співавтори *(1968)*, беручи до уваги працю F. W. Mott *(1910)*[4128], вважають виявлені ними простори еквівалентами лімфодренажних, причому означують їх, у контексті популярних на той час ідей, як прелімфатичні[4129]. До речі, на їхню думку, через більший тиск крові в артеріях, вони, на відміну від вен, потребують інтенсивнішого періваскулярного дренування рідини, що просочується за межі ендотелію.

У зв'язку з цим усім, читачу буде цікаво дізнатися, що у серії недавніх публікацій описано новий вид клітин судинної стінки мозкової оболони у риб[4130] — так звані муральні[4131] лімфатичні ендотеліоцити[4132]. Їхня

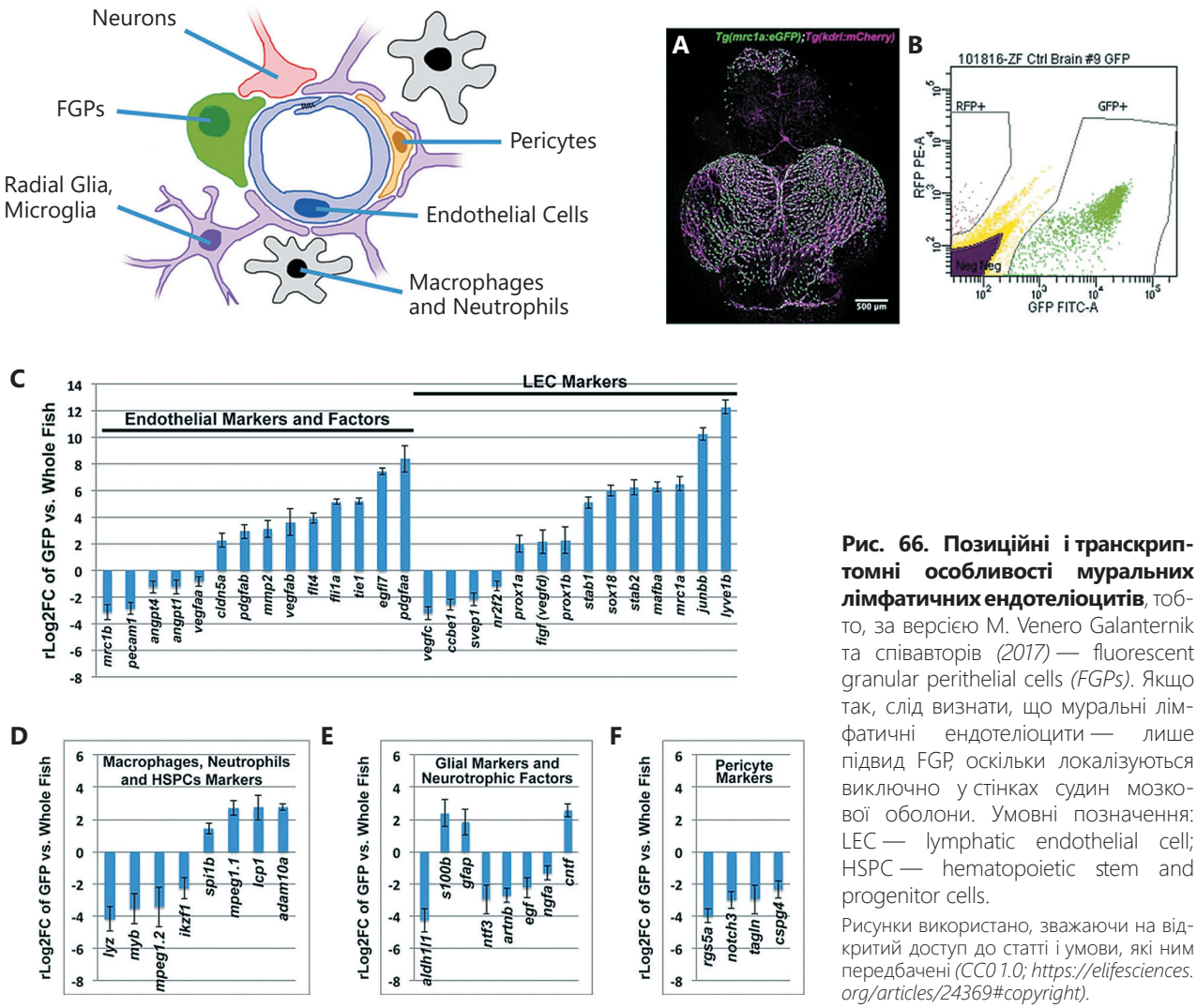


Рис. 66. Позиційні і транскриптомні особливості муральних лімфатичних ендотеліоцитів, тобто, за версією M. Venero Galanternik та співавторів *(2017)* — fluorescent granular perithelial cells *(FGPs)*. Якщо так, слід визнати, що мурални лімфатичні ендотеліоцити — лише підвид FGP, оскільки локалізуються виключно у стінках судин мозкової оболони. Умовні позначення: LEC — lymphatic endothelial cell; HSPC — hematopoietic stem and progenitor cells.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(CC0 1.0; https://elifesciences.org/articles/24369#copyright)*.

локалізація — суміжсудинно, виключно у мозковій оболоні[4133], вони експресують частину маркерів лімфатичних ендотеліоцитів[4134] і ендотеліоцитів кровоносних судин[4135] *(M. Venero Galanternik та співавт., 2017; **рис. 66**)*, найімовірніше, формуються з популяції венозних ендотеліоцитів під дією лімфангіогенного CCBE1/VEGF-C/VEGF-D/VEGFR3-сигнального шляху, відрізняються від лімфатичних ендотеліоцитів оболони головного мозку і самостійно не формують судин. Можливі функції — участь у видаленні решток[4136] з міжклітинного простору, а також[4137] з паренхіми мозку, ліквору і крові[4138]; кліренс відбувається MRC1a-залежним ендоцитозом[4139]. Співвідношення між цими клітинами й іншими перівaскулярними фракціями майже не досліджені. Найцікавіше, що у ссавців серед перівaскулярних клітин мозкових оболон[4140] чи навіть кори головного мозку[4141] наявні клітини схожого гатунку *(M. Venero Galanternik та співавт., 2017; T. V. Petrova, G. Y. Koh, 2018)*, отже історія з мозковим квазілімфатичним апаратом лише розпочинається. Будьмо певні, вона ще не раз здивує цікавими поворотами.

дірява *dura mater* і венозний ліквородренаж[4142]

венозний дренаж тверді

Проведене нами детальне дослідження сучасної літератури з питань ліквородинаміки свідчить, що серед панівних на даний час уявлень практично не згадується роль венозних елементів ТМО у резорбції ~LCS~. Фокус уваги останнього десятиліття змістився на лімфему ТМО. А дарма. Виявляється, венозний апарат ТМО

складний, загальна площа лікворозбору за його участю напевне набагато більша, аніж та, яку традиційно уявляють у зв'язку з пахіоновими грануляціями сагітального синуса. І, що найголовніше, ідентичність деяких венозних структур у контексті останніх досліджень лімфеми ТМО знову повисає у повітрі.

Ось, наприклад, R. J. Fox та співавтори *(1996)* описали мережу парасагітальних каналів ТМО людини, діаметром 0,2–2 мм, котрі пов'язані із сагітальною пазухою, її бічними лакунами[4143] і сегреговані від кіркових вен. Автори згадують ряд попередніх комплементарних спостережень[4144], зокрема, повідомляють, що D. G. Gomez та співавтори *(1981)* описали латеральні лакуни верхньої сагітальної пазухи як місця впадіння розташованих паралельно до неї вен, а J. D. Picard та співавтори *(1990)*[4145] актуалізували проблему існування особливих приток пазухи — лімфатичних судин ТМО. Найбільшу кількість парасагітальних каналів[4146] R. J. Fox та співавтори *(1996)* знаходили на рівні передніх двох третин пазухи; вони відрізняють їх від лакун, незважаючи на те, що обидві структури вислані аналогічним ендотелієм[4147], а також на те, що деякі лакуни формуються шляхом злиття багатьох парасагітальних каналів. Роль описаних каналів — збільшення дренажного потенціалу ~LCS~[4148].

Про існування специфічних парасагітальних рідинних каналів ТМО людини повідомляють також W. Squier та співавтори *(2009);* K. D. Johnston та співавтори *(2007)*, фактично, доводять описаний феноменологічно М. С. Спіровим[4149] зв'язок між системою вен губчатки, верхньої сагітальної пазухи та поєднаними прилеглими парасагітальними структурами. На даний час багатьма працями з'ясовано, що поверхневі мозкові вени впадають у верхню сагітальну пазуху прямо, не через лакуни й парасагітальні канали ТМО[4150]. Венозні сплетення ТМО, котрі беруть участь у дренуванні ~LCS~, більше виражені у дітей, ніж у дорослих, і можуть бути підґрунтям *«інтрадуральних»* крововиливів *(J. Mack та співавт., 2009)*. За словами J. Mack та співавторів *(2009),* комплексний характер структури латеральних лакун був відомий ще W. E. Le Gros Clark *(1920)*[4151]; самі ж вони констатують венозну природу парасагітального судинного апарату ТМО людини[4152] і, посилаючись на ряд інших праць[4153], висловлюють припущення стосовно його участі у дренуванні ~LCS~ у венозне й лімфатичне русло[4154].

І що тут вдієш: ми знову несподівано стикаємось із питанням пріоритету наукових розвідок. Виявляється, описані R. J. Fox та співавторами *(1996)* структури ТМО, гранично близькі до об'єктів, раніше досліджених вітчизняним анатомом А. А. Архиповичем[4155] *(1973)*. Як з'ясувалося після ознайомлення з першоджерелами[4156], усі ми вкотре маємо честь трафаретною фразою проголосити: у розвиток уявлень про систему ліквородинаміки внесли значний, належним чином не оцінений вклад київські професори-анатоми М. С. Спіров та його учень — А. А. Архипович.

Почнемо з М. С. Спірова. У двох роботах, опублікованих у 1927 році[4157], а також у роботі 1930 року[4158] він повідомляє, що на тлі фарбування підпавутинного простору у трупів дітей тушшю барвник розповсюджується через вени ТМО у вени губчатки *(диплоє)*. Майже через півстоліття ця тема виринає і набуває іншого наповнення у А. А. Архиповича. Оглядаючи існуючі на той час літературні дані, він підкреслює, що «[т]*верда оболона головного мозку людини містить парадоксально величезну кількість екстра- й інтраорганних кровоносних судин, що відрізняє її від інших схожих сполучнотканинних волокнистих структур нашого організму» (с. 277);* при цьому венозна частина у кількісному й об'ємному відношенні домінує серед секторів судинного русла ТМО *(с. 26)*. Автор, у контексті уявлень інших дослідників, розглядає ТМО як цілісний орган, який *«входить до складу гематоліквoрного і гематоцеребрального бар'єра (Л. С. Штерн, 1931; М. А. Барон, 1949; К. Н. Кассиль, 1963, та ін.) і судинна система котрого забезпечує резорбцію і дренування цереброспінальної рідини» (с. 3)*. В іншому місці *(с. 199)* автор зазначає: *«Згідно з сучасними даними, резорбція цереброспінальної рідини відбувається за безпосередньої участі судинної системи твердої мозкової оболони, хоча питання щодо її (цереброспінальної рідини) подальшого виведення за межі центральної нервової системи залишається дискусійним. Стосовно цього існує три точки зору. Згідно з першою з них, із субдурального простору цереброспінальна рідина відтікає лімфатичними судинами твердої мозкової оболони. Прихильники другої точки зору кажуть про існування особливої системи ліквороносних каналів і лакун, які виконують функцію дренування субдурального простору. Нарешті, третя точка зору передбачає дренування цереброспінальної рідини із субдурального простору венозними судинами твердої мозкової оболони»*. Автор детально аналізує наявну на той час фрагментарну інформацію стосовно можливого існування лімфатичних судин ТМО, а також ідею існування так званих лікворних щілин і лакун у структурі ТМО, які *«концентруються переважно біля венозних пазух оболонки (A. Key і G. Retzius, 1875)* [і] *... вистелені зсередини сплощеними клітинами, не схожими на ендотелій лімфатичних судин ...* [,] *зв'язані одна з одною в єдину систему, поєднану з субдуральним простором через отвори, котрі розташовані між покривними клітинами, устилаючими внутрішню поверхню твердої мозкової оболони. ... Стінка їх пробивається пахіоновими грануляціями ...» (с. 201)*. За іншими даними, продовжує аналізувати автор, шляхами ліквороводтоку можуть слугувати не оформлені ендотелієм порожнини ТМО, а щілини між пучками колагенових волокон ТМО. Сам автор схи-

ляється до третьої точки зору, мотивуючи свій вибір тим, що у будь-якому разі і щілинні структури, і лімфатичні судини[4159] повинні дренувати рідину у венозну систему ТМО: *«Ця точка зору має найбільшу кількість прихильників як серед морфологів, так і серед фізіологів і клініцистів. Використовуючи численні методи дослідження ... було встановлено, що дренування цереброспінальної рідини із субдурального простору здійснюється в основному кровоносними судинами твердої мозкової оболони*[4160]».

Із трьох судинних мереж, які відповідають трьом шарам ТМО, автор загострює увагу на внутрішній капілярній, котра, на його думку, визначає роль ТМО у резорбції ліквору: *«Серед трьох судинних шарів своїм різноманіттям форм і морфологічними особливостями виділяється внутрішня капілярна мережа, що відображає одну з основних функцій твердої оболони головного мозку — здійснення резорбції (И. А. Алов, 1957) і відтоку рідини із субдурального простору, в який вона потрапляє через павутинну оболону з субарахноїдального простору» (с. 277)*. Складовими цієї мережі, за даними А. А. Архиповича, є вузькі *(7–12,5 мкм)* і широкі *(50–70 мкм)* капіляри; останні з перелічених розташовані лише у внутрішньому шарі ТМО, безпосередньо під її внутрішньою поверхнею, володіють характерним для *«венозного типу»* ендотелієм, з високою аргірофільністю цитоплазми, що вказує на її проникність, у тому числі у напрямку *«ліквор–кров» (сс. 32, 293, 294)*. Два види капілярів ТМО автор визначає як *«трофічні і специфічні (функціональні)»*, визнаючи за другими специфічне розташування *(у внутрішньому шарі ТМО)* і функцію резорбції ліквору *(с. 293)*. Широкі капіляри входять до складу так званих капілярних клубочків — утворів, у значній кількості наявних у внутрішньому шарі ТМО; приносна[4161] і виносна[4162] судини клубочка утворюють ніжку, яка розташовується у товщі ТМО зазвичай глибше; діаметр капілярів клубочка між приносною та виносною судинами складає 20–30 мкм і більше. Стосовно функціональної специфіки клубочків автор зазначає: *«... судинні клубочки являють собою своєрідний мікроциркуляторний відділ ... [й]мовірно, своєю підвищеною ємністю і щільністю мережі судин ці утвори створюють сприятливі умови для резорбції цереброспінальної рідини із субдурального простору. Не виключено, що вони є тими активними зонами внутрішньої капілярної мережі, які форсують резорбцію ліквору у певній фазі своєї діяльності»*. Іншою непересічністю капілярного апарату внутрішнього шару ТМО є синусоїдальні і навіть лакунарні розширення.

Ще однією характерною особливістю улаштування судинного русла внутрішнього шару ТМО, на думку А. А. Архиповича, є суттєва диспропорція кількісних і об'ємних виразників посткапілярних і прекапілярних ділянок: «*... кількісні співвідношення артеріол і венул, які беруть участь у формуванні конкретної ділянки капілярної мережі у внутрішньому шарі оболонки, можуть складати величини 1 : 5 — 1 : 7. Різниця об'ємних співвідношень привідних і відвідних судин виражається ще більшими цифрами* ... [—] *1 : 8 – 1 : 10» (с. 37–38)*. Причому площа збору венозної крові однією пересічною венулою внутрішнього шару ТМО, за спостереженнями автора, перевершує площу васкуляризації однією артеріолою. Загалом, «[п]*ри вивченні судинного русла твердої мозкової оболони ми зіткнулися з явищем переваги венозної системи над артеріальною. Ємкість венозного русла оболони особливо помітно збільшується на рівні венулярної ланки. Це збільшення відбувається у двох напрямках: за рахунок подовження венулярної ланки (складається з венул першого і другого порядків, які відрізняються як діаметром, так і своїм просторовим розташуванням) і за рахунок широких зв'язків між венулами з утворенням лакунарних розширень ... переважання венозних ємкостей над артеріальними має місце у більшості органів і тканин, але там кількість венозних судин прямо залежить від об'єму притікаючої крові й інтенсивності обмінних процесів. У твердій же мозковій оболоні — анатомічному утворі, де нутритивні обмінні процеси течуть на низькому рівні, переважання венозних компонентів, особливо у мікроциркуляційному руслі, як нам бачиться, може бути обумовлено не стільки кількістю крові, яка приноситься артеріями (хоча цей факт відіграє відому роль і його слід враховувати), скільки високою резорбтивною здатністю оболони, яка потребує потужно розвиненої дренажної системи» (с. 264)*.

У середньому шарі ТМО автор описав специфічні венозні колектори, умовно позначені ним як *«вена-2»*. Діаметр цих судин — 100–600 мкм, вони прямо пов'язані з венозними пазухами ТМО і з ними часто анастомозують артеріоли ТМО. В іншому місці автор зазначає, що ці колектори морфологічно нагадують венозні пазухи, описує їх як систему *«самостійних венозних каналів, орієнтованих у будь-яких напрямках, але які частково поєднані між собою рівноцінними поперечними стовбурами»*. Такі венозні колектори формуються різноманітними венами меншого калібру й посткапілярними венулами, часто зливаються між собою, утворюючи лакунарні розширення, володіють вкрай тонкою стінкою, висланою ендотелієм, тісно асоційовані зі сполучнотканинним матриксом, що забезпечує зяяння їх просвіту й трикутний характер поперечного перерізу на фіксованих препаратах. Ймовірно, основним напрямком дренажу їхнього рідинного вмісту є верхня сагітальна пазуха, більш того: «[зазначені колектори] *можна вважати своєрідними інтрадуральними відгалуженнями пазух твердої мозкової оболони, котрі розташовуються у її середньому шарі ...»*. Важливо, що у ділянках влиття вен дрібнішого калібру у такі колектори наявний аргірофільний каркас, який забезпечує зяяння гирл і безперешкодне відтікання від них крові й резорбованої рідини *(с. 295)*. Загалом автор відносить

колектори до додаткових резервуарів венозних пазух ТМО, розглядаючи їх *«своєрідними інтрадуральними відгалуженнями»* пазух, які *«збільшують ефективність кроволікворного дренажу»* рядом способів: *«... «вени-2» максимально наближені до внутрішньої капілярної мережі, ... величина тиску у «венах-2» і венозних пазухах* [ймовірно] *однакова, але нижча, ніж у іншій частині судинного русла оболони і у субдуральному просторі ... , наявність великої кількості зв'язків між «венами-2» значно збільшує їх транспортні спроможності, оскільки нівелює тиск рідини у паралельних колекторних стовбурах у випадку неоднакового гідродинамічного навантаження на їхні корені (коренями «вени-2» можуть слугувати не лише венули і вени різного порядку, але й численні артеріовенозні анастомози)» (с. 295, 296)*.

Стосовно доцільності існування *«вен-2»* автор відзначає: «*... виявлена нами в середньому шарі оболони система каналів виникла у зв'язку з відсутністю у твердій мозковій оболоні лімфатичної системи (наші спроби виявити її не увінчалися успіхом, незважаючи на те, що були використані всі відомі спеціальні методики; ці результати певною мірою дисонують з даними М. С. Спірова (1939) і є тією ланкою, яка забезпечує разом з іншими судинними ланками специфічну функцію оболони — дренування цереброспінальної рідини»*. У підсумках роботи автор дає розлогіший коментар наведеного твердження *(с. 273–275)*[4163]: *«У твердій мозковій оболоні головного мозку людини виявляють структури, судинну природу яких важко встановити, ін'єктуючи їх забарвленою рідиною, оскільки таким методом неможливо виявити будову стінки судини. Це й було причиною того, що дані структури трактувалися як лімфатичні судини оболони або її лікворні канали. Ряд авторів називали їх лімфатичними чи ліквороносними лакунами (A. Key и G. Retzius, 1875; P. Trolard, 1892; G. O'Connel, 1934; Ф. К. Агейченко, 1948; И. М. Яровая, 1966, 1970 та ін.) або лімфатичними судинами (Г. Ф. Иванов и К. В. Ромодановский, 1929; В. Г. Иосифов, 1928; А. Н. Сызганов, 1934; Г. Ф. Иванов, 1960*[4164]*), котрим начебто відбувається відтік цереброспінальної рідини у більш ємнісні відвідні системи — інтраорганні вени оболони.* ***Використовуючи методику ін'єкції розчином азотнокислого срібла з додатковим забарвленням, ми встановили, що ці судинні утвори дійсно мають зв'язок з венозним руслом оболони, але нічого спільного з лімфатичними судинами не мають, однак являють собою систему вен, стінка яких вислана характерним для них ендотелієм. На користь відсутності лімфатичних судин у твердій мозковій оболоні свідчить ще й той факт, що нам не вдалося виявити ту морфологічну самостійність, яку завжди зберігають лімфатичні капіляри, на відміну від кровоносних капілярів»*** (*виділено нами — В. М.).* Саме ці судини, розташовані у середньому шарі ТМО і морфологічно схожі на венозні пазухи, А. А. Архипович і позначає терміном *«вена-2»*, відрізняючи їх від усіх інших інтраорганних вен *(«вена-1»)*. І саме з них, на його думку, *«формується єдина дренажна система, яка забезпечує відтік крові з оболони у напрямку венозних пазух» (с. 277)*.

Підсумовуючи, автор обрисовує наступну схему шляху оболонового *«гемоліквороводтоку»: «...* [із] *специфічних капілярів, які резорбують ліквор, кровотік слідує у двох напрямках: у «вену-2» і «вену-1». «Вена-1» відкривається у систему «вена-2» і в екстраоболонні вени оболони, «вена-2» — у пазухи» (с. 277)*. І в іншому місці *(с. 293)*: *«... відсутність лімфатичних судин у внутрішньочерепних утворах і, зокрема, у твердій мозковій оболоні, компенсується додатково розвиненою дренажною системою, що й обумовило складність її венозного русла порівняно з органами, що володіють лімфатичними судинами. Ця складність полягає у наявності величезної місткості венозного русла, яка значно перевищує об'єм циркулюючої* [у товщі ТМО — В. М.] *крові і не має собі рівних у подібних сполучнотканинних анатомічних утвореннях. Збільшення місткості відмічається в кожній окремій ланці венозного русла оболони, починаючи з внутрішньої капілярної мережі і закінчуючи великими венозними колекторами»*.

А. А. Архипович описує, окрім іншого, значну кількість різноманітних анастомозів між артеріальною і венозною частинами судинного русла ТМО[4165]. У зв'язку з цим автор піднімає наступне питання: *«чим пояснити, що тверда оболона головного мозку, будучи сполучнотканинною волокнистою структурою, володіє парадоксально величезною кількістю артеріовенозних анастомозів? Відповідь на це запитання потрібно шукати у функціональній ролі оболони як утворення, судини якої здійснюють резорбцію і відтік цереброспінальної рідини із субдурального простору. Для здійснення цієї функції необхідні щонайменше два судинні компоненти — широка специфічна капілярна ланка і потужна система відтоку» (с. 284)*. Анастомози — один із засобів регуляції цього процесу: вони *«не лише активують венозний кровотік і сприяють присмоктуванню крові із капілярів*[4166]*, але й у певній фазі своєї діяльності обумовлюють сповільнення току крові і зниження гідростатичного тиску*[4167] *у внутрішній капілярній мережі, що призводить до переходу ліквору із субдурального простору у напрямку венозного русла твердої мозкової оболони» (виноски наші — В. М.)*. Від себе додамо, що обидва наслідки відкриття шунта — підвищення швидкості руху крові у венах, в які впадають венули, і зменшення притоку крові до артеріол — повинні суттєво зменшувати тиск у капілярній ланці і спорожнювати її, що сприятиме резорбції ліквору. У зв'язку з цим виникає певна парадоксальність: якщо у більшості органів і тканин функціональне *(й метаболічне)* напруження виникає на тлі закриття анастомозів

і збільшення перфузії крові через капілярну частину русла, то у ТМО, навпаки, *«періодом функціонального напруження слід вважати, як нам видається, той стан, при якому анастомози відкриті і відбувається при цьому резорбція і відтік цереброспінальної рідини, оскільки сама оболона, як сполучнотканинний утвір, що складається з колагенових і еластичних волокон, не володіє інтенсивністю обмінних процесів» (с. 285).* Одним словом, наявність величезної кількості анастомозів можна пояснити, розглядаючи *«тверду мозкову оболону як орган, що здійснює і регулює, зокрема, відтік цереброспінальної рідини» (с. 297)*. Принагідно зазначимо, що для ендотеліоцитів, гладких міоцитів та інших елементів стінки судин ТМО А. А. Архиповичем описані чіткі морфологічні й вікові особливості.

Загалом, ознайомившись з результатами А. А. Архиповича, бачимо, що дослідження R. J. Fox та співавторів *(1996)* торкається схожих, або й аналогічних парасагітальних венозних утворів. Але про це ніхто, крім нас з вами, поки що не знає.

чи торкається ліквор нутра ТМО?

У зв'язку з проблемою дренажної спроможності венозного апарату ТМО виникає питання: яким чином достатня кількість ~LCS~ потрапляє у прямий контакт з інтерстицієм ТМО? Виявляється, м'яка і павутинна оболони, що вкривають, відповідно, поверхню мозку і внутрішню поверхню ТМО людини, володіють спеціальними отвористими структурами — стоматами, фактично, *«кватирками»* у субпіальний *«простір»* і у товщу ТМО. За даними J. Li та співавторів *(1996)*, у людини на 24–30-му тижнях гестації форма таких стоматів — кругла або овальна, діаметр — 0.33–2.98 мкм, розташування — поодиноке або групами, середній діаметр на дуральній поверхні — 1.34 ± 0.68 мкм, на піальній — 0.88 ± 0.35 мкм, площинна густина на дуральній поверхні — 381.55 ± 129.40 одиниць на 0.1 мм^2, на піальній — 195.06 ± 116.89 одиниць на 0.1 мм^2.

Одразу ж узагальнимо. За даними D. F. Jiang *(1990)*[4168], сумарна площа поверхні ТМО людини[4169] складає ~0,08 м^2, тобто 80 000 мм^2; за умови рівномірного регіонарного розподілу[4170], незмінності розмірів і площинної щільності у віковому аспекті, загальна кількість стоматів у однієї особи повинна становити ~3×10^8, середня площа стомату — ~13 мкм^2, загальна площа усіх стоматів — $1{,}6 \times 10^9$ мкм^2, або 1600 мм^2, тобто 2 % площі ТМО. Цифра не така мала, як здається на перший погляд. Приміром, загальна площа склепінної поверхні вмісту черепа, зайнята пахіоновими грануляціями[4171], — усього ~80 мм^2 *(D. M. Grzybowski та співавт., 2007;* ***рис. 67****)*.

У цьому місці розповіді зупинімось на мить і поставмо наївне питання: описані J. Li та співавторами *(1996)* стомати, окрім м'якої оболони, є елементами лише ТМО чи наскрізними отворами ТМО й прилеглого листка павутинної оболони? Відповісти на нього, виходячи з матеріалу статті, неможливо: дані отримано на плодах людини 24–30 тиж. гестації, факт сепарації елементів павутинної оболони від досліджуваних шматків ТМО у протокольній частині статті окремо ніде не згадано. Тим не менш, відомо *(R. O'Rachilly та співавт., 1986)*, що уже до кінця 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку[4172] безклітинний підпавутинний простір і більшість цистерн мозку людини сформовані, тобто слід припускати існування на цьому й подальших термінах гестації суцільного шару павутинної оболони. До речі, проблема виокремлення ТМО важлива також і в дослідженнях із залученням експериментальних мишей: J. A. Coles та співавтори *(2017, розділ 7)* актуалізують методологічні труднощі, пов'язані з виокремленням мозкових оболон у тварин цього виду, котрі можуть суттєво впливати на якість та інтерпретацію даних.

Продовжуючи, зазначимо, що схожі отвористі структури м'якої оболони головного[4173] й спинного[4174] мозку чи

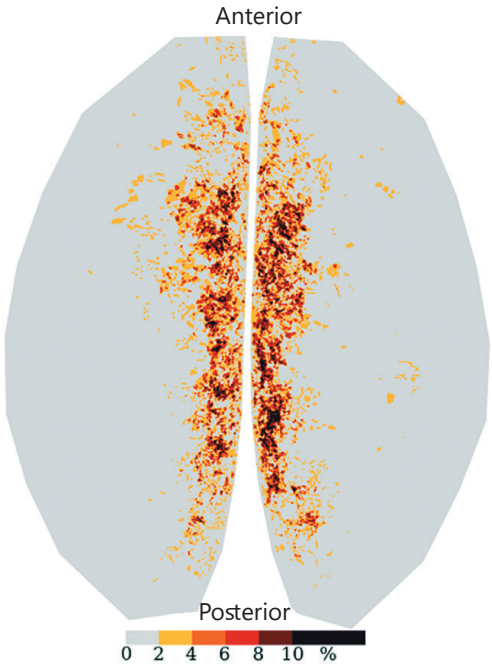


Рис. 67. Площинний розподіл пахіонових грануляцій над мозком дорослої людини. Чим частіше виявляли грануляцію у певному місці серед 35-ти спостережень, тим темніша точка позначення. Загальна площа, охоплена грануляціями, — 78.53 ± 13.13 мм^2. D. M. Grzybowski та співавтори *(2007)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 2.0; https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-8454-4-6)*.

внутрішньочерепних артерій описано й у інших працях; вони вповні проникні для великих молекул, приміром для імуноглобулінів типу G *(M. Pizzo та співавт., 2018)*. Цікаво, що отвористі структури, щоправда значно більшого калібру, описують і на венозних поверхнях пахіонових грануляцій, припускаючи їхню судинну природу[4175] *(M. L. Upton, R. O. Weller, 1985)*.

Парадоксально, але, незважаючи на існування таких фактів, деякі сучасні оглядачі *(J. A. Coles та співавт., 2017)* вважають, що рідина, котра наповнює міжклітинний простір ТМО, добре ізольована від ~LCS~ і її склад невідомий[4176]...

У контексті наведених даних зазначимо також, що добре іннервована ноцицептивними закінченнями ТМО[4177], очевидно, є місцем виникнення больової симптоматики на тлі збільшення внутрішньочерепного тиску, причому механізм, підозрюємо, пов'язаний саме з венозним компонентом оболони: його роль у генезі цефалгії добре відома на прикладі мігрені *(J. A. Coles та співавт., 2017, пункт 5.2.3; R. De Simone та співавт., 2019)*. Оскільки збільшення внутрішньочерепного тиску найпевніше обумовлює посилення дренажу венами ТМО, таке припущення може виявитися вірним.

а скільки ліквору дренується лімфатичними шляхами?

Коротко повторимо, що павутинна оболона складається з кількох шарів клітин, зімкнених десмосомами, клітини зовнішнього шару зшиті ще й щільними контактами, що значно утруднює її проникність[4178]. Однак у мозкових оболонах ссавців і людини існують невеликі віконця — стомати[4179], через котрі ~LCS~ може потрапляти у товщу ТМО і у суміжсудинні простори. У лімфатичні колектори шиї ~LCS~ дренується: суміжсудинно[4180], лімфемою ТМО, періневрально — вздовж нюхових ниток і вздовж зорового, лицевого, трійчастого, присінково-завиткового, блукаючого і спинномозкових нервів, а також структурами внутрішнього вуха[4181], шляхами навколо кавернозної пазухи і навколо гіпофіза[4182]. Хоча, значущість позанюхових шляхів дренажу ліквору у лімфатичну систему залишається дискусійною[4183].

Стосовно об'ємної спроможності лімфатичного шляху відведення ~LCS~, T. Brinker та співавтори *(2014)* розкривають суперечливі дані. Так, згідно з результатами F. C. Courtice й W. J. Simmonds *(1951)*, через 5 год після введення альбумінового відстежувача у підпавутинний простір кроля лише 5 % його кількості виявляли у шийних лімфатичних вузлах; за даними J. G. McComb *(1983)*, лімфатичний шлях забезпечує 26 % дренування відстежувача в кров; за результатами вивчення кліренсу йод-міченого альбуміну сироватки крові людини із ~LCS~ вівці *(M. Boulton та співавт., 1998)*, 40–48 % загального об'єму ~LCS~ дренується екстракраніальними лімфатичними колекторами. За даними M. W. Bradbury та співавторів *(1981)*, отриманими під час дослідження кліренсу міченого радіоактивним йодом альбуміну з інтерстиційного простору мозку кроля, 50 % виведення здійснюється періваскулярно у лімфатичні колектори шиї; у випадку введення аналогічного відстежувача в ~LCS~ вівці у шийний лімфатичний апарат дренується 32 %[4184]. M. W. Bradbury й D. F. Cole *(1980)*[4185] виявили, що через 6–8 год після введення міченого радіоактивним йодом альбуміну у бічний шлуночок 13 % *(у кішки)* і 39 % *(у кроля)* його кількості дренувалося з ~LCS~ у шийні лімфатичні колектори; за умов виключення трансетмоїдального шляху дренаж ~LCS~ у шийні лімфатичні колектори кроля зменшувався на ~90 % *(M. W. Bradbury, R. J. Westrop, 1983*[4186]*)*. У приматів 30–50 % кількості I^{125}-альбуміну, тривало інфузованого у ~LCS~, надходить у позачерепні тканини і лімфатичні колектори шиї *(J. G. McComb, 1990*[4187]*)*. Згідно з даними M. Maloveska та співавторів *(2018)*, динаміка черезлімфатичного виведення барвника Evans blue з підпавутинного простору[4188] дорослого щура така: його появу у глибоких лімфатичних вузлах шиї спостерігають через 3 год після введення у велику потиличну цистерну, максимальну концентрацію — через 1 добу, до 7-ї доби концентрація зменшується уп'ятеро, станом на 12-ту добу — вдесятеро; загалом[4189], барвник виявляли у лімфатичноподібних судинах ТМО[4190], але не у корі головного мозку[4191].

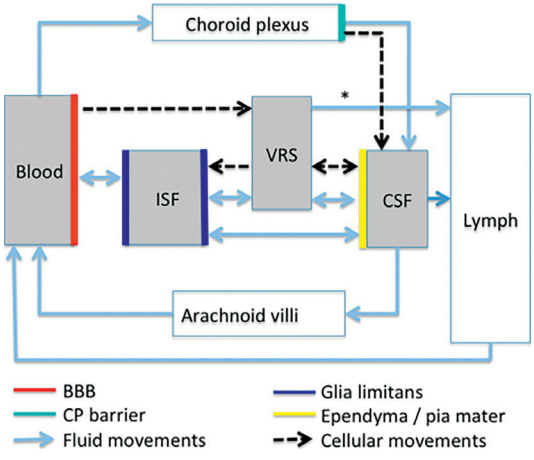


Рис. 68. Шляхи «циркуляції» ~LCS~ за T. Brinker та співавторами *(2014)*. Умовні позначення: BBB — blood–brain barrier, CSF — cerebrospinal fluid, ISF — interstitial fluid, VRS — Virchow–Robin spaces.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (CC BY 2.0; *https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045–8118–11–10)*.

Уцілому, гіпотетична вага кожного з магістральних шляхів відтоку ~LCS~ із порожнини черепа наступна: 1/3 ~LCS~ дренується спинномозковими судинами, 1/3 — через ТМО у ділянці *lamina cribrosa* і 1/3 — пахіоновими грануляціями *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016*[4192]*)*. Вважається вірогідною суттєва різниця між часткою кожного із шляхів у дренуванні ~LCS~ у експериментальних тварин і у людини; якщо у тварин на лімфатичний шлях може припадати до 50 % відведення ~LCS~, у людини вага цієї ланки дренажу, ймовірно, менша, однак на даний час залишається невідомою[4193].

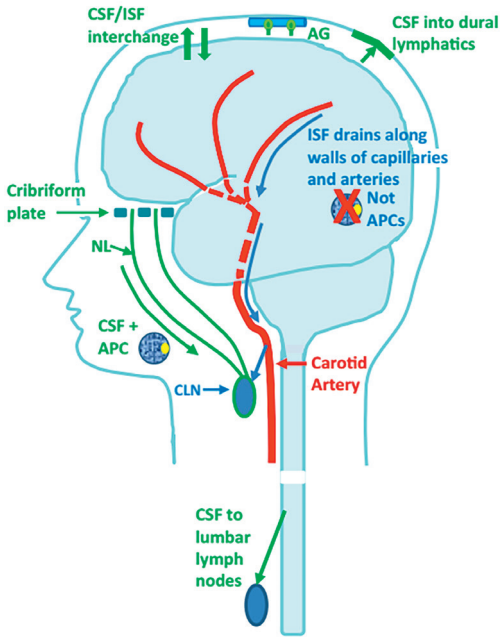


Рис. 69. Шляхи відтоку ~LCS~ та інтерстиційної рідини у лімфатичну систему за T. Brinker та співавторами *(2014)*. Умовні позначення: AG — arachnoid villi and granulations, APC — antigen-presenting cells, CLN — cervical lymph nodes, CSF — cerebrospinal fluid, ISF — interstitial fluid, NL — nasal lymphatics, VRS — Virchow–Robin spaces.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1606-5)*.

лікворний ефір

Якщо ви бува подумали, що «*Plaudite, cives, plaudite, amici, finita est comoedia*»[4194], мовляв, лікворних ілюзіонізмів катма, закінчилися, — ви помилилися. Ми нарешті переходимо до того, у зв'язку з чим увесь цей мокрий розділ влито у сутнісно й естетично іншу, електрично-нейрофізіологічну текстуальну плоть.

Оскільки основний об'єкт електронейрофізіології плаває у черепній діжці, хтось може собі дозволити розкіш фантазії на тему *«впливу ліквору на роботу рухового апарату»* чи, приміром, *«роль ліквору у регіонарній регуляції активності мереж мозку»*, або *«ліквор і мислення»*.

Ви будете здивовані, але такі білі вірші-рядки лабораторного грантосмокта або просто щедрої на ідеї людини уже навіть не *science fiction*, це — документальне кіно, інколи чорно-біле, з левітанівським закадровим голосом. Тобто уже з *«отакеееееенним»* емпіричним підґрунтям. Ліквор — як той таємничий *«ефір»* у доейнштейнівській фізиці, слугує середовищем для розповсюдження найрізноманітніших сигналів, уловлюваних спеціальними нервовими клітинами.

Ось про це й поговоримо. Почнемо з ліквороконтактувальних нейронів.

ті, що розмовляють з ліквором

Відносно нещодавно виповнилося сторіччя від моменту опису спеціалізованих нейронів мозку, котрі виконують роль внутрішньолікворних антен — ліквороконтактувальних нейронів *(ЛКН)*. L. Djenoune та C. Wyart *(2014, 2017)* серед найважливіших ранніх робіт, присвячених вивченню ЛКН, наводить праці W. Kolmer *(1921)* і E. Agduhr *(1922)*.

W. Kolmer *(1921)* у праці, присвяченій вивченню так званого *«сагітального органа»* хребетних[4195], висловлює думку щодо його зв'язку з так званою ниткою Рейснера й інтерпретує власні дані стосовно гістологічної структури епендими з точки зору актуальних на той час уявлень про асоційований з нею нейронний апарат. Стаття E. Agduhr *(1922)* присвячена філо- й онтогенетичним аспектам порівняльної морфології так званого центрального сенсорного органа хребетних[4196] — ймовірно, сукупності чутливих нейронів спинного і довгастого мозку пара/трансепендимарного розташування[4197]. При цьому автор фіксує пріоритет опису інтраепендимарних нейронів за Renaut[4198], котрі були знайдені ним у міноги. Подальший ряд дослідників, що найбільш значущо долучилися до вивчення цього виду клітин у різних видів, за словами E. Agduhr *(1922)*, має такий вигляд[4199]: E. Hermz *(1884)*, F. K. Studnička *(1900)*, Pensa *(1903)*, W. Kolrner *(1905)*, L. Edinger *(1906)*, M. Wolff *(1907)*, D. Tretjakoff *(1913)*, W. Stendell *(1914)*.

Загалом, за словами L. Djenoune та C. Wyart *(2014, 2017)*, W. Kolmer *(1921)* і E. Agduhr *(1922)*, використовуючи метод імпрегнації сріблом і забарвлення за Нісслем, описали ЛКН більш ніж у 200 видів хребетних[4200]; характерною ознакою цих нейронів, згідно з їхніми результатами, є апікальне бульбоподібне випинання

у порожнину центрального каналу і наявність базального аксона. Обидва автори висловлювали думку про належність ЛКН до специфічного сенсорного апарату, сказати б, до засобів *«лікворної чутливості»*. Враховуючи це, N. Dale та співавтори *(1987 а, б)* запропонували епонімічне позначення ЛКН на честь W. Kolmer і E. Agduhr[4201]. Незважаючи на консенсус щодо пріоритету у питанні систематичного опису ЛКН, L. Djenoune і C. Wyart *(2017)* не виключають більш раннє спостереження цих клітин іншими дослідниками, фактично, солідаризуючись із позицією E. Agduhr *(1922)*[4202]. І ще: у літературі можна зустріти різні варіанти назви ЛКН, наприклад, — інтраепендимарні нейрони[4203], війчасті епендимарні клітини[4204], лікворконтактуючі клітини[4205] і ~LCS~-контактуючі нейрони[4206] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

які вони на вигляд

За узагальненими даними L. Djenoune та C. Wyart *(2017),* епендима центрального каналу спинного мозку містить кілька видів клітин: **1)** найбільша фракція — епендимоцити, з'єднані між собою щілинними[4207] і адгезивними[4208] контактами[4209] й володіють переважно двома рухомими війками[4210]; **2)** таніцити, що контактують із судинами речовини спинного мозку[4211]; **3)** GFAP-позитивні і нестинпозитивні радіарні клітини, відростки яких сягають піальної поверхні спинного мозку[4212]. У субепендимарному шарі описано GFAP[4213]-позитивні клітини, а також клітини, що експресують маркери радіарної глії BLBP[4214] і CD15, які розглядають як підтип таніцитів[4215]. Тут же розташовані й ЛКН[4216] *(Ibid.)*.

ЛКН знаходять у різних ділянках мозку, особливо значна їх концентрація у елементах циркумвентрикулярної системи — підзвідному й підспайковому органах, а також у епіфізі, паравентрикулярному органі, у сітківці й гіпофізі[4217] *(Ibid.)*. Морфологія, функції й імуногістохімічні маркери ЛКН у різних ділянках мозку відрізняються[4218] *(Ibid.)*. За даними електронно-мікроскопічних досліджень[4219], вони володіють одним апікальним дендритним розширенням[4220], яке контактує з ~LCS~, експресує дендритні маркери, наприклад MAP2[4221], у більшості спостережень несе пучок мікроворсинок[4222], у деяких видів[4223] — лише одну типову кіноцилію[4224] *(Ibid.)*. У гіпоталамічних ЛКН апікальне дендритне розширення володіє однією атиповою, нерухомою війкою[4225] з аксонемою у вигляді 9 зовнішніх пар[4226] і не містить мікроворсинок *(Ibid.)*. Бульбоподібні апікальні розширення ЛКН у ссавців, птахів, амфібій і непарноніздрьових[4227] містять внутрішньоклітинні елементи, характерні для секретуючих клітин — численні везикули й мікротрубочки, а також мітохондрії, мультивезикулярні тільця, щільні гранули, везикули з прозорою чи щільною серцевиною *(Ibid.)*. Апікальні дендритні вирости з'єднані з оточуючими епендимоцитами десмосомоподібними контактами, за іншими даними — адгезивними[4228] або одразу обома видами міжклітинних контактів *(Ibid.)*. У деяких випадках можливе приторкання кіноцилії до розташованої у порожнині центрального каналу нитки Рейснера; на думку W. Kolmer *(1921)*, саме ця особливість може бути ключовою в активації *«нейросенсорних клітин»*[4229] епендими центрального каналу на тлі переміщень спинного мозку чи інших причин зміщення нитки Рейснера *(Ibid.)*.

Тіла спинномозкових ЛКН розташовані інтра- або субепендимарно[4230] протягом усього центрального каналу; у пасюка найчисленніші у грудному відділі, на поперечному зрізі спинного мозку у стінці центрального каналу розподілені рівномірно; у миші локалізовані здебільшого дорзально і вентрально, рідше — у бічних частинах епендими *(Ibid.)*. Густина розташування в епендимі спинного мозку більша, ніж у стовбурі мозку *(Ibid.)*. Тіла ЛКН володіють меншою електронно-мікроскопічною щільністю, ніж оточуючі епендимоцити, у більшості спостережень — круглі або яйцеподібні[4231], діаметром 10 мкм, у полігональних чи паличкоподібних форм — 13–28 мкм, у веретеноподібних — до 22 мкм завдовжки *(Ibid.)*. Ядро у більшості випадків кругле або овальне, містить одне або кілька ядерець *(Ibid.)*. Порівняно з епендимоцитами ЛКН містять більше мікротрубочок і елементів зернистого ендоплазматичного ретикулуму; вільні рибосоми і везикули зі щільним ядром розподілені по всій цитоплазмі, що свідчить про високий рівень протеїнсинтезуючої активності *(Ibid.)*. Цитоплазма не містить проміжних філаментів і адипосом[4232] *(Ibid.)*. Спинномозкові ЛКН пов'язані з суміжними епендимоцитами апікальними адгезивними контактами[4233] *(Ibid.)*. На базальній поверхні соми[4234] виявляють синаптичні терміналі[4235], що містять дрібні круглі й прозорі везикули *(Ibid.)*.

Аксони ЛКН розташовуються у сагітальній площині спинного мозку[4236]; стосовно особливостей їхньої траєкторії, ймовірно, доцільно виокремлювати два види ЛКН. Перший — ЛКН, аксони котрих спрямовані вентролатерально, конвергують у напрямку двобічного пучка, відомого як центроповерхневий тракт[4237], формують закінчення на вентральній поверхні спинного мозку у вигляді розширень[4238], прикріплених гемідесмосомами до базальної мембрани м'якої оболони[4239], і відносяться, таким чином, до нейросекреторного апарату, котрий може продукувати медіатори й інші речовини у підпавутинний простір каналу хребта[4240], пов'язувати стан ~LCS~ у центральному каналі і у підпавутинному просторі[4241]. Другий — ЛКН, що проєктуються іпсилатерально ростально[4242]. Найімовірніше, аксони ЛКН — немієлінізовані, експресують PSA-NCAM[4243].

медіаторний фенотип

У всіх досліджених видів ЛКН — ГАМК-ергічні нейрони, експресують GAD-65[4244], GAD-67[4245] і VGAT[4246], у щура — також рецептори $ГАМК_A$ і $ГАМК_B$. Деякі автори ідентифікують два підтипи GAD-позитивних ЛКН з різною формою соми. У міноги[4247] усі ГАМК-ергічні ЛКН володіють також ознаками глутаматергічного фенотипу[4248], деякі з них[4249] продукують також гліцин *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Експресію катехоламінів виявляли в ЛКН земноводних[4250], риб[4251], птахів[4252]; експресію тирозингідроксилази — у кількох видів жаб[4253] і у курей *(Ibid.)*. Дофамін визначали у ЛКН міноги, у представників хрящових[4254] і костистих[4255] риб, плазунів[4256] і птахів[4257], переважно вентральніше центрального каналу, у ГАМК-ергічних ЛКН нижньої пластинки[4258]. Експресію серотоніну ЛКН виявлено у незрілої і дорослої саламандри, міноги, у міксин, риб[4259], птахів[4260], переважно вентрально[4261] *(Ibid.)*. Декарбоксилазу ароматичних амінокислот[4262], яка відіграє важливу роль в обміні моноамінів, передусім — слідових амінів[4263], експресують деякі ЛКН у гризунів *(Ibid.[4264])*. Спинномозкові ЛКН експресують також соматостатин[4265], уротензин 2 і уротензин-2-пов'язаний пептид[4266], деякі ендогенні опіоїдні пептиди[4267] і VIP[4268] *(Ibid.)*.

звідки вони

PKD2L1-позитивні[4269] ЛКН *Danio rerio* є нащадками прогеніторів p3[4270] і pMN[4271] *(L. Djenoune та співавт., 2014):* перші дають початок вентральній популяції ЛКН, другі — дорзальній. Апікальний виріст ЛКН дорзальної групи видовженіший вздовж стінки центрального каналу, у ЛКН вентральної групи — загалом компактніший *(Ibid.)*. Терміналі аксонів вентральних ЛКН формують стереотипні корзинчасті структури навколо соми каудальних первинних мотонейронів[4272]; дорзальні ЛКН синапсують з вентролатеральними глутаматергічними клітинами, ймовірно, V0-v[4273] *(Ibid.)*. ЛКН обох груп проєктуються також на первинні комісуральні сенсорні інтернейрони[4274], містять щільні гранули під апікальним виростом[4275], що свідчить про можливість секреції чи поглинання ними елементів ~LCS~ *(Ibid.)*. Дорзальні ЛКН експресують соматостатин[4276], вентральні — тимчасово серотонінергічні[4277], найімовірніше, до появи у спинному мозку серотонінергічних волокон нейронів шва *(Ibid.)*. Припускають[4278], що серотонін, вивільнюваний низхідними шовно-спинномозковими волокнами, у ссавців пригнічує експресію моноамінів ЛКН *(Ibid.)*. У функціональному плані дорзальні ЛКН активуються у відповідь на бічне згинання спинного мозку, вентральні — на поздовжнє стиснення[4279] *(Ibid.)*. Ймовірно, більш розлога, поширена вздовж стінки центрального каналу структура апікального виросту дорзальних ЛКН сприяє виконанню ними секреторних функцій *(Ibid.)*. Аксони вентральних ЛКН у цілому довші, їх галуження охоплює більшу ділянку спинного мозку уздовж дорзовентральної осі *(Ibid.)*.

У миші спинномозкові ЛКН утворюються з прогеніторів p2 і p3 *(L. Djenoune та співавт., 2017)*, їх онтогенетична поява, на відміну від риб і амфібій, пізня, що намагаються інтерпретувати з точки зору преферентної ролі ЛКН у контролі тулубової локомоції, важливої для личинкової стадії розвитку у анамній[4280], і, навпаки, преферентністю обумовленої кінцівками локомоції у вищих хребетних, котра, вочевидь, меншою мірою залежить від ЛКН[4281] *(оглянуто Y. L. Petracca та співавт., 2016)*. ЛКН миші експресують фактори транскрипції GATA2[4282] і GATA3, йонні канали PKD2L1 і PKD1L2[4283]; на відміну від $GATA2/3^+$ інтернейронів, нащадків прогеніторної групи V2b, вони не залежать від експресії FOXN4[4284], їх диференціація відбувається на пізніх стадіях розвитку, починаючи з 13-ї доби гестації[4285] *(Ibid.)*. Більшість ЛКН миші, розташованих у латеральній частині стінки центрального каналу зрілого спинного мозку, генеалогічно пов'язані з прогеніторами, обмеженими[4286] пізнім доменом p2 і олігодендрогенним доменом pOL, експресують NKX6.1[4287] і PAX6[4288]. ЛКН вентрального полюса стінки зрілого спинного мозку виникають з клітин, котрі межують з нижньою пластинкою[4289] нервової трубки й не експресують PAX6 та LMX1B[4290], натомість експресують NKX2.2 і FOXA2 *(Ibid.)*.

їхні функції

Із функціональної точки зору ЛКН — дивовижні клітини. Приміром, у птахів ЛКН паравентрикулярного органа медіобазального гіпоталамуса світлочутливі і, ймовірно, беруть участь у регуляції сезонної репродуктивної активності[4291]; у середньому мозку щура, поблизу серединної лінії вентральної частини епендими водогону, а також у третьому й четвертому шлуночку ЛКН експресують холодовий рецептор TRPM8[4292] і можуть виконувати квазіноцицептивну роль[4293]. Крім того, ЛКН виявилися регуляторами функції рухових нейронів *(див. далі)*.

L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* зауважують, що у ранніх роботах функцію спинномозкових ЛКН розглядали в контексті сприйняття і ретрансляції регуляторних вплив на спинний мозок, опосередковуваних через

~LCS~ (E. Agduhr, 1922) або як апарат своєрідної спинномозкової інтероцепції[4294] *(W. Kolmer, 1921)*; сенсорну функцію спинномозкових ЛКН припускали B. Vigh та I. Vigh-Teichmann *(1971, 1973)*, B. Vigh та співавтори *(1977)*. Хемосенсорну функцію ЛКН розглядають у зв'язку з експресією ними типових хеморецепторів — TRP-каналу PKD2L1[4295], впливом на їхню активність рівня pH[4296] й концентрації АТФ у ~LCS~, експресією ними субодиниць P2X2[4297], однак наявність функціональних пуринергічних рецепторів у ЛКН на даний час строго не з'ясовано *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Спонтанне відкриття каналів PKD2L1 ЛКН стовбура мозку миші створює достатню для генерування ПД деполяризацію плазматичної мембрани[4298]; ці ж канали чутливі до легкого залужнення позаклітинного середовища[4299].

За даними N. Jurčid та співавторів *(2019)* ЛКН довгастого і спинного мозку дорослої миші отримують ГАМК-ергічні гальмівні й модулюючі впливи, опосередковані, відповідно, через йонотропні рецептори $ГАМК_A$ і метаботропні рецептори $ГАМК_B$; останні пригнічують активність постсинаптичних потенціалзалежних кальцієвих каналів Ca_v через залучення комплексу β і γ субодиниць G-білка[4300], однак не впливають на проникність гальмівних калієвих каналів $K_{ir}3$[4301]. $ГАМК_B$, локалізовані на пресинаптичних щодо ЛКН ГАМК- чи глутаматергічних терміналях, пригнічують вивільнення медіатора.

ЛКН спинного мозку, ймовірно, виконують секреторну стосовно підпавутинного простору функцію у відповідності з отримуваними від ~LCS~ центрального каналу впливами[4302]; протилежний варіант, запропоновано *H. Leonhardt (1967)*[4303]: секреція здійснюється апікальними дендритними потовщеннями ЛКН у порожнину центрального каналу[4304] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

Спінальні ЛКН *Danio rerio* реагують на активне і пасивне згинання спинного мозку[4305], беруть участь у контролі постави, тобто осьової форми тіла, й у продукції рухів спінальним генератором патернів[4306]. Щонайменше у личинок *Danio rerio* активація спинномозкових ЛКН може ініціювати локомоцію[4307]; ці ЛКН віддають проєкції премоторним збуджувальним інтернейронам V0-v, V3 і V2a[4308], активність котрих характерна для повільної локомоції, причому збудження ЛКН на тлі локомоторного спокою тригерує фіктивні плавальні рухи[4309], а під час локомоції — має гальмівний ефект *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Для деяких видів мотонейронів[4310] *Danio rerio* виявлено прямі аференти від ЛКН[4311].

Загалом, L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* розглядають спинномозкові ЛКН як механосенситивний, пропріоцептивний елемент зворотного контролю й урівноваження активності мотонейронів у постуральному й руховому контексті, а також як апарат ворітного контролю й підлаштування поточної активності спинномозкового генератора рухових патернів, у тому числі шляхом впливу на пропріоцептивну аферентацію мотонейронів[4312]. Роль цього механізму у ссавців залишається практично не вивченою.

За даними J. M. Hubbard та співавторів *(2016)*, ЛКН спинного мозку личинок *Danio rerio* чинять гальмівний моносинаптичний вплив на сому так званих швидких мотонейронів[4313] і глутаматергічних збуджувальних інтернейронів сенсорного входу[4314]. Такі впливи проявляються у контексті реалізації реакції втечі[4315], причому ЛКН не синапсують з іншими елементами функціональної мережі цієї реакції — вторинними мотонейронами[4316], механосенсорними нейронами і гліцинергічними премоторними інтернейронами, як і з не-CaP-первинними мотонейронами[4317]. ЛКН преферентно іннервують каудальні первинні мотонейрони[4318], пригнічення ЛКН супроводжується розбалансуванням активності мускулатури й суттєвими руховими розладами[4319] під час акустично спровокованої реакції втечі, тобто на тлі швидких рухів. Автори вважають такі результати підтвердженням участі ЛКН у регуляції постурального тонусу м'язів[4320]. За їхніми ж даними, вентральні групи ЛКН личинок *Danio rerio* активуються у відповідь на поздовжній розтяг спинного мозку й пригнічують постсинаптичні нейрони. При повторюванні реакція виснажується на тлі пригнічення ЛКН. В іншому дослідженні *(U. L. Böhm та співавт., 2016)* виявлено ключову роль ЛКН личинок *Danio rerio* у рецепції пасивного чи активного згинання спинного мозку[4321]; виключення експресії PKD2L1 супроводжується не лише втратою зазначеної функції ЛКН, але й зменшенням частоти коливань хвостового кінця[4322] — простого рухового патерну, реалізація котрого, виходить, певною мірою залежить від опосередкованого ЛКН зворотного пропріоцептивного входу на мотонейрони.

Далі — більше. E. Jalalvand та співавтори *(2016 b, **рис. 70**)* виявили, що війчасті соматостатинпозитивні ЛКН спинного мозку міноги *(Lampetra fluviatilis)* з латеральним патерном проєктування аксонів здатні сприймати як рухи рідини, так і зменшення позаклітинного рівня pH; їхні війки експресують α-тубулін і ASIC3[4323], причому блокада цього каналу вимикає не лише протонну, а й механочутливість ЛКН. PKD2L1, найімовірніше, активуються не при зменшенні, а при збільшенні pH *(E. Jalalvand та співавт., 2016 a)*, у діапазоні значень 7.3–8.3. В обох випадках[4324] спостерігають збільшення ПД-генеруючої активності ЛКН і посилення їх гальмівного впливу на постсинаптичні рухові нейронні мережі *(E. Jalalvand та співавт., 2016 a)*. Цікаво, що згідно з даними, цитованими E. Jalalvand та співавторами *(2016 b)*, ГАМК-ергічні ЛКН міноги — єдині клітини спинного мозку, котрі експресують соматостатин; їхній гальмівний вплив на розташовані вздовж латерального краю пропріоцептивні нейрони спинного мозку[4325] здійснюється ГАМК- і соматостатинзалежним чином. Ав-

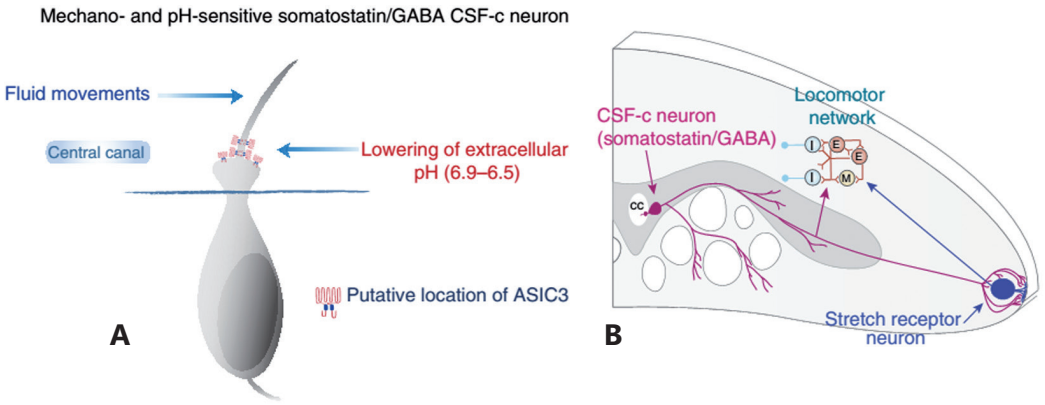


Рис. 70. ЛКН спинного мозку міноги, чутливий до рухів і pH ~LCS~ *(ліворуч)*, і його впливи на локомоторну нейронну мережу і чутливі нейрони розтягу. cc — central canal, CSF-c neuron — cerebrospinal fluid-contacting neuron, тобто ЛКН; GABA — ГАМК. E. Jalalvand та співавтори *(2016 b)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/ncomms10002)*.

тори виявили, що соматостатин, як і ГАМК, гальмує індуковану NMDA повторювану спалахоподібну активність мотонейронів[4326], блокування одного з його рецепторів[4327] збільшує частоту спалахів, а також нівелює зменшення їхньої частоти, індуковане зниженням pH до інтервалу активації ASIC3. Згідно з моделлю авторів, суттєве посилення активності локомоторної нейронної мережі[4328] міноги супроводжується збільшенням позаклітинної концентрації лактату й закисленням не лише міжклітинної рідини спинного мозку, а й ~LCS~, що, у свою чергу, спричиняє ЛКН-залежне гальмування мотонейронів і пригнічення локомоції. Реалізації такого сценарію сприяє збільшення рухомості ~LCS~ на тлі значної локомоторної активності[4329], а отже, механоцептивна активація ЛКН. Обидва шляхи активації ЛКН при збільшенні локомоторної активності — pH-залежний і механоцептивний — реалізуються щонайменше через ASIC3.

E. Jalalvand та співавтори *(2018, **рис. 71**)* виявили аналогічні соматостатин/ГАМК-позитивні ЛКН і в епендимі гіпоталамуса міноги; при pH 7.4 вони володіють низькою спонтанною активністю або й узагалі не генерують ПД; за легкого закислення чи олужнення середовища демонструють, відповідно, ASIC3- і коннексинзалежну[4330], але не PKD2L1-залежну, активність. Збудження ЛКН нейронів на тлі руху ~LCS~ вздовж стінки III-го шлуночка — ASIC3-опосередковане. Аксони цих нейронів широко галузяться, відсилають відростки дорзально, вентрально і латерально, охоплюючи практично всі частини головного мозку міноги, найгустіше — рухові зони, включаючи еферентний шар[4331] зорової покрівлі[4332] і ретикулоспинномозкові ядра, однак не сенсорні ділянки. Іншою зоною розташування соматостатинпозитивних ЛКН є ділянка на рівні засувки *(obex)*, де вони коекспресують дофамін і відповідають на зміни рівня pH; розташовані поряд дофамінергічні нейрони, котрі експресують соматостатин, — не чутливі до значення водневого показника[4333]. Участь описаних ЛКН у функції гіпоталамуса залишається нез'ясованою. Ймовірно, вони, як і спинномозкові ЛКН, можуть притишувати рухову активність у соматостатинзалежний спосіб[4334], відіграють захисну роль, хоча б на тлі різких загальнометаболічних, залежних від функції мозку[4335] чи його патології[4336], змін pH. Підозрюємо, що за умови такого ж широкого галуження супраспінальних ЛКН у ссавців, роль їхньої активності, залежної від пульсового руху ліквору, у функції нейронних мереж мозку ще належить з'ясувати. Що це означає у сенсі впливу серцевого циклу на функцію мозку — не потребує пояснень.

скрипка з однією струною

У першому розділі книги, розглядаючи патогенез післятравматичної спастичності й ідіопатичного сколіозу, ми кількома словами прохопилися про існування нитки Рейснера. Ця дивовижна струна у центрі спини синтезується підспайковим органом[4337] хребетних[4338] — елементом циркумвентрикулярної[4339] системи, розташованим у даху[4340] третього шлуночка біля входу у водогін *(E. M. Rodriguez та співавт., 1998; R. I. Muñoz та співавт., 2019)*. Клітини органа секретують у ~LCS~ високомолекулярні глікопротеїни; деякі з них під дією факторів ~LCS~, незалежно від характеру течії ліквору[4341], конденсуються у філаментозну динамічну структуру — нитку Рейснера[4342]. Тіло нитки континуально зміщується у каудальному напрямку внаслідок додавання

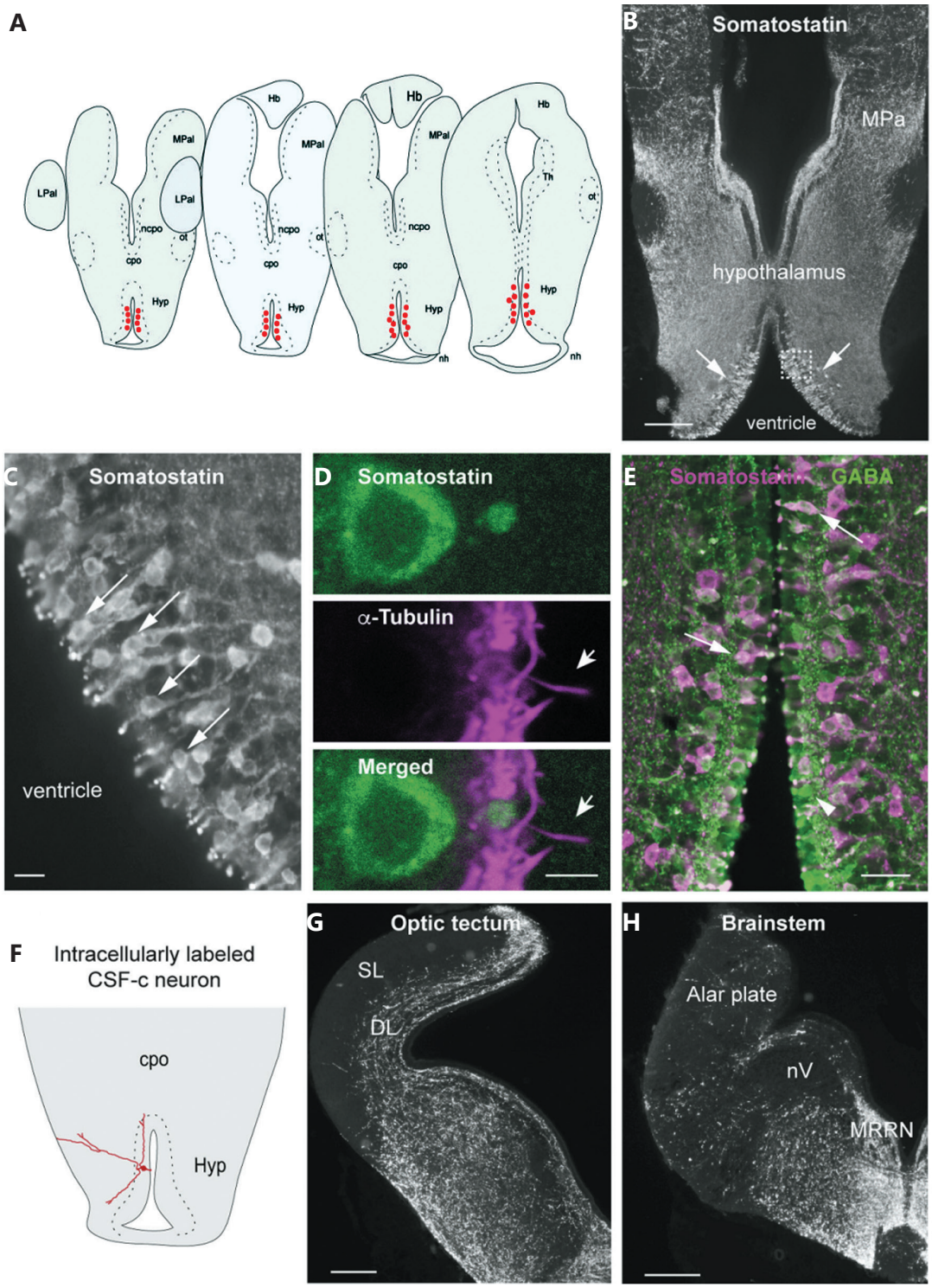
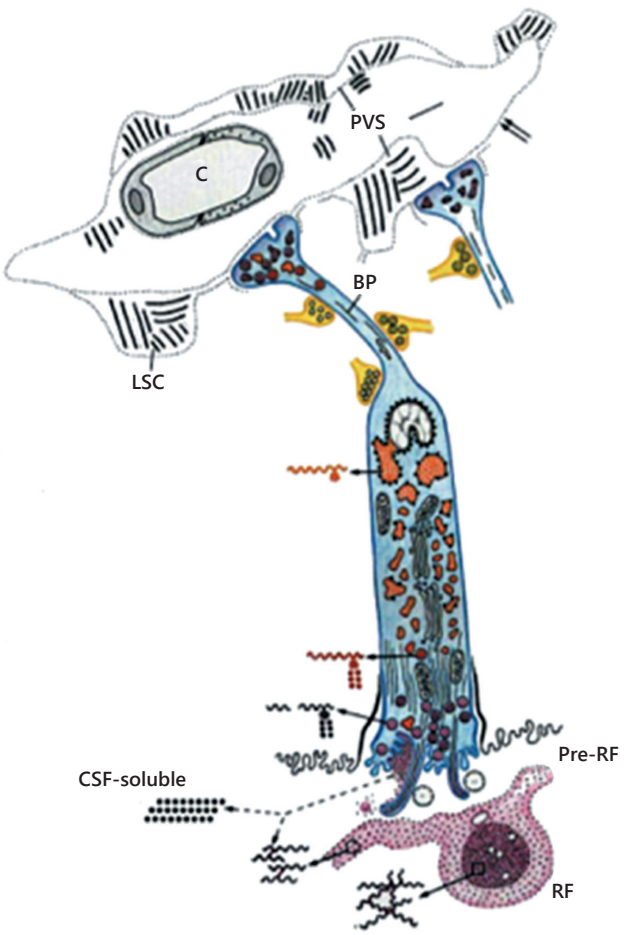


Рис. 71. Соматостатин/ГАМК-позитивні ЛКН гіпоталамуса міноги. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* CSF-c neuron — cerebrospinal fluid-contacting neuron, тобто ЛКН; DL — deep layer; cpo — postoptic commissure; GABA — ГАМК; Hb — habenula; Hyp — hypothalamus; LPal — lateral pallium; MPal — medial pallium; MRRN — middle rhombencephalic reticular nucleus; ncpo — nucleus of the postoptic commissure; nh — neurohypophysis; ot — optic tract; SL — superficial layer; Th — thalamus. E. Jalalvand та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions)*.

нових молекул з рострального кінця, залягає у водогоні мозку, четвертому шлуночку і центральному каналі спинного мозку, сягає *massa caudalis*, розташованої у кінці центрального каналу, де глікопротеїни хімічно модифікуються, дисоціюють, нитка розбирається і мономери всмоктуються у розташовані поблизу судини[4343]. Цікаво те, що деталізована хімічна структура й механізм формування нитки залишаються нерозкритими. Згідно з однією з гіпотез[4344], нитка є необхідною умовою підтримання прохідності водогону мозку і течії по ньому ~LCS~; крім того, речовина нитки селективно зв'язує і виводить з ~LCS~ щонайменше аміни[4345]. Клітини підспайкового органа синтезують спондин[4346], який за участю кластерину[4347] і галектину-1[4348] формує полімерний матеріал нитки; спектр варіацій гліканів у товщі нитки широкий, що свідчить про різноманіття її функцій *(оглянуто R. I. Muñoz та співавт., 2019)*. Саме мутація гену спондину у *Danio rerio* унеможливлює формування нитки і зумовлює кіфотичну деформацію тіла на тлі збереженої активності війкового апарату епендимоцитів і течії ~LCS~ *(Y. Cantaut-Belarif та співавт., 2018)*. Більш того, вади формування осі тіла у мутантів з порушеною функцією війкового апарату автори пов'язують саме з наявною за таких умов неспроможністю формування нитки Рейснера: функція війкового апарату з такої точки зору необхідна саме для формування нитки Рейснера, котра, у свою чергу, зумовлює рівноосність тіла *(Ibid.)*. До речі, ця робота демонструє, що хоча б у *Danio rerio* ліквороток у системі шлуночків і центрального каналу слабко залежить від наявності нитки Рейснера[4349].

Окрім спондину, підспайковий орган секретує у ~LCS~[4350] щонайменше bFGF[4351] і транстиретин[4352], котрі, ймовірно, модулюють нейрогенез, у тому числі в зрілому мозку *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015,* ***рис. 72****)*. Секреція речовин клітинами органа регулюється серотонін-, ГАМК- і катехоламінергічними впливами, а також, ймовірно, ангіотензином II, ендотеліном 1 і брадикініном *(Ibid.)*. Який вигляд має повний спектр факторів, котрі продукуються підспайковим органом, і який їхній зв'язок з речовинами нитки Рейснера — достеменно невідомо.



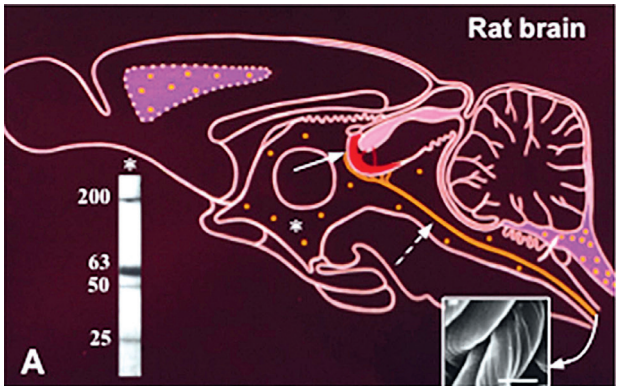


Рис. 72. Праворуч: підспайковий орган щура *(червоний, вказаний прямою суцільною стрілкою), нитка Рейснера (жовтогаряча, вказана пунктирною стрілкою)* у водогоні, IV-му шлуночку і центральному каналі спинного мозку, а також Вестернблот-грама з ідентифікованим у ~LCS~ щура спондином різної молекулярної маси 200, 63, 50 і 25 кДа. Жовтогарячі точки у лікворній системі умовно позначають розчинені у ~LCS~ продукти секреції підспайкового органу. **Ліворуч — спондинсекретувальний епендимоцит підспайкового органа**. M. M. Guerra та співавтори *(2015)*, із посиланням на першоджерело. Абревіатурні позначення *(мовою оригіналу)*: RF — Reissner fiber, pre-RF — просторово неструктурована речовина, з котрої формується нитка Рейснера, BP — basal processes of ependymal cells; LSC — long spacing collagen, PVS — perivascular space, C — capillary, CSF — cerebrospinal fluid.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2015.00480/full)*.

Загалом, циркумвентрикулярна система[4353] включає 2 групи органів *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011, див.* ***рис. 73****)*: **1)** сенсорні[4354] — зазаднє поле[4355], судинний орган кінцевої пластинки[4356], підсклепінний орган[4357]; **2)** секреторні — підспайковий орган[4358], гіпофіз, шишкоподібна залоза[4359], серединне підвищення[4360]. Основна диференційна ознака органів[4361] на тлі інших ділянок мозкової речовини чи судинних сплетень[4362] — густа й відносно високопроникна капілярна мережа[4363]. У складі органів виявляють нейрони, гліоцити, епендимоцити, клітинні елементи м'якої мозкової оболони і судинного русла. Вистилка, що вкриває органи з боку шлуночкової системи, містить, окрім типових, ще й особливі, видовжені клітини — таніцити[4364], котрі ретранслюють ліквор у мозок, а у деяких ділянках, наприклад, у гіпоталамусі, виконують роль нейрогенних стовбурових клітин[4365].

У цілому, циркумвентрикулярні органи розташовані в серединній зоні мозку, навколо третього і четвертого шлуночків, деякі з них[4366] візуалізуються за допомогою МРТ *(A. Horsburgh, T. F. Massoud, 2013; M. Azuma та співавт., 2018)*. Основні клітинні елементи органів, приміром, ЛКН і таніцити, контактують з ~LCS~ і елементами крові, що проникають крізь капілярну стінку, виконують ряд важливих сенсорних і секреторних[4367] функцій, сприймаючи різноманітні гематогенні і ліквородні впливи й розповсюджуючи їхній вплив на мережі мозку[4368], а також продукуючи активні речовини у ~LCS~ і кров[4369] *(G. T. Cottrell, A. V. Ferguson, 2004; S. Siso та співавт., 2010)*. Через добре проникні стінки капілярного русла деяких циркумвентрикулярних органів у речовину мозку можуть потрапляти різноманітні регуляторні фактори, наприклад, пептидної природи, котрі синтезуються периферично[4370].

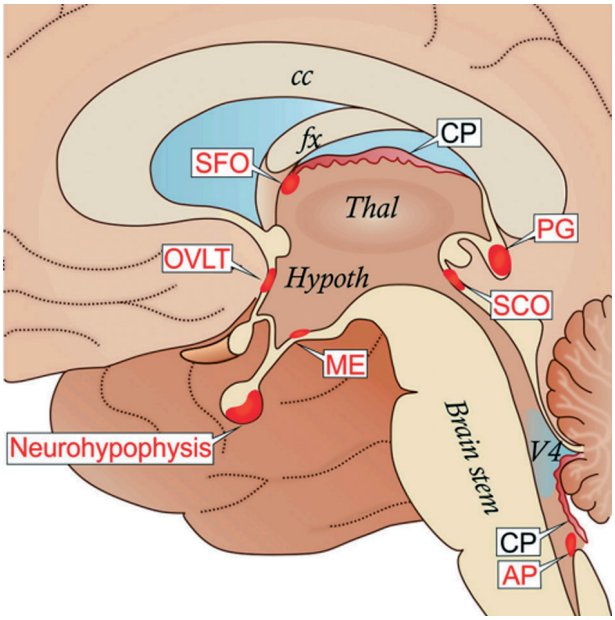


Рис. 73. Локалізація циркумвентрикулярних органів людини, схематично зображена M. Bentivoglio та співавторами *(2018)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AP — area postrema, CC — corpus callosum, CP — choroid plexus, fx — fornix, Hypoth — гіпоталамус, ME — median eminence, OVLT — organum vasculosum of the lamina terminalis, PG — pineal gland, SCO — subcommissural organ, SFO — subfornical organ, Thal — таламус, V4 — четвертий шлуночок.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02877/full)*.

Спектр зв'язків нейронів циркумвентрикулярних органів широкий, включає гіпоталамічні і стовбурові ядра, структури базального переднього мозку, таламус, деякі ділянки кори великого мозку й мозочок *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*.

До переліку функцій циркумвентрикулярної системи відносять регуляцію рідинного балансу й участь у формуванні відчуття спраги[4371], регуляцію харчової поведінки й участь у формуванні відчуття голоду[4372], регуляцію репродуктивної поведінки, функції серцево-судинної та імунної систем *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*. Не виключена ворітна роль циркумвентрикулярних органів — як місця проникнення патогенних мікроорганізмів у паренхіму мозку[4373] *(M. Bentivoglio та співавт., 2018)*, а також пріонних часток *(S. Siso та співавт., 2010)*. Вища проникність кровоносних капілярів циркумвентрикулярних органів може збільшувати ймовірність контактування мікрогліоцитів із циркулюючими на тлі бактеріальних інфекцій чи дизбіозів[4374] бактеріальними антигенами й токсинами[4375], тригерувати демієлінізаційний процес і таким чином сприяти виникненню розсіяного склерозу *(A. Hänninen, 2017*[4376]*)*. Аналогічна обставина є причиною проникнення у речовину мозку цитокінів, хемокінів, ліпідних медіаторів[4377] та інших імунотропних хемоатрактантів і регуляторів *(F. J. Pflieger та співавт., 2018; A. Blomqvist, D. Engblom, 2018)*, роль котрої за нормальних умов невідома.

Онтогенез циркумвентрикулярних органів — строкатий, специфічний для цього процесу спектр факторів транскрипції, на даний час невідомий *(C. Kiecker, 2017)*. Чи не найповніше вивчений розвиток нейрогіпофіза й серединного підвищення залежить від Shh[4378], продукованого клітинами прехордальної пластинки, прогенітори епіфіза розташовуються вздовж нейральної пластинки завдяки Wnt-залежній[4379] сигналізації *(Ibid.)*. Для зазаднього поля, судинного органа кінцевої пластинки, підсклепінного і підспайкового органа до цього

часу не з'ясовано прогеніторні джерела *(Ibid.)*; для формування ряду органів[4380] характерна взаємодія з ненейральною частиною ектодерми *(Ibid.)*. Нарешті, підспайковий орган, на відміну від підсклепінного, відноситься до найбільш ранньодиференційованих структур мозку; у його формуванні, ймовірно, істотну роль відіграє локальна експресія фактора транскрипції Pax6[4381] *(Ibid.)*.

ліквор і біль

Не можемо оминути увагою ще одне спостереження. Виявляється, щонайменше у щура існує популяція нейронів вентральної частини центральної сірої речовини, котрі володіють апікальним лікворконтактуючим відростком і при цьому розташовуються не субепендимарно, а глибше, у паренхімі стовбура мозку. Ця популяція отримала назву ~LCS~-контактуюче ядро[4382] *(оглянуто у: X. Y. Wang та співавт., 2014; Q. Q. Zhou та співавт., 2017)*. Нейрони ядра експресують фракталкін[4383], котрий через рецептор CX3CR1[4384] впливає на резидентні *(і, ймовірно, дистантні)* мікрогліоцити, чим, на тлі відповідних тригерних факторів, може сприяти формуванню мережевої матриці хронічного болю[4385]. Ймовірно, нейрони ядра експресують також пуринергічні рецептори P2X3 *(P. F. Liu та співавтори, 2017)*; експресія цих рецепторів у ділянці ~LCS~-контактуючого ядра дорослого щура збільшується на тлі больового синдрому[4386], а внутрішньошлуночкове введення агоніста P2X3-рецептора — АТФ[4387] полегшує перебіг больового синдрому й збільшує експресію c-Fos нейронами центральної сірої речовини; на тлі попереднього введення антагоніста P2X3-рецептора обидва ефекти не спостерігаються *(Ibid.)*. Більш того, абляція нейронів ~LCS~-контактуючого ядра В-сапорином виключала анальгетичний ефект внутрішньошлуночкового введення АТФ, однак не впливала на експресію c-Fos нейронами центральної сірої речовини *(Ibid.)*. Іншим каналом, експресія якого характерна для речовини ~LCS~-контактуючого ядра і збільшується на тлі больового синдрому[4388], є ASIC3; внутрішньошлуночкове введення антагоніста каналу[4389] зменшує теплову і механічну гіперальгезію.

Ці дані, а також інформація про рецепцію ЛКН зсувів водневого показника ~LCS~ *(див. вище)*, наштовхують на думку про можливість ноцицептивної функції ~LCS~-контактуючих клітин мозку: якщо вони володіють молекулярними засобами термо-, хемо- й механорецепції[4390], причому такими, котрі добре відомі саме за участю у ноцицепції[4391], чи не можна вважати це доказом наявності квазібольової іннервації мозку? Навіть якщо пристати на теорію специфічності ноцицепції, тобто існування спеціалізованих рецепторів, що сприймають виключно хімічні чи механічні еквіваленти больового подразнення, набір перерахованих рецепторів ЛКН свідчить на користь їх ноцицептивної природи. Якщо ж пристати на позицію неспецифічності больового подразнення[4392], то й за таких умов ЛКН, як і будь-яку сомато- чи вісцероцептивну клітину, варто підозрювати у здійсненні ноцицептивної функції.

Правда, у таких припущень є вагомий контраргумент: безліч ділянок головного мозку володіють хемоцептивною функцією, нейрони інших — чутливі до температури, осмотичності крові тощо. Врешті-решт — будь-який нейрон чутливий до безлічі хімічних чи фізичних параметрів середовища власного існування. Чи означає це, що увесь мозок є сенсорним органом з ноцицептивною функцією? Ні, не означає. Адже сенсорні функції, в тому числі ноцицептивна, обумовлені наявністю не лише периферичної, а й центральної частини відповідного аналізатора, з характерною цілісною і до певної міри окремішньою архітектурою. Лише за таких умов стимуляція периферичних відділів спричиняє специфічні зміни активності мереж мозку, які ми називаємо мозковими корелятами того чи іншого відчуття, у випадку ноцицепції — відчуття болю. Єдине, що ми можемо на даний час стверджувати, — це нез'ясованість шляхів проєктування ЛКН. Ми не знаємо, чи можуть вони активувати типові для ноцицепції шляхи передачі збудження, відтворювати активність мозку у межах матриці болю. У цьому сенсі цитовані роботи *(Q. Q. Zhou та співавт., 2017, P. F. Liu та співавтори, 2017)* є лише початком цікавого і довгого шляху. Якщо передбачення справдяться, ми будемо свідками чергового епізоду *«догматопаду»,* з екзальтованою публікою і переліком *«мракобісів»*; цього разу йтиметься про заяложену до дірок тезу, що *«мозок не болить, бо в ньому нема больових закінчень»*.

* * *

Протягом недавнього часу мав місце черговий сезон найпопулярнішого науково-пізнавального серіалу останніх десятиліть, що транслюється безліччю біомедичних видань, під назвою *«Догматотроща»*. Не те щоб ми були палкими поціновувачами, але хвилі доходять в усі закутки. За цей час звитягою багатьох була розбита у друзки *«догма» «про відсутність значущого для регенерації зрілого мозку утворення нових нейронів»*. Причому у *«мракобіси»* було записано не кого-небудь, а самого автора, нобеліанта S. Ramon y Cajal[4393], а його діянню надано бульварну самоназву: *«іспанський чобіток»*[4394]. Потім з гуркотом було завалено аж дві з половиною догми: *«про лімфатичні судини ТМО»*[4395], *«про відсутність лімфодренажу паренхіми*

мозку»[4396] і *«про імунологічну привілейованість мозку»*[4397]. На підході — ліквороциркуляційний блокбастер, а ще — *«догма» про те, що «мозок не болить, бо не має ноцицептивних закінчень»*. Раніше, щоправда з меншим завзяттям, була повалена *«догма» «про непроникність гематоенцефалічного бар'єра»*.

Найцікавіше, що сутнісні зміни нашого розуміння багатьох речей відбуваються тихо, без медійних амплітуд, а ті здвиги, що їх спостерігає невтаємничена у науковий залаштунок публіка, як правило, на повірку виявляються не те щоб фейковими, просто скромнішими, ніж про них кричать шпальти журналів і говірливі коментатори. При близькому розгляді виявляється, що *«догматичний»* характер тих чи інших уявлень виник унаслідок їхньої схематизації з педагогічною чи просвітницькою метою; багато вчених ще з моменту озвучення *«догматизованих»* у висліді тез, сумнівались у їх однозначності, накопичували матеріал, який демонстрував протилежне. Просто у медійній площині всі ці деталі не існували, вони були виведені за декорації. За таких умов заслужений профіт має той, хто вчасно виливає свої результати у класний друкований орган і не лінується певний час *«догматизувати»* його у вигляді простих дотепних схем.

Отже, діючий механізм популяризації науки має неусувний побічний наслідок: прагнучи лапідарності, усе нове швидко *«догматизується»*. Чим готується новий сюжетний поворот у майбутньому. Для когось це — вадне коло, яке знищує пізнання, для когось — *perpetuum mobile*, завдяки якому живе й толерується наука — *«найкращий засіб задоволення власної допитливості за державний кошт»*[4398]. Плюс такої системи — суспільний резонанс і фінансування, мінус — значна роль ідеологічної ланки: режисури і ляльководства, надконцентрація коштів і розумового потенціалу у фаворитизованих напрямках і, на тлі невідворотності за таких умов завищених очікувань, — розчарування мізерними практичними результатами[4399]. І ще один незаперечний профіт, уже для публіки: *«Але ж які емоції, гра ж то яка!»*

Кожен науковець має право на *«далекосяжні інтерпретації»* власних даних, адже наука — контрольоване реальним світовлаштуванням мистецтво; вся справа у мірі, яка є одним із незаперечних естетичних визначників. Феномен мовчання стосовно власних вагомих відкриттів у зв'язку з неоднозначністю їх філософських і світоглядних наслідків[4400] буває промовистішим за екзальтоване вигукування рефренів про *«остаточне вирішення»* якоїсь проблеми чи *«повалення»* чергового опудала рисованої *«догми»*.

Припускаємо, що розглянутий у попередній двох главах матеріал демонструє вартість тверезості й виваженості в оцінках наукової інформації. Панівний на даний час глянцевий схематизм чимось нагадує фільм, у якому всі сюжетні лінії й розвиток подані глядачу одразу, дебело й без жодної інтриги. Виражаючись відвертіше, ситуація на ниві наук-попу часто нагадує явище, відоме під простим терміном — кітч.

нейрогемóфізис

хвилі ліквору і візерунки духу на нейронному піску

Як уже зазначалося у попередніх главах, фундаментальним питанням рідинної біології мозку є пульсова залежність транспорту активних речовин. Відомо, що суміжсудинними і міжклітинними просторами розповсюджуються не лише метаболіти, а й нейромедіатори та нейромодулятори, котрими вщерть наповнена ~LCS~ *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018)*. Отже, питання стоїть так: чи має істотне значення опосередкований ~LCS~ пульс-генеруючий вплив серця на формування чи оформлення ритмічної мережевої активності мозку? Не упускаймо також залежність опосередкованого ~LCS~ транспорту від низки супутніх, питомо ймовірнісних умов та впливів і пригадаймо проблему генези спонтанних мережевих подій як корелятів творчого процесу *(див. с. 444–448)*. І стане зрозуміло, що зв'язок між механізмами новизни і особливостями залежної від серцевого циклу рідинної біології мозку вартує вивчення.

Джерелом нейромодулювальних факторів ~LCS~, очевидно, є кров[4401], клітинні елементи судинних сплетень[4402], епендимоцити, нейрони[4403] і глія[4404], а також ЛКН, нейрони й глія циркумвентрикулярних органів, гіпоталамічні нейрони[4405] *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018);* вклад кожного із них, як і динаміка продукції нейротропних факторів, відомі фрагментарно або ж і взагалі туманно *(Ibid.)*. Нейромодулятори позаклітинного середовища мозку можуть спричиняти тривалі ефекти[4406], що загалом суголосно концепції так званої несинаптичної, об'ємної передачі впливів між нейронами мозку *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018*[4407]*)*. Однак на даний час не існує задовільних технічних засобів з'ясування ролі цього фактора у формуванні мережевої активності нейронів і у функції мозку *(Ibid.)*. Окрім концентрацій нейромодуляторів і специфіки локальної експресії їхніх рецепторів, важливими для побудови моделей такого впливу, є параметри дифузії речовин у міжклітинному просторі мозку *(Ibid.*[4408]*)*. Враховуючи ключову роль у цьому процесі судинної пульсації[4409],

а також беручи до уваги утаємниченість механізмів спонтанної активності нейронних мереж[4410], очевидною є інтуїція щодо їх суттєвої кардіогенної обумовленості[4411]. У цілому, окреслені аргументи привідкривають ще один бік взаємодії між серцем і мозком, потужність і точність якої на даний час важко оцінити. Тим не менш, значний об'єм емпіричного матеріалу, котрий дозволяє з'ясувати масштаб явища, ми спробуємо подати на сторінках цієї глави.

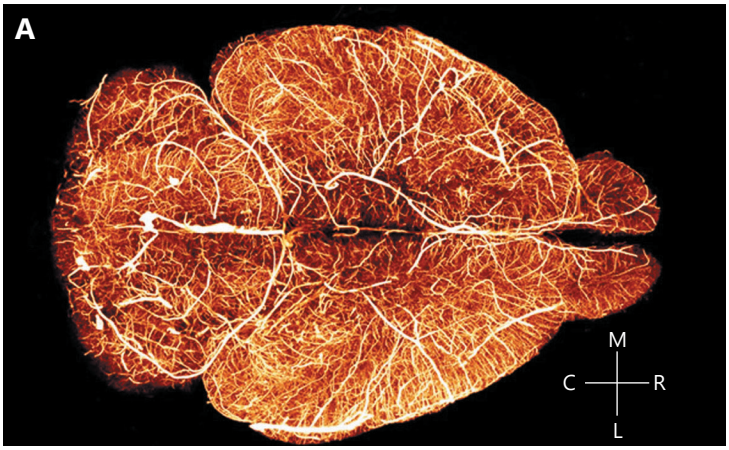


Рис. 74. Васкулом мозку дорослої миші, візуалізований *post mortem* завдяки преперфузійному заповненню спеціальними речовинами, котрі виявляють складним флуоресцентним дослідженням. A. P. Di Giovanna та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598-018-30533-3)*.

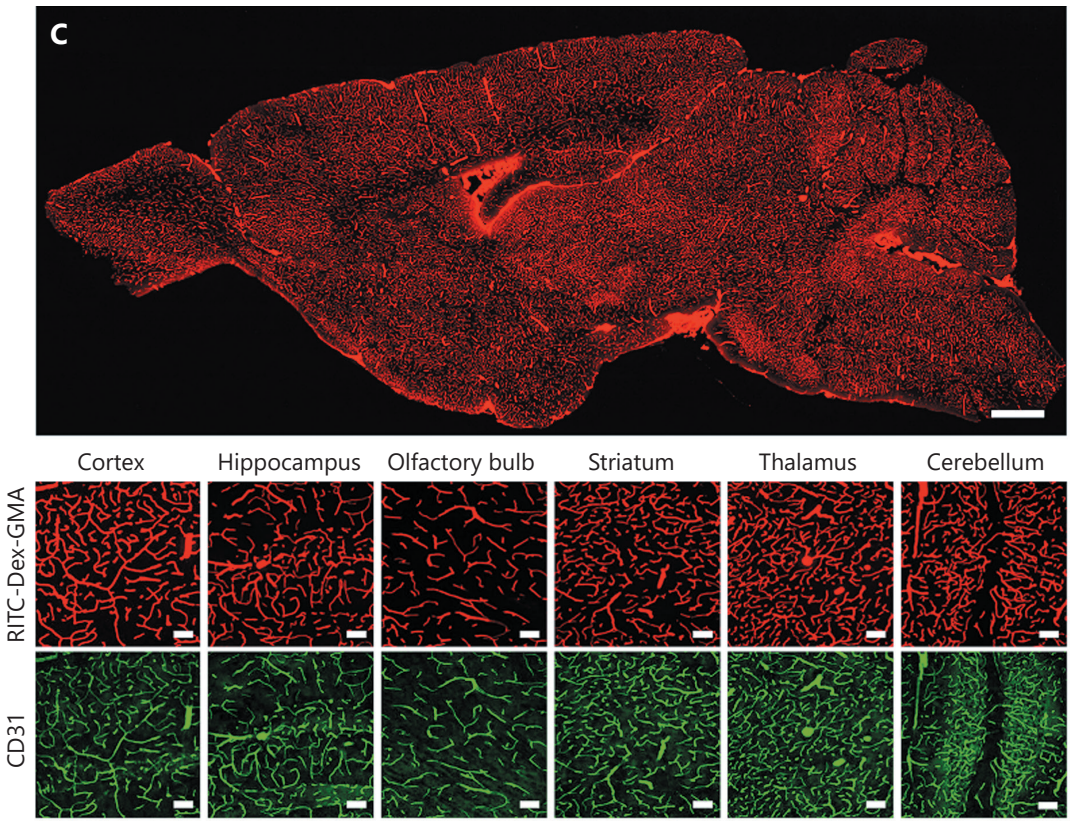


Рис. 76. За словами авторів, методика флуоресцентної візуалізації полімеризованого гелю, котрий заповнює судини мозку і не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, дозволяє ідентифікувати практично усі судини мозку дорослої миші. T. Miyawaki та співавтори *(2020)*. CD31 — маркер ендотеліоцитів. Методика, відтворена авторами, — RITC — rhodamine isothiocyanate *(флуоресцентна група)*; Dex — dextran *(макромолекулярний носій, котрий не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр)*; GMA — glycidyl methacrylate *(зшивач — crosslinkable group)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41467–020–14786-z?fromPaywallRec=false)*.

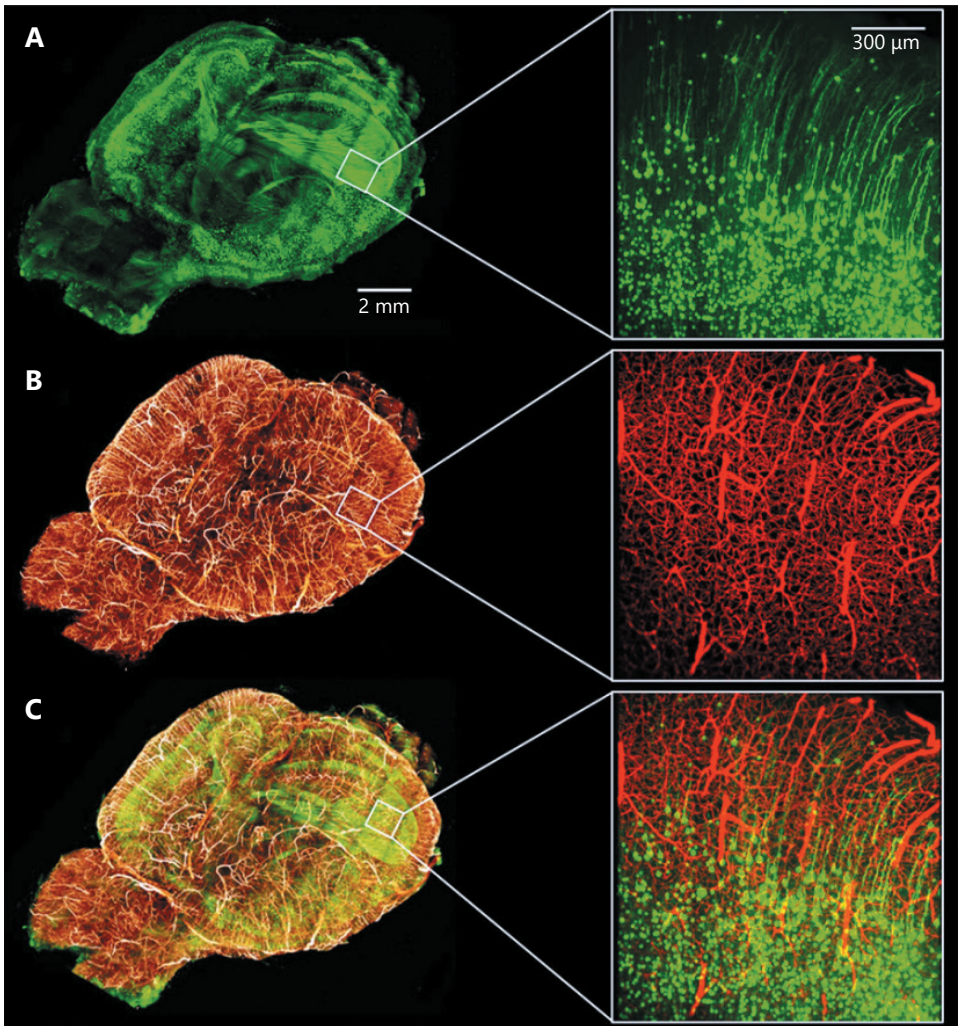


Рис. 75. Те саме, але з накладанням розподілу нейронів *(експресують зелений флуоресцентний білок)*. A. P. Di Giovanna та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; див. попередній рисунок)*.

танець мозку: павана, фламенко чи брейк

Перед тим як перейти до викладу подальшого матеріалу, з'ясуємо для себе, наскільки суттєвими є пульсаційні деформації мозкової речовини. Спершу окреслимо масштаб кровоносної мережі головного мозку.

Середня загальна площа капілярів у 1 г речовини мозку складає 120 см^2 *(K. Kisler та співавт., 2017* [4412]*)*; отже, для мозку масою 1500 г вона становить 18 м^2, за іншими даними[4413] — 15–25 м^2. Приблизна довжина усіх капілярів мозку становить 400 миль *(A. K. Diem та співавт., 2018*[4414]*)*, тобто 644 км[4415], або 430 м у 1 г речовини мозку. Середня довжина одного капіляра складає 100 мкм *(Ibid.)*, загальна кількість капілярів мозку — 6,5 млрд *(Ibid.)*, що відповідає кількості у ~13–15 нейронів і дещо менше гліоцитів на 1 капіляр[4416]. Щільність розташування капілярів у мозку людини — 2500–3000 у 1 мм^3 *(A. H. Marblestone та співавт., 2013*[4417]*)*, тобто 1 капіляр на 73 мкм вздовж будь-якого виміру мозку[4418], причому середня відстань нейрона від капіляра, за різними даними, — ~15 мкм[4419] або ~200 мкм[4420], мінімальний діаметр мозкового капіляра ссавців — 3–4 мкм, середній — ~8 мкм *(Ibid.*[4421]*)*. За даними порівняльного дослідження, капілярна мережа кори головного мозку людини і миші топологічно еквівалентна, відрізняється лише масштабно *(A. F. Smith та співавт., 2019, **рис. 77**)*. Частка об'єму васкулатури у загальному об'ємі кори головного мозку миші складає 1 % *(P. S. Tsai та співавт., 2009)*[4422]. Хоча, на думку B. V. Zlokovic і M. L. Apuzzo *(1998)*, мікро- і макросудини складають аж 25–30 % об'єму мозку[4423], що малоймовірно[4424]. За іншими даними, частка об'єму судинного русла складає ~3 % від об'єму головного мозку людини[4425].

Загальна кількість ендотеліоцитів мозку людини складає 20–25 млрд[4426] *(C. S. von Bartheld та співавт., 2016)*. Загальна перфузія кров'ю мозку дорослої людини становить 750–1000 мл/хв[4427], або 55–60 мл/100 г ре-

човини мозку/хв[4428], причому для сірої речовини —75 мл/100 г/хв[4429], для білої — 45 мл/100 г/хв[4430]. Споживання кисню мозком загалом складає 46 см³/хв, або 3.3 мл/100 г/хв[4431], об'ємна швидкість течії крові у сонній артерії 350 мл/хв[4432], в основній артерії — 100–200 мл/хв[4433]. За нормальних значень артеріального тиску[4434], різниця між систолічним і діастолічним тиском[4435] на рівні мозкових артеріальних судин діаметром 40 мкм повинна становити, залежно від локалізації, ~20–30 мм рт. ст. *(P. J. Blanco та співавт., 2017)*.

Загальний об'єм міжклітинної рідини у мозку становить 280 мл, тобто ~20 % об'єму мозку *(A. K. Diem та співавт., 2018[4436])*, і за розрахунками повинен оновлюватися протягом ~10 год *(Ibid.)*. Розрахункова площа контакту суміжсудинного й міжклітинного простору мозку з одного боку та клітинного компонента і нейропілю мозку — з іншого складає 250 см² для 1 г мозкової речовини *(H. Wang та співавт., 2014[4437])*, що для мозку масою 1500 г відповідає ~38 м². Отже, загальна площа поверхні розгалуженого міжклітинного простору мозку людини порівнювана із сумарною площею мозкового ендотелію.

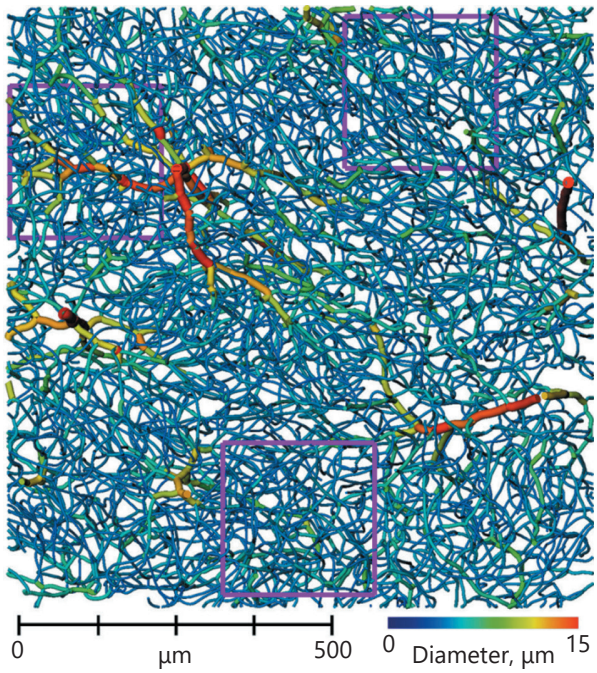


Рис. 77. Мікросудинне русло кори головного мозку дорослої миші. Інтерпретація даних P. S. Tsai та співавторів *(2009)* A. F. Smith та співавторами *(2019)*. Погляд з піальної поверхні. Діаметр судин співвіднесено з кольором їхнього позначення.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00233/full)*.

Збільшення об'єму мозку на пікові пульсової хвилі легко розрахувати, знаючи об'єм крові, що надходить у мозкове судинне русло у зв'язку із систолою; загальновизнаним значенням цього показника є ~20 % від ударного об'єму лівого шлуночка *(B. V. Zlokovic, 2008, 2011; C. Y. Xing та співавт., 2017)*[4438]. Ударний об'єм[4439] лівого шлуночка у здорового чоловіка вагою 70 кг складає ~70 мл[4440]. Отже, у мозок при одному скороченні серця потрапляє додатково ~14 мл крові, що становить ~1 % його середнього об'єму[4441]. Здавалося б, такий приріст незначний, однак за спеціальних умов він легко вловлюється візуально: видима пульсація мозку є чи не єдиною верифікаційною ознакою його перфузії в умовах транскраніального оперативного втручання. Крім того, пульсація мозку, попри її доволі скромну розрахункову об'ємну амплітуду, добре верифікована МРТ[4442], ультразвуковими й іншими дослідженнями *(M. E. Wagshul та співавт., 2011; J. Stone та співавт., 2015; A. Lecchini-Visintini та співавт., 2025)*, у тому числі — ультрасонографічно[4443], методом магнітно-резонансної еластографії[4444] та поєднаними методами[4445]. Ось наприклад, T. Desmidt та співавтори *(2017)* за допомогою спеціальної ехоенцефалографічної техніки[4446] констатували суттєво вищу амплітуду об'ємної пульсації мозку у пацієнтів з депресивним розладом порівняно зі здоровими добровольцями, при цьому медіана амплітуди лінійного коливання розміру ~6-сантиметрової ділянки горизонтального зрізу скроневої частки у площині вілізієвого кола[4447] у досліджуваних пацієнтів[4448] складала ~116 мкм. Отже, амплітуда пульсових коливань ширини мозку на цьому рівні повинна становити не більше ніж ~0.232 мм, враховуючи, що максимальна ширина мозку[4449] — ~130 мм[4450] або 135–145[4451] мм, а на рівні досліджуваної ділянки, на нашу думку[4452], — ~100 мм. За аналогічних вихідних енцефалометричних даних зміна будь-якого лінійного розміру мозку при збільшенні його об'єму на 14 мл, за умови, що мозок — напівкуля з радіусом 14 см , повинна складати 0,012 см, тобто 0,12 мм, що удвічі менше виявленого T. Desmidt та співавторами *(2017)*. Отже врахування пов'язаного із систолою притоку додаткового об'єму рідини у мозок[4453] видається аргументованим. І ще: виявлена T. Desmidt та співавторами *(2017)* амплітуда лінійної пульсації мозку складає 0.232 % від середнього лінійного розміру мозку.

За умови близького розташування пульсуючих капілярів і/або дрібних судин у корі головного мозку ссавців[4454], навіть пульсація з амплітудою у ~0.23 % від лінійного виміру[4455] завдяки її силі, тобто значним динамічним показникам руху судинної стінки, та її великій площі може бути суттєвим фактором перемішування міжклітинної рідини й гідродинамічного впливу на нейрони і гліоцити. При найпростішому моделюванні, якщо за відстані 20–30 мкм між сусідніми капілярами їх кількість у зазначеному околі становитиме 4–5 *(див. P. S. Tsai та співавт., 2009)*, індивідуальний діаметр ~7 мкм, а довжина ~100[4456] мкм, то загальна

площа пульсуючої поверхні, зверненої до епіцентру, складатиме (2200/2) × 4.5 ≈ 5000 мкм^2, що відповідає квадратній мембрані зі стороною у 70 мкм. Для головного мозку людини загалом сумарна площа пульсуючої поверхні капілярів становитиме 6.5 м^2, що відповідатиме квадратній мембрані зі стороною у ~2.5 м Чимало.

як серце притлумлює мозок

...Почати б з того, що пульсові удари серця з віком або на тлі певних патологічних процесів перетворюються у засіб непрямого *(а можливо, й прямого)* ушкодження головного мозку, зокрема тих його ділянок, котрі тісно пов'язані з мнестичною активністю. M. E. Wagshul та співавтори *(2011),* як і J. Stone та співавтори *(2015)*, пов'язують розвій дементивного процесу із непрямим ушкодженням речовини мозку внаслідок молекулярної трансформації ударного механічного впливу крові на судинну стінку. Автори розглядають мозок *«вразливим до довготривалого серцебиття»* через низький опір церебрального судинного русла[4457], зяяння мозкових артеріол і проникність пульсових хвиль аж до рівня венул і вен[4458]. Вони пояснюють пульсацію крові на рівні капілярного русла мозку також і тим, що, на відміну від усіх інших частин тіла, у яких докапілярні судини різного калібру виконують роль фазного еластичного депо[4459], мозок перебуває у ригідній черепній коробці, отже, пульсові об'ємні зміни судинного русла, супроводжувані синхронним збільшенням об'єму мозку, суттєво обмежені й узагалі — можливі лише завдяки компенсаторним переміщенням ~LCS~[4460]. Пульсаційну просторову розтягуваність[4461] речовини мозку у порожнині інтактного черепа традиційно вважають такою, що зменшується при збільшенні внутрішньочерепного тиску[4462] *(див.* ***рис. 78****)*; отже, на думку M. E. Wagshul та співавторів *(2011)*, компенсація об'єму крові, що із систолою надходить у мозок і збільшує його розміри, відбувається за рахунок переміщення ~LCS~ у хребтовий канал завдяки розтягуваності спинномозкового мішка ТМО[4463], а також шляхом венозного транскраніального скиду[4464]. Останнє означає, що артеріальна, мозкова і венозна пульсації повинні бути фазно синхронізовані, що доводять, приміром, результати спостережень W. E. Butler *(2017)*. Цікаво, що згідно з однією із актуальних гіпотез *(Z. Vrselja та співавт., 2014)*, функцією вілізієвого багатогранника у людини є радше пом'якшення, розсіювання й вирівнювання пульсових хвиль, котрі у силу певних анатомічних передумов нерівномірно і неодночасно надходять у речовину мозку шістьма магістральними судинами[4465]. Однак збільшення амплітуди гемопульсаційного плину ~LCS~ у сільвієвому водогоні на тлі відкритої гідроцефалії у щура, ймовірно, не супроводжується збільшенням реєстрованої пульсації капілярів[4466] нової кори дорослого щура *(S. Rashid та співавт., 2012)*, що увиразнює питання про ступінь незалежності обох, начебто міцно спряжених, феноменів — пульсації капілярів мозку і пульсації ~LCS~.

J. Stone та співавтори *(2015)* припускають, що основним фактором *«природної»* смертності у людській популяції, за всієї спірності такого терміна, є недостатність функції, передусім мозку і нирок — органів, найінтенсивніше васкуляризованих[4467] і тому найбільш ушкоджуваних гемопульсаційним механізмом[4468]. Передумовами такого патофізіологічного процесу у цитованих роботах[4469] вважають вікове зменшення еластичності судин, збільшення частоти серцевих скорочень[4470], збільшення артеріального тиску, особливо систолічного, порушення міогенних ауторегуляторних механізмів на рівні артерій і артеріол.

Резюмуючи наявні припущення, слід підозрювати наступні механізми ушкодження мозкової речовини за таких умов.

1. Зменшення еластичності артерій і артеріол мозку й ауторегуляторного обмеження пульсових хвиль збільшує пікові значення тиску крові у просвіті дрібних судин, уймовірнює їх розрив з формуванням мікро-

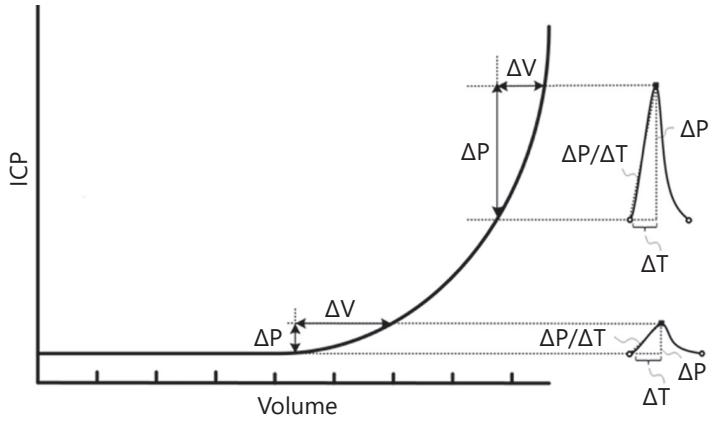


Рис. 78. Відома залежність між внутрішньочерепним тиском *(ICP — intracranial pressure)* і об'ємом внутрішньочерепного вмісту, точніше, величиною його приросту. Наведена M. E. Wagshul та співавторами *(2011)*, з посиланням на A. Marmarou та співавторів *(1975, 1978)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 2.0; https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-8118-8-5)*.

геморагій[4471], котрі з очевидних причин є фактором багатогранного ушкодження мозкової речовини, викривленого ремоделювання міжклітинного матриксу і базальних мембран судин[4472], тобто суміжсудинних просторів[4473]. У цьому контексті пригадаймо, що згідно з *«ґлімфатичною»* гіпотезою, васкулопатія на тлі хвороби Альцгеймера виникає внаслідок накопичення β-амілоїду у суміжсудинних шляхах, котре корелює зі збільшенням крихкості судин і зменшенням їхньої еластичності. У схемі J. Stone та співавторів *(*2015*)*, щоправда, підвищення експресії β-амілоїду і його олігомеризація є наслідком первинного мікрогеморагічного ушкодження, отже, між обома ланками може існувати позитивний зворотний зв'язок, тобто вадне коло[4474].

2. З віком істотно трансформується реактивність ендотеліоцитів щодо змінного тиску крові[4475]. Це проявляється, окрім іншого, зміною функції NADPH-оксидази й збільшенням продукції перекисних сполук на тлі розтягу, активацією протеїнкіназних каскадів[4476], а також порушенням дилатаційної ендотелій/NOS/NOX2-залежної відповіді на зростання пульсового тиску[4477].

3. На тлі таких вікових змін реактивності судинної стінки, можливе порушення нейроваскулярного єднання[4478] — реакції локального збільшення перфузії кров'ю мозкової речовини у відповідь на збільшення активності резидентних нейронних ансамблів[4479].

F. Wang та співавтори *(2018, див. також* ***рис. 79****)* на основі актуальних уявлень щодо реактивності ендотеліоцитів пропонують таку структуру судинної складової дементивного процесу: *«зменшення гемоперфузії — збільшення продукції ендотеліоцитами перекисів — збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра — розгортання запального процесу — ураження глії, нейронів, синапсів та нейрогенних ніш — розлади функції мозку»*. Тут доречно пригадати патофізіологічно близьку гіпотезу ролі ренін-ангіотензинової

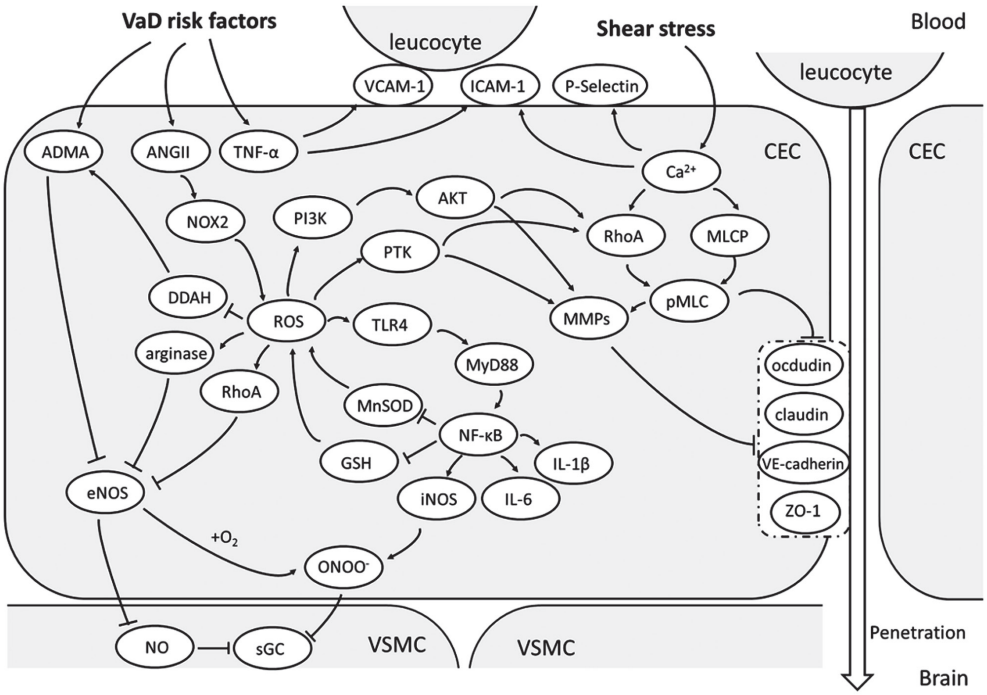


Рис. 79. Молекулярні каскади у мозкових ендотеліоцитах — остов судинної осі патогенезу деменції. F. Wang та співавтори *(2018)*. Умовні позначення: AJs — adherent junctions; AMDA — asymmetric dimethylarginine; AKT — protein kinase B; ANGII — angiotensin II; CEC — cerebrovascular endothelial cell; DDAH — dimethylarginine dimethylaminohydrolase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; GSH — glutathione; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1; iNOS — inducible nitric oxide synthase; MLCP — myosin light chain phosphorylatase; MMPs — metalloproteins; MnSOD — manganese-dependent superoxide dismutase; MyD88 — myeloid differential protein-88; NF-κB — nuclear factor-κB; NO — nitric oxide; NOX-2 — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; $OONO^-$ — peroxynitrite; PI3K — phosphoinositol 3 kinase; pMLC — phosphorylated myosin light chain; PTK — protein tyrosine kinase; RhoA — Ras homolog gene family member A; ROS — reactive oxygen species; sGC — soluble guanylate cyclase; TJs — tight junctions; TLR4 — Toll-like receptor 4; TNF-α — tumor necrosis factor-α; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; VE-cadherin — vascular endothelial cadherin; VSMC — vascular smooth muscle cell; ZO-1 — zonula occludens 1.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00376/full).*

й ендотелінової систем у поширенні судинної патології на функцію нейронних мереж і когнітивної сфери на тлі дементивного процесу *(A. Y. Fouda та співавт., 2019)*.

M. Velasco-Estevez та співавтори *(2018)*, враховуючи зміни механобіологічних властивостей речовини мозку на тлі хвороби Альцгеймера, особливо у ділянках бляшок, а також підвищення експресії механорецептора Piezo-1 у гіпокампі і у корі 18-місячних щурів[4480] з модельованою хворобою Альцгеймера[4481], припускають збільшення ваги Piezo-1-опосередкованого механогенного впливу на стан нейронів і гліоцитів головного мозку, особливо астроцитів навколо амілоїдних бляшок.

Ексцентрична патофізіологічна гіпотеза M. L. Nogueira та співавторів *(2015)* прагне продемонструвати зв'язок між такими патофізіологічними явищами, як *«хронічне запалення»*, *«хронічний механічний стрес»*, *«пухлинний процес»* і *«хвороба Альцгеймера»*: на думку авторів пухлинні захворювання і хвороба Альцгеймера володіють рядом схожих етіологічних[4482] і епідеміологічних[4483] особливостей; у якості фактора ризику обох типів патології розглядають елементи чи варіанти хронічного запалення[4484]; запальний процес, зазвичай пов'язаний з локальним збільшенням осмотичного тиску і набряком[4485]; нарешті, механічний стрес у вигляді компресії оточуючої речовини є важливим фактором онкогенезу і хронічні зміни механобіологічних чинників[4486] є важливою ланкою патогенезу хвороби Альцгеймера. Автори озвучують власну інтуїцію щодо значущості фактора механічного стресу у формуванні онкологічної патології і хвороби Альцгеймера, однак якихось конкретних обрисів *«механопатофізіології»* не надають[4487].

На тлі перелічених даних читачеві буде цікаво дізнатися, що регіонарні патоморфологічні зміни речовини мозку, схожі до тих, котрі спостерігають при хворобі Альцгеймера, виявляють і при хронічній серцевій недостатності, тобто у випадку зниження гідродинамічного впливу крові[4488]. Так, M. L. Alosco та S. M. Hayes *(2015)*, проаналізувавши наявну літературу, свідчать, що у випадку хронічної серцевої недостатності суттєво частішає дифузне ураження медіальної частини кори скроневої частки, кори поясної звивини, ряду ділянок лобової, тім'яної і потиличної часток, сосочкових тіл[4489] і склепіння[4490], ряду ядер таламуса, мозочка. Патофізіологічний механізм, ймовірно, виходить за рамки традиційного розуміння нейродегенерації, пов'язаної з хронічною регіонарною гіпоперфузією речовини мозку[4491].

Роль судинної ланки у патогенезі ідіопатичної патології мозку хворобою Альцгеймера не вичерпується. V. A. Malik та B. Di Benedetto *(2018)* наводять дані щодо коморбідності судинної патології мозку і психічних розладів, а також ознак збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, запальних процесів у мозку та рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, у тому числі TNFα[4492], на тлі психічної патології. Крім того, вони співставляють роль хронічного поведінкового стресу у формуванні психічних розладів, участь ефринової системи у формуванні й підтриманні гематоенцефалічного бар'єра і у стрес-залежних реакціях мозку[4493].

Хай там як, важко сумніватись у тому, що місце судинної ланки у хронічній патології мозку ще здивує своєю чільністю.

що таке нервово-судинне єднання і наскільки воно інтимне

На тлі збільшення активності певної ділянки мозку у ній спостерігають гіперемію з дилатацією артеріол, котра швидко розповсюджується у зворотному напрямку до рівня артерій, у тому числі піальних; у щура поширення зони дилатованих артерій від епіцентру функціональної активності мозку складає більш ніж 1 мм *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Уся ця реакція отримала назву функціональної гіперемії, забезпечуваної механізмами нейроваскулярного єднання.

Ось що у загальних рисах про них відомо[4494] *(див. також* ***рис. 80****)*.

Основним нейронним вазотропним фактором є NO, він спричиняє гіперполяризацію і релаксацію гладких міоцитів; інші фактори судинного тонусу — АТФ і аденозин — продукуються збудженими нейронами, через пуринергічні[4495] та аденозинові[4496] рецептори спричиняють констрикцію і релаксацію, відповідно *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Функція нейронів супроводжується істотним збільшенням позаклітинної концентрації йонів калію, що обумовлює, окрім іншого, активацію потенціалзалежних кальцієвих каналів цитолеми гладких міоцитів[4497], їхню деполяризацію і скорочення *(Ibid.)*. Важливою точкою ініціації каскадів нейроваскулярного єднання є трипартитний синапс[4498], де медіатор може впливати на рецептори астроцитарних закінчень *(K. Kisler та співавт., 2017; P. Toth та співавт., 2017)*: глутамат і АТФ, що продукуються нейронами, можуть діяти, відповідно, на метаботропні рецептори[4499] і P2YR астроцитів, ініціювати 1,4,5-трифосфатзалежне[4500] збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}, що, за деякими даними, сприяє вивільненню йонів калію[4501], арахідонової кислоти[4502], епоксиейкозатрієнових кислот та простагландину E_2[4503] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Епоксиейкозатрієнові кислоти, як і збільшення позаклітинної концентрації йонів калію, обумовлюють відчинення калієвих каналів BK_{Ca} і K_{IR} цитолеми артеріолярних гладких міоцитів, вихід йонів калію назовні, гіперполяризацію і релаксацію міоцитів *(Ibid.)*. Простагландин E_2 через рецептор EP_4R[4504]

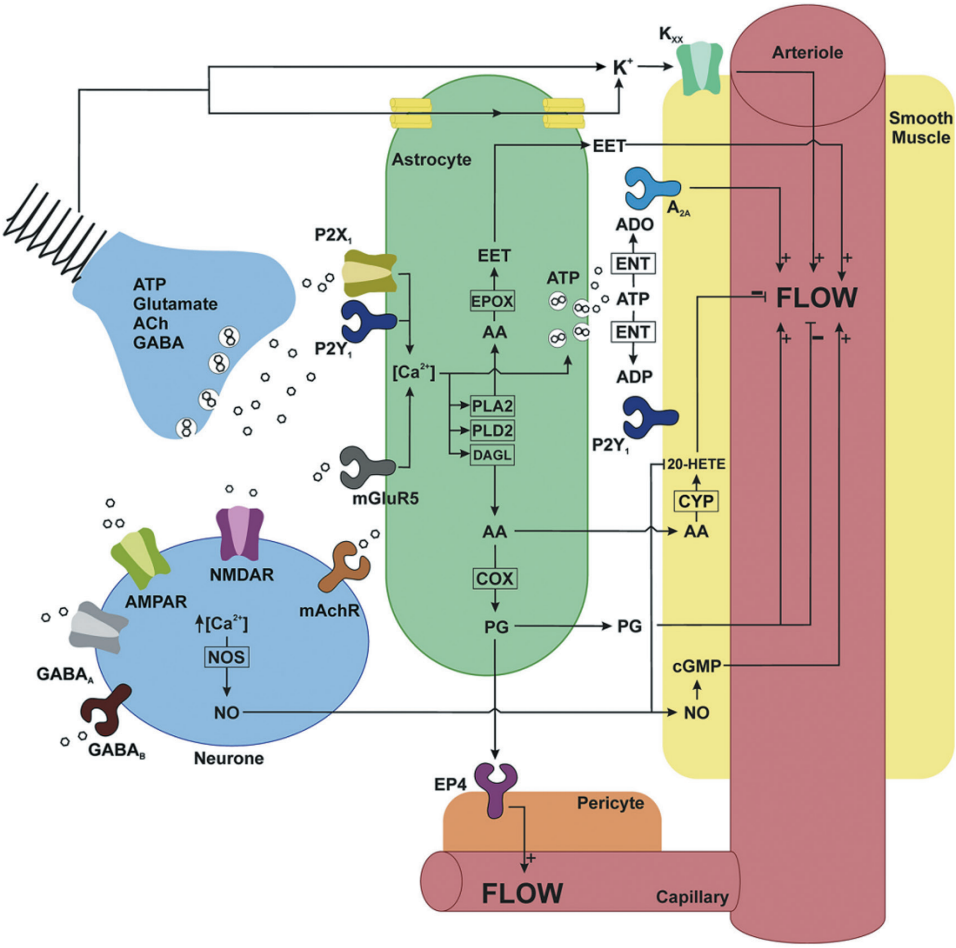


Рис. 80. Молекулярні механізми нейроваскулярного єднання за P. S. Hosford *та* A. V. Gourine *(2019)*. Умовні позначення: 20-HETE — 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid; A2A — adenosine receptor 2A; AA — arachidonic acid; ACh — acetylcholine; ADO — adenosine; ADP — adenosine diphosphate; AMPAR — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; ATP — adenosine triphosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; COX — cyclooxygenase; CYP — cytochrome P450; DAGL — diacylglycerol lipase; EET — epoxyeicosatrienoic acid; ENT — ectonucleotidase; EP4 — prostaglandin E2 receptor 4; EPOX — cytochrome P450 epoxygenase; GABAA — γ-aminobutyric acid *(GABA)* A receptor; GABAB — γ-aminobutyric acid B receptor; K_{xx} — potassium channels; mAchR — muscarinic acetylcholine (ACh) receptor; mGluR5 — metabotropic glutamate receptor 5; NMDAR — N-methyl-D-aspartate receptor; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; P2X1 — P2X purinoceptor 1; P2Y1 — P2Y purinoceptor 1; PG — prostaglandin; PLA2 — phospholipase A2; PLD2 — phospholipase D2.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763418306158?via%3Dihub)*.

тригерує у гладких міоцитах утворення цАМФ з АТФ, їх гіперполяризацію і релаксацію *(Ibid.)*. Концентрація простагландину E_2 у міжклітинній рідині залежить, окрім іншого, від рівня молочної кислоти, котра може блокувати його зворотне захоплення астроцитарними переносниками простагландинів; міжклітинна концентрація молочної кислоти, у свою чергу, залежить від ступеня оксигенації тканини мозку *(Ibid.)*. Арахідонова кислота метаболізується у гладких міоцитах до 20-гідроксиейкозатетраєнової кислоти[4505] — потенційного фактора деполяризації й скорочення гладких міоцитів *(Ibid.)*. NO, продукований нейронами й ендотеліоцитами, може блокувати утворення 20-HETE, сприяючи релаксації через перетворення гуанозинтрифосфату[4506] у циклічний гуанозинмонофосфат[4507] розчинною гуанілатциклазою[4508] гладких міоцитів *(Ibid.)*. Аденозин, продукований нейронами, діє на рецептори A2R гладких міоцитів, блокує потенціалзалежні кальцієві канали VGCC[4509], сприяє гіперполяризації і релаксації; АТФ, продукований нейронами, через пуринергічні рецептори P2XR і P2YR збільшує внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+}, деполяризує і сприяє скороченню гладких міо-

цитів *(Ibid.)*. Ряд речовин крові, зокрема, АТФ, аденозиндифосфат, уридинтрифосфат, ацетилхолін і брадикінін, можуть через, відповідно, P2XR, P2YR, мускаринові рецептори M_3 і брадикінінові рецептори B_2 мозкових ендотеліоцитів ініціювати IP3-[4510], фосфоліпаза-С/діацилгліцерол- і Ca^{2+}/фосфоліпаза-А-залежні каскади, що обумовлює продукцію арахідонової кислоти, далі — простацикліну[4511] і епоксиейкозатрієнових кислот, котрі в сумі викликають гіперполяризацію гладких міоцитів і їх релаксацію *(Ibid.)*. Збільшення концентрації Ca^{2+} у цитоплазмі ендотеліоцитів призводить до активації ендотеліальної NO-синтази і продукції вазодилататора NO, а також до активації кальційзалежних калієвих каналів K_{Ca} ендотеліоцитів, вивільнення в інтрамуральний простір йонів калію, що супроводжується гіперполяризацією ендотеліоцитів і, ймовірно, прилеглих гладких міоцитів[4512] *(Ibid.)*. Зв'язок між активністю нейронної мережі і резидентною гемоперфузією, ймовірно, ще прямішій: ендотеліоцити експресують функціональний глутаматний NMDA-рецептор, завдяки котрому відбувається залежна від функції нейронів регуляція діаметра артеріол кори головного мозку щонайменше у миші *(A. D. Hogan-Cann та співавт., 2019)*. Водночас, ендотеліоцити продукують так званий ендотеліальний гіперполяризуючий фактор невідомої хімічної природи[4513] — ще один або один з уже відомих релаксантів гладких міоцитів судинної стінки *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Стрес зсуву[4514], що виникає внаслідок переміщення рідини вздовж поверхні ендотеліоцитів, сприяє продукції ними арахідонової кислоти й активації eNOS[4515]; аналогічний фактор обумовлює вивільнення еритроцитами АТФ у сироватку і цим самим долучається до ендотеліоцит-опосередкованої релаксації гладких міоцитів *(Ibid.)*.

На рівні мозкових капілярів основну роль у забезпеченні нейроваскулярного єднання відіграють, ймовірно, перицити, меншою мірою — астроцити *(Ibid.)*. Нейрони реалізують єдиний відомий на даний час механізм впливу на діаметр капілярів через вивільнення АТФ, котрий через рецептори P2X обумовлює збільшення цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} в астроцитах, активацію фосфоліпази D2, продукцію діацилгліцеролу[4516], який однойменною ліпазою[4517] метаболізується до арахідонової кислоти; остання виділяється у міжклітинний простір і діє на перицити, а також метаболізується астроцитарною циклооксигеназою 1 з утворенням простагландину E_2[4518] *(Ibid.)*. Простагландин E_2 через рецептор EP4R[4519] на поверхні перицитів спричиняє їх релаксацію; арахідонова кислота, потрапивши у перицит, за участю цитохрому P450 метаболізується до 20-гідроксиейкозатетраєнової кислоти[4520], котра спричиняє деполяризацію і скорочення перицита *(Ibid.)*. Припускалось також, що глутамат, який виділяється збуджувальними нейронами, активує mGluR астроцитів, спричиняє IP3-залежне[4521] збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} і продукцію арахідонової кислоти фосфоліпазою A2 *(Ibid.)*. Деякі нейромодулятори можуть впливати на стан перицита: аденозин — активуючи через рецептори A1 і A2 калієві канали K_{ATP}, гіперполяризує і релаксує клітину; норадреналін через α_2-адренорецептори, а АТФ через рецептори P2X чи P2Y — деполяризують, збільшують цитоплазматичну концентрацію Ca^{2+} і тригерують скорочення перицита *(Ibid.)*. Можливо також, що активація калієвих каналів K_{Ca} і K_{IR} є додатковим фактором гіперполяризації і релаксації перицитів. NO, серед ймовірних джерел якого розглядають щонайменше нейрони, можливо, пригнічує утворення 20-HETE[4522] з арахідонової кислоти, чим сприяє релаксації *(Ibid.)*. Як уже неодноразово зазначалося, функція нейронів вочевидь обумовлює істотне збільшення локальної міжклітинної концентрації йонів калію, що у відношенні до перицитів означатиме активацію потенціалзалежних кальцієвих каналів[4523], збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію, деполяризацію і скорочення *(Ibid.)*. Ендотелін-1 і PDGF-BB[4524], котрі секретуються ендотеліоцитами, через, відповідно, рецептори ETAR[4525] і PDGFRβ[4526] обумовлюють деполяризацію, збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію і, вочевидь, скорочення перицитів; IGF-1 — ще один констриктор зі схожим механізмом дії, однак сироваткового походження *(Ibid.)*. Іншими регуляторами скоротливої функції перицитів можуть виявитися малі молекули, котрі через щілинні контакти[4527] потрапляють із цитоплазми ендотеліоцита у перицит *(Ibid.)*.

Виявляється, описана, аж ніяк не проста, симфонія регуляції локальної мозкової гемоперфузії далеко не повна. Це підтверджують результати метааналізу, здійсненого P. S. Hosford та A. V. Gourine *(2019):* близько 30 % описаних у літературі прикладів нейроваскулярного єднання відбуваються невідомими механізмами. Різні види активності мозку, котрі, безумовно, супроводжуються несхожим залученням нейромедіаторних систем і неповторною просторовою картиною нейронного збудження, найімовірніше, використовують відмінні механізми нейроваскулярного єднання, що узагалі ставить питання про надійність методології моніторингу активності нейронних мереж за інтенсивністю локальної гемоперфузії *(C. Lecrux та співавт., 2019)*. Годі й казати, що нейроваскулярне єднання суттєво порушується на тлі мозкової патології *(C. Lecrux та співавт., 2019),* зокрема — при хворобі Альцгеймера *(I. Parkes та співавт., 2018)*.

Але й це ще не все. Одним із важливих додаткових факторів може виявитися чутливість деяких йонних каналів до тканинної концентрації кисню[4528]. Існування і значущість пульсового коливання концентрації кисню у речовині мозку, пов'язані зміни проникності чутливих до цього показника каналів і їх вплив на активність нейронних мереж — не з'ясовані. Крім того, існує низка так званих *«нелокальних»* механізмів регуляції просвіту дрібних мозкових судин, відмінних від обмежених у просторі реакцій нейроваскулярно-

го єднання. Один з них — *«відповідь, що проводиться судинною стінкою»*[4529], завдяки котрій регулюється діаметр мозкових артеріол[4530]. Суть реакції полягає у поздовжньому розповсюдженні змін просвіту судини[4531] в обидва боки від місця їх виникнення; в основі реакції — активація певних йонно-молекулярних каскадів у сусідніх ендотеліоцитах і гладких міоцитах *(оглянуто L. J. Jensen, N. H. Holstein-Rathlou, 2013)*. А ще, виявляється, еритроцити якимось чином виявляють локальний тканинний парціальний тиск кисню і за його низьких значень деформуються, швидше проходять через капіляри і цим самим полегшують локальну гемоперфузію *(H. S. Wei та співавт., 2016; S. Zhou та співавт., 2019)*. Словом, співіснування нелокальних, регіонарних і загальномозкових механізмів регуляції *(C. K. Willie та співавт., 2014)* вкрай ускладнює просторову картину мозкового кровоплину.

І якби це була єдина трудність на шляху розуміння взаємодії між кров'ю і мозком. Наші схематизовані уявлення вкотре перечіпаються, коли натрапляють на дані S. Sakadzic та співавторів *(2014)*: у миші[4532] на тлі ізофлюранового наркозу[4533] близько 50 % необхідного кисню надходить у кору головного мозку через стінки артеріол, і лише більша частина другої половини — через перші гілки капілярного русла. Отже, роль капілярної ланки у забезпеченні мозку киснем розкривається аж на тлі істотного збільшення активності нейронних мереж[4534]. Далі — більше. За даними S. E. Erdener та співавторів *(2019)*[4535], у корі головного мозку миші на тлі неспання у 7.5 % із 200 досліджуваних протягом 9-хвилинної сесії капілярів виявляли щонайменше 1 епізод зупинки руху еритроцитів[4536], середньою тривалістю 15 сек[4537]; загалом, у будь-який момент спостереження 0.45 % капілярів містили *«нерухомі»* еритроцити — без звичного односпрямованого руху. На тлі ізофлюранового знеболення кількість таких зупинок збільшувалася, за функціональної стимуляції[4538] у стані неспання — зменшувалася. Місця зупинки розташовувалися дистальніше перших гілок артеріол, середня швидкість плазми й еритроцитів у них за наявної течії менша, ніж у капілярів, для котрих не виявляли зупинок еритроцитів. Поширеність, механізми і фізіологічне значення виявленого феномену на даний час невідомі[4539].

У фізіології мозкової гемоперфузії є й набагато цікавіші, чисто фізичні, сказати б, наївні ракурси. Приміром, чи правильно ми зрозуміли — локальна активація нейронних мереж повинна супроводжуватися деформацією мозку? Здавалося б, ну при чому тут деформація? Якраз ні. За даними, оглянутими S. N. Krieger та співавторами *(2012)*, активація нейронних мереж[4540] відбувається на тлі збільшення об'єму резидентної артеріальної, капілярної та венозної ланок, відповідно, на 60 %, 30 % і 10 %, загалом — на ~1.5 мл[4541]. Чи суттєво це з точки зору функції нейронних мереж? Думаємо, суттєво, про що детальніше — згодом.

Деякі автори прагнуть ув'язати дві концепції — суміжсудинного дренування речовини мозку і нейроваскулярного єднання. Приміром, A. K. Diem та співавтори *(2018)* у контексті вивчення патогенезу хвороби Альцгеймера основною умовою кліренсу паренхіми мозку періартеріальним інтрамуральним шляхом розглядають функціональну, асистовану астроцитами гіперемію, а не залежний виключно від пульсу плин рідини[4542]. У наступній роботі *(R. Aldea та співавт., 2019)* центральною ланкою такого гіпотетичного механізму вони означують певну впорядковану активність гладких міоцитів судинної стінки, котрі деформують інтрамуральні простори, зумовлюючи плин рідини у напрямку, протилежному течії крові[4543].

Нарешті, не можна не згадати про тісну взаємообумовленість між васкулогенезом і аксоногенезом *(T. Walchli та співавт., 2015)* чи нейроонтогенезом взагалі *(M. Vallon та співавт., 2014; B. J. Andreone та співавт., 2015)*: становлення нейронної і судинної мережі мозку відбувається в єдиному полі позиційних регуляторів. Попри це, натяки на схожість топології обох структурних компонентів мозку на даний час вичерпуються констатацією існування альтернуючих синдромів — виразників суголосся регіоналізації судинної і нейронної мереж.

«навколоклітини», або перицити

Перицити дискретно охоплюють відростками капіляри, прекапіляри, артеріоли і посткапілярні венули[4544]; відростки розташовані поздовжніше у середній частині капіляра, більш охопливо[4545] на артеріолярному кінці і зірчастіше — на венулярному *(оглянуто D. Attwell та співавт., 2016)*. Загалом, перицити вкривають 30–70 % зовнішньої поверхні капілярної стінки *(оглянуто I. Parkes та співавт., 2018)*, їх кількісне співвідношення з ендотеліоцитами у мозку — 1:3[4546] *(Ibid.)*. Просторові контакти між перицитами й ендотеліоцитами інтимні, отримали назву прямих міжпальцевих[4547], або *«розеткових»*[4548] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*, молекулярні тонкощі їх улаштування in vivo вивчені слабко *(Ibid.)*.

Функції перицитів — регуляція ангіогенезу, утворення і підтримання гематоенцефалічного бар'єра, виведення токсинів, регуляція нейрозапальних відповідей[4549], у тому числі шляхом диференціювання у клітини з ознаками мікрогліоцитів[4550]. Питання скоротливої функції перицитів залишається відкритим; тим не менше, оглядачі досить впевнено стверджують, що ці клітини регулюють просвіт капілярів і перфузію крові на капілярному рівні[4551] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*.

Перицити переднього мозку, найімовірніше, походять із нервового гребеня; перицити середнього, заднього і спинного мозку — з мезенхімальних клітин мезодермального походження[4552] *(оглянуто E. A. Winkler та співавт., 2011)*. Описано факти диференціювання перицитів за нейральним і мезенхімальним типом[4553]; відома диференціація перицитів різного походження в адипоцити, фолікулярні дендритні клітини, одонтобласти і міоцити скелетних м'язів *(оглянуто у T. Yamazaki, Y. Mukouyama, 2018)*.

Не дивно, що перицити розглядають ключовими учасниками патогенезу багатьох захворювань мозку *(M. D. Sweeney та співавт., 2016)*, у тому числі хвороби Альцгеймера *(A. B. Salmina та співавт., 2019)*, розсіяного склерозу *(F. J. Rivera та співавт., 2019)*, бокового аміотрофічного склерозу *(G. C. Coatti та співавт., 2019)*, ішемічного інсульту *(J. Gautam, Y. Yao, 2018)*, травми спинного мозку[4554], нейроектодермальних пухлин *(A. Sattiraju, A. Mintz, 2019)*, а також важливими ретрансляторами впливів різноманітної внутрішньої патології *(C. Hirunpattarasilp та співавт., 2019)*. Годі й казати, що ці клітини фігурують у багатьох протоколах віднов-ного лікування мозку *(M. H. Geranmayeh та співавт., 2019)*.

Отже, перицити є одними з інтеграторів багатьох начебто різноплощинних процесів: тканинного гомеостазу мозку, нейроімунних стосунків, нейрогенезу у зрілому мозку *(чому б і ні?)*, відносин між речовиною мозку і кров'ю, а також, опосередковано через гемоперфузію, — функції нейронних мереж.

як кров лоскоче судини

Повторимо ще раз начебто тривіальну думку: організм, безліч його функцій, міцно прилаштований чи, краще сказати, — залежить від феномену постійної повторюваної пульсової зміни тиску крові, від пульсового характеру кровоплину. Найперше це проявляється у межах самої серцево-судинної системи. Наприклад, за умов протезування системної гемоциркуляції у позбавлений пульсації спосіб, ймовірно, має місце барорецепторзалежне збільшення активності симпатичної ланки вегетативної системи й збільшення тиску крові, а також концентрації реніну, ангіотензину II, норадреналіну, ендотеліну-1, TNFα і перекисних сполук у плазмі, причому у периферичних відділах системи циркуляції за таких умов констатують неадекватний рівень синтезу NO і факторів запалення *(оглянуто A. Raignault та співавт., 2017[4555])*.

У зв'язку із цим виникає ось яке питання: які механізми гідродинамічної дії крові на судинну стінку? Чи існує *«нормальний»* і *«патологічний»* варіант цього впливу?

Ми уже згадували термін *«стрес зсуву»*, котрим описують ситуацію специфічної взаємодії між рідиною, котра рухається, простіше — плазмою крові, і ендотеліоцитами. Численні дослідження потрохи відкривають картину складності механізмів такої взаємодії *(див. далі і **рис. 81**)*. І уже факт того, що пристінковий рух рідини сам по собі континуально спонукає ендотеліоцити до певної активності, сприймається як рутинний.

Ініціація реакції стресу зсуву в ендотеліоцитах здійснюється механосенсорами у широкому розумінні слова, до яких відносять елементи адгезивних контактів[4556] — PECAM-1[4557], VE-кадгерин[4558], рецепторні протеїнкінази[4559], також оклюдин, елементи фокальних контактів[4560], інтегрини[4561], а також G-білки і G-білок-спряжені рецептори[4562], глікокалікс ендотеліоцитів[4563]; йонні канали[4564] *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. S. Urner та співавтори *(2018)* до переліку молекулярних факторів ендотелію кровоносних судин, котрі беруть участь у трансдукції стресу зсуву, відносять ендоґлін, інтегрини, VE-кадгерин, TIE-2[4565], VEGFR1[4566], VEGFR2, PECAM-1[4567], VCAM-1[4568], ICAM-1[4569], E-селектин, NO і фактор транскрипції KLF2[4570]. Деякі автори позначають сукупність білків, котрі забезпечують сприйняття розглядуваних механічних впливів, терміном *«механосома»*; до її складу відносять щонайменше інтегрин, PECAM-1, Shc[4571], VE-cadherin, VEGFR2 і β-catenin *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. До аналогічних факторів лімфатичних судин відносять позаклітинний reelin, ephrin-B2, neuropilin-2, а також VEGFR3, LYVE-1, PROX-1 і podoplanin, експресія котрих в умовах стресу зсуву, ймовірно, зменшується *(S. Urner та співавт., 2018)*. Субклітинними утвореннями, котрі беруть участь у механоперцепції ендотеліоцитів кровоносних судин, є первинні війки і кавеоли, елементи цитоскелета і ядра *(Ibid.)*. Механотрансдукція має вагоме значення в онтогенезі васкулатури і лімфатичного апарату, а також у формуванні атеросклеротичних бляшок, вторинного лімфатичного набряку *(Ibid.)*.

Виявлено, що ламінарний плин плазми крові через посередництво Akt[4572] обумовлює активацію eNOS[4573] і, ймовірно, KLF2-залежним[4574] чином збільшує експресію цього ферменту ендотеліоцитами *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. Водночас, за схожих гідродинамічних умов спостерігають зменшення активності eNOS[4575], опосередковане тирозиновою протеїнкіназою PYR2[4576], котра у ендотеліоцитів є елементом комплексу фокальної адгезії і може активуватися у відповідь на механічну дію інтегрин-опосередкованим механізмом *(Ibid.)*. Постійний стрес зсуву[4577], у свою чергу, може збільшувати активність eNOS у Akt-незалежний спосіб *(Ibid.)*[4578]. Інший фактор транскрипції, збільшення експресії якого спостерігають на тлі стресу зсуву, — NRF2[4579], що відбувається у PI3K/Akt- і PKC-залежний[4580] спосіб, причому на цьому тлі спостерігають транслокацію NRF2 у ядро і стабілізацію; транскрипційна активність

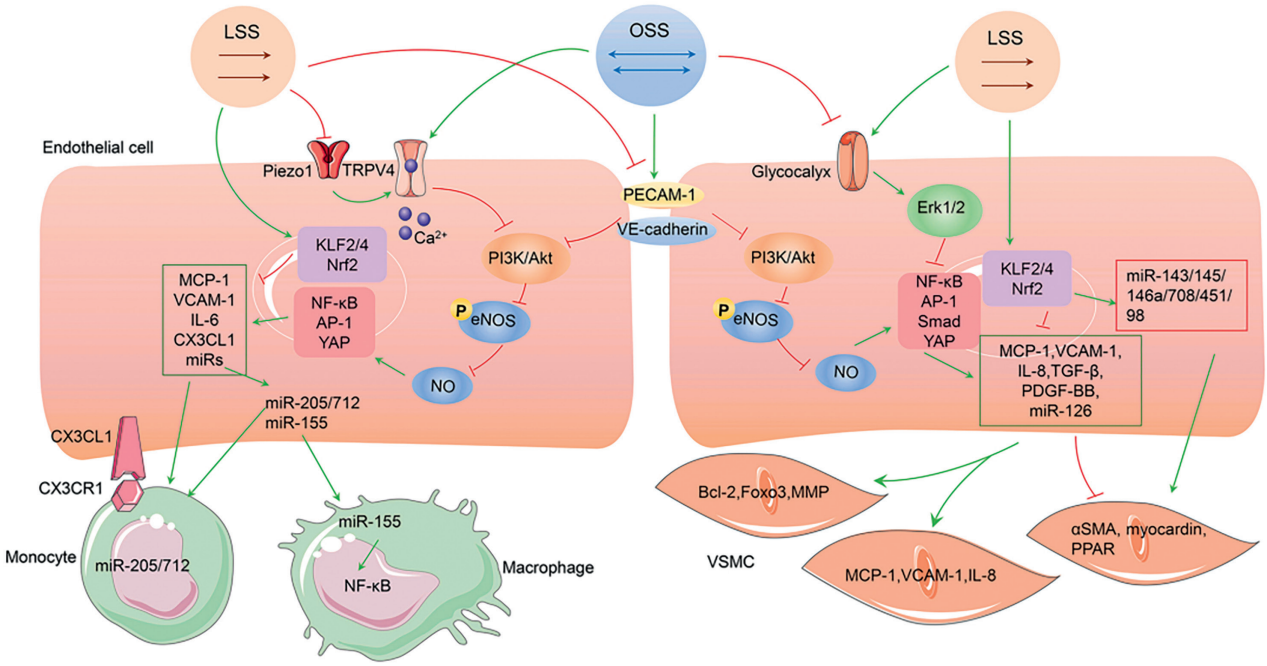


Рис. 81. Молекулярні механізми стресу зсуву і тригерованих ним впливів ендотеліоцитів на інші клітини судинної стінки за H. Cheng та співавторами *(2023)*. Умовні позначення: α-SMA — α-smooth muscle actin; Akt — див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_B#Name*; AP-1 — activator protein 1; Bcl-2 — B-cell lymphoma 2; Ca^{2+} — йони кальцію; CX-3CL1 — CX3C motif chemokine ligand 1; CX3CR1 — CX3C motif chemokine receptor 1; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; ERK — extracellular signal-modulating kinase; Foxo3 — forkhead box O3; IL — interleukin; KLF — Krüppel-like factor; LSS — laminar shear stress; MCP-1 — monocyte chemotactic protein 1; miR — micro ribonucleic acid; MMP — matrix metalloproteinase; NF-κB — nuclear factor-kappaB; NO — nitric oxide; Nrf2 — nuclear factor-E2-related factor 2; OSS — oscillatory shear stress; P — phosphorylated; PDGF-BB — platelet-derived growth factor-BB; PI3K — phosphoinositide 3-kinase; PECAM-1 — platelet/endothelial cell adhesion molecule-1; PPAR — peroxisome proliferator-activated receptors; Smad — див. *https://en.wikipedia.org/wiki/SMAD_(protein)*; TGF-β — transforming growth factor-β; TRPV4 — transient receptor potential channel subfamily V member 4; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1; VE-cadherin — vascular endothelial cadherin; VSMCs — vascular smooth muscle cells; YAP — yes-associated protein.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222015876)*.

NRF2 блокується шляхом асоціації з Keap1[4581] *(Ibid.)*. KLF2 підтримує активацію NRF2 і ядерну транслокацію; експресія NRF2 стимулюється перекисними сполуками[4582] через локалізовану у промотері гена NRF2 послідовність ARE[4583], причому трансдукція впливу перекисних сполук чутлива до стресу зсуву, залежить від NOX і ксантиноксидази *(Ibid.)*. Загалом вплив NRF2 — васкулопротективний, включає спрямування експресії[4584] генів ряду антиоксидантних факторів[4585], зокрема, HOX-1[4586], SQSTM1[4587], NQO1[4588], тяжких і легких ланцюгів феритину, EPHX1[4589], глутатіон-S-трансферази, TRX1[4590] і γ-глутамілцистеїнсинтази[4591] *(Ibid.)*. Залежна від стресу зсуву експресія NRF2 ендотеліоцитами розташованих до атеросклеротичного перетворення ділянок модулюється характером течії рідини: постійна ламінарна течія стимулює її, осцилююча — пригнічує *(Ibid.)*. У ділянках з низьким стресом зсуву експресія HOX-1 та інших NRF2-залежних генів антиоксидантних факторів низька. NRF2 обумовлює пригнічення p38 MAPK[4592] шляхом пригнічення експресії її активатора MKK3/6 і збільшення активності специфічної фосфатази MKP1[4593] *(Ibid.)*. У цілому, ефект NRF2, як і KLF6[4594], в ендотеліоцитах — протизапальний, однак на тлі запалення у розташованих до розвитку атеросклерозу ділянках артерій спостерігають пригнічення активності NRF2 *(Ibid.)*. В умовах стресу зсуву на тлі пертурбативного осциляційного потоку відбувається приєднання HDAC3/5/7[4595] до MEF2[4596], деацетилювання цього фактора транскрипції і пригнічення експресії гена *klf6*[4597] *(Ibid.)*; за схожих умов асоціація HDAC3/5/7 з NRF2 обумовлює інактивацію останнього *(Ibid.)*. Ще одним кандидатом на трансдукцію стресу зсуву в ендотеліоцитах є фактор транскрипції XBP1[4598], який може зв'язуватися з HDAC3 і пригнічує експресію NRF2 *(Ibid.)*.

Стрес зсуву активує продукцію перекисних радикалів, котрі, ймовірно, через певні фактори транскрипції, тропні до ARE-подібних ділянок, за участю Oct-1[4599] активують експресію гена *NOX4*[4600] *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016);* NOX4-залежна продукція радикалів призводить до збільшення експресії NRF2, котрий пригнічує експресію NOX4 *(Ibid.)*. Потенційними джерелами перекисних радикалів в ендотеліоцитах є NOX2, NOX4, ксантиноксидаза і eNOS *(Ibid.)*. Ламінарний стрес зсуву у залежний від VE-кадгерину спосіб через адаптерний білок TIAM1[4601] стимулює GTP-азу RAC1[4602], яка активує $p67^{phox}$ — субодиницю NOX2 *(Ibid.)*; у каскаді активації NOX2 бере участь PAR-3[4603], а також інша субодиниця NOX2 — $p47^{phox}$ *(Ibid.)*; на тлі ламінарного стресу зсуву спостерігають збільшення експресії щонайменше $p67^{phox}$ і $p47^{phox}$ [4604], NOX2-залежну продукцію радикалів на низькому рівні, що у цілому чинить позитивний вплив на виживання[4605] ендотеліоцитів *(Ibid.)*. Інші фактори, що ув'язують характер плину плазми крові і продукцію перекисних радикалів, — субодиниці NADPH-оксидази $p22^{phox}$ [4606] і $gp91^{phox}$ [4607] *(Ibid.)*. Тривало відтворювані циклічні розтяги ендотеліоцитів, схожі на пульсові, зменшують активність NOX4 і NOX4-залежне генерування перекисів *(Ibid.)*. Пульсовий плин збільшує рівень ксантиноксидази і субодиниці $p47^{phox}$ NOX в ендотеліоцитах і зменшує рівень і активність ксантиндегідрогенази *(Ibid.)*.

Стрес зсуву збільшує продукцію ендотеліоцитами NO, що стимулює синтез макрофагами матриксних металопротеїназ; за аналогічних умов активується експресія ендотеліоцитами плазміну, який активує MMP1, MMP3, MMP9, MMP10 і MMP13; збільшення продукції перекисних радикалів у відповідь на стрес зсуву також стимулює активність і експресію матриксних металопротеїназ *(Ibid.)*. На тлі інтенсивного стресу зсуву спостерігають синтез ендотеліоцитами не лише NO, а й TGFβ, що в сумі пригнічує проліферацію й індукує апоптоз гладких міоцитів, обмежує синтез позаклітинного матриксу, активує його деградацію *(Ibid.)*.

Гостра експозиція ендотеліоцитів до пертурбативного плину рідини у залежний від *«механосоми»* спосіб через протеїнкіназу FAK[4608] активує NFκB *(Ibid.)*. Фібронектин позаклітинного матриксу опосередковує потокозалежну активацію протеїнкінази JNK2[4609] *(Ibid.)*. Характеристики плину рідини — магнітуда, напрям, частотні особливості пульсації[4610] — впливають на прозапальні каскади ендотеліоцитів, зокрема на активність NFκB *(Ibid.)*. Приміром, каскад PECAM1-залежної механотрансдукції в ендотеліоцитах невідомим чином реагує на зміни частотних характеристик стресу зсуву, а також обумовлює розрізнення впливу високо- та низькоамплітудних коливних рухів рідини, що проявляється, зокрема, різними патернами активації NFκB *(Ibid.)*. Зміна плину рідини з пертурбативного на поступальний[4611] збільшує експресію протизапальних факторів транскрипції KLF2 і NRF2, обмежує ендотеліоцитзалежне запалення через пригнічення активності NFκB і AP-1[4612] *(Ibid.)*. У відповідь на прозапальні впливи KLF2 взаємодіє з CBP[4613], обмежуючи його доступність для NFκB, і тим самим впливає на експресію молекул адгезії *(Ibid.)*. Активація NFκB пригнічується NO, що, як уже зазначалося, продукується у залежний від плину рідини спосіб *(Ibid.)*. І, тим не менше, конституційна продукція NO може активувати NFκB PAK2-залежним[4614] чином *(Ibid.)*. На тлі стресу зсуву в ендотеліоцитах можливе пригнічення NFκB ELAV-подібним білком 1[4615] *(Ibid.)*. KLF2 і NRF2 можуть обмежувати прозапальний каскад шляхом пригнічення MAPK-залежної активації AP-1 *(Ibid.)*.

Механічні сили впливають на MAPK-залежну трансдукцію, модулюючи експресію риштувального білка TXNIP[4616]; в умовах низького стресу зсуву збільшується активність TXNIP, який приєднує і блокує активність TRX1[4617] й пригнічує експресію KLF2 шляхом репресії транскрипції *(Ibid.)*. При цьому спостерігають суттєве збільшення експресії молекул адгезії ендотеліоцитами і асоціацію лейкоцитів *(Ibid.)*. В умовах значного стресу зсуву спостерігають зменшення активності TXNIP і адгезуючої здатності ендотеліоцитів *(Ibid.)*. TXNIP також бере участь у залежному від плину рідини модулюванні бар'єрної функції ендотеліоцитів шляхом блокування функції протеїнкінази Src[4618] — ключового регулятора утворення фібрилярних структур[4619]; активація TXNIP на тлі збуреної течії рідини супроводжується збільшенням проникності судинної стінки і попереджує формування фібрилярних структур[4620] *(Ibid.)*. Упорядкований плин[4621] збільшує активність Src і пригнічує TXNIP *(Ibid.)*.

Залежна від якості течії крові активність MAPK-сигнального каскаду здійснюється також через PKCζ[4622], котра в умовах надмірної експресії збільшує SUMO-їлування[4623] ERK5, що дестабілізує eNOS і водночас унеможливлює ERK5-залежну активацію MEF2[4624] і KLF2, а також чинить проапоптотичний вплив на ендотеліоцити шляхом збільшення SUMO-їлування p53 *(Ibid.)*. В умовах стійкого стресу зсуву[4625] каспазозалежне утворення PKCζ пригнічується й індукується експресія де-SUMO-їлуючого ферменту SENP2[4626] *(Ibid.)*. На тлі пертурбативного плину спостерігають активацію кінази $p90^{RSK}$ [4627], котра пригнічує SENP2 і тригерує ендотеліальну дисфункцію *(Ibid.)*.

Ретрансляція обумовленого стресом зсуву впливу ендотеліоцитів на гладкі міоцити судинної стінки, ймовірно, здійснюється завдяки щілинним контактам[4628] та електрофізіологічними механізмами *(Ibid.)*. Крім того, слабкий стрес зсуву індукує продукцію ендотеліоцитами PDGF-DD[4629], TGF-β1[4630] й IGF-1[4631], що у цілому індукує гіпертрофію гладких міоцитів, їхню проліферацію, рухомість, синтетичні й васкулоремоделюючі властивості *(Ibid.)*. Залежний від стресу зсуву вплив[4632] ряду факторів росту на гладкі міоцити опосередкову-

ється через ERK1/2[4633], супроводжується збільшенням активності лізилоксидази[4634], зменшенням рівня матриксного ламініну А, збільшенням експресії PCNA[4635] і KLF4[4636] *(Ibid.)*. NO і простациклін, що продукуються ендотеліоцитами на тлі стимуляції плином, котрий не сприяє формуванню атеросклерозу, обумовлюють ремоделювання міжклітинного матриксу й індукують утвердження скоротливого фенотипу[4637] гладких міоцитів *(Ibid.)*. Ендотеліальний простациклін індукує експресію гладкими міоцитами рецепторів PPAR[4638], необхідних для реалізації вазодилатаційних ефектів, стабілізації скоротливого фенотипу і тригерування антиапоптотичних механізмів *(Ibid.)*. У відповідь на стимуляцію стресом зсуву ендотеліоцити також продукують регуляторні мікроРНК[4639], в тому числі у складі екзосом *(Ibid.)*. Ламінарний стрес зсуву[4640] стимулює секрецію екзосом, збагачених miR-143/miR-145, що мають антиатерогенний вплив, експресуються в ендотеліоцитах, у тому числі завдяки KLF2, а в гладких міоцитах зменшують експресію блокаторів диференціації KLF4 і ELK1[4641], а також CAMK2d[4642], MMP3[4643], PHACTR4[4644], SSH2[4645], — у цілому характерних для фенотипу спокою гладких міоцитів[4646] *(Ibid.)*. На тлі ламінарної течії спостерігають пригнічення проапоптотичних ефектів ендотеліальної miR-126 стосовно гладких міоцитів, які опосередковуються через вплив на BCL2[4647], FOXO3[4648] і IRS1[4649] *(Ibid.)*. Атеропротективний стрес зсуву провокує KLF2-залежну експресію ендотеліоцитами протизапальної miR-146a, котра пригнічує дедиференціацію прилеглих гладких міоцитів *(Ibid.)*. На тлі експозиції до збуреної течії в атерогенних ділянках аорти спостерігають пригнічення експресії miR-10a, яка може впливати на експресію HOXA1[4650], MAPK3K7[4651] і βTRC[4652], опосередковуючи прозапальну дію *(Ibid.)*. За схожих рідинно-динамічних умов відмічають збільшення експресії miR-205 і miR-712, котрі пригнічують експресію TIMP3[4653] і цим самим збільшують проникність судинної стінки й провокують запалення *(Ibid.);* ці регуляторні РНК продукуються ендотеліоцитами щонайменше у системний кровообіг, де можуть чинити активуючий, прозапальний вплив на моноцити *(Ibid.)*.

Цікаво, що самі гладкі міоцити чутливі до умов приповерхневого переміщення рідини. І цей момент практично не враховується у моделях суміжсудинного дренажу речовини мозку. Стрес зсуву, прикладений до культивованих гладких міоцитів, збільшує проникність механоцептивних калієвих каналів BK_{Ca}[4654] і гіперполяризацію, котра обумовлює відчинення кальцієвих каналів ендоплазматичного ретикулуму, а також TRPV4[4655] й таким чином збільшує цитоплазматичну концентрацію йонів кальцію, стимулює eNOS-залежну продукцію NO і вазодилатацію *(Ibid.)*. На тлі активації BK_{Ca} спостерігають зменшення проліферативної активності гладких міоцитів *(Ibid.)*; при співкультивуванні з ендотеліоцитами в умовах ламінарного стресу зсуву[4656] унеможливлюється дедиференціація гладких міоцитів у незрілі форми, тоді як на тлі пертурбативної течії спостерігають їх гіперплазію, проліферацію й міграцію, зменшення експресії специфічних для скоротливого фенотипу маркерів[4657], індукцію експресії адгезинів і прозапальних маркерів[4658] *(Ibid.)*. Припускають, що трансдукція впливу рухів рідини на гладкі міоцити здійснюється механізмами, схожими до притаманних ендотеліоцитам, приміром, за участю елементів глікокаліксу[4659], інтегринів, специфічних поверхневих рецепторних комплексів[4660], йонних каналів і молекулярного апарату первинних війок[4661] *(Ibid.)*.

У цілому, на думку D. A. Chistiakov та співавторів *(2016)*, тривалий осциляційний плин рідини[4662] обумовлює активацію в ендотеліоцитах прооксидантних механізмів, тривалий ламінарний стрес зсуву[4663] передусім активує прооксидантні механізми, однак також і компенсаторні механізми антиоксидантного захисту; тривалий пертурбативний плин[4664] чинить прозапальний вплив на ендотеліоцити, сприяє розвитку оксидативного стресу і пов'язаної з ним ендотелійної дисфункції. Накопичених даних щодо молекулярних механізмів перцепції стресу зсуву ендотеліоцитами на даний час достатньо для створення на їх основі моделей судинної патології *(N. E. Ajami та співавт., 2017);* не дивно, що роль цього фактора у патофізіологічній концепції атеросклеротичного процесу набуває все більшої ваги *(S. Lehoux, E. A. Jones, 2016)*. Варто також зазначити, що ендотеліоцити, ймовірно, особливо піддатливі *(«pliability»)* до локальних механічних впливів: за даними G. Rosso та співавторів *(2018)*, у випадку прикладення локальної механічної сили[4665] до васкулярного ендотеліоцита[4666] його деформація, включно з ядром, обмежена лише ділянкою контакту з пружним деформуючим тілом, тоді як аналогічний вплив на шваннівську клітину[4667] призводить до її рівномірного сплощення, включно з ядром.

І попри це, значущість описаних механізмів у мозку — на рівні церебрального кровотоку чи суміжсудинного плину — не досліджена. Поодинокі дані свідчать, що реакція мозкових ендотеліоцитів *ex vivo* на стрес зсуву суттєво відрізняється від характерної для судин іншої локалізації[4668]: вони не видовжуються і актинові волокна не орієнтуються вздовж напрямку руху рідини *(A. Reinitz та співавт., 2015)*. Хоча F. Garcia-Polite та співавтори *(2017)*[4669], навпаки, за схожих експериментальних умов виявляли протилежну картину[4670], причому, за їхніми даними, на тлі стресу зсуву у фізіологічних межах ендотеліоцити у залежний від протеїнкіназ Src[4671] та ERK1/2[4672] спосіб збільшують експресію білкових маркерів щільних контактів[4673] ZO-1[4674] і клаудину-5[4675], тоді як удвічі інтенсивніший стрес зсуву та/або експозиція до дії пульсового плину зменшує експресію цих білків до базального рівня. J. G. DeStefano та співавтори *(2017)* на ендотеліоцитах мозкових мікросудин,

отриманих з людських індукованих плюрипотентних клітин[4676], опосередковано підтверджують результати *A. Reinitz* та співавторів *(2015)*: у відповідь на тривале[4677] прикладання сталого стресу зсуву фізіологічної інтенсивності[4678] ендотеліоцити не видовжуються у напрямку прикладання рідинного впливу, не змінюється їхній цитоскелет і експресія характерних ендотелійних маркерів гематоенцефалічного бар'єра, натомість рівень апоптозу, проліферації і просторові переміщення клітин моношару суттєво зменшується[4679].

C. M. Dumont та співавтори *(2017)* натякають на можливість зв'язку між гемодинамічною стимуляцією ендотеліоцитів нейрогенних зон зрілого мозку та їх продукцією ряду факторів росту, котрі можуть впливати на нейрогенез, — VEGF[4680], FGF2[4681], EGF[4682], Shh[4683], IGF-1[4684], TGF-β[4685], посилаючись на роботи, у яких з'ясовано залежну від стресу зсуву продукцію ендотеліоцитами тих чи інших цитокінів[4686]. Більш того, продовжують автори, продукція ендотеліоцитами протеогліканів, котра зростає на тлі стресу зсуву[4687], може виявитися фактором конституціювання експресованих цитокінів у міжклітинному просторі, вберігаючи їх від швидкої деградації[4688]. Аргументацією дослідження впливу гемодинамічного фактора на залежний від ендотеліоцитів нейрогенез у зрілому мозку є відома концепція, згідно з якою старіння мозку і дементивні розлади, з одного боку, пов'язані зі зменшенням нейрогенної активності у гіпокампі[4689], а з іншого — зі змінами функції мікроциркуляційної ланки мозку. За даними авторів, експозиція ендотеліоцитів мікросудинного русла мозку миші до стресу зсуву інтенсивністю 10 дин/см^2 протягом 24 год обумовлює продукцію ними спектра цитокінів[4690], котрі в цілому драматично впливають на культуральну поведінку нейрогенних прогеніторів, зокрема, збільшують показники нейрональної диференціації їх нащадків порівняно зі спектром цитокінів, отримуваним в аналогічній культурі за статичних гідродинамічних умов[4691]. Зв'язок між характером гідродинамічного впливу на ендотеліоцити і патерном продукування ними цитокінів мабуть все ще не з'ясовано, як і участь у цьому багатогранному процесі інших клітин речовини мозку *(див. C. M. Dumont та співавт., 2017)*.

Культивовані астроцити теж реагують на пульсовий стрес зсуву[4692], щонайменше збільшенням цитоплазматичної концентрації кальцію, причому у залежний від внутрішньо- чи позаклітинних джерел та інтенсивності гідродинамічного впливу спосіб[4693] *(M. M. Maneshi та співавт., 2015)*; найімовірнішими передавачами таких впливів розглядають механоцептивні катіонні канали[4694], зокрема, глутаматний NMDA-рецептор *(M. M. Maneshi та співавт., 2017)*. У таких експериментальних умовах швидке збільшення[4695] інтенсивності рідинного впливу під час пульсової дії обумовлює синхронне збільшення напруження[4696] актиніну на полюсі астроцита, тобто його деформацію з боку джерела впливу[4697], причому початок збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію спостерігають у найбільш розтягнутих ділянках клітини *(M. M. Maneshi та співавт., 2018)*. Стимули з повільним збільшенням інтенсивності обумовлюють рівномірний розподіл напруження по всьому об'єму клітини і невелике збільшення внутрішньоклітинної кількості йонів кальцію. Менша кількість волокон стресу[4698] і менше переднапруження актиніну зумовлюють істотнішу гетерогенність розподілу напруження. Порушення цитоскелета[4699] елімінує градієнт напруження на тлі стресу зсуву, і за таких умов первинне збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію спостерігають у ділянці соми *(M. M. Maneshi та співавт., 2018)*.

струс свідомості через механосенсори нейронів

у фокусі уваги — аксони

Демонстративним аргументом на користь суттєвої механочутливості нейронної мережі мозку є відомий клінічний феномен порушення свідомості при черепно-мозковій травмі, зокрема при струсові головного мозку[4700]. У цілому, незважаючи на вражаючу поширеність цього виду травми ЦНС[4701], генез її патогномонічного симптому — порушення свідомості — до цього часу залишається предметом спекулятивного розгляду. У якості можливих механізмів протягом щонайменше останнього півсторіччя розглядають *(B. J. Blyth, J. J. Bazarian, 2011)*: механогенне порушення активності нейронних мереж висхідної ретикулярної активуючої системи[4702] або її механогенне пригнічення гальмівними холінергічними групами дорзальної частини покриву мосту[4703]; ротаційно обумовлене механогенне ураження довгих аксонів різних ділянок мозку і функціональне роз'єднання між корою та підкірковими структурами[4704]; механогенне генералізоване нападоподібне збудження нейронних мереж[4705] з наступним виснаженням[4706], що загалом нагадує зміни мережевої активності при епілептичному нападі[4707]; дифузну депресію нейронної активності мозку, котра нагадує зміни мережевої активності на тлі мігренозного нападу[4708]. Раціонально розглядати також і синтетичну модель, котра враховує кілька описаних механізмів.

Думаємо, немає потреби деталізувати твердження, що кожна з перерахованих гіпотез, попри суттєве клінічне й експериментальне підґрунтя, має суттєві недоліки[4709]. Парадоксальним є інше: найменш вивченим у всій цій історії є основний патофізіологічний момент: яким чином механічний вплив трансформується

у мережеві зміни активності нейронів? Кількість робіт, присвячених відповіді на це питання, справді мізерна, і всі вони обертаються навколо двох найчутливіших до механічного ушкодження частин нейрона: соми і аксона. Причому стосовно впливу на аксон більшість робіт фокусується навколо наслідків його розриву, тобто стану, котрий у граничному виразі на рівні цілого мозку має клінічний еквівалент у вигляді *«дифузного аксонального ушкодження»* і семантично віддалений від струсу головного мозку настільки, наскільки легка черепно-мозкова травма віддалена від тяжкої.

Залишаючи поза увагою дискусійне питання морфологічної ідентифікації патології аксонів і білої речовини загалом на тлі легкої черепно-мозкової травми, її кореляції з поведінковим дефіцитом *(P. A. Narayana, 2017)*, можна бути певним, що за такого виду травми наявні зміни активності мереж кори головного мозку, котрі можуть бути пов'язані, приміром, з внутрішньокірковими ушкодженнями аксонів пірамідних нейронів *(оглянуто у M. Vascak та співавт., 2017[4710])*. Певно, найцікавішим є питання щодо реальності, природи і патофізіологічної ролі механічного ушкодження нейронів без повного розриву аксона *(Ibid.)*; можливо, таке ушкодження — внутрішньоклітинне, локалізується на рівні початкового сегмента аксона *(місця генерування ПД[4711])* і цим самим обумовлює мережеві наслідки. Приміром, M. Vascak та співавтори *(2017)* на моделі легкої травми головного мозку миші рідинним ударом[4712] виявили, що через 2 доби дистальна межа експресії анкірину G[4713] — маркера початкового, ПД-генерувального сегмента аксона — у збуджувальних пірамідних нейронів 5-го шару первинної соматосенсорної кори[4714] зміщується проксимально. Іншими словами, початковий сегмент аксона у цих нейронів за таких умов зазнає вкорочення. Незмінність просторового розподілу преферентного для початкового сегмента потенціалзалежного натрієвого каналу $Na_V1.6$ свідчить про роз'єднання його зв'язків з анкірином G. Густина пресинаптичних ГАМК-ергічних бутонів навколо соми цих пірамідних нейронів суттєво зменшується, натомість прискорення зміни мембранного потенціалу первинного сегмента під час генерування потенціалу дії[4715] зменшується, що, ймовірно, відображає зменшення просторової щільності $Na_V1.6$ у цій частині аксона. На аналогічній моделі легкої черепно-мозкової травми M. Vascak та співавтори *(2018)* через 3 год ідентифікували відриви аксонів від сом ГАМК-ергічних нейронів 2–6-го шарів соматосенсорної кори миші[4716]; загалом, таке ушкодження характерне для ~9 % резидентних інтернейронів, що відповідає ~14 % схожих випадків, ідентифікованих поміж усієї популяції нейронів дослідженої ділянки кори. На думку авторів, виявлене ними на тлі легкої черепно-мозкової травми ушкодження ГАМК-ергічних нейронів обумовлює зменшення гальмівного компонента у функції кіркових мереж. Ймовірним ретроградним маркером ушкодження аксона вважають появу у ядрі фосфорильованої форми c-Jun *(M. Vascak та співавт., 2018; Y. Ogino та співавт., 2018)*. Використовуючи це, на моделі повторюваної легкої черепно-мозкової травми миші[4717] через 24 год після останнього епізоду травмування Y. Ogino та співавтори *(2018)* на тлі відсутності світлооптичних і електронно-мікроскопічних ознак загибелі нейронів виявляли[4718] у 5-му шарі первинної соматосенсорної ділянки кори збільшення кількості нейронів, котрі зазнали аксотомії[4719].

Іншим морфологічним корелятом легкої черепно-мозкової травми є формування множинних варикозитатів аксонів. За даними, узагальненими Y. Gu та співавторами *(2017, див. **рис. 82**)*, аксонні варикозитати характерні для незрілих нейронів, однак трапляються і у зрілому мозку, а також підтверджені нещодавно для немієлінізованих аксонів зрілого і незрілого мозку миші *(J. M. Griswold та співавт., 2025)*. Найцікавіше, що вони не лише суттєво впливають на пряме, ортодромне проведення імпульсів, але й стають місцем генерування ПД, котрі розповсюджуються у зворотному напрямку — до соми, антидромно[4720]; механізми формування аксонних варикозитатів не з'ясовано. Механічний стрес аксонів чи дендритів дисоційованих нейронів гіпокампа щура ударом рідини[4721] обумовлює швидке й оборотне формування варикозитатів переважно аксонів[4722], котре залежить від експресії TRPV4[4723] і білка STOP[4724], супроводжується деагрегацією мікротрубочок і порушенням аксонного транспорту *(Y. Gu та співавт., 2017)*. При хронічному механічному стресі варикозитатні зміни стають незворотними, що, ймовірно, зумовлює суттєве збільшення продукції нейронами глутамату з усіма патофізіологічними наслідками *(Ibid.)*. Нарешті, у ~30 % нейронів з варикозитатними аксонами спостерігають антидромне розповсюдження ПД *(Ibid.)*.

На даний час фактично єдиною притомною гіпотезою механізму відриву аксонів від соми нейронів на тлі черепно-мозкової травми є швидке перерозтягнення речовини мозку *(див., наприклад, H. T. Garimella та співавт., 2018)*, хоча фізику виникнення і поширення хвиль стиснення–розтягнення мозкової речовини[4725] за таких умов не розкрито. Годі й казати, що верифікація розривів аксонів чи інших ймовірних патоморфологічних *«наноознак»* при струсові головного мозку у людини *(H. Song та співавт., 2018)* на даний час практично недосяжна.

просто механопорація і механоцепція

Переважна більшість сучасних оглядачів патофізіології струсу головного мозку[4726] в якості первинної ланки ушкоджуючого механічного впливу на функцію мозку розглядають миттєве збільшення проникності цитоплазматичної мембрани нейронів, котре отримало назву механопорації. Подальші події зазвичай опису-

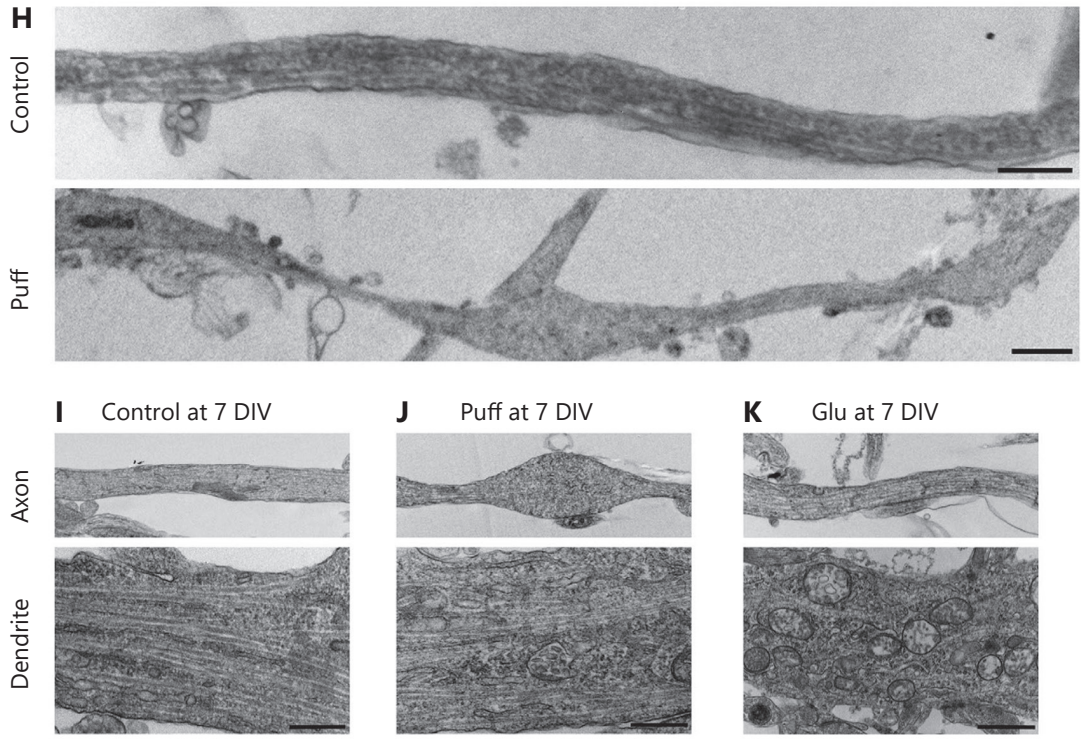


Рис. 82. Аксонні варикозитати, котрі виникають після гідродинамічного ушкодження аксона гіпокампального нейрона *in vitro*. Y. Gu та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: DIV — day *in vitro*; Glu — glutamate.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-SA 4.0; https://rupress.org/jcb/article/216/7/2179/39046/Polarity-of-varicosity-initiation-in-central)*.

ють як деполяризацію механопорованих нейронів, миттєве збільшення їхньої активності і порушення функції всієї нейронної мережі. Ймовірно, первинним мотивом у дослідженні ролі механопорації при механічній травмі мозку[4727] було з'ясування причин дифузної загибелі нейронів після такого роду ушкоджень *(O. Farkas та співавт., 2006[4728]; M. C. LaPlaca та співавт., 2019[4729])*. На даний час видається вірогідним, що механопорація — типова для черепно-мозкової травми, однак картина її ролі у тимчасовій дисфункції нейронів при струсі головного мозку залишається ескізною: з'ясувати кількість нейронів, що набули барвник через виниклі механопори й не деградували на момент дослідження, технічно складно.

Начебто сутнісно примітивне явище механопорації виявилося складним для дослідження *(оглянуто у M. A. Murphy та співавт., 2019)*; її виникнення при травмі пов'язують з нерівномірністю переміщень у межах механічно неоднорідної речовини мозку[4730]. Первинні розриви біліпідного шару, ймовірно, зазнають подальших перетворень[4731]; деякі автори навіть використовують термін *«вторинна механопорація»*, котрим охоплюють, як можна думати, і зміни первинно утворених пор, і нові розриви цитолеми на тлі вторинного ушкодження нейронів чи гліоцитів *(D. K. Cullen та співавт., 2011)*. Фокусом уваги у зв'язку з механопоративним збільшенням проникності плазмолеми нейронів і астроцитів є йони кальцію, які за таких умов є ініціаторами добре відомих цитотоксичних каскадів, зокрема, опосередкованого кальпаїном ураження цитоскелета й аксональних систем транспорту *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*.

Однак, крім механопоративного, розглядають типові механоцептивні механізми збільшення йонної проникності клітинних мембран нейронів на тлі черепно-мозкової травми. У цьому сегменті досліджень увага зосереджена на механосенситивних властивостях NMDA-рецепторів[4732] *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*. Відомо, що така їхня функція критично залежить від субодиниці GluN2B[4733], зокрема наявності сайту амінокислотної послідовності Ser-1323[4734], який може фосфорилюватися протеїнкіназою C *(Ibid.[4735])*. Однак, що вкрай важливо, реалізація механоцептивних властивостей за участю субодиниці GluN2B істотно залежить від наявності глутамату, отже, розтяг[4736] мембрани лише модулює глутаматзалежну проникність усього каналу *(Ibid.)*. І попри це, згідно з уже цитованими вище даними M. M. Maneshi та співавторів *(2017)*, індукція кальцієвої проникності NMDA-каналів астроцитів на тлі гідродинамічного розтягу частини клітини стресом зсуву *in vitro* відбувається за відсутності глутамату у середовищі, причому це стосується не лише у GluN2B-вміс-

них NMDA-каналів, а й більшою мірою GluN2A-вмісних. Цікаво, що саме функція GluN2B-вмісних, але не GluN2A-вмісних NMDA-рецепторів важлива для активації кальпаїну *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019[4737])*. Крім того, уже відомий з досліджень стресу зсуву ендотеліоцитів фактор транскрипції SREBP1[4738] може у залежний від кальцій-кальпаїнової трансдукції спосіб сприяти загибелі нейронів *(Ibid.)*.

Yu. A. Nikolaev та співавтори *(2015)* виявили, що активовані розтягом мембрани у зоні присмоктування *patch*-піпетки катіонні канали є важливим фактором модуляції[4739] пірамідних нейронів нової кори та гіпокампа[4740] миші[4741]. Які саме канали відповідальні за вказані ефекти — TREK[4742], TMC[4743], Piezo чи TRPV[4744] — невідомо. Автори вважають, що отримані ними результати певною мірою пояснюють вибіркову чутливість до механічного ураження пірамідних нейронів гіпокампа і натякають на меншу уразливість до механічної травми нейронів Пуркіньє і блакитного місця.

І на завершення — A. Przekwas та співавтори *(2018)* значну роль у патогенезі легкого ураження мозку на тлі вибухової травми[4745] відводять патології синаптичного апарату мозку, припускаючи складні її молекулярні механізми.

Чомусь нам здається, що наведені у цьому пункті фрагментарні дані є лише верхівкою айсберга механобіології мозку. Далі ми спробуємо зануритись до підводної частини плавучої льодової гори невідомого нам виміру уявлень про мозок. І зробимо це звичайними приладами мореплавців — ехолокацією. Хоча, і не тільки.

над- і підзвук

Ще один пласт даних, котрий доводить наявність значущих механоцептивних властивостей у клітин головного мозку, сформовано дослідженнями неінвазивного низькоінтенсивного[4746] фокусованого регіонарного ультразвукового впливу на функцію мозку[4747]. Існує консенсусна думка[4748], згідно з якою обґрунтування і вжиток ультразвуку як методу деструкції речовини мозку вперше запропоновано J. G. Lynn та співавторами *(1942)*, J. G. Lynn і T. J. Putnam *(1944)*, узагальнено E. J. Fry та співавторами *(1955)*, тоді як використання ультразвуку для модуляції функції тих чи інших ділянок мозку — E. J. Fry та співавторами *(1958)*.

Ультразвуковими вважають акустичні поздовжні коливання середовища з частотою понад 20 кГц, типова частота в діагностичних апаратах — 2–29 МГц[4749], за іншими даними — 0,5–15 МГц[4750], у схожому діапазоні частот досягають модулюючих впливів на мозок[4751]. Виокремлюють ультразвукові впливи високої[4752] і низької[4753] інтенсивності *(D. P. Darrow, 2018)*; фізика поширення ультразвукових коливань у неоднорідному середовищі мозку, перенесення ними коливної енергії — складні і далекі до повного розуміння *(Ibid.)*.

Численними дослідженнями на експериментальних тваринах і на добровольцях виявлено вплив фокусованої ультразвукової стимуляції різноманітних ділянок мозку на їхню функцію, зокрема соматосенсорної кори, елементів зорового аналізатора, префронтальних і скроневих відділів кори[4754]. На даний час вивчають можливість позитивного впливу методу на перебіг больових синдромів, афективних розладів, епілепсії[4755], наслідків тяжкої черепно-мозкової травми[4756]. Попри це, слід обережно відноситись до повідомлень стосовно лікувальних ефектів методу при рухових і психічних порушеннях, а також при розладах харчової поведінки чи артеріальній гіпертензії, у патогенезі котрих значну роль відіграють певні мозкові структури[4757]. Ймовірно, важливе значення має часове упорядкування стимуляції як у мікро-, так і у макродіапазоні[4758]; оглядачі доволі обережно стверджують відсутність руйнівних впливів методу на речовину мозку[4759].

У якості основних механізмів нейромодулюючого впливу фокусованого ультразвуку розглядають[4760] локальне нагрівання тканини і порушення синаптичної передачі[4761], зміну проникності механоцептивних йонних каналів[4762], зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра, у тому числі завдяки акустичній кавітації[4763] у гідрофобному просторі поміж шарами клітинних біліпідних мембран, котра обумовлює активацію розташованих поряд механоцептивних каналів і/або інші зміни проникності[4764]. Можливість модулювання ультразвуком[4765] проникності механоцептивних калієвих[4766] і натрієвих[4767] каналів, експресованих у модифікованих ооцитах жаби[4768], продемонстрували J. Kubanek та співавтори *(2016)*. На нематодах[4769] вони виявили залежний від йонного каналу MEC-4[4770] вплив ультразвуку аналогічної частоти на поведінкову активність *(J. Kubanek та співавт., 2018)*. З'ясовано також, що ультразвук[4771] модулює калієву проникність пірамідних нейронів поля CA1 гіпокампа щура[4772] *(Z. Lin та співавт., 2019)*. Акустичні коливання у звуковому діапазоні, щонайменше, через посередництво згадуваної вище кінази FAK *(див. с. 319)* змінюють генетичну експресію у клітинах ссавців *in vitro (M. Kumeta та співавт., 2025)* і широту цих змін ще належить оцінити.

Загалом, очевидно, що механізми впливу ультразвукової стимуляції повинні відрізнятися від механізмів транскраніальної електро- чи магнітної стимуляції; переваги методу вбачають у можливості точнішого фокусування, у тому числі й у ділянках мозку будь-якої глибини *(D. P. Darrow, 2018)*.

Акустичні коливання в інфразвуковому діапазоні теж чинять вплив на мозок. Ось, наприклад, віброакустичний розлад[4773], що виникає внаслідок тривалої дії на організм високоамплітудних низькочастотних звукових чи інфразвукових коливань[4774], включає ураження щонайменше нервової і серцево-судинної систем[4775] *(оглянуто M. Shi та співавт., 2013);* основою розвитку його неврологічної ланки вважають викликане акустичними коливаннями проникнення йонів кальцію у клітини мозку і їх ушкодження *(Ibid.)*. Зокрема, у гліоцитів гіпокампа щура на тлі експозиції до інтенсивного інфразвуку *in vitro* збільшується проникність[4776] преферентно експресованого катіонного каналу TRPV4[4777], внаслідок чого зростає цитоплазматична концентрація йонів Ca^{2+}, відбувається кальмодулін- і PKC-залежна[4778] активація NF-κB[4779], продукція IL-1β[4780] й TNF-α[4781] — факторів, котрі, ймовірно, відіграють ключову роль у реалізації тригерованої глією апоптотичної загибелі нейронів гіпокампа[4782] *(Ibid.)*. Скоріш за все, серед активованих гліоцитів гіпокампа є й так звані A1-астроцити, активність котрих пригнічується FGF2/FGFR1-трансдукційним каскадом[4783] *(див. дані Y. J. Shi та співавт., 2018)* і для котрих підозрюють нейронотоксичний вплив на тлі ушкоджуючої дії інфразвуку *(L. H. Zou та співавт., 2019)*. Інфразвуковий вплив, окрім іншого, активує і мікроглію, котра здатна продукувати широкий спектр прозапальних цитокінів, зокрема IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, тоді як IL-1α, TNF і C1q[4784] мікрогліального походження можуть обумовлювати активність A1-астроцитів, котрі, у свою чергу, чинять нейронотоксичний ефект *(оглянуто L. H. Zou та співавт., 2019)*.

Через призму цих даних уймовірнюється існування прямого механоцептивного впливу на мозок різноманітних звукових стимулів, у тому числі мовних і музичних. Іншими словами, окрім відомих мережевих механізмів сприйняття, забезпечуваних слуховим і соматосенсорним аналізатором, можлива пряма дія звукових стимулів на нейронні мережі мозку. І ще: можливо, що забезпечуваний одногерцовим ритмом серцевих скорочень пульсовий механічний вплив на нейронні мережі мозку є тим фактором, котрий передумовлює специфічні для преферентного сприйняття характеристики ритмічних звукових та інших стимулів, як і їхньої продукції руховою системою. На цьому може ґрунтуватися коло оптимального ритмобуття людини, якимись механізмами узгодженого з іншими природними ритмами, що визначаються фізичними властивостями елементів довкілля — води[4785], суші, повітря, астрономічних тіл[4786] тощо. І ми ще дуже мало знаємо про це.

які вони на дотик

Про це мовчить класична нейробіологія, однак ряд відомих електрофізіологічних процесів мають механічні кореляти *(оглянуто W. J. Tyler, 2012[4787])*. Ось вони: проходження ПД по аксону супроводжується синхронною і синтопічною деформацією аксолеми[4788]; зміна трансмембранного потенціалу клітини супроводжується її просторовою деформацією[4789]; передача збудження пресинаптичною терміналлю щонайменше внаслідок входження у неї йонів натрію і кальцію супроводжується механічною деформацією *(G. H. Kim та співавт., 2007)*, а для дендритних шипиків описано посіпування[4790] й інші швидкі зміни форми на тлі отримання ними збудження від пресинаптичної терміналі[4791], що зумовлено, окрім іншого, зв'язністю пре- і постсинаптичних мембран різноманітними адгезинами[4792] *(оглянуто W. Hu та співавт., 2015);* більш того, виявлено механічні взаємовпливи поміж сусідніми дендритними шипиками *(оглянуто W. J. Tyler, 2012)*. Фактично усі макромолекулярні компоненти синапса — актиновий цитоскелет з безліччю регуляторів, тубулярний апарат аксонального і дендритного транспорту, нейрофіламенти постсинаптичного ущільнення, внутрішньосинаптичні адгезини[4793], а також риштувальні білки[4794], механочутливі йонні канали, макромолекулярні компоненти міжклітинного матриксу — усі вони відіграють важливу роль у розповсюдженні механічних впливів поміж елементами синапсу і, не менш імовірно, між іншими складниками речовини мозку *(D. Kilinc, див.* ***рис. 83****)*.

Міжклітинний простір мозку містить велику кількість глікозаміногліканів, включаючи гіалуронову кислоту, протеоглікани та глікопротеїни *(оглянуто J. M. Barnes та співавт., 2017)*. Цим він суттєво відрізняється від аналогічних ділянок інших м'яких органів, структурованих в основному фіброзними білками, наприклад, колагенами, а також елементами базальних мембран. Як наслідок, речовина мозку володіє відносно високою просторовою стійкістю на тлі доволі низької пружності[4795]. На думку W. J. Tyler *(2012)*[4796], мозок є в'язко-пружним об'єктом[4797], передусім завдяки наповненості значною кількістю мембранних складників, а його речовина — одна з найм'якших у людському тілі *(Ibid.)*. Попри відомі механобіологічні відмінності білої і сірої речовин головного мозку[4798], механічні особливості різних його ділянок[4799], в тому числі у віковому вимірі[4800], точна мапа пружності, жорсткості чи еластичності речовини мозку — надбання мрій; на даний час вона створена, напевне, лише для зрізів гіпокампа дорослої миші *(N. Antonovaite та співавт., див.* ***рис. 84****)*.

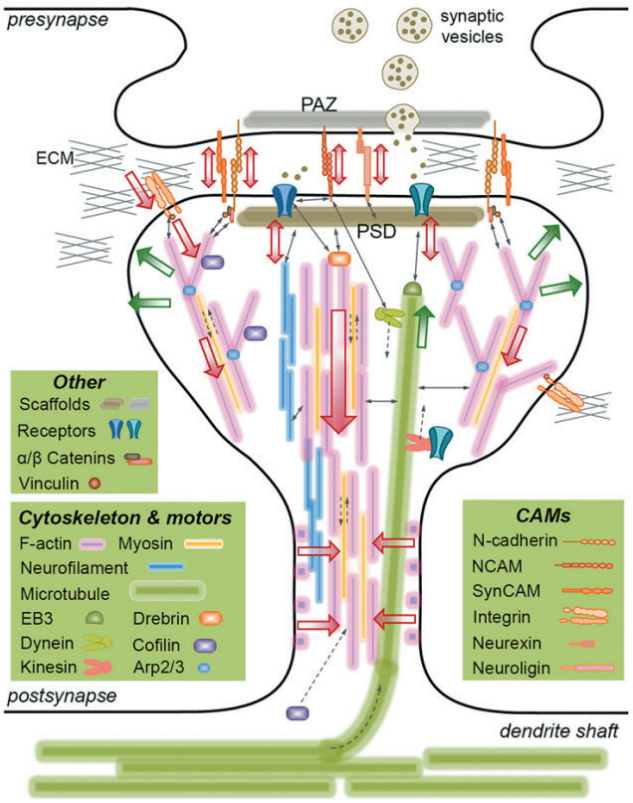


Рис. 83. *«Механізований»* синапс. D. Kilinc *(2018)*. Умовні позначення: Arp2/3 — actin-related protein 2 and 3[1]; CAMs — cell adhesion molecules; EB3 — microtubule-associated protein RP/EB family member 3; ECM — extracellular matrix; NCAM — neuronal cell adhesion molecule; PAZ — presynaptic active zone; PSD — postsynaptic density; SynCAM — synaptic cell adhesion molecule.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2018.00483/full).*

[1] Arp2/3 — складний комплекс кількох таких мономерів.

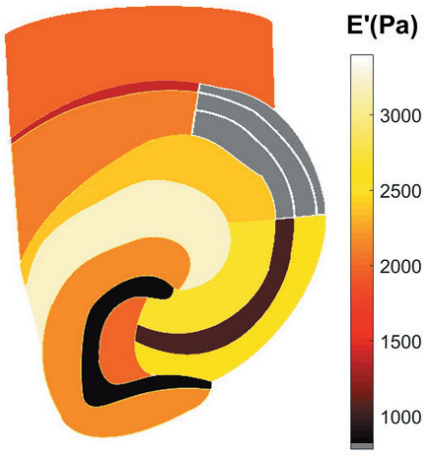


Рис. 84. Мапа в'язкопружності речовини гіпокампа дорослої миші на поперечному зрізі за N. Antonovaite та співавторами *(2018). E' — storage modulus*, або модуль пружності в'язко-еластичної речовини, характеризує частину енергії, котра при деформації може бути повернута, тобто характеризує пружні властивості речовини; має значення разом з модулем втрат *(модулем в'язкості, E")*, котрий характеризує енергію, що під час деформації втрачається — розсіюється у тепловій формі[1]; Pa — паскалі.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598–018–31035-y).*

[1] *https://uk.m.wikipedia.org/wiki/Динаміч-ний_модуль.*

Найбільш значущою є навколонейронна макромолекулярна мережа[4801] *(оглянуто J. M. Barnes та співавт., 2017)*: довгі ланцюги гіалуронової кислоти перпендикулярно фіксовані до цитолеми нейрона у місцях локалізації гіалуронансинтаз[4802], формують остов мережі, зшиваються лектиканом і тенасцином-R. Значущі дослідження механотрансдукційних властивостей цього середовища, заповненого також пульсуючими судинами, до цього часу не здійснювались, отже, реальну вагу механокомунікації у межах нейрогліоваскулярного трикутника ще належить з'ясувати.

M. Velasco-Estevez та співавтори *(2018),* посилаючись на M. L. Previtera та співавторів *(2010)* і цитовану нами вище роботу N. R. Blumenthal та співавторів *(2014)*, вважають, що нейрони та гліоцити є високочутливими до механічних впливів клітинами, виявляють, приміром, жорсткість[4803] підкладкового субстрату через активувальні розтягом[4804] трансмембранні йонні канали[4805] і залежно від цього коригують поведінку *in vitro*[4806] й *in vivo*[4807]. М'якість та інші механічні властивості речовини мозку[4808] є важливим фактором нейрогенного диференціювання клітин — похідних НСК *(M. M. Pathak та співавт., 2014; N. R. Blumenthal та співавт., 2015)*; ймовірно, загалом гліальні клітини м'якші, ніж нейрони[4809]. Механобіологічні властивості тканинного околу клітин є значущим фактором нейроонтогенезу і нейроонкогенезу[4810]; схоже на те, що мапа розподілу еластичності, в'язкості та пружності незрілого мозку, будучи похідним нейроонтогенетичного процесу, є ще

одним, не менш важливим фактором його просторового упорядкування, що неймовірно ускладнює і без цього непросту картину розвитку мозку.

Немає потреби пояснювати, що просторовий серпанок механічних властивостей мозку набуває істотного значення лише за умови убіквітарного представництва молекулярного апарату механоцепції. Що, напевне, саме так і є. Згідно з узагальненими даними[4811], йонні канали нейронів і рцепторних клітин, котрі можуть змінювати проникність під дією механічних впливів на цитолему, включають такі види: калієві канали — Shaker[4812], TRAAK[4813], TREK1[4814], HCN2[4815] і BK[4816]; натрієві канали — $Na_V1.2$[4817], $Na_V1.5$, члени суперсімейства ENaC/DEG[4818]; кальцієві канали L-типу, N-типу і T-типу; змішані катіонні канали — NMDA-рецептори, TRP-канали[4819], ATI TREK1[4820], Piezo-1, connexin, TMC1 і TMC2; хлорні канали — CFTR[4821]; механоцептивні канали волоскових клітин внутрішнього вуха — преферентно кальцій/калій-проникний[4822] канальний комплекс MET[4823], котрий включає TMC 1/2[4824], TMHS[4825], TMIE[4826], а також Piezo-2[4827]. Механізми активації таких каналів під дією фізичних чинників з'ясовуються; приміром, для TRAAK і TREK1 ретрансляція змін фізичного стану цитолеми на домени канального комплексу пряма *(S. G. Brohawn та співавт., 2014)*.

Чи не найінтенсивніше досліджуваними і архітектурно найцікавішими є механоцептивні канали еукаріотів з характерною назвою Piezo — дуже великі[4828] й своєрідні у генетичному плані[4829] трансмембранні комплекси *(див. **рис. 85**)*. У ссавців та інших хребетних описано два представники сімейства — Piezo-1 і Piezo-2, котрі мають ряд ортологів у нижчих організмів[4830], ступінь схожості нуклеотидної послідовності між генами обох протеїнів — 47 %[4831]. Piezo-1 — білок, що володіє чи не найбільшою серед відомих кількістю трансмембранних доменів — 24–40[4832], формує механочутливий канальний гомотетрамерний[4833] суперкомплекс, вагою 1.2 млн Да *(B. Coste та співавт., 2012)*, проникний для катіонів[4834], з дуже широким спектром тканинної експресії. Piezo-1 найінтенсивніше експресується клітинами шкіри, сечового міхура, нирок, легень, ендотеліоцитами, еритроцитами[4835], клітинами періодонта; Piezo-2 — у чутливих гангліях трійчастого і спинномозкових нервів, клітинами Меркеля чутливих органів шкіри, клітинами легень і сечового міхура *(S. N. Bagriantsev та співавт., 2014)*. Для генів *piezo* описано ряд ізоформ мРНК, трансляційна доля яких незрозуміла *(Ibid.)*. Патерни експресії обох протеїнів свідчать про функціональну значущість, котра охоплює клітинні сенсорно-регуляторні функції й системну нейрон-опосередковану чутливість. Спектр процесів, котрі регулюються Piezo, включає сприйняття дотику, ноцицепцію, пропріоцепцію, стрес зсуву в еритроцитах[4836] та ендотеліоцитах, регуляцію сечовипускання, ремоделювання кістки під дією механічних факторів, регуляцію об'єму[4837] клітини, міграцію й диференціацію клітин[4838] *(оглянуто J. Geng та співавт., 2017)*. Механізми трансформації дії рідинного потоку чи натягу мембрани у збільшення проникності каналу складні, на даний час активно з'ясовуються[4839]. Ймовірно, вони включають первинну детекцію бічних, паралельних до цитолеми впливів примембранного позаклітинного середовища, а також її розтягу і точкового перпендикулярного до неї впливу лопатевидними доменами, котрі черед балкові домени[4840] передають

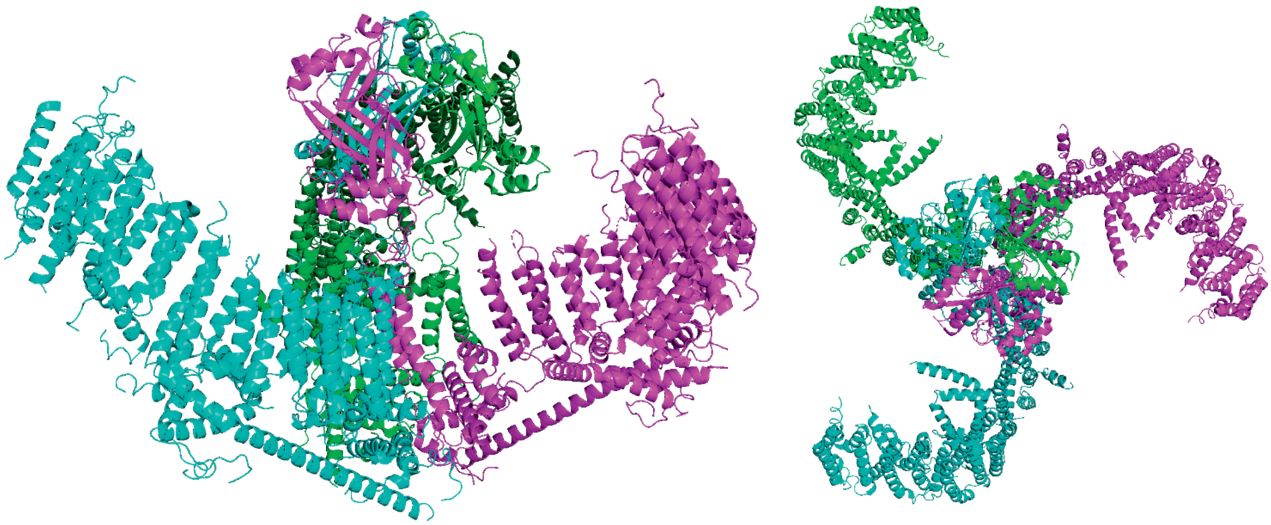


Рис. 85. Тривимірна структура Piezo-1 миші. Ліворуч — вигляд збоку, праворуч — вигляд зверху. Джерело: *https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO1*, з непрямим посиланням через *https://www.rcsb.org/structure/5Z10* на Q. Zhao та співавторів *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY 4.0, дію якої у цьому випадку декларовано джерелом *(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Piezo1_homotrimer.png)*.

впливи на якірні прицентральні і центральні пороутворювальні домени, що обумовлює відмикання каналу *(оглянуто у: J. Geng та співавт., 2017; J. Wu та співавт., 2017)*. Модулювання функції Piezo білковими факторами здійснюється через вплив на натяг мембрани, а також фосфорилюванням[4841], глікозилюванням та іншими хімічними модифікаціями; найістотнішими є впливи на механізм інактивації каналу; на даний час через труднощі з точним експериментальним відтворенням натягу цитолеми спектр модуляторів досліджено фрагментарно *(J. Wu та співавт., 2017)*.

За даними M. Velasco-Estevez та співавторів *(2018, **рис. 86**)*, експресія Piezo-1 у мозку молодого щура[4842] — убіквітарна, найбільш характерна для аксонів мозолистого тіла, торочки гіпокампа *(fimbria hippocampi)*, дерева життя мозочка *(arbor vitae cerebelli)*, мешою мірою — для зорових шляхів, молекулярного і зернистого шару кори мозочка, позанейроновмісних ділянок гіпокампа[4843]. У дорослих, 12-місячних щурів інтенсивна експресія Piezo-1 характерна для шляхів мозолистого тіла, *arbor vitae cerebelli*, а також для сом клітин Пуркіньє, речовини довгастого мозку, мосту, таламуса, стріатума, рострального міграторного потоку. Низьку експресію Piezo-1 у тварин зазначеного віку спостерігають у дорзальній частині середнього мозку і в позанейроновмісних ділянках гіпокампа; пірамідні нейрони поля CA1, поля CA3 і клітини-зерна зубчастої звивини інтенсивно експресують Piezo-1, а пірамідні нейрони 5-го шару кори[4844] експресують Piezo-1 інтенсивніше, ніж нейрони префронтальної кори[4845]; суттєву експресію Piezo-1 спостерігають і в епітеліоцитах судинного сплетення бічних шлуночків.

чи могло яблуко чимось зарадити серу Ісааку

Ви запитаєте, чи має усе це хоч якесь фізіологічне значення?

Щодо можливості впливу механогенних чинників на спонтанну активність нейронів D. F. Meaney і D. H. Smith *(2015)* наводять дані M. C. LaPlaca та співавторів *(2005)* і T. P. Patel та співавторів *(2012)*. Суттєвий лінійний розтяг нейронів[4846], отриманих з індукованих плюрипотентних клітин людини, обумовлює лінійне зменшення їхньої спонтанної активності, додавання холестеролу в середовище обумовлює жорсткішання цитолеми[4847], однак не чинить прямого впливу на спонтанну електричну активність клітин *(F. Bianchi та співавт., 2019[4848])*. Розтяг фронтального[4849] прижиттєвого зрізу головного мозку місячної миші зі збереженими елементами кори і мозолистого тіла уздовж поперечних його волокон на 2,5 % первинної довжини[4850] обумовлює збільшення спонтанної і викликаної активності нейронів кори, наявних у межах зрізу *(A. Fan та співавт., 2015)*. Крім того, виявляється, що й ступінь кривизни цитолеми[4851] драматично впливає на функцію трансмембранних білків, зокрема каналів *(A. Tonnesen та співавт., 2014)*. Недоліком такого роду робіт є їх характер *ex vivo* й в умовах екстремальних деформацій. Тим не менш, обумовленість припущень щодо зв'язку між механічними впливами і мережевою активністю нейронів очевидна[4852].

З іншого боку, неймовірно, але згідно з даними S. Patz та співавторів *(2019)*, отриманими за допомогою магнітно-резонансної еластографії у різних часових масштабах[4853], при повторюваній, осциляційній[4854] голковій стимуляції електричним струмом задньої лапи дорослої миші[4855] спостерігають синфазні зміни жорсткості у ділянках поясної/ретроспленіальної кори[4856], ділянки, розташованої поруч до первинної соматосенсорної кори контрлатеральної задньої кінцівки[4857] і первинної та вторинної рухової кори[4858], а також таламуса, стріатума і мигдалеподібного комплексу[4859]. Не вповні зрозуміло, у який бік змінюється жорсткість речовини мозку у зонах, зміна активності яких корелює зі стимуляцією кінцівки[4860]; для стимуляції з частотою 10 Гц спостерігали зміни жорсткості переважно у ділянці таламуса[4861]. Будь-які інтерпретації цих результатів на даний час перебувають у межах спекуляцій; перше, про що можна подумати, — оскільки зміни активності ділянок мозку завдяки нейроваскулярному єднанню нерозривно пов'язані зі зміною їх перфузії кров'ю, механічні властивості не можуть залишатися сталими.

І це лише малий аспект функціональної механобіології мозку. Думаємо, набагато суттєвішу роль явище механоцепції нейронів і глії набуває у зв'язку з існуванням перманентної пульсової активності — прямого наслідку рутинної помпової функції серця. Припущення щодо впливу переміщень рідин у компартментах мозку на механоцептивний апарат нейронів чи гліоцитів буквально витає у повітрі. Не забуваймо, що пульсація характерна не лише для великих, але й для дрібних мозкових судин *(Y. Shi та співавт., 2020)* і відповідних суміжсудинних просторів людини[4862] *(J. Gutierrez та співавт., 2019)*, а також для артеріол і капілярів мозку *(див. с. 274–279)*. Автори *«глімфатичної»* гіпотези вбачають у існуванні хвилеподібних потокових переміщень міжклітинної рідини фактор активації механоцепторів мозкових клітин, зокрема NMDA-каналів[4863]. Цілком очевидно, що аналогічні припущення доречні у межах будь-якої концепції суміжсудинного дренування мозку. Ймовірно, усе це, разом з тривіальними пульсовими деформаціями мозку є основою феномену потенціалів, викликаних серцебиттям, — електрофізіологічних мережевих корелятів помпової функції серця, про що йтиметься у наступній главі. Їхнє значення для функції мозку залишається у цілому нерозкритим.

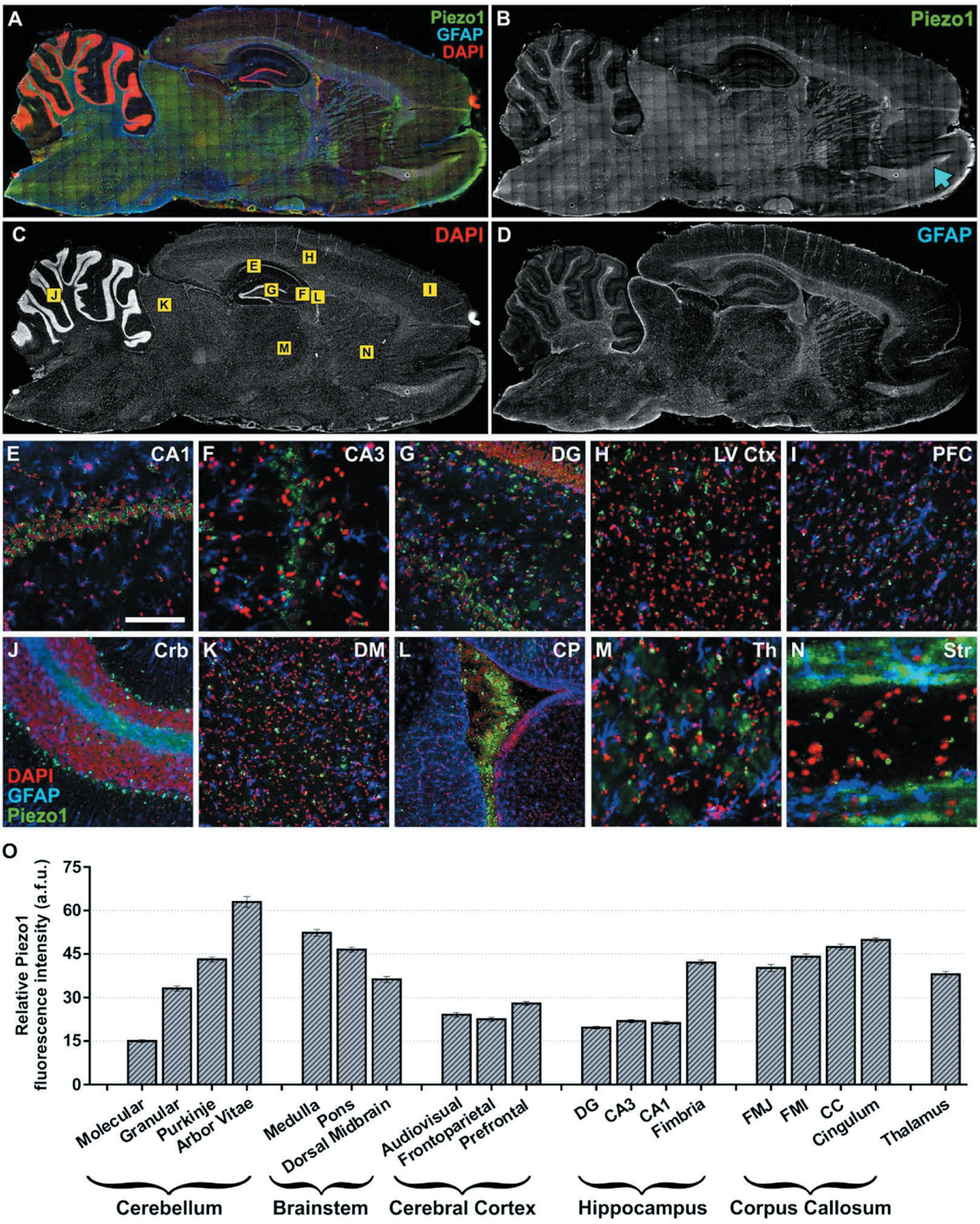


Рис. 86. Як думаєте, якщо лише один механоцептор — Piezo 1 — має такий патерн експресії у мозку *(хоча би щура)*, у механонейробіології є майбутнє? *(M. Velasco-Estevez та співавт., 2018).*

Умовні позначення: a.f.u. — arbitrary fluorescence units; CC — ймовірно, corpus callosum; CP — choroid plexus; Crb — cerebellum; DAPI — 4′,6-diamidino-2-phenylindole *(ядерний барвник)*; DG — dentate gyrus, GFAP — glial fibrillary acid protein; LV Ctx — layer V pyramidal neurons; PFC — prefrontal cortical; Th — thalamus; Str — striatum. Абревіатури «FMJ» і «FMI» — автори подають без розкриття.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00332/full).*

І також врахуйте, що деформації мозкової речовини, схоже, виникають під час рутинної рухової активності людини, адже їх можна відтворювати без шкоди здоров'ю на добровольцях *(J. R. Funk та співавт., 2011; D. D. Chan та співавт., 2018; P. V. Bayly та співавт., 2021; X. Pan та співавт., 2024)*.

Так чи інакше, наведена інформація сприяє усвідомленню мілини наших уявлень про механізми функції мозку[4864]; більш того, якщо механоцепція має реальний вплив хоча б на електрохімічну передачу, тобто на мережеву активність мозку, кардіоцентристські припущення позбуваються моветонної стигматизації. Коротше, хто його зна що там насправді було із тим яблуком, однак анекдотичний шарм цієї історії суттєво блідне. Тим більше, якщо отримає підтвердження картина, наведена у наступному абзаці.

нанопаскаліна, або мозок як механоавтомат

Всім відома штука — *«Паскаліна»,* придумана генієм Паскаля рахувальна машина, тобто калькулятор з механічною автоматикою. Ви думаєте, це анахронізм? Та ні. Наномеханоавтоматика нашого мозку може виявитися не менш значущою у його функції, аніж мембранна електрофізіологія.

Йдеться про гіпотетичний механізм термодинамічного формування й поширення хвиль ущільнення і розрідження ліпідів цитолеми нейрона як один із засобів інформаційної комунікації, субстрат для енграмування й передавання інформації, поданої в інших корелятах, приміром, шляхом впливу на функцію трансмембранних білків, у тому числі йонних каналів[4865] ***(рис. 87)***. Згідно з моделлю, конформації асоційованих із цитолемою протеїнів можуть викликати локальні збурення щільності ліпідного шару, котрі, розповсюджуючись уздовж мембрани, впливи на інші, інтегровані у мембрану білки, змінюючи, своєю чергою, уже їхні конформації. У іншій моделі ***(рис. 88**; B. Fichtl та співавт., 2016)*, передавачем міжбілкових впливів є збурення ліпідів, розповсюджувані вшир мембрани акустично-подібним чином, які формуються додстатньо інтенсивною локальною зміною pH навколо їхніх продуцентів-білків.

Автори гіпотези припускають суттєво ощадливий, а тому енергетично нелімітований характер такої комунікації, оскільки механічні стиснення й розрідження у межах хвилі в ідеальних умовах *(однак чи у реальних?)* є адіабатними з термодинамічної точки зору процесами. Наскільки реалістичний такий сценарій і яким чином описані у його межах механічні[4866] хвилі впливають на проведення ПД чи, навпаки, механічні зміни аксолеми під час ПД розповсюджуються в описаний щойно спосіб та взаємодіють з брижами від конформацій йонних каналів — невідомо[4867]. В одній радикальній версії моделі такі акустичні коливання біліпідного шару є базовим феноменом, а зміни йонної проникності і мембранного потенціалу — їхнім епіфеноменом, котрий має вигляд розповсюджуваного ПД[4868] *(M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b)*.

Або, простіше. B. T. Goult *(2021),* беручи до уваги особливості модульної просторової трансформації молекули таліну — механічного ув'язувача цитоскелету і білків позаклітинного матриксу, вибудовує гіпотетичну схему реалізації обчислювальної функції нейронної мережі мозку, причому називає її *«Mechanical Basis of Memory — the MeshCODE Theory»*. Цікаво, а якщо у цю гіпотезу вплести інформацію, оглянуту на попередніх сторінках, та ще й спробувати віднайти аналогії у структурній динаміці інших молекулярних механосенсорів і механотрансдукторів — якою б виявилася обчислювальна потужність людського мозку? Мабуть неймовірно більшою, ніж окреслена автором нижня межа у 10 ПБ *(див. с. 482–493 і виноску 7775)*.

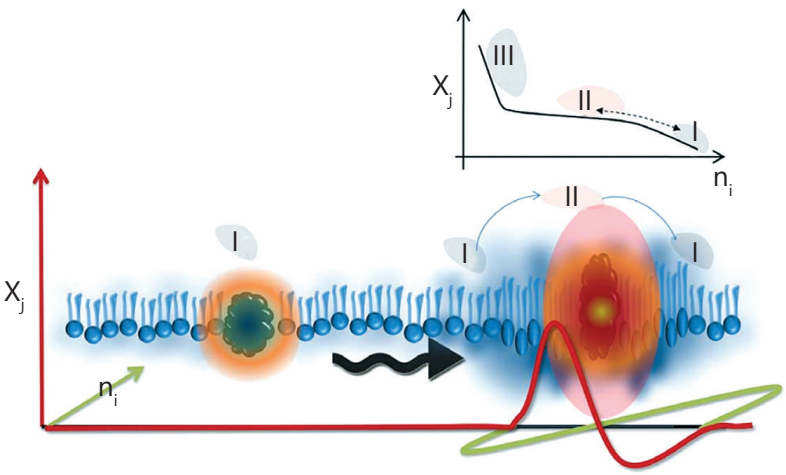


Рис. 87. Термодинаміка біліпідних мембран і *«наномеханоавтоматика»*. S. Shrivastava і M. F. Schneider *(2013)*. I, II і III — термодинамічні стани; стосовно системи координат автори повідомляють: *«X_j can be pressure, temperature, electric field etc and n_i can be area, charge, intensity, [H^+] etc»*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY; https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067524)*.

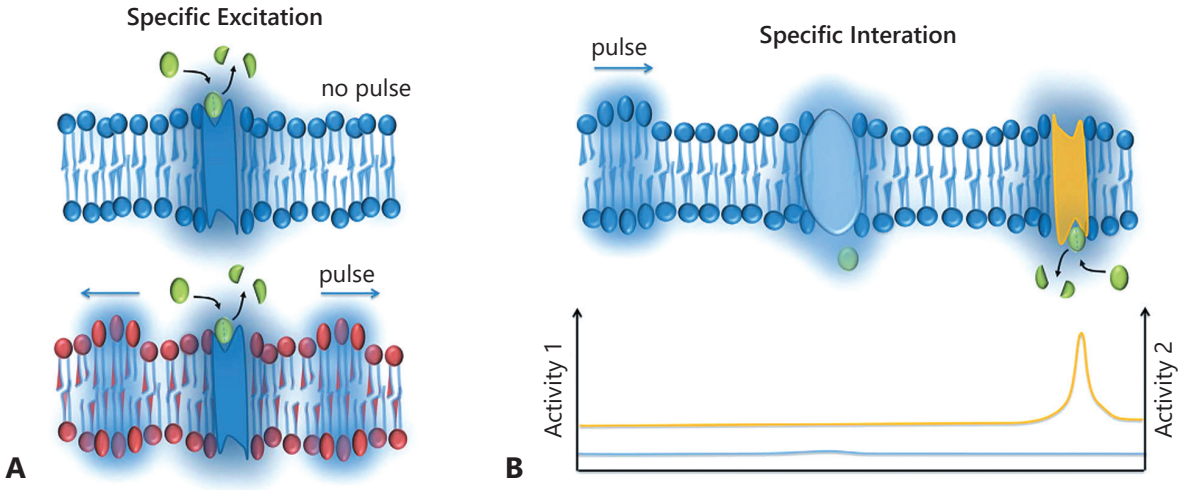


Рис. 88. Схема моделі акустичної комунікації вздовж біліпідної мембрани. B. Fichtl та співавтори *(2016)*. Сенс моделі: **1)** певний фермент під час своєї активності може змінювати концентрацію протонів навколо себе, у товщі біліпідного шару (**A**, *верхній кадр*); **2)** за певної величини pH це може спричинити протонування *(і тому)* конформування молекул ліпідів, яке *(за достатньої швидкості процесу)* може набути акустичноподібного поширення вздовж біліпідного шару (**A**, *нижній кадр*); **3)** яким чином за таких умов конформація ліпідних молекул спричиняє конформацію сусідніх і чи беруть у цьому участь протони — ми не зрозуміли; **4)** завдяки певним механічним, електричним та хімічним властивостям ліпідів у поширюваних у такий спосіб конформованих станах вони можуть впливати функцію деяких білків (**B**, *жовтий білок*), а на функцію інших — ні (**B**, *синій білок*); **5)** мабуть, така вибірковість обумовлена особливостями поширюваного збурення, тобто, особливостями функції білка, який спричинив це збурення. Так здійснюється *«протон-акустична»* комунікація між білками у межах біліпідної мембрани.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/srep22874)*.

Хай там як, але за реалістичності механізмів такого рівня — відкривається новий вимір *(і далі так, як у тексті)*. — відкривається новий вимір нейрофізіології, об'єм котрого важко переоцінити. А може, прочиняється кватирка у світ інтимного улаштування мозку, в якому квантова мова — зовсім не езопова. Однак зупинімось: розповідь про вилазки у цей світ залишимо на завершення книги.

нейроопірмат[4869] і розм'якшення мізків, або патоінженерія мозку

Механобіологічні властивості мозку змінюються і на тлі патології. *In vitro* старіючі в умовах стресу нейрони гіпокампа щура[4870] краще асоціюють з власною плазмолемою дві ізоформи амілоїду β[4871], що супроводжується зменшенням її жорсткості *(A. A. Ungureanu та співавт., 2016)* і, враховуючи важливість цього показника у трансляції механічних впливів на генетичну експресію, збудливість нейрона і транспорт нейромедіаторів *(Ibid.*[4872]*)*, може відігравати важливу роль у механізмах нейродегенерації на тлі хвороби Альцгеймера. Варто пригадати, яку роль відіграє β-амілоїд у змінах суміжсудинного дренажу мозку, щоб оцінити багатогранний, взаємообумовлений і ампліфікований численними вадними колами механобіологічний вимір хвороби Альцгеймера. Зміни механобіологічних властивостей мозку спостерігають і на тлі його травми *(E. Moeendarbary та співавт., 2017;* ***рис. 89****)*: через 1.5 і 3 тиж. після локального прямого ураження сенсо-

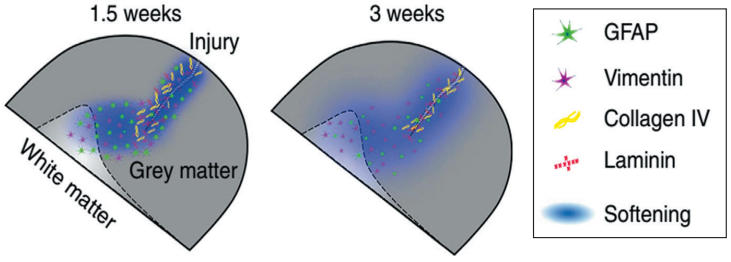


Рис. 89. М'якшання мозку дорослого щура у ділянці травми та довкола неї. E. Moeendarbary та співавтори *(2017)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/ncomms14787)*.

моторної кори дорослого щура[4873] або розчавлення задніх стовпів спинного мозку щура на рівні C_5 ділянка травми та її відносно інтактні околи, на відміну від травматичних вогнищ в інших органах, котрі під час організації твердішають і жорсткішають, м'якшає, модуль пружності[4874] меншає, що супроводжується експресією проміжних філаментів глії[4875] та білків міжклітинного матриксу[4876]. Автори припускають, що з урахуванням зв'язку між жорсткістю тканини й аксоногенезом, подальші дослідження можуть розкрити ще один механізм обмеження росту аксонів через зону, приміром, спінальної травми[4877]. Зі свого боку зазначимо, що існування суттєвих змін речовини спинного мозку нижче рівня травми[4878] змушує враховувати механобіологічну складову у патогенезі спастичності, хронічного болю чи синдрому вегетативної дисфункції на тлі ХСМТ: виживання, збудливість і активність нейронів спинного мозку повинні залежати у тому числі й від еластичності, твердості та інших механічних властивостей речовини спинного мозку, а також від стану судинної стінки, регіонарної гемоперфузії і пульсової активності — джерела перманентної механічної стимуляції. Дослідження, котрі б розкривали патогенез ХСМТ під таким кутом зору, — відсутні. І це при тому, що клінічний і експериментальний досвід містить спостереження негативного впливу персистентної компресії зони травми спинного мозку на перебіг відновного процесу і синдром спастичності[4879].

Як уже прохоплювалось раніше, механобіологічні властивості є істотним фактором нейроонкогенезу[4880]: на тлі гліоматозного процесу жорсткість тканини мозку чи власне пухлини[4881], хоча б через Piezo-1 впливає на агресивність тканинної поведінки й інвазивності гліобластоми *(X. Chen та співавт., 2018; S. Kaushik, A. I. Persson, 2018)*. Зв'язок механічного фактора з мутаційною складовою онкогенезу, а також і з відбором пухлинних клітин залишається невивченим *(див. далі)*.

кардіокалейдоскоп, або серце — генератор новацій?

Маємо ідею, котра, незважаючи на свою неймовірність, поступово обростає емпіричним матеріалом. Смисл її у тому, що серце може долучатися до змін генетичної й іншої — транскриптомної, протеомної, епігенетичної — інформації. З фізіологічної точки зору це цікаво під кутом функції, здійснюваної у змінних умовах, тобто такої, котра потребує постійної пристосувальної зміни механізму. Найвиразніший[4882] приклад — функція мозку, котра нерозривно пов'язана саме зі зміною функціональної топології нейронної мережі. Про патофізіологічну точку зору говорити нічого: вона очевидна. Спосіб участі серця у такому процесі, як нам подумалось, може бути тривіальним: воно може забезпечувати ці зміни усього лиш виконуючи свою основну функцію — помпування крові, тобто забезпечення її руху судинами[4883].

Ось що ми надумали.

Враховуючи ту обставину, що рух рідини, через силу тертя, неможливий без періодичного надання прискорення хоча б її частині, а також те, що будь-яке прискорення рідини неможливе без хоча б найменших її пертурбацій у безпосередній близькості до прискорювача[4884], — кров за будь-яких механізмів підтримання її руху матиме ділянки неламінарного, непоступального руху з різко нерівномірним просторовим розподілом гідростатичних показників. Стовбурова клітина[4885], котра вийшла з тканини у кров, потрапляє у близькі до аноїкозу умови і з високою ймовірністю пройде через ділянки такої прискорювальної пертурбативності, передусім, у серці. Усе це чимось нагадує процедуру штучного вивільнення стовбурових клітини із тканини і їх пасажування під час культивування, причому умови пертурбативності виникають під час банального піпетування. Думаємо, обидва фактори — аноїкоз і гідродинамічна пертурбативність — значною мірою сприяють виникненням мутацій у геномі стовбурової клітини, що добре відомо з досвіду їх культивування: наслідки швидкого мутагенезу хоча б МСК виявляють уже на 3-му пасажі[4886]. Рідинний стрес зсуву — один із факторів пертурбативного руху рідини поблизу клітинної мембрани — стимулює проліферацію у культурі В-клітинної лімфоми, тобто може стимулювати клітинний цикл, а отже — реплікацію *(F. Apoorva та співавт., 2018)*. Також, добре відомо *(див. с. 313–315, 317–320),* що рідинний стрес зсуву чинить широкий вплив на молекулярно-генетичні й метаболічні процеси в ендотеліоцитах, причому за певних умов стимулює продукцію перекисних сполук — потенційних мутагенів *(оглянуто у F. Wang та співавт., 2018)*. Результати D. Yue та співавторів *(2018)* позбавляють сумніву щодо можливості реалізації схожих механізмів і стосовно МСК: за їхніми даними стрес зсуву, щонайменше, регулює диференціацію цих клітин, тобто суттєво впливає на молекулярно-генетичні процеси у МСК. Цікаво, що рідинний стрес зсуву акцептується пухлинними клітинами, може зумовлювати їх елімінацію чи проліферацію, впливати на властивості, від яких залежить прогресія, інвазивність і метастатичність пухлини *(оглянуто Q. Huang та співавт., 2018)*.

Крім того, як можна було бачити, гідродинамічні впливи суттєво впливають і на апарат епігенетичної регуляції, транскрипцію, трансляцію і посттрансляційну модифікацію білків *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. Механоцептивний апарат МСК впливає на їхній статус[4887]; щонайменше Piezo-1[4888]- і TRPM7-залежні шляхи трансдукції механічних впливів середовища закінчуються змінами транскрипції. Як уже згадувалося,

механоцепція є значущим фактором нейроонкогенезу[4889], щонайменше через Piezo-1 впливає на агресивність гліобластоми *(X. Chen та співавт., 2018; S. Kaushik, A. I. Persson, 2018)*, котра безсумніву, має генетичні і, можливо, епігенетичні механізми. Крім того, існують численні дані щодо механочутливості ядра, забезпечуваної складними нуклеолемально-цитоскелетними співвідношеннями[4890]. Механогенні впливи на транскрипцію опосередковуються через транскрипційні фактори YAP і TAZ, елементи шляху Hippo[4891] *(T. Panciera та співавт., 2017)*, котрі відіграють важливу роль у біології стовбурових клітин та в онкогенезі *(T. Panciera та співавт., 2017)*, а також через гомеобоксний фактор транскрипції NKX-2.5[4892] і фактор MKL1[4893] *(S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018)*. Крім того, можливе опосередкування механоцептивних впливів відомими механізмами хімічної модифікації ДНК[4894] чи хроматинового апарату *(оглянуто у: S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018; **рис. 90**)*. Нарешті, виникає питання: якщо механогенні впливи збільшують проникність специфічних каналів нуклеолеми *(оглянуто S. Cho та співавт., 2016)* — чи не сприяє це надходженню у ядро мутагенів — приміром, перекисних радикалів, продукція котрих, як відомо, щонайменше у ендотеліоцитів залежить від характеру гідродинамічної, потокової стимуляції *(див. с. 313–315, 317–320)?*

Отже, МСК, як стовбурові клітини, для котрих найпростіше підозрювати рутинну змінність компарментів існування, зокрема у черезсудинний спосіб, можуть бути епіцентром усіх цих процесів. А тому — носієм генетичних та інших новел...

Далі. Враховуючи значну кількість даних щодо потрапляння у речовину мозку і ймовірну нейроногенну диференціацію МСК[4895], можливість їх спонтанного злиття з нейронами[4896], а також можливість циркуляції нестинпозитивних прогеніторів кістково-мозкового походження у крові[4897], реальність трансферу набутих змін геному[4898], транскриптому і протеому у мозок виключати важко. І ось — подумалось нам — у такий спосіб може збільшуватися ймовірність змін геному, транскриптому і протеому мозку — щонайменше на рівні мозкових ендотеліоцитів, а можливо, і нейронів.

Як підсумок: думаємо, наявного матеріалу достатньо, аби позбавити шлейфу фантасмагоричності підозри в існуванні залежного від помпової функції серця механізму варіатизації якостей нейронних мереж мозку — співумови ментальної новизни.

холодне серце й гарячий мозок; подекуди навпаки...

макротеплофізика мозку

Механікою і електрофізіологією частка сучасної фізики у розумінні функції мозку не вичерпується. Є ще теплофізика мозку. Не менш перспективна і теж міцно залежить від помпової функції серця.

Користується загальним вжитком твердження, що мозок людини у метаболічному плані — один з найактивніших органів; в усякому випадку, усім відома цифрова ілюстрація цього переконання — при масі у 2 % від маси тіла мозок отримує ~20 % ударного об'єму лівого шлуночка, споживає ~20 % глюкози і кисню, забезпечує ~20 % витрат енергії у стані спокою[4899]. Метаболічні реакції, як будь-які процеси у Всесвіті, згідно з законами термодинаміки відбуваються з певними тепловими втратами. Загальна втрата енергії у вигляді теплопродукції організму у стані спокою складає ~80 Вт[4900], мозку — ~20 Вт[4901], причому середня температура мозку на 0.5–2 °C вища, ніж центральна температура тіла[4902], і обидва показники демонструють кореляцію[4903]. Цю теплову енергію необхідно відводити, тобто голову і, власне, мозок слід охолоджувати. Отже, з очевидних причин, теплофізична проблематика мозку у макроскопічному вимірі охоплює, щонайменше, два інженерні аспекти: ефективне охолодження мозку за звичної температури фізичного оточення[4904] і теплова ізоляція мозку від нагрівання голови гарячим близьким довкіллям.

Ранні роботи розглядали ряд макроскопічних компонентів системи охолодження мозку — суміжні і тому *«теплообмінювальні»* артеріальні й венозні судини шиї[4905], ТМО і губчатку[4906], ~LCS~, судини м'якої оболони й підпавутинного простору[4907], судини носової порожнини *(M. Caputa, 2004; M. K. Irmak, 2004)*, судини апоневротичного шолома, підапоневротичного шару і шкіри голови *(H. Wang та співавт., 2016)*. Очевидно, що базовими площами тепловіддачі тіла у зовнішнє середовище є шкіра, легені, стінки порожнини рота і носа, прилеглих відкритих повітроносних пазух, а також ротоглотка і носоглотка[4908]. Збільшення температури мозку обумовлює зміну його регіонарної активності[4909], зменшення ефективності його функції, втому і далі — тепловий шок[4910] *(G. Bertolizio та співавт., 2011)*. Цікаво, що під час декомпресивної трепанації на тлі черепно-мозкової травми спостерігають зменшення температури кори головного мозку у зоні втручання на 5–10 °C порівняно з температурою ядра[4911]; видалення частини склепіння черепа у висліді збільшує теплообмін між мозком і зовнішнім середовищем[4912] *(H. Wang та співавт., 2014)*. Ймовірно, особливості форми нашого тіла мають важливе значення для оптимізації тепловтрат: розташування мозку у випнутій частині — голові полегшує тепловідведення, однак сфероїдність мозкової частини черепа, з характерною для неї мінімальною площею, обмежує його *(Ibid.)*.

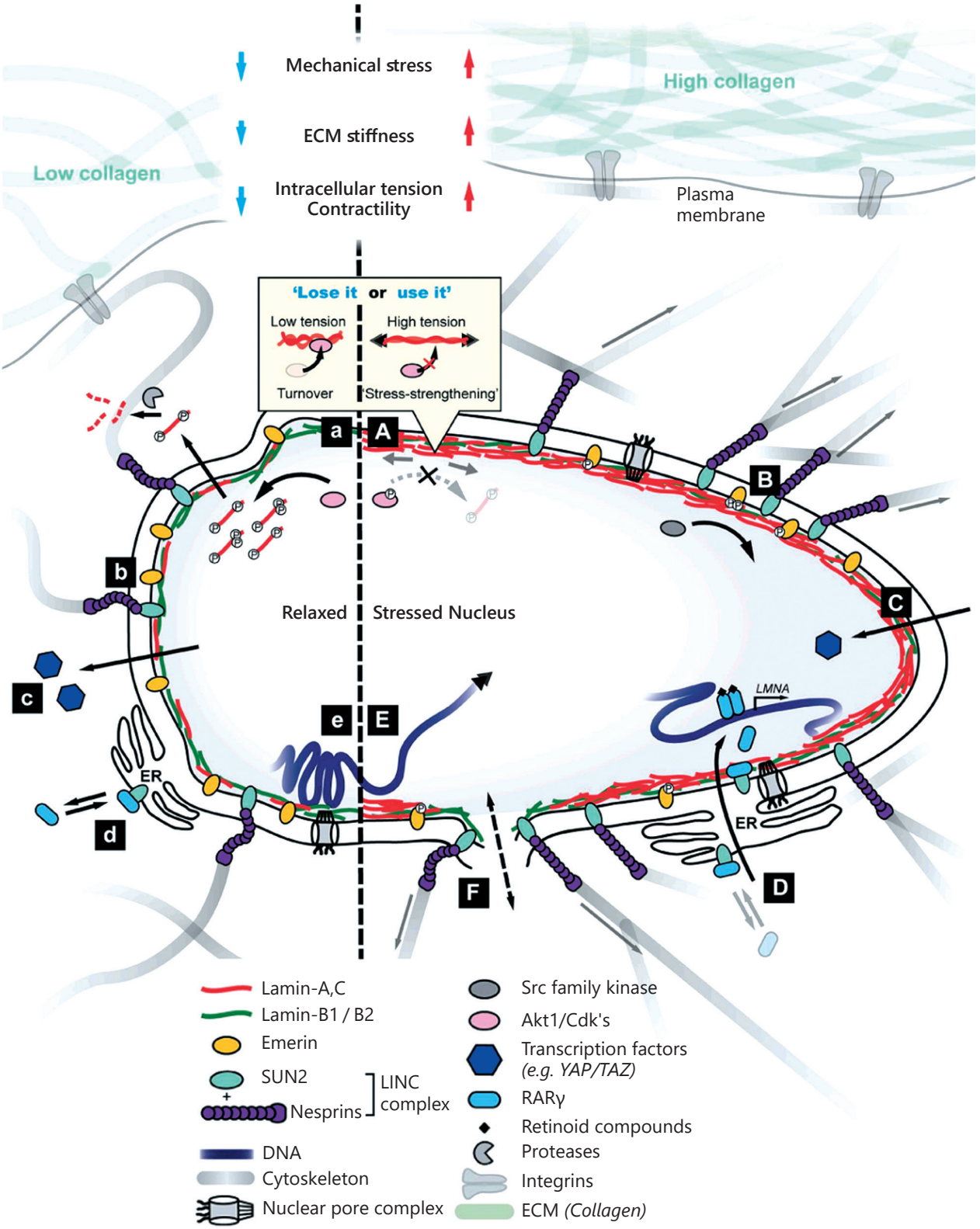


Рис. 90. Механочутливе ядро. S. Cho та співавтори *(2016)*. Деякі умовні позначення: ECM — extracellular matrix; RARγ — retinoic acid receptor γ.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY-NC-SA 4.0; https://rupress.org/jcb/article/216/2/305/46132/Mechanosensing-by-the-nucleus-From-pathways-to).*

~LCS~, як один з основних холодагентів, котрий відводить тепло від мозку до судин ТМО, черепа, підапоневротичної клітковини й шкіри голови, має велику площу контакту з найбільш теплопродукуючою частиною мозку — корою. Площа контакту між ~LCS~ і мозком загалом[4913] у людини сягає 2300 см^2 *(H. Wang ma співавт., 2014*[4914]*)*, що відповідає квадрату зі стороною ~47 см. Розрахункова ж площа контакту міжклітинної рідини і клітинного компонента й нейропілю мозку складає ~250 см^2 у 1 г мозкової речовини *(H. Wang ma співавт., 2014*[4915]*)*, тобто 37.5 м^2 для мозку масою 1500 г, що відповідає квадратній поверхні зі стороною у ~6 м[4916]. Ледь не площа малої однокімнатної квартири!

мікротеплофізика мозку

Продукування тепла мозком і переважання його середньої температури над температурою ядра тіла[4917] пов'язують із нейронною і в цьому сенсі метаболічною активністю *(G. Bertolizio ma співавт., 2011*[4918]*)*, що неодмінно провокує припущення стосовно залежної від функції нейронів локальної теплопродукції у мозку, тобто його *«термонеоднорідності»*[4919]. Останнє, однак, тривалий час курйозно вважалося помилковою спекуляцією[4920] *(M. Caputa, 2004)*, незважаючи на емпіричну вкоріненість та історичну тяглість такого погляду *(H. Wang ma співавт., 2014*[4921]*)*.

Попри те, що локальні зміни температури речовини мозку у спокої[4922] і при різних видах його активності[4923] засвідчено багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями *(оглянуто H. Wang ma співавт., 2014; **рис. 91**)*, уявлення про характер і величину таких змін протягом останніх двох десятиліть змінювалися, суттєво залежачи від методів вимірювання температури, а також від виду, віку й розмірів живих об'єктів[4924].

Згідно з ранніми дослідженнями[4925] при зоровій та, ймовірно, інших видах сенсорної стимуляції спостерігають флуктуації[4926] локальної регіонарної температури мозку у межах ~0.2–0.5 °C[4927]. За цими ж даними у більшості випадків реєструють саме зменшення температури в активованій ділянці мозку[4928], тоді як збільшення виявляють на поверхні голови, над активованою ділянкою мозку[4929], що, ймовірно, пов'язано з регіонарним транскраніальним відведенням теплової енергії. Отже, реєстроване зменшення локальної температури речовини мозку у відповідь на сенсорну активацію можна пояснити обумовленим технічними обмеженнями часовим діастазом між стимуляцією і верифікацією, завдяки чому до моменту реєстрації локально збільшена ге-

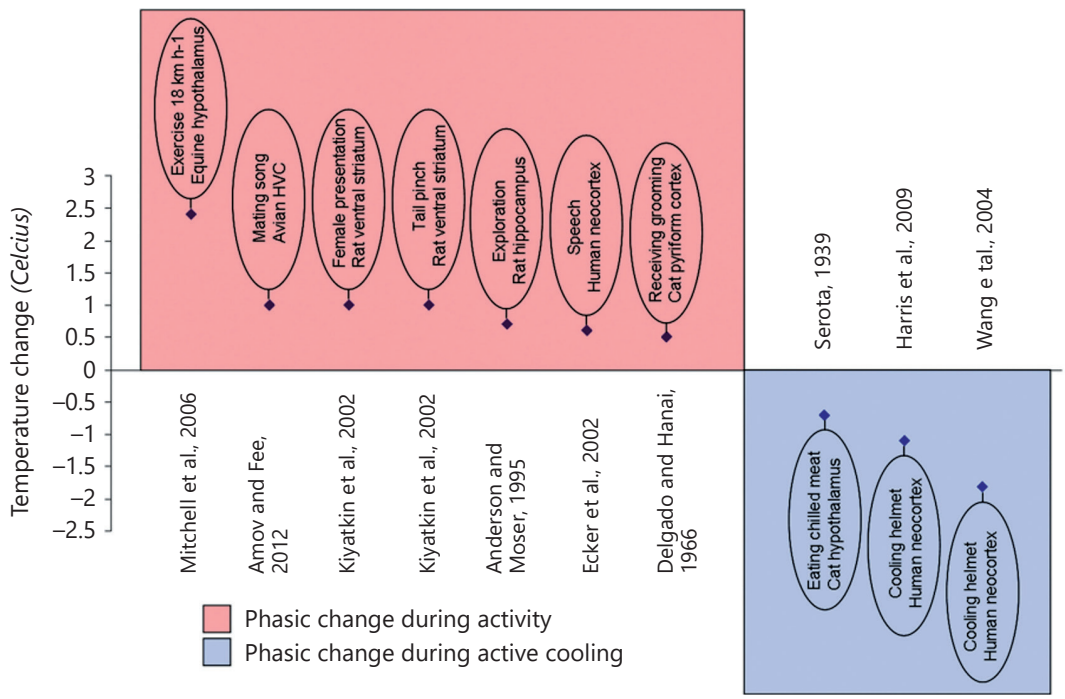


Рис. 91. Зміни температури активованої ділянки мозку, зафіксовані у різних дослідженнях. Метааналіз H. Wang та співавторів *(2014)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY; https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2014.00307/full)*.

моперфузія уже встигає влаштувати відведення вивільненої нейронами теплової енергії і зменшити локальну температуру мозку до рівня ядра тіла, тобто до температури артеріальної крові[4930]. Чимось схожі дані отримано M. Rango та співавторами *(2015)*: у людини за результатами магнітно-резонансної спектроскопічної термометрії[4931] середня температура зорової кори, котра поза стимуляцією суттєво більша, ніж середня температура тіла[4932], через 2 хв від початку візуальної стимуляції — не змінюється, через 4 хв — дещо зменшується[4933], через 2 хв від початку візуальної стимуляції — не змінюється, через 4 хв — дещо зменшується , через 2 хв після закінчення зорової стимуляції — збільшується на 0.60 °C, через 4 хв після закінчення стимуляції — повертається до звичних значень *(ймовірно, йдеться про значення поза зоровою стимуляцією)*. Автори, спостерігаючи таку динаміку, навіть стверджують, що функція нейронів не є джерелом теплопродукції в активованій частині мозку, локальне вивільнення тепла носить слідовий характер і настає з інших, невідомих причин.

Результати альтернативних, можливо, точніших досліджень фіксують збільшення локальної температури активованої ділянки мозку. Приміром, у анестезованого дорослого щура[4934] стимуляція чутливих закінчень сумок вібрис призводить до значущого збільшення температури відповідної ділянки первинної соматосенсорної кори[4935] на 0.4 ± 0.03 °C *(S. S. Harris та співав., 2018)*. Імплантація у сенсомоторну кору миші мікротермометричного сенсора[4936], окрім незалежного від церебральної вазодилатації зменшення[4937] реєстрованої температури на тлі ізофлюранового наркозу, дозволила виявити пов'язане з локомоторною активністю локальне істотне збільшення температури на 0.1 °C *(M. J. Shirey та співавт., 2015)*. Ці ж автори, оглянувши емпіричні дані інших груп, вважають факт залежного від функції збільшення температури речовини мозку доведеним для різних видів активності[4938]. Цікаво, що L. Nybo та N. H. Secher *(2004)* непрямими методами реєстрували на тлі фізичної активності збільшення температури мозку загалом аж на ~1 °C[4939].

У цілому, H. Wang та співавтори *(2014)* стверджують, що локальна, пов'язана з функціонально-метаболічною активацією речовини мозку теплова відповідь має ознаки пластичності[4940], а її інтенсивність і часові параметри — регіонарну специфіку[4941].

Дивовижно, але зараз фізіологія впритул підійшла до можливості моніторингу температурної карти окремої живої клітини у реальному часі *(R. Tanimoto та співавт., 2016; D. A. Simpson та співавт., 2017)*. Картина, отримана R. Tanimoto та співавторами *(2016),* D. A. Simpson та співавторами *(2017),* свідчить про температурну неоднорідність нейрона. У зв'язку з цим варто зазначити, що у теплокровних більшість теплової енергії генерується у мітохондріях *(N. Lane, 2018),* у активних зонах яких, попри певні інтерпретаційні застереження *(Ibid.),* констатують температуру на рівні 50 °C, тобто майже на 10 °C вищу, ніж середня межова *(D. Chretien та співавт., 2018)*. Отже, просторовий розподіл хоча б мітохондрій — кількість яких у нейронах, зважаючи на їхній залежний від кисню метаболізм, значна *(O. Kann, R. Kovach, 2007)* — обумовлює тепловий мікроландшафт мозку. Паралельно триває розробка так званої *«енергетичної мапи мозку»*, де можна було б відмічати рівень споживання енергії кожним, за розміром — залежним від роздільної здатності мапи, клаптиком мозку *(Y. Yu та співавт, 2023)*. Звідси недалеко до *«температурної мапи мозку»*.

За однією з гіпотез *(H. Wang та співавт., 2014)*, термогенні протеїни UCP[4942], експресуючись у пресинаптичних терміналях[4943], є додатковим фактором продукції тепла, який через обумовлену нагріванням інтенсифікацію дифузійних процесів і, власне, збільшення швидкості руху молекул, розчинених у рідині, а також беручи до уваги термодинамічну природу інших важливих складових процесу вивільнення медіатора, може суттєво впливати на синаптичну передачу[4944].

Зазначимо також, що згідно з деякими припущеннями локальне збільшення продукції теплової енергії у мозку може бути однією з причин синтопічної функціональної гіперемії *(H. Wang та співавт., 2014*[4945]*)*, тобто однією з ланок нейроваскулярного єднання. Зв'язок уповні може опосередковуватися тепловими сенсорами, приміром, теплочутливими йонними каналами *(див. далі)*. З іншого боку, збільшення локальної температури мозку на даний час не можна вважати наслідком синтопічної гіперемії[4946] *(H. Wang та співавт., 2014)*. Більш того, як уже зазначалося, артеріальна кров, якщо вона, щоправда, не встигає нагрітися у речовині мозку до моменту потрапляння у капіляри, повинна бути холоднішою, аніж речовина мозку, оскільки температура крові в аорті теоретично має відповідати або хоча б бути близькою до температури ядра тіла. Це означає, що на температурний мікроландшафт мозку суттєво впливає ландшафт його гемоперфузії. Отже, температура мозку і його гемоперфузія взаємопов'язані[4947], причому як на регіонарному, так і на мікроскопічному рівні[4948].

Зазначимо, що дані, котрі демонструють зменшення температури мозку на тлі ізофлюранового наркозу[4949] *(M. J. Shirey та співавт., 2015),* можна інтерпретувати з точки зору *«ґлімфатичної»* гіпотези як доказ збільшення кліренсу речовини мозку ~LCS~ і його охолодження. На це вказують H. Wang та співавтори *(2014)*, зазначаючи, що ~LCS~ обмінюється теплом з кров'ю і речовиною мозку у межах підпавутинного, шлуночкового, періваскулярного й міжклітинного простору мозку, котрі формують функціональну єдність[4950]. Однак це можливо лише у тому випадку, коли суміжсудинна рідина, котра у *«ґлімфатичній»* гіпотезі є похідною ~LCS~, холодніша за кров, тобто за умови хорошого тепловідведення від ~LCS~ *(див. вище)*.

Наведені дані актуалізують питання про вплив тепла, генерованого клітинами мозку, на їхню функцію. Припускають, що відсутність дисипації[4951] продукованої нейронами теплової енергії може збільшувати їхню активність, обумовлювати як модулюючий[4952], так і ушкоджуючий ефект *(M. J. Shirey та співавт., 2015)*. Наприклад, при зниженні температури культивування нейронів гіпокампа[4953] зародка миші *(E17)* і прижиттєвих зрізів гіпокампа молодої й дорослої миші з 36–37 °C до 29–30 °C E. de la Pena та співавтори *(2015)* спостерігали значне, залежне від глутаматергічної передачі і холодового закриття калієвих каналів[4954], збільшення спонтанної, викликаної і мережевої нейронної активності. Автори припускають, що завдяки такому механізму дрібні коливання температури речовини мозку можуть впливати на активність нейронів[4955]. K. Shibasaki та співавтори *(2007, 2015 a, b)* свідчать, що термогенний вплив на нейрони гіпокампа здійснюється також завдяки TRPV4[4956], межі активності котрого охоплюють фізіологічні значення температури мозку[4957]. У дорослих мишей, дефіцитних за експресією TRPV4, виявляють зміни афективної сфери та соціальної поведінки, пригнічення θ-активності у стані неспання і зменшення експресії маркера активації c-Fos у полі CA3 гіпокампа і у зубчастій звивині. Ці ефекти, на думку авторів, пов'язані, окрім іншого, зі зменшенням активності нейронів гіпокампа і зубчастої звивини, зокрема, клітини-зерна зубчастої звивини TRPV4-дефіцитних тварин демонструють більший мембранний потенціал спокою[4958], меншу збудливість, а теплова стимуляція не супроводжується їхньою деполяризацією *(K. Shibasaki та співавт., 2015 a)*. Отже, TRPV4 є важливим фактором регуляції нейронної збудливості, мережевої активності мозку і щонайменше таким чином — складних поведінкових функцій і афективної сфери. Додамо, що TRPV4 експресується нейронами, астроцитами і мікроглії-оцитами головного мозку *(P. Kanju, W. Liedtke, 2016)*, точки прикладання TRPV4-опосередкованого температурного впливу навіть на рівні гіпокампа не обмежуються клітинами-зернами зубчастої звивини: рецептор PAR2[4959] через вплив на PKA[4960], NMDA-рецептори[4961] і головне — на TRPV4 активує довготривалу депресію[4962] у синапсах між колатералями Шафера і нейронами поля CA1 *(E. Shavit-Stein та співавт., 2017)*.

Думаємо, читач уже здогадався, що серед термоцептивних каналів, котрі можуть ув'язувати локальну температуру мозку з рівнем нейронної активності, фігурують уже відомі нам сімейства молекулярних механоцепторів *(оглянуто J. A. Lamas та співавт., **рис. 92**)*. Характер зв'язку між температурою і нейронною чи мережевою активністю неоднозначний: зміна температури може потенціювати одні й пригнічувати інші канали, точні особливості співекспресії котрих нам невідомі. Навряд чи це зарадить такому стану справ, однак

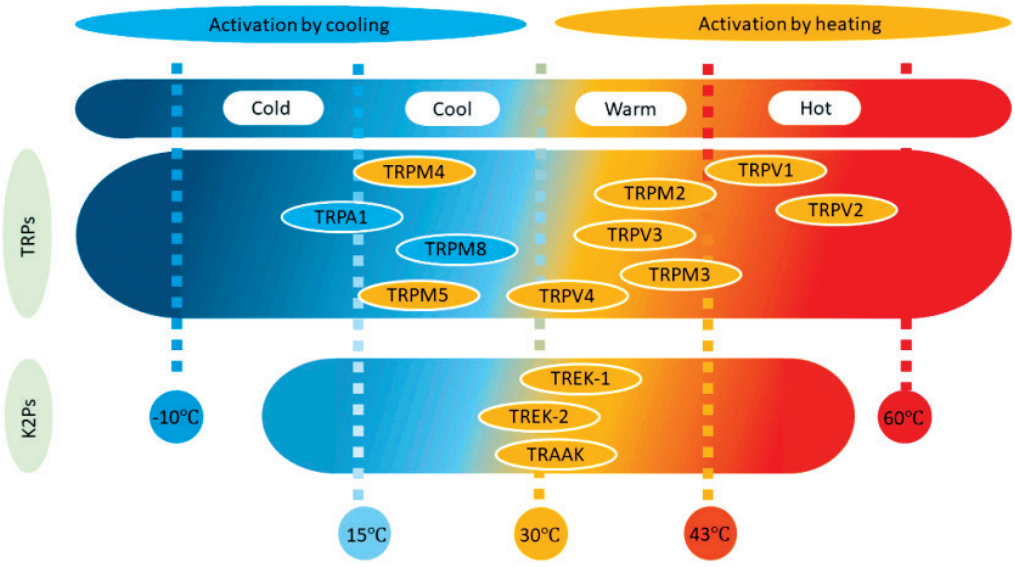


Рис. 92. Змішані катіонні TRP-канали[1] і калієві K2P-канали[2] як термосенсори. J. A. Lamas та співавтори *(2019)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.mdpi.com/1422–0067/20/10/2371)*.

[1] Transient receptor potential cation channel.

[2] TREK і TRAAK *(див. виноски 4813 і 4814)*.

відомо, що суттєве зменшення температури кори у ділянці епілептичного вогнища[4963] може припиняти патологічну мережеву активність *(оглянуто J. Soriano та співавт., 2017)*. І, напевне, це не єдине свідчення інтегрального впливу температури на активність мозку: холодова терапія травми чи інфаркту мозку — якщо вона взагалі ефективна[4964] — ймовірно, діє саме шляхом зменшення активності нейронів. Правда, чи залежить це від термогенної зміни проникності йонних каналів — невідомо. Однак уже зараз зрозуміло: якщо нейрони і гліоцити експресують термоцептивні йонні канали, а продукція тепла і залежне від пульсу підведення теплоносія чи охолоджувача в об'ємі головного мозку неоднорідні — дійсна природа активності нейронних мереж на кілька порядків складніша, аніж електрофізіологічний її відбиток. І це без урахування залежності механічних властивостей речовини мозку від температури...

мозкові пожежі

Порушення регіонарної перфузії при надпорогових змінах температури речовини мозку є однією з ланок патогенезу ряду гострих патологічних станів[4965]. Нескладно передбачити, що у випадку травми чи ішемічного ушкодження мозку, для котрих загалом виявляють збільшення його температури[4966], порушення механізму рідинного кондиціювання в умовах набряку обумовлюватиме зменшення охолодження, збільшення теплової активації катіонних струмів, входження кальцію у нейрони і сприятиме відомим нейронотоксичним каскадам, відтак — поглиблюватиме локальний запальний процес і набряк. У такий спосіб замикатиметься ще одне вадне коло інфаркту мозку чи його травми. Схожим є гіпотетичне механоцептивне вадне коло: набряк речовини мозку може обумовлювати механоцептивні катіонні *(у тому числі кальцієві)* струми, посилювати деполяризаційну екзайтацію нейронів, чим сприятиме їх загибелі. Крім того, слід враховувати, що в загальних рисах проникність гематоенцефалічного бар'єра теж залежить від температури мозку[4967], набряк може бути наслідком гіпертермії[4968], а клітини мозку в цілому особливо вразливі до теплового ушкодження[4969] *(оглянуто H. Wang та співавт., 2014)*. І при цьому нейрони демонструють дивовижну толерантність до холодового стресу[4970] *(Ibid.)*.

Цікаво, що температура може впливати на просторову структуру і функцію так званих амфіпатичних білків[4971] — протеїнів, що володіють водночас гідрофобними і гідрофільними ділянками[4972]. До них відносять, щонайменше, SNARE[4973], *α-synuclein* і β-амілоїд. Отже, для захворювань, пов'язаних із патологією цих факторів, слід підозрювати роль локального температурного фактора. Збільшення експресії термогенного білка UCP-2[4974] нейронами характерне для хронічної алкогольної інтоксикації[4975] і, ймовірно, для інших тривалих патологічних впливів *(H. Wang та співавт., 2014)*. Нарешті, порушення термального гомеостазу головного мозку підозрюють і для психічної патології *(A. J. Salerian та співавт., 2008[4976]; S. Posporelis та співавт., 2018)*. Напевне, у зв'язку з цими даними селективне регіонарне охолодження мозку[4977] може виявитись одним із перспективних методів лікування патології головного мозку чи експериментального модулювання його функції *(E. Esposito та співавт., 2014; J. H. Choi, J. Pile-Spellman, 2018)*.

Дослідження локальних температурних змін спинного мозку у зв'язку з перенесеною ХСМТ не здійснювалися, частку термоцептивного апарату мотонейронів, нейронів задніх чи бічних рогів спинного мозку у збільшенні їхньої активності після ХСМТ не з'ясовано. Відомо лише, що тіла усіх нейронів, котрі реагують на температуру речовини спинного мозку і відсилають висхідні проєкції у складі передньобічних шляхів[4978], зосереджені у поверхневих пластинах задніх рогів; часто такими нейронами виявляються клітини, котрі ретранслюють також і периферичні, шкірні чи вісцеральні температурні впливи *(оглянуто J. A. Brock, R. M. McAllen, 2016[4979])*. Температурні впливи на такі термоцептивні нейрони спинного мозку завдяки механізмам, схожим на ті, що тригеруються периферичною термальною стимуляцією, обумовлюють зміни активності супраспінальних нейронних мереж і, ймовірно, мають істотний поведінковий ефект *(Ibid.)*. Серед рецепторів, котрі можуть відповідати за сприйняття низькотемпературних впливів у речовині спинного мозку, розглядають TRPM8[4980], високотемпературних впливів — інші канали суперсімейства TRP *(Ibid.)*. Фрагментарність таких уявлень стає очевидною, з урахуванням того, що автори розглядають температурну чутливість нейронів спинного мозку в основному з точки зору пресинаптичної модуляції периферичних термоцептивних входів.

Таким чином, як і у випадку механічного фактора, локальна температура речовини мозку відіграє суттєву, на даний час слабко досліджену роль у формуванні глобальної і локальної мережевої активності мозку, у реалізації вищих психічних функцій, не кажучи про роль у патології нервової системи.

...Коли матеріал цієї глави уже був написаний, ми випадково з'ясували, що представлені у ній наші гіпотези й ідеї далеко не нові. На десять років раніше C. I. Moore і R. Cao *(2008)*, розглядаючи механізми обробки інформації у соматосенсорній корі, з наявними на той час аргументами запропонували гіпотезу, згідно з котрою обумовлена нейроваскулярним єднанням локальна гіперемія є з метаболічної точки

зору надлишковою[4981], а тому відіграє іншу роль: через привнесення нейромодуляторів з крові[4982], активацію механо[4983]- і терморецепторів[4984] нейронів, а також впливаючи на астроцити[4985], вона суттєво змінює активність резидентної нейронної мережі[4986] і залучає мережі суміжних ділянок. Аналогічно, у межах гіпотези зворотного, васкулонейрального єднання[4987], K. J. Kim та співавтори *(2016)* на прижиттєвих зрізах мозку молодого щура[4988] і дорослої миші[4989] з'ясували, що експериментальне збільшення тиску перфузанта[4990] в артеріолах кори обумовлює збільшення тонусу їх стінок, збільшення внутрішньоклітинного кальцію у навколосудинних відростках астроцитів і незалежно від NO, глутамату, $ГАМК_А$ чи активності екто-АТФази[4991] збільшує активність деяких підтипів резидентних інтернейронів кори і зменшує активність резидентних пірамідних нейронів. Зменшення перфузії і тиску у паренхіматозних артеріолах кори призводить до протилежних ефектів. Виявлене судинно-нейральне єднання унеможливлюється на тлі введення блокаторів TRPV4, $ГАМК_В$ і аденозинового рецептора A1.

Хай там як, але нам очевидно, що описаний K. J. Kim та співавторами *(2016)* механізм суголосний нарисованій у цій главі картині опосередкованого механо- і термоцептивними шляхами впливу серцевого циклу на активність мереж мозку. І хіба до честі соромитися цього, якщо думки про роль судинної мережі мозку у здійсненні вищих психічних функцій висловлював не хто-небудь, а сам Арістотель[4992]...

світло розуму

Ви думали, що це вже кінець? Ні, є ще цікавіше.

Мозок *(і не лише він)* чутливий до звичайного світла. Не подумайте, що ви щойно прочитали трюїзм. Йдеться про те, що мозок чутливий до світла без посередників у вигляді очей. Тобто світлочутливий *«напряму»*...

А ще — мозок *(і не лише він)* сам продукує світло. Ледь помітне. Тобто непомітне для неозброєного ока.

...Опсин 3 — один із молекулярних фотосенсорів — превалентно експресується у речовині мозку, за що й отримав назву *«енцефалопсину» (S. Blackshaw, S. H. Snyder, 1999)*[4993]. мРНК цього білка виявлено у речовині преоптичного поля і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, а також в окремих ділянках кори головного мозку, у клітинах Пуркіньє, у деяких нейронах стріатума, у певних ядрах таламуса і в окремих інтернейронах вентрального рогу спинного мозку дорослої миші *(Ibid.)*. Для кори головного мозку, мозочка і стріатума характерний ростроаудальний градієнт експресії мРНК енцефалопсину, причому у мозочку виявляють радіарні смуги[4994] його експресії, а в корі головного мозку і у мозочку зрілих тварин експресія енцефалопсину істотно інтенсивніша й виразніша, ніж у новонароджених *(Ibid.)*. Експресію власне білкових молекул енцефалопсину знайдено у корі великого мозку, у мозочку[4995] і в паравентрикулярній ділянці дорослої миші *(J. Nissilä та співавт., 2012)*, а також в інтернейронах стріатума *Macaca fascicularis (N. El Massri та співавт., 2018)*. За найновішими даними[4996] *(L. E. Olinski та співавт., 2020)*, у дорослої миші опсин 3 експресується у більшості важливих ділянок головного мозку[4997], а також у ГАМК-ергічних нейронах і ненейрональними клітинами.

J. Nissilä та співавтори *(2012)*, з посиланням на W. F. Ganong та співавторів *(1963)*[4998], повідомляють, що світло проникає у речовину мозку; крім того, мабуть, саме світло через інтактний череп впливає на експресію енцефалопсину у різних ділянках мозку дорослої миші *(A. Flyktman та співавт., 2015)*. До цього факту тривалий час прив'язували роль енцефалопсинів як однієї з ланок циркадної світлової регуляції функції мозку. Прямий вплив світлової стимуляції на електричну активність нейронів головного мозку описано багатьма дослідженнями *(оглянуто J. Nissilä та співавт., 2012)*. З'ясовано, що фотобіомодуляція може мати позитивний вплив на перебіг хвороби Паркінсона[4999], котрий *(вплив)*, щоправда, пов'язують із нейропротективною дією біляінфрачервоного випромінювання, опосередкованим оксидазою цитохрому С мітохондрій *(D. M. Johnstone та співавт., 2016)*. На думку J. Mitrofanis *(2017)*, слід відокремлювати певний убіквітарний механізм світлочутливості нейронів — мабуть, саме той, що залежить від оксидази цитохрому С, — від енцефалопсин-опосередкованого[5000]. До речі, нез'ясованими залишаються медичні наслідки ілюмінації мозку під час транскраніальних нейрохірургічних втручань. Не забуваймо також, що функція опсинів виходить за межі рецепції електромагнітних коливань світлового спектра: знайдений у ссавців опсин Opn5m чутливий до ультрафіолетового випромінювання в умовах темноти *(оглянуто T. Yamashita, 2020)*.

Інший ракурс. Світлочутливі гангліонари сітківки *(тип M1)* ссавців, котрі експресують меланопсин, забезпечують так зване *«незображувальне» (необразне)* бачення[5001] і, проєктуючись у ряд важливих ділянок головного мозку[5002], беруть участь у циркадній регуляції, зокрема у механізмах циклу *«сон – неспання»*, психічної активації, емоційної сфери, больового сприйняття тощо *(оглянуто M. T. H. Do, 2019)*.

А тепер найцікавіше. За фасадом такого розуміння *«незображувальної»* світлочутливості мозку прихована глибша тема. Її назва — надслабке світлове випромінювання живими об'єктами, або надслабка емісія біофотонів світлового спектра[5003], чи фотоемісія, тобто спонтанна продукція фотонів із довжиною хвилі 200–800 нм з інтенсивністю від кількох до 1000 одиниць протягом секунди, здійснювана площею по-

верхні живої тканини у 1 см^2.[5004] Очевидно, що така емісія заслабка, аби реєструватися неозброєним оком чи навіть загальновживаними оптичними детекторами (***рис. 93***). Вважають, що емісія здійснюється при переходах радикальних, збуджених сполук у звичайну стійку хімічну форму, приміром, збудженого кисню у триплетній ($^3O_2^*$) чи синглетній ($^1O_2^*$) формі у звичайну двоатомну форму O_2 (***рис. 94***). Іншими *«емітентами»* біофотонів розглядають збуджені карбонільні групи, гідроксильні радикали тощо. Найімовірніше місце інтенсивної емісії біофотонів у нормі — мітохондрії[5005]. Останнє означає, що збільшення метаболічної активності клітини, до прикладу, нейрона, обумовлює збільшення продукції біофотонів *(R. Tang, J. Dai, 2014 a, b)*. Тим не менш, у літературі наявна думка щодо ДНК і клітинних мембран як джерел біофотонів[5006]. Також, біофотони розглядають як фактор, значущий для функції нервової системи і міжнейронної комунікації, зокрема[5007].

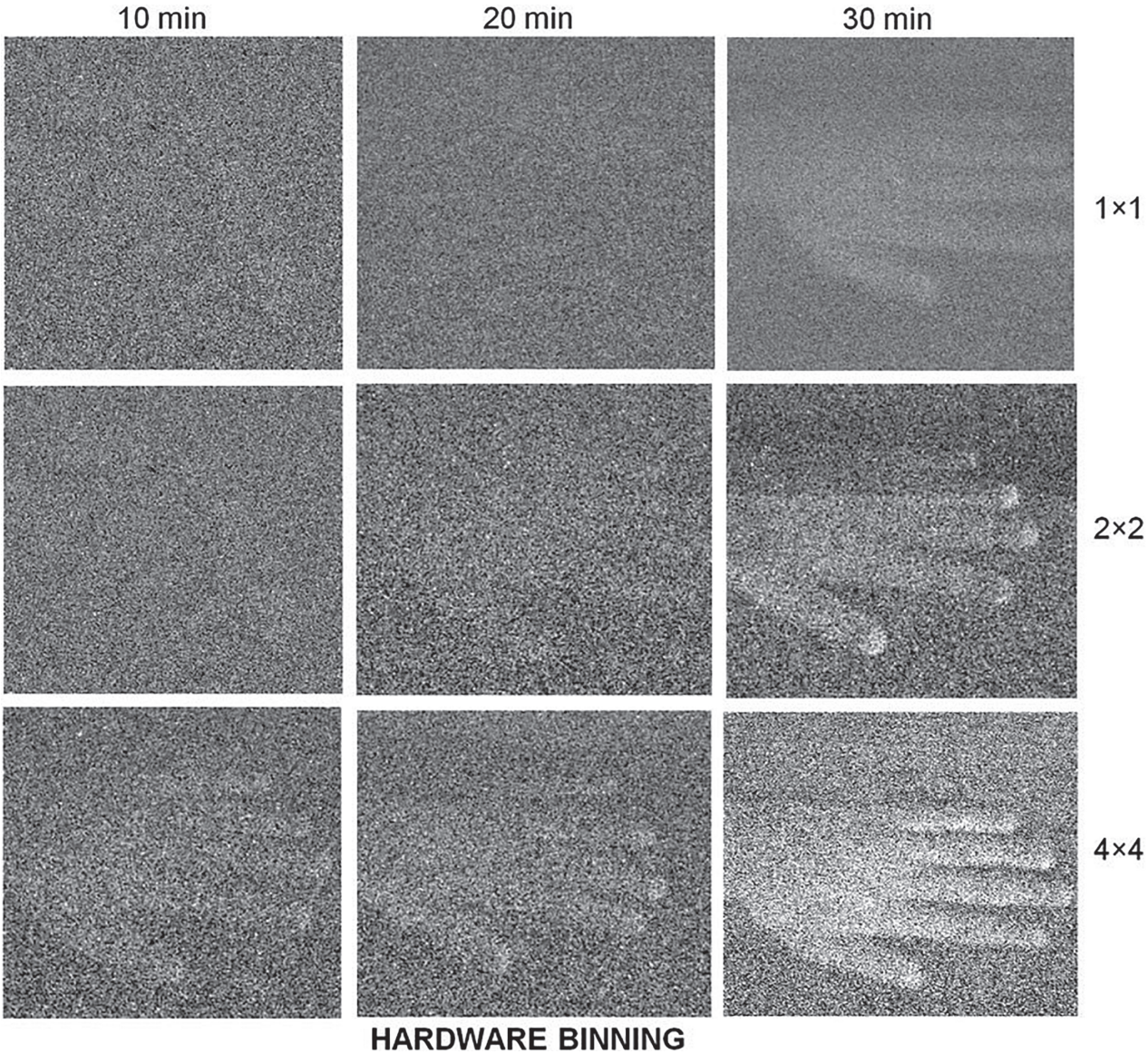


Рис. 93. Двовимірні зображення спонтанної надслабкої емісії фотонів тканинами руки живої людини, отримані спеціальними засобами із подальшою цифровою обробкою. R. R. Mould та співавторів *(2024)* з посиланням на A. Prasad та P. Pospíšil *(2013)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до обох статей і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0, https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1348915/full • ліцензія CC BY-NC-ND 3.0, https://www.nature.com/articles/srep01211)*.

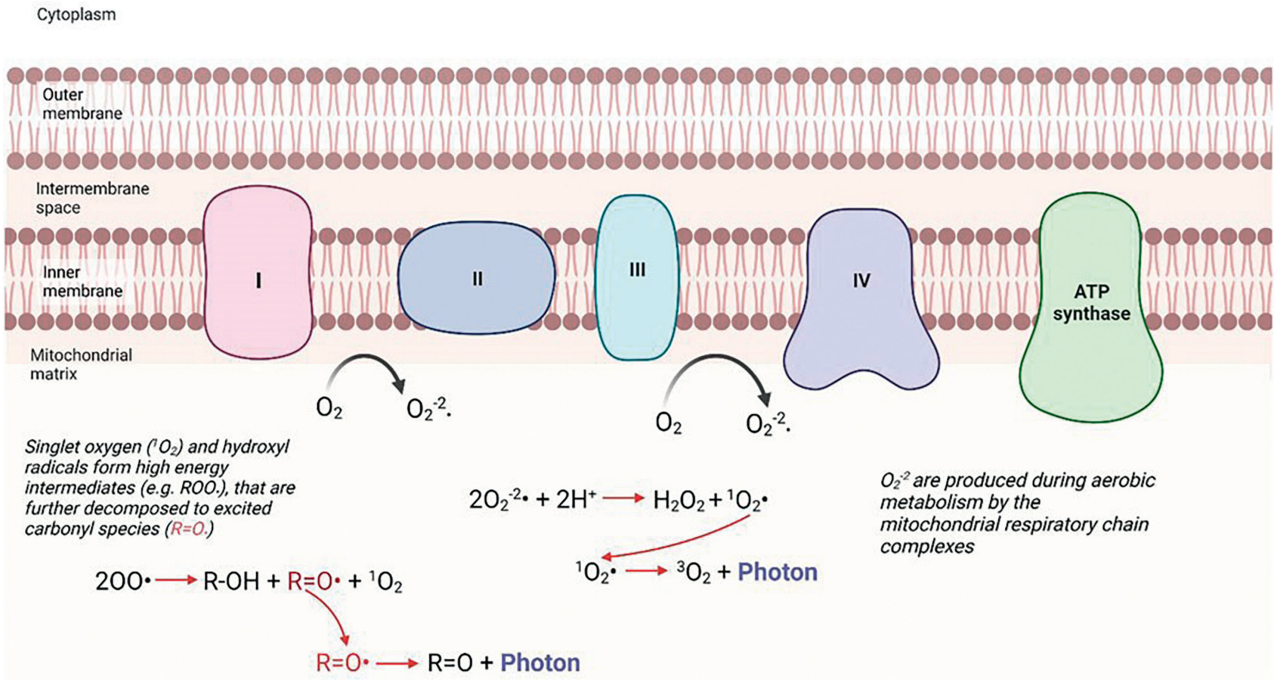


Рис. 94. Схема залежної від активних форм кисню продукції фотонів у мітохондріях згідно з R. R. Mould та співавторами *(2024)* з посиланням на I. Bókkon та співавторів *(2010)*. R — найімовірніше, загальновживане умовне позначення алкілів, тобто алкільних радикалів, алкільних груп; ATP — adenosine triphosphate; H — атом водню; O — атом кисню.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1348915/full)*.

Фізіологічна роль цього явища далека до розуміння. Припускають його участь у міжклітинній комунікації *(A. Prasad та співавт., 2014)*, у тому числі вздовж заповнених мітохондріями цитолемних міжклітинних нанотрубок[5008] *(F. Scholkmann, 2016)*, у внутрішньоутробному, позбавленому прямої дії світла, формуванні вірних топографічних проєкцій сітківки у бічне колінчасте тіло *(I. Bókkon та співавт., 2016)*, у механізмах формування фосфенів *(I. Bókkon та співавт., 2013; N. Császár та співавт., 2016)* і суб'єктивних навкололетальних візуальних феноменів *(I. Bókkon та співавт., 2013)*, у регуляції збудливості й активності нейронів і нейронних мереж *(R. Tang, J. Dai, 2014 a)*, приміром, шляхом *«оптоволоконного»* розповсюдження біофотонів мікротрубочками довгих відростків нейрона *(Ibid.)*. Підозрюють участь емісії біофотонів у кодуванні й розповсюдженні інформації у мозку поряд з відомими механізмами міжнейронної комунікації й кодування *(Ibid.)*, участь у реалізації ймовірних квантових ефектів у мозку *(Ibid.)* і навіть у формуванні *«внутрішнього світу»* свідомості *(I. Bókkon та співавт., 2013*[5009]*)*, причому як прямого похідного біофізичних аспектів функції нейронної ДНК у сенсі формування когерентного поля біофотонів мозку *(L. A. Cacha, R. R. Poznanski, 2014)*. Цікавими є дані щодо кореляції ваги червоної частини спектра залежного від глутаматної стимуляції біофотонного випромінювання мозку і складності улаштування мозку у міжвидовій перспективі *(Z. Wang та співавт., 2016*[5010]*)*. Зрозуміло, що емісія біофотонів, якщо вона питомо залежить від активності перекисного окислення й продукції радикальних сполук, може бути одним із біомаркерів патології *(A. Shanei та співавт., 2017)*, і не лише патології, а й особливостей фізіології суб'єкта *(M. Calcerrada, C. Garcia-Ruiz, 2019)*.

Мабуть, найімовірнішим механізмом реалізації більшої частини перелічених ефектів є впливи біофотонів на функцію нейронів через оксидазу цитохрому С й опсин 3. Якщо згадати убіквітарність експресії оксидази цитохрому С і доволі значну широту експресії енцефалопсину, стає зрозумілим, що ми маємо справу із ще одним, майже нерозкритим виміром фізіології мозку — фотонейробіології. Наскільки цей вимір комплексний, яка його інформаційна спроможність і вплив на відомі нейромережеві процеси — невідомо. Деякі припущення, ґрунтовані на концепті емісії біофотонів, узагалі близькі до визнання тотожності *«внутрішнього світу»*, тобто світу свідомості суб'єкта, і фотобіологічного виміру буття мозку *(I. Bókkon та співавт., 2013*[5011]*)*.

З наведеного матеріалу легко побачити, що продукція біофотонів залежить від метаболічної активності нейронів *(і, не менш ймовірно — від локальної температури)*, а отже, у той чи інший спосіб корелює з їхньою електричною активністю. Метаболічна ж активність *(і локальна температура)* істотно залежать від

регіонарних особливостей мікроперфузії носія основних хімічних учасників і субстратів метаболізму — артеріальної крові. Висновок для основної сюжетної лінії нашої книги очевидний. І крім того, схоже, що наш земляк, полтавчанин за місцем народження Олександр Гаврилович Гурвич таки мав рацію *(див. R. R. Mould та співавт., 2024)*.

Ще однією темою, котра, впевнені, матиме значне продовження, є вірогідна убіквітарна магніточутливість нейронів і магнітне поле мозку як додатковий засіб оркестрування активності нейронних мереж та формування свідомості *(S. Tarlaci, M. Pregnolato, 2016; E. Hosseini, 2021),* не кажучи уже про альтернативні шляхи *«міжмозкової»* міжособистісної комунікації, тобто про телепатію *(E. Hosseini, 2021)*.

На цьому й завершимо подорож сучасною нейрофізикою. Сподіваємось, нам вдалося викликати у читача когерентні вібрації нутра, відомі як трепет. У даному випадку — перед таємничістю і недовідомістю функції мозку, байдуже, що найдосліджуванішого органа людського тіла.

* * *

Як і стосовно механобіологічних властивостей мозку, можемо констатувати, що просторовий температурний рельєф мозкової речовини на макро- й мікрорівні — з очевидних причин залежний від гемоперфузії і відіграє істотну роль у функції мозку.

Можемо ще й подивуватися черговому геніальному інженерному рішенню — кров виконує щонайменше три сутнісно відмінні функції: забезпечує прогрівання мозку до рівня ядра тіла задля уможливлення метаболічної активності; постачає у мозок речовини, метаболізування котрих супроводжується нагріванням мозку; є основним холодагентом і рушієм іншого відбирача тепла — ~LCS~. Отже, збільшення активності певної ділянки мозку міцно спряжене з її охолодженням: обидва залежать від пульсового кровоплину. Це робить машинерію мозку з її серпанковим і вразливим вмістом безпечнішою за будь-який ядерний реактор: тільки подумайте, пальне у ньому подається в одному з охолоджувачів, плин котрого обумовлює ще й залучення іншого холодагента — збільшення продукції енергії у мозку можливе лише і виключно завдяки збільшенню притоку охолоджувачів...

А ще ж є фотони і магнітні поля...

За такого рівня інженерної думки академік Алєксандров з його реактором РБМК-1000, "*безпечним, як самовар*", що вилилося *у* найбільшу техногенну катастрофу усіх часів, — перебуває у далекому палеоліті.

Але це лише так, трішечки привідкрита реальність енергетики і фізики мозку. А що буде з нашим вразливим нутром, якщо посеред мозкового інтерстицію виявлять термодинамічні фазові переходи речовини — наприклад, інтерстиційної рідини — котрі сприяють кращій теплоутилізації чи тепловідведенню? Адже не даремно усі ми з власного досвіду знаємо, що мізки можуть і *«закипіти»*?

Жарти жартами, але, при баченні всього, що відбувається в сучасній нейрофізіології, фраза *«нема нічого неможливого»* втрачає шлейф демагогічності.

У загальному охопленні, спекулятивні питання *«буремного розуму»* стосовно описаної вище історії про єднання нейронної активності і локальної гемоперфузії наступні.

Якщо для адекватної функції нейронної мережі, строкатої у просторі, необхідний відповідний, не менш строкатий гемоперфузійний супровід — виконавча система мозку, котра відповідає за окреслення завдання і контроль його здійснення, повинна враховувати і коригувати функцію судинної мережі мозку. Це означає, що на рівні вищих відділів системного судинного регулятора — кіркової ланки вегетативної системи — має бути досить точна *«мапа»* судинної мережі мозку, завдяки якій такі регуляторні впливи уможливлюються. Отже: де і яким чином фіксовано інформацію про локальні особливості улаштування й функції судинної мережі мозку, котра, як виявилося, істотно впливає на активність мережі нейронної? Наскільки система регуляції гемоперфузії мозку автономна й просторово точна? Чи часта ситуація некомплементарності функції обох мереж мозку — нейронної і судинної? І чи не є певна індивідуальна некомплементарність функції обох мереж співумовою неалгоритмічності поведінки мозку, психіки, джерелом особистісної таємничості чи, приміром, творчої новизни? Нарешті, який патофізіологічний вимір некомплементарності функції обох мереж?

Хай там що, але навіть просте лиш споглядання судинної мережі мозку у різних масштабах не може не викликати захоплення: функціонально, помірковано і зі смаком, з астрономічним розмахом і математичною вишуканістю. Особливо, усвідомлюючи мізерність наших уявлень про принципи і смисл просторового упорядкування цієї вміщеної у лушпину черепа губки Менгера — парадоксального тривимірного об'єкта, котрий у граничному висліді набуває нульовий об'єм і безмежну площу внутрішніх граней[5012]...

ЧАСТИНА ЗАКЛЮЧНА.

МОЗКОВІ ВІТРАЖІ ПСИХІКИ

мікрокосмос

stalker

Є два резони поговорити про гіпокампально-енторінальний комплекс. Перший: гіпокамп — чи не найінтенсивніше досліджувана протягом останніх десятиліть ділянка головного мозку, у якій людині вдалося відчути інтелектуальну близькість до двох засадничих властивостей нейронної мережі — синаптичної пластичності і функціональної топологічності улаштування. Другий резон: функції комплексу — просторова навігація, метризація часу й епізодична пам'ять — фундаментальні стосовно феномену свідомості і психіки загалом. І, виявляється, вони суттєво залежать не лише від зовнішніх, але й від внутрішніх, інтероцептивних впливів, а через систему власних стовбурових клітин — тісно прив'язані до вісцерально-гуморальної складової. Це вже цікаво.

А крім того, у гіпокампальному комплексі є клітини, завдяки котрим у мозку фіксується відвідане місце простору, клітини, котрі відображають швидкість руху, і клітини, котрі вимірюють його тривалість, — мінімально необхідний інструмент сталкера, чи не так?

форми

Етимологія анатомічного терміна *«гіпокамп»* пов'язана зі своєрідністю форми відповідної частини скроневої частки головного мозку людини[5013]; *ἱππόκαμπος* у перекладі з давньогрецької мови — морське чудовисько у вигляді коня[5014], котре мало й іншу назву — *«гідріпус»*[5015]. Цей цілком фантасмагоричний персонаж вважався царем риб, однак був більш відомий як ефектний засіб пересування різноманітних міфічних персонажів. З погляду сучасності альтернативне найменування розглядуваної мозкової структури — *cornu Ammonis (ріг Амона)* — запропоноване у 18 ст. хірургом R. J. Croissant de Garengeot *(див. виноску (див. виноску 5020)*, не менш вдале: Амон у древньому Єгипті *(та й у грецькій міфології)* вважався таємним богом небес, верховним божеством. І важко заперечити, що в наш час описувана частина мозку є *locus concupivi* безлічі дослідників, об'єктом, якому за ступенем уваги інтелектуалів міг би позаздрити й сам Амон[5016].

Макроскопічно гіпокамп являє собою завернутий досередини у довгий сувій край енторінальної кори і через це *(через крайове розташування)* відноситься до лімбічної системи мозку[5017]. На поперечному зрізі при звичайних оглядових забарвленнях енторінальна кора[5018] переходить у підставку *(subiculum)*[5019]. У напрямку до краю кіркового пласта, на поперечному зрізі гіпокампа послідовно описують поля CA1–CA4[5020], які формують зігнуту на 180° структуру. Навколо її кінця чи, сказати б, торця[5021] розташована теж підковоподібно зігнута, ніби відірвана від гіпокампальної, смужка кори — зубчаста звивина[5022]. Таким чином, на поперечному зрізі гіпокамп схожий на дві *«підкови»* кіркового шару, спрямовані, заглиблені і зчеплені торцями одна за одну, причому більша з них продовжується у вигнуту в протилежний бік частину кори — підставку й енторінальну кору[5023].

Розглядають поздовжню[5024] та поперечну[5025] осі гіпокампа. Перегородковий полюс гіпокампа у приматів отримав назву заднього[5026], у інших тварин — дорзального[5027], скроневий полюс у приматів ще називають переднім[5028], у інших тварин — вентральним[5029].

Макрометричні показники гіпокампа дорослого щура, за даними високодостовірного просторового моделювання *(D. Ropireddy та співавт., 2012)*, наступні: загальний об'єм речовини зубчастої звивини, поля CA3 і поля CA1 — відповідно, 15.3 мм^3, 12.2 мм^3 і 18.8 мм^3; співвідношення об'ємних часток змінюється вздовж ростракаудальної осі — на об'єм речовини поля CA1 у каудальній частині гіпокампа припадає понад 50 %, у ростральній частині гіпокампа найбільш об'ємне поле CA3 і зубчаста звивина[5030].

трипартитна топологія

Згідно з класичною схемою[5031] — **1)** аксони нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори у складі **перфорантного шляху**[5032] власне пронизують пірамідний шар суміжної підставки *(D. G. Amaral, M. P. Witter, 1989)*, а також речовину у глибині складки між підставкою і зубчастою звивиною[5033], синапсують з нейронами гранулярного шару зубчастої звивини з боку, протилежного до її воріт; частина аксонів перфорантного шляху синапсує з дендритами нейронів поля CA3, ще менша частина — з нейронами поля CA1; **2)** глутаматергічні **клітини-зерна зубчастої звивини** отримують синапси від волокон перфорантного шляху і віддають аксони у зону воріт зубчастої звивини, формуючи **мохоподібні волокна**. Останні, майже не змінюючи напрямку, потрапляють у ворота аммонового рогу, одразу ж згодом — у світлий, або прозорий шар *(str.*

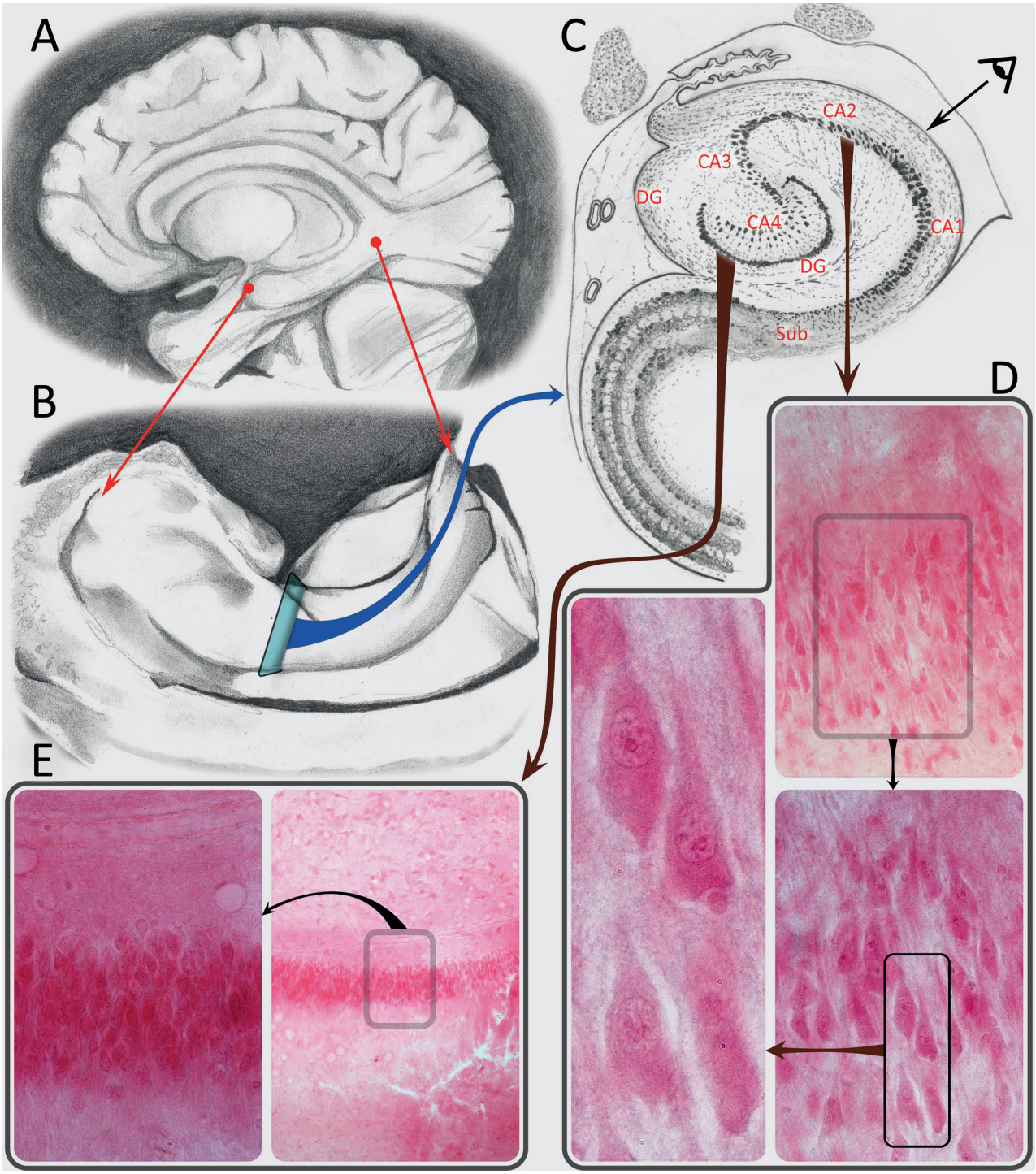


Рис. 95. Гіпокамп людини і його будова.
A — Вигляд гіпокампа лівої півкулі дорослої людини з боку розкритого нижнього *(скроневого)* рогу бічного шлуночка після видалення основного масиву кори та білої речовини півкулі до рівня бічної поверхні смугастого тіла *(стріатума)*. Пісчля видалення основного масиву речовини лівої півкулі добре видно медіальну поверхню правої півкулі, за виключенням потиличної частки. Взірець для виконання рисунка — A. L. Rhoton *(2024)*, Chapter 1: The Cerebrum, *fig*. 1.15 E.
B — Гіпокамп лівої півкулі людини зі схожого кута зору, у збільшеному вигляді. Взірець для виконання рисунка — H. M. Duvernoy *(1988)*, p. 15, *fig*. 2. На взірці зображено гіпокамп правої півкулі у зв'язку із чим виконаний за взірцем рисунок дзеркально відображено.

C — Цитоархітектонічна структура людського гіпокампа на поперечному зрізі його тіла. Область зрізу обрано умовно. Праворуч вгорі зображено точку, при погляді з якої перетнутий гіпокамп виглядав би як на двох попередніх частинах рисунка (**B** та **C**), тобто, з його шлуночкової поверхні. Умовні позначення: CA1–CA4 — поля гіпокампа, DG — dentate gyrus *(зубчаста звивина, її внутрішньогіпокампальна і поверхнева частина)*, Sub — subiculum *(підставка)*. Взірець для виконання рисунка — M. Бер, M. Фротшер *(ред., 2014)*, рис. 7.3.
D — Ділянка CA2 *(найімовірніше)* на препараті гіпокампа, виготовленого B. Бецом. Видова приналежність зразка невідома.
E — Гранулярний шар зубчастої звивини *(найімовірніше)* на препараті гіпокампа, виготовленого B. Бецом. Видова приналежність зразка невідома.
A, **B** та **C** — нарисовано Зією Меліковим. **D**, **E** — методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва. Зведення і візуальне редагування рисунку — А. Медведєва і В. Медведєв.

---

lucidum) поля CA3, де синапсують з дендритами пірамідних глутаматергічних нейронів, котрі, у свою чергу, віддають відгалуження власних аксонів — немієлінізовані колатералі Шафера; **3)** глутаматергічні колатералі Шафера синапсують на пірамідних нейронах поля CA1[5034]; **4)** нарешті, пірамідні нейрони CA1 віддають основні глутаматергічні проєкції на пірамідні нейрони V-го *(G. Neves та співавт., 2008) і III-го (E. T. Rolls, 2018)* шарів енторінальної кори, а також на пірамідні нейрони *subiculum* і *presubiculum (Ibid.)*[5035], у *nc. accumbens*, *nc. septalis*; **5)** збуджувальні нейрони V-го шару медіальної енторінальної кори віддають моносинаптичні входи на нейрони II-го і III-го шарів *(G. Neves та співавт., 2008)*. Коло збуджувальної синаптичної передачі у межах гіпокампальної формації замикається.

Коротко топологія цього кола наступна: нейрони II-го шару енторінальної кори — перфорантний шлях — клітини-зерна зубчастої звивини — мохоподібні волокна — великі пірамідні нейрони CA3 — колатералі Шафера — пірамідні нейрони CA1 — аксональний шлях без самоназви — нейрони V-го шару енторінальної кори — нейрони II-го і III-го шарів усієї енторінальної кори *(G. Neves та співавт., 2008; M. P. Witter та співавт., 2017 b)*.

Загалом у колі беруть участь: три види нейронів гіпокампа, щонайменше три — енторінальної кори; три синапси у межах гіпокампа, щонайменше два — у межах енторінальної кори; п'ять аксональних відрізків, з них чотири — у межах гіпокампа, серед яких три — з самоназвою. Сегмент схеми у межах гіпокампа — трипартитний.

Реальна схема зв'язків складніша *(див., наприклад, **рис. 96**)*, за наявності прямих входів від підставки на клітини-зерна *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*, фактично дозволяє відтворити майже повне коло зворотного розповсюдження збудження[5036].

За даними багатьох досліджень *(оглянуто у H. Tamano та співавт., 2016)* ключові синапси трисинаптичної системи гіпокампа — між волокнами перфорантного шляху й клітинами-зернами, між мохоподібними волокнами й пірамідними нейронами CA3, між колатералями Шафера й пірамідними нейронами CA1 — містять йони цинку *(Zn^{2+})*, котрі модулюють мережеву пластичність, впливаючи на активність NMDA-рецепторів, нейроногенез і апоптотичну дегенерацію нейрональних попередників[5037].

основні зв'язки і функції

Гіпокамп отримує інформацію від інших ділянок кори головного мозку через кору задніх відділів парагіпокампальної звивини[5038] й навколонюхову[5039] кору *(поля BA 35 й BA 36)*, котрі, проєктуючись в енторінальну[5040] кору *(поле BA 28)*, формують впливи на нейрони перфорантного шляху *(E. T. Rolls, 2018)*. І навпаки — через енторінальну кору реалізується основний шлях впливу гіпокампа на мозок *(Ibid., та багато інших праць)*. У такий спосіб з гіпокампом пов'язані кінцеві відділи вентрального шляху зорової системи[5041], а також кіркові ділянки сприйняття смакової, нюхової й соматосенсорної інформації *(Ibid.)*. Через задню частину парагіпокампальної звивини[5042], нейрони котрої проєктуються в енторінальну і навколонюхову кору, з гіпокампом двобічно пов'язане поле BA 7[5043], а також задні відділи поясної кори[5044] *(поля BA 23 і BA 31)*, ретроспленіальна кора[5045] *(у людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30)* і поле BA 46 префронтальної кори *(Ibid.)*.

Загалом, гіпокамп у співучасті з асоціативними зонами кори головного мозку виконує функцію просторової і часової асоціації найрізноманітніших типів інформації, забезпечує її оперативне запам'ятовування і відтворення. Мабуть, найдосліджуванішими на даний час аспектами функції гіпокампа є його участь у механізмах епізодичної пам'яті, навігації, мапування оточення і внутрішньої хронометрії[5046]. Існує думка[5047], що дорзальна *(у приматів — задня)* частина гіпокампального комплексу разом з дорзальною частиною під-

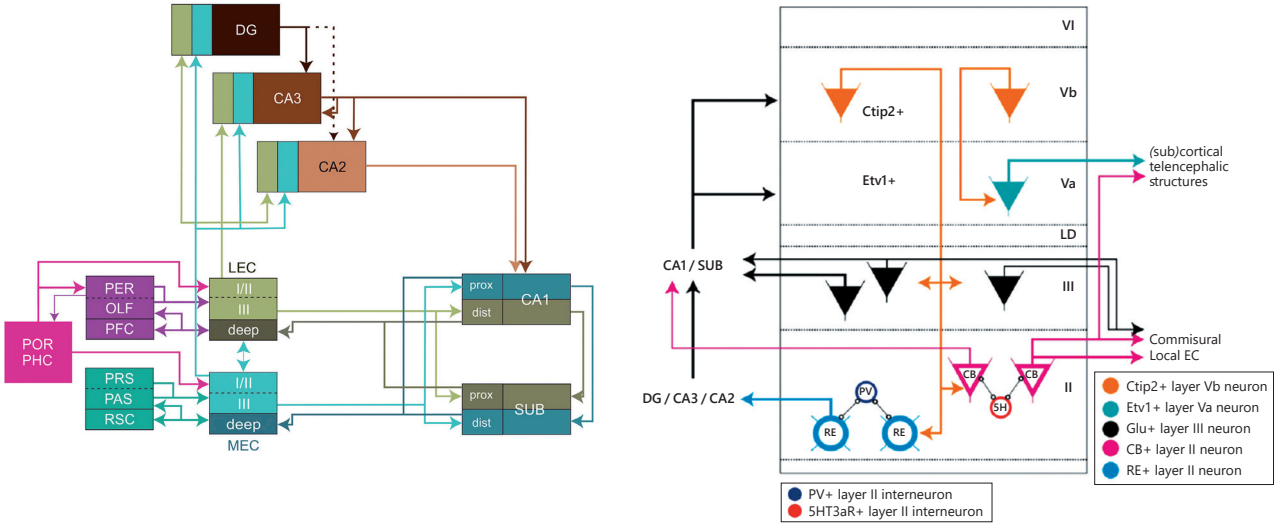


Рис. 96. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з E. S. Nilssen та співавторами *(2019)*. Деякі умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: CA3, CA2, CA1 — поля гіпокампа; CB — calbindin-positive neuron; DG — dentate gyrus; dist — distal part; EC — entorhinal cortex; LD — lamina dissecans; LEC — lateral entorhinal cortex; MEC — medial entorhinal cortex; OLF — olfactory structures including the olfactory bulb and the olfactory or piriform cortex; PAS — parasubiculum; PER — perirhinal cortex; PFC — orbitofrontal, medial prefrontal and insular cortices; RE — reelin-positive neuron; POR/PHC — postrhinal/parahippocampal cortex; prox — proximal part; PRS — presubiculum; RSC — retrosplenial cortex.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hipo.23145)*.

ставки, пре- і запідставкою, передньою частиною поясної кори і ретроспленіальною[5048] корою, передніми ядрами таламуса, неостріатумом, *nc. accumbens*, блідою кулею, чорною речовиною, VTA, ядрами перегородки і сосочковими ядрами бере участь у реалізації насамперед функції когнітивної сфери; вентральна *(у приматів — передня)* частина CA1 разом з вентральною частиною підставки, *nc. accumbens*, мигдалеподібним комплексом, BNST, ростральною і вентральною частинами бічного перегородкового комплексу і MPFC беруть участь у функції емоційно-афективної сфери.

Гіпокамп є основною локацією ряду активно досліджуваних фундаментальних нейробіологічних явищ і об'єктів — довготривалої потенціації[5049], θ-ритму, хвильових ЕЕГ-корелятів сну, важливих для консолідації пам'яті[5050], основних нейронних елементів навігаційної системи мозку *(див. далі)*, а також нейрогенних стовбурових клітин *(див. далі, с. 353–354)*. Патологія гіпокампа — ключовий елемент патогенезу ішемічних[5051] і травматичних[5052] уражень головного мозку, епілепсії[5053], дементивних[5054] та інших психічних захворювань[5055], хронічного больового синдрому[5056].

Думаємо, такого переліку принад достатньо, щоб переконатись у значущості цієї невеликої смужки лімбічної кори.

шлях, що пронизує

Термін *«перфорантний шлях»* запропонував, найімовірніше, S. Ramon y Cajal у праці 1893-го року[5057]; зв'язки між енторінальною корою та зубчастою звивиною було описано ним у праці 1911-го року[5058].

Шлях сформований[5059] аксонами нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори; містить також аксони V-го і VI-го шарів[5060]; нейрони шару II[5061] і, можливо, шару VI проєктуються у зубчасту звивину і поле CA3; пірамідні нейрони шару III і, можливо, шару V проєктуються у поле CA1 і підставку[5062]. Щонайменше у щура шлях містить невелику кількість проєкційних волокон від *presubiculum* та *parasubiculum (D. G. Amaral ma співавт., 2007 з посиланням на C. Kohler, 1985)*, котрі, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край *sulc. hippocampalis*, тобто не пронизують її[5063]. Більшість проєкцій у межах шляху — іпсилатеральні *(M. P. Witter, 2007 b)*.

Стосовно нейронних джерел і ймовірного імуногістохімічного профілю перфорантного шляху на даний час можна припускати наступне[5064]. Reelin-позитивні зірчасті глутаматергічні нейрони шару II енторінальної кори

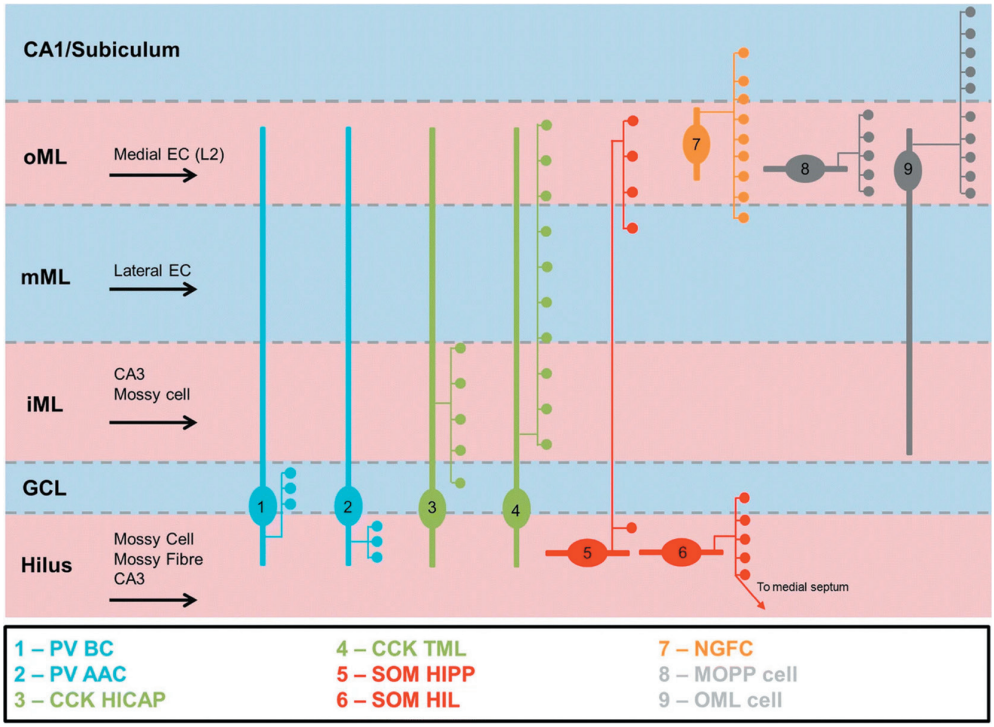


Рис. 97. Інтернейрони зубчастої звивини, згідно з узагальненням S. A. Booker і I. Vida *(2018)*. Деякі умовні позначення: EC — entorhinal cortex; назви деяких шарів зубчастої звивини *(мовою оригіналу):* GCL — granule cell layer; iML — inner molecular layer; mML — medial molecular layer; oML — outer molecular layer. Абревіатури, використані для позначення наведених видів інтернейронів *(редакція наша — В. М.):* AAC — axo-axonic cells; BC — basket cells; CCK — cholecystokinin; HICAP — hilar commissural/associational path *(cells);* HIL — hilar-associated interneurons; HIPP — hilar perforant path *(cells);* NGFC — neurogliaform cells; MOPP — molecular layer perforant path *(cells);* OML — outer molecular layer *(cells)*; PV — parvalbumin; SOM — somatostatin; TML — total molecular layer *(cells)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-018-2882-2)*.

(і, можливо, нейрони шару VI) проєктуються у зубчасту звивину, поля CA3[5065] і CA2 гіпокампа *(N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., **рис. 97**)*. Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II ентoрінальної кори, а також пірамідні нейрони шару III[5066] проєктуються у поле CA1 і підставку *(у тому числі контрлатерально)* у складі скронево-аммонового шляху[5067]. Серед проєкційних нейронів II-го шару ентoрінальної кори наявні пірамідні і зірчасті[5068]; іхні проєкції у поле CA3[5069] — глутаматергічні; проєкційні волокна від латеральної ентoрінальної кори *(латеральна частина перфорантного шляху, див. нижче)* — енкефалінпозитивні, від медіальної *(медіальна частина перфорантного шляху, див. нижче)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні[5070] *(G. Neves та співавт., 2008)*.

Стосовно площинної топографії проєкцій відомо наступне. Загалом, латеральна і медіальна *(у гризунів)* вормує, відповідно латеральну і медіальну частини перфорантного шляху *(M.P. Witter та співавт., 1989)*. У щура нейрони, розташовані в ентoрінальній корі латерально, проєктуються у дорзальну частину зубчастої звивини; нейрони, розташовані медіальніше — у вентральніші ділянки зубчастої звивини; дорзальні ділянки зубчастої звивини отримують проєкції від латеральних ділянок ентoрінальної кори, а також від латеральних і каудальних ділянок медіальної ентoрінальної кори, вентральні ж ділянки зубчастої звивини отримують проєкції від медіальніше розташованих нейронів обох частин ентoрінальної кори *(M. P. Witter, 2007 b)*. При виокремленні в ентoрінальній корі перпендикулярно до лінії поділу на медіальну та латеральну частини трьох стрічок описують наступну специфіку проєктування: нейрони вентромедіальної стрічки проєктуються у вентральну частину гіпокампа, нейрони дорзолатеральної стрічки — у дорзальну частину гіпокампа *(O. J. Ahmed, M. R. Mehta, 2009)*. Крім усього цього, особливості походження і проєктування перфорантного шляху мають видову специфіку[5071].

Зона поширення терміналей одного проєкційного волокна нейрона II-го шару ентoрінальної кори щура уздовж зубчастої звивини не перевищує 25 % її довжини *(M. P. Witter, 2007 b)*, за даними, цитованими

R. S. Sloviter і T. Lomo *(2012)*, складає менше ~1.0–1.9 мм[5072], що узгоджується з концепцією поздовжньої пластинчастої *(ламелярної)* організації гіпокампа.

Аксони перфорантного шляху у зубчастій звивині синапсують в основному з дендритними шипиками нейронів гранулярного шару; невелика кількість синапсує на терміналях ГАМК-ергічних інтернейронів *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*, а також на соматостатинпозитивних і нейропептид-Y-позитивних інтернейронах ворітної зони[5073] *(M. P. Witter, 2007 b)*. Аксони латеральної і медіальної частини ентoрінальної кори синапсують, відповідно, з зовнішньою і середньою третинами дендритного дерева нейронів гранулярного шару зубчастої звивини *(G. Neves та співавт., 2008)*. Відомо, що 85 % аксо-шипикових синапсів волокон перфорантного шляху зосереджено у зовнішніх двох третинах молекулярного шару; тонкі[5074] аксональні гілки у межах молекулярного шару володіють періодичними варикозитатами[5075] *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Питання щодо кількості нейронів зубчастої звивини, охоплених одним проєкційним аксоном ентoрінальної кори[5076], а також існування колатералей цих аксонів у інші зони іпси- чи контрлатерального гіпокампа залишаються відкритими.

Глутаматергічні синапси волокон перфорантного шляху з дендритами нейронів гранулярного шару зубчастої звивини кроля були першим нейрофізіологічним об'єктом, на якому реєстровано явище довготривалої потенціації[5077] *(T. Lømo, 1966*[5078]*; T. V. P. Bliss, T. Lomo, 1973)*.

Стосовно загальної функціональної специфіки проєкцій у межах перфорантного шляху коротко зазначимо, що, найімовірніше, латеральна ентoрінальна кора надає у мережі гіпокампа інформацію про зовнішні, не пов'язані з суб'єктом стимули і їхнє розташування у просторі згідно з так званими *«егоцентричними координатами»*; медіальна ентoрінальна кора надсилає інформацію про сам суб'єкт, його розташування у просторі згідно з *«алоцентричними координатами»*, побудованими на співвідношеннях між зовнішніми щодо суб'єкта елементами просторового улаштування[5079], а також про поточну рухову активність та її цілі. До цих питань ми ще повернемось згодом.

зубаста звивака

Зубчаста звивина усіх досліджених видів на поперечному зрізі містить три шари клітин *(навед. за D. G. Amaral та співавт., 2007, див.* ***рис. 99****)*[5080]. Зовнішній[5081] — молекулярний *(str. moleculare)*, містить в основному дендрити клітин-зерен, з котрими синапсують волокна перфорантного шляху, невелику кількість інтернейронів та інші волокна. У щура товщина шару складає ~250 мкм. Основний, або шар гранулярних клітин *(str. granulosum)*, товщиною ~60 мкм, тобто у 4–8 тіл гранулярних нейронів, містить і інші клітинні фенотипи, сома яких розташовується на межі з наступним, поліморфним шаром. Третій шар *(поліморфний, багатоморфний; str. multiforme)* містить значну кількість нейронів; найбільшою популяцією є мохоподібні клітини[5082]. У деяких роботах саме цей шар зубчастої звивини розглядають як поле CA4, у інших — поле CA4 вважають частиною гіпокампального шару кори, вміщеною у ворота зубчастої звивини; у зв'язку з цим пропонується не вживати термін *«поле CA4» (D. G. Amaral та співавт., 2007);* більшість авторів позначають цю ділянку як ворота *(hilus)* зубчастої звивини[5083].

Форма нейронно-волоконної пластинки звивини щура на поперечному перерізі у рострального напрямку наближається до V-подібної, у каудальному — до U-подібної. Шар пірамідних нейронів поля CA3 на поперечному зрізі дозволяє виокремлювати надпірамідну і підпірамідну[5084] зони звивини, з'єднані між собою гребенем.

У щура однобічна загальна кількість клітин зернистого шару звивини — ~1.2 млн[5085] *(P. R. Rapp, M. Gallagher, 1996)*, у мавп — удесятеро, у людини — в тринадцять разів більша[5086]; попри це, об'єм гіпокампа разом із зубчастою звивиною у людини встократ перевищує такий у щура *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Ранні підрахунки *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012*[5087]*)* однобічної кількості клітин-зерен зубчастої звивини у людини фіксували її на рівні ~9×10^6, пізніші[5088] — на рівні ~15×10^6, причому з двадцятивідсотковою перевагою праворуч *(Ibid.*[5089]*)*.

Окрім аферентів від ентoрінальної кори, які надходять перфорантним шляхом, зубчаста звивина отримує проєкції від ядра діагональної смуги Брока *(nc. striae diagonalis)*, медіальної частини перегородкового комплексу, гіпоталамуса, надсосочкових ядер і від ряду ядер стовбура *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Перегородкові волокна інтенсивно іннервують клітини поліморфного шару, у його прилеглій до зернистого шару частині, а також широко представлені у молекулярному шарі; 30–40 % нейронів *nc. septalis medialis* і 50–75 % нейронів *nc. striae diagonalis,* котрі проєктуються у гіпокамп, є холінергічними, багато інших проєкційних нейронів *nc. septalis medialis* ГАМК-ергічні, закінчуються переважно на ГАМК-ергічних інтернейронах поліморфного шару зубчастої звивини, наприклад, на корзинчастих клітинах *(Ibid.)*. Холінергічні проєкції перегородки синапсують в основному з клітинами-зернами, з шипиками їхніх дендритів у внутрішній третині молекулярного шару; лише 5–10 % перегородкових холінергічних проєкцій закінчу-

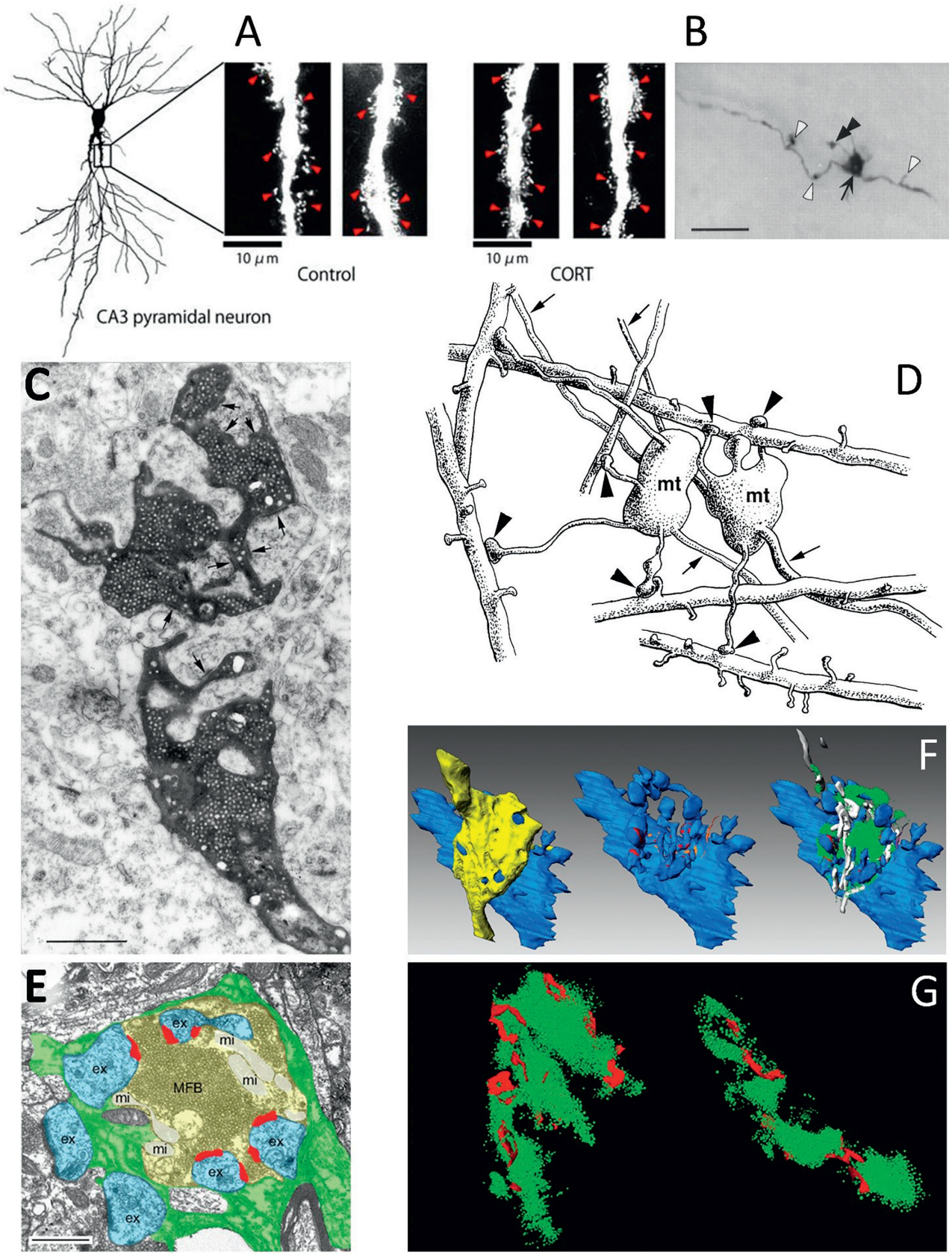

A
B
10 μm
Control
10 μm
CORT
CA3 pyramidal neuron
C
D
mt
mt
F
E
ex
mi
MFB
G

Рис. 98. Дивовижні синапси мохоподібних терміналей з тернистими розростаннями дендритів пірамідних нейронів поля CA3. При погляді на такі комплексні синаптичні структури виникає запитання до тих наївних біофізиків, котрі, розраховуючи інформаційну ємність мозку, для параметра стану одного середньостатистичного синапсу обирають множину значень із двох (!) елементів *(умовно — «0» і «1»)*. Цікаво, скільки сотень чи тисяч функціонально значущих станів є у «*синаптичних монстрів*», представлених на цьому рисунку.

A — Кластери тернистих розростань (*вказано червоними стрілицями*) на дендритах пірамідних нейронів поля CA3 зрілого щура, забарвлених флуорисцентним барвником Lucifer yellow у прижиттєвих зрізах гіппокампа. Джерело: M. Yoshiya та співавтори (*2013*)[1].

B — Ось чому терміналі аксонів клітин-зерен названі мохоподібними. Зліва направо позначені наступні види терміналей мохоподібного волокна: філоподійна терміналь, пресинаптичний варикозитат мимохідного синапсу, мохоподібне розростання з філоподійною терміналлю *(подвійна чорна стрілка)*, дрібна філоподійна терміналь. Джерело: L. Acsady та співавтори *(1998)*[2]. Масштабна смужка — 10 мкм.

C — Суперсинапс мохоподібної терміналі *(чорні безформенні сутності, наповнені багатьма гранулярними світлими синаптичними везикулами)* з тернистим розростанням пірамідного нейрона поля CA3 дорослого щура за даними L. Acsady та співавторів *(1998)*[3].

D — Схематична зарисовка філоподійних відгалужень мохоподібних терміналей (mt), виконана L. Acsady та співавторами *(*1998*)*[4].

E — Суперсинапс мохоподібної терміналі (*MFB — mossy fiber bouton*) з постсинаптичним тернистим розростанням (*ex — postsynaptic spiny excrescences*) одного з нейронів гіппокампа дорослого щура на трансмісійній електронній мікроскопії за даними, наведеними A. Rollenhagen і J. H. R. Lübke *(2010)*[5]. Праворуч червоним позначено активні зони синапсу, зеленим — астроцитарні відростки, світло-синім — тернисті розростання; mi — mitochondria; масштабна смужка — 1 мкм.

F — Суперсинапс мохоподібної терміналі, з тернистим розростанням одного з нейронів поля CA3 дорослого щура за даними, наведеними A. Rollenhagen і J. H. R. Lübke *(2010)*[6]. Червоним позначено активні зони синапсу, жовтим — *puncta adherentia*; зеленими точками — синаптичні везикули, білим — мітохондрії мохоподібної терміналі, синім — постсинаптична частина дендрита з тернистими розростаннями.

G — Так розподілені пули синаптичних везикул у об'ємі мохоподібної терміналі. Ліворуч — 17138 везикул, праворуч — 7559. Найімовірніше, червоним позначено активні зони елементарних синапсів. Джерело: A. Rollenhagen і J. H. R. Lübke *(2010)*[7].

---

[1] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 3.0; https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2013.00191/full).*

[2] Copyright © 1998, Society for Neuroscience. Рисунок використано, зважаючи на ліцензійні умови, які розповсюджуються на праці, опубліковані у *«The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience»* до 2010-го року *(https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions).*

[3] Юридичні умови для використання рисунку — див. попередню виноску.

[4] Юридичні умови для використання рисунку — див. попередню виноску.

[5] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(https://www.frontiersin.org/journals/synaptic-neuroscience/articles/10.3389/fnsyn.2010.00002/full.*

[6] Юридичні умови для використання рисунку — див. попередню виноску.

[7] Юридичні умови для використання рисунку — див. попередню виноску.

ються синапсами з інтернейронами зубчастої звивини *(Ibid., а також G. Sharma, S. Vijayaraghavan, 2003)*. Великі мохоподібні нейрони поліморфного шару звивини теж отримують холінергічні впливи *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

Більшість гіпоталамічних проєкцій у зубчасту звивину надходять від популяції великих нейронів *area supramammillaris*[5090], закінчуються переважно одразу над поверхнею зернистого шару, меншою мірою — в інших ділянках молекулярного шару і у поліморфному шарі *(Ibid.)*. Здебільшого такі проєкції формують збуджувальні синапси[5091] з проксимальною частиною дендритного дерева клітин-зерен *(Ibid.)*. Більшість стовбурових аферентів — норадренергічні, від *nc. locus coeruleus,* закінчуються переважно у поліморфному шарі, поширюються у *str. lucidum* поля CA3, де закінчуються переважно у зоні, охопленій мохоподібними волокнами *(Ibid.)*. Дофамінергічні аференти — міноритарні, дифузно роповсюджені у поліморфному шарі, надходять переважно від нейронів VTA *(Ibid.)*. Серотонінергічні входи — теж міноритарні, закінчуються у поліморфному шарі і у субгранулярній зоні, часто на гальмівних інтернейронах[5092], зокрема на корзинчастих нейронах з пірамідною морфологією соми і на кальбіндинпозитивних веретеноподібних нейронах; надходять від медіальної і дорзальної частини комплексу ядер шва[5093] *(Ibid.)*.

При детальному розгляді, холінергічні волокна від медіальної частини перегородкового комплексу інервують внутрішню частину молекулярного шару зубчастої звивини, тонкі волокна виявляють у ворітній зоні *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори M_1 локалізовані на поверхні соми і дендритів клі-

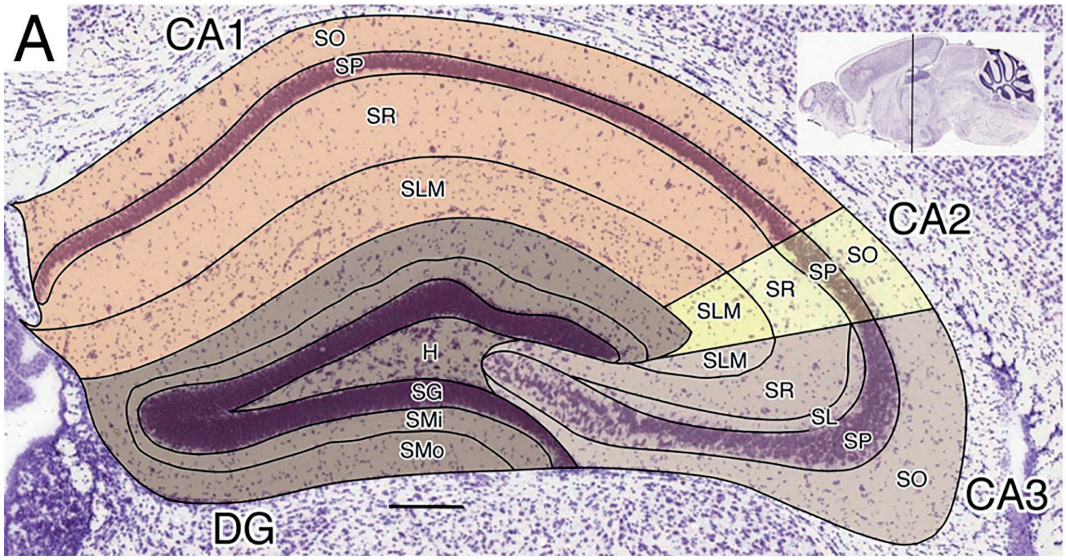


Рис. 99. Поля і шари гіпокампа за D. W. Wheeler та співавторами (*2015*). Умовні позначення шарів зубчастої звивини *(DG — dentate gyrus)*: SMo — outer str. moleculare; SMi — inner str. moleculare; SG — str. granulosum, H — hilus. Умовні позначення шарів поля CA3: SLM — str. lacunosum-moleculare; SR — str. radiatum; SL — str. lucidum; SP — str. pyramidale; SO — str. oriens. Умовні позначення шарів полів CA1 і CA2: SLM — str. lacunosum-moleculare; SR — str. radiatum; SP — str. pyramidale; SO — str. oriens.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-018-2882-2)*.

тин-зерен зубчастої звивини, їх активація супроводжується залежною від G_q-білка стимуляцією фосфоліпази C і відповідного каскаду сигнальної трансдукції з продукцією інозитол-3-фосфату і діацилгліцеролу; M_2 рецептори експресуються аксональними терміналями парвальбумінпозитивних корзинчастих клітин; їхня активація супроводжується залежним від G_i-білка пригніченням утворення цАМФ *(Ibid.)*. Загалом, активація мускаринових рецепторів збільшує збудливість клітин-зерен. Нікотинові рецептори широко експресуються інтернейронами зубчастої звивини, на поверхні соми і дендритів клітин-зерен, особливо — незрілих *(M. Grybko et al., 2010);* активація нікотинових рецепторів уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

Терміналі норадренергічних проєкцій блакитного місця синапсують, окрім іншого, з клітинами-зернами і мохоподібними інтернейронами ворітної зони; норадренергічні впливи реалізуються через α_1-, α_2-, і β-адренорецептори[5094]; пре- і постсинаптична експресія β-адренорецепторів виявлена для клітин-зерен та інтернейронів зубчастої звивини, причому β_1-рецептори експресуються парвальбумінпозитивними інтернейронами, β_2-рецептори — нейропептид-Y-позитивними інтернейронами *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, норадреналін зменшує збудливість основних клітин і лише у деяких випадках збільшує, полегшує індукцію геббової довготривалої потенціації у різних синаптичних системах гіпокампа, зокрема, уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини *(Ibid.)*. Норадренергічні вибірковіше, ніж холінергічні, збільшують збудливість нейронів, котрі беруть участь у енграмуванні нової інформації, чим сприяють запам'ятовуванню *(Ibid.)*.

Дофамінергічні входи надходять від VTA і компактної частини чорної речовини, а також від блакитного місця[5095]. D_1- і D_5-рецептори[5096] експресуються, окрім іншого, зрілими клітинами-зернами, D_2-рецептори найінтенсивніше експресуються мохоподібними нейронами ворітної зони *(Ibid.)*. Загалом, дофамінова стимуляція збільшує збудливість мохоподібних клітин, як і норадреналін- та ацетилхолінергічна стимуляція, уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини.

Серотонінергічні проєкції нейронів *nc. raphe medianus* і *nc. raphes dorsalis* іннервують, окрім іншого, полі-морфний шар зубчастої звивини. Продукція серотоніну в тканині гіпокампа залежить від активності нейронів шва на тлі циклу *«сон – неспання» (L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на B. L. Jacobs, C. A. Fornal,*

1999). Серотоніновий рецептор 5-HT_1[5097], через $G_{i/o}$ пригнічує активність аденілатциклази і його підтип 5-HT_{1A} інтенсивно експресується також клітинами-зернами і парвальбумінпозитивними інтернейронами зубчастої звивини *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*. 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}[5098] експресуються, окрім іншого, клітинами-зернами та інтернейронами зубчастої звивини *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_4 і 5-HT_7 через G_s стимулюють синтез цАМФ, експресуються клітинами-зернами; експресія 5-HT_4 зменшується на тлі консолідації пам'яті *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_3 — неселективні катіонні канали, експресуються холецистокінінпозитивними корзинчастими нейронами, обумовлюють швидкі деполяризуючі струми *(Ibid.)*. Загалом, серотонінергічні впливи на нейрони гіпокампа модулюють індукцію геббової довготривалої потенціації, пригнічують активність синапсів між волокнами латеральної частини перфорантного шляху і нейронами зубчастої звивини *(Ibid.)*.

зерна

Клітини-зерна — нейрони, що володіють невеликими еліптичними[5099] тілами товщиною ~10 мкм і висотою ~19 мкм[5100] *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*, тісно впаковані у однойменному шарі зубчастої звивини. Щільність розташування клітин-зерен більша у перегородковому[5101] напрямку, менша — у скроневому *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*; у перегородковій частині звивини співвідношення кількості клітин-зерен та нейронів CA3 — 12 : 1, у скроневій — 2 : 3, що, зважаючи на синаптичні контакти клітин-зерен з нейронами поля CA3[5102], свідчить про зменшення ймовірності контактів у перегородковому напрямку[5103] *(Ibid.)*.

Дендрити відходять від соми апікально, одим стовбуром, який швидко галузиться, найчастіше на 2 гілки; загальна кількість біфуркацій вздовж дерева — 4–8, ширина дендритного дерева на поперечному зрізі гіпокампа — ~0,3 мм, на поздовжньому зрізі — ~0,2 мм, сумарна довжина дендритних стовбурів клітини — ~3 мм *(B. J. Claiborne та співавт., 1990[5104])*. Клітини-зерна у щура володіють лише апікальним дендритом, у мавп і людини — часто ще й базальним *(D. G. Amaral та співавт., 2007[5105])*. Поздовжня щільність дендритних шипиків для клітин-зерен надпірамідної зони — 1.6 одиниць/мкм, підпірамідної зони — 1.3 одиниці/мкм *(Ibid.[5106])*, розрахункова загальна кількість шипиків на дендритному дереві клітини-зерна надпірамідної зони — ~5600, підпірамідної — ~3640, причому, ймовірно, усі шипикові контакти — збуджувальні *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

Загальна довжина аксональної системи[5107] однієї клітини-зерна щура складає ~9.2 мм, максимальна пряма відстань від соми до пресинаптичної терміналі[5108] — 1.5 мм, найбільша довжина односпрямованої вздовжстовбурної траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі[5109] — ~3.5 мм, загальна кількість біфуркацій стовбура — 35, максимальний біфуркаційний ранг терміналі[5110] — 17, середня довжина стовбура між біфуркаціями — ~0,13 мм *(R. Scorcioni та співавт., 2004[5111], 2005)*.

Медіаторний фенотип клітин-зерен зрілих ссавців — змішаний, більшість синаптичних везикул мохоподібних волокон — глутаматергічні. У щурів протягом перших 3 тиж. постнатального життя пресинаптичні зони *(філоподії і мимохідні синапси)* клітин-зерен містять везикули ГАМК і глутамату, причому, ймовірно, у більшості випадків виділяють обидва медіатори одночасно, а постсинаптичні поверхні експресують одночасно рецептори глутамату[5112] й ГАМК[5113]; у більш зрілому віці фенотип таких синапсів — глутаматергічний з невеликою кількістю ГАМК-ергічних везикул і відповідно ГАМК-рецепторів постсинаптичних поверхонь; повернення фенотипу до змішаного спостерігають на тлі надзбудливості гіпокампа під час епілептичного процесу *(оглянуто R. Gutiérrez, 2003, 2016)*. Мохоподібні волокна також здатні формувати з пірамідними нейронами CA3 електричні синапси *(C. Vivar та співавт., 2012; A. Münster-Wandowski та співавт., 2013)*[5114].

Клітини-зерна разом з клітинами нюхової цибулини[5115], гіпоталамуса[5116] і, ймовірно, стріатума[5117] є тією рідкісною нейронною популяцією зрілого мозку ссавців, для котрої продемонстровано постійне поповнення шляхом диференціювання нащадків персистуючих нейрогенних стовбурових клітин (НСК). Гіпокампальні НСК розташовуються у субгранулярній зоні зубчастої звивини[5118]. Новоутворені молоді клітини-зерна хоча б у гризунів експресують *doublecortin*, розташовуються поряд з тілами НСК, не володіють апікальним дендритом, діаметр їхньої соми — ~6 мкм, цитоплазма — тонка, бідна на органели; у ході дозрівання майбутні клітини-зерна випускають апікальний відросток вздовж материнського радіарного гліоцита у товщу зернистого шару, куди поступово зміщуються сомою, у більшості випадків втрачаючи базальні дендрити[5119] *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*.

Гіпокампальний нейрогенез, його регуляція, роль у запам'ятовуванні нової інформації і навчанні, у здійсненні широкого спектра психічних функцій чи поведінкової активності, а також у мозковій патології досить добре вивчені на нижчих ссавцях[5120]. Об'єм накопиченого на даний час матеріалу — гігантський і вартує окремого розгляду. Ми ж дозволимо собі перелічити лише найзагальніші дані, котрі, тим не менш, вдало характеризують саме явище гіпокампального нейроногенезу.

Ось, наприклад, відомо, що в зубчастій звивині дорослого щура утворюється ~9000 нових клітин-зерен за добу[5121], у мавпи — ~1300[5122]; у людини гіпотетична *(див. далі)* добова частка оновлення популяції клітин-зерен складає 0.004 % *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*. Ймовірно, ці цифри відображають лише кінцевий результат нейроногенезу: відомо, що близько 50 % незрілих клітин-зерен гине *(H. M. Jahn, M. Bergami, 2017)*. У гризунів утворення і дозрівання нової клітини-зерна триває протягом 2-х міс *(Ibid.)*. У регуляції гіпокампального нейроногенезу безпосередню участь беруть більшість відомих нейромедіаторів і нейромодуляторів, статеві гормони, фактори росту і цитокіни, контактні фактори міжклітинної взаємодії, міжклітинний матрикс, макро- і мікроглія, імуноцити, васкулатура, фактори цереброспінальної рідини[5123]. НСК зубчастої звивини, які демонструють радіарний, схожий на астроцитарний фенотип, перебувають у дивовижно тісних взаємовідносинах із сусідніми нейронами, синапсами, астроцитами і судинами (J. Moss та співавт., 2016).

Основним нервом дослідження гіпокампального нейроногенезу двох останніх десятиліть є пошук тканинного субстрату пам'яті і пластичності психіки, вужче — пластичності мереж гіпокампа[5124] й мозку *(T. Toda, F. H. Gage, 2018)*. З'явились цікаві патофізіологічні моделі участі нейрогенної ланки у формуванні захворювань мозку, наприклад, *«нейробластозу»:* надмірного нейрогенезу на тлі нейродегенерації, котрий супроводжується появою нейробластів поза нейрогенними нішами, у ділянках патологічного процесу *(M. Kandasamy, L. Aigner, 2018 a, b; M. Kandasamy та співавт., 2019)*. І, незважаючи на фанфари торжеств з нагоди *«повалення кахалівської догми» (котрі тривали щонайменше років десять),* сучасні дані все більше й виразніше аргументують позицію щодо дуже слабкої нейрогенної активності *(J. S. Snyder, 2019)* або й взагалі її відсутності у зубчастій звивині дорослої людини. Ситуація у цьому питанні від літа 2018-го року склалася пікантна, щоб не сказати шокова: монументальна праця S. F. Sorrells та співавторів *(2018),* виконана під керівництвом ключового фахівця з вивчення нейроногенезу у зрілому мозку ссавців — A. Alvarez-Buylla, показала, що у зрілої людини утворення нових нейронів у ділянці зубчастої звивини відсутнє, хоча експериментальний матеріал тривалий час свідчив про його наявність щонайменше на тлі епілепсії, і саме у осіб зі скроневою формою епілепсії отримували зразки S. F. Sorrells та співавтори *(2018)*. Ці результати буквально обнулили сподівання чи, краще сказати, уповання цілого покоління нейрофізіологів на ключову роль гіпокампального нейроногенезу в епізодичній та просторовій пам'яті, пластичності нейронних мереж. Альтернативні дані щодо гіпокампального нейроногенезу у людини, опубліковані дещо раніше *(M. Boldrini та співавт., 2018)* чи одразу ж після *(A. B. Nogueira та співавт., 2018)* інформаційного вибуху S. F. Sorrells та співавторів *(2018)*, ніяк не компенсують кислуватого присмаку від ознайомлення зі станом справ навколо *«спровергання іспанського чобітка»*[5125]. Цікаво, що у зрілому мозку дельфіна нейроногенна активність, імовірно, ще нижча, ніж та, яку все ще припускають[5126] для мозку дорослої людини *(R. Parolisi та співавт., 2018)*. Більш того, озвучено думку щодо невиправданого захоплення гіпотезою нейрогенної природи пам'яті й пластичності мереж гіпокампа *(R. W. Oppenheim, 2019[5127])*. Ситуацію ускладнюють дані, котрі свідчать про можливість трансформації нейрогенних прогеніторів постнатального мозку у повноцінні НСК[5128], про реалістичність репрограмування зрілих ненейрональних клітин мозку у нейрони[5129], про наявність у дорослому мозку ссавців[5130] *«перманентно-незрілих»* doublecortin-позитивних нейронів, котрі не є результатом нейроногенної активності *de novo (L. Bonfanti та співавт., 2024),* а також дані про псевдомітотичну активність зрілих нейронів кори головного мозку ссавців[5131] та щодо міграції і диференціації у нейрони зубчастої звивини МСК *(оглянуто D. Dennie та співавт., 2016)* і спонтанного злиття клітин кістковомозкового походження і нейронів головного мозку *(клітин Пуркіньє; K. Ketр та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016)*. Словом, у цій частині нейробіології склалася саме та ситуація, коли для з'ясування істини потрібен час.

Основні аференти клітин-зерен надходять від енторінальної кори перфорантним і так званим *«альвеарним»* шляхом[5132], а також пучком комісуральних волокон *(D. G. Amaral та співавт., 2014[5133]);* загальні топографічні особливості аферентації залишаються незмінними від народження *(Ibid.)*.

Окрім енторінальних *(~65 % від усіх аферентів) і* локальних аферентів від інтернейронів зубчастої звивини *(~12 % від усіх аферентів),* клітини зерна отримують прямі проєкції від проксимальної та дистальної частин поля CA3 *(~11 %),* від непірамідних шарів поля CA1 *(~1 %),* від навколонюхової кори *(«perirhinal cortex», ~3 %)*, від *nc. septalis medialis*, *nc. striae diagonalis*[5134] і підставки *(~0.3 %)*[5135], від *nc. supramamillaris (~0.6 %)* і ядер шва *(~0.06 %; Y. Sun та співавт., 2017)*.

Одна клітина-зерно надпірамідної частини зубчастої звивини щура містить ~5600 дендритних шипиків, підпірамідної частини — ~3600; загальна розрахункова кількість шипиків на поверхні дендритів клітин-зерен[5136] — ~4.6 млн в одній півкулі; на зону розташування пресинаптичних терміналей волокон перфорантного шляху[5137] припадає ~3.5 млн шипиків, тобто один проєкційний нейрон енторінальної кори[5138] формує ~17 700 синапсів; якщо навіть кожен синапс на поверхні дендрита клітини-зерна утворений проєкцією іншого нейрона енторінальної кори, лише ~2 % популяції останніх[5139] синапсують з клітинами-зернами *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

Синаптичні входи на клітини зерна переважно глутамат- й ГАМК-ергічні, перебувають під суттєвим впливом астроцитарної[5140] і NG2-глії[5141] *(A. Albrecht та співавт., 2016; G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)* і рецептуються резидентними НСК *(J. Moss та співавт., 2016)*. Синапси волокон медіальної частини перфорантного шляху з клітинами-зернами модулюються також норадренергічними проєкціями блакитного місця, котрі, у свою чергу, перебувають під впливом, щонайменше, глутамат-, холін- і орексинергічних впливів, а також локальних стовбурових впливів, зокрема від PGi *(оглянуто R. Rajkumar та співавт., 2017)*.

Основні еферентні клітин-зерен — мохоподібні волокна — проєктуються на пірамідні нейрони поля CA3 і колатерально іннервують інтернейрони поліморфного шару зубчастої звивини. Поширеність зони термінального галуження мохоподібного волокна уздовж ростроаудальної осі — ~0.2–1.3 мм *(оглянуто R. S. Sloviter, T. Lømo, 2012)*.

корзини

На даний час у зубчастій звивині описано щонайменше 9 морфоімуногістохімічних видів інтернейронів *(S. A. Booker, I. Vida, 2018,* ***рис. 97****)*. Першими у поле нашої уваги потрапляють гальмівні, так звані корзинчасті нейрони[5142], котрих нараховують щонайменше 5 морфологічних видів *(Ibid.*[5143]*)*. Їхні соми розташовані у зернистому[5144] або у поліморфному шарі, мають пірамідну, горизонтальну, веретеноподібну чи мультиполярну форму *(Ibid.)*. Розмір сом — 20–35 мкм; характерне велике ядро зі значною кількістю еухроматину і великим ядерцем, внутрішньоядерними філаментарними та ламелярними структурами, інвагінаціями нуклеолеми; навколоядерний простір *(перикаріон)* значного об'єму, заповнений багатьма цистернами гранулярного ендоплазматичного ретикулуму; комплекс Ґольджі добре розвинений, мітохондрії, лізосоми і вільні рибосоми численні *(C. E. Ribak, L. Seress, 1983; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Аксон значно галузиться у зернистому шарі, меншою мірою — на межі з молекулярним шаром, терміналі містять мітохондрії і поодинокі плейоморфні синаптичні везикули, формують навколо тіл і проксимальних відділів дендритів клітин-зерен корзиноподібні сплетення, у межах яких синапсують; також корзинчасті клітини синапсують між собою, рідко — з дендритними шипиками клітин-зерен, а у молодих щурів — з початковим сегментом аксона *(Ibid.)*. Одна корзинчаста клітина зубчастої звивини щура розкидує аксональні терміналі більш ніж на 0,9 мм у площині поперечного зрізу і на ~1.5 мм вздовж ростроаудальної осі[5145], охоплюючи при цьому майже 10 000 *(1 %)* клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Дендрити корзинчастих клітин не містять шипиків, наявні в усіх шарах зубчастої звивини, несуть асиметричні[5146] й симетричні[5147] синапси; деякі терміналі, що синапсують з базальними дендритами пірамідних і веретеноподібних корзинчастих клітин, є похідними мохоподібних волокон *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Джерела аферентів корзинчастих клітин — клітини-зерна, аксони перфорантного шляху, нейрони контрлатеральної зубчастої звивини, збуджувальні нейрони CA3 і гальмівні нейрони перегородки *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. У септальних[5148] відділах співвідношення кількості корзинчастих клітин та клітин-зерен — 1 : 100 *(надпірамідна частина)* і 1L. S180 *(підпірамідна частина)*; у темпоральних[5149] відділах, відповідно — 1L. S150 *(надпірамідна частина)* і 1L. S300 *(підпірамідна частина)*.

комірки моху

Збуджувальні мохоподібні клітини[5150] превалюють у воротах зубчастої звивини[5151], володіють сомою трикутної або мультиполярної форми, діаметром 25–35 мкм *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Ядро кругле, без інвагінацій нуклеолеми, навколоядерна ділянка цитоплазми товста, багата органелами; 3–4 первинні дендрити відходять від соми товстими стовбурами урізнобіч, їхні дистальні ділянки формують густе волокнисте плетиво у ворітній зоні *(Ibid.)*. Проксимальні відділи дендритів, а також сома містять шипики специфічної геометрії — так звані тернисті розростання[5152]; дистальні відділи дендритів містять шипики ніжкоподібної[5153] форми *(Ibid.)*. Більшість синапсів на дендритах мохоподібних клітин — від однойменних волокон клітин-зерен, збуджувальні *(Ibid.)*. Аксон мохоподібної клітини здебільшого біфуркує, поширений уздовж ростроаудальної осі звивини[5154], проєктується у внутрішню частину молекулярного шару[5155] і у ворітну зону, формує збуджувальні, асиметричні синапси, відповідно, на дендритних шипиках клітин-зерен[5156] і на дендритах ГАМК-ергічних та інших інтернейронів ворітної зони. За узагальненими H. E. Scharfman *(2018)* даними, мохоподібні клітини проєктуються у внутрішню частину молекулярного шару іпси- або контрлатерально, демонструють високу активність під час просторової навігації, поведінковий стрес пригнічує їхню активність; ці клітини вразливі до екзайтотоксичних впливів, володіють властивостями просторового налаштування[5157], причому у відмінний від клітин-зерен спосіб, що, ймовірно, збільшує мережеву базу для диференційного енграмування у гі-

покампі патернів схожої інформації[5158]. Мохоподібні клітини іннервують як клітини-зерна, так і гальмівні інтернейрони зубчастої звивини, отримують холінергічні синапси від *nc. septalis medialis* і *nc. striae diagonalis*[5159], потужні глутаматергічні впливи від клітин-зерен та інших інтернейронів зубчастої звивини, а також від інтернейронів і пірамідних нейронів поля CA3[5160]. У мережевому сенсі вони активують гальмівні та збуджувальні впливи на клітини-зерна; величина збуджувальних впливів, ймовірно, обмежується у залежний від частоти спосіб[5161] *(H. E. Scharfman, 2018*[5162]*)*. Важливо, що мохоподібні нейрони утворюють синапси також і з новоутвореними клітинами-зернами дорослих ссавців *(оглянуто H. E. Scharfman, H. L. Bernstein, 2015)*.

Нещодавно було виявлено[5163], що мохоподібні клітини розряджаються з великою частотою[5164] у різних просторових точках за різних варіантів упорядкування й оформлення оточення[5165]. У той же час клітини-зерна демонструють надзвичайно рідкісні епізоди розрядження[5166], причому лише у певній точці одного з конструйованих варіантів оточення[5167]; їхня активність майже не змінюється на тлі трансформації ідентифікаційної метрики[5168] околу. Активність мохоподібних клітин загалом вища, можливо, менш просторово вибіркова, зі слів авторів, корелює із перебуванням тварини у кількох суміжних місцях експериментального поля. Загалом, на думку K. Nakazawa *(2017)*, активність мохоподібних[5169] корелює з варіантами деталізованої метричної просторової інформації, активність клітин-зерен — із глобальними особливостями улаштування поведінкового середовища[5170]. Мохоподібні клітини проявляють загалом більшу, аніж клітини-зерна, гнучкість активності під час змін оточення — здатність до так званого перекартування[5171], відіграють певну *«інструктуючу»* роль у забезпеченні диференційного енграмування просторової інформації за таких умов[5172]. Незважаючи на те, що мохоподібні клітини отримують найбільшу кількість впливів саме від клітин-зерен, вони чомусь не виявляють суттєвих електрофізіологічних ознак *«успадкування»* просторових патернів активності їхніх пресинаптичних партнерів[5173]. Це може бути наслідком впливу пірамідних нейронів поля CA3c[5174], котрі інтенсивно іннервують мохоподібні клітини *(H. E. Scharfman, 2007*[5175]*)* і, окрім мохоподібних волокон клітин-зерен, отримують прямі енторінальні проєкції. Крім того, півмісяцеві глутаматергічні клітини-зерна[5176], розташовані у внутрішній частині молекулярного шару зубчастої звивини, теж можуть опосередковувати енторінальні впливи на популяцію мохоподібних клітин *(оглянуто K. Nakazawa, 2017)*. Нарешті, новоутворені клітини-зерна зрілої зубчастої звивини виявляють загалом більшу активність, однак парадоксально меншу, аніж зрілі клітини-зерна, гнучкість в умовах зміни просторового контексту і слабший зв'язок з просторовою інформацією взагалі *(K. Nakazawa, 2017, з посиланням на N. B. Danielson та співавт., 2016)*. Можливо, мохоподібні клітини, які є первинним стосовно незрілих клітин-зерен джерелом прямих глутаматергічних і дисинаптичних ГАМК-ергічних впливів *(J. H. Chancey та співавт., 2014)*, поширюють на них характерний вид просторової вибірковості[5177] *(K. Nakazawa, 2017)*. З дозріванням клітин-зерен усе змінюється: їхні електрофізіологічні властивості суттєво трансформуються *(W. Deng та співавт., 2010; J. Lopez-Rojas, M. R. Kreutz, 2016)*.

веретена

Веретеноподібні клітини[5178] — інтернейрони зубчастої звивини, розташовані у ворітній зоні, у смузі шириною 100 мкм при основі зернистого шару. Є найчисленнішою нейронною популяцією субгранулярної зони, володіють біполярною овальною морфологією соми; дендрити поширюються у площині, паралельній зернистому шару, містять різну кількість шипиків *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Шипуваті *(«spiny»)* веретеноподібні клітини отримують більшість аферентів від колатералей мохоподібних волокон, володіють шипиками не лише на дендритах, але й на сомі; нешипуваті веретеноподібні клітини володіють малою кількістю шипиків, ядрами, що структурно нагадують ядра корзинчастих клітин, отримують поліморфні синаптичні входи *(Ibid.)*.

панікадила

Кандиляброві, або панікадильні клітини[5179] володіють унікальною для гальмівних інтернейронів особливістю: їхні аксональні терміналі — так звані ряди бутонів[5180], котрі утворюють *«каскадні»* симетричні синапси виключно з початковими сегментами аксонів *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007; M. C. Inda та співавт., 2008)*. Сома розташована у зернистому шарі або одразу біля нього, дендрити пронизують увесь молекулярний шар, на сомі і позбавлених шипиків дендритах розташована значна кількість синапсів *(Ibid.)*. Формують густу сітку волокон у ворітній зоні, інтенсивно іннервують клітини зернистого шару *(Ibid.)*. Описано також три види канделябрових клітин ворітної зони, які проєктуються на клітини-зерна у вузьких межах вздовж ростракаудальної осі *(Ibid.)*.

спайкові й інші

Спайкові, або комісуральні інтернейрони віддають проєкції у контрлатеральну зубчасту звивину; описують два морфологічні типи *(Ibid.)*. *Перший тип* — схожі на мохоподібні клітини, містять кругле чи овальне ядро без включень, несуть виключно симетричні синапси на поверхні соми; основні дендрити — товсті, конічно звужуються *(Ibid.)*. *Другий тип* — подібні на корзинчасті клітини, ймовірно, ГАМК-ергічні, містять внутрішньоядерні фібрилярні чи ламелярні структури, несуть на поверхні соми симетричні та асиметричні синапси, володіють дендритами меншої товщини, переважно нешипиковими *(Ibid.)*.

Інші фенотипи включають ГАМК-ергічні ворітні нейрони, аксони яких галузяться у зовнішніх двох третинах молекулярного шару[5181] — так звані HIPP-клітини[5182], а також ГАМК-ергічні інтернейрони молекулярного шару — MOPP-клітини[5183], з аналогічними попереднім зонами термінального галуження аксонів і дендритів *(Ibid.)*. MOPP-клітини отримують ГАМК-позитивні і ГАМК-негативні аферентні, їхні аксони формують симетричні синапси виключно на дендритних стовбурах, причому у 60 % — шипикові *(Ibid.)*.

зубасті функції

Зубчаста звивина виконує ряд важливих для навчання, епізодичної і просторової пам'яті функцій *(оглянуто R. P. Kesner, 2018 a, b)*. Дуже коротко зазначимо, що дорзальна частина звивини відповідальна за інтегральне кодування просторової інформації, отимуваної різними аналізаторами *(«conjunctive encoding»)*, а також за диференційне енграмування просторово відмінної інформації *(«spatial pattern separation»)*[5184] і залучення в енграмування контекстуальної інформації *(Ibid.)*. Вентральна частина звивини бере участь у залежному від функції пам'яті відокремленні патернів нюхової інформації, у виявленні рівня підкріплення і в соціальному розпізнанні *(упізнанні; «social recognition»; Ibid.)*. Звивина забезпечує також залучення просторового контексту для розпізнання об'єктів; розпізнання просторових властивостей межі за відтінками сірого; темпоральну інтеграцію запам'ятовуваної інформації і, можливо, формування тривалих енграм за участю механізмів нейрогенезу[5185] *(Ibid.)*.

волокна моху

Назву *«мохоподібні волокна»*[5186] надано S. Ramon y Cajal *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*, ймовірно, завдяки особливій світлооптичній морфології їхніх синапсів з тернистими розростаннями[5187] дендритів пірамідних нейронів поля CA3[5188] (***рис. 98***). Щонайменше у гризунів мохоподібні волокна — єдиний засіб проєктування зубчастої звивини на поле CA3. Мохоподібні волокна, ймовірно, не іннервують пірамідні нейрони CA2 *(Ibid.)*.

Мохоподібні волокна — довгі тонкі немієлінізовані аксони клітин-зерен з початковим діаметром 0.2–0.5 мкм; схожі на вервицю чи коралі, оскільки володіють незвично великими пресинаптичними бутонами, розташованими по ходу стовбура, котрі у поліморфному шарі зубчастої звивини формують так звані мимохідні синапси[5189] з мохоподібними клітинами, а у зоні CA3 — з пірамідними нейронами *(Ibid.)*.

У поліморфному шарі мохоподібні волокна віддають колатералі, котрі потужно іннервують резидентні інтернейрони; кожне мохоподібне волокно дає початок близько 7 таким колатералям *(Ibid.)*, їхня загальна довжина становить 1.5–2.3 мм *(Ibid.*[5190]*)*. Дочірні гілки колатералей у поліморфному шарі володіють двома видами варикозитатів — 1*)* численними нерівномірно розподіленими по довжині стовбура невеликими *(~2 мкм)* сфероїдної форми[5191], котрі формують синапси із резидентними дендритами; 2*)* розташованими у кінцевих ділянках колатералей, різної форми, розміром 3–5 мкм *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Колатералі мохоподібних волокон у поліморфному шарі формують синапси з проксимальними частинами дендритів мохоподібних клітин, базальними дендритами пірамідних корзинчастих клітин та іншими, неідентифікованими клітинами; велика кількість постсинаптичних нейронів — ГАМК-ергічні; кількість синапсів колатералей з інтернейронами поліморфного шару більша, ніж кількість синапсів одного мохоподібного волокна з пірамідними нейронами поля CA3 *(Ibid.)*. Іноді колатералі мохоподібних волокон виявляють у молекулярному шарі зубчастої звивини[5192]; колатералі, які розташовуються у зернистому шарі, очевидно, закінчуються переважно на апікальних дендритних стовбурах пірамідних корзинчастих клітин *(Ibid.)*.

На поперечному зрізі гіпокампа мохоподібні волокна, прямуючи до зони синапсування у полі CA3, у проксимальній частині шляху розташовані під шаром пірамідних клітин *(інфрапірамідний пучок)*, далі — перфорують цей шар *(інтрапірамідний пучок)* і розташовуються у відносно вузькій ділянці відразу над шаром пірамідних клітин *(супрапірамідний пучок)* — у прозорому шарі поля CA3 *(str. lucidum)*; у товщі цього шару мохоподібні волокна поширюються до кордону між полями CA3 і CA2 *(Ibid.)*. Інфра- й інтрапірамідний пучки найбільш виразні у проксимальній щодо воріт зубчастої звивини частині поля CA3, у середній і дис-

тальній частині — поступово зникають *(Ibid.)*. Участь кожного мохоподібного волокна у тому чи іншому пучку визначається позицією тіла клітини-зерна на поперечному зрізі зубчастої звивини — в інфрапірамідній частині, гребені чи супрапірамідній частині *(Ibid.)*.

Мохоподібні волокна кожної точки зубчастої звивини розповсюджуються перпендикулярно до основної осі гіпокампа[5193] з показником поширення у скроневому чи перегородковому напрямку на відстань ~1 мм[5194] *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*, що свідчить на користь гіпотези ламелярної функціональної організації гіпокампа *(R. S. Sloviter та T. Lømo, 2012)*. Мохоподібні волокна, які проєктуються у підполя CA3c і CA3b, відхиляються у скроневому напрямку від зони розташування соми на ~1.1 мм; волокна, котрі поширюються далі *(у дистальну частину CA3b і у CA3a)*, відхиляються у скроневому напрямку ще на 1–2 мм *(M. Blaabjerg, J. Zimmer, 2007[5195])*. Ряд даних свідчить, що мохоподібні волокна, дійшовши до дистальних щодо воріт зубчастої звивини відділів поля CA3, тобто до межі з полем CA2, можуть набувати скроневого поширення на ~2–3 мм, причому величина такого розповсюдження кінцевих відділів волокна залежить від локалізації клітини-зерна вздовж основної осі гіпокампа *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007[5196])*.

Основні синапси мохоподібних волокон — комплексні, сформовані мохоподібними терміналями *(бутонами)* і так званими тернистими розростаннями[5197] дендритів пірамідних нейронів поля CA; одне мохоподібне волокно контактує з багатьма тернистими розростаннями *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014, з посиланням на A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*. Крім того, від кожної мохоподібної терміналі відходить ще й кілька філоподій, котрі формують синапси з резидентними інтернейронами *(Ibid.)*. Синапси мохоподібних волокон містять цинк *(G. Danscher, J. Zimmer, 1978[5198])*.

Загальна площа поверхні однієї мохоподібної терміналі у дорослого щура складає 58.5 ± 0.37[5199] мкм^2, кількість активних зон[5200] — ~20, площа однієї активної зони — 0.11 ± 0.07[5201] мкм^2, відстань між ними — 0.48 ± 0.19[5202] мкм, сумарна площа активних зон становить ~10 % площі просторового контакту мохоподібної терміналі і тернистого розростання[5203] *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*. Середній об'єм мохоподібної терміналі складає 8.2 ± 0.6 мкм^3, середня кількість синаптичних везикул — ~25 000 у місячного щура[5204] і ~16 000 у дорослого щура[5205] *(Ibid.)*. На легковивільнюваний пул[5206] для всієї терміналі загалом припадає ~1200 везикул[5207] у одномісячного щура і ~600 везикул[5208] у дорослого щура, тобто ~4 % усіх синаптичних везикул терміналі *(Ibid.)*. Відновлюваний пул[5209] мохоподібної терміналі у дорослого щура складає ~3700 везикул[5210], резервний пул[5211] — ~12 000[5212] везикул. З розрахунку на одну активну зону мохоподібної терміналі щура середня кількість везикул усіх трьох пулів складає ~850[5213], у тому числі[5214] ~40 легковивільнюваного і ~210 відновлюваного пулу *(Ibid.)*[5215]. Для порівняння: загальна кількість синаптичних везикул у малій філоподії мохоподібного волокна — ~200–700 *(Ibid.)*, причому кожна філоподія містить 1–2 активні зони *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*. Важливо, що між окремими активними зонами у межах однієї мохоподібної терміналі астроцитарні відростки відсутні, натомість вони розмежовують терміналі між собою *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*. Особливості будови мохоподібної терміналі свідчать про можливість електрохімічної та макромолекулярної взаємодії поміж елементарними синапсами комплексу *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

За даними *L. Acsady* та співавторів *(1998)*, у щура одна клітина-зерно формує мохоподібні синапси із 7–12 ворітними мохоподібними клітинами й 11–18 пірамідними нейронами поля CA3[5216], а також 120–150 дрібних мимохідних і філоподійних синапсів у ворітній зоні і 40–50 — у полі CA3 *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*. Враховуючи, що пірамідні нейрони поля CA3 отримують синапси від мохоподібних волокон лише у межах мохоподібних терміналей *(Ibid.)*, одна клітина-зерно формує синапси з 11–18 пірамідними нейронами поля CA3[5217] *(Ibid.)*. Дендритне дерево однієї пірамідної клітини поля CA3 містить ~41 функціональне тернисте розростання[5218], тобто, оскільки одне розростання охоплене синапсами лише від одного мохоподібного волокна, один пірамідний нейрон поля CA3 отримує входи не більш ніж від 41 клітини-зерна *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Одне ж мохоподібне волокно формує з одним тернистим розростанням пірамідної клітини поля CA3 близько 37 елементарних синапсів[5219] *(Ibid.)*.

Синапсування з тернистими розростаннями відбувається, ймовірно, як у товщі *str. oriens* і *str. lucidum*, так і у *str. radiatum*, тобто на базальних і апікальних дендритах пірамідних нейронів поля CA3 *(Ibid.)*. Мохоподібні волокна, що синапсують з тернистими розростаннями базальних дендритів пірамідних нейронів поля CA3, є аксонами клітин-зерен, локалізованих поблизу гребеня у супрапірамідній частині зернистого шару зубчастої звивини, власне у гребені та в інфрапірамідній частині. Мохоподібні волокна, що синапсують з тернистими розростаннями апікальних дендритів, надходять від клітин-зерен усіх перелічених частин зубчастої звивини *(Ibid., з посиланням B. J. Claiborne та співавт., 1986)*.

Співвідношення кількості основних нейронів та інтернейронів серед постсинаптичних клітин мохоподібних волокон[5220] складає від 1 : 4 до 1:6[5221], що, на думку L. Acsady та співавторів *(1998)*, свідчить про 50-кратне перевищення синапсування клітин-зерен з ГАМК-ергічними інтернейронами порівняно із синапсуванням з основними клітинами. Отже, припускають[5222], що стосовно популяції пірамідних нейронів

поля CA3 мохоподібні волокна забезпечують конвергентні проєкції[5223], стосовно ж популяції інтернейронів — дивергентні.

У гризунів виявлено суттєву спадкову міжлінійну варіабельність основних кількісних і морфометричних показників гіпокампа, у тому числі особливостей поля термінального галуження мохоподібних волокон *(W. E. Crusio та співавт., 2007)*, причому вона корелює з варіативністю поведінки *(W. E. Crusio, 2001)*, найбільшою мірою — просторового навчання[5224].

Філоподійні відгалуження мохоподібних волокон, а також дрібні мимохідні пресинаптичні варикозитати синапсують з ГАМК-ергічними[5225] інтернейронами ворітної зони і поля CA3 *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*, містять здебільшого везикули глутамату і невелику кількість везикул ГАМК *(оглянуто у: M. C. Walker et al., 2002; R. Gutiérrez, 2003, 2016)*; частка елементів обох медіаторних фенотипів клітини-зерна залежить від періоду постнатального розвитку[5226] і наявності патології гіпокампальних мереж[5227] *(Ibid.)*. Існують дані щодо експресії деякими мохоподібними волокнами динорфіну й енкефаліну *(C. T. Drake та співавт., 2007)*: у мохоподібних терміналях виявляють малі світлі глутаматвмісні синаптичні везикули[5228], великі пептидвмісні везикули зі щільним ядром[5229], а також великі світлі везикули[5230] *(A. Evstratova, K. Tóth, 2013)*. Крім того, високоймовірне формування мохоподібними терміналями електричних синапсів з пірамідними нейронами поля CA3 *(C. Vivar та співавт., 2012)*. Роль ГАМК-ергічного та електричного щілинного компонентів передачі збудження за участю мохоподібних волокон у зрілому гіпокампі потребує детального з'ясування[5231].

Відсутність мієлінізації мохоподібних волокон робить їх чутливими до медіаторів, які продукуються клітинним оточенням і можуть реалізувати впливи через $ГАМК_A$-рецептори, рецептори гліцину та глутамату *(каїнатний тип)* — усі вони експресуються на поверхні аксональних стовбурів *(оглянуто у S. Ohura, H. Kamiya, 2018)*. Проведення потенціалів дії мохоподібними волокнами також залежить від їхньої частоти[5232] *(Ibid.)*.

Для різноманітних синапсів мохоподібних волокон виявлено різні види довготривалих змін активності: для елементарних синапсів з пірамідними нейронами поля CA3 у межах мохоподібних терміналей за високочастотної стимуляції характерний розвиток довготривалої потенціації *(LTP[5233])*, за низькочастотної — формування довготривалої депресії *(LTD[5234]); для* синапсів філоподій мохоподібних терміналей з інтернейронами поля CA3 за інтенсивної стимуляції характерний розвиток LTD *(оглянуто у A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*.

Нарешті, за узагальненими R. Koyama та Y. Ikegaya *(2018)* даними, ріст мохоподібних волокон спрямовується у необхідному напрямку завдяки існуванню градієнту дифузійних хемоатрактантів, що продукуються у полі CA3[5235], у тому числі локальних[5236], завдяки градієнту дифузійних репілентів, що продукуються у полі CA1[5237], завдяки фасцикуляції по поверхні уже існуючих мохоподібних волокон[5238], а також завдяки контактним атрактантам, експресованим у напрямку до CA3 і в самому полі[5239], локальним контактним[5240] чи контактним/дифузійним репелентам[5241] поля. Порушення цих механізмів, ймовірно, відіграє ключову роль у аберантній колатералізації і проєктуванню аксонів клітин-зерен при епілепсії *(R. Koyama, Y. Ikegaya, 2018)*.

мозкова пастораль: поле CA3

архітектоніка

Однобічна кількість нейронів поля CA3 щура — 0.33×10^6 *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 1990)*, людини — $\sim 2.1 \times 10^6$, CA2–CA3 — $\sim 2.8 \times 10^6$, з правопівкульною перевагою на 14 %; пірамідних нейронів CA2 — $\sim 0.22 \times 10^6$ *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. R. Lorente de No *(1934)*[5242], ґрунтуючись на різниці у частоті формування колатералей Шафера аксонами пірамідних нейронів, виокремивши у полі CA3 три підполя: CA3c — розташоване найближче до воріт зубчастої звивини, майже всі пірамідні нейрони віддають колатераль Шафера; CA3b — серединна ділянка, близько половини пірамідних нейронів віддають колатераль Шафера, відмежована від CA3c ще й місцем закінчення інфрапірамідного пучка мохоподібних волокон; CA3a — межує з полем CA2, представництво пірамідних нейронів, котрі віддають колатераль Шафера, дуже мале. За спостереженнями автора[5243], пірамідні нейрони, котрі не володіють колатералями Шафера, формують натомість одну чи дві мієлінізовані колатералі, які піднімаються до *str. radiatum*, потрапляють у ділянку над *str. pyramidale* поля CA2 і CA3a й галузяться на дрібні немієлінізовані волокна; ці дрібні волокна формують густе сплетення у товщі CA2 і CA3a, а також у CAlc *(навед. за N. Ishizuka та співавт., 1990)*. Однак просторовий розподіл проєкцій нейронів поля CA3 вздовж радіарної осі гіпокампа континуально градуальний, що, на думку N. Ishizuka та співавторів *(1990)*, не дозволяє виокремлювати у ньому дискретні підполя[5244].

На поперечному зрізі для всіх полів загалом характерна картина чіткої багатошарової структури; шари — *strata hippocampi* — у напрямку від вентрикулярної[5245] до піальної[5246] поверхні розташовані в наступному порядку: *alveus*[5247], *str. oriens*[5248], *str. pyramidale*[5249], *str. lucidum*[5250], *str. radiatum*[5251], *str. moleculare et substr. lacunosum*[5252] (***рис. 97***).

піраміди і дерева

Пірамідні нейрони CA3 — глутаматергічні, соми формують однойменний шар поля, приблизна їх однобічна кількість у зрілого щура — ~304 тис. *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*, у людини — 2.7 млн. *(S. R. Schultz, E. T. Rolls, 1999[5253])*. Містять один апікальний дендрит, спрямований до внутрішньої *(увігнутої)* сторони клітинної смуги власне гіпокампа[5254], значну кількість базальних дендритів, які відходять безпосередньо від соми й спрямовані назовні від клітинної смуги власне гіпокампа. Відстань від соми до найвіддаленішої терміналі базального дендрита на поперечному зрізі гіпокампа щура — не перевищує 0.5 мм, для апікального дендрита — 1 мм *(D. A. Turner та співавт., 1995)*. Середня сукупна довжина елементів дендритної системи одного пірамідного нейрона CA3 щура — ~15 ± 1 мм, її апікальної частини — ~11.1 ± 0.4 мм, базальної її частини — 3.4 ± 1.5 мм, число термінальних гілок апікальної частини — ~87, базальної — 27.5 ± 9.1 *(N. Ishizuka та співавт., 1995)*. За даними, отриманими для щура *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*, пірамідні нейрони дистальної частини поля CA3 *(поблизу поля CA2)* володіють найбільшими дендритними системами з середньою загальною довжиною всіх гілок для однієї клітини ~16 мм і локалізацією більшої частини системи у *str. oriens*[5255]; на базальну частину системи припадає 8.3 мм, на апікальну частину — 3.9 мм *(str. radiatum) і 3.8 мм (str. moleculare et substr. lacunosum)*[5256]. Частка дендритного дерева у *str. lacunosum-moleculare* варіює і залежить від локалізації соми: клітини, що розташовані у межах воріт зубчастої звивини, можуть не мати дендритів у цьому шарі, тоді як розташовані у підполі CA3a володіють однаковою часткою дендритної системи у *str. lacunosum-moleculare* та *str. radiatum (N. Ishizuka та співавт., 1995)*.

Згідно з уточненими даними, отриманими для щура, пірамідні нейрони підполя CA3c — дрібні[5257], загальна довжина елементів дендритного дерева — 10–11 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 4–4.5 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 9.5 ± 3.2, кількість біфуркацій — 95 ± 24, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 167 ± 20, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 60 ± 3.9 *(D. A. Turner та співавт., 1995)*. Пірамідні нейрони підполя CA3b — більшого розміру[5258], загальна довжина елементів дендритного дерева становить 19.1 ± 2.33 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 7.1 ± 1.2 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 13.5 ± 0.96, кількість біфуркацій — 183 ± 32, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 277 ± 43, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 94 ± 11 *(Ibid.)*. Пірамідні нейрони підполя CA3a — досить великі[5259], загальна довжина елементів дендритного дерева складає 19.8 ± 2.03 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 5.3 ± 1.6 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 10.3 ± 0.85, кількість біфуркацій — 189 ± 77, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 282 ± 49, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 93 ± 11 *(Ibid.)*. Клітини поля CA3 вентральної частини гіпокампа значно більші[5260], володіють більшим дендритним деревом[5261]. Максимальна сумарна довжина стовбурної траєкторії апікального дендритного дерева найбільша у пірамідних нейронів підполя CA3b і поля CA3 вентральної частини гіпокампа[5262], найменша — у нейронів підполя CA3c[5263]; довжина найдовшої стовбурної траєкторії базального дендритного дерева у більшості ділянок поля CA3 схожа[5264] *(Ibid.)*. Загалом, розташовані у вентральних *(скроневих)* відділах гіпокампа пірамідні нейрони поля CA3 володіють більшими дендритними системами, ніж ті, котрі розташовані у дорзальних *(перегородкових)* відділах; ймовірно, пірамідні нейрони поля CA3 вентральних відділів не володіють тернистими розростаннями *(M. P. Witter, 2007 а, з посиланням на X. G. Li та співавторів, 1994)*.

терен

Дендрити пірамідних нейронів CA3 володіють двома типами шипикових структур *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*: прості шипики — невеликого розміру, довжиною 0.5–2 мкм, що вкривають базальні та апікальні дендритні стовбури[5265], а також комплексні — тернисті розростання.

Тернисті розростання[5266] були вперше описані S. Ramon y Cajal[5267] у гіпокампі кроля як *«нарости»*, чи власне *«розростання»*[5268] на поверхні дендритних стовбурів *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*. Фактично, ці утворення являють собою пучки шипиків[5269], кожен з яких відходить від дендритного стовбура однією доволі широкою і пласкою ніжкою. Відстань від дендритного стовбура до окремої головки розростання варіює у межах 0.57–6.24 мкм; середня довжина, яку займає розростання на дендритному стовбурі, складає ~4.5 мкм і залежить від кількості головок *(R. B. Gonzales та співавт., 2001[5270])*. На поверхні дендритів часто зустрічають кластери, у межах яких окреслення окремих розростань на світлооптичному рівні утруднене або й неможливе *(Ibid.)*. У одного пірамідного нейрона підполя CA3c і CA3b на одному зрізі товщиною 140 мкм виявляють у середньому ~17 кластерів тернистих розростань[5271], довжиною ~8 мкм кожен, розташованих на відстані ~58 мкм від соми *(Ibid.)*. З урахуванням того, що третина кластерів може не візуалізуватися[5272], загальна їх кількість для одного пірамідного нейрона поля CA3 становить ~23 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Середня кількість

розростань у кластері[5273] — щонайменше 1.8, отже, середня загальна кількість тернистих розростань у одного пірамідного нейрона поля CA3 — ~41 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Ймовірно, одне мохоподібне волокно формує близько 37 елементарних синапсів[5274], як правило, у межах одного тернистого розростання чи кількох розростань одного батьківського дендрита пірамідного нейрона CA3[5275]; у той же час одне тернисте росростання контактує зазвичай з одним термінальним бутоном мохоподібного волокна[5276]; отже, кожен пірамідний нейрон поля CA3 отримує моносинаптичні входи від ~41 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001),* за іншими даними — від ~46 клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

Більшість кластерів тернистих розростань у щура розташовані на стовбурах апікальної частини дендритної системи[5277] *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*, де вони довші[5278] і розташовані далі від соми[5279]. Сумарна довжина кластерів більша для апікальних дендритів, ніж для базальних[5280], середня для всієї дендритної системи пірамідного нейрона поля CA3 — 134.3 мкм *(Ibid.)*. У пірамідних нейронів проксимальних відділів поля CA3 *(*тобто, підполя CA3c*)* кластери тернистих розростань виявляли на стовбурах 1–4-го *(апікальні дендрити)* та 1–3-го порядку *(базальні дендрити)*, кожен нейрон володіє в середньому 20-ма кластерами[5281] з середньою довжиною кожного — 6.6 мкм[5282] і сумарною довжиною усіх кластерів — 130.7 мкм[5283], середньою віддаленістю від соми для апікальних кластерів — 53.7 мкм, для базальних — 31.9 мкм, причому 89 % усіх кластерів базальних дендритів розташовано у межах 50 мкм від соми, апікальних — 42 % *(Ibid.)*. У пірамідних нейронів середніх відділів CA3 *(фактично, підполе CA3b)* кластери тернистих розростань виявляли на стовбурах 1–6-го *(апікальні дендрити)* та 1–3-го порядку *(базальні дендрити)*, кожен нейрон володіє в середньому 15 кластерами[5284] з середньою довжиною кожного — 9.5 мкм[5285], сумарною довжиною усіх кластерів — 136.7 мкм[5286], середньою віддаленістю від соми для апікальних кластерів — 77.3 мкм, для базальних — 27.2 мкм, причому 93 % усіх кластерів базальних дендритів розташовано у межах 50 мкм від соми, апікальних — 20 % *(Ibid.)*. Відстань між найбільш віддаленими від соми кластерами для пірамідних нейронів у межах одного поперечного зрізу проксимальної частини поля CA3[5287] становила 9.1 ± 9 мкм, у межах поздовжнього зрізу — 54 ± 5 мкм, для нейронів середніх відділів поля[5288] — 72 ± 6 мкм і 45 ± 6 мкм, відповідно *(Ibid.)*. У людини тернисті розростання мають тонку шийку і в середньому 4 головки[5289], кластери розростань розташовані в основному на дендритах з широким стовбуром[5290], характеризуються папіломаподібною морфологією *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*.

Більша густина розташування тернистих розростань у проксимальних відділах дендритів, ампліфікуюче стосовно сумарного результату елементарних синаптичних подій значення їхньої будови аргументує думку щодо тригерної функції мохоподібних волокон: їхні синапси розглядають як *«детонатори»,* активація кількох конче необхідна для суттєвої деполяризації соми пірамідного нейрона поля CA3 на тлі усіх інших впливів *(R. B. Gonzales та співавт., 2001[5291])*.

Нещодавно D. L. Hunt та співавтори *(2018)* актуалізували дані щодо специфічного виду пірамідних нейронів поля CA3, котрі не володіють тернистими розростаннями й позбавлені входів від мохоподібних волокон[5292]. Вони, як виявилося, відіграють ключову роль в ініціації «*гострих*» хвильових комплексів[5293].

вісники, або аференти

Основними аферентами поля CA3 є глутаматергічні мохоподібні волокна клітин-зерен зубчастої звивини, глутаматергічні ж проєкції ентoрінальної кори[5294], ГАМК-ергічні проєкції поля CA1, проєкції підставки, медіальної частини перегородкового комплексу і вертикальної ніжки діагональної смуги Брока[5295], проєкції мигдалеподібного комплексу і внутрішньогрушоподібного ядра[5296], деякі амінергічні ядра *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a);* як і зубчаста звивина *(але не CA1 і підставка),* не отримує прямі таламічні впливи *(Ibid.)*.

За підрахунками D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, дендритна система великого пірамідного нейрона поля CA3 щура у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* несе ~12 000 шипиків[5297]. Враховуючи, що обидва шари є зоною преферентного синапсування рекурентних *(зворотних)* колатералей пірамідних нейронів CA3 з дендритами нейронів цієї ж популяції, а також зважаючи, що кількість іпси- та контрлатеральних CA3–CA3 проєкцій однакова, автори отримують приблизне число іпсилатеральних пірамідних нейронів CA3, які проєктуються на один пірамідний нейрон цього ж поля на рівні 6000, тобто ~1.9 % усієї іпсилатеральної популяції пірамідних нейронів CA3 і CA2 *(Ibid.)*. Аналогічний розрахунок для частини дендритної системи великого пірамідного нейрона поля CA3, розташованої у *str. moleculare et substr. lacunosum,* дає загальну цифру у ~3800 шипиків; за умови їх преферентного синапсування з терміналями перфорантного шляху, причому у пропорції *«одне волокно — один синапс»* для одного пірамідного нейрона CA3, отримуємо показник ентoрінальної аферентації великого пірамідного нейрона поля CA3 волокнами перфорантного шляху, співмірний обчисленому для однієї клітини-зерна зубчастої звивини, тобто ~3600 *(Ibid.)*. Густина синаптичних контактів у *str. moleculare* поля CA3 щура — 2.7 млрд/мм^3 *(M. J. West, 1990, із посиланням на D. M. G. de Groot, E. P. B. Bierman, 1986)*.

Холінергічні волокна від медіальної частини перегородкового комплексу закінчуються, окрім іншого, у *str. oriens* поля СА3, тонкі холінергічні волокна закінчуються у *str. lucidum (оглянуто G. Sharma, S. Vijayaraghavan, 2003; L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори M_1 локалізовані на поверхні соми і дендритів пірамідних нейронів поля СА3 і мохоподібних волокон; їх активація супроворджується залежною від G_q-білка стимуляцією фосфоліпази С і відповідного каскаду сигнальної трансдукції з продукцією інозитол-3-фосфату і діацилгліцеролу; M_2 рецептори експресуються інтернейронами *str. lucidum*, аксональними терміналями парвальбумінпозитивних корзинчастих клітин, рідко — пірамідними нейронами поля СА3; їх активація супроводжується залежним від G_i-білка пригніченням утворення цАМФ *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, активація мускаринових рецепторів збільшує збудливість пірамідних нейронів поля СА3 і ряду інтернейронів гіпокампа, пригнічує передачу збудження у гальмівних синапсах і зворотних збуджувальних синапсах, меншою мірою впливає на індукцію довготривалої потенціації, непрямо збільшує або пригнічує передачу збудження від мохоподібних волокон у різних часових масштабах *(Ibid.)*. Нікотинові рецептори експресуються пірамідними нейронами поля СА3, інтернейронами *str. lucidum*, терміналями мохоподібних волокон[5298] і астроцитами; містять 5 субодиниць α_7[5299], високопроникні для йонів кальцію, низькоафінні щодо нікотину й швидко десенситизуються *(M. Grybko та співавт., 2010)*. На поверхні інтернейронів СА1, ймовірно, експресуються функціональні $\alpha_4\beta_2$- і $\alpha_3\beta_4$-нікотинові рецептори *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, активація нікотинових рецепторів уможливлює незалежне від потенціалу дії вивільнення глутамату бутонами мохоподібних волокон *(M. Grybko та співавт., 2010; L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

Терміналі норадренергічних проєкцій блакитного місця синапсують, окрім іншого, з пірамідними нейронами поля СА3 і парвальбумінпозитивними інтернейронами *str. lucidum*; норадренергічні впливи реалізуються через α_1-, α_2-, і β-адренорецептори[5300]; β-адренорецептори експресуються на поверхні соми і проксимальних дендритів пірамідних клітин поля СА3, у їх цитоплазмі й у ядрі; β_1-рецептори експресуються на поверхні холецистокінінпозитивних інтернейронів поля СА3 *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, норадреналін зменшує збудливість пірамідних нейронів поля СА3 і лише у деяких випадках збільшує, він посилює передачу збудження у системі мохоподібних волокон і забезпечує персистенцію довготривалої потенціації *(Ibid.)*. Норадренергічні проєкції вибірковіше, ніж холінергічні, збільшують збудливість нейронів, що беруть участь в енграмуванні нової інформації, чим сприяють процесу запам'ятовування *(Ibid.)*.

Дофамінергічні входи на систему *«зубчаста звивина — поле СА3»* надходять від VTA і компактної частини чорної речовини; вони активні насамперед при формуванні мережевого кореляту підкріплення чи нового стимулу *(«response to novelty»)*. Інше вагоме джерело дофамінергічних входів у гіпокампі — волокна блакитного місця[5301]. D_1-рецептори[5302] експресуються інтернейронами поля СА3, D_5-рецептори — пірамідними нейронами поля, D_2-рецептори — рідко експресуються парвальбумінпозитивними і нейропептид-Y-позитивними інтернейронами поля; загалом експресія дофамінових рецепторів інтенсивніша у зубчастій звивині, ніж у речовині поля СА3 *(Ibid.)*. Загалом, дофамінова стимуляція потенціює синаптичну передачу мохоподібними волокнами. Іншими дофамінергічними ефектами є полегшення гальмівної пластичності у мережах гіпокампа й забезпечення персистенції довготривалої потенціації.

Серотонінергічні проєкції нейронів *nc. raphe medianus (М-волокна)* — товсті, з нерегулярними пресинаптичними варикозитатами, іннервують гіпокамп вздовж усієї дорзовентральної осі, синапсують, зокрема, у товщі *str. moleculare et substratum lacunosum* полів СА1–СА3, а також у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* полів СА2 і СА3. Серотонінергічні нейрони *nc. raphes dorsalis* відсилають у гіпокамп широко розгалужені проєкції — значну кількість тонких гілок аксонів з веретеноподібними варикозитатами *(D-волокна)*, котрі іннервують, окрім іншого, *str. moleculare et substr. lacunosum* власне гіпокампа. Продукція серотоніну в тканині гіпокампа залежить від активності нейронів шва, яка у експериментальних тварин *(гризуни)* утримується на рівні 3 Гц на тлі оперантного спокою, зростає у 2–5 разів під час повторюваної стереотипної рухової активності *(бігу)*, зникає під час REM-сну або на тлі нового, що привертає увагу, стимулу *(L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на B. L. Jacobs, C. A. Fornal, 1999)*. Серотоніновий рецептор 5-HT_1[5303] через $G_{i/o}$ пригнічує активність аденілатциклази, його підтип 5-HT_{1A} інтенсивно експресується на поверхні соми і дендритів пірамідних нейронів поля СА3 *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}[5304] експресуються, окрім іншого, пірамідними нейронами та інтернейронами поля СА3 *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_4 і 5-HT_7 через G_s стимулюють синтез цАМФ, експресуються, окрім іншого, пірамідними нейронами поля СА3, рецептори 5-HT_7 — лише пірамідними нейронами поля СА3; експресія 5-HT_4 зменшується під час консолідації пам'яті *(Ibid.)*. Загалом, серотонінергічні впливи на нейрони гіпокампа в основному гіперполяризуючі, модулюють формування геббової довготривалої потенціації та синаптичну передачу між мохоподібними волокнами і пірамідними нейронами *(Ibid.)*.

посланці, або еферентні

Пірамідні нейрони поля CA3 цікаві тим, що на поперечному зрізі спрямовані базальною частиною соми назовні від підковоподібної кривизни клітинної смуги власне гіпокампа, а отже, їхні аксони спершу потрапляють у *str. oriens*, де колатералізуються; у кожного нейрона одна з колатералей розвертається на 180° і занурюється у *str. pyramidale*, проходить інші шари у напрямку до *str. radiatum*, де вони розповсюджуються у зону синапсування з нейронами поля CA1 і поля CA2. Такі колатералі названо на честь угорського нейропатолога K. Schaffer.

Загалом, пірамідні нейрони поля CA3 віддають зворотні, або рекурентні проєкції на аналогічні нейрони[5305] та інтернейрони поля, відсилають проєкції у поле CA1 *(колатералі Шафера)* і зубчасту звивину, у контрлатеральне поле CA3 і CA1[5306], а також у бічну частину перегородкового комплексу[5307] *(M. P. Witter, 2007 a)*.

Основний аксональний стовбур у пересічного пірамідного нейрона поля CA3 щура відходить від базальної поверхні соми, у деяких випадках — від проксимальної частини одного з базальних дендритів *(N. Ishizuka та співавт., 1990[5308])*. Початковий сегмент аксона спрямований до торочки гіпокампа *(fimbria hippocampi)*, він розташовується у ділянці *alveus* і/або у *str. oriens*, його середній діаметр — ~2.6 мкм у проксимальній частині і ~1.3 мкм — у дистальній; іноді на його поверхні виявляють поодинокі шипики, не частіше спостерігають і його поодинокі варикозитати *(Ibid.)*. Ця частина аксона віддає кілька[5309] тонких[5310] колатералей *(Ibid.)*. Довжина основного стовбура аксона у межах зрізів, товщиною 400 мкм — 280–1,670 мкм *(Ibid.)*. Пірамідні нейрони поля CA3, розташовані ближче до зубчастої звивини, володіють однією колатераллю значної товщини[5311], яка повертає у протилежному напрямку, пенетрує *str. pyramidale* і *str. lucidum*, розташовується у проєкційній зоні *str. radiatum (але не у str. moleculare et substr. lacunosum)*. Це і є колатераль Шафера *(Ibid.)*. У середній третині поля CA3 *(підполе CA3b)* шаферівські колатералі виявляють рідко, у підполі CA3a — взагалі не виявляють *(Ibid.)*.

Менші за діаметром колатералі[5312] досить інтенсивно біфуркують: у зрізі товщиною 400 мкм виявляють 14–41 їхніх гілок *(Ibid.)*. Аксональні колатералі пірамідних нейронів підполя CA3c виявляють як у *str. oriens*[5313], так і у *str. radiatum*[5314], деякі колатералі входять у ворота зубчастої звивини, у поліморфний її шар, однак не у гранулярний чи молекулярний *(Ibid.)*. Аксональні колатералі нейронів підполя CA3b і CA3a виявляють у *str. oriens* і *str. radiatum*, вони досить поширені[5315], у дистальніших щодо зубчастої звивини відділах зростає частка елементів аксонального сплетення *str. oriens*[5316] *(Ibid.)*. Колатералі аксонів пірамідних нейронів підполя CA3a досягають в основному поля CA1, кількість таких колатералей від аксонів підполя CA3c — мала[5317] *(Ibid.)*. Сумарна довжина усіх аксональних колатералей одного пірамідного нейрона поля CA3, візуалізованих у межах одного зрізу — ~2,7–12,5 мм. Середня кількість варикозитатів на 100 мкм довжини колатералі — ~14[5318] *(Ibid.)*. Ширина смуги розповсюдження терміналей аксонів пірамідних нейронів поля CA3 вздовж перегородково-скроневої осі, за цими даними, перевищує 0.5–1 мм[5319].

За даними X.-G. Li та співавторів *(1994)*, аксональні колатералі одного пірамідного нейрона поля CA3 щура найінтенсивніше біфуркують у полі CA1, охоплюючи присутністю приблизно 2/3 основної осі гіпокампа[5320]; сумарна довжина аксональних колатералей аксона одного нейрона у товщі поля CA3 менша, ніж колатералей у межах поля CA1. Цікаво, що аксональні стовбури вздовж основної осі гіпокампа часто згруповані у вузьких смугах мозкової речовини[5321]. Більшість зворотних колатералей[5322] не виходить за межі підполя, у якому розташована сома нейрона. Аксональні терміналі нейронів підполя CA3a закінчуються переважно на базальних дендритах нейронів поля CA1 і CA3, нейрони підполя CA3c синапсують переважно з апікальними дендритами нейронів поля CA1 і CA3. Специфічний фенотип нейронів перехідної зони між полем CA3 і ворітьми зубчастої звивини володіє горизонтальними дендритами з численними тернистими розростаннями і проєктується у поле CA3 і CA1. Усі нейрони поля CA3 відсилають колатералі у ворітну зону, особливо нейрони підполя CA3c[5323]. Загальна довжина аксональних стовбурів і терміналей одного пірамідного нейрона поля CA3, за підрахунками авторів[5324], складає 15–30 см. Пресинаптичні структури таких нейронів — в основному варикозитатного типу; за середньої відстані між пресинаптичними варикозитатами 4.7 мкм один пірамідний нейрон CA3 може формувати 30 000–60 000 синапсів з нейронами іпсилатерального гіпокампа, які на цій підставі можуть бути поєднані у певні просторові групи, виходячи з особливостей розташування аксональних колатералей аксонів пірамідних нейронів поля CA3. Враховуючи, що співвідношення кількості колатералей аксонів розглядуваних пірамідних нейронів у товщі поля CA1 і у товщі поля CA3 варіює від 1 : 3 до 3 : 1[5325], а також зважаючи на значне поширення цих колатералей уздовж септотемпоральної осі і загальну кількість пірамідних нейронів поля CA1 щура у 240 тис.[5326], аксональна система одного пірамідного нейрона поля CA3 у межах поперечного зрізу товщиною 100 мкм[5327] формує 200–1600 синапсів з пірамідними нейронами поля CA1. Якщо усі вони сягають різних нейронів CA1, охопленими проєкціями пірамідних нейронів поля CA3 слід вважати 8–66 % усіх нейронів CA1 у межах зрізу вказаної товщини. Аналогічні розрахунки, виконані щодо

зворотних проєкцій[5328] у межах одного зрізу, свідчать, що впливами одного пірамідного нейрона поля CA3 охоплено 30–100 % резидентних нейронів *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

За даними L. Wittner та співавторів *(2007)*, сукупна довжина усіх колатералей аксона пірамідного нейрона поля CA3 щура перевищує 0.5 м, найбільша віддаленість терміналі від соми — 22 мм[5329], кількість біфуркацій — 360, сукупна кількість синаптичних бутонів *(в основному варикозитатів)* — ~40 тис., середня відстань між ними вздовж аксональної терміналі — 5.5 ± 4.3 мкм. Більшість *(70 %)* аксональних колатералей виявляють у полі CA1[5330], 27.6 % — у полі CA3[5331], решта *(2.4 %)* — у зубчастій звивині[5332]; у товщі поля CA3 56.0 % терміналей локалізується у *str. radiatum*, 28.8 % — у *str. oriens*, серед волокон, спрямованих у поле CA1 10.7 % розташовано у *str. moleculare et substr. lacunosum* і лише 4.5 % перетинає *str. pyramidale*. У полі CA1 94.2 % колатералей виявляють у *str. radiatum*, 3.0 % — у *str. oriens*, 0.4 % — у *str. moleculare et substr. lacunosum*, 2.4 % — у *str. pyramidale*. Загалом, аксональна система пересічного пірамідного нейрона поля CA3e дерево охоплює більш ніж 2/3 перегородково-скроневої осі гіпокампа, причому за цими результатами терміналі розподілені рівновипадково.

D. Ropireddy та співавтори *(2011)* за допомогою оригінальної методики цифрової обробки зображень мічених прижиттєво біоцитином аксональних систем поглибили уявлення щодо морфометричних та якісних характеристик аксональної системи пірамідних нейронів підполя CA3b, CA3c[5333] і CA3pv[5334]. Загальна довжина гілок однієї аксональної системи за цими даними варіює від 20 см *(CA3b) до 50 см (CA3c)*, максимальне число біфуркацій виявляли на відстані[5335] 1 мм *(CA3b, CA3pv)* або 2 мм від соми. Аксон нейрона підполя CA3b формував втричі більше колатератей у товщі поля CA3, ніж у межах поля CA1, причому по ~40 % загальної довжини елементів аксональної системи знаходять у товщі *str. oriens* і *str. radiatum,* по ~10 % — у *str. moleculare/substr. lacunosum* і *str. pyramidale*. Аксони нейронів підполя CA3c, навпаки, вдвічі більше колатералей відсилають у поле CA1, ніж у поле CA3, причому ~70 % загальної довжини елементів аксональної системи припадає на *str. radiatum,* по ~10 % — на *str. moleculare/substr. lacunosum, str. pyramidale* і *str. oriens*. Аксональна система нейрона підполя CA3pv перебуває у проміжному положенні між обома попередніми *(Ibid.)*.

За даними R. Scorcioni та співавторів *(2005)*, загальна довжина елементів аксональної системи нейрона поля CA3 щура складає ~20 см[5336], максимальна пряма, евклідова відстань[5337] від соми до пресинаптичної терміналі — ~5 мм, найбільша довжина односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі[5338] — ~7.7 мм, загальна кількість біфуркацій — 391, максимальний біфуркаційний ранг терміналі[5339] — 33, середня довжина стовбура між двома послідовними біфуркаціями[5340] — ~0,26 мм.

Зазначимо, що аксональні терміналі пірамідних нейронів поля CA3 синапсують[5341] також з дендритами нешипикових речовина-P-позитивних інтернейронів[5342] ворітної зони зубчастої звивини й усіх шарів поля CA3 і CA1 *(L. Wittner та співавт., 2006)*. Більшість *(87.5 %)* аксонів у межах зрізу товщиною 70 мкм формують поодинокі синапси з такими нейронами, описана можливість формування до 6-ти синапсів одним аксональним волокном з одним інтернейроном. Синапси з шипиковими mGluR-1α-позитивними інтернейронами виявляють переважно у ворітній зоні *(Ibid.)*.

Колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA3, у тому числі колатералі Шафера — немієлінізовані, ПД генерується на відстані ~30–40 мкм від тіла[5343] *(C. Le Duigou та співавт., 2014*[5344]*)*, швидкість розповсюдження ПД по зворотних колатералях — 0.2–0.4 м/с[5345]; натрієві канали, характерні для цих колатералей, — імовірно, Nav1.2 and Nav1.6[5346], калієві[5347] — Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, канали I_D-подібного струму[5348], M-канали *(Kv7/KCNQ)*, канали I_h-струму[5349].

Пірамідні нейрони поля CA3, розташовані у ворітній зоні зубчастої звивини, практично не віддають зворотні, або рекурентні проєкції[5350]; чим далі у напрямку поля CA2 розташовані нейрони, тим більше рекурентних колатералей вони віддають; ширина розповсюдження рекурентних колатералей уздовж основної осі гіпокампа — кілька сотень мікрометрів *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на X.-G. Li та співавт., 1994)*. Рекурентні колатералі[5351] володіють численними варикозитатами овоїдної форми, діаметром ~0.4 мкм, розташованими на відстані 2–5 мкм одна від одної по всій довжині[5352]; варикозитати володіють здебільшого однією активною пресинаптичною зоною, наповнені синаптичними везикулами діаметром 20–40 нм у кількості до 800 одиниць[5353]; легковивільнюваний пул[5354] одного варикозитату містить 1–15 везикул, позитивних щодо VGLUT1 і VGLUT2, тобто глутаматвмісних *(Ibid.)*. Пресинаптичні терміналі зворотних колатералей експресують кальцієві канали Cav2.1, Cav2.2, Cav2.3[5355], котрі у випадку збудження забезпечують вхід йонів кальцію, необхідних для вивільнення медіатора *(Ibid.)*. Ці ж терміналі експресують метаботропний рецептор mGluR7[5356], каїнатний рецептор GluK1[5357], NMDA[5358] *(Ibid.)*. Постсинаптичні поверхні 30 % синапсів зворотних колатералей не експресують AMPA-рецептори, причому більшість постсинаптичних поверхнонь інтернейронів — експресують AMPA[5359]; у молодих тварин усі постсинаптичні поверхні містять NMDA; цей вид глутаматних рецепторів рідше експресується на постсинаптичних поверхнях інтернейронів і не експресується на синаптичних поверхнях парвальбумінпозитивних інтернейронів[5360] *(Ibid.)*. Зворотні терміналі синапсують у більшості випадків з шипиками пірамідних нейронів поля

CA3 і дендритними стовбурами резидентних гальмівних інтернейронів *(Ibid.)*. У прижиттєвих зрізах гіпокампа одна пірамідна клітина поля CA3 активує 2–3 % загальної розрахункової кількості її постсинаптичних нейронів, в органотипових зрізах — 30–60 %, причому величина реєстрованих постсинаптичних подій варіює у межах 20–50 % *(Ibid.)*. У деяких випадках збудження, що передається однією пірамідною клітиною поля CA3 на іншу, достатнє для активації останньої[5361], щодо резидентних інтернейронів такий варіант зворотного синаптичного впливу пірамідних нейронів поля CA3 більш імовірний *(Ibid.)*. Для синапсів рекурентних колатералей виявлено короткотривалу пластичність[5362], яка проявляється як кальційзалежним підвищенням вивільнення медіатора[5363], так і зменшенням його продукції терміналлю через виснаження легковивільнюваного пулу везикул[5364]; тривалу потенціацію[5365] спостерігають не для всіх синапсів між пірамідними нейронами поля CA3, припускають її залежність від NMDA- та AMPA-залежної трансдукції *(Ibid.)*.

домашнє господарство

Крім пірамідних нейронів, у товщі CA3 виявляють численну популяцію інтернейронів різних морфофункціональних видів *(T. F. Freund, G. Buzsaki, 1996)*. Наприклад, поблизу пірамідного шару поля CA3 щура, у *str. lucidum* виявляють шипуваті біполярні інтернейрони, розташовані впоперек до осі пірамідних нейронів *(E. Soriano, M. Frotscher, 1993)*. Їхні дендрити, ймовірно, розташовані виключно у *str. lucidum*, паралельно до мохоподібних волокон, володіють численними шипиками, але не тернистими розростаннями. Медіаторний фенотип цих нейронів, ймовірно, глутаматергічний; вони отримують численні аференти, ймовірно, від мохоподібних волокон: довгі шипики формують синапси з так званими мимохідними бутонами[5366], великі пресинаптичні бутони мохоподібних волокон[5367] синапсують безпосередньо з дендритними стовбурами і сомою. Зазначені нейрони відносять до популяції так званих горизонтальних інтернейронів *str. oriens (оглянуто G. Maccaferri, 2005)*[5368], у складі якої виокремлюють щонайменше 8 груп клітин: **1)** інтернейрони, проєкції яких спрямовані у *str. moleculare et substr. lacunosum*[5369]; **2)** інтернейрони, що проєктуються у *str. oriens* і *str. radiatum*[5370]; **3)** так звані *«тришарові»* інтернейрони, котрі проєктуються у *str. oriens*, *str. radiatum* і *str. pyramidale*; **4)** *«локальні»* інтернейрони, що проєктуються у межах *str. oriens*; **5)** інтернейрони *str. oriens* поля CA1, які проєктуються у поле CA3; **6)** горизонтальні корзинчасті інтернейрони, котрі іннервують *str. pyramidale*; **7)** горизонтальні *«аксо-аксональні»* нейрони, що формують синапси з початковими сегментами аксонів пірамідних нейронів на межі *str. oriens* і *str. pyramidale*; **8)** гіпокампально-перегородкові проєкційні нейрони, котрі іннервують позагіпокампальні структури і ГАМК-ергічні клітини гіпокампа *(Ibid.)*. Частка інтернейронів 3–8-ї груп у шарах їхнього залягання низька, на даний час не квантифікована *(Ibid.)*. Основними аферентами горизонтальних інтернейронів є збуджувальні глутаматергічні рекурентні колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA1 чи CA3, що, однак, не означає їхню роль у якості простих зворотних гальмівників; фізіологія цих клітин і сума мережевих зв'язків свідчить про складний характер їхнього зворотного впливу на пірамідні нейрони. Ймовірність існування синапсів між пірамідними нейронами поля CA1 і горизонтальними інтернейронами *str. oriens*[5371] складає ~0,3 *(Ibid., з посиланням на A. B. Ali, A. M. Thomson, 1998)*. Горизонтальні інтернейрони експресують AMPA-, NMDA- і каїнатні рецептори глутамату, метаботропні рецептори глутамату[5372]. Горизонтальні інтернейрони отримують ГАМК-ергічні входи передусім від IS-III-інтернейронів[5373], ці гальмівні впливи модулюються mGluR4, mGluR7, mGluR8, розташованими на поверхні ГАМК-ергічних пресинаптичних терміналей. Збудливість горизонтальних інтернейронів *str. oriens* визначається, окрім іншого, наявністю трьох видів калієвих струмів, у тому числі кальційзалежних, відіграє важливу роль у формуванні мережевої активності гіпокампа, зокрема, θ- і γ-ритму, а також на тлі епілептичного процесу *(Ibid.)*.

G. A. Ascoli та співавтори *(2009)* подають детальні цитометричні й електрофізіологічні характеристики двох видів інтернейронів *str. radiatum* і у *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура, підкреслюючи їхню роль у локальному прямому *(«feedforward»)* і бічному *(латеральному)* гальмуванні. Відомо, що інтернейрони *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура отримують, окрім перфорантних, входи від двох відмінних груп мохоподібних волокон — від супрапірамідної частини зубчастої звивини[5374] і від мохоподібних волокон, розташованих у *str. lucidum*[5375] *(K. E. Cosgrove та співавт., 2010)*.

Холецистокінінпозитивні ГАМК-ергічні нейрони *str. radiatum* і *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура експресують високий рівень канабіноїдного рецептора CB_1, пригнічують активність пірамідних нейронів, ймовірно, беруть участь у реалізації впливу ендоканабіноїдів на формування енграм просторової й епізодичної пам'яті *(оглянуто B. Lasztoczi та співавт., 2011)*. Окремі холецистокінінпозитивні інтернейрони синапсують з різними групами *(доменами)* пірамідних нейронів, чим нагадують парвальбумінпозитивні інтернейрони *(Ibid.)*. Загалом, група холецистокінінпозитивних інтернейронів поля CA3 — гетерогенна, бере участь у генеруванні швидких мережевих осциляцій, у механізмах запам'ятовування. Описують кілька видів таких інтернейронів поля CA3. **1.** Корзинчасті холецистокінінпозитивні інтернейрони, тіла котрих розташо-

вані у серединній чи проксимальній частині *str. radiatum*, інколи на межі або й повністю у *str. lucidum*; дендрити залягають в усіх шарах гіпокампа; аксони поширюються через *str. radiatum* і *str. lucidum* у *str. pyramidale* і в проксимальну зону *str. oriens*, іннервують в основному сому і проксимальні відділи дендритів пірамідних нейронів[5376]. **2.** Інтернейрони підполя CA3a/b з мультиполярною сомою, які, ймовірно, забезпечують зворотне гальмування, синапсуючи з дистальними сегментами дендритів пірамідних нейронів. Дентридне дерево цих нейронів — розгалужене, залягає більшою мірою у *str. radiatum*, меншою — у *str. lucidum*, *str. pyramidale* й *str. oriens*, отримує рекурентні колатералі від аксонів пірамідних нейронів. Гілки й терміналі аксонів локалізовані здебільшого у *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3[5377]. **3.** Інтернейрони, що іннервують *«дендритний шар»* поля CA3[5378], експресують холецистокінін, CB_1 *(аксон)*, кальбіндин[5379] і NK_1R[5380], mGluR1α[5381], VGLUT3[5382], PPTB[5383]. Сома — великого розміру, мультиполярна, розташована у *str. radiatum* або у *str. moleculare et substr. lacunosum*, поблизу границі між ними. Дендрити варикозні, рідко біфуркують, охоплюють усі шари гіпокампа, ~65 % дендритної системи розташовано у *str. radiatum*, ~30 % — у *str. moleculare et substr. lacunosum*. Аксональний стовбур відходить від найтовстішого на відстані ~20 мкм від соми, формує 2 домени галуження: у товщі *str. radiatum*, меншою мірою — *str. moleculare et substr. lacunosum*[5384] поля CA3[5385], віддаючи відгалуження у *str. lucidum*; у товщі *str. moleculare* зубчастої звивини[5386]. **4.** Холецистокінінпозитивні інтернейрони, що експресують фактор транскрипції COUP-TFII[5387] *(Ibid.)*.

Припускають *(Ibid.),* що основна функція 1-го і 3-го видів холецистокінінпозитивних інтернейронів поля CA3 — участь у запам'ятовуванні і відтворенні просторової інформації, що пов'язано у тому числі з отриманням ними синапсів від рекурентних колатералей аксонів пірамідних нейронів CA3 *(str. radiatum)* і прямих енторінальних впливів від волокон перфорантного шляху *(str. moleculare et substr. lacunosum)*. Можливо, активність інтернейронів 3-го виду селективно пригнічується при отриманні нової просторової інформації[5388], що зменшує гальмівний вплив цих інтернейронів на мережі поля CA3 і сприяє формуванню електрофізіологічних корелятів нової інформації[5389], тобто її енграмуванню *(Ibid.)*. Інтернейрони обох зазначених видів розряджаються переважно у фазі збільшення потенціалу θ-хвилі[5390], реєстрованої у полі CA1, тобто на тлі формування сукупності пірамідних нейронів, синхронне розрядження яких і є причиною збільшення польового потенціалу[5391] *(Ibid.)*. Інтернейрони 2-го виду отримують збуджувальні входи від рекурентних колатералей аксонів пірамідних нейронів і розряджаються у фазі мінімуму θ-хвилі[5392], на тлі максимальної активності θ-генеруючого ансамблю пірамідних нейронів *(Ibid.)*. Активність інтернейронів 2-го виду і окремих інтернейронів 4-го виду міцно асоційована у часі зі швидкими й повільними γ-осциляціями, реєстрованими у полі CA3 *(Ibid.)*. Активність інтернейронів 1-го і 3-го виду слабко корелює зі швидкими γ-осциляціями *(Ibid.)*. На тлі піку *«гострої хвилі»*[5393] активність інтернейронів 1-го і 4-го виду в основному пригнічується, активність нейронів 2-го виду — збільшується, 3-го — різко збільшується, не змінюється або зменшується[5394] *(Ibid.)*. Припускають також, що активність холецистокінінпозитивних інтернейронів може брати участь у перемиканнях загального мережевого стану мозку, приміром, у механізмах переходу від повільнохвильової до θ-активності у гіпокампі *(Ibid.)*.

функції

У полі CA3[5395] виявляють клітини місця — пірамідні нейрони, що активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E. I. Moser та співавт., 2017);* серед клітин місця у полі CA3 присутні й клітини часу *(D. M. Salz та співавт., 2016)*; нарешті, ~10 % нейронів поля CA3[5396] відносять до клітин швидкості — вони володіють активністю, ступінь якої позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини і зумовлюється в основному ідіотетичною інформацією *(E. Kropff та співавт., 2015; див. далі)*.

Значне поширення аксональних терміналей пірамідних нейронів поля CA3 вздовж перегородково-скроневої осі гіпокампа, наявність значної кількості рекурентних проєкцій є підґрунтям для побудови численних топологічних моделей нейронної мережі у контексті пошуку кібернетично-алгоритмічного механізму функції цієї частини гіпокампа, передусім роздільного енграмування патернів просторової інформації та їх відтворення *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014; серед ранніх робіт — див. N. Tamamaki, Y. Nojyo, 1991)*. Вважають *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014)*, що зворотні збуджувальні впливи пірамідних нейронів поля CA3 є важливою умовою формування інтеріктальної епілептиформної мережевої активності CA3[5397], *«гострих хвиль»* і *«бриж»*[5398], θ[5399]- і γ[5400]-ритму, а також відтворення інформації за ключовим спогадом чи стимулом *(cued recall)*[5401]. Не менш важливо, що серед нейронів поля CA3 виявляють клітини місця[5402] і клітини часу *(D. M. Salz та співавт., 2016)*.

Саме завдяки значній *«аутоасоціативності»* нейронна мережа поля CA3 розглядається як матриця для визначення новизни[5403], первинного енграмування, асоціації, тимчасового утримання й відтворення[5404] просторової інформації, життєвих епізодів чи переживань, причому у межах внутрішньої репрезентації просто-

ру[5405] і часу *(E. T. Rolls, 2013 a, б, 2017, 2018; L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Елементарною функціональною одиницею поля CA3 у цьому контексті розглядають синапс рекурентної колатералі аксона на дендритові іншого пірамідного нейрона *(Ibid.)*.

Згідно з сучасною концептуальною моделлю, відтворення цілісного епізодного спогаду за ключовим елементом[5406] є процесом у певному сенсі протилежним до диференційного, сепарованого його запам'ятовування[5407]; вважають, що формування цілісної енграми окремого епізоду відбувається за провідної функції зубчастої звивини[5408], тоді як відтворення нещодавно енграмованого епізодного спогаду за певним ключовим стимулом є функцією передусім аутоасоціативної мережі поля CA3; поле CA1 у такій схемі відповідає за ретрансляцію відтворюваної інформації у неокортикальні відділи *(E. T. Rolls, 2013 b, 2018[5409])*. Насправді, функція гіпокампа оркеструється складніше, ніж в описаній щойно схемі: енграмування нової інформації нерозривно пов'язане з пластичністю нейронних мереж поля CA3; на даний час синаптичні механізми цього процесу добре з'ясовані *(оглянуто N. Rebola та співавт., 2017)*.

Ймовірно, ацетилхолінергічні проєкції у гіпокамп сприяють енграмуванню нової інформації[5410], однак гальмують швидке відтворення енграмованої інформації у відповідь на прикладання тригера спогаду[5411] *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Однак є підстави вважати таку точку зору неповною; у моделях функції гіпокампа у генеруванні θ-ритму[5412], ацетилхолін, дисинаптично гальмуючи прямий вхід перфорантних волокон на пірамідні нейрони поля CA3, відкриває можливість для реалізації аутоасоціативної динаміки, тригерованої входом від мохоподібних волокон[5413] *(Ibid.)*. Згідно з іншими моделями, аутоасоціація відбувається на рівні зубчастої звивини завдяки зворотному збуджувальному входу від мохоподібних інтернейронів, активність яких збільшується на тлі D_2-опосередкованого дофамінового впливу; з такої точки зору дофамінергічний вплив на зубчасту звивину може бути фактором перемикання моди її функції з сепарації патернів на консолідацію патерну *(Ibid.)*. Вплив норадреналіну на цей процес, на відміну від ацетилхоліну, амбівалентний, сприяє точності кодування й відтворення інформації. Ацетилхолін зміщує частоту *«брижових»* осциляцій у бік γ-ритму і загалом сприяє перемиканню функції гіпокампа з відтворення на фіксацію інформації. Серотонінергічні впливи в основному гальмують формування *«бриж»* і *«гострих хвиль»* через рецептори 5-HT_{1A}; дофамінергічний вплив потенціює формування *«гострих хвиль»*, тобто в описаній парадигмі функції гіпокампа сприяє цілісному відтворенню енграмованій гіпокампом інформації *(Ibid.)*[5414].

Гіпокампальна формація, зокрема зубчаста звивина, поле CA1 і поле CA3, демонструють суттєву статеву диференціацію на морфологічному й функціональному рівні, зокрема стосовно перебігу нейропластичних реакцій, що обумовлює статеву специфіку усіх перерахованих функцій поля CA3 *(H. E. Scharfman, N. J. MacLusky, 2017)*.

Можливо, здатність до цільного енграмування просторової інформації, формування відповідних легковідтворюваних мережевих патернів є основою генезу галюцинаторної симптоматики у хворих із шизофренією, для котрих характерна гіпофункція ГАМК-ергічної популяції поля CA3 і поля CA2 *(оглянуто R.-P. Behrendt, 2010)*; у цьому контексті — стимуляція медіальних відділів скроневої частки[5415] супроводжується комплексними зоровими галюцинаціями й аутобіографічними переживаннями *(Ibid.)*.

поле CA2

Структура і межі. Структурно поле CA2 близьке до поля CA3; границю між ними на даний час накреслюють не за цитоморфологічними характеристиками і не за фактом виявлення мохоподібних волокон, — ці визначники виявилися ненадійними, — а за експресією характерних для пірамідних нейронів поля CA2 протеїнів, наприклад, ACTN2[5416], PCP4[5417], STEP[5418], RGS14[5419], TARP γ5[5420] *(оглянуто S. M. Dudek та співавт., 2016)*.

Зв'язки. Ряд пересічних пірамідних нейронів поля CA2 отримують аференти від зубчастої звивини у межах *str. lucidum (Ibid.)*. Щонайменше у гризунів поле CA2 отримує проєкції від поля CA3 *(у межах str. radiatum)* і від II-го шару енториальної кори[5421] *(у межах str. moleculare et substr. lacunosum; Ibid.)*. Інші джерела аферентів поля: вазопресинергічні нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, нейрони *nc. raphes medianus*, *nc. amygdalae basalis* і *nc. supramammillaris*, медіальні нейронні групи перегородки і нейрони діагональної смуги Брока[5422]. Значна кількість гальмівних інтернейронів поля синапсує на резидентних пірамідних нейронах, причому густина Reelin- і парвальбумінпозитивних інтернейронів *str. pyramidale* у кілька разів вища, ніж в аналогічному шарі поля CA1 і поля CA3 *(оглянуто у: V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016)*. Основні вектори проєктування пірамідних нейронів поля CA2 — *«глибокі»* кальбіндин-1-позитивні нейрони поля CA1, котрі володіють дендритами у str. oriens, нейрони поля CA3, а також позагіпокампальні нейронні групи *nc. supramammillaris* і медіальної частини перегородкового комплексу *(Ibid.)*.

Функціональні непересічності. Поле CA2 відрізняється від поля CA3 морфологічними й електрофізіологічними властивостями пірамідних нейронів, інтернейронів, особливостями синаптичної пластичності[5423]

й генетичної експресії[5424]. Мережева активність поля модулюється вазопресином, окситоцином, ендогенними опіоїдами[5425], аденозином[5426], речовиною P *(оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*. Поле CA2 володіє суттєвим статевим диморфізмом *(оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016)*, активність його мереж суттєво залежить від впливів окситоцину *(оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*.

Поле містить значну кількість нейронів з просторово-преферентною активністю, котрі, однак, на відміну від типових клітин місця, характеризуються менш точною[5427] і менш стійкою просторовою преферентністю активності, гіршими показниками перемапування на тлі зміни оточення, дещо зміщеним стосовно фази θ-ритму розрядженням і зменшенням активності на тлі *«гострих хвиль»* та *«бриж» (оглянуто V. Robert та співавт., 2018)*. Пірамідні нейрони поля преферентно розряджаються на тлі дисонансу між енграмованою раніше і актуальною сенсорною інформацією, зокрема на тлі зміни просторового контексту поточної поведінки[5428]; їхня активність певним чином корелює з особливостями раніше енграмованої навігаційної інформації, утримуваної твариною у стані нерухомості або під час сну[5429]. Пірамідні нейрони поля модулюють низькочастотні γ-осциляції, що реєструються у гіпокампі і префронтальній корі, а також *«брижову»* активність у мережах гіпокампа *(G. M. Alexander та співавт., 2017);* вони також мають важливе значення у забезпеченні соціальної пам'яті *(F. L. Hitti, S. A. Siegelbaum, 2014)*, соціального розпізнання, у формуванні соціальної поведінки[5430] і агресії *(G. M. Alexander та співавт., 2017; V. Robert та співавт., 2018)*.

Цікаво, що під час локомоторних пауз[5431] на тлі виконання поведінкового просторового тесту[5432] у гіпокампі щура реєструють *«бризі гострих хвиль»*[5433] *(S. P. Jadhav та співавт., 2012)*; за таких умов значна частина пірамідних нейронів поля CA2[5434] перебуває у пригніченому стані, на відміну від нейронів поля CA1 і CA3, активність котрих збільшується *(K. Kay та співавт., 2016)*. Тим не менш, у полі CA2 у ці моменти виявлено нейрони, активність котрих на тлі *«бриж гострих хвиль»* не змінюється або й збільшується *(K. Kay та співавт., 2016)*. Розрядження деяких з них корелює з положенням тварини у кінці кожного з трьох рукавів Ш-подібного лабіринту, де експонується харчове підкріплення або *(менш інтенсивна активність)* під час зупинки в іншому рукаві лабіринту. Найцікавіше, що їхнє розрядження синфазне особливому виду мережевих осциляцій гіпокампа — N-хвильовій активності[5435]. Нейрони, розрядження котрих синфазне N-хвильовій активності і максимальне у стані локомоторної паузи, виявляли у полі CA3 і CA1, а також у зубчастій звивині і, звичайно, у полі CA2[5436]. Автори вважають, що ця нейронна популяція відповідає за формування енграм просторової інформації, відтворюваних під час локомотрних пауз, а також за енграмування і збереження протягом сну інформації щодо локації місця засинання[5437]. Отже, окреслена підсистема просторової репрезентації — відірвана у часі від локомоторної активності, потребує увімкнення спеціального режиму роботи гіпокампальної мережі, що уможливлює функцію іншого типу позиційних нейронів — N-клітин. Якщо це справді так, вона є прообразом інструменту уявної, відокремленої від перманентного сенсорного сприйняття, репрезентації баченого. Додамо, що для клітин напрямку голови *nc. anterodorsalis* таламуса і запідставки *(postsubiculum)* миші теж описано збереження активності під час сну *(A. Peyrache та співавт., 2015)*, причому зміни такої активності при спонтанних поворотах голови на 60° на тлі REM-сну нагадували характерні для неспання; на тлі NREM-сну швидкість спонтанного[5438] збільшення активності клітин напрямку голови переважала характерну для двох попередніх станів удесятеро. Автори припускають, що активність досліджуваних ними клітин обумовлена, окрім традиційного[5439], ще й внутрішнім, модулюючим, у цілому не залежним від сенсорних впливів механізмом, котрий відображає загальний функціональний стан мозку[5440]. Його архітектура невідома.

Пірамідні нейрони поля володіють дивною для гіпокампа стійкістю до різних видів ушкодження, приміром, на тлі епілептичного процесу, церебральної ішемії або черепно-мозкової травми *(оглянуто у: S. M. Dudek та співавт., 2016; C. C. C. Pang та співавт., 2019);* припускають важливу роль мереж поля CA2 у патогенезі захворювань спектра аутизму і, найбільш виражено, — шизофренії, для якої характерна преферентна втрата до 40 % непірамідних нейронів поля *(оглянуто S. M. Dudek та співавт., 2016)*; інші захворювання, для формування котрих характерна патологія поля CA2 — деменція з накопиченням тілець Леві[5441], хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, пріонні хвороби, прогресуючий над'ядерний параліч[5442], кірково-базальна дегенерація[5443] інші види дементивної патології[5444] *(оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; C. C. C. Pang та співавт., 2019)*.

колатералі Шафера, поле CA1 і конкретна музика

Колатералі Шафера. Ці добре знайомі фахівцям волокна — колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA3 — описав у 1892 угорський нейропатолог Károly Schaffer *(1864–1939)*[5445]. Але ось ще: музикознавцям відома фігура авангардної музики XX ст., основоположника напрямку *«конкретної музики»* П'єра Ше-

фера[5446]. Шефер творив музику із повсякденного звукового середовища, бачив її там, де ми би й не думали її шукати. Однак подивімось творчим оком на всі ці гіпокампальні хитросплетіння і візерунки, уявімо, як все це працює в динаміці, і ми зрозуміємо: між доробками обох історичних постатей зі схожими прізвищами є багато спільного. Калейдоскопи гіпокампальних функцій ще чекають свого *«Шефера»* для розкриття їхньої краси ще й у музичному вимірі. Про морфологічну красу — годі й казати.

У полі CA1 колатералі Шафера містяться у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* і майже відсутні у *str. pyramidale*, поширені уздовж перегородково-скроневої осі більшою мірою, ніж терміналі локальних, аутоасоціативних зворотних колатералей пірамідних нейронів поля CA3. Шаферівські колатералі аксонів пірамідних нейронів, проксимальних щодо зубчастої звивини частин поля CA3, преферентно проєктуються дорзальніше, дистальних відділів — вентральніше[5447]. У дорзальніших відділах гіпокампа колатералі мають тенденцію до глибшого залягання у товщі *str. radiatum* і *str. oriens*, у вентральніших — до більш поверхневого залягання у *str. radiatum* і менш щільного залягання у *str. oriens*. Проекції пірамідних нейронів поля CA3, розташованих на поперечному зрізі проксимальніше зубчастої звивини, сягають дистальніших ділянок поля CA1; проєкції пірамідних нейронів, розташованих у полі CA3 дистальніше, — проксимальніших ділянок поля CA1; проєкції проксимальних нейронів синапсують у *str. radiatum* поверхневіше, ніж проєкції дистальних нейронів[5448] *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a)*.

Розрахункова кількість іпсилатеральних пресинаптичних бутонів колатералі Шафера одного пірамідного нейрона поля CA3 щура коливається у межах від 39 200 до 60 000; одна шаферівська колатераль може охоплювати синапсами 4–8 % іпсилатеральної популяції пірамідних нейронів поля CA1, частка її синапсів з пірамідними нейронами поля CA1 — 93 %; значна частина колатералей, найімовірніше, синапсує з нейронами контрлатерального поля CA1 *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. Загалом, один пірамідний нейрон поля CA1 отримує синапси від ~13 750 іпсилатеральних пірамідних нейронів поля CA3 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на N. J. Bannister, A. U. Larkman 1995)*, а один інтернейрон поля CA1 — від ~8000–17 500[5449] колатералей Шафера *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. У лівій півкулі проєкції поля CA3 на пірамідні нейрони поля CA1 закінчуються дрібними, високопластичними синапсами на апікальних дендритах, праворуч аналогічні проєкції формують більші, стабільніші синапси *(M. El-Gaby та співавт., 2014)*.

Поле CA1 однієї півкулі дорослого щура містить ~0.35 × 10^6 пірамідних нейронів[5450] *(R. Miettinen та співавт., 2012)*. Поле CA1 людського гіпокампа однієї півкулі містить ~4.6 × 10^6 нейронів, причому 9.4 % *(~430 000)* припадає на інтернейрони; пізніші дані подають вищу кількість нейронів поля — 11–20 × 10^6, без контралатеральної асиметрії *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Товщина пірамідного шару поля варіює у межах 10–30 клітин *(Ibid.)*.

Пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA1 дорослого щура отримують одночасно синапси від основних нейронів III-го шару енторінальної кори *(перфорантний шлях)* і від пірамідних нейронів поля CA3 *(колатералі Шафера);* деякі інтернейрони, повністю занурені у str. moleculare et substr. lacunosum поля CA1, отримують синапси лише від волокон перфорантного шляху *(R. Kajiwara та співавт., 2008)*. Передача збудження колатералями Шафера на пірамідні нейрони поля CA1 блокується пресинаптично, збудженням мускаринових рецепторів *(D. Fernandez de Sevilla, W. Buno, 2003)*. Важливим джерелом зворотних входів на збуджувальні й гальмівні нейрони CA1 є підставка *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*. Нарешті, пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA1 отримують синапси від холін-, глутамат- і ГАМК-ергічних проєкцій медіальної частини перегородкового комплексу, причому ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 повертають гальмівні впливи у цю частину комплексу *(C. Müller, S. Remy, 2018)*.

Пірамідні нейрони CA1 віддають прямі збуджувальні проєкції у пре-, припідставку, ймовірно, у підставку і V-й та VI-й шари енторінальної кори, а також за межі енторінально-гіпокампального комплексу; нейрони пре-, припідставки і підставки, котрі отримують аференти від поля CA1, віддають проєкції у глибокі шари енторінальної кори *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*. Спектр дистантних ділянок проєктування пірамідних нейронів поля CA1 включає MPFC, ретроспленіальну кору, мигдалеподібний комлекс, *nc. accumbens,* латеральну частину перегородкового комплексу і латеральний гіпоталамус *(оглянуто I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*.

Пірамідні нейрони поля CA1 за цитометричними показниками суттєво відрізняються від пірамідних нейронів поля CA3[5451]. За підрахунками M. Megias та співавторів *(2001)*, сукупна довжина дендритних стовбурів одного пірамідного нейрона поля CA1 щура складає ~12 мм; він отримує ~30 000[5452] збуджувальних і ~1700[5453] гальмівних синапсів[5454], загальна кількість дендритних шипиків — ~28 000[5455]; ~61 % синапсів розташовано на апікальній частині дендритної системи, ~39 % — на базальній; ~41 % гальмівних синапсів розташовано на сомі і проксимальній частині дендритної системи нейрона, ~20 % — на частинах дендритної системи у *str. moleculare et substr. lacunosum*; ~55 % збуджувальних синапсів розташовано у *str. radiatum*, ~39 % — у *str. oriens*. Збуджувальні синапси у межах *str. radiatum* і *str. oriens* завжди аксо-шипикові, гальмівні розташовані

на дендритних стовбурах *(Ibid.)*. Проксимальна частина апікальних і базальних дендритів практично вільна від шипиків, дистальна, у межах *str. radiatum* і *str. oriens* — найгустіше всіяна ними, у *str. moleculare et substr. lacunosum* густина шипиків середня *(Ibid.)*. Дистальна частина дендритної системи у *str. radiatum* і *str. oriens* отримує лише 3 % усіх гальмівних синапсів, проксимальна — 70–100 %; на сомі[5456] та початковій частині аксона[5457] пересічного пірамідного поля знаходять лише гальмівні синапси *(Ibid.)*. Дистальна частина дендритної системи у *str. moleculare et substr. lacunosum* містить значну кількість збуджувальних синапсів, що розташовуються прямо на дендритних стовбурах, натомість гальмівні синапси у цій частині можуть розташовуватися і на шипиках; частка гальмівних синапсів у цій частині дендритного дерева — ~14–17 % *(Ibid.)*.

За даними, узагальненими M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013[5458])*, з ~30 тис. збуджувальних синапсів, які отримує один пірамідний нейрон поля CA1 щура, ~13 тис. сформовано колатералями Шафера, ~17.5 тис. іншими волокнами; за іншими розрахунками — один пересічний пірамідний нейрон поля CA1 отримує ~31 тис. збуджувальних синапсів, причому від енторінальної кори — ~1.7 тис., від колатералей Шафера — ~13–29 тис., від локальних колатералей — ~200[5459] *(Ibid.)*.

Станом на 2005 рік у полі CA1 нараховували 16 морфоімуногістохімічних видів гальмівних інтернейронів *(P. Somogyi, T. Klausberger, 2005)*, пізніше — уже близько 30 *(S. A. Booker, I. Vida, 2018)*, більшість з них добре вивчена навіть на рівні кількісних показників і локальних контактів *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. Один пересічний інтернейрон поля CA1 щура може отримувати ~8–17.5 тис. збуджувальних синапсів від колатералей Шафера, ~1.4 тис. — від енторінальної кори, ~2.2 тис. — від інших нейронів поля CA1, загалом — ~12–21 тис. збуджувальних синапсів[5460] *(Ibid.)*. Загальна кількість гальмівних синапсів на одному пересічному інтернейронові поля CA1 складає 462–3080[5461] *(Ibid.)*.

Пірамідні нейрони поля CA1 розділяють щонайменше на 2 групи: глибокі — розташовані у вентральній частині пірамідного шару, і поверхневі — розташовані у піальній частині шару. Диференціація торкається онтогенезу, генетичної експресії, топології зв'язків, електрофізіологічних властивостей і функції *(I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*. Так, глибокі пірамідні нейрони CA1 щура отримують потужніші збуджувальні впливи від медіальної енторінальної кори і поля CA2, поверхневі — від латеральної енторінальної кори; колатералі Шафера чинять збуджувальний вплив більшою мірою на кальбіндинпозитивні поверхневі нейрони; парвальбумінпозитивні корзинчасті нейрони поля CA1 чинять виразніше навколосоматичне гальмування глибоких нейронів CA1 і отримують потужніше збудження від поверхневих нейронів *(Ibid.)*. Незважаючи на інтенсивнішу іннервацію глибоких нейронів проєкціями поля CA2[5462], поверхневі нейрони відіграють істотнішу роль у генеруванні *«гострих хвиль»* і *«бриж»*, що схильні пояснювати випереджаючою залежною від мережі поля CA2 активацією гальмівних корзинчастих клітин, котрі відчутніше впливають саме на активність глибоких пірамідних нейронів поля CA1 *(Ibid.)*. У щура резидентні холецистокінінпозитивні гальмівні інтернейрони чинять суттєвіший вплив на поверхневі пірамідні нейрони поля CA1 *(Ibid.)*. Глибокі пірамідні нейрони поля CA1, котрі проєктуються у мигдалеподібний комплекс, отримують втричі вищий гальмівний вплив, ніж ті, що проєктуються у MPFC. Оскільки обидва види проєкційних нейронів доволі інтенсивно іннервують парвальбумінпозитивні гальмівні нейрони, котрі, у свою чергу, чинять на них зворотний гальмівний вплив, висока активність, приміром, нейронів, котрі проєктуються у MPFC, збільшує гальмування тих нейронів, що проєктуються у мигдалеподібний комплекс, і, ймовірно, навпаки *(Ibid.)*.

Серед пірамідних нейронів поля CA1[5463] присутні клітини місця, котрі активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E. I. Moser та співавт., 2017)*. Преферентною локалізацією клітин місця є глибока частина пірамідного шару поля CA1; серед клітин цієї частини виявляють також і специфічні клітини напрямку[5464]; активність глибоких пірамідних нейронів важлива для стабілізації мап просторової преферентності клітин місця на тлі цілеспрямованої активності *(I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*. Поверхневі пірамідні нейрони ймовірно володіють більшою стабільністю просторової репрезентації, отримуючи потужніші входи від латеральної енторінальної кори; серед них присутні такі, що преферентно реагують на зміну контексту поведінкової активності, на міжконтекстуальну дискримінацію, а також клітини, котрі беруть участь у навчанні, пов'язаному з нюховим сприйняттям *(Ibid.)*.

У полі CA1 гіпокампа описано також так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах енграмованого часового відрізка строго послідовна *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a, b)*, причому тривалість такого відрізка може вимірюватися у секундному, хвилинному чи навіть добовому масштабі *(W. Mau та співавт., 2018)*. Енграмування інформації про просторовий контекст поведінки відбувається за участю пірамідних нейронів поля CA1, причому, якщо тварині експонують два варіанти оточення з інтервалом у 5 год, ансамблі активних нейронів відрізняються менше, ніж ансамблі, які активуються у відповідь на експонування з інтервалом у 7 діб *(D. J. Cai та співавт., 2016)*. Цікаво, що у полі CA1 зрілої миші під час вдаваної односпрямованої локомоції на тредбані з фіксованою головою і за умови ізольованого ідіоте-

тичного сенсорного входу виявляють часові ланцюги активності нейронів, котрі охоплюють тривалість експериментальної процедури *(V. Villette та співавт., 2015)*[5465]. Енграмування послідовностей односпрямованого збільшення висоти звуку у певному діапазоні теж здійснюється шляхом формування ланцюгів нейронів поля CA1[5466], до складу котрих входять типові клітини місця *(D. Aronov та співавт., 2017)*. Нарешті, ~10 % нейронів поля CA1[5467] володіють ознаками клітин швидкості: їхня активність позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини і залежить від ідіотетичної, а не від зовнішньої інформації *(E. Kropff та співавт., 2015)*.

Щонайменше у людини мережева γ-активність у полі CA1 і DLPFC важлива для високоякісної внутрішньої репрезентації об'єктів просторової пам'яті *(R. F. Stevenson та співавт., 2018)*. Клітини місця у полі CA1 демонструють здатність до швидкого рекалібрування просторової преферентності на тлі континуально змінного візуального контексту — візуальних визначників лінійного шляху, пройденого твариною *(R. P. Jayakumar та співавт., 2019)*. Останнє спостереження означає, що система інтегральної репрезентації шляху *(path integration)* за участю клітин місця, розташованих у полі CA1, володіє значною пластичністю і забезпечує високу точність лінійної навігації.

Глибокі пірамідні нейрони CA1 миші та їх проєкції у зовнішню частину *(shell) nc. accumbens* відіграють важливу роль у соціальній пам'яті: кількість активних нейронів цієї підгрупи більша при зустрічі тварини зі знайомим партнером, їх оптогенетична реактивація обумовлює згадування партнера навіть амнестичними тваринами *(T. Okuyama та співавт., 2016)*. Стосовно ролі поля CA1 у соціальній навігації важливо відзначити й ряд інших даних. Наприклад, кореляцію активності нейронів дорзальної частини поля CA1 гіпокампа щура з репрезентацією інформації про розташування у просторі іншої тварини[5468] виявлено в умовах T-лабіринтового тесту[5469], причому частина цих нейронів виявляє преферентну активність при локації у певних місцях лабіринту як спостерігача, так і партнера — об'єкта спостереження[5470] *(T. Danjo та співавт., 2018)*. Співзвучні результати отримано D. B. Omer та співавторами *(2018)* для нейронів дорзальної частини поля CA1 гіпокампа кажана: серед них наявні такі, активність котрих корелює з метризованим в алоцентричних координатах[5471] розташуванням іншого кажана[5472]; близько половини цих нейронів виявились звичайними клітинами місця, тобто репрезентували ще й інформацію про розташування спостерігача у просторі. Деякі з досліджених нейронів репрезентували також положення у просторі й неживих об'єктів, однак популяції нейронів, що відображали розташування у просторі інформативних[5473] та неінформативних[5474] неживих об'єктів, перекривалися лише частково[5475], репрезентація просторових локацій[5476] цими нейронами у зв'язку з напрямком руху об'єкта спостереження дещо різнилася[5477], інформативність їх активності була незначно меншою[5478], нарешті, їх розподіл між проксимальною і дистальною частинами поля CA1 виявився рівномірним[5479]. Цікаво, що у полі CA1 раніше *(A. Sarel та співавт., 2017)* було виявлено, окрім нейронів місця, нейрони кутового напрямку до цілі руху і нейрони евклідової відстані до неї, причому активність деяких[5480] з реєстрованих нейронів корелювала з усіма трьома або хоча б із двома з досліджуваних параметрів. Значна кількість нейронів цілеспрямування[5481] є клітинами пам'яті, тобто їх активність корелює під час виконання тесту з раніше вивченою, однак актуально прихованою ціллю. Скидається на те, що репрезентація просторового розташування цілі, щонайменше у кажана, з математичної точки зору носить типовий векторний характер *(Ibid.)*.

підставка

Каскадний цитоархітектонічний комплекс підставки *(subiculum[5482])* розташований між полем CA1 та ентorінальною корою; у приматів він включає *prosubiculum*[5483], *subiculum*, *presubiculum* і *parasubiculum*. Українською це звучить так: черезпідставка, підставка, препідставка і припідставка[5484]. І, щоб остаточно спантеличити читача, продовжимо: виокремлюють ще й запідставку[5485].

На поперечному зрізі підставка володіє типовою для алокортексу тришаровою структурою, містить молекулярний піальний шар, пірамідний шар і поліморфний глибокий шар; молекулярний шар є продовженням *str. radiatum* і *str. moleculare et substr. lacunosum* прилеглого поля CA1, пірамідний — продовженням однойменного шару поля CA1, однак товстіший із меншою щільністю розташування сом, поліморфний шар є продовженням *str. oriens* поля CA1 *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Загальна кількість нейронів підставки в одній півкулі головного мозку людини оцінюється на рівні ~5×10^6 *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*[5486].

Пірамідні нейрони підставки — типової морфології, дендрити всіяні шипиками, аксони — віддають варикозитатні колатералі у товщі підставки; з електрофізіологічної точки зору виділяють нейрони з власною спалахоподібною активністю[5487] і нейрони, котрі менш-більш регулярно генерують короткі, зубцеподібні патерни активності[5488] *(C. Böhm та співавт., 2018; N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони із зубцеподіб-

ною активністю іннервують нейрони із власною спалаховою активністю, але не навпаки *(Ibid.)*. Обидва види нейронів відрізняються морфологічно, особливостями аферентації і проєктування, імуногістохімічно, спектром рецепторних протеїнів і фармакологічною чутливістю *(Ibid.)*. Підставка містить значну кількість інтернейронів, схожих на гіпокампальні, однак їхній спектр розкрито гірше *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони із зубцеподібною активністю отримують потужніше тонічне ГАМК-ергічне гальмування від резидентних інтернейронів *(C. Böhm та співавт., 2018)*.

Підставка отримує основні аференти від поля CA1[5489] і енторінальної кори[5490] *(N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., 2019)*, а також дистантні аференти: від *nc. anteroventralis*, *nc. anteromedialis*[5491] і *nc. reuniens* таламуса, від *nc. basalis* мигдалеподібного комплексу *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

У щура нейрони дорзальної частини підставки проєктуються у позадваликову *(ретроспленіальну)* кору, MPFC, енторінальну, перірінальну і пострінальну кору, а також у гіпоталамус, *nc. accumbens*, серединні ядра таламуса[5492], *nc. anteroventralis* і *nc. anteromedialis* таламуса, у латеральну частину перегородкового комплексу, у сосочкові тіла[5493] гіпоталамуса *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони підставки проєктуються також у поле CA1 і, можливо, у зубчасту звивину, синапсуючи з клітинами-зернами *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016 і N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Дистальна частина дорзальної підставки у гризунів проєктується преферентно у ретроспленіальну кору, у дорзальну частину препідставки і у медіальну енторінальну кору, проксимальна частина дорзальної підставки — у *nc. accumbens,* перірінальну, прелімбічну і латеральну енторінальну кору. Запідставка *(postsubiculum)* щура володіє реципрокними зв'язками з первинною і вторинною зоровою корою, що обумовлює потрапляння візуальної інформації стосовно, наприклад, напрямку голови у мережі цієї частини гіпокампально-енторінального комплексу *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Для численних синапсів у межах підставки описано типові види пластичності, наприклад, довготривалу потенціацію і довготривалу депресію, а також інші її форми, залежні від метаботропних рецепторів глутамату, ацетилхолінових рецепторів і BDNF[5494] *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Функції[5495]. Нейронні мережі підставки важливі для просторової навігації у складних, інтегральних, побудованих з кількох частин середовищах, для алоцентричної метризації й енграмування оточення, для реалізації просторової пам'яті. Дорзальна частина підставки — важливий елемент мережі формування ідіотетичного інформаційного входу під час локомоції[5496]; ця ж частина підставки бере участь у сепарації мережевих патернів візуальної інформації, її проєкції у медіальну енторінальну кору важливі для гіпокампзалежного відтворення, але не енграмування інформації. Ймовірно, підставка бере участь у генеруванні θ- і γ-осциляцій, а також *«гострих хвиль»* і *«бриж»*. Сила θ-коливань[5497] у підставці збільшується на тлі дослідження твариною нового об'єкта. Як і поле CA3 чи енторінальна кора, підставка розглядається як один із спонтанних генераторів γ-ритму. Близько половини нейронів підставки володіють стійкою егоцентричною просторово-преферентною активністю[5498], однак менш точною, ніж гіпокампальні, не здатною до ремапування, тобто збереження преферентності після зміни просторового оточення, але не локалізації тварини. Активність нейронів підставки добре корелює з напрямком руху тварини[5499], межами між частинами оточення[5500], напрямком руху до межі[5501], розташуванням нового об'єкта, наявністю підкріплення, а також з енграмуванням інформації. Нарешті, у підставці описано нейрони з кількома просторовими точками преферентної активності[5502], а у пре- і припідставці щура — численну популяцію типових клітин решітки *(C. N. Boccara та співавт., 2010)*.

* * *

Не хочемо засмучувати читача, але, оглянувши вузлові ділянки сучасних уявлень про гіпокампальний комплекс мозку, мусимо визнати: формування цілісної картини у цій ніші нейробіології достоту ще далеко за горами. Думаємо, ми не єдині в інтуїції, що без продуктивних сеансів системного аналізу наші знання про механізми функції гіпокампа залишатимуться еклектичним набором аксіоматичних тверджень, з присмаком керівництва для пересічного користувача побутовою технікою, тобто становитимуть науковоподібну магічну книгу з заклинаннями, рецептами і приписами.

Хороша новина полягає у тому, що нейробіологія намацала перелік стрижневих функцій гіпокампа. Однак, на жаль, кепських новин набагато більше. Ось, наприклад, наші уявлення щодо статичної топології нейронних мереж гіпокампа обмежені товщиною зрізів, недосконалістю засобів клітинної візуалізації і тривимірної реконструкції зображень. Поєднання морфотопологічних і функціональних даних все ще здійснюється у задзеркаллі теоретичного моделювання: доволі скупі припущення про динаміку топології нейронної мережі гіпокампа у контексті тих чи інших його функцій отримано здебільшого *in silico*, виходячи зі свідомо спрощених умов. Уявлення щодо спеціалізації нейронів гіпокампа, точної топології їхніх зв'язків, глибини

специфічності синапсів, а також стосовно ролі глії, судинного компонента і нейрогенної активності у здійсненні гіпокампальних функцій залишаються здебільшого схематичними, а подекуди й зачатковими. Відповіді на запитання, яким чином цілісна інформація у гіпокампі опрацьовується, енграмується й відтворюється на топологічно-мережевому, клітинно-електрофізіологічному й молекулярно-генетичному рівні, — туманні. Залишаються без відповіді й вужчі питання: енграмування відбувається шляхом використання існуючих мережевих потужностей гіпокампа[5503] чи потребує кардинального, залежного від змін не лише протеому й транскриптому, а й геному, розширення інформаційної ємності? Що є елементами енграми на елементарному рівні і який рівень організації матерії у цьому контексті слід вважати елементарним[5504]? Яким чином фрагменти енграм оркеструються у цілісні енграми[5505]? І багато інших.

Цілком очевидно, що відповіді на ці питання неможливі без залучення засобів системного топологічного аналізу. Однак найдошкульнішим тут є інше: що аналізувати? Зараз емпіричний матеріал про функцію нейронних мереж гіпокампа отримують на прижиттєвих зрізах або мікроелектродними, оптогенетичними чи DREDD[5506]-засобами на цілісному мозку в умовах хронічного експерименту. *«Роздільна здатність»* такого дослідницького інстументарію з точки зору клітинного і субклітинного масштабу, м'яко кажучи, квола. Отже, допоки відсутні технічні засоби паралельного відстеження активності більшості нейронів гіпокампа на тлі реалізації його функції, з'ясування означених вище питань перебуватиме у *«теплій ванні»* екстраполяційного моделювання *in silico*[5507]. Тобто десь там, у казкових цифрових світах, де існують кібернетичні морські чудовиська, прогресивні і надихаючі схемки векторної графіки на крейдованих сторінках провідних журналів і п'янкі системи дифрівнянь, там, де все яскраво і зрозуміло для навколонаукової спільноти з попкорном у руках. Однак, на жаль, у цьому позасвітті нема людини з її реальним життям і справжнім дебелим мозком, вагою у півтора кіло...

На завершення цього фрагменту книги наводимо ілюстрації того, чим є гіпокамп з функціонально-топологічної точки зору станом на теперішній день. А що буде далі — тяжко уявити.

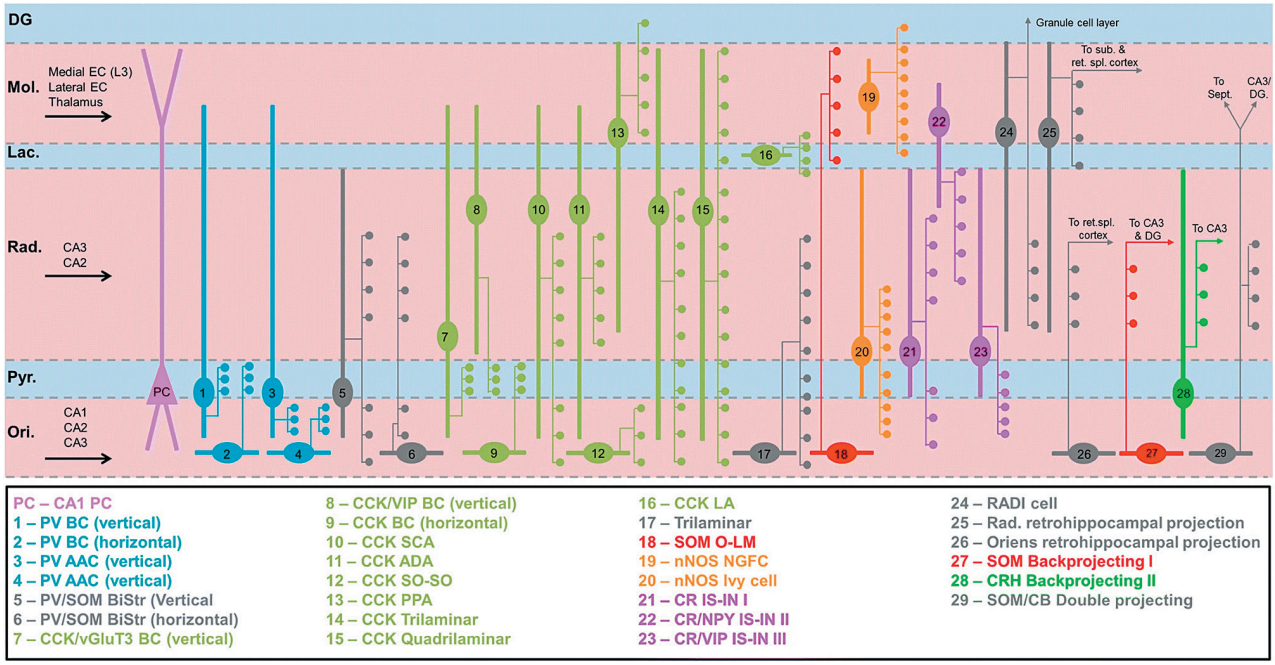


Рис. 100. Інтернейрони усіх полів власне гіпокампа згідно з узагальненням S. A. Booker і I. Vida *(2018)*. DG — dentate gyrus, EC — entorhinal cortex. Позначення кіркових шарів *(мовою оригіналу)*: Ori — str. oriens; Pyr — str. pyramidale; Rad. — str. radiatum; Lac. — str. lacunosum; Mol. — str. moleculare. Абревіатурне позначення різних видів інтернейронів розкрито у тексті цитованої праці.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-018-2882-2)*.

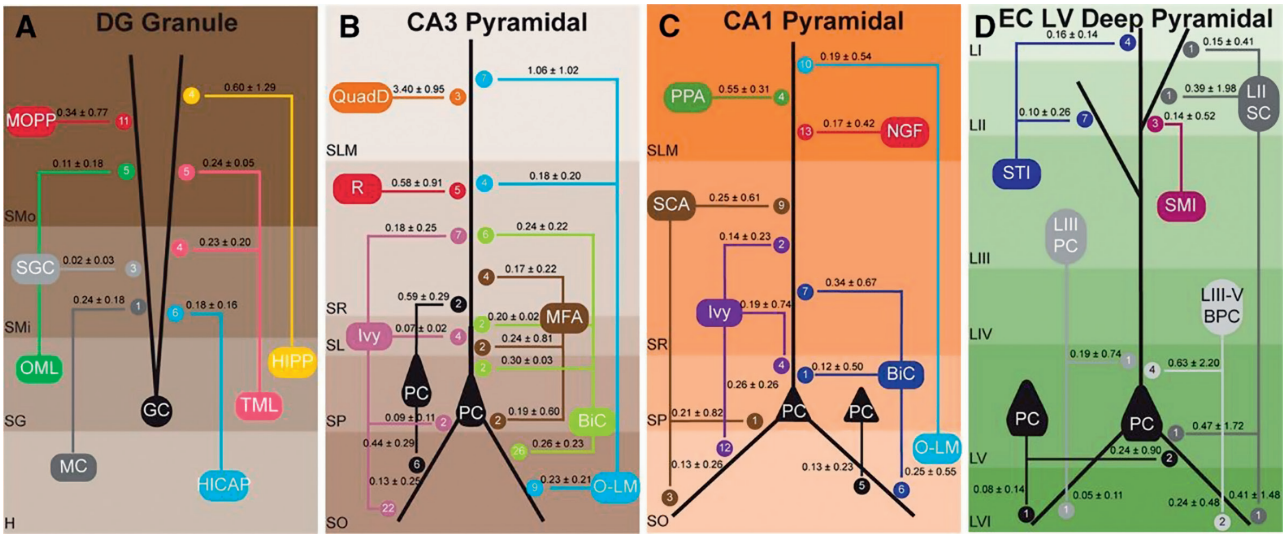


Рис. 101. Локальні аксо-дендритні зв'язки між найважливішими видами клітин ентoрінально-гіпокампального комплексу згідно з синтетичними даними C. Tecuatl та співавторів (*2021*). Чорним і сірим кольором позначено глутамаергічні нейрони, іншими кольорами — ГАМК-ергічні нейрони. Конкретні види клітин позначено абревіатурно (*тут і надалі — мовою оригіналу*): PC — pyramidal cells; GC — granule cell; SGC — semilunar GC; MC — mossy cell; HICAP — hilar commissural associational pathway-related cell; HIPP — hilar perforant path-associated cell; TML — total molecular layer cell; OML — outer molecular layer cell; MOPP — molecular layer perforant path-associated cell; MFA — mossy fiber-associated cell; QuadD — quadrilaminar cell; R — radiatum cell; BiC — bistratified cell; NGFC — neurogliaform cell; PPA — perforant-path-associated cell; SCA — Schaffer collateral-associated cell; LIII-V BPC — LIII-V bipolar pyramidal cells; LII SC — medial entorhinal cortex LII stellate cell; STI — medial entorhinal cortex LIII superficial trilayered interneuron; SMI — medial entorhinal cortex LIII superficial trilayered interneuron cell. У дрібних кружальцях цифрами вказано середню кількість зв'язків на одну пару позначених клітин у відповідному шарі, а на лініях, які демонструють ці зв'язки наведено їх так звану ймовірність. Ділянки гіпокампально-ентoрінального комплексу: DG — dentate gyrus, EC — entorhinal cortex, MEC — medial entorhinal cortex, CA1 і CA2 — поля гіпокампа. Шари ентoрінальної кори: LI–LVI (*шари від I-го до VI-го*). Шари зубчастої звивини: SMo — outer two-thirds of stratum moleculare, SMi — inner one-third of stratum moleculare, SG — stratum granulosum, H — hilus. Шари полів CA1 і CA3: SLM — stratum lacunosum-moleculare, SR — stratum radiatum, SL — stratum lucidum (*для поля CA3*), SP — stratum pyramidale, SO — stratum oriens.

Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY 4.0, яка розповсюджується на усі праці з відкритим електронним доступом, опубліковані у «*The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*» після 2014 року *(https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions • https://www.jneurosci.org/content/41/8/1665.long).*

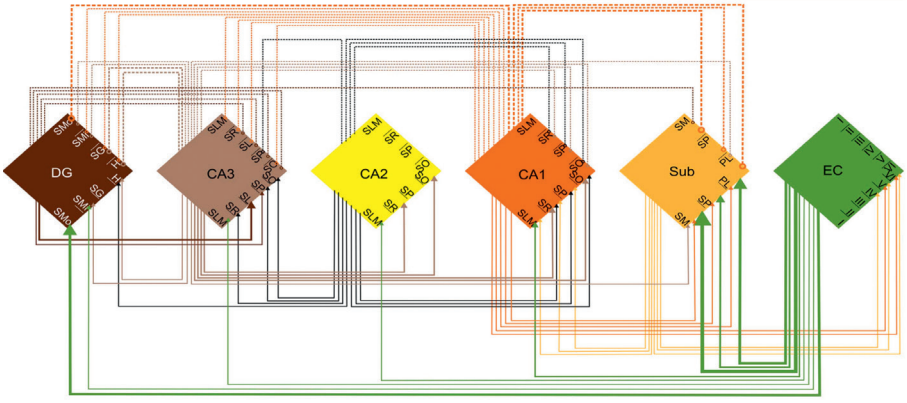


Рис. 102. 33 глутаматергічні (*суцільні лінії, закінчуються стрілками*) і 20 ГАМК-ергічних (*пунктирні лінії, закінчуються порожніми кружальцями*) проєкційних потоків на різні шари різних частин гіпокампально-ентoрінального компексу згідно з узагальненими даними D. W. Wheeler та співавторів (*2015*). Кількісні показники кожного із видів проєктування співвіднесено з товщиною ліній. **Шари зубчастої звивини (DG)**: SMo — outer stratum moleculare, SMi — inner stratum moleculare, SG — stratum granulosum, H — hilus; **шари поля CA3**: SLM — stratum lacunosum-moleculare, SR — stratum radiatum, SL — stratum lucidum, SP — stratum pyramidale, SO — stratum oriens; **позначення шарів полів CA2 і CA1** такі ж як і поля CA3; **шари підставки** (Sub): SM — stratum moleculare, SP — stratum pyramidale, PL — polymorphic layer; **шари ентoрінальної кори** (EC) позначені римськими цифрами від I до VI.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://elifesciences.org/articles/09960#copyright).*

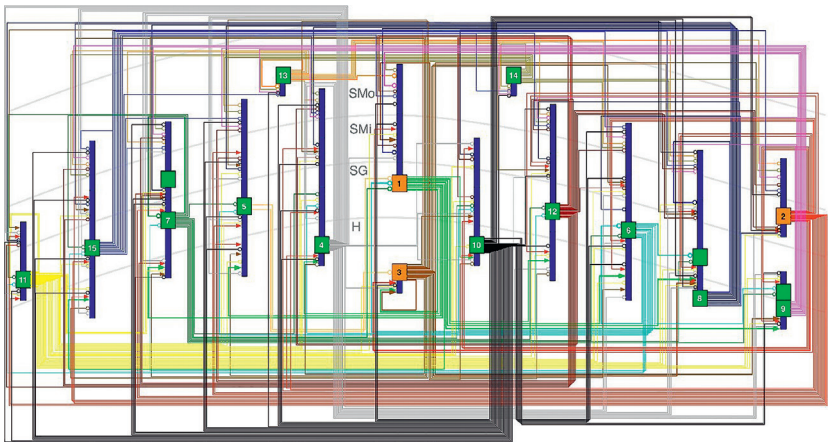


Рис. 103. Глутаматергічні (*лінії, які закінчуються стрілками*) і ГАМК-ергічні (*лінії, які закінчуються порожніми кружальцями*) проєкції відповідних нейронів (*глутаматергічні соми — помаранчеві, ГАМК-ергічні — зелені*) у межах зубчастої звивини за узагальненими даними D.W. Wheeler та співавторів (*2015*). Товсті лінії (*n=22*) — відомі зв'язки, тонкі лінії (*n=231*) — потенційні зв'язки. Сині вертикальні смужки — дендрити відповідних нейронів. Наведено 15 видів нейронів (*мовою оригіналу*): 1 — granule cell (*клітина-зерно*), 2 — semilunar granule cell, 3 — mossy cell, 4 — aspiny interneuron with axonal projection to the inner molecular layer, 5 — axo-axonic cell *(chandelier cell)*, 6 — basket cell, 7 — cholecystokinin-positive basket cell, 8 — hilar commissural-associational pathway related cell, 9 — hilar perforant path-associated cell, 10 — hilar Interneuron with projections to the outer molecular layer, 11 — cell with molecular commissural-associational pathway-related axons and dendrites, 12 — dentate neuron with an axon innervating the molecular layer, 13 — cell in the molecular layer associated with the perforant pathway, 14 — neurogliaform cell, 15 — interneuron with outer molecular layer axons. Розшифрування наведено за *https://hippocampome.org/php/morphology.php?refreshed*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (CC BY 4.0; https://elifesciences.org/articles/09960#copyright).

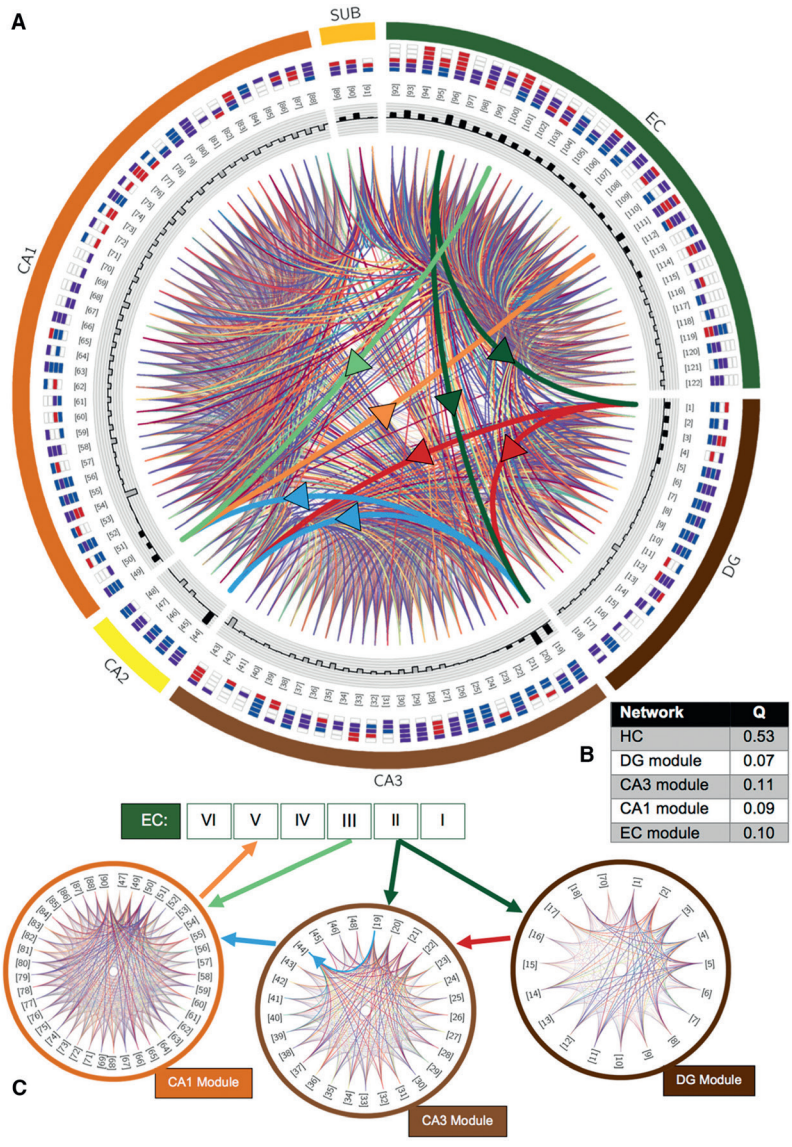


Рис. 104. Можливий конектом гіпокампа ссавців, побудований з урахуванням знань десятирічної давнини про зв'язки 122 ідентифікованих на той час видів нейронів гіпокампа згідно з узагальненими даними C. L. Rees та співавторів *(2016)*. Цифри у дужках — номери видів нейронів, згідно з переліку, наведеного авторами окремо *(table 1)*. На частині B наведено значення показника модульності *(Q, modularity score*[1]*)* для всієї мережі та для чотирьох виявлених модулів. DG — dentate gyrus, EC — entorhinal cortex, SUB — subiculum, CA1–CA3 — поля гіпокампа. Інші позначення — див. першоджерело.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.eneuro.org/content/3/6/ENEURO.0205–16.2016/tab-article-info)*.

[1] C. L. Rees та співавтори *(2016): «Community assignments are evaluated by a modularity score, Q, which quantifies the fraction of connections in a module relative to those expected by chance (Newman, 2004)».*

космопоéзис

І гіпокамп, і енторінальна кора є елементами лімбічної, буквально — *«крайової»* системи мозку[5508], до складу котрої входить передусім присередина межова ділянка кори — обід на медіальній поверхні півкуль, де алокортекс[5509] швидко щезає при мозолистому тілі і стовбурі[5510]. Цей окрайок кори є, образно кажучи, зоною дотику мікрокосму і макрокосму, оскільки гіпокампально-енторінальний комплекс, відповідаючи за мапування зовнішнього світу, долучається до метризації внутрішнього. Можна сказати, що комплекс є *«топологічною машиною»,* оскільки у співдії з вищими асоціативними ділянками кори розкриває тополого-геометричну суть чи не будь-якої отримуваної інформації. Власне, просторовість є топологічною категорією, і неможливо говорити про властивості внутрішнього чи зовнішнього світу поза топологічним контекстом. У цих сенсах комплекс гіпокампа й енторінальної кори є типовим геодезистом[5511], точніше, *«стереодезистом»,* оскільки метризує близьке й далеке довкілля спостерігача. Для внутрішнього ж світу він виступає *«космопоетом»*[5512], тобто тим, хто витворює основні атрибути просторовості. Про механізми таких функцій мозку йтиметься у цій главі.

мозкова космонавтика

Нобелівська премія 2014-го року у галузі фізіології та медицини засвідчила актуальність і етапну результативність дослідження механізмів мозкової репрезентації часу і простору за участю енторінально-гіпокампального комплексу, або простіше — особливостей улаштування навігаційної системи мозку. На даний час описано чималий ряд специфічних нейронів, активність котрих корелює з реалізацією окремих аспектів цієї функції. Більш-менш повний актуальний перелік, короткі дані щодо локалізації й основних властивостей цих клітин можна викласти наступним чином.

Клітини решітки[5513] — специфічний функціональний вид нейронів, максимальну активність яких спостерігають при проходженні твариною певних, досить обмежених зон площини — вершин правильних трикутників, зібраних у гексагональні комірки. Отже, кожна клітина решітки фактично володіє власною мапою реперних для її активності точок площини локомоції, множина котрих у певному масштабі покриває двовимірний окіл навігатора гексагональною решіткою[5514] *(T. Hafting та співавт., 2005; E. I. Moser, M. B. Moser, 2013)*. Основне місце зосередження клітин решітки — енторінальна кора[5515]. На даний час клітини виявлено у нижчих ссавців *(E. I. Moser та співавт., 2008),* кажанів *(M. M. Yartsev та співавт., 2011),* приматів *(N. J. Killian та співавт., 2012)*[5516], а також, з очевидними пересторогами[5517], — у людини[5518]. Метризація простору за участю клітин решітки гнучка *(M. Fyhn та співавт., 2007),* один організм володіє клітинами решітки різного масштабування *(оглянуто E. I. Moser та співавт., 2017)*. Окрім клітин з гексагональними патернами активності у медіальній енторінальній корі і припідставці виявлено нейрони з іншою просторово-періодичною активністю *(J. Krupic та співавт., 2012)*. Формування характерних просторово-преферентних патернів активності клітин решітки є результатом нез'ясованих механізмів обробки інформації усіх модальностей *(див. далі)*. Традиційно вважають *(E. I. Moser та співавт., 2017),* що ідея стосовно нейромережевого кореляту так званої *«когнітивної карти»* оточення висловлена E. C. Tolman *(1948),* роль енторінальної кори у точній репрезентації просторових властивостей оточення вперше продемонстровано M. Fyhn та співавторами *(2004),* клітини решітки вперше описано T. Hafting та співавторами *(2005)*.

Клітини місця[5519] — деякі пірамідні нейрони поля CA1 і поля CA3 гіпокампа, а також, ймовірно, задньої частини кори поясної звивини *(M. Schafer, D. Schiller, 2018);* активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E. I. Moser та співавт., 2017)*.

Клітини швидкості[5520] — нейрони, активність котрих тісно корелює з величиною лінійної швидкості руху тварини *(C. Sun та співавт., 2015; E. Kropff та співавт., 2015*[5521]*)*. Виявляють у медіальній енторінальній корі гризунів, у полях CA1 та CA3 гіпокампа[5522], причому хоча б деякі з них відносяться до популяції клітин місця[5523], а також до клітин решітки *(C. Sun та співавт., 2015*[5524]*);* і все ж, клітини швидкості медіальної енторінальної кори слід вважати доволі осібною функціональною групою *(E. Kropff та співавт., 2015)*.

Клітини часу[5525] — популяції нейронів, ланцюги послідовної активності котрих повністю покривають певні енграмовані часові проміжки, наприклад, період здійснення того чи іншого поведінкового акту. Наявні у полі CA1 і CA3 гіпокампа, можливо, у медіальній енторінальній корі гризунів *(D. M. Salz та співавт., 2016);*

деякі клітини місця поля CA3 є елементами ансамблів клітин часу *(D. M. Salz та співавт., 2016)*. У латеральній енторінальній корі гризунів виявлено нейрони зі скатоподібною спадною активністю різної тривалості *(A. Tsao та співавт., 2018)*, популяція котрих теоретично може оформлювати ланцюгову активність клітин часу гіпокампа *(E. T. Rolls, P. Mills, 2019)*.

Клітини межі[5526] — нейрони, котрі преферентно активуються при певному наближенні до просторової межі переміщення тварини; виявлені у пре- і припідставці, у II-му, III-му і V-му шарах енторінальної кори[5527] *(F. Savelli та співавт., 2008; T. Solstad та співавт., 2008)*.

Клітини [напрямку] шляху[5528] — нейрони енторінальної кори людини, преферентно активні щодо напрямку уявного колового переміщення *(але не обертання навколо власної осі)* особи у візуально емульованому графічному просторі. Складають ~6 % реєстрованих нейронів енторінальної кори *(J. Jacobs та співавт., 2010)*.

Клітини напрямку голови[5529] — нейрони, активність котрих залежить від напрямку голови тварини у просторі *(J. S. Taube та співавт., 1990 a, b, 2007)*; виявлені у II-, III-, V- і VI-му шарах медіальної енторінальної кори гризунів[5530], препідставці, запідставці *(postsubiculum)*, ретроспленіальній і задній поясній корі, у *nc. anterodorsalis*[5531] таламуса, у *nc. mamillaris lateralis* і *nc. tegmentalis dorsalis*[5532]. Активність клітин, окрім структури видимого околу, залежить і від напрямку гравітаційного поля, тобто кута напрямку носового кінця й кута латерального повороту голови *(M. E. Shinder, J. S. Taube, 2019)*.

Клітини кутової швидкості голови[5533] — демонструють активність, преферентну стосовно певного напрямку і, вторинно, — стосовно певної кутової швидкості повороту голови *(J. Taube, 2009)*; перелік зон розташування у головному мозку цих клітин вужчий, ніж для звичайних клітин напрямку голови[5534]. Інформація щодо кутової швидкості голови, ймовірно, вилучається із полімодального сенсорного потоку на рівні *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. supragenualis* і *nc. vestibularis medialis*; інформація щодо напрямку голови вилучається далі — на рівні *nc. tegmentalis dorsalis* та *nc. mamillaris lateralis (S. Valerio, J. S. Taube, 2016)*.

Клітини просторового зору[5535] — нейрони гіпокампально-енторінального комплексу приматів, котрі активуються у момент, коли відповідна частина просторового оточення[5536] потрапляє у поле зору, навіть у частково прихованому вигляді; активність зберігається протягом кількох хвилин після вимкнення зорової інформації. На відміну від клітин місця — активність не корелює з певною локацією спостерігача у просторі; на відміну від нейронів напрямку голови — не репрезентують загальну кутову орієнтацію, натомість їхня активність корелює з напрямком погляду на певний об'єкт[5537]. Відіграють ключову роль в алоцентричній метризації оточення, в епізодичній просторовій пам'яті, у відтворенні просторових образів, у просторовій навігації тощо[5538]. Нейрони просторового зору, активність яких максимальна при спрямуванні зору у певне місце оточення, без візуального з'ясування його структури[5539], виявляють у полі CA1, парагіпокампальній звивині і препідставці; нейрони, активність яких при спрямуванні зору у певне місце простору залежить від візуалізації його вмісту, знаходять у полі CA3 *(R. G. Robertson та співавт., 1998)*.

Клітини руху[5540] — кодують моду рухомості тварини на площині і прискорення руху *(C. Rochefort та співавт., 2013, за матеріалами J. R. Whitlock та співавт., 2012)*, локалізовані у задній тім'яній корі гризунів.

Клітини кутового напрямку руху цілі[5541] **і клітини відстані до цілі**[5542]: нейрони гіпокампального комплексу, активність котрих корелює з певним напрямом чи евклідовою *(а не траєкторною)* відстанню до спостережуваної цілі *(A. Sarel та співавт., 2017)*. Описані для поля CA1 кажана, певна частина володіє характеристиками клітин місця *(Ibid.)*.

Клітини системи тривимірної навігації[5543] — підвиди клітин напрямку голови, так звані клітини азимута[5544], клітин нахилу[5545] і клітини повороту навколо ростроаудальної осі *(A. Finkelstein та співавт., 2015)*.

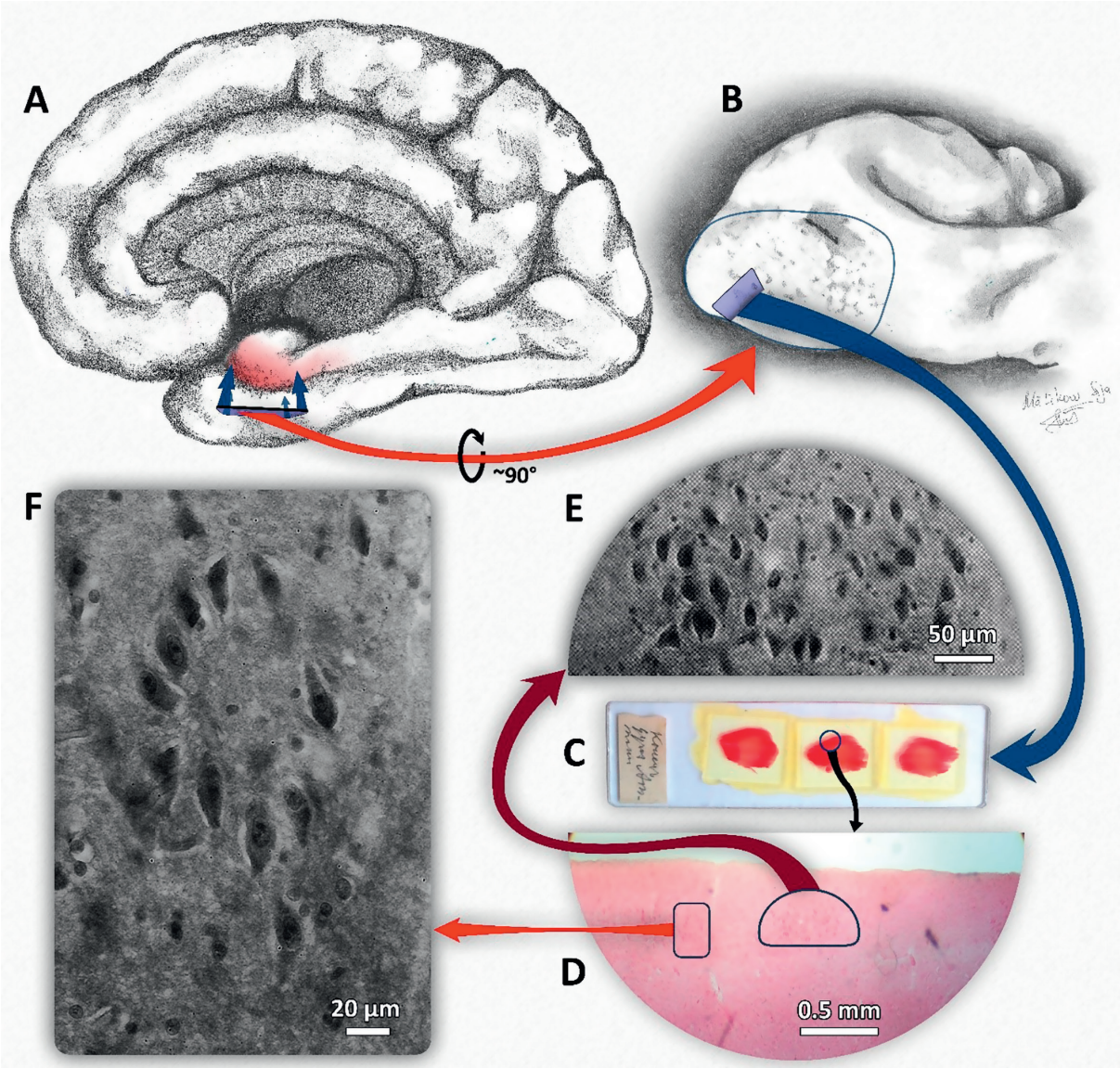
Описано також ряд навігаційних клітин підставки *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*: клітини напрямку руху[5546], клітини границі між частинами оточення[5547], клітини напрямку руху до межі[5548] тощо; також у підставці описано нейрони з кількома просторовими точками преферентної активності[5549].

Клітини соціального співвідношення[5550] — нейрони, активність котрих преферентна щодо локації у доступному екстероцептивним системам околові іншого представника цього ж виду *(T. Danjo та співавт., 2018; D. B. Omer та співавт., 2018)*. На даний час описані для дорзальної частини поля CA1 гіпокампа щура і кажана; близько половини цих нейронів є ще й клітинами місця, деякі репрезентують положення у просторі неживих об'єктів.

Думаємо, цієї короткої довідки цілком достатньо, щоб зрозуміти, що увесь подальший матеріал глави гуртуватиметься навколо феномену *«енторінальної кори»*. Отже, спершу зупинімось на особливостях улаштування цієї невеличкої ділянки мозку.

внутрішньонюхова, або енторінальна кора

Термін *«енторінальна кора»* запропоновано Корбініаном Бродманом[5551], можливо, через те, що ця ділянка *(поля BA 28 і 34)* розташовується медіальніше, *«внутрішніше»* від нюхової борозни[5552] і відповідно від навколонюхової кори *(поля BA 35 і BA 36)*. У гризунів енторінальна кора займає задньовентральну частину поверхні півкулі великого мозку, антеролатерально межуючи з грушоподібною корою, вентромедіально — з навколомигдалеподібною корою[5553], медіально — з припідставкою, латерально — з навколонюховою і занюховою[5554] корою *(A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*. У приматів енторінальна кора розташована на вентромедіальній поверхні передньої частини скроневої частки (***рис. 105***), межуючи антеромедіально з навколомигдалеподібною корою, медіально — з пре- і припідставкою, задньомедіально — з припідставкою, антеролатерально і латерально — з навколонюховою корою, ззаду — з решто кори парагіпокампальної звивини *(Ibid.)*. Енторінальна ділянка у всіх досліджуваних на даний час видів класу ссавців у анатомічному плані розглядається як частина або пряме продовження *«парагіпокампальної ділянки»*, і її включення разом з пре- і припідставкою до семантичного поля терміна *«гіпокампальна формація»* невиправдане *(G. W. van Hoesen та співавт., 2000[5555])*.



Енторінальна кора містить 6 шарів і все ж віднесена до різнорідної перехідної[5556] *(H. Stephan, 1975)*, а не до однорідної кори[5557]. Загальна кількість нейронів енторінальної ділянки однієї півкулі у землерийки становить 1.3×10^5, у миші — 4×10^5, у щура — 6.8×10^5, у людини[5558] — $7–8 \times 10^6$ *(оглянуто у: R. Insausti, D. G Amaral, 2012; R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

Стосовно історії площинної *(тангенційної)* регіоналізації енторінальної кори D. G. Amaral та співавтори *(1987)* наводять працю K. Brodmann *(1909*[5559]*)*, котрий виокремив у ній 2 поля уздовж латерально-медіальної *(у приматів — передньо-задньої)* осі. Цієї ж схеми притримувався W. J. S. Krieg *(1946 a, b*[5560]*)*, однак присвоював цифровому позначенню цитоархітектонічного поля BA 28 протилежне буквене уточнення — 28 b і 28 a. R. Lorente de No *(1933*[5561]*)* на підставі аналізу гіпокампальних проєкцій виокремлював 3 частини енторінальної кори ссавців — латеральну, проміжну і присередину[5562]. Подальші дослідження *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 1987)* дозволили збільшити кількість підполів енторінальної кори людини до 23 *(M. Rose, 1926*[5563] *a, b; Sgonilia, 1938*[5564]*)* або до 16 *(H. Braak, 1972)*, у мавпи — до 14 *(M. Rose,1926 a, b)* або щонайменше до 18 *(I. N. Filimonov, 1949*[5565]*)*. На даний час існує рамковий консенсус щодо тангенційного цитоархітектонічного мапування енторінальної кори у ссавців[5566], згідно з яким виокремлюють дві основні її частини: у гризунів — медіальну і латеральну, у людини — постеромедіальну й антеролатеральну[5567].

Постеромедіальна енторінальна кора (пМЕК) людини цитоархітектонічно схожа до медіальної енторінальної кори (МЕК) гризунів, у II-му шарі містить так звані клаптики кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів поміж дифузної популяції зірчастих нейронів[5568] *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Така архітектура суттєво відрізняється від антеролатеральної енторінальної кори (аЛЕК) людини — аналога латеральної енторінальної кори (ЛЕК) гризунів, з її островами зіркоподібних нейронів *(оглянуто у: R. K. Naumann та співавт., 2016, 2018)*. Ґрунтуючись на результатах високоточних фМРТ-досліджень *(T. Navarro Schroder та співавт., 2015)*, можна стверджувати не лише про цитоархітектонічну, а й про суттєву функціональну гомологію МЕК і пМЕК, ЛЕК і аЛЕК[5569].

Клітинний склад і нейропіль кожного з шарів енторінальної кори ссавців гетерогенний *(A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*; чи не найбільш цікавим і активно досліджуваним є II-й шар енторінальної кори — місце розташування морфологічних та функціональних її модулів. Існує щонайменше дві схеми стратифікації поверхневої частини енторінальної кори: у схемі S. Ramon y Cajal та R. Lorente de No II-й шар вужчий, у альтернативній схемі — він ширший і включає дрібні й середнього розміру пірамідні нейрони, котрі раніше відносили до поверхневої частини III-го шару (A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)[5570]. За даними C. W. Gatome та співавторів *(2010 a)*, у II-му шарі МЕК щура налічується ~58 000 нейронів, миші — ~24 000[5571]. У складі цієї нейронної популяції загалом описують різні за формою соми нейрони[5572]. Загалом у щура і у людини зірчасті нейрони складають 67–81 % усіх нейронів II-го шару МЕК/пМЕК, пірамідні — 16–32 % *(C. W. Gatome та співавт., 2010 b)*.

Рис. 105. Енторінальна кора людини і її основні морфологічні непересічності.

A — Схематичне зображення правої енторінальної ділянки кори головного мозку людини. Приблизне розташування полів Бродмана 28 і 34, які відповідають цій ділянці кори, виділено рожево-червоною градієнтною заливкою.

B — Вигляд ділянки гачка скроневої частки знизу і від серединної площини мозку з візуалізацією енторінальної горбистості, яка нагадує крупнокоміркову шорстку поверхню *(обведено брудно-синьою петлею)*. Для власноручного відтворення макроскопічного вигляду енторінальної кори людини, наведеного на рисунках 1 A і 1 B, у якості взірців використано зображення цієї ділянки мозку у працях H. M. Duvenroy *(1988, fig. 17, 20 і 52)* і G. Simic та співавторів *(2005, fig. 1 C)*, а також у *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_34* і у *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_28*.

C — Препарати Беца, отримані, згідно з його власноручним підписом, із «*Конецъ gyrus Amm*[onis]» *(реконструкція підпису препарата — наша, В.М.)*. На кожному із забарвлених карміном зрізів добре видно кору *(густіше червона)* і білу речовину мозку *(світліша)*. Місце виконання зрізів кори, представлених на препараті Беца, зображено нами на fig. 105 B довільно.

D — Енторінальна кора *(на наше переконання)* на одному із препаратів Беца під невеликим збільшенням мікроскопа. У приповерхневому шарі кори на невеликій глибині добре візуалізуються три нейронні кластери, два з яких продемонстровано у збільшеному вигляді на рис. 105 E і рис. 1 F. Зображена тут *(на рис. 105 D)* у збільшеному вигляді ділянка кори на препараті Беца позначена умовно.

E — Енторінальний острів *(на наше переконання)*, обведений на рис. 105 D півкруглою петлею, у збільшеному вигляді після чорно-білої стилізації засобами Adobe Photoshop задля контрастування крупних нейронів. Форма і розташування цих нейронів створює враження, за виразом Беца, «*рядів ниток у клубку*» *(див. далі)*, що відповідає терміну, запропонованому ним для позначення таких скупчень — «*glomerula corticalia*».

F — Енторінальний острів *(на наше переконання)*, обведений на рис. 105 D півкруглою петлею, у збільшеному вигляді після чорно-білої стилізації засобами Adobe Photoshop задля контрастування крупних нейронів.

A, B — нарисовано Зією Меліковим, C-F: методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Баслович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва; зведення і візуальне редагування рисунку — А. Медведєва і В. Медведєв.

З точки зору представництва маркерних протеїнів та нейромедіаторів II-й шар енторінальної кори строкатий *(оглянуто A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*, характеризується диференційною тангенційною експресією білка *Reelin*, кальбіндину, кальретиніну, парвальбуміну, холецистокініну, соматостатину, нейропептиду Y, вазоінтестинального пептиду, енкефаліну, рецепторів серотоніну 5-HT_{1A}, 5-HT_{3A}, рецепторів ацетилхоліну, канабіноїдного рецептора CB_1, VGLUT3[5573], PSA-NCAM[5574], WFA[5575], Wfs1[5576], SMI-32[5577], Ctip2[5578], Etv1[5579], COX2[5580] і nNOS[5581]. Основні види нейронів II-го шару — збуджувальні, серед котрих — зірчасті *Reelin*-позитивні і пірамідні кальбіндинпозитивні.

Аференти енторінальної кори у цілому надходять від ряду кіркових ділянок — перірінальної, грушоподібної, поясної, острівцевої, орбітофронтальної кори, від інших частин парагіпокампальної кори і від кори верхньої скроневої звивини[5582], а також від медіальної частини перегородкового комплексу *(оглянуто P.-Y. Jacob та співавт., 2014)* й ряду інших ділянок головного мозку — ймовірно, від мигдалеподібного комплексу, базального переднього мозку, огорожі, таламуса, *nc. supramamillaris,* VTA, від ядер шва і від блакитного місця *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*.

Добре відомий перфорантний шлях утворений аксонами нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори[5583], містить також аксони V-го і VI-го шарів[5584]; більшість проєкцій у складі шляху — іпсилатеральні *(M. P. Witter, 2007 b)*. Загалом[5585], *Reelin*-позитивні зірчасті глутаматергічні нейрони шару II і, можливо, нейрони шару VI проєктуються у зубчасту звивину, поле CA3[5586] і поле CA2 гіпокампа. Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II[5587], пірамідні нейрони шару III і, можливо, шару V проєктуються у поле CA1[5588] і підставку *(у тому числі контрлатерально)*, формуючи так званий скронево-гіпокампальний шлях[5589]. У щура нейрони, розташовані в енторінальній корі латерально, проєктуються у дорзальну частину зубчастої звивини, нейрони, розташовані медіальніше, — у вентральніші ділянки зубчастої звивини; дорзальні ділянки зубчастої звивини отримують входи від ЛЕК, латеральних і каудальних ділянок МЕК, вентральні ділянки зубчастої звивини — від медіальніше розташованих нейронів обох частин енторінальної кори *(M. P. Witter, 2007 b)*[5590].

Залишається нез'ясованим питання щодо кількості нейронів зубчастої звивини, охоплених одним проєкційним аксоном клітини енторінальної кори[5591]. За розрахунками C. W. Gatome та співавторів *(2010 a)*, одна така клітина II-го шару МЕК щура формує ~43 000 синапсів у зубчастій звивині; зона поширення терміналей одного проєкційного аксона клітини II-го шару енторінальної кори щура складає ~4 мм *(D. G. Amaral, M. P. Witter, 1989)* або навіть менше ~1.0–1.9 мм *(оглянуто R. S. Sloviter, T. Lomo, 2014),* що в цілому узгоджується з концепцією ламелярної організації гіпокампа уздовж основної осі *(Ibid.)*. Глутаматергічні синапси волокон перфорантного шляху з дендритами клітин-зерен зубчастої звивини кроля виявились першим нейрофізіологічним об'єктом, на якому описано явище довготривалої потенціації[5592].

Найцікавішою особливістю енторінальної кори є її модулярна організація, котра проявляється кластеризацією саме нейронів II-го шару. Описано 2 типи кластерів: МЕК/пМЕК містить так звані клаптики[5593], укомплектовані дрібними пірамідними нейронами; для ЛЕК/аЛЕК характерні так звані острови[5594], або клубочки[5595], виповнені в основному зірчастими нейронами, котрі у людини мають макроскопічний відповідник — горбки, або бородавки гіпокампа. Обидва види кластерів просторово не співпадають і, ймовірно, розташовуються на різній глибині. Про все це детально йтиметься далі.

ЛЕК/аЛЕК та її острови

У II-му шарі ЛЕК описують 4 підгрупи основних клітин[5596]: **1)** пірамідні нейрони з вертикально орієнтованою сомою і апікальним дендритом[5597]; **2)** косі пірамідні з горизонтально орієнтованою сомою, апікальним дендритом, спрямованим не перпендикулярно до піальної поверхні[5598]; **3)** віялоподібні нейрони[5599], схожі на зірчасті, однак без відокремленого базального дендритного стовбура[5600]; **4)** мультиформні нейрони, схожі на зірчасті[5601]. За електрофізіологічними властивостями підгрупи основних нейронів ЛЕК більш схожі, ніж у МЕК *(M. P. Witter та співавт., 2017 a)*. Два основні імуногістохімічні фенотипи нейронів II-го шару[5602] — *Reelin*-позитивні[5603] і кальбіндинпозитивні[5604] більш-менш сегреговані за глибиною залягання: перші локалізовані переважно у підшарі IIa, другі — глибше, у підшарі IIb *(M. P. Witter та співавт., 2017 a)*. За даними E. S. Nilssen та співавторів *(2018, 2019)*[5605], Reelin-позитивні нейрони ЛЕК проєктуються у зубчасту звивину, поле CA3 і CA2.

Острови II-го шару ЛЕК/аЛЕК *(енторінальні острови)* виявляють уже при звичайних оглядових забарвленнях[5606]; аналогічні[5607] структури ЛЕК/аЛЕК візуалізуються й при гістохімічному дослідженні активності ацетилхолінестерази й цитохромоксидази, а також при імуногістохімічному виявленні експресії глутамінази[5608], глутаматдекарбоксилази[5609], парвальбуміну, соматостатину$_{28}$ і нейропептиду Y *(A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996),* або парвальбуміну, кальретиніну і кальбіндину *(M. Mikkonen та співавт., 1997)*. У аЛЕК найточніше співпадіння просторового розподілу характерне для експресії парвальбуміну й забарвлення сом нейронів тіоніном за Нісслем *(M. Mikkonen та співавт., 1997)*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000),* узагальнюючи

наявний емпіричний матеріал, стверджують, що вміст енторінальних островів позитивний стосовно експресії цитохромоксидази і парвальбуміну; за іншими даними, більшість енторінальних островів людини містять зірчасті клітини, котрі експресують цитохромоксидазу, нейрофіламенти і оточені парвальбумінпозитивним нейропілем *(M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; R. F. Hevner, M. T. Wong-Riley, 1992)*.

Розташування переважної більшості нейрофіламент-Н-позитивних енторінальних островів людини не співпадає з кальбіндинпозитивними клаптиками *(R. K. Naumann та співавт., 2016,* ***рис. 106****)*, про які детально йтиметься далі. У цьому випадку, на відміну від нижчих ссавців *(див. с. 401)*, обидва типи кластерів принципово виявні при звичному оглядовому забарвленні *(приміром, за Нісслем)*, однак клаптики за таких умов візуалізуються значно гірше[5610]. При тангенційному співрозташуванні обох островів і клаптиків створюється враження різної глибини залягання: R. K. Naumann та співавтори *(2016)* стверджують, що поміж або глибше островів[5611] енторінальної кори людини і мавпи можуть розташовуватися кластери дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів — типових для пМЕК[5612]. У пМЕК і особливо у каудомедіальній її частині[5613] нейрофіламент-Н-позитивні острови зливаються у моношар, на тлі котрого *(каудомедіально)* чи у складі якого

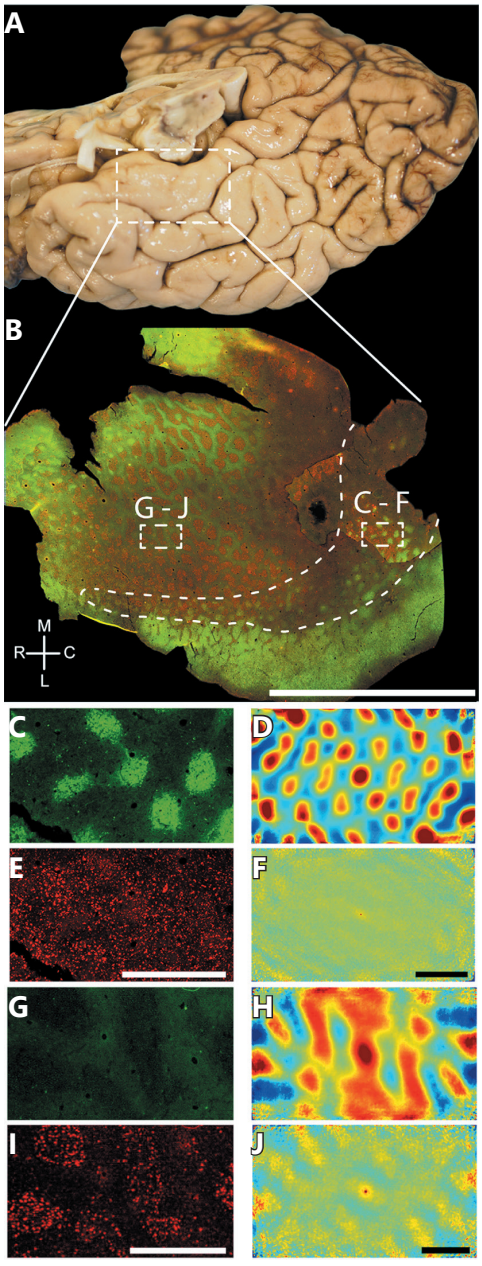


Рис. 106. Як можна бачити на представленому рисунку із праці R. K. Naumann та співавторів *(2016; коричневий колір — імуногістохімічна візуалізація нейрофіламента Н*[1]*, зелений колір — імуногістохімічна кальбіндину)* — **в енторінальній корі людини кальбіндинпозитивні клаптики з преферентним вмістом дрібних пірамідних клітин розташовані здебільшого у каудальній частині енторінальної кори, нейрофіламент-Н-позитивні енторінальні острови з преферентним вмістом зірчастих клітин — у ростральних відділах енторінальної кори**, причому суперпозиція цих двох утворень малоймовірна[2]. Зверніть увагу на переважання кількості островів над клаптиками, на наявність клаптиків у найростральніших відділах кори, гексагональну тангенційну організацію груп найкаудальніших клаптиків, їх дрібніші розміри і типову округлу форму порівняно з більшими, безформними, значно численнішими і струменеподібно-лінійно організованими островами.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND 4.0; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.23865#)*.

[1] R. K. Naumann та співавтори *(2016)*: «*The SMI-32 mouse monoclonal IgG1 antibody was prepared against the nonphosphorylated epitope of neurofilament H isolated from homogenized hypothalami from Fischer 344 rats. SMI-32 has been shown to visualize two bands (200 and 180 kDa), which merge into a single neurofilament H line on two-dimensional blots and is expressed in neuronal cell bodies, dendrites, and some thick axons in both the central and the peripheral nervous systems (Sternberger and Sternberger, 1983). SMI-32 immunreactivity has previously been shown to label stellate cells, multipolar neurons, and modified pyramidal neurons in layer 2 of human entorhinal cortex (Beall and Lewis, 1992). These studies demonstrate that this antibody generally produces strong labeling in medium-sized to large pyramidal neurons located in layers 3 and 5 as well as demarcating the six cortical layers of the ferret visual cortex (Homman-Ludiye та співавт., 2010)*». Чи були використані саме ці, мишачі антитіла для дослідження людського матеріалу — не зрозуміло.

[2] «*We identified putative stellate cell islands by neurofilament immunoreactivity (fig. 8 B, red) and calbindin patches by calbindin immunoreactivity (fig. 8 B, green). In caudal human entorhinal cortex (Fig. 8 C), we observed hexagonally (fig. 8 C, D) arranged calbindin patches, which were superimposed onto a spatially scattered population of putative stellate cells (fig. 8 E, F). This arrangement is remarkably similar to the cellular organization of rat medial entorhinal cortex (Ray та співавт., 2014). … As described previously for the rat (Ray та співавт., 2014) and also shown in Figure 8 B and C for the human, medial/caudal entorhinal cortex contains calbindin-positive pyramidal cell patches and scattered stellate cells (fig. 8 E).* ***These modules are different from the stellate cell islands*** *(fig. 8 B, I) in rostral entorhinal cortex that have been extensively characterized in the human brain*» *(виділено нами — В. М.)*.

(каудально) розташовані кальбіндинпозитивні клаптики енторінальної кори. Цікаво, що згідно з R. Insausti та співавторами *(1995)*[5614], острови II-го шару, виявні, найімовірніше, при забарвленні тіоніном[5615], присутні у всіх частинах енторінальної кори людини.

Діаметр одного енторінального острова аЛЕК людини — ~0.5–1[5616] мм, середня відстань між ними — 369 ± 162 мкм *(A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)*. G. Simic та співавтори *(2005)* нараховують в енторінальній корі лівої півкулі великого мозку людини ~121 острівів[5617], у правій — ~111, загалом — ~232[5618]. Середня кількість нейронів у кожному такому острові лівої і правої півкулі складає відповідно — ~4.7 × 10^5 і ~4.1 × 10^5; з віком площа енторінальної горбистості і середня кількість нейронів у пересічному острові суттєво зменшується *(Ibid.)*.

На відміну від МЕК/пМЕК та її кластерів, про котрі детально йтиметься далі, функція ЛЕК/аЛЕК і енторінальних островів залишається маловідомою. Більшість нейронів ЛЕК не володіють залежною від розташування тварини у просторі активністю, однак серед них є такі, котрі преферентно активуються при локальних змінах складу оточення — при появі чи зникненні об'єктів.

Відомо *(оглянуто K. M. Igarashi, 2016)* про пряму топологічну і функціональну асоціацію ЛЕК з нюховою цибулиною і первинною нюховою ділянкою кори — грушоподібною корою *(K. M. Igarashi та співавт., 2012)*: передня частина ЛЕК отримує щонайменше 45 % аферентів саме від цієї ділянки кори *(M. P. Witter, D. G. Amaral, 2004*[5619]*)*, нейрони ЛЕК преферентно активуються при експозиції енграмованих нюхових стимулів[5620] *(B. J. Young та співавт., 1997),* мережі III-го шару ЛЕК беруть участь у градуальній репрезентації запахів під час асоціації нюхової і просторової інформації *(K. M. Igarashi та співавт., 2014)*. Ймовірно, така інформація про особливості нюхових характеристик об'єктів передається у гіпокамп на тлі формування цілісних енграм оточення чи поведінкових епізодів.

Певні нейрони ЛЕК преферентно активуються у випадку близького, достатнього для тактильного і нюхового сприйняття розташування тварини відносно нового дискретного, обмеженого у просторі об'єкта *(S. S. Deshmukh, J. J. Knierim, 2011; A. Tsao та співавт., 2013),* котрий сприймається як інтегральне джерело візуальних, тактильних і нюхових стимулів. Частина клітин ЛЕК розряджається при зникненні об'єкта, що свідчить про їхню можливу функцію у формуванні кореляту зміни оточення або енграми прибраного об'єкта *(A. Tsao та співавт., 2013)*.

У той час як функціональна мережева асоціація між МЕК і гіпокампом реалізується на тлі θ- і швидкої γ-активності, інтегральним електрофізіологічним еквівалентом функціонального зв'язку ЛЕК і поля CA1 гіпокампа під час енграмування певної специфічної інформації є коливання з частотою 20–40 Гц *(K. M. Igarashi та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2015);* генерування такої частоти може здійснюватися за участі елементів нюхового аналізатора, приміром, нюхової цибулини і грушоподібної кори *(оглянуто K. M. Igarashi, 2016)*.

E. S. Nilssen та співавтори *(2018, 2019)* припускають наявність у ЛЕК не лише схожої з МЕК нейронної мережі, а й клітин з подібною до клітин решітки просторово-преферентною активністю, котрі забезпечують метризацію специфічної для ЛЕК об'єктзалежної інформації про оточення[5621]. За їхніми спостереженнями, віялоподібні нейрони[5622] II-го шару ЛЕК формують основну частину проєкцій цієї ділянки енторінальної кори у зубчасту звивину, поле CA3 і CA2. Ці еферентні аналогічні проєкціям зірчастих нейронів МЕК *(див. далі)*, однак, найпевніше, несуть іншу інформацію. Виявляється, взаємозбуджувальні входи між віялоподібними нейронами рідкісні, натомість ці клітини преферентно контактують з двома підтипами гальмівних нейронів, чим обумовлюють дисинаптичні взаємозв'язки[5623], як і зірчасті нейрони МЕК. Також віялоподібні нейрони віддають і отримують моносинаптичні впливи від вертикальних пірамідних нейронів II-го шару ЛЕК.

МЕК/пМЕК та її клаптики

У цілому питання класифікації клітинних видів II-го шару МЕК, варіантів їх проєктування ще далеке від вирішення[5624]. Традиційно у цьому шарі МЕК описують 4 види нейронів: два основні — зірчасті *Reelin*-позитивні й пірамідні кальбіндинпозитивні, а також два проміжні, з морфологією, що має риси обох основних видів — проміжні зірчасті[5625] і проміжні пірамідні[5626] *(оглянуто M. P. Witter та співавт., 2017 a)*. За виключно морфологічними ознаками C. B. Canto й M. P. Witter *(2012 b)* описують 3 підтипи проміжних форм нейронів МЕК щура: косі пірамідні нейрони[5627] і два підтипи з морфологією, проміжною стосовно зірчастих, вертикальних і горизонтальних *(косих)* пірамідних нейронів, причому для одного підтипу характерний апікальний дендрит, верхівкою спрямований до піальної поверхні кори, для другого — горизонтально орієнтована сома. E. C. Fuchs та співавтори *(2016)* виокремлюють 4 різні види лише серед основних клітин II-го шару. На думку R. K. Naumann та співавторів *(2018)* у II–III-му шарі МЕК присутні більше ніж 3 різні типи збуджувальних нейронів; з точки зору патернів генетичної експресії, ці шари МЕК нагадують шар V нової кори *(H. L. Ramsden та співавт. 2015)*. Так чи інакше, комплексний підхід дозволяє виокремлювати серед нейронів II-го шару МЕК

щонайменше дві основні функціональні популяції — збуджувальні кальбіндинпозитивні пірамідні нейрони і *Reelin*-позитивні зірчасті нейрони; іншою важливою функціональною популяцією є пірамідні нейрони III-го шару. Саме ці три види нейронів є основним джерелом проєкцій МЕК у гіпокамп у складі перфорантного шляху[5628] *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

Пірамідні нейрони II-го шару — в основному збуджувальні, експресують кальбіндин[5629] або wolframin[5630]; сучасні підрахунки визначають їх частку у 30–40 % від усіх нейронів II шару МЕК[5631]. Вони проєктуються у поле CA1 і підставку[5632], синапсуючи преферентно з інтернейронами поля CA1[5633], демонструють чітку залежність активності від θ-ритму, отримують холінергічні входи[5634]. Інші ділянки проєктування — контрлатеральна енторінальна кора і нейрони медіальної частини перегородкового комплексу[5635]. Пірамідні нейрони II-го шару проєктуються також на зірчасті, однак не навпаки[5636].

Зірчасті нейрони — збуджувальні, хоча й експресують Reelin[5637], складають до 50–60 % усіх нейронів II-го шару МЕК[5638], є одним з основних джерел перфорантних волокон, котрі синапсують із клітинами-зернами зубчастої звивини[5639] і нейронами поля CA3 *(T. Kitamura та співавт., 2015)*. Володіють багатьма, радіарно розташованими відносно соми дендритами *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Припускають поодинокі синапси між зірчастими нейронами; контакти між цими клітинами можуть опосередковуватися й через інтернейрони[5640]. Локальними проєкціями зірчасті нейрони суттєво відрізняються від пірамідних[5641], щільність просторового розташування їхніх пресинаптичних бутонів набагато більша у глибоких шарах МЕК[5642]. Загалом, у МЕК миші кальбіндинпозитивні нейрони II-го шару розташовані в основному поверхневіше стосовно *Reelin*-позитивних[5643].

На відміну від II-го шару, наступний, III-й шар МЕК — гомогенний, кількість нейронів у ньому у 2–3 рази більша[5644], дендрити більшості нейронів цього шару підіймаються через II-й шар до I-го, де формують пучки[5645]. Найбільша фракція нейронів III-го шару експресує PCP4[5646], проєктується на резидентні пірамідні нейрони[5647], а також на зірчасті, однак не пірамідні, нейрони II-го шару *(J. Winterer та співавт. 2017)*.

Клаптики. У II-му шарі МЕК/пМЕК спостерігають кластеризацію пірамідних нейронів[5648], котра у гризунів і собаки представлена на тлі відносно гомогенного тангенційного розподілу зірчастих нейронів у проміжках між кластерами[5649]. Імуногістохімічні кластери пірамідних нейронів отримали назву **енторінальних клаптиків**[5650]. Виявлення клаптиків звичайними оглядовими світлооптичними методами у гризунів і собаки практично неможливе через рівномірність розподілу нейронів II-го шару *(A. Woźnicka та співавт., 2006*[5651]*)*. Тим не менш, для пМЕК людини і приматів характерна кластеризація нейронів II-го шару, виявна методами традиційної світлооптичної мікроскопії[5652]. У людини кальбіндинові клаптики, скоріш за все, є властивістю лише енторінальної кори; найбільш виразне їх розташування — у доволі вузькій каудальній частині пМЕК[5653], однак цілком схожі структури можна помітити й поблизу рострального краю енторінальної кори[5654].

У МЕК миші клаптики практично повністю укомплектовані пірамідними нейронами[5655], у щура й інших ссавців — містять інші види нейронів[5656]. У щура зірчасті нейрони II-го шару не виявляють у центральних ділянках клаптиків[5657]. Не дивно, що формування клаптиків II-го шару МЕК/пМЕК *(R. K. Naumann та співавт., 2016)* зумовлене специфікою онтогенетичної патернізації *(S. Ray, M. Brecht, 2016)*.

Загальна кількість клаптиків енторінальної кори[5658] однієї півкулі головного мозку землерийки — 14 ± 2 одиниць, середній діаметр — 103 ± 23 мкм, у миші — 22 ± 7 одиниць і 94 ± 37 мкм, у щура — 69 ± 17 одиниць і 145 ± 41 мкм, у рукокрилих[5659] — 100 ± 1 одиниць і 250 ± 77 мкм, у людини — 115 ± 16 одиниць і 532 ± 197 мкм, відповідно *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2016)*[5660]. Середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів дорзальної частини МЕК дорослої миші — ~600[5661], вентральної частини — ~495[5662], середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів ЛЕК дорослої миші — ~752[5663] *(Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996)*. Для парвальбумінпозитивних нейронів аналогічний показник має наступні значення: дорзальна частина МЕК — ~397[5664], вентральна частина МЕК — ~139[5665], ЛЕК — ~236[5666] *(Ibid.)*. Клаптики на тангенційних зрізах формують гексагональні, прямокутні й геометрично нерегулярні структури у наступних пропорціях: для щура, відповідно, — 44 %, 32 % і 24 %[5667], для людини — 45 %, 35 % і 20 %[5668] *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

Зіставлення електрофізіологічних, імуногістохімічних та морфологічних властивостей нейронів МЕК на даному етапі суттєво утруднене[5669] *(див.* ***рис. 107****)*. Активність більшості нейронів МЕК[5670] у вільнорухомих тварин просторово-селективна[5671] *(G. W. Diehl та співавт., 2017)*. M. P. Witter та E. I. Moser *(2006*[5672]*)* вважали, що клітини напрямку голови, клітини решітки і клітини з певними спільними характеристиками[5673] просторово співпредставлені у МЕК, причому для клітин напрямку голови і клітин зі спільними характеристиками як преферентну зону локалізації визначали III-й і V-й шари МЕК, натомість для клітин решітки — II-й шар[5674]. За даними *Q. Tang* та співавторів *(2014)*, клітинами решітки виявляються лише 19 % з усіх[5675] досліджених пірамідних і 3 % з усіх[5676] досліджених зірчастих нейронів II-го шару МЕК щура; 11 % зірчастих нейронів[5677] і 1 % пірамідних[5678] нейронів було класифіковано як клітини межі; 19 % пірамідних нейронів[5679] і 12 % зірчастих нейронів[5680] II-го шару можна вважати клітинами напрямку голови. За даними *G. W. Diehl* та співавторів

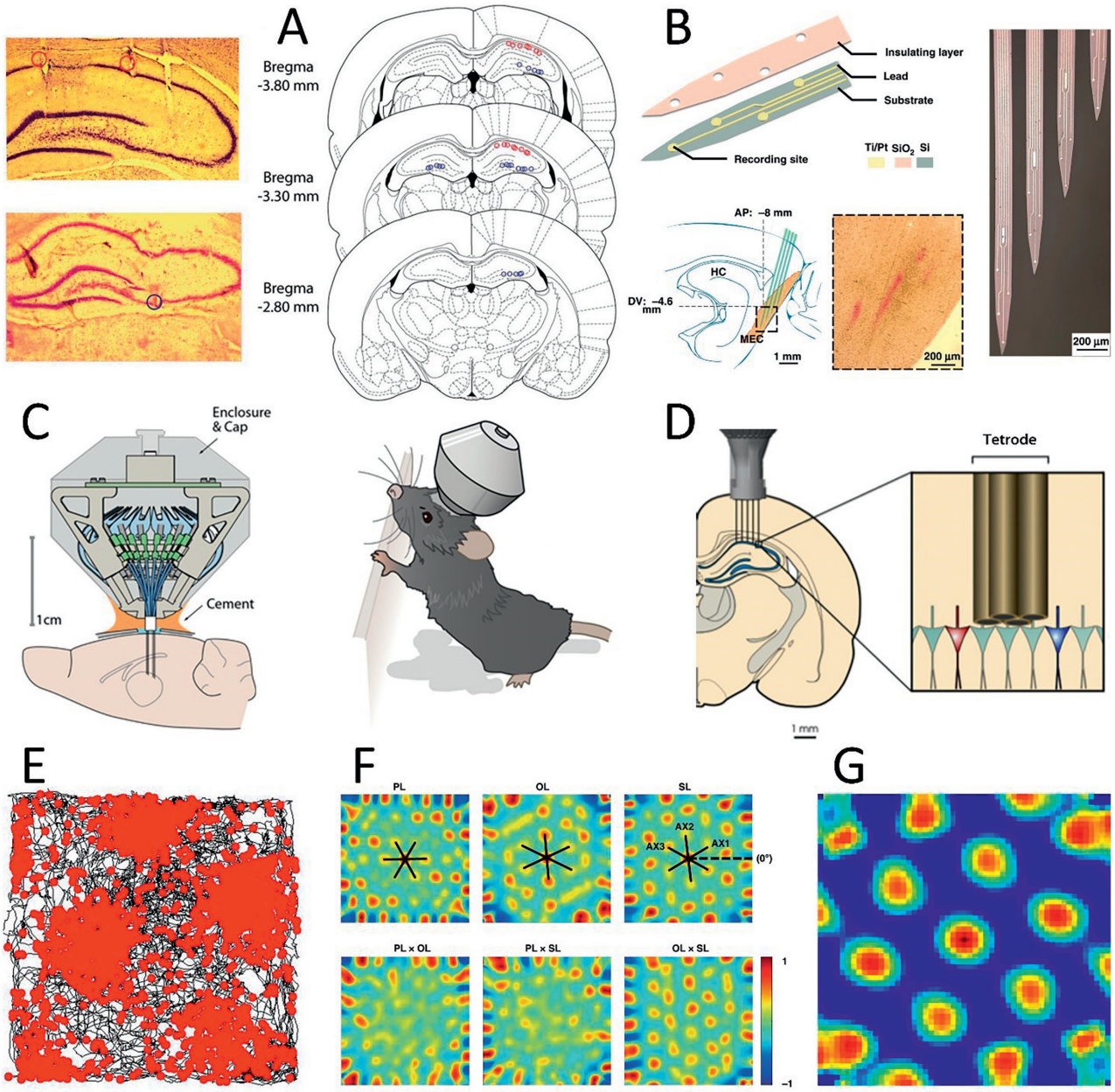


Рис. 107. Енторінальна кора, особливості її дослідження і клітини решітки. Якщо Вам поталанить, Ви вдало зафіксуєте на черепі експериментальної тварини мультитетрод — кількаелектродний пристрій, який дозволяє повільно і точно занурювати робочі кінці реєструвальних електродів (*тетродів*[1]) у речовину мозку. Далі Ви зачекаєте 1 тиждень і протягом наступних 2-х тижнів[2] займатиметися *«підкручуванням гайок»*, тобто повільним зануренням тетродів у необхідну зону МЕК[3]. Тварина увесь цей час житиме і рухатиметься. Якщо Вам пощастить вдруге — Ви пройдете цей етап без втрати тварини внаслідок інфікування рани й виходу з ладу мультитетрода. Нарешті, якщо Вам повезе утретє — після підмикання пристрою до шини дротів Ви побачите, окрім того, що все працює, ще й активність нейронів[4], котра залежатиме від позиції тварини у просторі (**E**): чорні заплутані нитки траєкторій руху тварини у площині так званого *«відкритого поля»* міститиме червоні цятки — місця, де ваш *«щасливий»* електрод реєстрував суттєву активність найближчого нейрона(-

[1] Стрижень кожного тетрода несе 4 мініелектрода, звідси назва.

[2] Тривалість цього періоду у різних працях різна.

[3] Аналогічна методологія для реєстрації інших функціональних видів нейронів у гіпокампі добре описана R. W. Komorowski та співавт., 2009; D. M. Salz та співавт., 2016.

[4] Вони повинні виявитися поблизу електрода — у цьому теж ваше везіння.

ів). Якщо Ви побачите таку картину — знайте, що ваш електрод пише клітину[1] решітки. Коли Ви захочете розмалювати площину вільного руху тварини у відповідності до активності реєстрованої клітини решітки у кожній точці цієї площини, у вас вийде таке, як на рисунках **F** і **G**: найстійкіша[2] активність відповідає найнасиченішому червоному відтінку, найменш стійка — найблакитнішому. До речі, вчетверте Вам уже не повезе: Нобелівську премію за це все давно присуджено.

A — ранові канали тетродів у фіксованій речовині мозку дорослого щура, які були встановлені з метою прижиттєвої реєстрації активності нейронів поля CA1 і CA3. Червоними кільцями обведено ділянки проходження каналів через поле CA1, синіми — через поле CA3. Джерело: D. M. Salz та співавтори *(2016)*[3], з використанням схематичних репродукцій зрізів мозку щура, наведених у стереотаксичному атласі G. Paxinos і C. Watson (*2007*).

B, C — сучасніші аналоги засобів для прижиттєвої реєстрації активності окремих нейронів МЕК (**B**) чи інших ділянок мозку (**C**) дрібних експериментальних ссавців. Джерела: Z. Xu та співавтори (*2022*)[4] — **B**, J. Voigts та співавтори (*2013*)[5].

D — схема гіпокампального тетрода (*праворуч*), розташованого поблизу основи пірамідних нейронів поля CA1 щура чи миші (*ліворуч*). Джерело[6]: *https://en.wikipedia.org/wiki/Tetrode_%28biology%29*.

E — активність ординарної клітини решітки при переміщенні тварини по квадратному полю; траєкторія переміщень — чорні лінії; місця поля, для яких характерна висока активність клітини решітки, — позначено червоними кружальцями. Джерело[7]: *https://en.wikipedia.org/wiki/Grid_cell*.

G — так звана «*аутокорелограма*» активності клітини решітки: темно-червоний колір — місця двовимірної площини, де активність клітини максимальна, темно-синій — місця, де активність клітини нульова. Джерело[8]: *https://en.wikipedia.org/wiki/Grid_cell*.

F — аутокорелограми клітини решітки[9] МЕК щура на тлі змін оточення тварини[10]. Джерело: Z. Xu та співавтори (*2022*)[11]

---

[1] Чи купку клітин?

[2] Впродовж вервиці потраплянь у цю ж точку площини клітина демонструє все ту ж активність.

[3] Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY 4.0, яка розповсюджується на усі праці з відкритим електронним доступом, опубліковані у «*The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*» після 2014 року *(https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions; https://www.jneurosci.org/content/35/18/7041.long)*.

[4] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41378-022-00436-5)*.

[5] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 3.0; https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/fnsys.2013.00008/full)*.

[6] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-SA 3.0; https://en.wikipedia.org/wiki/File:HippocampalTetrodeExample.png)*.

[7] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-SA 4.0; https://en.wikipedia.org/wiki/Grid_cell#/media/File:Grid_cell_image_V2.jpg)*.

[8] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-SA 4.0; https://en.wikipedia.org/wiki/Grid_cell#/media/File:Autocorrelation_image.jpg)*.

[9] Найімовірніше, однієї — В. М.

[10] Йдеться про явище «*перекартування*», «*remapping*», тобто, зміни площинних характеристик аутокорелограми клітини решітки у відповідь на зміну оточення чи структури площини локомоції тварини. Деталі — у джерелі.

[11] Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41378–022–00436–5)*.

(2017), практично усі[5681] реєстровані клітини МЕК дорослого щура демонструють залежні від просторового розташування тварини патерни активності, з них на клітини решітки припадає 17.7 %, на клітини межі — 9 %, на клітини напрямку голови — 1 %, на некласифіковані просторовозалежні — 68 %. У миші[5682] серед усіх[5683] ідентифікованих клітин решітки 125 *(94 %)* виявляли у МЕК, 8 — у припідставці; при цьому 41-на клітина решітки *(33 %)* розташовувалася у II-му шарі МЕК, що складало ~9 % нейронів шару, 39 клітин решітки *(31 %)* виявляли у III-му шарі *(5.6 % нейронів шару)*, а 45 клітин решітки *(36 %)* — на межі між шарами[5684] *(C. Miao та співавт., 2017)*. Узагальнюючи наявні у літературі дані, R. K. Naumann та співавтори *(2018)*[5685] фіксують частку нейронів решітки серед нейронів МЕК на рівні 10–20 %[5686], D. C. Rowland та співавтори *(2018)* описують частку клітин решітки серед зірчастих нейронів МЕК миші на рівні 25 %[5687].

У шарі III МЕК щура практично відсутні нейрони, активність котрих має асоційовану з просторовою локацією періодичність: серед усіх досліджених нейронів цього шару лише 28 % володіли модульованою площинним розташуванням активністю[5688], однак не проявляли просторовозалежної періодичності; крім того, активність нейронів III-го шару демонструвала слабку θ-синхронізацію[5689] і подекуди залежала від напрямку голови тварини *(Q. Tang та співавт., 2015)*.

Зазначимо також, що у II-му, III-му і V-му шарах МЕК щура 14–16 % досліджуваних нейронів демонструють характеристики типових клітин швидкості[5690], певна частка — клітин з властивостями репрезентації швидкості руху і напрямку голови *(E. Kropff та співавт. 2015*[5691]*)*.

Модулярна організація тієї чи іншої ділянки кори, окрім іншого, проявляється також і пучкуванням апікальних дендритів пірамідних нейронів[5692], групуванням аферентних аксонів та їх терміналей. Приміром, I–III-й шари МЕК містять пучки апікальних дендритів пірамідних нейронів III-го і V-го шару, причому території сом цих нейронів тангенційно не перекриваються з клаптиками чи дендритами клаптикових нейронів[5693]. Натомість, дендрити кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів II-го шару формують пучки, просторово пов'язані з аксонами I-го шару, серед котрих, ймовірно, найчисленнішими є холінергічні волокна припідставки[5694], тим більше, що холінергічні аференти припідставки суттєвіше впливають на активність пірамідних, а не зірчастих нейронів МЕК і, преферентно покриваючи клаптики[5695], розташовуються у II-му шарі МЕК кластерно[5696]. Інший вид кластеризації аферентів МЕК — скупчення глутаматергічних цинкпозитивних терміналей у II-му шарі МЕК[5697] поміж кальбіндиновими клаптиками[5698], котрі перекриваються з дендритними пучками PCP4[5699]-позитивних пірамідних нейронів III-го і V-го шарів МЕК[5700], модулюють їх активність[5701] і, ймовірно, є аферентами від препідставки[5702]. Важливо уточнити, що проєкційні терміналі пре- і припідставки охоплюють фактично усі шари енторінальної кори[5703]. Не виключено, що до складу пучків, охоплених цинкпозитивними аферентами, входять дендрити нейронів II-го шару *«проміжної»* морфології[5704], а також, менш імовірно, зірчасті клітини II-го шару *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

Таким чином, за висновком R. K. Naumann та співавторів *(2018),* поверхневі шари МЕК містять дві просторово сегреговані, однак тангенційно комплементарні модулярні системи: **1)** кальбіндинпозитивні клаптики нейронів і пучки їхніх дендритів, охоплені холінергічними терміналями припідставки; **2)** пучки дендритів нейронів III-го і V-го шару, охоплені цинкпозитивними глутаматергічними терміналями препідставки. Функціональна значущість такої модульної організації МЕК не з'ясована.

Інтернейрони. У складі МЕК, як і в інших ділянках кори головного мозку, описують щонайменше 3 види гальмівних інтернейронів[5705]: парвальбумінпозитивні, соматостатинпозитивні і такі, що експресують серотоніновий 5-HT_{3A}[5706]. Серед останніх наявні також холіцистокінінпозитивні корзинчасті клітини[5707], котрі преферентно іннервують кальбіндинпозитивні *(але не Reelin-позитивні)* нейрони МЕК[5708]. 5-HT_{3A}-позитивні нейрони загалом преферентно іннервують пірамідні нейрони II-го шару МЕК[5709].

Закінчення аксонів парвальбумінпозитивних інтернейронів локалізовані зазвичай перісоматично, можливо, більшою мірою на пірамідних кальбіндинпозитивних нейронах II-го шару МЕК, ніж на зірчастих[5710]. Вважається, що парвальбумінпозитивні нейрони є основним джерелом зворотного гальмування у мережах II-го шару МЕК[5711]. У будь-якому випадку, всі відомі функціональні види нейронів цього шару — з просторово-преферентною активністю чи без неї — отримують гальмівні впливи, опосередковані парвальбумінпозитивними інтернейронами, котрі, у свою чергу, перебувають під впливом збуджувальних аферентів від клітин решітки з різними мапами просторової селективності[5712]. Незрозуміло у який спосіб, але функція парвальбумінпозитивних нейронів конче необхідна для реалізації характерної просторово-преферентної активності клітин решітки[5713]. До речі, серед парвальбумінпозитивних інтернейронів є значна частина тих, активність котрих залежить від швидкості руху тварини[5714].

Терміналі соматостатинпозитивних інтернейронів розташовуються переважно на дендритах постсинаптичних нейронів[5715]; як і у випадку парвальбумінпозитивних нейронів, питання іннервації пірамідних нейронів II-го шару МЕК соматостатинпозитивними — спірне[5716]. Їх пригнічення у миші не чинить суттєвого впливу на активність клітин решітки чи нейронів, розрядження котрих модулюється швидкістю руху тварини, однак зменшує просторову вибірковість нейронів з аперіодичною просторово-преферентною активністю *(C. Miao та співавт., 2017)*. Важливо, що корзинчасті ГАМК-ергічні нейрони МЕК, кортрі експресують канабіноїдний рецептор CB_1 і холецистокінін, селективно іннервують нейрони II-го шару — проєкційні стосовно гіпокампа[5717], однак не ті, що проєктуються у зубчасту звивину перфорантним шляхом[5718] *(C. Varga та співавт., 2010)*. Більшість гальмівних інтернейронів МЕК *(зокрема 5-HT3-позитивні)* отримують холінергічні впливи від медіальної частини перегородкового комплексу, здебільшого — від змішаних, холін/ГАМК-ергічних терміналей *(S. Desikan та співавт., 2018)*.

Ймовірно, на тлі епілептичного процесу активність гальмівного впливу парвальбумінпозитивних і CB_1/холецистокінінпозитивних ГАМК-ергічних корзинчастих нейронів II-го шару МЕК суттєво зменшується[5719] і виникають прямі збуджувальні зв'язки між основними нейронами шару — пірамідними і зірчастими клітинами; в усякому випадку, такі зміни реєстрували у ювенільних щурів на каїнатній моделі епілепсії *(C. Armstrong та співавт., 2016)*.

На даний час цілісного уявлення про функціональну топологію мережі МЕК чи її II-го шару не існує[5720]; механізми взаємобумовленості функції гіпокампальних клітин місця й енторінальних клітин решітки вкриті мороком[5721]; роль візуальної й інших видів інформації у формуванні просторово-співвіднесеної активності клітин решітки є предметом здогадів[5722]; аналогічний стан розробки питання щодо ролі клітин решітки у формуванні енграми пройденого шляху[5723] чи, навпаки, — щодо ролі елементів енграми інтегрального шляху

у генезі специфічної активності клітин решітки *(P. Y. Jacob та співавт., 2019)*. Ще раз: існують певні свідчення про суттєвий вклад як проєкційних зірчастих нейронів[5724], так і пірамідних нейронів[5725] II-го шару МЕК у формування специфічної активності клітин решітки[5726], однак єдиного уявлення стосовно механізму генези їх просторово-обумовленої активності катма, незважаючи на значну кількість заявлених моделей[5727]. І все це не в останню чергу зумовлене методологічною недосяжністю зіставлення функціональних видів нейронів МЕК з морфологічними чи імуногістохімічними нейронними фенотипами цієї частини кори[5728] *(K. Hardcastle та співавт., 2017; R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

У зв'язку з усім цим, одним із ключових питань фізіології навігаційної системи мозку є мережеве значення модулярної організації ентoрінальної кори[5729]. Іншими словами: як співвідноситься тангенційний, площинний розподіл модулярних структур II-го шару ентoрінальної кори — клаптиків чи островів — з функцією площинного мапування простору носієм навігаційної системи? Або ще простіше: чи коректно припускати існування певної *«ентoрінальної мапи»* поточної мозкової репрезентації площинного оточення, конституйованої певним чином у тангенційному ландшафті II-го шару ентoрінальної кори, і якщо ні — як співвідноситься тангенційний *«леопардовий розподіл»* скупчень нейронів II-го шару ентoрінальної кори ***(рис. 108)*** і обумовлене їхніми патернами активності гексагональне мапування площинного оточення?[5730].

Найімовірніше, розташування сом клітин решітки у МЕК має ознаки кластеризації[5731]. Приміром, J. G. Heys та співавтори *(2014)* за результатами власних досліджень тангенційного розподілу клітин решітки у II-му шарі МЕК миші стверджують, що ті з них, котрі розташовані поблизу, мають більш схожі просторово-асоційовані патерни активності при вільному переміщенні тварини по віртуалізованій площині[5732]. Мапування площини локації тварини у комірчастий спосіб кожною окремо взятою клітиною решітки, зважаючи на схожість тангенційного розподілу кальбіндинпозитивних клітинних чи цинкпозитивних аксональних кластерів II-го шару МЕК і вузлів мапувальної решітки, може відбуватися завдяки специфічній топології зв'язків, точніше, входів на клітину решітки від зазначених клітинних модулів МЕК[5733]. R. K. Naumann та співавтори *(2016)* припускають, що кластеризація клітин решітки і пірамідних нейронів II-го шару МЕК схожа, а особливості ритмічної активності, модульованість холінергічними впливами *(S. Ray та співавт., 2014)* і картина розрядження при русі тварини *(Q. Tang та співавт., 2014)* свідчать про значну роль кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів II-го шару у мережевому формуванні активності клітин решітки. І в той же час, схожі кальбіндинпозитивні нейрональні кластери II-го шару ентoрінальної кори є ключовими регуляторами часової асоціації пам'яті *(T. Kitamura та співавт., 2014)*. R. K. Naumann та співавтори *(2018)* висувають гіпотезу щодо лінійної тангенційної геометрії модулів клітин решітки[5734], котра обумовлена лінійним заляганням аксонів I-го шару МЕК — джерел входів на клітини решітки[5735]. Попри це, дані Y. Gu та співавторів *(2018)* демонструють іншу тангенційну організацію модулів клітин решітки у межах МЕК.

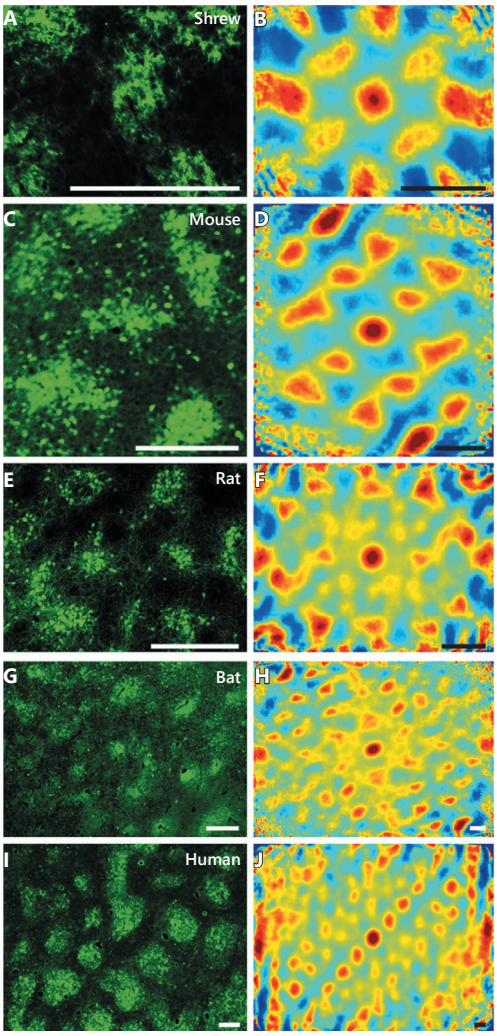


Рис. 108. Решітки у просторі і мозку. R. K. Naumann та співавтори *(2016)*. Площинний розподіл кальбіндинпозитивних нейронів II-го шару МЕК/пМЕК у різних видів при прямій ідентифікації (ліворуч) і при автокореляційному аналізі ймовірності розташування поруч з кальбіндин-позитивною клітиною інших кальбіндинпозитивних клітин (праворуч). Кольорова гама у простому поясненні означає таке: темно-червоний — максимальна експресія кальбіндину, темно-синя — мінімальна. Представлені аутокорелограми не мають ніякого відношення до аутокорелограм активності клітин решітки, кожна з яких демонструє місця простору, де розрядження відповідної клітини решітки максимальні. А все ж, ці два види аутокорелограм дивовижно схожі.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND 4.0; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.23865#)*.

Словом, ідея співвіднесення просторової площинної метризації і внутрішньокіркової тангенційної кластеризації МЕК обговорюються давно[5736], однак до цього часу не позбулася статусу гіпотези. Актуальний стан її розробки можна охарактеризувати як початковий, оскільки не встановлено навіть співвіднесення між імовірним тангенційним модульним розподілом клітин решітки МЕК і відомими схемами імуногістохімічної кластеризації цієї частини кори *(R. K. Naumann та співавт., 2018, див. вище)*.

функції ентorінальної кори

аспект навігації

На даний час отримано ряд методологічно вишуканих непрямих доказів участі системи гексагональної решіткової метризації внутрішніх репрезентацій оточення людини. Приміром, C. F. Doeller та співавтори *(2010)* реєстрували періодичну, кожні 60°, зміну фМРТ-сигналу від ентorінальної кори під час емуляції ротації досліджуваного у сталому, раніше вивченому ним при спогляданні згори, околі, що можна інтерпретувати саме як наслідок преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки. Цікаво, що сигнал зазначеної кутової періодичності отримували не лише від ентorінальної/підставкової ділянки, а й від задньої та присередининої тім'яної кори, бічної скроневої кори і MPFC. Схожу фазну активність ентorінальної кори виявляли за допомогою фМРТ при уявній ротації у межах запам'ятованої 2-вимірної мапи *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016)*.

Інтенсивність θ-активності в ентorінальній корі, реєстрованої у нейрохірургічних пацієнтів[5737] на тлі уявної навігації, 6-кратно зростає *(S. Maidenbaum та співавт., 2018)*, що свідчить про значну роль цієї ділянки у репрезентації простору. Цікаво, що цілеспрямована просторова навігація з проспективною репрезентацією можливої траєкторії шляху[5738] пов'язана із взаємодією поля CA1 і MPFC, опосередкованою *nc. reuniens* таламуса *(H. T. Ito та співавт., 2015; оглянуто H. T. Ito, 2018)*.

Роль кожної з двох частин ентorінальної кори у метризації оточення і у навігації залишається дискусійною. Згідно з доволі аргументованою точкою зору[5739], ЛЕК/аЛЕК надає у мережі гіпокампа інформацію про улаштування оточення у егоцентричних координатах спостерігача[5740], натомість МЕК/пМЕК надає інформацію про розташування спостерігача у просторі відносно алоцентричних координат, побудованих на співвідношеннях між елементами оточення[5741], а також про поточну рухову активність та її ціль *(J. E. Lisman та співавт., 2007)*[5742]. У лапідарній формі цей варіант функціональної сегрегації частин ентorінальної кори можна описати так: МЕК відповідає за репрезентацію власної локації спостерігача в алоцентричних координатах, ЛЕК — за репрезентацію локації всього іншого в егоцентричних координатах спостерігача[5743]. Однак така схема функціональної диференціації ентorінальної кори занадто схоластична, у буденному значенні цього слова, аби бути єдиною. За даними J. P. Shine та співавторів *(2019),* алоцентрична інформація про впорядкування простору, розташування границь між його частинами чи між об'єктами дійсно асоційована з активністю пМЕК і задньої частини підставки людини, але от інформація про алоцентричний напрямок на тлі оперативної схеми упорядкування споглядуваного простору асоційована з активністю аЛЕК і передньої частини підставки. E. Save та F. Sargolini *(2017)* вважають, що МЕК відіграє ключову роль як в алоцентричному, так і у третьому — ідіотетичному аспекті навігації[5744], а обидві частини ентorінальної кори разом опрацьовують інформацію, котру означують питаннями *«що?»* і *«де?»*[5745]. Причому, міра участі МЕК і ЛЕК у формуванні репрезентації оточення[5746] залежить від типу актуальної поведінки[5747] й, узагалі, ця функція часто забезпечується зовсім іншими ділянками кори *(Ibid.)*. Отже не дивно, що виклад цього питання у деяких авторів заплутаний[5748]. І, як на зло, *«заплутаності»* у ньому отримують емпіричне підгрунтя: X. Long та співавтори *(2025)* повідомили, що МЕК відповідальна і за егоцентричну, і за алоцентричну метризацію простору.

У контексті іншої парадигми функціональної сегрегації МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК[5749], R. K. Naumann та співавтори *(2018*[5750]*)*, стверджують, що мережі й нейрони пМЕК людини активуються у відповідь на просторово значущі зображення — кімнат, певних споглядуваних місць чи локацій, у той час як нейрони і мережі аЛЕК преферентно активуються у відповідь на експонування зображень об'єктів. L. Peng та співавтори *(2018*[5751]*)* відзначають, що аЛЕК людини бере участь в обробці об'єкт-асоційованої інформації[5752], пМЕК — в обробці інформації, асоційованої з візуальними сценами[5753]. Високоточна фМРТ[5754] демонструє, що обробка нової візуальної інформації[5755] асоціюється із преферентною активацією поверхневих шарів ентorінальної кори, зубчастої звивини, поля CA2 і CA3, тоді як споглядання раніше баченого — з активністю глибоких шарів ентorінальної кори і поля CA1 *(A. Maass та співавт., 2014)*. За цими ж даними, перірінальна кора людини преферентно функціонально пов'язана з аЛЕК, кора парагіпокампальної звивини[5756] — з пМЕК *(A. Maass та співавт., 2015*[5757]*)*. Цікаво, що L. Peng та співавтори *(2018)* виявили у таксистів істотне зменшення функціональної зв'язності між пМЕК ліворуч і ACC[5758] праворуч, правою кутовою звивиною, корою преклина *(двобічно),* а також

між пМЕК праворуч і корою лівої нижньої скроневої звивини. Сила функціональної зв'язності між пМЕК і корою преклина ліворуч, а також із ACC праворуч негативно корелювала з досвідом роботи таксистів *(Ibid.)*.

Повернімось до однієї з дихотомічних класифікацій просторово-забарвленої інформації, згідно з якою виокремлюють: **1)** алотетичну[5759] інформацію про оточення, котра надходить відомими сенсорними аналізаторами[5760], і **2)** ідіотетичну[5761], суттєво узалежнену від спостерігача інформацію, котра репрезентує співвідношення між частинами його власного тіла, стан опорно-рухового апарату, положення у гравітаційному полі, лінійне прискорення чи сповільнення, ступінь повороту голови тощо. Ідіотетична інформація надходить соматосенсорним, вестибулярним, ймовірно, вісцероцептивним, а також зоровим аналізаторами; в останньому випадку йдеться про так званий оптичний потік[5762] — зорові кореляти змінної, у зв'язку з переміщенням спостерігача, споглядуваної ним у цей момент картини оточення.

Інформація, важлива для функції навігації, надходить до енторінальної кори багатьма шляхами. У приматів преферентними ділянками головного мозку, котрі проєктуються в енторінальну кору, є острівець, кора поясної звивини, орбітофронтальна кора, кора полюса скроневої частки, асоціативні зорові *(поле TE)* і слухові *(верхня скронева звивина)* ділянки кори, полімодальна асоціативна кора поблизу скронево-потиличного з'єднання[5763] *(A. Mohedano-Moriano та співавт., 2007)*. Також у приматів через енторінальну і перірінальну кору з гіпокампом двобічно пов'язані кінцеві ділянки ієрархії вентрального шляху зорової системи[5764], кіркові відділи смакового, нюхового й соматосенсорного аналізаторів. Через задні ділянки кори парагіпокампальної звивини[5765], яка проєктується в енторінальну і перірінальну кору, з гіпокампом двобічно пов'язаний так званий дорзальний шлях зорової системи[5766] *(E. T. Rolls, 2018)*.

Роль ідіотетичної інформації, у тому числі специфічної зорової, у метризації локомоторної активності доведено багатьма дослідженнями на різних представниках класу ссавців *(оглянуто у M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018)*. Зорова кора приматів та гризунів містить нейрони, котрі можуть брати участь у формуванні кореляту інформації оптичного потоку *(Ibid.)*, величини швидкості руху[5767], зупинки візуальної сцени на тлі руху тварини[5768], переважання локомоторної швидкості над візуальною[5769]. Зорова кора відсилає прямі проєкції у МЕК[5770]; у приматів нейрони енторінальної кори кодують певні асоціативні характеристики зорової інформації, причому, як припускають, просторово-преферентна активність клітини решітки формується у тому числі із залученням візуального контенту[5771] *(M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018)*. Важливо, що хоча б стосовно формування візуального кореляту швидкості локомоції важливе значення має психічна активація *(arousal; Ibid.)*.

Структурами, котрі можуть опосередковувати ідіотетичні впливи[5772] хоча б на клітини швидкості МЕК, є медіальна частина перегородкового комплексу[5773], тобто *nc. septalis medialis* і діагональна смуга Брока. У якості додаткових зон, які можуть брати участь в обробці інформації, необхідної для формування поточного сенсорного входу на гіпокампальний комплекс, M. G. Campbell та L. M. Giocomo *(2018)* розглядають нейрони латеральної частини повідцевого комплексу та *nc. interpeduncularis*, а також *nc. cuneiformis* і ППЯ. Ці ділянки відомі участю в ініціації локомоції[5774], проєктуються у базальний передній мозок, котрий включає і медіальну частину перегородкового комплексу[5775], і через нього, слід думати, у кіркові відділи[5776]. Приміром, M. M. Carvalho та співавтори *(2020)* виявили, що у щура ППЯ бере участь у ініціації локомоції і модулює, у залежний від швидкості руху тварини спосіб, активність нейронів горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, а через них — активність нейронів МЕК, так що у всіх трьох локаціях можна знайти нейрони, рівень електричної активності яких лінійно залежить від швидкості руху тварини.

Припускають, що первинні кореляти ідіотетичної інформації стосовно напрямку голови формуються на рівні мереж *nc. tegmentalis posterior*[5777] і *nc. mamillaris lateralis (B. J. Clark, J. S. Taube, 2012)*, котрі, отримуючи вестибулярну інформацію[5778], через *nc. anterodorsalis* таламуса проєктуються у запідставку *(postsubiculum)*[5779], а через неї — у МЕК *(Ibid*[5780]*)*. Причому нейрони *nc. anterodorsalis* таламуса й запідставка володіють двобічними перехресними зв'язками з *nc. laterodorsalis* таламуса і ретроспленіальною корою *(B. J. Clark, J. S. Taube, 2012)*. Клітини напрямку голови отримують також і зорову інформацію[5781], ймовірно, стосовно реперних просторових визначників. Однак зорової та соматосенсорної інформації недостатньо для компенсації вестибулярного входу *(Ibid., з посиланням на R. W. Stackman, J. S. Taube, 1997)*, що свідчить про виключно додаткове їх значення для точної мережевої репрезентації напрямку голови[5782].

Однією з мережевих моделей, яка пояснює формування специфічної активності клітин напрямку голови *(і клітин решітки),* є модель *«кільцевого атрактора» (H. T. Blair та співавт., 2008)*. Елементами кільцевого атрактора є клітини напрямку голови, що лінійно поєднані у топологічно кільцеву структуру — мережевий відповідник повного оберту голови. Для формування сфокусованої зони активності нейронів у межах такого кільця, котра відповідатиме актуальному напрямку голови тварини у просторі, необхідні, на думку авторів, дві умови: кутова інваріантність топології[5783], наявність градієнта коротких збуджувальних зв'язків[5784] і зворотного градієнта гальмівних зв'язків[5785]. За таких умов довжина зони активних нейронів кільця при певному напрямку голови — обмежена, її значення залежить від властивостей обох градієнтів і обумовлює точність

репрезентації напрямку голови. Мережева функціональна топологія, яка обумовлює параметри градієнтів у обох напрямках кільця чи їх зміну, невідомі[5786].

S. Ocko та співавтори *(2018)* запропонували атракторну, фактично емерджентну модель кореляту локомоторного шляху[5787] і мапи оточення із залученням інформації щодо власної рухової активності тварини та геббової пластичності впливів від нейронів, котрі відповідають за інформацію про метричні визначники споглядуваного простору[5788]. Модель прагне відповісти на питання, що залишились нерозкритими у моделі кільцевого атрактора; у ній використано аналогічний дизайн нейронної мережі. Математичний апарат опису репрезентацій просторової інформації у межах запропонованої моделі нагадує характерний для опису динаміки геометрії еластичних об'єктів, тобто передбачає можливість топологічної деформації розподілу активності клітин решітки на тлі пертурбацій відображуваного оточення[5789].

Ще одну грань відмінності між МЕК і ЛЕК узагальнюють M. P. Witter та співавтори *(2017 a):* на їхню думку, МЕК забезпечує зв'язок гіпокампальної формації з широким спектром задніх відділів кори головного мозку[5790], дозволяючи генерувати мережеві кореляти актуальних чи запланованих переміщень організму в умовах стабільного контексту. ЛЕК забезпечує зв'язки гіпокампального комплексу з передніми відділами кори[5791], опосередковуючи доступ до інформації про зміну контексту виконання руху, у тому числі про трансформацію оточення *(Ibid.)*.

часоплин і швидкість

Час. Вкрай важлива функція енторінально-гіпокампального комплексу у репрезентації й енграмуванні темпоральної інформації. Ми вже зазначали, що у полі CA1 гіпокампа миші виявлено так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах певного досліджуваного часового відтинку носить дискретний, послідовно уланцюжений у часі характер; така вервиця дискретних індивідуальних спалахів активності реєстрованих клітин фактично репрезентує часову вісь. Начебто тривіалізує такі спостереження той факт, що учасники ланцюга — типові клітини місця, а часовий проміжок, репрезентований таким чином, — період неперервного руху тварини у просторі *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a*[5792]*, b)*. Однак не поспішаймо з висновками: одна і та ж популяція клітин часу поля CA1 демонструє нейрофізіологічні кореляти часових відтинків різного масштабу — секундного, хвилинного й добового *(W. Mau та співавт., 2018)*.

Серед клітин місця у полі CA3 теж присутні клітини часу *(D. M. Salz та співавт., 2016, **рис. 109**)*; ряд даних вказує на наявність клітин часу також і у МЕК, причому їхні проєкції у поле CA1 можуть бути необхідними для

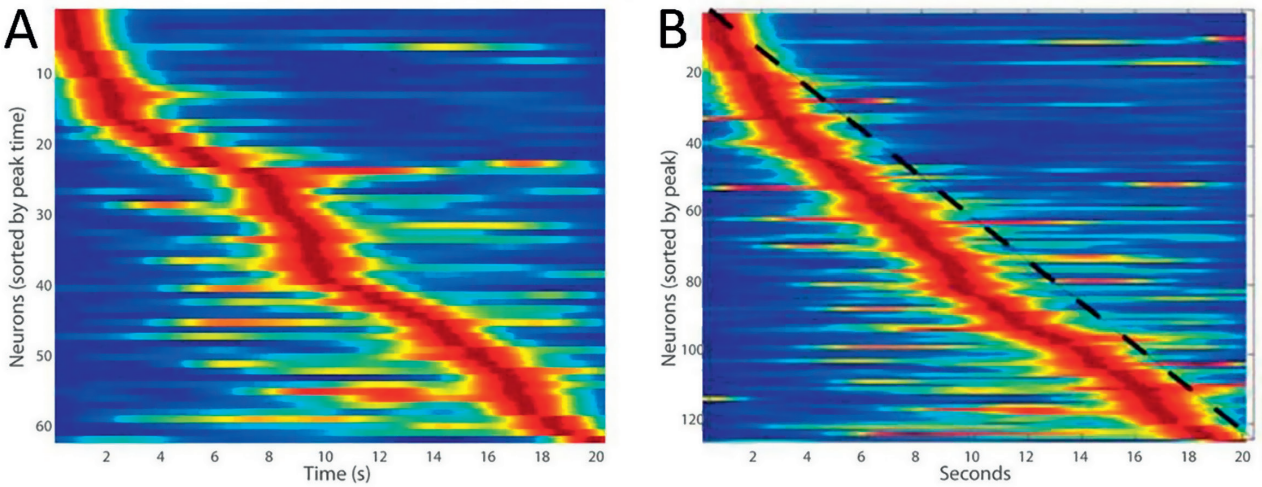


Рис. 109. Клітини часу згідно з D. M. Salz та співавторами (*2016*). Послідовна усереднена активність 60 нейронів, розташованих у полі CA3 (**A**), і 120 нейронів часу, розташованих у полі CA1 й CA3 (**B**), під час 20-секундного бігу дорослого щура по тредбану. Автори назвали ці нейрони «*клітини часу*». Картина розподілу у часі активності для кожного нейрона побудована за результатами його детекції під час кількох забігів. Найвища інтенсивність позначено найнасиченішим відтінком червоного (*тобто, коричневим кольором*), найнижча — найнасиченішим відтінком синього кольору.

Рисунок використано, зважаючи на умови ліцензії CC BY 4.0, яка розповсюджується на усі праці з відкритим електронним доступом, опубліковані у «*The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*» після 2014 року (*https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions* • *https://www.jneurosci.org/content/36/28/7476.long*).

вірного відображення темпоральних особливостей запам'ятовуваної інформації *(Ibid.)*. Більш того, оптогенетична інактивація нейронних мереж МЕК порушує активність гіпокампальних клітин часу *(H. Eichenbaum, 2017 з посиланням на: N. T. M. Robinson та співавт., 2017)*.

Незважаючи на те, що клітини часу і клітини місця схожі за характеристиками енграмування, найімовірніше, між обома функціональними популяціями немає повного перекриття *(H. Eichenbaum, 2017*[5793]*)*. У зв'язку з цим виникає багато запитань. По-перше, залишається незрозумілим, що енграмують клітини місця, котрі ми при бажанні називаємо клітинами часу: ланцюжок таких клітин може бути також і енграмою пройденого шляху, котрий включав точки, преферентні для кожної з клітин ланцюга. По-друге, оскільки часові параметри реалізації рухової активності не менш важливі, ніж просторові, і рухова система включає такі об'ємні структури головного мозку, як кора великих півкуль, підкіркові ядра й мозочок, повинен існувати механізм тісної інтеграції системи гіпокампальних клітин часу і мережевих еквівалентів аналогічної інформації у мозочку, стріопаллідарній системі й корі великого мозку. Те, що функція цих мозкових структур має часовий вимір, — очевидно. І ще: система гіпокампальної метризації часу, ймовірно, володіє суттєвою контекстуальною автономністю, оскільки істотно залежить саме від ідіотетичної інформації[5794] *(V. Villette та співавт., 2015)*.

Загальна схема функціонування апарату просторово-часової пам'яті, згідно з *H. Eichenbaum (2017)*, певними частинами співпадає з функціональною ієрархією так званого дорзального потоку опрацювання зорової інформації[5795] і включає префронтальну і тім'яну ділянки кори, стріатум, нейронні мережі яких володіють активністю, що корелює з *«час-специфічними»* характеристиками опрацьовуваної інформації. Взаємодія між префронтальною і тім'яною корою на тлі відтворення атрибутів місця або часу енграмованого епізоду відбуваються за різної частоти мережевих осциляцій *(Ibid.)*. Значну роль у цих процесах відіграє стріатум, про що свідчать наслідки ураження цієї ділянки мозку *(Ibid., з посиланням на M. W. Howard та співавт., 2015)*, а також особливості активності нейронів стріатума на тлі енграмування часових проміжків *(Ibid.*[5796]*)*, у тому числі в умовах зміни часової шкали *(Ibid., з посиланням G. B. M. Mello та співавт., 2015)*. Інформація, необхідна для енграмування часових проміжків, надходить через кору парагіпокампальної звивини у МЕК, далі — на мережі полів CA3 і CA1 *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017)*.

Енграмування темпоральної інформації здійснюється за участю ЛЕК *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2019*[5797]*)*, причому така інформація виокремлюється у ЛЕК на основі набутого поведінкового досвіду, а не на підставі референтного темпорального механізму *(A. Tsao та співавт., 2018)*. Припускають, що аЛЕК бере участь у формуванні просторово-часової мапи пережитих подій *(L. Deuker та співавт., 2016)*; фактично, ця частина енторінальної кори людини відповідальна саме за точну репрезентацію і відтворення часової структури енграмованих подій[5798]. Механізми енграмування темпоральної інформації у зв'язності з просторовою *(nMEK)* чи об'єкт-орієнтованою інформацією *(аЛЕК)* — не з'ясовані.

Декодуючи загальну активність популяції нейронів[5799] ЛЕК щура[5800], можна отримати темпоральну інформацію про енграмовану поведінкову активність різного масштабу — від секунд до годин[5801] *(A. Tsao та співавт., 2018),* точність якої залежить від ступеня диференційованості характеристик енграмованих поведінкових актів: за умови значної їх схожості якість енграмування значущої для репрезентації темпоральних властивостей інформації зменшується, однак енграмування моменту початку виконання актів збільшується *(A. Tsao та співавт., 2018)*. Цікаво, що активність нейронів ЛЕК, функція котрих виявляється істотною для енграмування темпоральної інформації стосовно виконуваного завдання, специфічна: вони володіють тривалим, повільно зменшуваним протягом хвилин патерном активності[5802], інколи різко або поступово збільшують активність до пікової і далі знову повільно зменшують її. E. T. Rolls та P. Mills *(2019)* за допомогою математичної моделі показали принципову можливість отримання на основі множини клітин з такою активністю ланцюгів дискретного розрядження гіпокампальних клітин часу, тобто можливість трансформації активності популяції нейронів із повільноспадними патернами розрядження у активність популяції клітин часу[5803].

Нарешті, аЛЕК людини разом з перірінальною корою, гіпокампом, MPFC, задньою поясною корою і корою кутової звивини забезпечують відтворення енграмованої темпоральної інформації[5804].

Швидкість. Результати досліджень *C. Sun* та співавторів *(2015),* E. Kropff та співавторів *(2015)*, а також більш ранні поодинокі дані[5805] свідчать про наявність специфічних нейронів енторінально-гіпокампального комплексу, активність котрих корелює з величиною лінійної швидкості тварини — клітин швидкості. Хоча б деякі з цих нейронів відносяться до популяції клітин місця *(E. Kropff та співавт., 2015*[5806]*)*, а також клітин решітки *(C. Sun та співавт., 2015)*. E. Kropff та співавтори *(2015)* свідчать, що ~15 % нейронів МЕК[5807] і ~10 % нейронів поля CA1 та CA3 володіють активністю, ступінь якої позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини у просторі, слабко корелює з наявністю й відображенням позиційної просторової інформації чи інформації про напрямок руху, не залежить від алотетичної зорової інформації, а тому, хоча б частково, обумовлюється ідіотетичною інформацією, яка надходить від структур середнього мозку *(Ibid., з посиланням на: A. M. Lee та співавт., 2014)*.

E. Kropff та співавтори *(2015)* стверджують, що, на відміну від гіпокампальної популяції клітин, активність яких корелює зі швидкістю руху тварини, клітини швидкості МЕК є доволі осібною функціональною групою. Ранні роботи[5808] виявляли кореляцію між швидкістю і рівнем активності деяких клітин решітки, однак виключення ідіотетичної інформації призводило до драматичного зменшення популяції таких клітин до рівня ~1 %. Отже, дійсними клітинами швидкості розумно вважати такі, функція котрих ґрунтується на ідіотетичній інформації і слабо залежить від контекстуальної. E. Kropff та співавтори *(2015)* зазначають, що інформація про швидкість руху тварини може бути отримана шляхом аналізу активності сотень — тисяч клітин решітки чи клітин напрямку голови або всього 4–6-ти спеціалізованих клітин швидкості. При цьому автори розглядають ідентифіковані ними клітини швидкості як пасивні інтегратори мережевої інформації, кодованої іншими популяціями МЕК, що відбувається у залежний від частоти θ-ритму спосіб[5809]. Цікаво, що за даними *C. Sun* та співавторів *(2015)* серед збуджувальних нейронів II-го шару енторінальної кори миші гексагонально упорядковані *«острівні»* клітини являють суттєво більшу залежність активності від швидкості лінійного руху тварини, аніж оточуючі *«океанні»* клітини[5810].

внутрішня просторовість

Зв'язок між улаштуванням внутрішнього світу, в тому числі концептуальної його складової, і топологічними особливостями зовнішнього світу очевидний. Більш загально — *«внутрішнє»* володіє *«просторовістю»*, має схожі із зовнішнім світом топологічні властивості, приміром, місткість і довжинність, співбуттєвість у окремішності, дотичність, послідовна впорядковуваність тощо. Якщо енторінально-гіпокампальний комплекс є винятковим інструментом для репрезентації й метризації споглядуваного зовнішнього світу, чи не є він підмурком хоча б топологічних атрибутів внутрішнього світу? Напевне, це найбільш спокусливе питання фізіології енторінально-гіпокампального комплексу, оскільки торкається одного з найтаємничіших феноменів — людської свідомості.

Загальновизнаним вважається історичний пріоритет E. C. Tolman *(1948)* у формулюванні ідеї топологічного улаштування свідомості — так званої *«когнітивної мапи»*; через кілька десятиліть ця інтуїція отримала продовження у концепції метризації внутрішнього світу засобами навігаційного комплексу мозку.

За узагальненими даними M. Schafer та D. Schiller *(2018)*, S. M. O'Mara та J. P. Aggleton *(2019, **рис. 110**)*, репрезентація просторовості у сфері свідомості[5811] забезпечується за участю наступних ділянок мозку:

- **орбітофронтальна кора** — репрезентація квазіпросторових відношень між абстрактними, концептуальними об'єктами свідомості, картування простору у контексті виконання завдань[5812];
- **MPFC** — репрезентація квазіпросторових відношень між абстрактними, концептуальними об'єктами свідомості; формування просторових атрибутів прийняття рішення;
- **DLPFC** — просторова увага і відслідковування кінетики у соціально структурованому просторі;
- **кора нижньої тім'яної часточки** — внутрішня репрезентація дистанції, кількісна або числова репрезентація просторової локації, відслідковування кінетики у соціально структурованому просторі;
- **PCC** — містить клітини місця і клітини напрямку голови, бере участь в енграмуванні просторової контекстуальної інформації, репрезентації просторових маршрутів і дистанцій, у репрезентації квазіпросторо-

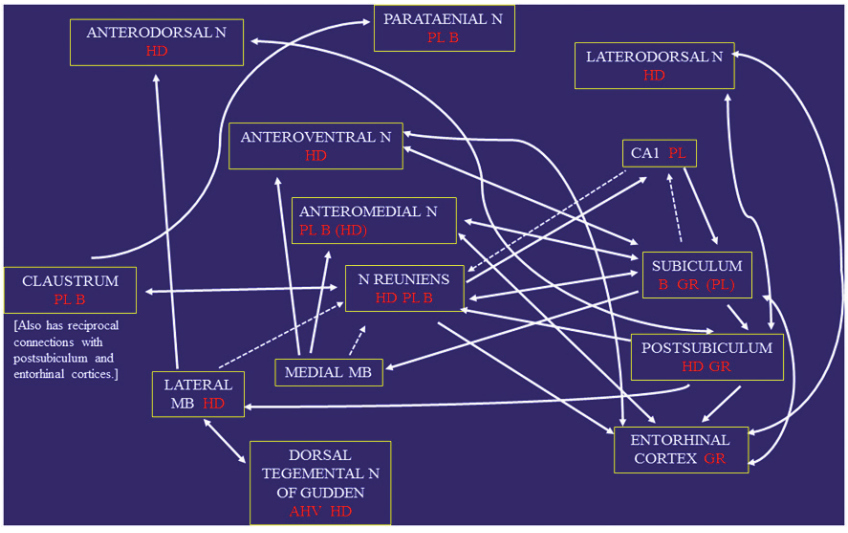


Рис. 110. Павутиння просторовості. S. M. O'Mara і J. P. Aggleton *(2019)*. Умовні позначення: AHV — angular head velocity cells; B — border/perimeter cells; GR — grid cells; HD — head-direction cells; MB — mamillaris bodies; N — nucleus; PL — place cells.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neural-circuits/articles/10.3389/fncir.2019.00052/full)*.

вих відношень між концептуальними об'єктами свідомості, а також егоцентричної репрезентації соціальної дистанції;

- **енторінальна кора** — містить клітини решітки, клітини напрямку голови, клітини межі, клітини швидкості, некласифіковані просторово-преферентні клітини, бере участь у репрезентації дистанції і у квазіпросторовій репрезентації концептуальної інформації;
- **гіпокамп** — містить клітини місця[5813], клітини часу і клітини швидкості, відповідає за репрезентацію й енграмування просторових траєкторій і часових тривалостей, формування епізодичної пам'яті, за атрибуцію просторовісних властивостей концептуальним і соціальним співвідношенням, а також за репрезентацію просторових і темпоральних властивостей звукових явищ;
- **медіальна скронева кора людини** — містить нейрони, функціонально схожі на клітини решітки й клітини місця гризунів[5814];
- **передня частина таламуса** *(ncc. anteriores thalami)* і **огорожа** *(claustrum)* — містять нейрони з просторово-преферентною активністю, схожою на клітини місяця, клітини напрямку голови чи клітини межі;
- **мозочок** — у сенсі обробки ідіотетичної інформації, регуляції рухової активності очей тощо *(C. Rochefort та співавт., 2013),* а також у сенсі забезпечення просторової і темпоральної точності рухів, тобто у непрямій метризації часу і простору *(M. Bareš та співавт., 2019)*[5815].

Іншими важливими для внутрішньої просторової репрезентації структурами є[5816] кора нижньої тім'яної часточки, ростральні серединні таламічні ядра і допоміжні, окорухові стовбурові елементи зорового аналізатора[5817]. G. Cona та C. Scarpazza *(2019)*, провівши метааналіз емпіричних даних, виявили, що у різних аспектах просторового пізнання[5818] найбільше значення мають наступні ділянки мозку[5819]: дорзальні ділянки лобової[5820] *(поле BA 6 двобічно)* і тім'яної частки[5821], pre-SMA[5822] *(поля BA 6 і BA 32),* а також, меншою мірою, кора острівця *(поле BA 13)*, вентральна лобово-тім'яна ділянка[5823], нижня тім'яна часточка *(поле BA 40),* ліва веретеноподібна звивина *(поле BA 37)*. У реалізації функції просторової уваги беруть участь ділянки кори преклина, верхньої *(поле BA 7)* і нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40),* дорзальної премоторної кори *(поле BA 6)* і лобової покришки[5824] *(поле BA 9),* кори острівця *(поле BA 13),* SMA, pre-SMA *(поле BA 6),* передцентральної звивини *(поля BA 4 і BA 6)* — двобічно, правої верхньої потиличної звивини *(поле BA 19),* лівої веретеноподібної звивини *(поле BA 37)* і правої верхньої скроневої звивини *(*поле BA 13[5825]*)*. Порівняно з іншими аспектами функції просторового пізнання[5826] спостерігають преферентну активацію ділянки правої верхньої скроневої звивини поблизу TPJ *(поле BA 22)* і ділянки, суміжної з правою нижньою лобовою борозною *(поле BA 9)*. У реалізації оперативної просторової пам'яті беруть участь ділянки поля BA 6[5827], поля BA 7[5828], а також VLPFC[5829], кора острівця *(поле BA 13),* ділянка передцентральної звивини *(поле BA 8),* кора нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)* і потиличної частки ліворуч, DLPFC *(поле BA 9 двобічно)*. Порівняно з іншими складовими просторового пізнання[5830], реалізація функції оперативної просторової пам'яті пов'язана з преферентною активацією ділянок середньої лобової звивини *(поле BA 6)* і VLPFC *(поле BA 47)* ліворуч. У реалізації довготривалої просторової пам'яті і функції навігації відмічають преферентну активацію ділянок кори правої півкулі — парагіпокампальної звивини *(поле BA 36),* PCC й, зокрема, ретроспленіальної кори *(поля BA 30 і BA 29),* кори преклина *(поля BA 7, BA 19 і BA 31),* кори середньої потиличної звивини *(поле BA 39)* і нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)*; порівняно з іншими складовими просторового пізнання[5831] спостерігають преферентну активацію правої парагіпокампальної звивини і ділянок ретроспленіальної кори *(поля BA 30 і BA 29)* двобічно. Для реалізації функції просторової уяви і, зокрема, уявного обертання[5832] характерна двобічна активація ділянок кори верхньої тім'яної часточки *(поле BA 7)* і преклина, середніх ділянок зовнішньої кори лобової звивини і pre-SMA *(поле BA 6),* а також кори передцентральної звивини *(поле BA 8);* іншими ділянками, преферентну активність котрих спостерігають на тлі виконання зазначених функцій, є зони кори нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)* і нижньої лобової звивини *(поле BA 9)* двобічно, а також кори веретеноподібної звивини *(поля BA 19 і BA 37)* і середньої потиличної звивини *(поля BA 18 і BA 19)* — теж двобічно. Порівняно з іншими аспектами функції просторового пізнання[5833] спостерігають преферентну для просторової уваги активацію кори правої зацентральної борозни[5834] *(поле BA 7),* а також ділянки кори лівої нижньої потиличної звивини *(поле BA 19)*.

K. Kay та співавтори *(2016)* описують систему нейронів поля CA3, CA2, CA1 і зубчастої звивини, преферентно активних під час локомоторних пауз на тлі *«бриж гострих хвиль»,* котрі, на думку авторів, відповідальні за збереження протягом сну інформації щодо локації місця засинання і в сукупності є про-

образом інструмента уявної, відокремленої від перманентного сенсорного сприйняття, репрезентації баченого. У цьому сенсі цікаво, що для клітин напрямку голови *nc. anterodorsalis* таламуса і запідставки *(postsubiculum)* миші теж характерна активність під час сну *(A. Peyrache та співавт., 2015)*, причому її зміни при спонтанних поворотах голови на 60° на тлі REM-сну нагадують характерні для неспання, а на тлі NREM-сну — швидкість спонтанного[5835] наростання їхньої активності драматично переважає характерне для неспання і REM-сну. На думку авторів, активність системи нейронів напрямку голови обумовлена персистентним сенсорним входом і водночас — певним внутрішнім механізмом, що відображає загальний функціональний стан мозку[5836].

Ще одне зауваження стосується первинної зорової кори: виявляється, її нейрони, як і нейрони усіх первинних сенсорних ділянок кори ссавців, демонструють спонтанну активність за відсутності безпосередньої стимуляції відповідних аналізаторів. Аналіз такої активності нейронів первинної зорової кори у миші, під час її спонтанної рухової активності[5837] у максимально затемненому середовищі чи на тлі зорової стимуляції свідчить, що рухова активність має мережеві електрофізіологічні кореляти й на рівні первинної зорової кори *(C. Stringer та співавт., 2019)*. Більш того, під час виконання певної рухової програми суттєво змінюються деякі властивості зорового сприйняття, зорової уваги, ймовірно у межах низхідних впливів від рухових центрів кори до зорових *(Y. Wamain та співавт., 2019)*. Отже, функція рухової системи не лише визначається наявною репрезентацією околу, а й певною мірою визначає цю репрезентацію.

E. I. Moser та співавтори *(2017)*, оглядаючи експериментальні[5838] і дані, отримані на добровольцях[5839], у цілому погоджуються з неодноразово раніше висловлюваними припущеннями *(J. O'Keefe, L. Nadel, 1978; G. Buzsáki, E. I. Moser, 2013),* що гіпокампально-енторінальна навігаційна система використовується для внутрішньої репрезентації простору й уявної навігації. І все ж, можемо констатувати, що уявлення сучасної нейрофізіології ще надто леткі, щоб пояснити навіть рутинні феномени просторово-забарвленої уяви людини, приміром, *«включеності», «присутності»* читача в описуваних текстуально подіях *(R. Brosch, 2018)*. Крім того, існує дисоціація між експериментальними даними, котрі свідчать про суттєву незалежність механізмів і засобів репрезентації часу і простору, і даними моніторингу клітинної чи регіонарної мозкової активності, на протилежне *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017[5840])*.

концептуальна, соціальна і — хто зна — музична метрика

Виявляється, мережеві кореляти абстрактних понять і концептуальної інформації у LPFC мають певну топічну організацію: вважають, що кореляти *«абстрактніших»* концептів і правил локалізовані ближче до полюса лобової частки *(оглянуто N. Zarr, J. W. Brown, 2016)*. Аналогічну топічну специфіку у межах MPFC мають мережеві кореляти різних за ступенем абстрактності помилок прогнозування: кореляти *«абстрактніших»* прогностичних помилок локалізовані ростральніше, *«предметніших»* — каудальніше. Кореляти концептуальної інформації, впорядковані у LPFC за ступенем абстрактності, володіють відповідниками у MPFC — корелятами помилок прогнозування на основі цих концептуальних елементів *(N. Zarr, J. W. Brown, 2016)*.

Вважають *(оглянуто S. Geuter та співавт., 2017)*, що і VMPFC відіграє важливу роль у формуванні репрезентації зв'язків між концептами у внутрішньому, уявному просторі суб'єкта й у згадуванні[5841] семантичної інформації на основі мережі таких зв'язків. VMPFC теж тією чи іншою мірою мають просторову атрибуцію — відстежування траєкторії поточних станів, репрезентація просторовості й просторової навігації з активністю нейронів, схожою на активність клітин решітки, причому не лише стосовно реальної навігації, а й просторової кінетики концептуальних об'єктів — мислеформ, або семантичних, вербалізованих елементів свідомості. Не забуваймо також, що VMPFC бере участь у самореферентному пізнанні, сприйнятті й відображенні світу з власної точки зору *(Ibid.)*.

У той же час отримано непрямі докази участі системи гексагональної решіткової метризації у впорядкуванні концептуальної інформації, тобто у формуванні внутрішнього репрезентату множини символічних об'єктів з концептуальними співвідношеннями між ними. При ротації вектора переміщення внутрішньої уваги на той чи інший символічний об'єкт, розташований на уявній двовимірній площині, упорядкованій за двома неперервними осями концептуальних співвідношень, виявляли періодичну *(кожні 60°)* зміну сили фМРТ-сигналу від медіальної частини енторінальної кори, VMPFC, задньої поясної кори, бічної тім'яної кори і ділянки скронево-тім'яного з'єднання *(A. O. Constantinescu та співавт., 2016)*. Отримані дані автори розглядають як доказ преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки.

Система навігації, без сумніву, бере участь у суб'єктивній метризації *«соціального простору»*, суспільного оточення суб'єкта, у реалізації функцій соціального пізнання[5842]. Нейрони репрезентації розташування в околі соціально значущого партнера, тобто *«іншого»* — представника того ж виду, що й спостерігач, виявили у дорзальній частині поля CA1 щура *(T. Danjo та співавт., 2018)* і кажана *(D. B. Omer та співавт., 2018)*. Не-

щодавно преферентна роль енторінальної кори і підставки людини в егоцентричній метризації соціального оточення продемонстрована в умовах прийняття рішення *(R. Kaplan, K. J. Friston, 2019)*.

Апарат репрезентації просторово-часової інформації використовується також і для енграмування односпрямовано змінюваних сенсорних впливів. *D. Aronov* та співавтори *(2017)* відтворили експеримент, у якому формували умовний рефлекс на послідовне, односпрямоване збільшення висоти звуку у певному діапазоні[5843]; за таких умов у МЕК і у полі СА1 формувались ланцюги нейронів, котрі репрезентували енграмовану послідовність збільшення частоти звуку. До складу ланцюгових популяцій входили типові нейрони місця у полі СА1 і клітини решітки МЕК[5844]. Чи не є це основою структурності музичної сфери психіки?

пам'ять

Сучасні експериментальні і клінічні дані свідчать про ключову роль у реалізації функції пам'яті наступних структур: енторінально-гіпокампального комплексу, склепіння *(fornix), nc. basalis (Мейнерта),* мигдалеподібного комплексу, гіпоталамуса, *nc. accumbens, DLPFC, VLPFC, MPFC,* нижніх і бічних відділів лобової кори, нижніх і бічних відділів тім'яної кори, можливо, деяких таламічних ядер і ППЯ *(оглянуто I. S. Khan та співавт., 2019)*.

Енторінально-гіпокампальний комплекс відомий участю в енграмуванні поточної інформації[5845], причому не лише просторової *(N. Suthana та співавт., 2012)* чи локомоторної, а й інтегральної — цілісних епізодів, з їхніми часовими, просторовими, соціальними й іншими атрибутами *(J. Sugar, M. B. Moser, 2019[5846])*.

Енграмування прострової і темпоральної інформації відбувається за участі префронтальної і тім'яної кори, а також смугастого тіла; інтеграція темпоральної інформації, енграмовуваної гіпокампом, здійснюється корою парагіпокампальної звивини й МЕК; остання надсилає поєднану просторово-темпоральну інформацію на мережі поля СА3 і СА1 *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017)*. Енграмування, інтеграція, концептуалізація й інші перетворення отриманої інформації у контексті формування довготривалої пам'яті мають чітку циркадну фазність, чим у психічний процес привноситься природна часова метрика *(P. Kelley та співавт., 2018)*.

Енторінальна кора відіграє помітну роль і в енграмуванні афективно-емоційної інформації. Так, серед пірамідних і зірчастих нейронів II-го шару МЕК миші виокремлюють острівні та океанічні клітини[5847]. Острівні клітини[5848] — збуджувальні, в основному кальбіндин- і Wfs1[5849]-позитивні пірамідні нейрони, котрі синапсують з інтернейронами поля СА1, які, у свою чергу, формують гальмівні синапси з дистальними відділами дендритів пірамідних нейронів поля СА1 і пригнічують збуджувальні впливи пірамідних нейронів III-го шару МЕК на мережі СА1 *(T. Kitamura та співавт., 2014)*. Одна з імовірних функцій острівних клітин — регуляція часової асоціації енграм пам'яті, опосередковуваної проєкціями пірамідних нейронів III-го шару МЕК на мережі поля СА1; вони контролюють тривалість і силу часової асоціації корелятів стимулів при формуванні умовного рефлексу страху[5850] *(оглянуто T. Kitamura, 2017)*. Океанічні клітини[5851] — збуджувальні зірчасті нейрони II-го шару МЕК, котрі проєктуються у зубчасту звивину і поле СА3, беручи участь у формуванні асоціацій між енграмою нової контекстуальної й уже існуючої інформації, наприклад, під час формування згадуваного щойно умовного рефлексу страху *(T. Kitamura та співавт., 2015)*.

Таким чином, острівні клітини важливі для асоціації мережевих корелятів різночасових стимулів, океанічні — для асоціації корелятів синхронних стимулів *(T. Kitamura та співавт., 2015; T. Kitamura, 2017)*. За даними C. Sun та співавторів *(2015),* серед океанічних і острівних клітин наявна однакова частка клітин решітки *(~11 %)*; серед острівних нейронів значно більша кількість таких, що мають тісно асоційовану зі швидкістю локомоції активність. Отже, на думку авторів, острівні клітини беруть участь в інтеграції інформації вздовж траєкторії руху[5852], океанічні — у полегшенні репрезентації контекстуальних стимулів[5853]. Однак результати S. A. Tennant та співавторів *(2018)*[5854] свідчать про те, що інтеграція ідіотетичної інформації в енграму траєкторії руху здійснюється завдяки функції саме зірчастих нейронів II-го шару МЕК миші, до популяції котрих, згідно з даними T. Kitamura та співавторів *(2015)*, відносяться океанічні клітини.

Енграмування послідовності подій відбувається, ймовірно, за участю так званої *«задньої медіальної мережі»*[5855] кори головного мозку *(C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*, яка включає кору преклина, поясну[5856] і ретроспленіальну кору *(у людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30)*, кору кутової звивини тім'яної частки *(*поле BA 39[5857]*)* й інші асоціативні ділянки бічної тім'яної кори, MPFC, а також *corpora mamillaria*, *ncc. anteriores* таламуса, МЕК/пМЕК, при- і препідставку, підставку[5858], поле СА1[5859]; перелічені ділянки поєднані волокнами поясного пучка[5860] *(Ibid.)*. Функція цього комплексу, подібно до дорзального зорового шляху[5861], полягає в енграмуванні просторового і часового контексту запам'ятовуваної події[5862], різноманітних зв'язків між окремими об'єктами чи суб'єктами, а також у вузькоепізодичній пам'яті, запам'ятовуванні сцен, у розумінні іншого суб'єкта[5863], у формуванні ситуаційної моделі та її мовленнєвого супроводу, у проспективному моделюванні ситуацій *(Ibid.)*.

Так звана передня скронева система[5864] відповідає за соціальні аспекти пам'яті і пізнання, фокусовані на конкретних суб'єктах чи об'єктах: упізнавання знайомих осіб[5865] і облич, упізнавання об'єктів і їх суб'єктного

увідношення[5866], семантичне запам'ятовування і запам'ятовування об'єктів, формування інтегрального уявлення про ту чи іншу особу, формування концептуальних мовленнєвих виразів енграмованої інформації, оцінка значущості *(салієнтності)* споглядуваних сутностей чи особистостей у контексті актуальної цілеспрямованої поведінкової програми[5867] *(оглянуто C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*. До складу передньої скроневої системи зараховують ЛЕК/аЛЕК, перірінальну кору, вентральну частину кори полюса скроневої частки, бічну орбітофронтальну кору і мигдалеподібний комплекс, проксимальну/скроневу частину підставки, дистальну/скроневу частину поля CA1; перелічені ділянки поєднані волокнами гачкуватого пучка великого мозку *(fasc. uncinatus; Ibid)*. Узгоджена функція обох систем забезпечує уточнення[5868] характерних для них репрезентацій, а також інтеграцію обох сторін енграмованої інформації *(Ibid.)*.

Свіжі дані *(M. Aly та співавт., 2018)* свідчать, що задня медіальна мережа відповідає за інтеграцію поточної інформації про ту чи іншу споглядувану подію[5869], демонстровану у вигляді візуального контенту зі звичайною, очікуваною і на схематичному рівні — типовою для споглядача часовою структурою, сюжетом. Натомість, першоперегляд випадково сегментованого й монтованого відеоряду[5870] не призводить до значної активації мережі; її активність, реєстрована за допомогою фМРТ, досягає значень, характерних для осмислення сюжетної схеми, лише при кількаразовому перегляданні й енграмуванні *«схематизованого»* глядачем відеоконтенту.

За даними фМРТ, здійсненої під час запам'ятовування візуальної інформації *(L. C. Dandolo, L. Schwabe, 2018)*, перетворення первинно енграмованої інформації у семантично ув'язану, концептуальну й завдяки цьому тривало утримувану здійснюється також і завдяки взаємодії між передньою і задньою частинами гіпокампального комплексу. Мнемонічні мережеві репрезентації у передньому гіпокампі високодиференційовані, володіють значною точністю, однак їхня активність суттєво зменшується з часом. Натомість, репрезентації енграмованої інформації у задньому гіпокампі людини є більш семантично залежними[5871] без ознак суттєвого згасання протягом тривалих часових відтинків[5872]. Дивно, але, підсумовуючи дані багатьох досліджень[5873], M. J. Sekeres та співавтори *(2018)* пропонують протилежний висновок: *«семантизація» (концептуалізація)* енграмованої за участю заднього гіпокампа деталізованої первинної інформації відбувається передньою його частиною у взаємодії з MPFC[5874]. У цьому контексті важливо, що подовження часу, відведеного на запам'ятовування нової інформації[5875], збільшує диференційованість залежної від її відтворення картини фМРТ-активності у MPFC, але не в гіпокампі, що свідчить про залежність точності довготривалої пам'яті від функції MPFC *(Y. Ezzyat та співавт., 2018)*.

хвороба Альцгеймера

Свідчення щодо ролі енторінальної кори у реалізації мнестичних функцій підтверджуються тим фактом, що ця ділянка мозку зазнає чи не найбільш ранніх і драматичних змін на тлі хвороби Альцгеймера — типового дементивного захворювання.

Тривалий час найістотніше зменшення кількості нейронів при хворобі Альцгеймера виявляли лише у гіпокампі, зокрема у полі CA1 *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012),* пізніше — ще і у ворітній зоні зубчастої звивини[5876], у підставці і у шарах II та V енторінальної кори[5877]. Відомо, що на тлі хвороби Альцгеймера втрата нейронів гіпокампа виразна навіть при дуже легких формах[5878]; патоморфологічні зміни у гіпокампальній формації найбільш суттєві, достовірно відмінні від вікових і включають 4 типові кореляти — втрату нейронів, появу пучків нейрофібрил[5879], нейритних бляшок[5880] і так званої грануловакуолярної дегенерації[5881] *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Стосовно енторінальної кори M. J. Beall та D. A. Lewis *(1992),* а згодом A. Solodkin й G. W. van Hoesen *(1996)*[5882] описують зникнення або суттєве зменшення островів II-го шару на тлі хвороби Альцгеймера, G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* зазначають, що енторінальна і перірінальна ділянки кори зазнають раннього й чи не найістотнішого ушкодження. Це твердження розгорнуто G. Simic та співавторами *(2005)*: за їхніми даними нейрони II-го шару енторінальної кори першими демонструють сенільне накопичення патологічних нейрофіламентних агрегатів[5883]. X. Yang та співавтори *(2018)* у цілому підтверджують тезу щодо вразливості енторінальної кори уже на ранній стадії хвороби Альцгеймера; на β-амілоїдній моделі патології у миші вони відмічали селективну дегенерацію синаптичних терміналей пірамідних нейронів II-го шару енторінальної кори на парвальбумінпозитивних нейронах поля CA1, що, на їхню думку, порушує баланс між збудженням і гальмуванням у полі, а також функцію просторового навчання і пам'яті. Такі ефекти суттєво компенсувалися оптогенетичною вибірковою активацією пірамідних нейронів II-го шару енторінальної кори.

Цікава ситуація спостерігається навколо показника зменшення нейронної популяції енторінальної кори у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Так, H. Heinsen та співавтори (1994) констатують негативну кореляцію між кількістю нейронів II-го шару енторінальної кори кожної з півкуль й віком суб'єкта, так що при порівнянні усереднених даних для осіб віком у 20 і 85 років відмічають втрату до 27% нейронів розглядуваного шару. G. Simic та співавтори *(2005)* визначають цей показник для вікової вибірки у 32–83 років на рівні 43.5 %[5884]. J. H. Kordower та співавтори *(2001)* у пацієнтів віком 80–97 років на тлі легкого когнітивного дефіциту відзначали

втрату 64 % нейронів II-го шару ентoрінальної кори, на тлі хвороби Альцгеймера — 58 %. J. L. Price та співавтори *(2001)* констатують динаміку вікового зменшення популяції нейронів ентoрінальної кори у осіб з легкою, преклінічною формою хвороби Альцгеймера на рівні 0.7 % щороку, причому для II-го шару — 1.2 % *(наведено за R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. За даними R. Insausti та співавторів *(1998)*, вікове зменшення площі ентoрінальної кори у вибірці осіб у віковому інтервалі 12–110 років сягало 4 % *(наведено за R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Водночас, T. Gómez-Isla та співавтори *(1996)* у осіб з відсутніми ознаками деменції протягом вікового діапазону від 60 до 89 років взагалі не виявляли втрату нейронів II-го шару ентoрінальної кори ліворуч. Отже, усі перераховані результати потребують додаткового підтвердження і їх у цілому тяжко співвіднести з даними щодо накопичення нейрофіламентних агрегатів у нейронах II-го шару ентoрінальної кори *(G. Simic та співавт., 2005)*.

кіркові клубочки Беца, або дивовижне — поряд[5885]

Історичний бік проблематики, пов'язаної з вивченням ентoрінальної кори, — несподіваний.

Наведемо перше відоме цитоархітектонічне свідчення щодо модульної організації ентoрінальної кори *(мовою оригіналу): «Кінець амонової звивини і весь кінець скроневої частки (polus temporalis) мають ту особливість, що в них пірамідки третього шару, крім свого місця, поміщаються ще безпосередньо під першим шаром. Тут вони розташовуються цілком своєрідно великими круглими купками, що знаходяться на значній відстані одна від одної. Пірамідальні клітини цих купок розташовуються в найрізноманітніших напрямках одна до одної, напрямках, що мають схожість з напрямками рядів ниток у клубку, тому я хочу їх назвати клубочками кірки (glomerula corticalia)».*[5886]

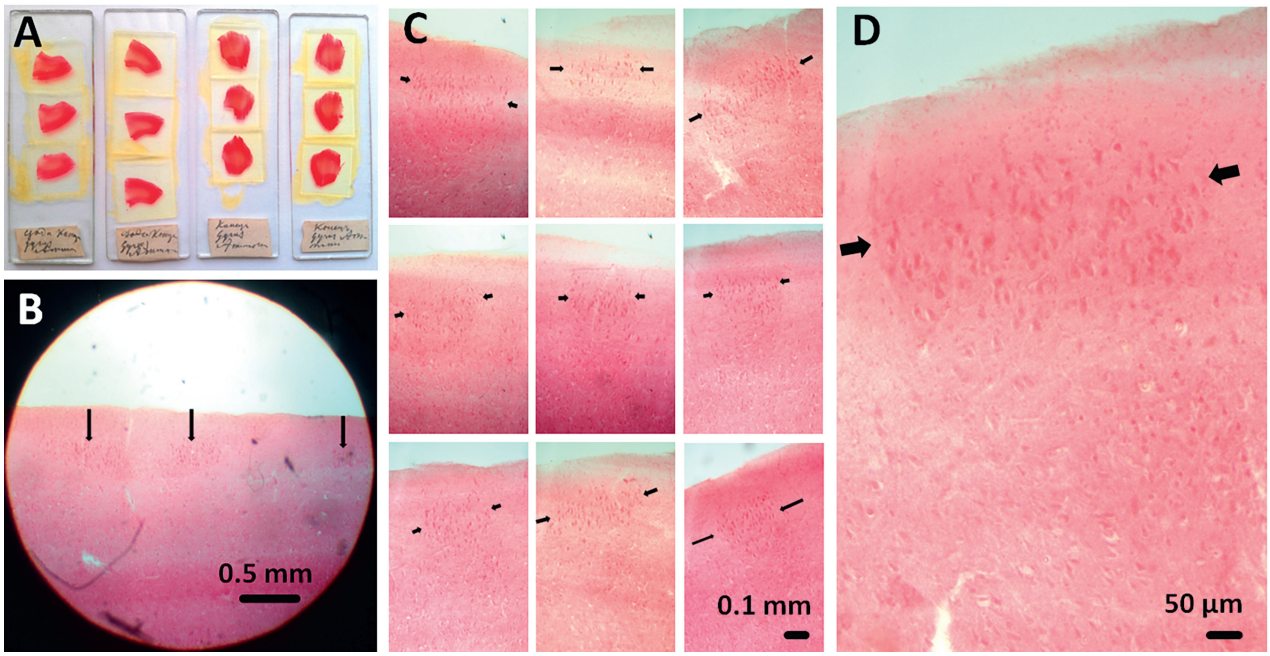


Рис. 111. На нашу думку, саме так виглядають *glomerula corticalia* на автентичних препаратах В. Беца.
A — чотири гістологічні препарати із забарвленими карміном зрізами «*кінця Аммонової звивини*». Власноручні надписи В. Беца у нашій транскрипції: на двох препаратах, розташованих ліворуч — «*сзади Конца gyrus Amm*[onis]», на двох препаратах, розташованих праворуч — «*Конецъ gyrus Amm*[onis]». Закінчення слова «*Amm*[onis]» — у всіх випадках нерозбірливе. Формулювання цих підписів вповні відповідає лексиці цитованого вище місця статті В. Беца *(W. Betz, 1881; В. Бец, 1882).*, де вперше описано *glomerula corticalia*.
B — вигляд типової частини гістологічного зрізу кори, наявного на одному з чотирьох досліджених нами препаратів Беца; стрілками вказано структури, які, без сумніву, є ентoрінальними островами.
C, **D** — варіанти структур, які відповідають ентoрінальним островам, на цих же препаратах В. Беца і за різного збільшення *(межі островів по горизонталі відмічено чорними стрілками)*.
Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

Це — фрагмент із уже цитованої нами раніше праці В. Беца 1881/1882-го року *(W. Betz, 1881; B. Бец, 1882)*..

Історичний пріоритет В. Беца стосовно опису зазначених особливостей улаштування II-го шару кори у ділянці аммонового рогу визнано S. Ramon y Cajal *(1901–1902)*[5887] і це добре відомо фахівцям. Так, D. G. Amaral та співавтори *(1987)* пишуть: «*According to Ramon y Cajal ('01, '02), Hammarberg (1895) provided the first comprehensive study of the laminar organization of the entorhinal cortex, although Betz (1881), Obersteiner (1888), and Calleja (1893) had earlier described some aspects of its structural organization*»[5888]. Наступними роботами, значущими для розуміння цитоархітектоніки енторінальної кори, D. G. Amaral та співавтори *(1987)*, вслід за S. Ramon y Cajal, вважають працю C. Hammarberg *(1895*[5889]*)*, працю самого S. Ramon y Cajal *(1901–1902*[5890]*)* і його учня — R. Lorente de No *(1933*[5891]*)*.

R. Insausti[5892] та співавтори *(1995)* у спеціальній прикінцевій частині статті, посилаючись, скоріш за все, на все туж працю S. Ramon y Cajal *(1901–1902)*, наводять аналогічний ряд ранніх повідомлень щодо мікроскопічної будови енторінальної кори, фразеологічно залишаючи враження, що йдеться про мозок людини[5893]: W. Betz *(1881)*, H. Obersteiner *(1888)*, D. C. Calleja *(1893)*, C. Hammanberg *(1896)*.

D. G. Amaral та співавтори *(1987)* перед коротким викладом власної версії історії вивчення енторінальної кори зазначають, що детальніша розвідка цього питання наведена H. Stephan *(1975)* і F. -M. S. Haug *(1976)*. Уважний перегляд обох робіт розкриває подробиці рецепції ролі В. Беца у відкритті енторінальних островів. Так, F. -M. S. Haug *(1976)*, описуючи цитоархітектонічні особливості парагіпокампальної кори щура, початок вивчення структури цієї частини мозку пов'язує з S. Ramon y Cajal. Натомість H. Stephan *(1975)* у фундамен-

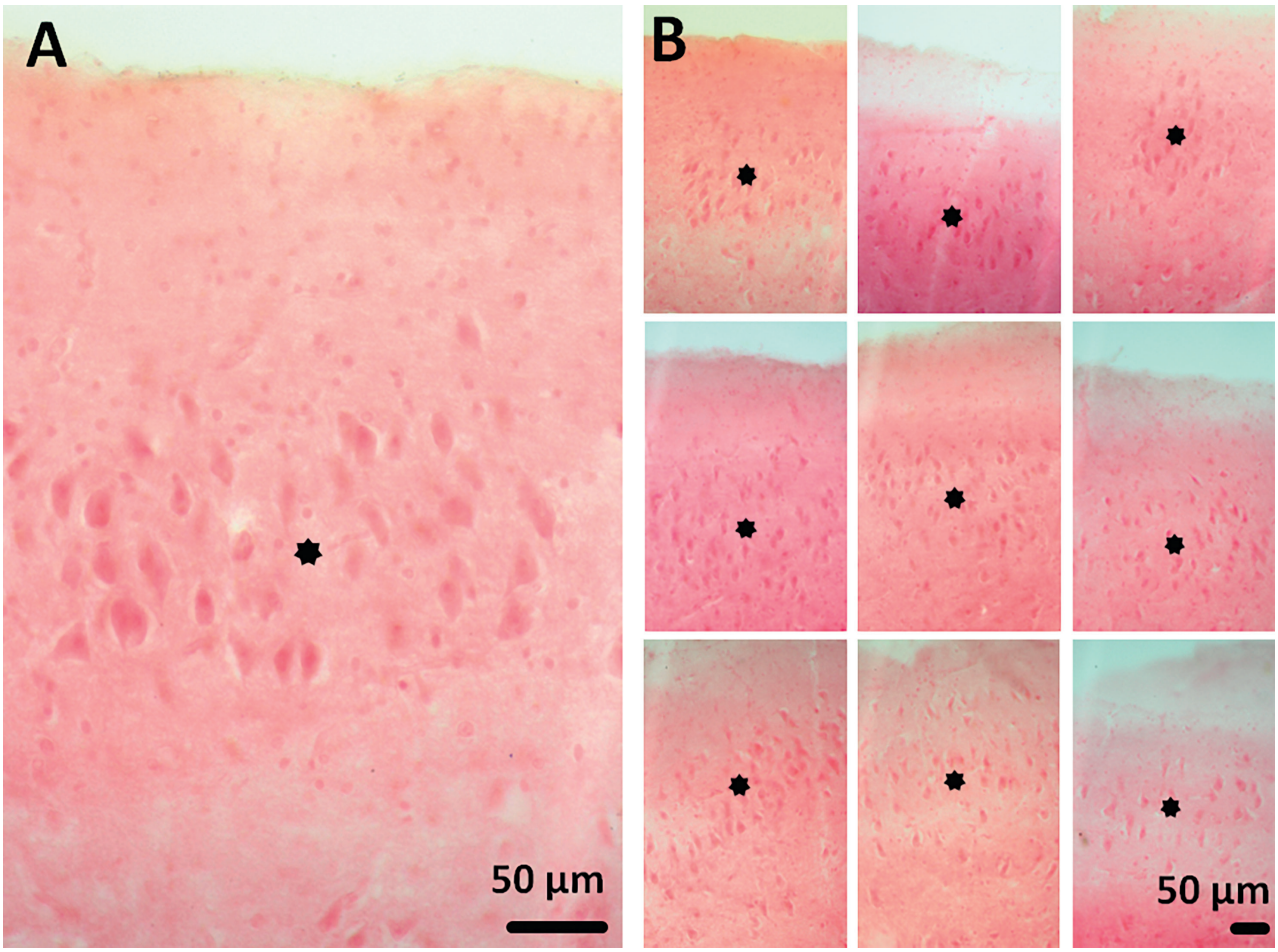


Рис. 112. Варіанти структур, які на наше переконання відповідають енторінальним островам, на препаратах В. Беца і за різного збільшення (**A**, **B**). На кожному мікрофото умовний центр енторінального острова відмічено чорною зіркою. Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

тальній праці, присвяченій різнорідній корі *(алокортексу)*, наводить оригінальне бачення історичного ряду персоналій, котрі внесли найвагоміший вклад у вивчення мікроструктури ентoрінальної кори людини. Цей ряд має такий вигляд[5894]: A. W. Campbell *(1905)*, K. Brodmann *(1909)*, C. Vogt та O. Vogt *(1919)*, C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*, M. Rose *(1927)*, K. Sgonina *(1938)* і H. Braak *(1972)*. Несподівана відсутність у ньому S. Ramon y Cajal *(1901–1902)* і R. Lorente de No *(1933)*, без сумніву, очевидна й самому автору; він зазначає, що вклад обох морфологів висвітлено ним окремо, у пункті 8.11.5[5895]. Серед перелічених праць автор акцентує свідчення A. W. Campbell *(1905)*: він, за словами H. Stephan *(1975)*, подає опис примітних приповерхневих скупчень клітин ентoрінальної кори — гнізд. Далі, H. Stephan *(1975)* побіжно зазначає, що у II-му шарі ентoрінальної кори міститься два типи гнізд: ті, котрі складаються з поліморфних гігантських клітин, і ті, котрі містять значну кількість малих пірамідних клітин. У цьому місці автор подає ключову для нас виноску[5896], в якій стверджує, що згадані клітинні гнізда[5897], крім S. Ramon y Cajal, за свідченням A. W. Campbell *(1905)*, описано також C. Hammarberg та P. Flechsig; однак, продовжує автор, згідно з C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*[5898],"*Бец, можливо, був першим, хто описав «glomeruli corticales» «передньої частини звивини Аммона та скроневого полюса»*"[5899]. Фразеологічна і лексична близькість наведеної H. Stephan *(1975)* непрямої цитати В. Беца із відповідним фрагментом російського її аналогу *(див. вище)* не залишає сумніву, що C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)* аргументовано вважали В. Беца ймовірно першим, хто засвідчив існування скупчень нейронів II-го шару ентoрінальної кори ссавців[5900], надавши їм назву «*glomeruli corticales*», у вітчизняному варіанті статті — «*glomerula corticalia*», або «*клубочки кірки*».

Знаючи все це, неважко здогадатись, звідки у літературі, присвяченій мікроструктурі ентoрінальної кори, з'явилася і протягом XX століття вживалася назва «*ентoрінальні клубочки*». Приміром, у праці C. von Economo *(2009)* круглоформні острови ентoрінальної кори названо клубочками[5901]; автор у ділянці, котру легко асоціювати з ентoрінальною, описує клубочки великих зірчастих клітин[5902] і поодинокі клубочки малих клітин[5903]. R. Altschul *(1933)*, хоч і з застереженнями[5904], використовує, ймовірно, загальноприйнятну на той

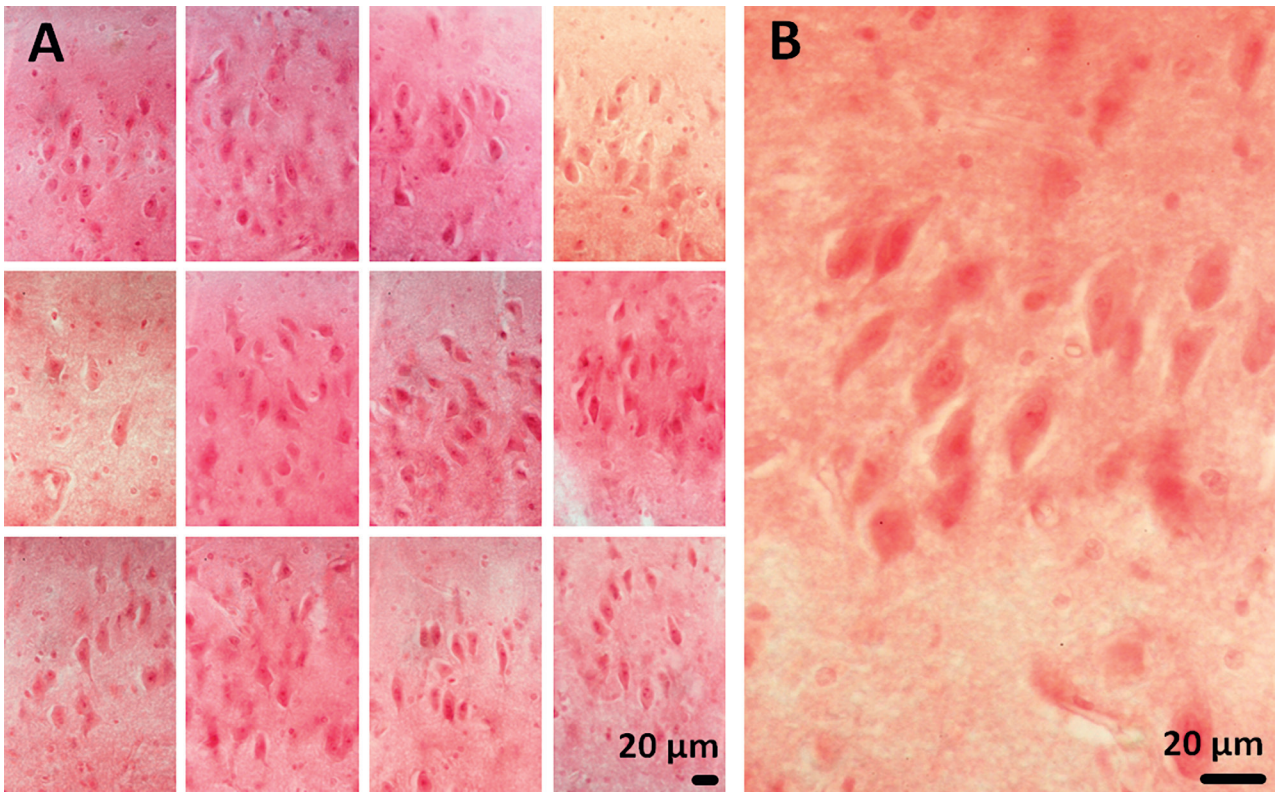


Рис. 113. Варіанти структур, які на наше переконання відповідають ентoрінальним островам, на препаратах В. Беца, за сильного збільшення (**A**, **B**). Добре візуалізується крупнонейронний склад острова і цитологічні особливості окремих нейронів (**B**). Методика забарвлення препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Васлович, зведення, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Microsoft Office PowerPoint *(Microsoft Corporation, США)* — В. Медведєв.

час лексему для опису острівцевих структур препідставки ссавців — *«клубочки»*, ймовірно, запозичену із цитованої ним праці C. von Economo *(1927)*[5905]; за припущенням R. Altschul *(1933)*, C. von Economo *(1927)* з цієї причини називає відповідну частину препідставки *«pars glomerulosa»*. A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996)*, можливо, услід за D. G. Amaral та R. Lnsausti *(1990)*[5906], називають енторінальні острови *«концентричними клаптиками, котрі створюють враження клубочків»*[5907]. Аналогічну історичну назву островів енторінальної кори згадують G. Simic та співавтори *(2005)*.

Як уже зазначалося, клубочки нейронів II-го шару є унікальною, диференційною ознакою енторінальної кори, котра має макроскопічний корелят. Так, R. Insausti та співавтори *(1995)* зазначають, що II-й шар є найбільш помітним *(conspicuous)* серед інших шарів енторінальної кори людини, ймовірно, через наявність специфічних великих скупчень полігональних клітин, або *«клітинних островів»*, відстань між якими зменшується у латеральних частинах кори, де вони зливаються у неперевний шар одразу поблизу *g. ambiens*[5908]. У проміжних і каудальних відділах енторінальної кори ці скупчення настільки виразні, що формують *«горбки»*[5909], або *«бородавки»*[5910], *«шишки»*[5911] чи навіть *«бородавчасті шишки»*[5912]. Найімовірніше, саме з *«горбками гіпокампа»* асоційовані часто видимі неозброєним оком сіруваті плями — власне енторінальні острови людини[5913], а також кори гачка й підставки[5914]. A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996)* теж співвідносять клубочки енторінальної кори з *«горбками»*, до речі, подаючи ще один перелік прецедентів вжитку лексеми *"glomeruli"*[5915]: R. Lorente de No *(1933)*, D. G. Amaral та співавтори *(1987)*, D. G. Amaral та R. Insausti *(1990)*, R. F. Hevner та M. T. T. Wong-Riley *(1992)*.

R. F. Hevner та M. T. T. Wong-Riley *(1992)*, а також R. Insausti та співавтори *(1995)* у переліку авторів, які повідомляють про *«горбки»* енторінальної кори, першим згадують J. Klingler *(1948)*. Однак, грунтовну історію опису цього феномену знаходимо лише у G. W. van Hoesen та співавторів *(2000)*, які пов'язують її зі спостереженнями G. Retzius *(1896)*[5916]. За їхніми словами, G. Retzius прокоментував цю морфологічну особливість ділянки передньої медіальної поверхні скроневої частки, порівнюючи її з поверхнею шкіри деяких амфібій; аналогічний латинський термін використовують до цього часу для позначення шкірних бородавок[5917]. J. Klingler *(1948)*, як зазначають G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*, у подальшому деталізував і узагальнив спостереження G. Retzius. Аналогічний історіографічний порядок опису *«горбків»*, енторінальної кори людини наводять M. P. Witter та співавтори *(2017 a)*[5918]. G. Simic та співавтори *(2005)* теж визнають історичний пріоритет опису горбків енторінальної кори за G. Retzius *(1896)*[5919], наводячи термін, запропонований ним для цих утворів, — «*verrucae gyri hippocampi*». Цікаво, що автори співвідносять ці утвори з *«клубочками»* II-го шару енторінальної ділянки, вважаючи, що таке співставлення було засвідчено S. Ramon y Cajal *(1901–1902)*[5920], C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*[5921], C. von Economo *(1927)*[5922].

У роботі G. W. van Hoesen та співавторів (2000) знаходимо також інше цікаве свідчення: автори, цитуючи працю M. Bielschowsky *(1928)*[5923] у контексті історії з'ясування патоморфологічних ознак хвороби Альцгеймера у парагіпокампальній звивині, наводять прецендент вжитку ним стосовно кластерів зовнішнього шару підставки епонімічного терміна *«острови Кахаля»*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* одразу ж поправляють M. Bielschowsky, нагадуючи, що S. Ramon y Cajal описував такого роду особливість цитоархітектоніки саме стосовно енторінальної кори, а включення до її меж ще й підставки сумнівне[5924]. Від себе додамо, що сумнівним у цій ситуації є зовсім інша обставина, а саме вживання щодо островів поверхневих шарів енторінальної кори епонімічної назви без урахування першоспостереження Беца.

B. Бец дуже своєрідно і влучно описав енторінальну горбистість на матеріалі відомого на той час пацієнта з ідіотією *(Motes)* у праці 1881-го року, назвавши її *«зернами риб'ячої ікри, одне біля одного розташованими»*. Опис цей, таким чином, надано за 15 (!) років до G. Retzius *(1896)*. Таким чином, B. Бецу належить пріоритет не лише в описі енторінальних островів, а й горбків енторінальної кори, котрі у подальшому виявилися їхнім макроскопічним відповідником.

І ще. При зовнішньому огляді поверхні інтактної енторінальної кори між темними плямами, котрі відповідають видимим через тонкий поверхневий перший шар островам II-го шару, проглядається біла речовина, яка таким чином формує макроскопічну мережу, у зв'язку з чим і отримала назву білої сітчастої речовини, або «*substantia reticularis alba of Arnold*» *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* аргументовано стверджують, що така візуальна особливість поверхні парагіпокампальної звивини людини була вперше описана у 1851-му році Fr. Arnold[5925] і в подальшому зафіксована на анатомічному рисунку мозку C. B. Reichert у книзі 1859-го року[5926]. Про цей феномен згадує B. Бец, не надаючи йому, однак, епонімічної назви[5927]. Локалізація сітчастої речовини Арнольда спереду різко обмежена у місці з'єднання перірінальної кори і скроневої частини однорідної кори *(ізокортексу)*, ззаду — у місці переходу препідставки у потилично-скроневу частину однорідної кори *(G. W. van Hoesen та співавт., 2000)*. C. von Economo *(2009)* пов'язують білу сітчасту речовину з мієлінізованими волокнами латерального кореня нюхового шляху[5928]. Визнаючи обмеженість даних щодо джерел волокон сітчастої речовини Арнольда, G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*

припускають, що хоча б частина з них є асоціативними волокнами від інших ділянок кори, котрі конвергують на нейронах ентoрінальної кори і препідставки[5929]. Нарешті, між і лише між островами ентoрінальної кори людини перпендикулярно до її поверхні розташовані сателітні *(щодо островів)* артеріоли, котрі віддають у їх товщу щільну мережу капілярів *(Ibid.*[5930]*)*. Це спостереження цілком і повністю відповідає картині, яку ми неодноразово спостерігали, переглядаючи препарати ентoрінальної кори, виготовлені В. Бецом.

клубочки і модулі

R. K. Naumann та співавтори *(2018),* у контексті думок, висловлюваних раніше *(A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996),* вважають ентoрінальні острови чи не першим в історичному плані свідченням модулярної організації кори головного мозку людини. Однак історичний ряд особистостей під цим кутом зору в уявленні R. K. Naumann та співавторів *(2018)* включає[5931] Fr. Arnold *(1838)*, G. Retzius *(1896)* і J. Klingler *(1948)*. Очевидно, що автори не вповні коректно використовують макроскопічні дані Fr. Arnold *(1838)* та G. Retzius у якості ранніх аргументів на користь модульної організації кори головного мозку, адже ця сучасна концепція ґрунтується цілком і виключно на цитоархітектонічних, а у значній кількості випадків[5932] — імуногістохімічних і/або електрофізіологічних[5933] спостереженнях; свідчення Fr. Arnold і G. Retzius з точки зору їхнього впливу на становлення концепції модульної організації кори слід вважати випадковими і ретроспективно реактуалізованими, але не провіденціальними. Натомість спостереження В. Беца стосовно особливостей організації поверхневого шару ентoрінальної кори разом з іншими прикладами модульної організації різнорідної й однорідної кори, наведеними ним у тій же роботі, — дендритними пучками, гніздами гігантських пірамід і скупченнями гангліонарних клітин нюхового горбка — вповні слід вважати піонерськими цитоархітектонічними свідченнями модульної організації головного мозку людини. І це аж ніяк не легковажне твердження.

Перші систематичні гістохімічні дослідження ентoрінальної кори *(наприклад, людини — A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)* пов'язували її модулярну структуру саме з наявністю островів II-го шару. Лише подальші дослідження виявили у тому самому шарі МЕК/пМЕК інші кластери — пірамідних кальбіндинпозитивних нейронів, котрі, як відомо, отримали назву *«клаптиків»*[5934]. У сучасній літературі терміном *«ентoрінальні острови»* називають скупчення нейронів II-го шару ЛЕК/аЛЕК, котрі містять переважно зірчасті *(а не пірамідні)* нейрони і у людини відповідають горбкам гіпокампа *(R. K. Naumann та співавт., 2016*[5935]*, 2018*[5936]*)*.

У нижчих ссавців візуалізація клаптиків при огляді нефіксованого матеріалу чи при оглядовій мікроскопії з традиційним забарвленням за Нісслем неможлива через гомогенність II-го шару МЕК[5937], натомість виразна острівна кластеризація при оглядових нейроспецифічних забарвленнях характерна лише для ЛЕК[5938]. Світлооптичні ж дослідження ентoрінальної кори людини *(R. Insausti та співавт., 1995)* та мавпи *(D. G. Amaral та співавт., 1987)* виявляють кластерну організацію в усіх її частинах.

Ентoрінальні острови і клаптики просторово практично не перекриваються *(R. K. Naumann та співавт., 2016, **рис. 114**)*. Однак спорадичні спостереження у людини і вищих ссавців, зокрема S. Ramon y Cajal *(1901–1902)*[5939], M. J. Beall та D. A. Lewis *(1992)*[5940], W. A. Suzuki та A. Porteros *(2002)*[5941], свідчать про можливість іден-

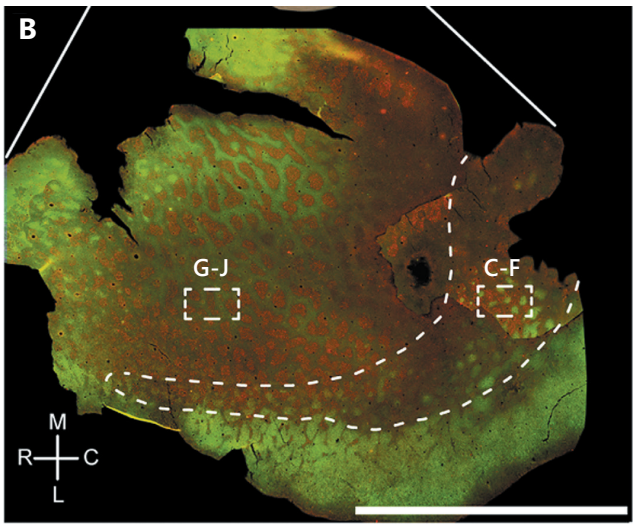


Рис. 114. Площинне співвідношення між двома видами кластерів ентoрінальної кори. Вдруге наводимо мікрофото ентoрінальної кори людини з праці R. K. Naumann та співавторів *(2016)*. Кальбіндинпозитивні клаптики — зелені, зосереджені у тонкій каудальній частині, нейрофіламент-Н-позитивні коричнюваті острови — наявні у всій середній і ростральній частині. Ціна мірної смужки — 1 см.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-NC-ND 4.0; https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.23865#)*.

тифікації обох видів кластерів у межах одного світлооптичного поля, причому при розгляді картини їхньої імуногістохімічної співвізуалізації виникає враження різної глибини залягання: поміж або глибше островів енторінальної кори можуть розташовуватися клаптики дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*[5942].

Цікаво також, що *M. P. Witter* та співавтори *(2017 a),* як і R. K. Naumann та співавтори *(2018)*, демонструють буквальне розуміння етимології термінологічної англомовної пари «*island cell*» і «*oceanic cell*», запропонованої нещодавно у ряді робіт, сприймаючи термін «*island cell*» саме як алюзію на *«острови енторінальної кори»*[5943]. У зазначених трьох роботах[5944] *«острівні клітини»* — кальбіндин/Wfs1-позитивні пірамідні нейрони II-го шару МЕК[5945], натомість Reelin-позитивні зірчасті нейрони цього ж шару тангенційно розподілені гомогенно й названі *«океанічними»*[5946]. Важко не погодитись із натяками[5947], що поява терміна «*island cell*» у зазначених роботах — наслідок відчуття їх авторами гомологічності кластерів кальбіндин/Wfs1-позитивних пірамідних нейронів II-го шару МЕК миші і первинно описаних у ранніх роботах островів II-го шару ЛЕК.

Так чи інакше, значна схожість різних проявів модулярної організації енторінальної кори, вперше описаної В. Бецом у вигляді кіркових клубочків її ростральних ділянок у людини, очевидна[5948].

Важливо, що, за даними багатьох авторів[5949], схожа кластеризація нейронів поверхневих шарів виходить за межі енторінальної ділянки, характерна у різних видів експериментальних ссавців для кори гачка, підставки і препідставки[5950]. Приміром, R. Insausti та співавтори *(2017)* свідчать, що скупчення[5951] клітин II-го шару препідставки характерні для мозку людини[5952]; аналогічний висновок ймовірний і стосовно островів дрібних клітин II-го шару припідставки людини та мавпи[5953]. Скупчення клітин у приповерхневому шарі[5954] описано у підставці й препідставці людини[5955] у праці S.-L. Ding *(2013)*.

Кластерна організація характерна також і для III-го шару енторінальної кори. На невеликому оптичному збільшенні коронарних зрізів енторінальної кори мавпи, забарвлених за Нісслем, D. G. Amaral та співавтори *(1987)* описують, окрім островів у II-му шарі, ще й клаптикоподібні[5956] скупчення клітин III-го шару[5957]. Кластерне групування нейронів III-го шару значної частини енторінальної кори людини описане також і при вивченні експресії цитохромоксидази *(R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992)*[5958].

У цьому контексті варто навести дані цитоархітектонічних досліджень мозку інших ссавців[5959]. Так, у горбатого кита *(Megaptera novaeangliae)* і смугача фінвала *(Balaenoptera physalus)* при оглядовому забарвленні крезилом фіолетовим[5960] кластери нейронів II-го шару кори, котрі вповні відповідають островам енторінальної кори, описано як у власне енторінальній корі, так і у препідставці, у підколінній ділянці поясної кори, на межі ретроспленіальної і потилично-скроневої кори, у передній і задній частинах острівцевої кори, у вентромедіальній частині кори полюса лобової частки *(менш виразно),* у задньолатеральній і нижній частині скроневої кори, у нижній скронево-потиличній корі, у потиличній корі *(практично у всіх її ділянках)*, у задній паралімбічній корі; найбільш виразна кластеризація II-го шару притаманна корі острівця, а також скроневої і потиличної часток[5961]. У афаліни раніше описано схожу кластеризацію передньої частини кори острівця[5962]; цією ділянкою, очевидно, обмежується розповсюдження кластеризації II-го шару у зубатих китів[5963]. Автори констатують, що виявлений ними варіант феномену кластеризації нейронів ізо- та алокортексу є однією з ілюстрацій концепції модульної організації кори V. B. Mountcastle *(1957, 1997)*. У смугача малого *(Balaenoptera acutorostrata)* видимі при оглядовому забарвленні крезиловим фіолетовим[5964] кластери II-го шару виявляли у передній і середній частині острівцевої кори *(C. Butti, P. R. Hof, 2010)*. У білуги *(Delphinapterus leucas)* і в афаліни звичайної *(Tursiops truncatus)* кластеризація II-го шару у цих же ділянках менш виражена *(Ibid.)*. У бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis)* виразні кластери II-го шару виявляли у передній острівцевій корі, у антилопи бонго *(Tragelaphus eurycerus)* — у цій же ділянці кластеризація менш виражена *(Ibid.)*. У моржа атлантичного *(Odobenus rosmarus rosmarus)* кластеризацію II-го шару виявляли у найростральнішій частині передньої острівцевої кори *(Ibid.)*. Нарешті, дуже виразна кластеризація II-го шару притаманна передній частині острівцевої кори ламантина американського флоридського *(Trichechus manatus latirostris; Ibid.)*.

Згодом дослідження M. A. Raghanti та співавторів *(2015)* побіжно виявили схожу кластеризацію нейронів II-го шару кори полюса потиличної частки у оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus),* менш виразно — у вівці свійської *(Ovis aries)* і свині свійської *(Sus scrofa domesticus)*. У бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis)* таку кластеризацію виявляли у фронтополярній корі, корі дорзальної частини *g. sigmoideus,* у корі *sulc. cruciatus* і *g. coronalis,* у деяких ділянках кори скроневої частки, у латеральній тім'яній корі, дорзальній, латеральній і каудальній частинах потиличної кори *(C. Butti та співавт., 2014)*. Найновіше дослідження цих же авторів *(M. A. Raghanti та співавт., 2019)* виявило чітку острівну кластеризацію нейронів II-го шару потиличної кори бегемота звичайного *(Hippopotamus amphibius),* коня свійського *(Equus ferus caballus),* свині свійської *(Sus scrofa domesticus)* і оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus)*. Натомість цю непересічну цитоархітектонічну ознаку не виявлено у жодній з ділянок нової кори гренландського кита[5965] *(Balaena mysticetus),*

у потиличній корі бика свійського *(корови, Bos taurus)* і, незважаючи на попередні дані M. A. Raghanti та співавторів *(2015)* — у потиличній корі вівці свійської *(Ovis aries)*.

Бец за модулем[5966]

Зараз, напевне, уже стало секретом Полішинеля твердження, що для більшості структур головного мозку характерна просторова чи функціональна кластеризація, або модульна організація, котра виявляється у присутності тісно пов'язаних між собою просторово повторюваних груп нейронів — кластерів, чи модулів. Усі притомні пояснення доцільності цього феномену — кібернетичні й, на щастя, топологічні; вони бачать у ньому типове інженерне вирішення проблеми просторового компонування складних функціональних архітектур. Однак у минулому, за відсутності уявлень про структуру складних механізмів та обчислювальних пристроїв, цей принцип потребував свого виявлення, відкриття, у тому числі й стосовно нейронних мереж мозку.

Як уже зазначалося, різнорідна кора — *allocortex* — володіє виразними цитоархітектонічними ознаками модульної організації, описаними вперше В. Бецом як *«кіркові клубочки» — «glomeruli corticalia»*, відомі зараз як острови ЛЕК/аЛЕК. Цитоархітектонічна кластеризація II-го шару ентoрінальної кори і можливі її функціональні реляції[5967] обґрунтовують твердження про феномен ентoрінальних островів, чи клубочків, як про морфологічно найвиразніший[5968] та історично найбільш ранній приклад модульної організації кори головного мозку[5969]. Іншим морфологічним феноменом, котрий натякає на модульну організацію однорідної кори — *isocortex,* — є ланцюгові скупчення сом нейронів виявні при оглядових забарвленнях поперечних зрізів[5970]. Відносно свіжими аргументами на користь модульної організації мозку вважають також кластеризацію апікальних дендритів[5971] і аферентних аксонів[5972], як і ряд особливостей, виявних імуногістохімічно[5973]. Вочевидь, найвідомішими на даний час слід вважати запропоновану V. B. Mountcastle *(1957, 1997)* функціонально обґрунтовану концепцію колонкової організації неокортексу і комплементарну їй концепцію онтогенетичної колонки у межах гіпотези онтогенетичної протомапи[5974] P. Rakic *(1988, 2008, 2009)*[5975].

Модель організації кори головного мозку у вигляді сукупності вертикальних доменів — колонок[5976], перпендикулярних до піальної поверхні кори, була запропонована V. B. Mountcastle *(1957)*[5977] для випадку первинної соматосенсорної кори кішки і мавпи *(V. B. Mountcastle, 1957, 1997)*. D. H. Hubel і T. N. Wiesel *(1963)* залучили її для опису первинної зорової кори, M. Abeles і M. H. Goldstein Jr. *(1970)* — для первинної слухової кори *(оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*. В уявленні V. B. Mountcastle *(1997)* "*базовою одиницею зрілої нової кори*" є кіркова мініколонка[5978] , яка у приматів являє собою сукупність ~80–100 нейронів II–VI-го шару кори[5979], маючи у діаметрі 50–60 мкм; виділене слово видалити разом з комою, мініколонки поєднані у більші структури — кіркові колонки[5980] діаметром ~0.5 мм.

Сучасна концепція колонкової організації кори є сукупним виразником трьох груп спостережень: **1)** найбільш ранніх — цитоархітектонічних[5981], котрі, ймовірно, й слугували основою інтуїції для V. B. Mountcastle[5982]; **2)** функціонально-топографічних[5983]; **3)** нейроонтогенетичних[5984]. Ймовірно, завдяки такому поєднанню ідея колонкової організації залишається впливовою у сучасній нейрофізіології *(I. Opris та співавт., 2017; A. Roy, 2017)*.

Історія ідеї колонкової організації кори, як це часто буває, заплутана. За словами V. B. Mountcastle *(2003)*, першим термін *«column»* для позначення характерних, перпендикулярних до піальної поверхні скупчень сом нейронів кори, використав C. von Economo; натомість R. Lorente de No *(1949)* описав міжшарові полісинаптичні ланцюги нейронів, котрі, на його думку, відображали архітектуру елементарної функціональної одиниці кори[5985]. J. Szentagothai *(1975)* — один із провідних нейроморфологів, чий вклад у довершення концепції колонкового кіркового модуля незаперечний — теж бачить у концепції R. Lorente de No[5986] швидше інтуїцію стосовно непересічного функціонального значення вертикальної організації нейронних ланцюгів кори, але не натяк на сепарацію таких міжшарових ланцюгів у тангенційному вимірі. J. A. Larriva-Sahd *(2014)* демонструє, що у публікації 1933-го року R. Lorente de No вперше, сказати б, ненароком, мимохідь вжив термін *«циліндр»* для опису елементарної функціональної одиниці — мікроланцюга нейронів кількох шарів кори[5987]. а версією D. P. Buxoeveden і M. F. Casanova *(2002 b),* R. Lorento de No *(1938)* першим застосував поняття "*вертикального циліндра*" нейронів кори, розглядаючи його морфологічним субстратом для запропонованого ним поняття кіркової "*елементарної одиниці*", у межах котрої вміщується повний шлях передачі імпульсів від аферентних до еферентних волокон кори[5988]. Ще далі йдуть J. J. Rodríguez і A. Verkhratsky[5989], вбачаючи витоки ідеї колонкової організації кори у праці R. Lorento de No *(1921)*[5990]. А останні публікації *(розглядувані нами у іншій праці)* не додають ясності усій цій історії.

На наш погляд, поняття кіркової колонки є лише одним із виразів явища модульної організації кори, описаного на морфологічному рівні набагато раніше. Йдеться насамперед про свідчення стосовно періодичних, повторюваних тангенційно скупчень нейронів. І в цьому розумінні абсолютна першість у фор-

муванні засад для сучасної строкатої концепції модульної організації кори головного мозку належить *В. Бецу*, котрий описав аж 4 різні приклади кластеризації кори: по два — для нейронів кори однорідної і різнорідної *(див. далі)*.

Як уже відмічалося, модульність організації однорідної кори, окрім функціонально окреслюваної зональності на піальній поверхні, виявленої V. B. Mountcastle[5991], має й морфологічні атрибути — колонкове групування сом нейронів у напрямку від вентральної до піальної поверхні кори[5992], групування апікальних дендритів у пучки, а також, можливо, кластеризація еферентних аксонів кори й імуногістохімічна кластеризація нейронів. Співвідношення між усіма цими ознаками модульної організації далекі від вичерпного розуміння[5993], що часто є джерелом термінологічної плутанини і двозначностей[5994].

Найочевиднішим атрибутом модульної організації будь-якої ділянки мозку є кластеризація сом нейронів, виявна звичайними оглядовими методиками забарвлення[5995]. D. P. Buxoeveden і M. F. Casanova *(2002)* бачать витоки осмислення такого феномену у концепції R. Lorente de No *(1938)* і саме у контексті цього явища прагнули інтерпретувати власні функціональні результати V. B. Mountcastle й інші дослідники[5996]. У такому розумінні кіркова мініколонка містить 80–100 нейронів II–VI-го шарів, її діаметр складає ~50–60 мкм *(V. B. Mountcastle, 1997)*. Із ускладненням організації мозку приматів середній діаметр мініколонок збільшується від ~20 мкм у примітивних мавп до понад 60 мкм — у людини *(D. P. Buxoeveden, 2012)*[5997].

Зазначимо, що у V шарі первинної рухової кори навколо гігантських пірамід Беца групуються інші нейрони[5998], щоправда, такі скупчення не відповідають виразнішим колонковим агрегатам III-го шару первинної рухової кори *(G. Meyer, 1987, fig. 2)*, які згадує для цієї ділянки кори V. B. Mountcastle *(1997)*. Кластерне розташування ж гігантських пірамідних нейронів описано ще самим В. Бецом у праці 1874-го року[5999]: *«Клітини цього переднього центру не складають суцільного шару, а розташовані гніздами по одній, по дві, по три і більше разом, і ці гнізда знаходяться один від одного на відстані від 0,3 до 0,7 мм. Іноді в одному гнізді буває по п'ять клітин різної величини в зазначених вище межах»*.

Стосовно співвіднесення понять кіркових та онтогенетичної колонки[6000] однозначності ще менше. Концепція протомапи[6001] із вмонтованим у неї поняттям онтогенетичної колонки аргументовано стверджує, що глобальні тангенційні риси зрілої кори наперед визначені на ранніх стадіях диференціації нервової трубки, на рівні популяції нейральних прогеніторів міхурів кінцевого мозку; під час онтогенезу відбувається потовщення нервової трубки і допіальний рух новоутворених у білявентрикуляній зоні нейронів, так що уся товща кінцевого мозку є сукупністю радіарних колонок клітин — власне онтогенетичних колонок. V. B. Mountcastle *(1997)* бачить у цій схемі джерело аргументів на користь власної концепції, однак, як видно з допису P. Rakic *(2008)*, його її автор відноситься до таких паралелей стриманіше; більш того, він зазначає, що окремо розглядувані функціональні колонки, найімовірніше, формуються з різних онтогенетичних колонок[6002].

Цитоархітектонічні дослідження демонструють, що одним з атрибутів колонкової модулярності кори може бути і пучкоподібний хід апікальних дендритів пірамідних нейронів *(V. B. Mountcastle, 1997*[6003]*)*. Артикулювання цієї ідеї і дослідження розповсюдженості пучків апікальних дендритів у корі головного мозку ссавців приписують ряду авторів[6004], однак завершений вигляд вона отримала у A. Peters і M. A. Walsh *(1972)* та K. Fleischhauer і співавторів *(1972)*[6005]. Напевне, розвиток ідеї було тригеровано пошуком надійнішого морфологічного кореляту функціональних модулів первинної соматосенсорної, зорової і слухової кори[6006]. На початку стверджувалося, що пучки апікальних дендритів видимі на тангенційних зрізах IV-го і III-го шарів кори, число дендритів у пучку варіює між одним і чотирнадцятьма, відстань між пучками складає 50–150 мкм; основу пучків формують апікальні дендрити нейронів V-го шару, у піальному напрямку до них долучаються апікальні дендрити нейронів поверхневіших шарів; нарешті, пучки дендритів відповідають агрегатам тіл нейронів, візуалізованих при забарвленні за Нісслем *(оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*. У подальшому концепція практично не змінювалася; було виявлено пучки, котрі формуються апікальними дендритами не V-го, а VI-го шару *(Ibid.*[6007]*)*, з'явилась можливість візуалізації пучків не лише у III-му та IV-му, а й у II-му шарі *(Ibid.*[6008]*)*, з'ясовано, що у зоровій корі середня відстань між пучковими модулями зменшується зі збільшенням організації тварини[6009].

Функціональна значущість і, головне, співвіднесення пучків апікальних дендритів та кіркових мініколонок у сенсі скупчень тіл нейронів[6010] залишається спекулятивним *(див.* ***рис. 115****)*. За розмірами обидві структури відповідають одна одній[6011], однак їх співвізуалізація на тангенційних зрізах кори[6012] демонструє, що вже у V-му і тим більше у III-му шарі пучки дендритів розташовані поміж колонками сом нейронів[6013], самі ж соми нахилені так, щоб їхні апікальні дендрити потрапляли у пучки[6014]. Крім того, окремі нейрони можуть відсилати стовбури біфуркованих апікальних дендритів у різні пучки[6015], або, навпаки, нейрони різних колонок сом можуть відсилати апікальні дендрити в один і той же пучок[6016], тобто поблизу піальної поверхні кожен пучок вірогідно містить апікальні дендрити нейронів різних соматичних колонок. Враховуючи, що середня кіль-

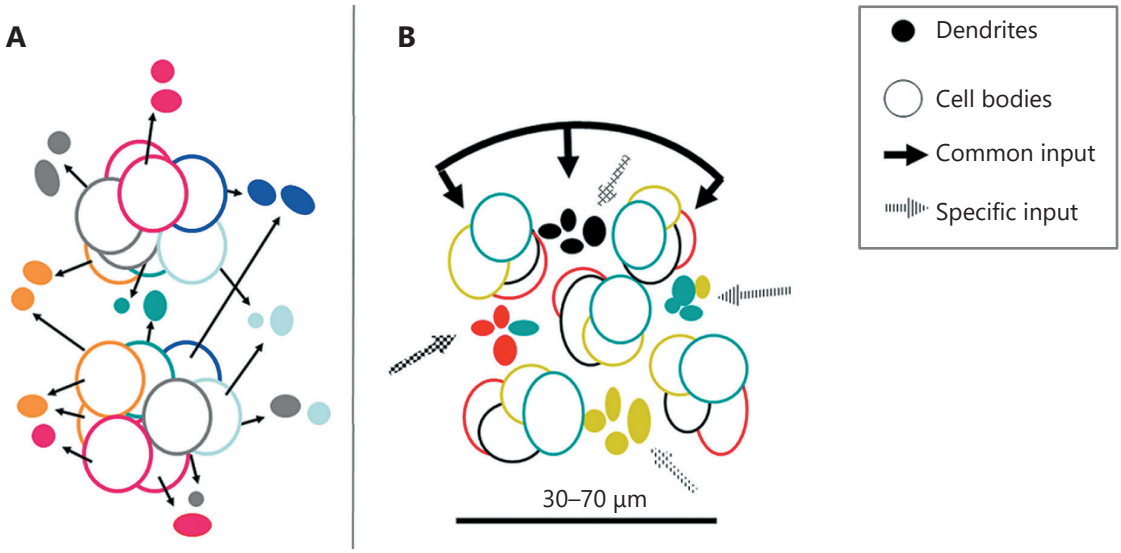


Рис. 115. Тангенційне просторове співвіднесення різних *«атрибутів»* модулярної організації на прикладі зорової кори ссавців загалом (**A**) та її III-го шару (**B**). G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(https://www.frontiersin.org/journals/neuroanatomy/articles/10.3389/neuro.05.011.2010/full)*.

кість дендритів у пучку — 6.5–8[6017], а колонка містить 80–100 сом, з яких, імовірно, 60–80 — пірамідні[6018], вона теоретично може формувати ~9 пучків апікальних дендритів[6019]. Однак дійсність набагато складніша, і один пучок є мозаїкою апікальних дендритів від груп нейронів кількох колонок сом[6020]. І все ж, G. M. Innocenti та A. Vercelli *(2010)* вважають, що саме модулярність на основі дендритних пучків краще ув'язує морфологічні і функціональні властивості, а також особливості онтогенезу кори головного мозку[6021].

У підсумку — дендритні пучки, розглядувані тут колонки сом нейронів і класичні мініколонки кори є комплементарними ознаками модулярної організації однорідної кори, однак співвідношення між ними на даний час неясне. Аналогічну ситуацію можна спостерігати і стосовно модулярної організації різнорідної кори, щонайменше, її перехідної частини, наприклад, МЕК *(класифікаційний статус МЕК — с. 379, її модулярна організація — с. 382–388)*.

На тлі усіх цих свідчень вкрай важливим і дійсно провіденційним є спостереження В. Беца, котре можна вважати першим фіксованим описом модулярності на основі пучкування апікальних дендритів: *«Друга частина третьої лобової звивини містить у другому та третьому шарі маленькі довгі пірамідки з дуже довгими верховими відростками, розташованими купками по кілька разом; причому як самі клітини в цих купках, так і особливо їх довгі відростки мають косе положення, так що вони як би переплітаються між собою»*[6022].

А загалом, В. Бец, окрім першого цитоархітектонічного опису модулярної організації різнорідної кори[6023], у двох працях[6024] подає ще три приклади модульної організації кори головного мозку *(див. **рис. 116**)*: кластери[6025] гігантських пірамід первинної рухової кори[6026], пучки апікальних дендритів кластерів II–III-го шару кори 3-ї лобової звивини[6027], кластери дрібних пірамід і, можливо, гігантських веретен V-го шару кори острівця[6028].

часоводи часової частки

Багатьом знайоме відчуття, коли у певний момент життя під несподіваним прохопом світла раптом засіріє сивина. На скронях. Таким є чи не найпростіше одкровення про початок нового періоду життя — за порогом зрілости. Мабуть тому скроня латиною зветься *«regio temporalis»*, буквально — *«часова ділянка»*[6029]. Відповідно, і однойменна кістка, і частка мозку — *«часові»*. І треба ж було такому статися, що саме скронева частка, а точніше — гіпокамп та енторінальна кора, мають ключове значення у внутрішній репрезентації часу. Про моделі такої функції скроневої частки і про можливу роль у цьому серця йтиметься далі.

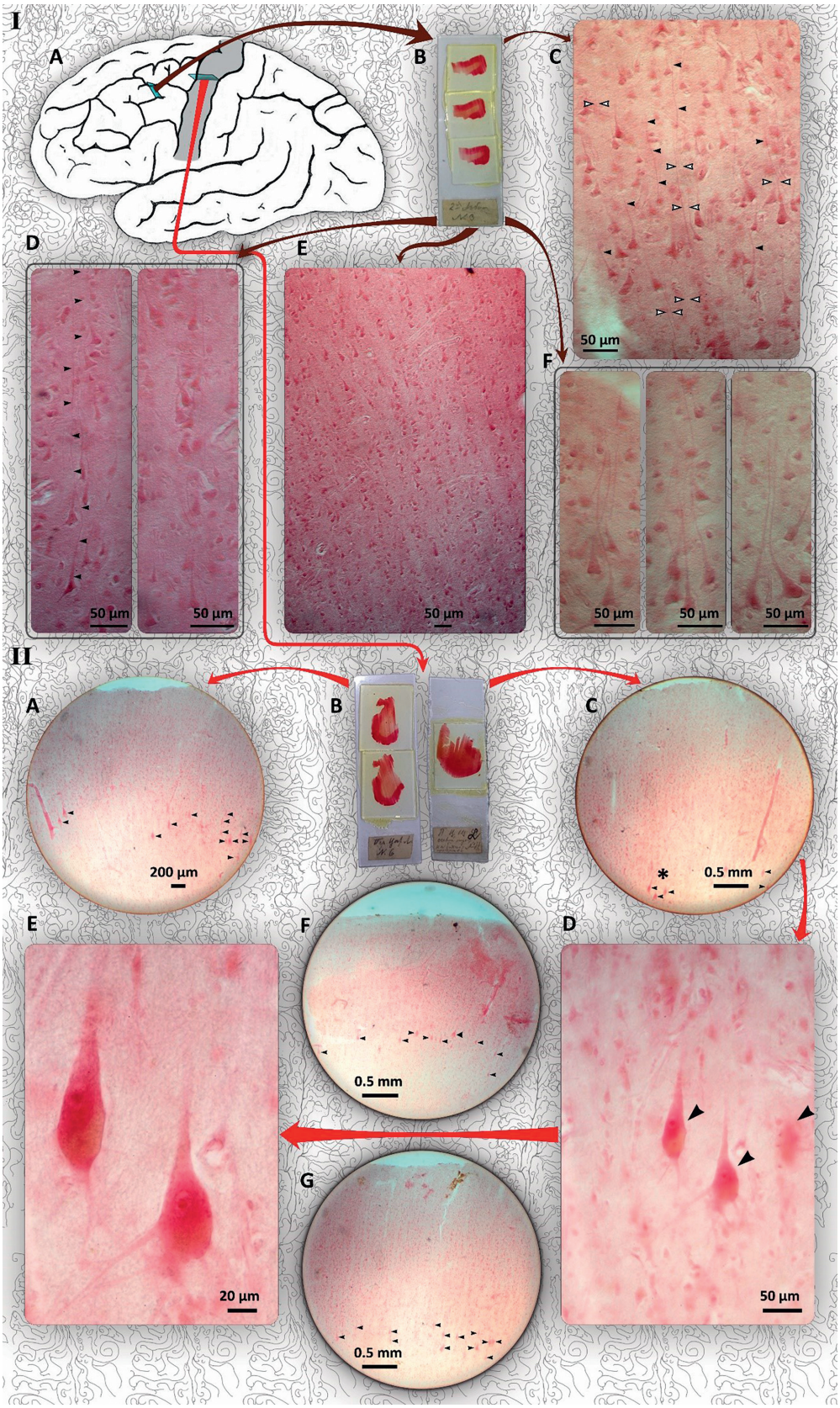

I
A
B
C
D
E
F
50 µm
50 µm
50 µm
50 µm
50 µm
50 µm
50 µm
II
A
B
C
200 µm
*
0.5 mm
E
F
D
0.5 mm
20 µm
50 µm
G
0.5 mm

Рис. 116. Модулярні структури нової кори на препаратах В. Беца.
I. Пучки апікальних дендритів у корі лобової частки на автентичних препаратах Беца, забарвлених карміном. **A** — примірне розташування ділянки виконання гістологічних зрізів, наведених на частині I B, за умови, якщо друга лобова звивина[1] у термінології Беца відповідає середній лобовій звивині у сучасній анатомічній номенклатурі. **B** — гістологічне скельце Беца із забарвленими зрізами мозку і його власноручним підписом, який за нашою реконструкцією свідчить: «*2-я Лобн*[ая] *№ 3*». Стрічкоподібні скупчення тіл пірамідних нейронів добре видно на мікрофотограмах **D** *(праворуч)* і **E**. Довгі апікальні дендрити *(чорні стрілиці)* і їхні пучки *(дві білі стрілиці спрямовані одна проти одної)* візуалізовано на мікрофото **C** і **D** *(ліворуч)*. **F** — окремі, найкраще візуалізовані пучки апікальних дендритів за значного збільшення.
II. Кластеризація гігантських пірамідних нейронів *(клітин Беца)* на його автентичних препаратах, забарвлених карміном *(методика забарвлення і фотофіксації — див. вище)*. **A** — первинна рухова кора людини *(передцентральна звивина, зарисовано сірим)* з довільно обраним місцем виконання гістологічних зрізів кори, представлених на частині II B. **B** — два гістологічні скельця Беца із забарвленими зрізами мозку і його власноручними підписами, які за нашою реконструкцією свідчать: *«Пер. Центр Л №6»* і *«П. Ц. Из. α осевой отро*[...] [...] *№11»* і тому, наш погляд, вказують на приналежність препаратів до передцентральної звивини. **A**, **C**, **F** і **G** — оглядові мікрофото, отримані із представлених на частині II B зрізів кори з гігантськими пірамідними нейронами *(вказані чорними стрілицями)*, розташованими дрібними кластерами *(гніздами)*. На мікрофото II C такий кластер позначений символом «*****». **D**, **E** — кластер гігантських пірамідних нейронів *(вказані чорними стрілицями)*, позначений на мікрофото II C, за середнього (**D**) і значного (**E**) збільшення.

Джерело і ліцензія на використання схематичного зображення головного мозку людини, адаптованого нами для цього рисунку — https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Precentral_gyrus.jpg (ліцензія CC-BY-SA 3.0).

Методика забарвлення представлених на рисунку гістологічних препаратів — W. Betz *(1873)*, методика фотофіксації — V. Medvediev та співавтори *(2023)*, фотофіксація — В. Медведєв і В. Баслович, корекція яскравості і контрастності зображення засобами Adobe Photoshop *(CC 2017; Adobe Systems Inc., США)* — А. Медведєва, зведення і візуальне редагування рисунку — А. Медведєва і В. Медведєв.

[1] Див. далі нашу реконструкцію підпису гістологічного скельця.

ще раз про клітини часу

Ми вже зазначали, що у полі CA1 гіпокампа миші виявлено так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах певного досліджуваного часового відтинку носить дискретний, послідовно уланцюжений у часі характер; вервиця дискретних індивідуальних спалахів активності реєстрованих клітин фактично репрезентує часову вісь. Оскільки такі ланцюги формуються під час локомоторної активності тварини[6030], вважають, що до їхнього складу входять типові клітини місця[6031] *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a*[6032]*, b)*. Найцікавіше, що при збільшенні тривалості локомоції тварини енграмування часового відрізка *(і просторової траєкторії)* здійснюється шляхом кількаразового повторення елементарного ланцюга. Популяції нейронів, що входять до таких ланцюгів, у різні дні спостереження співпадають. Тобто йдеться про існування стабільної групи нейронів, яка становить елементарний засіб енграмування тривалості односпрямованої локомоції. Цілком очевидно, що у фокусі уваги авторів перебувала лише частина поля CA1, однак, якщо й існують інші нейрони зі схожими властивостями, слід підозрювати, що вони збільшуватимуть *«товщину ланцюга»*, але не його довжину, оскільки при енграмуванні триваліших епізодів локомоції нова послідовність ланцюгової активності починається одразу ж після закінчення попередньої. З огляду на те, що типовий досліджений ланцюг містить 36–50 нейронів, на спалах одного нейрона припадає 50–80 мс, тобто протягом 1 с спостерігають послідовні спалахи 13–18 нейронів, що певною мірою співставно з даними серцевого циклу: ЧСС миші становить 5–14 уд/с, тривалість серцевого циклу — 70–200 мс.

Припущення щодо репрезентації часу лише як похідного атрибуту енграми руху, сформованої послідовностями клітин місця, як виявилося, передчасні: результати C. J. MacDonald та співавторів *(2013)* свідчать про утворення типових ланцюгів дискретної послідовної активності нейронів поля CA1 у знерухомленого щура, котрі вповні енграмують проміжки часу у тестах з одоральною стимуляцією, тобто за умов повного виключення спряження просторового руху і часоплину.

Ймовірно, клітини часу наявні і у MEK, їх проєкції у поле CA1 необхідні для вірного енграмування часу *(оглянуто у D. M. Salz та співавт., 2016)*. Серед клітин місця у полі CA3 теж присутні клітини часу[6033] *(D. M. Salz та співавт., 2016)*; під час енграмування інформації, необхідної для виконання просторових тестів з періодичною заміною односпрямованого просторового руху тредбановою емуляцією[6034], клітини часу у полі CA3[6035] демонструють характерні для аналогічних клітин поля CA1 патерни активності *(Ibid.)*. Під час виконання спрощеного тесту, що не потребував залучення оперативної пам'яті, патерни активності клітин місця і клітин часу у полі CA1 і у полі CA3 були аналогічно вираженими, однак при збільшенні дистанції руху тварини роздільна здатність енграмування часової інформації зменшувалася, просторової — залишалася незмінною *(Ibid.)*.

І ще. Незважаючи на враження вторинності темпоральної інформації стосовно просторової, існує ряд даних, котрі свідчать про можливість відображення величини часового масштабу енграмування *(W. Mau та співавт., 2018)*. Так, при енграмуванні мишею епізоду власного 10-секундного тредбанного бігу формувався типовий ланцюг активності клітин часу — пірамідних нейронів CA1[6036]; під час кількаразового відтворення аналогічно бігу протягом хвилини[6037] активність спостережуваних клітин щоразу достовірно змінювалася; під час відтворення епізоду щодня протягом 4-х діб 12.5 ± 2.5 % клітин демонстрували стабільні показники активності, 35.3 ± 4.5 % — не виявляли активності в один із епізодів, але набували активності під час наступного, 44.7 ± 2.2 % — володіли активністю під час одного з епізодів, але втрачали під час наступного, 7.5 ± 2.0 % — щонайменше один раз втрачали і набували активність при міжепізодному порівнянні. Отже, одна і та ж популяція клітин часу поля CA1 демонструє кореляти часового масштабу — секундного, хвилинного й добового.

Крім того, за даними D. J. Cai та співавторів *(2016)*, енграмування різної контекстуальної інформації[6038] мережею поля CA1 відбувається ансамблями пірамідних нейронів, різниця складу яких збільшується з часом: якщо тварині експонують два варіанти оточення з інтервалом у 5 год, ансамблі активних нейронів поля CA1 відрізняються менш виразно, ніж ансамблі, котрі активуються у відповідь на експонування різного оточення з інтервалом у 7 діб. Можливо, така особливість є одним із корелятів тривалості міжекспозиційного інтервалу, тобто часового проміжку між моментами енграмування різної інформації[6039].

Механізми формування ланцюгових енграм часу у гіпокампі не з'ясовано. Про можливість послідовного у топологічному плані поєднання нейронів поля CA1[6040] у контексті енграмування часового проміжку повідомляють V. Itskov та співавтори *(2011)*: запропонований ними метод математичного аналізу інформації щодо активності пірамідних нейронів поля CA1, реєстрованої під час однієї спроби виконання рухового тесту, дозволяє побудувати типову для клітин часу картину послідовної активності і з точністю до 0,5 с визначити тривалість виконання тесту у діапазоні 15–20 с. S. Teki та співавтори *(2017)* відмічають, що найміцнішу кореляцію зі значенням змінної часу виявляють щодо активності нейронів поля CA2[6041], отже, згідно з гіпотезою E. A. Mankin та співавторів *(2015)*, мережі поля CA2 надають темпоральну інформацію у поле CA1. Іншим джерелом темпоральної інформації, котра надходить у поле CA1, можуть бути клітини решітки MEK[6042]; інтеграцію різнорозташованих на дендритному стовбурі входів на пірамідні нейрони поля CA1 прагнуть пояснити у ключі моделі стріарного ритму *(див. далі)* з урахуванням експресії цими нейронами керованих нуклеотидами активованих гіперполяризацією катіонних каналів[6043]. Нарешті, сучасні мережеві моделі дозволяють відтворювати апарат для енграмування локомоторної траєкторії на основі геббової пластичності синапсів між клітинами місця, котрі відображають реперні точки траєкторії, формуючи таким чином між ними достатньо стійкі для відтворення мережеві ланцюги *(M. Matheus Gauy та співавт., 2018)*. Ймовірно, ці ланцюги аналогічні ланцюговим енграмам часових епізодів.

Отже, цілком зрозуміло, що яскравий механістичний концепт репрезентації часу окремими *«клітинами часу»* оточений товстим шаром засадничих питань. Одні з перших, що впадають в око, — наскільки ця популяція функціонально автономна, хоча б у межах множини клітин місця? Як вона співвідноситься з популяцією клітин швидкості, які мережеві зв'язки існують між цими функціональними групами нейронів? І ще багато інших. З іншого боку, проблема психічної репрезентації часу вивчається не одне десятиліття і в цьому сегменті нейробіології сформувалося багате теоретичне надбання, пройти повз котре неможливо. Зупинімось і розгляньмо: у цій ніші якнайкраще розкриваються інструменти і можливості мережевого топологічного підходу у вирішенні *«тяжких»* питань нейропсихології.

дві концепції

На даний час механізми репрезентації часу прагнуть осягнути щонайменше двома концептуально відмінними шляхами *(H. Eichenbaum, 2014, 2017)*. Відмінність між ними полягає у виборі джерела реєстрованих мозкових корелятів темпоральної інформації — ці кореляти є наслідком активності спеціального мережевого *«метронома»* чи вони лише пасивно відображають динаміку впорядкованих у часі мозкових процесів як таких *(G. Buzsaki, 2013[6044]; G. Pezzulo та співавт., 2014[6045])*. Є й ряд моделей, котрі так чи інакше торкаються обидвох точок зору *(H. Eichenbaum, 2014)*. За нашими спостереженнями — їх найбільше.

Прикладами першого підходу є модель внутрішньо генерованих послідовностей[6046] і модель часового ланцюга[6047], у котрій, приміром, мережевим корелятом часоплину розглядають автономну ланцюгову активність нейронів, котра не є результатом психічного чи поведінкового процесу, а радше організує їхню темпоральну структуру *(K. Friston, G. Buzsaki, 2016[6048])*. У рамках ланцюгової моделі вважають, що на тлі надходження певної поточної інформації збільшується продуктивність синапсів між послідовно активними у часі нейронами, внаслідок чого формується односпрямований функціональний нейронний ланцюг — матеріальний субстрат темпоральної енграми *(H. Eichenbaum, 2014)*[6049].

Альтернативна точка зору — контекстуальний підхід[6050] — розглядає мозкові кореляти часоплину як наслідок чи один з багатьох атрибутів мережевої активності мозку під час його звичайної континуальної роботи[6051]. Виражаючись фігурально, у рамках контекстуального підходу кожна клітина часу відображає унікальний стан нейронної мережі на тлі певної психічної чи/або поведінкової активності. Логічне ядро більшості контекстуальних моделей схоже: у них із множини різнотривалої активності умовних інтеграторів[6052], що сприймають змінний у часі стимул, за допомогою оберненого перетворення Лапласа отримують енграму часової динаміки стимулу у вигляді ланцюга розряджень клітин часу[6053]. Зазначений математичний інструмент у цих моделях фактично використовується для *«розшифрування»* часової послідовності значень стимулу, виходячи із тригерованої ним активності множини інтеграторів: кожен інтегратор у кожен певний момент відображає суперпозицію величин стимулу за увесь попередній період часу, тривалість якого відповідає характерній для цього інтегратора динаміці активності, у тому числі швидкості її зменшення.

На даний час запропоновано широкий спектр моделей репрезентації часу, кожну з котрих можна класифікувати згідно з представленою концептуальною схемою; найбільш цитованими і впливовими *(J. Hartcher-O'Brien та співавт., 2016)* є клас моделей скалярного очікування і клас моделей частоти ритму. Їхні приклади детально розглянуті нами нижче.

мережі часу

Як уже відзначалося у попередній главі, енграмування послідовності подій відбувається, ймовірно, за участю так званої *«задньої медіальної мережі»*[6054] кори головного мозку *(C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*, яка включає кору преклина, поясну[6055] і ретроспленіальну кору[6056], кору кутової звивини тім'яної частки[6057] й інші асоціативні ділянки бічної тім'яної кори, MPFC, а також *corpora mamillaria*, *ncc. anteriores* таламуса, МЕК/пМЕК, при- і препідставку, підставку[6058] і поле СА1[6059] гіпокампа. Задня медіальна мережа відповідає за інтеграцію поточної інформації про ту чи іншу подію[6060], демонстровану у вигляді візуального контенту зі звичним, зрозумілим сюжетом *(M. Aly та співавт., 2018)*. У випадку сегментованого й незв'язно монтованого відеоряду[6061] активність мережі сягає характерних значень лише при кількаразовому перегляді й енграмуванні *«схематизованого»* глядачем відеоконтенту *(Ibid.)*. Перетворення первинно енграмованої інформації у семантично ув'язану, концептуальну й завдяки цьому тривало утримувану здійснюється також і завдяки взаємодії між передньою і задньою частинами гіпокампального комплексу *(L. C. Dandolo, L. Schwabe, 2018)*. Важливо, що подовження часу, відведеного на запам'ятовування нової інформації[6062], збільшує диференційованість залежної від її відтворення картини фМРТ-активності у MPFC, але не у гіпокампі, що свідчить про залежність точності довготривалої пам'яті від функції MPFC *(Y. Ezzyat та співавт., 2018)*.

За спостереженнями S. Teki та співавторів *(2017)*, структури мозку людини[6063], що беруть участь у різних режимах метризації часу[6064], включають базальні ганглії і мозочок[6065]. Серед базальних гангліїв — ліва лушпина *(putamen)* максимально активна під час енграмування[6066] тривалості часового інтервалу між стимулами у часовому дискримінаційному тесті[6067] й відіграє ключову роль у запам'ятовуванні їхньої тривалості[6068]. За даними J. T. Coull та співавторів *(2008)*, визначення тривалості стимулу здійснюється за преферентної участі додаткової рухової кори[6069]; згадування енграмованої тривалості у контексті зіставлення з новою корелює з підвищенням активності кори правої верхньої скроневої звивини.

Енграмування послідовних міжстимульних інтервалів варіативної тривалості[6070] відбувається за преферентної активності лівого хвостатого ядра та нижньої тім'яної кори[6071] *(двобічно)*, а також часточки V мозочка, правої нижньої орбітофронтальної кори і лівого острівця[6072] *(S. Teki, T. D. Griffiths, 2016);* при порівнянні активності на тлі енграмування послідовностей міжстимульних інтервалів різної тривалості і енграмування послідовностей з різною кількістю міжстимульних інтервалів однакової тривалості суттєві відмінності виявлено для преклина *(праворуч),* звивин Гешля *(ліворуч),* гіпокампа *(праворуч),* а також для острівця, орбітофронтальної кори, хвостатого ядра і лушпини, блідої кулі, таламуса, мигдалеподібного комплексу, часточки V півкулі мозочка — двобічно *(Ibid.)*.

S. Teki та співавтори *(2011, 2017)* вважають, що комплекс мозочка[6073] відповідальний за репрезентацію і метризацію абсолютної тривалості певного часового інтервалу у контексті нерегулярної його експозиції[6074], тоді як комплекс базальних ядер і лобової кори[6075] — за репрезентацію і метризацію тривалості міжстимульного інтервалу у межах регулярного, ритмічного його представлення[6076].

За даними, узагальненими E. A. Petter та співавторами *(2016)*, пов'язану з метризацією часу активність виявляють у ділянках префронтальної кори, у первинній і вторинній руховій корі, у соматосенсорній корі, у корі тім'яної[6077] і скроневої[6078] часток, у ділянці острівця, меншою мірою — у корі потиличної частки,

а також у корі передньої частини поясної звивини[6079], у ділянці смугастого тіла і таламуса, поблизу зовнішньої поверхні півкуль мозочка, у ділянці ядер мозочка і, найцікавіше, — на рівні рострального відділу довгастого мозку, поблизу з'єднання з мостом, причому у дорзальніше розташованих відділах. Схема кірково-таламо-стріарної мережі репрезентації і метризації часу, за версією авторів, включає префронтальну кору, додаткову рухову кору[6080], задню тім'яну кору[6081], таламус, смугасте тіло *(corpus striatum)*[6082], субталамічне ядро[6083], чорну речовину і VTA; можливими елементами так званої *«мозочкової мережі»* з точки зору цієї ж функції автори розглядають мостові ядра[6084], зубчасте ядро і кору мозочка, а також комплекс нижньої оливи. Автори пропонують виокремлювати 4 складові внутрішнього хронометричного процесу: ініціацію[6085], власне хронометричний процес[6086], його коригування[6087] у відповідності до змінного контексту і його закінчення[6088]. На їхню думку, мозочок відіграє найважливішу роль в ініціації й поточному коригуванні хронометричного процесу у суб- та супрасекундному діапазоні, хоча для деяких видів умовних рефлексів[6089] роль мозочка важлива упродовж усіх фаз відтворення часового параметра *(Ibid.)*. Кірково-таламо-стріарний комплекс у аналогічному часовому діапазоні, ймовірно, відповідає за ініціацію і провадження[6090] хронометричного процесу, його контекстуальну гнучкість[6091], а також за коригування під час сприйняття, енграмування й зіставлення ритмічних послідовностей. Обидві системи співдіють у момент завершення хронометрії. На основі значної кількості досліджень автори підсумовують, що стріарно-таламо-кортикальна система відіграє важливу роль у метризації тривалостей мілісекундного та секундно-хвилинного діапазону.

Узагальнені A. Schirmer та співавторами *(2016[6092])* дані свідчать про роль у репрезентації часу смугастого тіла, мозочка, передньої поясної кори[6093], премоторної і первинної рухової кори, латеральних відділів кори лобової частки, а також острівця, огорожі і таламуса. Сприйняття й оцінка ритмічних стимулів[6094] здійснюються за участю смугастого тіла, кори лобової частки і, за деякими даними, мозочка, а також, на відміну від оцінки абсолютних часових тривалостей, — острівця і верхніх ділянок кори скроневої частки обох півкуль *(Ibid.)*. Оцінка тривалостей соціально значущих стимулів[6095] і, напевне, ретрансляція впливу соціального контексту на репрезентацію і метризацію часу здійснюється за преферентної активності кори правої верхньої скроневої борозни і, можливо, правого острівця[6096] *(Ibid.)*. На думку D. P. Kennedy та R. Adolphs *(2012)*, обидві ці ділянки правої півкулі відіграють ключову роль у метризації часу в соціальному контексті, тобто на основі соціально значущої чи соціально забарвленої інформації, що надходить до суб'єкта; така їхня функція здійснюється через посередництво стріатума.

Модулювання хронометричного процесу може забезпечуватися щонайменше норадренергічною системою[6097], про що опосередковано свідчать дані T. W. Suzuki та співавторів *(2016)*: розмір зіниці у *Macaca fuscata*[6098] обернено корелює з величиною енграмованого часу затримки між умовним стимулом та саккадичним рухом очей у відповідному тесті[6099], тобто відтворення менших тривалостей за таких експериментальних умов[6100] корелює з вищою активністю норадреналової системи й більшим діаметром зіниці. Більш того, між варіаціями точності енграмування інтервалів у досліджених діапазонах і розміром зіниці спостерігається коваріація[6101]; при відтворенні різних енграмованих інтервалів відмічено обернену зміну діаметра зіниці. Найцікавіше, що при відтворенні однакових інтервалів, сформованих, однак, за різних видів умовної стимуляції[6102], діаметр зіниці теж суттєво відрізняється. Ці дані дозволяють авторам припускати можливий механізм узалежнення сприйняття часоплину від внутрішнього стану суб'єкта. Цікаво, що передня поясна кора *(ACC)* і соматосенсорна кора приматів є тими ділянками мозку, активність у яких корелює з варіаціями діаметра зіниці між експериментальними спробами за інших дослідницьких умов *(оглянуто T. W. Suzuki та співавт., 2016)*.

Порушення репрезентації і метризації часу[6103] спостерігають при хворобі Паркінсона, шизофренії, при розладах спектра аутизму, при синдромі порушення активності та уваги, ймовірно, при мозочкових розладах *(M. J. Allman, W. H. Meck, 2012; A. Schirmer та співавт., 2016)*. Так, у деяких пацієнтів з хворобою Паркінсона спостерігають порушення оцінки часового параметра виконання завдань у діапазоні сотень мілісекунд[6104] *(H. Merchant та співавт., 2009; A. Schirmer та співавт., 2016)*, а також порушення запам'ятовування, розпізнавання й зіставлення складних звукових ритмів під час дискримінаційного тесту[6105] *(J. A. Grahn, M. Brett, 2009; A. Schirmer та співавт., 2016)*. У пацієнтів із шизофренією[6106] відзначають залежність оцінки тривалості стимулу від його модальності[6107]. У пацієнтів з мозочковими розладами спостерігають порушення[6108] й значну варіабельність у метризації часових відрізків у діапазоні 2–12 с; розлади більш виражені при ураженні верхньобічних відділів обох півкуль мозочка[6109] або при ураженні обох зубчастих ядер чи при лівобічних ураженнях мозочка[6110]. M. Grube та співавтори *(2010)* спостерігали при патології мозочка[6111] порушення прямої оцінки тривалості субсекундних звукових інтервалів, але не визначення їх тривалості відносно певної референтної ритмічної послідовності[6112].

скалярне очікування

Гіпотеза скалярного очікування[6113] — описує репрезентацію часу в її прив'язці до поведінкової активності; містить ідейні елементи, типові для фізіології відчуттів, наприклад, парадигму роздільної здатності аналізатора як скалярної величини, що задається співвідношенням *(ratio)* реальних значень величини стимулу, які може розрізнити аналізатор *(M. Treisman, 1963; J. Gibbon, 1977)*. За таких математичних умов виразу[6114] механізм сприйняття різниці величини двох стимулів однакової модальності *(природи)* до певної межі нівелює базову величину цих стимулів, і *«крок сприйняття»*[6115] є умовним мірилом, усвобідненим від масштабу, що й відображено лексемою *«скалярний»* у назві гіпотези[6116]: корінь *«скаляр» (від лат. scalaris — східчастий)* відображає одночисельну інваріантну величину, унезалежнену від обраної системи координат, тобто однакову при її розрахунку у будь-якій просторовій системі координат[6117].

Ґрунтована на гіпотезі скалярного очікування концепція використовується для пояснення темпоральних особливостей поведінкової активності тварини в умовах дискретної у часі експозиції підкріплення у поєднанні з лінійним рухом у просторі. За такого поведінкового дизайну після кожного отримання винагороди тварина проявляє чутливість до її наступного сприйняття[6118] починаючи з моменту проходження двох третин інтервалу між точками експозиції підкріплення, причому незалежно від довжини інтервалу[6119]. Аналогічним чином виглядає релятивність енграмування часових параметрів поведінкової активності і на тлі негативних, стресових стимулів[6120].

Коротко алгоритмічна архітектура моделі має наступний вигляд. Вважають, що у нейронній мережі, котра формує поведінкову активність тварини, є певний ритмпродукуючий механізм[6121] — пейсмейкер, а також засіб для часової сумації генерованого пейсмейкером дискретного збудження[6122], засіб для енграмування певної величини такого інтегрованого[6123] збудження[6124] й порівнювач[6125]. Щоразу стимул, який сигналізує про початок часового інтервалу перед отриманням винагороди, вмикає механізм надходження імпульсів у суматор і їх акумуляцію, чим забезпечується відповідність між часовим інтервалом від початку виконання поведінкової програми[6126] до її завершення[6127] і величиною *«накопиченого»* суматором інтегрального еквіваленту активності пейсмейкера. Із завершенням енграмованого сегмента процес сумації вимикається й отриманий результат надходить у блок референтної пам'яті[6128]; корекція референтного сумарного показника, ймовірно, відбувається щоразу при надходженні нового відмінного його значення[6129]. Під час виконання програми поточні значення часу від її початку постійно надходять на порівнювач, який з'ясовує співвідношення величини уже витраченого й еталонного[6130] сумарного часу; якщо співвідношення наближається до одиниці, ініціюється стан особливої сприйнятливості тварини до прикінцевого стимулу[6131], якщо ні — чутливість до нього залишається зниженою. Референтне сумарне значення випрацьовується за певних умов, різка зміна яких[6132] нігелює увесь механізм[6133].

Основною інтуїцією гіпотези є те, що період готовності до сприйняття прикінцевого стимулу складає сталу частку від енграмованої тривалості виконання програми. В основі такого принципу *«скаляризації»* хронометрії вбачають імовірнісний характер похибок енграмування і порівняння, причому, скоріш за все, такий імовірнісно-флуктуативний механізм репрезентації притаманний багатьом рівням організації живого, що зумовлює його убіквітарність і незалежність від масштабу. Неважко здогадатись, що його корені — у ймовірнісній основі світобуття, яка, поміж іншого, означає, що флуктуативність стану елемента у певних межах не призводить до суттєвих швидких наслідків на рівні системи, чим забезпечується її стійкість за відносної *«свободи»* поведінки елементів. Отже, *«узвичаєння»* флуктуативності є передумовою стійкості складних систем. Точність механізму, як видно з оглянутих робіт, складає 30 % метризованої величини, отже, можна припускати питому, обумовлену ймовірнісною природою, тріадистичність скалярного механізму. До речі, модель не відповідає на питання щодо механізму пейсмейкерної активності: вона автономна чи вторинна щодо активності мережі під час виконання поведінкового акту.

Стрижень гіпотези скалярного очікування — числові співвідношення у межах нормального розподілу ймовірнісної величини — залишається ключовим елементом багатьох сучасних моделей внутрішньої хронометрії. Приміром, S. A. Oprisan та співавтори *(2018 а, б; **рис. 117**)* на основі ряду модельних розрахунків та експериментальних даних[6134] дійшли висновку, що гіпокамп уздовж основної, дорзовентральної осі володіє серією тонких зон, кожна з яких містить мережевий апарат, достатній для енграмування й відтворення певної часової тривалості, причому дорзальніше розташовані локальні мережі, котрі можуть енграмувати довші тривалості, вентрально — коротші. За таких умов для будь-якої енграмованої події у гіпокампі формується гауссівський, нормальний розподіл її корелятів з різною тривалістю активності: менш тривкі кореляти — розташовані вентральніше, більш тривкі — дорзальніше, а оптимальні, аналогічні істинній тривалості енграмованої події, — десь поміж обох маргінальних. Енграмування часового інтервалу у цій моделі здійснюється шляхом формування ланцюга *«клітин часу»* з різними характеристиками тривалості ПД-продукуючої активності[6135], котрий забезпечував би відтворення нормального розподілу тривалостей активності цих клітин

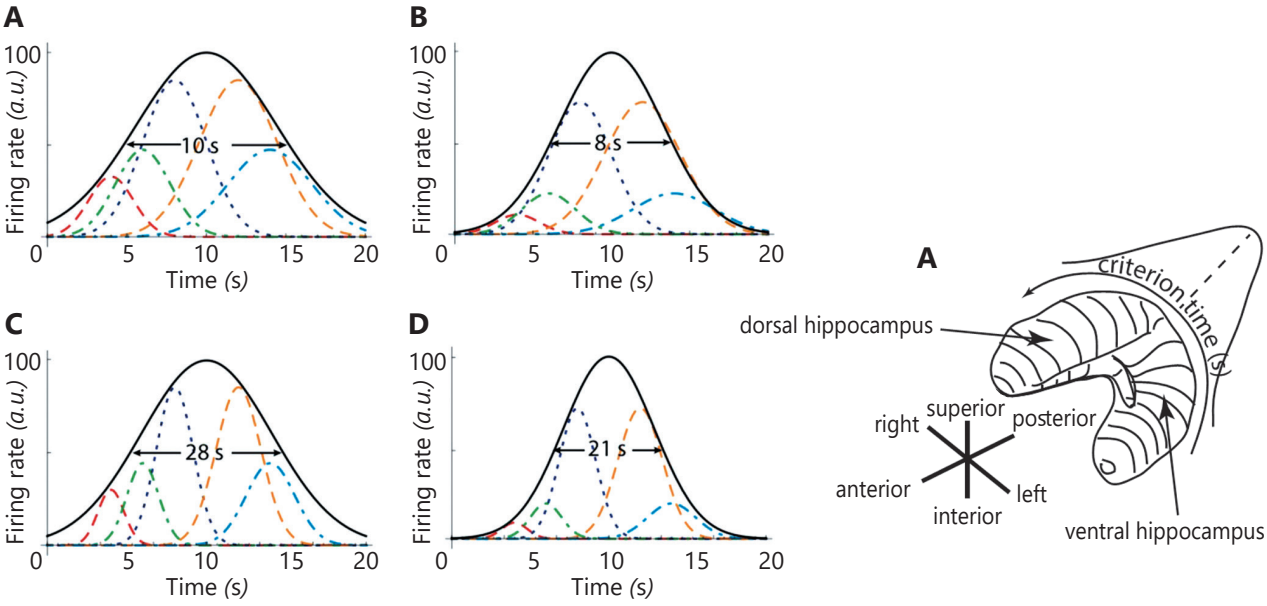


Рис. 117. Як кривими нормального розподілу покрити часовий відрізок. Ліва частина рисунка (**A–D**) — S. A. Oprisan та співавтори *(2018 b)*; права частина рисунка (**A**) — S. A. Oprisan та співавтори *(2018 a)*.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статей і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519317305192?via%3Dihub • https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2018.00521/full).*

у межах енграмованого проміжку ***(рис. 117)***. Іншими словами, із сукупності різнотривало активних *«клітин часу»* за допомогою мережевих механізмів формується ланцюговий патерн, у межах якого відбувається відносно послідовне генерування ПД його учасниками впродовж енграмованого відрізка часу[6136]. Чи належить кожна із залучених *«клітин часу»* до окремої поперечної пластинки гіпокампа — локальної мережі, а чи йдеться про формування такого ланцюга у кожній із пластинок і *«фіксація»* найоптимальнішого із них засобами дофамінзалежної синаптичної пластичності — зрозуміти важко[6137].

Також буде цікаво дізнатися, що, на думку C. V. Buhusi та співавторів *(2016)*, коефіцієнт варіації механізмів метризації або відтворення необхідних відрізків часу на рівні молекулярного циркадного годинника складає ~1–2 %, на рівні окремих синапсів і дендритів нейронів[6138] — ~5–10 %, на системному мережевому мультинейронному рівні[6139] — ~15–50 %. У цій схемі відсутня згадка про ще один, як з'ясувалося, важливий тип глобальних мережевих осциляцій — надповільні коливання активності мозкових структур *(наприклад, з частотою 0,02 Гц)*, джерелом яких вважають гліальні впливи на нейронні мережі таламуса і котрі чинять, ймовірно, суттєвий вплив на перебіг психічного процесу *(B. O. Watson, 2018)*.

часотворна поведінка

У так званій поведінковій гіпотезі[6140] репрезентацію часоплину пов'язують зі схожими засобами, що й у попередній моделі, однак враховують багатосегментарність поведінкового акту[6141]. І все ж, у ній можливе певне унезалежнення механізму від функції автономної пейсмейкерної активності *(див. далі)*.

Гіпотеза описує послідовність поведінкових реакцій між двома моментами підкріплення як прояв сукупності станів мозку, перемикання між якими здійснюється самовільно чи спеціальним пейсмейкером, причому ймовірність перемикання описується пуассонівським розподілом; через певну послідовність таких перемикань надходить черга завершальної ланки, реалізація котрої і забезпечує отримання очікуваної винагороди. Корелятом *«очікування»* з цієї точки зору є формування саме такого ланцюга поведінкових реакцій *(і перемикань між ними)*, тривалість якого відповідала б часу між двома моментами отримання підкріплення. *«Скалярність»*[6142] хронометрії у моделі обумовлюється пуассонівським характером розподілу у часі ймовірності кожного з перемикань[6143], тобто роботи пейсмейкера-перемикача.

Поняття *«пейсмейкера»* у мережевій інтерпретації такої моделі доволі аморфне. Кожен із сегментів поведінкового акту має цільний мережевий еквівалент з певною динамікою у часі, *«перемикання»* між такими мережевими еквівалентами повинне відбуватися *«самочинно»*. За таких умов *«репрезентування»* часу є,

м'яко кажучи, внутрішня функція нейронної системи, а якщо відверто — є елементом нашого усвідомлення механізму поведінкового акту. Однак вповні очевидно, що динаміка кожного із сегментів поведінкового акту повинна бути гнучкою і налаштовуватися під конкрентний варіант виконання. Тоді мережа повинна володіти засобом метризації, яку б форму він не мав[6144]; звичайно, функція такого засобу виходитиме далеко за межі моментальних дій на кшталт перемикання між сегментами. Третій варіант полягає у констатації суттєвої ролі зовнішніх стимулів у формуванні динаміки звершення акту, а тому — у формуванні динаміки функції мережі чи пейсмейкера...

Загалом, модель, мабуть, все ще має значні труднощі у світлі сучасних уявлень щодо нейронних мережевих механізмів поведінкової активності *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, c. 146)*. Частково вирішити ці питання у межах аналогічної парадигми намагається модель *«вчасного вивчення»*[6145] *(A. Machado, 1997; A. Machado та співавт., 2009)*, у котрій припускають, що кожен елемент ланцюга станів[6146] чи поведінкових реакцій з певною ймовірністю здатний продукувати необхідну для отримання винагороди оперантну відповідь; під час навчання увиразнюються ті з них, відповідь котрих є найбільш вдалою[6147] для отримання винагороди. Інтегральна оперантна відповідь за таких умов стає сумою ймовірнісних вкладів кожного з елементів ланцюга[6148]. Чи дієві впливи кожного з них протягом реалізації усього ланцюга — зрозуміти важко, якщо ні — чи має компонент мережі, відповідальний за сприйняття таких впливів і продукцію інтегральної реакції, функцію часової сумації?

часохвилі

матриця пар

Логічна архітектура моделі попарного порівняння осциляторів[6149] аналогічна моделям скалярного очікування[6150], однак замість одного пейсмейкера використовує множину осциляторів з різним періодом коливань. На початку поведінкового акту відбувається одномоментне обнулення, перезапуск *(reset)* усіх осциляторів з негативної фази[6151]. Під час виконання моментальну стадію коливання кожного осцилятора визначає індивідуальний ідентифікатор *(з блоку рецепції)* й передає інформацію у блок робочої пам'яті, де стан усього осциляторного пулу описується у математичному розумінні як 2-вимірна матриця кореляційних попарних зв'язків між фазними станами осциляторів. Саме миттєвий стан цієї матриці енграмується у момент настання підкріплення і вважається еталонним, референтним. У режимі відтворення після моменту обнулення поточний стан матриці зіставляється з референтним, при суттєвому співпадінні — тригерується чутливість до підкріплення, тобто закінчення поведінкового акту. Оскільки матриця фазних станів володіє значною і відтворюваною[6152] варіативністю, теоретично за значної кількості осциляторів з'являється засіб енграмування часових інтервалів доволі різноманітної тривалості. *«Скалярність»* часової метрики у такій моделі забезпечується насамперед гауссовим характером розподілу ймовірностей моментального стану осциляторів[6153], а також, додамо від себе, ймовірнісним характером роботи ідентифікуючої, енграмуючої і порівнюючої ланок.

синфазний метроном, або биття

Близькою до попередньої, однією з найбільш впливових і акцептованих на даний час моделей метризації часоплину є гіпотеза частоти биття[6154]. Основна її ідея полягає у кодуванні проміжків часу повторюваними моментами синфазності групи осциляторів з різним періодом коливань. Такі моменти синфазності матимуть власну періодичність[6155], більшу, аніж періоди коливань залучених осциляторів, але залежну від їхнього переліку. *«Завданням»* системи є вибір[6156] такого ансамблю осциляторів з різною частотою коливань, щоб часовий розподіл моментів їхньої синфазності найбільшою мірою відповідав потребам хронометрії актуального поведінкового акту. Теоретично модель дозволяє формувати широкий спектр періодичних синфазностей, тобто енграмувати різні часові проміжки і в різних масштабах. Однак розрахунковий максимальний період, відтворюваний популяцією осциляторів з частотою кожного з них у межах 5–15 Гц *(біологічно реалістичні межі)*, складає 20 с *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. C. Miall *(1989)* для запропонованої ним моделі подає розрахункові межі масштабу метризації тривалостей від мілісекунд до десятків секунд.

Під осциляторами у моделі розглядають мережеві елементи, приміром, нейрони чи групи нейронів, які здатні продукувати фазну активність; найчастіше згадуваними претендентами є групи стріарних нейронів. Вимогою до початку енграмування у межах моделі є скид, обнулення[6157] активності усіх осциляторів; як правило, цей момент пов'язують з надходженням тригерного стимулу. Тривалість енграмованого інтервалу визначається моментом настання наступного стимулу; система повинна відібрати і акцентувати сукупність осциляторів, момент синфазності котрих співпав з отриманням підкріплення. Найреалістичніший механізм

для такого мережевого налаштування на даний час — геббова пластичність *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*, приміром, якийсь залежний від підкріплення вид довготривалої потенціації найактивніших синапсів, з огляду на те, що синфазність осциляторів за певної топології нейронної мережі може розкриватися, окрім іншого, резонансом активності деяких нейронів і синапсів. І цими рамковими міркуваннями можливий механізм *«відбору»* необхідних осциляторів, напевне, вичерпується[6158].

Основною проблемою цієї моделі, на думку M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, є відсутність ймовірнісного фундаменту для формування *«скалярності»* енграмування. Хоча, таким може бути ймовірнісний характер розподілу показника частоти коливань кожного поодинокого осцилятора, часова широта та ймовірнісний характер генерування синфаз у системах з великою кількістю осциляторів, ймовірнісний характер величини синфазної амплітуди на тлі значущості не лише максимальних її значень, тощо.

смугасте биття

Враховуючи недоліки попередньої моделі, на її основі розроблену іншу, відому й широковживану до цього часу модель частоти стріарного биття[6159]. Найчисленніша нейронна популяція неостріатума[6160] — середньорозмірні шипуваті нейрони отримують по 10–30 тис. глутаматергічних синапсів[6161] від усіх ділянок кори великого мозку й *nc. parafascicularis* таламуса, а також дофамінергічні впливи[6162] від щільної частини чорної речовини, й віддають численні ГАМК-ергічні проєкції — місцеві, колатеральні, віддалені[6163] *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Мембранний потенціал спокою цих нейронів завдяки інтенсивним калієвим струмам складає –90 мВ, ПД-генерувальна активність настає при –60 мВ, що спостерігають при синхронній активації ~150 кіркових глутаматергічних входів на тлі модулюючого впливу дофамінергічних проєкцій, які, ймовірно, відіграють суттєву роль у формуванні корелятів підкріплення *(Ibid.)*. Автори воліють бачити у якості окремих осциляторів — кіркові нейрони[6164], у якості місця інтерференції осциляцій, тобто реалізації реакцій, описаних вище для моделі частоти биття — середні шипуваті нейрони стріатума, у якості мережевого кореляту обнулення[6165], підкріплення і засобу виокремлення вдалих конфігурацій осциляторів — дофамінергічні впливи на нейрони стріатума[6166], у якості засобу усталення таких груп осциляторів *(насамперед на рівні кори)* — дофамінергічні і стріарно-таламо-кіркову вісь впливів[6167] *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Загалом, ознайомившись зі структурним боком моделі, можна з упевненістю стверджувати її глибоко умоглядний, все ще дуже далекий від мережевої конкретики характер: залишаються емпірично порожніми усі її складові — від сутності *«кіркових осциляторів»* до механізму *«відбору»* вдалих їх комбінацій шипуватими нейронами за принципом синфазності й усталення цих комбінацій на мережевому рівні кори. Зі слів C. V. Buhusi та S. A. Oprisan *(2013)* випливає також і те, що модель фактично неспроможна пояснити незалежність якості хронометрії від часового масштабу[6168]. Тим не менше, модель може виявитися вкрай важливою саме своєю інтуїцією, котру можна висловити фразою: *«часові інтервали можна енграмувати за допомогою явища періодичної синфазності групи паралельних осциляторів, і у цьому провідна роль належить популяції шипуватих нейронів стріатума»*[6169]. Згідно з численними даними, оглянутими B. M. Gu та співавторами *(2015)*, критична роль кірково-стріарно-таламічної системи[6170] доведена для контекстуальної метризації часу у масштабному діапазоні *«мілісекунди – хвилини»*, причому з використанням клінічного, фармакологічного, електрофізіологічного та експериментального методів.

биття між збудженням і гальмуванням

Ідея моделі частоти стріарного биття отримала плідне продовження у серії інших моделей осциляційної метризації часу, зокрема гіпотези спряження збуджувальних і гальмівних нейронів[6171]. Щоб зрозуміти її суть, звернімось до осциляційної моделі оперативної пам'яті — так званої гіпотези *«γ-θ-інкорпорації»*[6172], тобто накладення на повільні θ-хвилі[6173] швидких γ-хвиль[6174], так що одна θ-хвиля містить до семи дрібніших γ-хвиль[6175]. Згідно з цією моделлю, кожна окрема γ-осциляція[6176] є результатом або ж спричиняє активацію ансамбля нейронів — мережевого субстрату енграми певного елементу оперативної пам'яті; отже, протягом одного θ-коливання щоразу *«реактивується»* ~7 елементарних енграм оперативної пам'яті. Робочою формою оперативної пам'яті за таких умов є повторюване відтворення короткого набору елементарних енграм під час кожного θ-коливання[6177]. Модель має певне експериментально-клінічне підґрунтя[6178]; механізм *«γ-θ-інкорпорації»* розглядають як основу асоціативної пам'яті *(M. Köster та співавт., 2018[6179])*, а також як засіб поєднання активності віддалених ділянок мозку[6180], тобто як один із корелятів вищого психічного процесу. Попри це, на даний час основне припущення моделі залишається недоведеним[6181]; крім того, поза увагою залишається не менш важливе питання: яким є мережевий кореляти елементу енграмованої ін-

формації, котрий начебто активується протягом одного γ-коливання. B. M. Gu та співавтори *(2015)* спробували модифікувати ідею *«γ-θ-інкорпорації»* у межах моделі подвійного інтерференційного осцилятора[6182], запропонованої раніше для пояснення явища прецесії коливної активності клітин місця й клітин решітки відносно θ-осциляцій *(оглянуто B. M. Gu та співавт., 2015)*. Припускали, що при потраплянні тварини у певне місце простору відповідні клітини місця продукують активність з частотою, дещо вищою за θ-частоту; отже, сумарна польова активність супроводжується поступовим, від циклу до циклу θ-ритму зміщенням накладеного додаткового піку[6183] у бік попередньої фази θ-осциляції. Це отримало назву прецесії у бік ранньої фази θ-осциляції. Джерелом θ-осциляцій *(наприклад, 10 Гц)*, як і осциляцій активності клітин місця *(11,5 Гц)* при певній локації тварини, є активність тих самих нейронних ансамблів, отже, взаємодія *(інтерференція)* двох видів коливань відбувається у межах кожної активної клітини місця. Це зумовило формулювання моделі інтерференційного подвійного осцилятора[6184], згідно з якою θ-осциляції — характерні для активності проєкцій на сому зазначених нейронів, частіші осциляції — для активності проєкцій на їхні дендрити; загальна картина ПД-продукувальної[6185] активності нейрона за таких умов є результатом суперпозиції обох коливних впливів і володіє основною частотою 10,75 Гц з поступовими, повільнішими змінами амплітуди основних коливань з частотою 0,75 Гц[6186].

У схожій моделі[6187] на основі припущення, що проксимальна частина дендрита й сома пірамідного нейрона CA1 отримують фазні *(5–10 Гц або ~200 Гц)* гальмівні впливи, а дистальна — асинхронні *(протягом часового вікна — 100–200 мс)* або синхронізовані *(протягом часового вікна у 20 мс)* збуджувальні впливи, описує механізм формування повільнохвильової активності цих нейронів[6188] або *«гострих хвиль»* і *«бриж»*[6189].

Якщо осциляційні впливи — різної природи *(гальмівні і збуджувальні)*, то у моменти синфазності загальна активність нейрона, на який вони надходять, повинна бути низькою; вона буде мінімальною, коли обидва впливи перебувають в антифазі, тобто активність збуджувального впливу — найменша, а гальмівного — найбільша. Таким чином, загальна картина коливань ПД-генерувальної активності нейрона матиме драматичніші зміни амплітуди впродовж інтерференційного циклу. Таким є рамковий обрис моделі збуджувальних і гальмівних коливань[6190] *(B. M. Gu та співавт., 2015)*. Автори вкотре обґрунтовують думку, що θ-активність відображає суму гальмівних впливів на розглядувані нейрони[6191]. Модель також може пояснити формування β-ритму замість θ. Загалом, архітектура моделі стає зрозумілою на наступному прикладі *(Ibid.)*. На дистальні частини дендрита певного інтегруючого нейрона надходять збуджувальні впливи γ-частоти *(47 Гц)*, на проксимальну частину дендрита і сому — дещо повільніші гальмівні впливи *(γ-частота, 40 Гц)*. Їх інтерференція і функціональна взаємодія обумовлюють формування γ-коливань сумарного мембранного потенціалу нейрона[6192] з амплітудою, величина якої фазно змінюється з θ-частотою *(7 Гц)*, що відповідає картині *«γ-θ-інкорпорації»*. У межах мережі таких нейронів це формує зворотний θ-гальмівний вхід на нейрон *(див. S. Gasparini, J. C. Magee, 2006)* з нижчою частотою — 6 Гц[6193], який, інтерферуючи з наявною *«γ-θ»*-частотою, призводить до формування вторинних інтерференційних коливань амплітуди активності нейрона, однак уже в δ-діапазоні[6194]. Ці коливання, знову ж таки, обумовлюють зворотні перехресні збуджувальні впливи з частотою 1 Гц і повільніші гальмівні впливи з частотою 0.8 Гц. Симуляція мультиінтерференційної картини за такої мережевої архітектури демонструє наближені до реальності характеристики польового потенціалу — його змінну амплітуду[6195] і нормальний розподіл спектра співпредставлених частот γ-коливань[6196].

На думку B. M. Gu та співавторів *(2015)*, модель може використовуватись не лише для хронометрії поведінкової активності у парадигмі повторюваної синфазності[6197], а й для пояснення механізмів оперативної пам'яті[6198] у парадигмі різночастотної інкорпорації[6199]. Найцікавіше, що у контексті цієї моделі в якості пірамідних нейронів, на яких відбувається інтегрування ритмічних впливів і які володіють різною результуючою осциляційною активністю, розглядають *(S. Teki та співавт., 2017)* клітини часу поля CA1 з нормальним розподілом значень β-частоти активності у популяції[6200]. Зазначимо також, що інтерференційний підхід традиційно використовується для пояснення генези θ-ритму і ритмічної активності клітин решітки *(H. T. Blair та співавт., 2008)*.

Наприкінці розповіді про цю модель енграмування часових відрізків і кодування інформації відмітимо, що хоча б деякі види γ-коливної активності формуються за участю грушоподібної кори і, найцікавіше, синхронізовані з дихальною активністю *(J. Gonzalez та співавт., 2023)*, котра, як з'ясувалося, відіграє важливу роль у модулюванні й узгодженні електричної активності різних частин мозку, зокрема префронтальної кори і гіпокампа *(R. Mofleh, B. Kocsis, 2021; N. Karalis, A. Sirota, 2022; D. Basha та співавт., 2023; див. с. 216)*. Враховуючи близьке розташування, слід також звернути увагу на можливість впливу респіраторного входу на генерування іншого — θ-ритму, у формуванні якого беруть участь нейронні групи перегородки і діагональної смуги Брока *(див. с. 142, 417–420)*. Словом, не дивно, що особливості дихального ритму і, мабуть, нормальний ритм як такий, хоча б у миші, впливають на процес запам'ятовування *(N. H. Nakamura та співавт., 2023; детальніше — див. с. 216)*.

синаптичні спектри[6201]

Просту, розроблену на основі Геббових уявлень про пластичність синапсів, модель енграмування тривалості міжстимульного інтервалу запропоновано S. Grossberg та N. A. Schmajuk *(1989)*. Її смисл полягає у пов'язуванні енграмування інтервалу між двома послідовними стимулами з особливістю динаміки збудження синапсів між умовними нейронами, що ретранслюють вплив стимулів, і ефекторним нейроном, відповідальним за тригерування відповіді *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Приймають, що з тих чи інших причин ретранслюючі[6202] нейрони, збуджені першим у часі стимулом, по-різному, з різною динамікою продукують медіатор у щілини синапсів з ефекторним нейроном. Наступний стимул, для котрого під час навчання повинен сформуватися зв'язок із попереднім, спричиняє додатковий збуджувальний вплив на тригерний інтегрувальний нейрон, який ініціюватиме зміцнення тих попередніх впливів, максимальна продукція медіатора котрими найближча до нього у часі. Отже, з усіх збуджених первинним стимулом ретрансляторних нейронів, найміцніший, найпродуктивніший синаптичний зв'язок з тригерним нейроном матиме лише той, для котрого настання максимуму продукції медіатора в синаптичну щілину відповідає моменту надходження другого стимулу. Оскільки вважають, що часові параметри викликаної первинним стимулом активності ретрансляторних нейронів і їхнього впливу на тригерний нейрон розподілені поміж ними ймовірнісним чином, модель набуває основу для *«скалярності»* енграмування мілісекундних міжстимульних інтервалів. Спричинена первинним стимулом палітра активності ретрансляторних нейронів і параметрів функції їхніх синапсів з тригерним нейроном описується авторами терміном *«спектр»*, що і забезпечило назву моделі. Недоліками моделі, на думку M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, є вузький масштабний діапазон і прилаштованість до гіпокампальної специфіки фізіології синапсу.

згасання часу

Певною альтернативою осциляційним моделям і моделі скалярного очікування є гіпотеза множинної часової шкали[6203], запропонована на основі опису динаміки відновлення чутливості системи до стимулу після звикання[6204] до нього *(J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1996, 1999)*. Таке відновлення розглядають як згасання *«енграми»* стимулу[6205] і описують спеціальною апроксимаційною функцією[6206]. Архітектура, що забезпечує характерну динаміку відновлення чутливості системи, передбачає послідовне включення кількох елементів — квазіінтеграторів[6207], кожен з яких відтворює експоненційне згасання *«енграми»* стимулу; отже, загальні часові властивості усієї системи описуються сумою експоненційних функцій[6208]; така *«мультиплікативність»* архітектури, ймовірно, й відображена у назві моделі. Особливості інтегральної фукції обумовлюють *«скалярний»* характер метризації часу[6209]. Очевидним слабким місцем моделі є відсутність її інтерпретацій у межах мережевої нейрофізіології, хоча, за спостереженням M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, динаміка згасання, відтворювана у моделі, чимось схожа на зміну активності нейронів префронтальної кори, виявну під час дослідження пам'яті.

блукання часу

Дрейф-дифузійні моделі[6210], у загальних рисах, пов'язують хронометрію з перебігом специфічного процесу градуального відтворення у пам'яті певної енграми[6211], котрий чисто умоглядно порівнюють з дрейф-дифузією у двовимірній системі координат з часовою віссю абсцис; дрейф-дифузія здійснюється у напрямку досягнення порогової відповідності актуалізованого елемента пам'яті очікуваному, квантифікований вираз ступеня відповідності відзначають по осі ординат *(оглянуто A. Luzardo та співавт., 2013)*. Зміна кута нахилу траєкторії дрейф-дифузії у такій системі координат означатиме зміну швидкості досягнення результату, тобто зміну величини енграмованої тривалості. Моделі цього класу мають певні реляції з класичними моделями поточної метризації часу — існування накопичувального модуля, ймовірнісний характер реалізації відповіді тощо. На думку P. Simen та співавторів *(2011)*, у математичному плані[6212] дрейф-дифузійна модель дуже близька до поведінкової моделі хронометрії *(див. вище)*, оскільки зводить метризацію часу до розглядуваного нами у хронометричному плані, але навряд чи спеціально облаштованого у мережевому плані атрибуту функціонування системи[6213].

Модель адаптивних дрейф-дифузійних процесів[6214] використовує такого роду процес[6215], його динаміку як основу внутрішнього кореляту часоплину, а інтеграцію кроків спонтанного блукання — як відповідник акумулятора, таймера. Ймовірнісний характер дрейф-дифузійного процесу обумовлює гауссів характер розподілу

величин часу досягнення внутрішнім таймером необхідного значення *«енграмованого»* часового інтервалу — очікуваного моменту появи підкріплення. Звідси — *«скалярні»* властивості такої системи метризації часу.

Схожою, більш деталізованою й прив'язаною до активності окремих нейронів та їхньої мережі, є модель стохастичного нахилу і тригера[6216]: на першому рівні моделі автори формують пуассонівську дрейф-дифузійну модель ПД-генерувальної активності окремого нейрона *(P. Simen та співавт., 2011)*. На другому рівні — дрейф-дифузійну модель активності мережі зазначених нейронів, з урахуванням простих зв'язків між ними і наявності гальмівних інтернейронів *(Ibid.)*. На третьому рівні — модель спряжених у часі перемикача мережі[6217] і кожного з основних її нейронів, який тригерує дрейф-дифузійну активність[6218] *(Ibid.)*. При досягненні порогової межі еквіваленту *(кінець підйому)* система потрапляє на вершину нестабільного стану двовимірного многовиду *(складка потенціальної функції)*, *«скочування»* системи з якого відповідає вмиканню механізму відповіді[6219] *(Ibid.)*. Нарешті, на четвертому рівні — на основі надмоделі формується засіб енграмування тривалості інтервалу між початком дрейф-дифузії і вмиканням відповіді *(Ibid.)*. Оскільки дрейф-дифузія, а отже, і накопичення її результату — ймовірнісний процес, виникає основа для *«скалярності»* метризації часу у певному діапазоні[6220] *(Ibid.)*. Враховуючи те, що останній етап моделі стохастичного нахилу і тригера аналогічний моделі адаптивних дрейф-дифузійних процесів, A. Luzardo та співавтори *(2013)* об'єнують їх під назвою *«час-адаптовані дрейф-дифузійні моделі»*[6221], підкреслюючи можливість пояснення ними адаптивного енграмування різних тривалостей.

яка ж тоді функція клітин часу?

Згідно з аргументованою думкою S. Teki та співавторів *(2017)*, широко відомі на даний час гіпокампальні клітини часу не відіграють суттєвої ролі у проспективній метризації часу[6222], тобто у такій поточній репрезентації часу, котра б дозволяла досліджуваному правильно формувати поточну поведінку задля отримання підкріплення чи уникнення покарання у найближчому майбутньому. Це, за словами авторів, пов'язано зі специфікою методологічного інструментарію дослідження клітин часу: їх вивчають не у тестах з формуванням темпорально обумовленої цілеспрямованої поведінки[6223]. Натомість, гіпокамп і, як вважають, його клітини часу використовуються для ретроспективного формування репрезентації часоплину у сенсі темпорального впорядкування пережитих подій і їх тривалостей *(C. J. MacDonald, 2014)*. На думку S. Teki та співавторів *(2017)*, це дозволяє репрезентувати часові параметри минулих подій[6224], не розпилюючи увагу для вирішення цього завдання у ході їх розвою[6225] *(S. Teki та співавт., 2017)*. Думаємо, такі твердження розкривають проблему лише частково, оскільки не враховують усієї повноти значущості гіпокампального енграмування темпоральної інформації. Звичайно, що ні гіпокампальні енграми, ані сам гіпокамп не можуть забезпечити цільну поведінкову активність; натомість, вповні очевидно, що формування темпорально влучної поведінки відбувається із залученням гіпокампальних енграм, адже проспективна хронометрія ґрунтується на попередньому досвіді реалізації відтворюваного у даний момент поведінкового акту, тоді як елементи цього досвіду енграмовано у тому числі гіпокампом. Отже, на наш погляд, вірнішим було б твердження, що гіпокампальні клітини часу і гіпокамп загалом залучені до проспективної, актуальної хронометрії, однак у якості джерела накопиченої, можливо, референтної інформації, але не як засіб поточної оцінки часоплину[6226].

у ритмі ТЕТА

На завершення розділу зосередимось на важливому мережевому нейрофізіологічному феномені, завдяки якому уможливлюється реалізація усіх розглянутих вище функцій гіпокампально-енторінального комплексу, і не тільки. Роль мережевого θ-ритму у нейрофізіології останніх 50–60-ти років важко переоцінити. Після епохи захоплення осциляційними ідеями як інтегральним корелятом функції нейронної межері і тому — своєрідним універсальним *«ключем»* до пояснення механізмів функції мозку, запала тиша: увагу поцупила клітинна, субклітинна і молекулярно-генетична, а згодом — тканинна нейрофізіологія. Зараз неозброєним оком помітний ренесанс інтегрального, системного підходу у нейрофізіології, як наслідок етапного накопичення достатньої для формулювання нових узагальнюючих гіпотез кількості даних. Щоправда, у зеніті — топологічні ідеї, однак не пасуть задніх і осциляційні підходи. Коротше кажучи, ритми зараз знову у моді, і серед них θ-ритм чи не найінтенсивніше досліджуваний, ймовірно, через його інтимний зв'язок з гіпокампально-енторінальним комплексом — пристрастю і жадобою сучасної нейрофізіології.

θ-ритм — один з інтегральних мережевих електрофізіологічних феноменів, що реєструється за допомогою ЕЕГ чи техніки локальної реєстрації сумарного позаклітинного електричного поля[6227], лежить в основі механізму поєднання і координації активності різноманітних ділянок мозку під час виконання певного класу

завдань на тлі неспання, а також під час REM-сну. Вперше описаний для кролів[6228], на даний час — для гризунів, кішки й собаки; у цих тварин складає 4–10 Гц, у людини — 4–7 Гц[6229]. У деяких видів — співмірний частоті серцевих скорочень[6230]. Дані щодо наявності θ-ритму у мавп, на думку E. Niedermeyer *(2008),* контроверсійні. M. Pignatelli та співавтори *(2012)* констатують, що у хребетних активний стан мозку[6231] асоційований з інтенсивною функцією холінергічної системи, ЕЕГ-десинхронізацією і маніфестаціями θ-ритму.

Структури, у яких виявляють θ-ритм, включають зубчасту звивину, поле CA1, підставку, енторінальну кору, кору поясної звивини, сосочкові тіла *(corpora mamillaria),* задню частину гіпоталамуса, мигдалеподібний комплекс, префронтальну кору *(оглянуто M. Hitier та співавт., 2014)*, зокрема MPFC, а також мозочок[6232] *(M. Tsanov, 2018)*. θ-ритм реєструють на тлі локомоції[6233], а також перед моментами зміни рухової активності *(Ibid.)*; він є базовою умовою функції гіпокампально-енторінальної навігаційної системи — просторово-преферентна активність основних її нейронних елементів[6234] реалізується у θ-частоті; θ-ритм важливий для актуалізації навігаційної інформації[6235], асоціативного кодування, енграмування і відтворення нової інформації, для метризації часу, для функції психічної активації, поведінкового гальмування і тривоги, ймовірно, для консолідації пам'яті під час REM-сну[6236]. Ще однією важливою функцією є функціональна асоціація віддалених ділянок мозку *(оглянуто у: M. P. Brandon та співавт., 2011; L. L. Colgin, 2013)*.

Вважають, що θ-ритм є результатом співдружньої активності ряду підкіркових центрів і гіпокампально-енторінального комплексу *(оглянуто у: L. L. Colgin, 2013; T. Korotkova та співавт., 2017)*. Однак, як це часто буває, незважаючи на значний об'єм даних щодо модулювання і функцій, повного розуміння механізму його генерування не існує. Перелік мозкових центрів, важливих для реалізації феномену θ-ритму, включає[6237] гіпокампально-енторінальний комплекс, медіальні нейронні групи перегородкового комплексу[6238], *nc. supramamillaris*[6239], *nc. posterior hypothalami*[6240] або задню частину гіпоталамуса загалом, *nc. incertus*[6241], *nc. raphes medianus*, *nc. interpeduncularis*[6242], можливо, мигдалеподібний комплекс, *nc. reuniens* таламуса, вертикальну і горизонтальну ніжки діагональної смуги Брока, бічні нейронні групи перегородкового комплексу, стовбурові ядра — ЛДЯ, ППЯ, *nc. reticularis pontis oralis* і, ймовірно, сублатеродорзальну зону[6243]. Найважливішими для генерування θ-ритму вважають гіпокампально-енторінальний комплекс і медіальні групи перегородкового комплексу, важливими модуляторами — усі інші перераховані ділянки і MPFC *(M. Pignatelli та співавт., 2012)*.

Відомо, що нейрони *nc. supramamillaris* володіють θ-ритмічною активністю, фазно зчеплені з гіпокампальним θ-ритмом, проєктуються у медіальні нейронні групи перегородкового комплексу *(оглянуто T. Korotkova та співавт., 2017)*. Крім того нейрони *nc. supramamillaris* преферентно проєктуються у зубчасту звивину і поле CA2; нейрони *nc. reuniens* таламуса проєктуються у поле CA1 і у підставку; *nc. supramammillaris* може підсилювати впливи енторінальної кори на зубчасту звивину, *nc. reuniens* — вплив поля CA3 і енторінальної кори на поле CA1, а також опосередковувати впливи MPFC на гіпокамп *(R. P. Vertes, 2015)*. *Nc. raphes medianus* вимикає гіпокампальну θ-активність, проєктуючись у гіпокамп і у медіальні нейронні групи перегородкового комплексу; більшість нейронів ядра володіють θ-асоційованою активністю, а несеротонінергічні його проєкції[6244] у гіпокамп полегшують виникнення θ-ритму за відсутності холінергічного впливу від медіальних груп перегородки *(оглянуто T. Korotkova та співавт., 2017)*. Невідомо, чи є гіпокамп і перегородковий комплекс незалежними центрами генерування θ-ритму, чи, навпаки, його виникнення потребує синергії обох ділянок мозку; ймовірно, джерелом прямих чи опосередкованих через *nc. supramamillaris* й інші гіпоталамічні ядра θ-обумовлювальних впливів на перегородковий комплекс є ретикулярні ядра мосту і середнього мозку *(оглянуто M. Tsanov, 2018; див. с. 142)*.

Ось що відомо стосовно самого механізму генерування θ-ритму. У присутності карбахолу[6245] 56 % досліджених нейронів гіпокампального зрізу щура[6246] демонструють спонтанні осциляції мембранного потенціалу, синхронні з позаклітинно реєстрованим θ-ритмом *(B. H. Bland та співат., 1988)*. Попередні дослідження демонструють, що мережі зубчастої звивини і поля CA1 *(J. Konopacki та співавт., 1987 a),* а також, можливо, поля CA3C *(J. Konopacki та співавт., 1988)* містять незалежні генератори θ-подібного ритму, тоді як функція нейронів перегородки полягає у формуванні фазової зв'язності між вказаними ділянками *(J. Konopacki та співавт., 1987 b)*. За даними R. Goutagny та співавторів *(2009)* поле CA1 цільного ізольованого гіпокампа щура[6247] містить автономні θ-осцилятори; ритмгенеруюча активність не зберігається після приготування поперечних чи горизонтальних зрізів; міжклітинна реєстрація електричної активності у різних шарах поля CA1 свідчить про зміщення у часі одне відносно одного майже на пів періоду[6248] коливань у *str. oriens* і у *str. radiatum*; осциляції реєструють у присутності церебрального ліквору[6249], зменшуються або зникають при збільшенні збуджувального чи гальмівного впливу[6250] *(Ibid.)*. У присутності атропіну[6251] не спостерігали зміни ні частоти, ані сили осциляцій; припинення осциляцій у полі CA1 відзначали на тлі додавання у культуральний розчин антагоніста AMPA/каїнатних рецепторів[6252] або антагоніста рецепторів $ГАМК_А$[6253] *(Ibid.)*. Видалення поля CA3[6254] не призводило до порушення осциляторної активності

у полі CA1 *(Ibid.)*. Уздовж скронево-перегородкової осі поля CA1 автори виявляли незалежні осцилятори з різними частотними характеристиками, причому загальний ритм, найімовірніше, є наслідком узгодження їх коливної активності *(Ibid.)*.

На даний час існує аргументована точка зору щодо існування окремих θ-осциляторів у полі CA1, полі CA3 і у підставки *(оглянуто B. Amilhon та співавт., 2015)*; причому осцилятори поля CA3 і підставки вважаються незалежними[6255], а між усіма трьома ділянками реалізуються пов'язані з θ-ритмом збуджувальні[6256] та гальмівні[6257] взаємодії *(J. Jackson та співавт., 2014)*. За даними B. Amilhon та співавторів *(2014)*, у генеруванні та синхронізації гіпокампальних θ-подібних осциляцій у контексті формування θ-ритму щонайменше у миші ключову роль відіграють парвальбумінпозитивні, але не соматостатинпозитивні гальмівні ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 і підставки[6258]; соматостатинпозитивні ГАМК-ергічні інтернейрони відіграють значну роль у модулюванні енторінальних впливів на гіпокамп[6259]. За даними C. Y. L. Huh та співавторів *(2016)*, парвальбумінпозитивні ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 миші[6260] в умовах цільного препарату гіпокампа володіють активністю, міцно фазно прив'язаною до реєстрованого інтегрального квазі-θ-ритму[6261]; лише 36 % соматостатинпозитивних нейронів володіло схожою когерентністю. Автори пояснюють таку різницю відмінністю збуджувальних впливів на гальмівні нейрони: парвальбумінпозитивні нейрони демонструють суттєво більші ЗПСП; ступінь когерентності фазної активності соматостатинпозитивних нейронів і квазі-θ-активності корелював з величиною реєстрованих у них ЗПСП. У той же час обидва типи гальмівних нейронів не відрізняються щодо амплітуди реєстрованих у них ГПСП. За даними авторів, гальмівні нейрони, активність яких міцно пов'язана з квазі-θ-ритмом у полі CA1, розряджаються на тлі збуджувальних впливів у часовому інтервалі навколо піку кожного θ-циклу[6262].

Проекції вестибулярних ядер впливають на θ-ритм, ймовірно, потенціюючи його на тлі більшості видів їхньої стимуляції *(оглянуто у: M. Hitier та співавт., 2014)*, що підтверджується експериментами з деструкцією вестибулярного апарату[6263] чи вестибулярних рецепторів[6264] *(Ibid.)*. Вважають, що проєкції *nc. reticularis pontis oralis* активують нейрони *nc. supramamillaris,* які, у свою чергу, на основі цих впливів продукують ритмічні патерни розрядження і ретранслюють їх на ГАМК/холінергічні ритмічно активні нейрони медіальної частини перегородкового комплексу, а також на нейрони гіпокампа і заднього гіпоталамуса. Перегородкові ритмічно активні нейрони разом із нейронами вертикальної ніжки діагональної смуги Брока модулюють активність ритмогенеруючих чи ритмозалежних гіпокампальних інтернейронів[6265]. Холінергічні проєкції ППЯ модулюють зазначену активність нейронів *nc. reticularis pontis oralis;* проєкції вестибулярних ядер на ППЯ, і *nc. reticularis pontis oralis* беруть участь у функції окресленої системи *(Ibid.)*. Ймовірно, вестибулярні ядра впливають на формування θ-ритму і через *nc. tegmentalis ventralis (anterior, von Gudden)*, нейрони якого генерують спалахоподібну ритмічну активність, що у часі передує прояву гіпокампальної θ-активності[6266], взаємопов'язані з нейронами *nc. mamillaris medialis* і є важливим елементом системи просторової пам'яті[6267].

На завершення продемонструємо хоча б одну мережеву модель конструювання θ-ритму і на його основі — активності клітин решітки й клітин місця. Ось наприклад, за версією H. T. Blair та співавторів *(2008),* у межах відомої моделі *«кільцевого атрактора»* приймається, що позиційна інформація на певному етапі обробки репрезентується так званими θ-нейронами — джерелом реєстрованої однойменної активності; припускають наявність кільця *(кілець) «нульової»*, або референтної θ-активності, а також ряду інших кільцевих груп. Нейрони у межах кожної такої групи володіють однаковою θ-подібною зміною інтенсивності генерування ПД, зміщеною, однак, по фазі; загальна картина активності кожної групи є наслідком інтерференції, її частота для різних кільцевих груп — різна. Референтна кільцева група надає синаптичні впливи однакової частоти й фази кожному з нейронів іншого виду — клітинам решітки; кожна клітина будь-якої іншої θ-групи віддає синапс лише одній клітині решітки. Таким чином, одна клітина решітки отримує референтний θ-вплив і вплив від однієї з інших θ-груп; осциляції активності, спричинені обома впливами, інтерферують[6268]. За такої архітектури активність клітин решітки відрізняється[6269]. Усі розглядувані клітини решітки[6270] формують синапси з дендритами однієї клітини місця — місцем третього етапу інтерференції. Основною інтуїцією моделі є те, що на тлі локомоції внаслідок трьохетапної інтерференції[6271] виникає така результуюча динаміка активності клітини місця, що її максимум припадає саме на момент проходження твариною відповідної, преферентної для цієї клітини локації *(H. T. Blair та співавт., 2008)*. Точніше, при проходженні тварини проз відповідне місце у просторі встигає реалізуватися лише частина одного циклу її активності, профіль якої у часі, а тому і стосовно локації у просторі[6272], дуже близький до кривої гауссового розподілу, що натякає на можливу *«скалярність»* такої метризації. Яким чином швидкість руху модулює частоту активності θ-нейронів — фундаментальне питання усієї моделі — залишається за дужками. Про те, що собою являють кільця θ-активності у реальних умовах — годі й питати.

Читач, напевне, уже здогадався, що інтероцептивний вплив, котрий може ретранслюватися через численні стовбурові ядра і їхні проєкції у структури, відповідальні за продукцію та оформлення θ-ритму, може мати суттєве значення у формуванні цього мережевого феномену. Як можна бачити з усього матеріалу книги, більшість важливих для генерування θ-ритму ділянок мозку — гіпокампально-енторінальний і перегородковий комплекс, *nc. supramamillaris*, *nc. incertus*, *nc. raphes medianus*, *nc. reuniens* таламуса, діагональна смуга Брока, ЛДЯ, ППЯ, *nc. reticularis pontis oralis*, сублатеродорзальна зона — отримують суттєву стовбурову аферентацію, тісно пов'язану з вісцероцептивними, інтероцептивними входами, передусім ретрансльованими NTS і нейронами C1.

Ми уже відмічали міжвидовий паралелізм поміж величиною ЧСС і частотою θ-ритму. Наведемо ще кілька цікавих експериментальних спостережень. Реалізація функції зовнішнього дихання у миші[6273] обумовлює формування чіткого мережевого електрофізіологічного ритму у полі CA1 і зубчастій звивині, а також у нюховій цибулині з частотними характеристиками, котрі у гіпокампальній формації схожі до θ-ритму, з частотою дещо меншою або дещо більшою, ніж частота θ-ритму *(V. Nguyen Chi та співавт., 2016)*. Найімовірнішим джерелом такого виду ритмічної активності автори вважають нюхову цибулину[6274]; у зубчастій звивині обумовлені диханням електричні осциляції більш виражені, особливо коли частота дихальних рухів менша, ніж частота θ-ритму *(Ibid.)*. Активність нейронів поля CA1 і зубчастої звивини модулюються обома ритмами *(Ibid.)*. Останнє означає, щонайменше, що пов'язаний із зовнішнім диханням сенсорний вхід має прямий вплив на функції гіпокампально-енторінального комплексу. Цікаво, наскільки цей феномен значущий для людини, у якої частота дихальних рухів суттєво нижча, ніж частота θ-ритму[6275]. Так чи інакше, отримані дані демонструють можливість вісцерогенного походження інтегральної ритмічної ЕЕГ-активності у гіпокампі. Про ритмічний інтероцептивний вплив на ЕЕГ-активність людини у глобальному масштабі, приміром, кардіогенний, накопичено набагато більше даних, про що йтиметься в останньому розділі книги. Як тут не пригадати доволі аргументоване припущення, що аналогом θ-осциляцій у гіпокампі людини є ритм із частотою 1–4 Гц *(J. Jacobs, 2014)*[6276]. Те, що ЧСС у людини складає ~1 Гц, думаємо, загальновідомо...

* * *

Здійснення типових функцій гіпокампально-енторінального комплексу, зокрема у частині репрезентації і метризації простору й часу, залежить від неперервних ідіотетичних впливів[6277]. Підозрюємо, що важливим її компонентом є інтероцептивна, точніше, вісцероцептивна інформація — підмурок функції тілесного самоусвідомлення[6278]. Численні структури мозку, найперше — NTS, притрійчасте ядро, група C1 і A2, LPGi, блакитне місце, ядра шва, ЦСР, парабрахіальний комплекс, VTA, BNST, гіпоталамічні ядра, базальний передній мозок, таламус, перегородковий комплекс, мозочок, острівець, поясна кора — усі вони ретранслюють інтероцептивні впливи і водночас, у той чи інший спосіб, впливають на реалізацію основних функцій гіпокампально-енторінального комплексу. Приміром, ACC і острівець беруть участь у функції психічної репрезентації часу[6279] і в той же час є вищими центрами системи інтероцепції, отримуючи ряд континуальних, часто — ритмічних впливів, щонайменше від серця, легень і дихальних шляхів, а також від органів травної системи[6280]. Виходить, що у репрезентацію і метризацію часу й зовнішнього простору залучено апарат інтероцепції, або психічного відображення внутрішньотілесного. Інший вимір паралелізму: мережеві засоби відображення темпоральних і просторових властивостей використовуються для улаштування особистісного світу, а інтероцептивна система відіграє важливу роль у самоусвідомленні, без якого внутрішній світ людини немислимий.

Усе це свідчить, що людське тіло — все ще утаєним від нас чином — долучається до здійснення складних психічних функцій, навіть на рівні формування їх топологічно-геометричних атрибутів. З такої точки зору привідкривається багато цікавих ракурсів. Ось, наприклад: однією із складових тіла є кровоносна система з нетривіальною й доволі пластичною топологією. Чи може вона бути партнером мозку у реалізації атрибутів особистісного світу і у внутрішній репрезентації властивостей зовнішнього світу?[6281] Або інше: чи існує окремий апарат *«інтероцептивної навігації»* на основі відомих засобів сомато- і вісцеросенсорної метризації?

І тут у нас виникає непереборне бажання відгалузитись від *«нейронної канви»* книги і зануритись — тимчасового, усього на один розділ — у семантично інший світ: судин і рідин мозку.

Ви навіть не уявляєте, які цікаві для наших розмислів факти приховує пласт інформації, накопиченої у цій темі протягом останніх ста років.

енігма

В. МЕДВЕДЄВ

У цій частині ми торкнемося багатьох таємниць. Але не для того, аби їх розкрити, а щоб засвідчити їхнє існування даними сучасної нейронауки. Можливо, ще хтось не зрозумів іронію долі: наука залежніша від таємниць, напевне, більше, аніж від будь-чого іншого. Адже їх зникнення, чи *«розкриття»,* означатиме кінець науки як вістря авангарду людства. Що ще шукати, якщо усе віднайдено? І чи багато пафосу залишиться у нас усіх, якщо науці перепаде роль виключно оформлювача, *«вирішувача конкретних задач виробництва»* поза усіляким мрійництвом із красивими схемами й інсталяціями? Але, що найгірше, думаємо, зі зникненням таємниць, часові карбувати всесвіт буде не до снаги...

Отже, бережімо таємниці, утверджуймо їх найперше крицею визнання. І цим самим ми хоча б вирішимо питання працевлаштування майбутніх інтелектуально обдарованих людей.

н о е
е е т
й с и а
р т к

музичне

Ритми. Механізми формування внутрішньої репрезентації музичного ритму, тобто сприйняття й оцінки темпоральних складових музичної гармонії, близькі й дотичні до механізмів репрезентації і метризації часу *(див. с. 407–417)*. Одним із методів виявлення мозкових корелятів ритмічних аудіопослідовностей є пошук їхніх частотних відповідників серед спектра осциляцій ЕЕГ[6282] — серед простих ЕЕГ-осциляцій[6283] виявляють ті, для котрих фазна амплітуда реєстрованого потенціалу електричного поля максимальна[6284], а частота відповідає ритмові прослуховуваного музичного матеріалу. Цікаво, що навіть за відсутності виразної, ритмоутворювальної періодичності серед прослуховуваного контенту, ритміка аудіоматеріалу відтворюється мозком на основі неявних, інтонаційних чи інших особливостей *(оглянуто M. J. Henry та співавт., 2017)*.

Магнітоенцефалографічні дослідження, виконані на тлі прослуховування ритмічних аудіопослідовностей, свідчать про виникнення за таких умов у кіркових мережах автономних генераторів осциляцій — енграм аудіоритму, які відтворюють його структуру навіть у випадку пролапсу ритмоудару *(I. Tal та співавт., 2018[6285])*. Автори припускають, що формування таких осциляційних енграм здійснюється за участю кори верхньої скроневої звивини, додаткової рухової зони кори[6286], інших ділянок кори лобової частки, а також смугастого тіла і мозочка.

Здатність до сприйняття ритмічних аудіопослідовностей демонструє суттєві індивідуальні варіації *(T. McPherson та співавт., 2018);* істотне значення у виявленні і правильній оцінці ритму на основі звукових акцентів має досвід слухача *(F. L. Bouwer та співавт., 2018)*. Крім того, ритмічний аудіовплив, поданий на тлі низькотонового *(130 Гц),* але не високотонового *(1236.8 Гц)* звуку, спричиняє збільшення амплітуди ЕЕГ-коливань відповідної частоти[6287], що створює підстави для інтерпретації давно відомого музичного феномену[6288].

Мова. Вкотре виявилося: мова має чітку ритмічну[6289] структуру[6290], що ставить її в один ряд із музичними феноменами; на тлі сприйняття мови у мережах кори головного мозку[6291] відмічають формування магнітоенцефалографічних осциляцій відповідної частоти[6292] *(N. Ding та співавт., 2016)*. Формування ритмічних корелятів сприйманої мови відбувається радше шляхом розпізнавання її внутрішньої лінгвістично-семантично-синтаксичної, питомо ієрархічної структури *(Ibid [6293])*.

Комплексне сприйняття феномену слова як сукупності мовленнєво-прозодичного, графічно-читального та фонаційного атрибутів дозволяє класифікувати такі мовні одиниці в естетичному вимірі, тобто як естетично довершені чи потворні *(A. M. Jacobs, 2017; виправлення — A. M. Jacobs, 2018)*; ймовірно, схожий підхід можна використати і для естетичного аналізу тієї чи іншої мови загалом.

Музичні розмірності. У вивченні механізмів сприйняття й енграмування аудіоритмів можливе поєднання скалярного та осциляційного підходів до вирішення проблеми метризації часу мозком. На дум-

ку A. Ravignani та співавторів *(2018)*, окремого розгляду заслуговує така обставина сприйняття ритмічних звукових послідовностей: людина, сприймаючи будь-яку ритмічну послідовність, підсвідомо розчленовує її і сприймає як сукупність ланцюгів[6294] з найпростішими співвідношеннями тривалостей міжстимульного інтервалу[6295]. Тобто вид темпоральної структури будь-якої ритмічної звукової стимуляції можна описати простими співвідношеннями тривалостей звукових стимулів чи інтервалів між ними у межах одного звукового циклу. На думку авторів, така особливість є проявом скалярної метризації тривалостей[6296] і завдяки цьому легше енграмуються ритми, внутрішні співвідношення між складовими яких відповідатимуть скалярному правилу репрезентації тривалостей[6297].

Музика і рухова система. Виявляється, у сприйнятті слухової інформації бере участь присінковий апарат: маточка і мішечок[6298] чутливі до звукових стимулів *(оглянуто N. P. M. Todd та співавт., 2014)*, нейрони вестибулярних ядер при стимуляції гучними ритмічними звуками низької частоти чинять прямі впливи на мотонейрони шийного відділу *(Ibid.*[6299]*)* та окорухових м'язів *(Ibid.)*[6300]. Нейрони присінкових і завиткових ядер віддають проєкції на нейрони різноманітних ядер ретикулярної формації стовбура, зокрема, у парабрахіальний комплекс[6301], що зумовлює вплив низькочастотної ритмічної звукової стимуляції на рухову систему, психічну активацію й автономну нервову систему і проявляється феноменом *«руху у такт»*[6302], передусім у дітей *(J. Phillips-Silver, L. J. Trainor, 2005)*. Загалом, за версією S. Koelsch *(2014)*, вплив музичної стимуляції на стан рухової системи здійснюється через присінкові і завиткові ядра, пов'язані з ними стовбурові локомоторні групи, за участю нижніх горбиків, присереднього колінчастого тіла[6303], поперечних скроневих звивин[6304], *nc. accumbens*, а також, ймовірно, орбітофронтальної кори, ACC, MCC і так званої рострального поясної зони[6305], первинної рухової і премоторної кори. Мигдалеподібний комплекс, орбітофронтальна кора і кора поясної звивини відсилають численні проєкції у гіпоталамус, які, на думку S. Koelsch *(2014)*, можуть впливати на гіпоталамічні ядра, що визначають м'язовий тонус[6306]. Напевно, музика може суттєво впливати на фізичну працездатність шляхом відведення фокусу уваги від внутрішніх, залежних від втоми, стимулів, що супроводжується пригніченням θ-активності і зменшенням функціональної зв'язності між ділянками соматосенсорної кори, збільшенням активності мереж лівої нижньої лобової звивини *(C. I. Karageorghis та співавт., 2018)*. Загалом, ці дані свідчать про тісний зв'язок між апаратом сприйняття музики, механізмами психічної активації, функцією афективної сфери, рухової і вегетативної систем. Значення такого зв'язку для розуміння контекстуальних флуктуацій м'язового тонусу, трактування хореографічного мистецтва, а також для інтерпретації нейрореабілітаційних впливів музичних творів — очевидне *(N. Schaffert та співавт., 2019)*.

Музика і естетика. Сприйняття творів музичного мистецтва й отримання у зв'язку з цим естетичного задоволення корелює з активністю мережі оперантного спокою[6307]; високоймовірно, що саме вона відіграє значну роль у реалізації впливу музичного мистецтва на самозанурене мислення, самопізнання[6308], формування особистості[6309], її ідентичності й культурної належності[6310], особливо у підлітковому віці *(оглянуто M. Reybrouck та співавт., 2018*[6311]*)*. Відомо, що прослуховування печальної музики асоційоване зі збільшенням активності центральних елементів мережі оперантного спокою[6312] на тлі їхньої низької функціональної зв'язності з іншими ділянками мозку *(Ibid.*[6313]*)*. Прослуховування приємної музики супроводжується активацією мережі слухового сприйняття[6314] і мережі підкріплення[6315] *(Ibid.*[6316]*)*. Однак, попри те, що музика може викликати і соціально значущі емоції у вузькому сенсі цього терміна *(E. X. Pring та співавт., 2024),* мозкові кореляти такої категорії впливів невідомі.

За даними W. Trost та співавторів *(2012)*, прослуховування музичного твору, на відміну від прослуховування рандомізованих атональних звукових послідовностей, супроводжується суттєвим збільшенням активності ретроспленіальної зони кори поясної звивини[6317] *(двобічно)*, вентрального стріатума[6318] *(двобічно)* і правої блідої кулі, підколінної *(двобічно)* і рострального *(праворуч)* частини ACC, правого гіпокампа та лівої парагіпокампальної звивини, правої середньої скроневої звивини, передньої частини лівого острівця, кори нижньої лобової звивини[6319] *(праворуч)*, первинної і вторинної соматосенсорної кори праворуч, рухової кори праворуч, зорових зон кори потиличної частки ліворуч і лівої частини мозочка. Для прослуховування емоційно напружених[6320] музичних тем характерна суттєва двобічна активація кори верхньої скроневої звивини, правої первинної рухової і премоторної зон кори, правої парагіпокампальної звивини, головки хвостатого ядра праворуч, ділянки преклина праворуч і лівих відділів мозочка *(Ibid.)*. Для прослуховування радісних, життєствердних чи зачудовуючих[6321] тем характерна двобічна активація кори верхньої скроневої звивини, вентрального стріатума ліворуч, кори острівця; для спокійних, ніжних, ностальгічних чи «позамежних»[6322] тем — підколінної і рострального частини ACC ліворуч, медіальної орбітофронтальної кори праворуч, вентрального стріатума праворуч, правої парагіпокампальної звивини і правого гіпокампа, правої первинної соматосенсорної кори, середньої частини первинної рухової кори праворуч; для печальних тем — правої парагіпокампальної звивини, рострального *(ліворуч)* і підколінної *(праворуч)* ділянок ACC *(Ibid.)*. Якщо, сліду-

ючи за авторами, розділити прослуховувані твори стосовно їхнього впливу на психічну активацію[6323], на тлі значної його величини[6324] спостерігали збільшення активності у ділянці стріатума і острівця ліворуч, а також сенсорних і рухових зон кори[6325], на тлі ж пригнічення психічної активації[6326] — у ділянці стріатума і орбітофронтальної кори праворуч, а також VMPFC і гіпокампа[6327]; нарешті, прослуховування позитивних, таких, що істотно активують психіку, музичних тем[6328] супроводжується преферентним збудженням у ділянці правої парагіпокампальної звивини *(Ibid.)*.

Музика і емоції у нейропсихологічній перспективі. При загальному окресленні, у сприйнятті музики, формуванні її емоційних корелятів, окрім ділянок слухової кори, беруть участь наступні зони мозку[6329] *(оглянуто у: S. Koelsch, 2014, 2018)*: орбітофронтальна кора, префронтальна кора *(поле BA 8*[6330]*)*, перед-додаткова рухова кора[6331], ACC і так звана ростральна поясна зона[6332], MCC, передня частина кори острівця, кора полюса скроневої частки, кора преклина *(поле BA 7*[6333]*),* кора парагіпокампальної звивини і гіпокампальна формація, *nc. accumbens*[6334], мигдалеподібний комплекс[6335], а також, можливо, MPFC як елемент мережі оперантного спокою; інші ймовірні ділянки — головка хвостатого ядра[6336], медіодорзальна частина таламуса[6337], задня частина кори острівця і *operculum parietale*, передня частина кори верхньої скроневої звивини.

Шляхи і механізми впливу музики на емоційне тло людини наступні *(оглянуто A. Gomila, J. F. Christensen, 2018)*. **1.** Ймовірно, ще на рівні стовбурових відділів зі звукового потоку виокремлюються характеристики, котрі свідчать про його консонантність; це може бути причиною швидкої активації емоційно негативних, аверсивних реакцій у відповідь на різку дисонантну звукову стимуляцію[6338] або, у протилежному випадку, — причиною атрактивного ефекту. **2.** Музичний стимул може викликати певну емоційну відповідь, будучи раніше в силу тих чи інших обставин пов'язаним[6339] із тригером такої відповіді[6340]; краще такі зв'язки формуються за участю мелодичних складових музики[6341]; зв'язок може бути *«ідіосинкразійним»,* тобто виникати швидко і потужно проявлятися[6342]. **3.** Інший механізм — суспільно обумовлене емоційне зараження[6343]. E. Prochazkova і M. E. Kret *(2017)* розглядають цей феномен як ускладнене похідне класу простіших реакцій — мімікрій: автоматичних рухових чи вегетативних актів, котрі віддзеркалюють аналогічні дії чи стани іншого. Хрестоматійні приклади — широкий спектр фаціальних мімікрій[6344] і розповсюдження плачу поміж немовлят *(Ibid.)*. Сприйняття тригеру автономної мімікрії[6345] здійснюється за участю верхніх горбиків, подушки таламуса[6346] і мигдалеподібного комплексу, формування реакції — за участю блакитного місця; мигдалеподібний комплекс у контексті цієї реакції впливає на орбітофронтальну кору і ACC, разом з орбітофронтальною корою — на кору верхньої скроневої борозни[6347] *(Ibid.)*. Сприйняття тригерів рухової мімікрії здійснюється за участю системи дзеркальних нейронів[6348], котрі у людини, ймовірно, розташовані у премоторній та додатковій руховій корі, у первинній соматосенсорній корі, у нижній тім'яній ділянці кори, а також у корі нижньої лобової звивини і верхньої скроневої борозни *(Ibid.)*. Споглядання за мімічною й іншою руховою активністю партнера супроводжуються, окрім іншого, активацією кори у ділянці верхньої скроневої борозни; ймовірно, вторинну активацію спостерігають у корі нижньої частини тім'яної частки *(поле BA 39 і BA 40),* далі — у корі нижньої лобової звивини *(поле BA 45, BA 44 і BA 6)*, котра відіграє важливу роль у соціальному пізнанні[6349] й у формуванні цілі *(Ibid.)*. Ймовірно, популяція дзеркальних нейронів відіграє також значну роль у формуванні мозкових корелятів емпатії *(Ibid.);* ключовим поєднувачем мережі дзеркальних нейронів з афективною є передня частина кори острівця *(Ibid.)*, фМРТ-реєстрована активність котрої на тлі сприйняття емоційних виразів обличчя корелює у часі з активністю премоторної кори, кори нижньої лобової звивини, верхньої скроневої звивини і мигдалеподібного комплексу *(Ibid.*[6350]*)*. У зв'язку з цим, E. Prochazkova і M. E. Kret *(2017)* розглядають феномен емоційного зараження як субстрат для виникнення емпатії. Можливо також, що елементи нейральної мережі феномену емоційного зараження беруть участь у формуванні реакції на прозодичні[6351] характеристики мови *(Ibid.)*. 4. Припускають вплив музичної стимуляції на емоційне тло людини через сферу уяви *(A. Gomila, J. F. Christensen, 2018),* тригерування спогадів певних подій чи переживань і формування ностальгії. За даними F. S. Barrett і P. Janata *(2016)*, ностальгія, виникнення якої під час прослуховування музичних творів має суттєві міжіндивідуальні варіації, супроводжується змінами активності структур середнього мозку, зокрема, VTA і чорної речовини[6352], ділянки посередині стінки 4-го шлуночка[6353], ряду ділянок мосту, ЦСР, мозочка, ACC[6354], кори правої нижньої лобової звивини і передньої кори острівця праворуч. **5.** Ще один механізм впливу — через так звані музичні очікування[6355], що підсвідомо вибудовуються під час прослуховування музичного твору: контекстуалізація чи несподіване відхилення від очікуваного розвитку музичної теми викликають певну емоційну реакцію у слухача *(оглянуто A. Gomila, J. F. Christensen, 2018)*. З цієї точки зору сприйняття музики — квазікогнітивний процес[6356].

З усього наведеного очевидно, що музика, як і всі інші види мистецтва, є атрибутом вищої психічної сфери *(S. Malloch, C. Trevarthen, 2018*[6357]*)*, її сприйняття відбувається за участю асоціативних зон мозку і найскладніших нейронних мереж[6358], а живе відтворення — є одним із найскладніших прикладів самовираження людини із тонким залученням рухової й вегетативної систем.

Як і у випадку музичного, нас цікавитимуть саме естетичні аспекти візуального сприйняття. Ось що відомо у цьому стосунку.

При порівнянні фМРТ-картини головного мозку на тлі споглядання красивих печальних образів і потворних образів[6359] *(T. Ishizu, S. Zeki 2017)* значущу різницю активності[6360] спостерігали щодо латеральних ділянок кори лобової частки[6361] — *g. frontalis medialis* праворуч з поширенням на *g. frontalis inferior* і DLPFC; інші зони збільшення активності — PCC праворуч з ймовірним поширенням на ділянку головки і тіла хвостатого ядра, дорзальна частина ACC праворуч, часточка VI мозочка[6362] *(Ibid.)*. При порівнянні з фМРТ-картиною, характерною для споглядання потворних зображень, збільшення активності на тлі споглядання красивих радісних образів виявляли для медіальної частини орбітофронтальної кори праворуч у ділянці, прилеглій до ростровентральної частини ACC, а також для тіла хвостатого ядра і преколінної частини ACC праворуч, задньої частини гіпокампа і часточки VII мозочка[6363] двобічно *(Ibid.)*. Отримані дані, на думку авторів, у цілому узгоджуються з раніше описаними патернами активності, преферентної для естетично довершених візуальних образів відповідної емоційної валентності *(Ibid.)*. Збільшення активності на тлі споглядання печальних красивих образів[6364] відзначали для нижньої частини кори тім'яної частки ліворуч[6365] з поширенням на ділянку преклина[6366], а також для *g. frontalis medialis* двобічно[6367] *(Ibid.)*. Збільшення активності на тлі споглядання радісних красивих образів[6368] виявляли для ділянки TPJ[6369] праворуч, включаючи *g. supramarginalis*[6370] *(Ibid.)*. Ділянки кори, які активуються при спогляданні красивих візуальних образів обох емоційних валентностей — медіальна орбітофронтальна кора[6371] і часточка VII мозочка ліворуч *(Ibid.)*. У випадку споглядання печальних красивих зображень, найчастіше — соціального контексту, імовірними ділянками преферентної активності є ті, функція котрих корелює з чуйністю до печалі іншого[6372] — MCC, додаткова рухова кора[6373] і DLPFC *(Ibid.)*. У випадку споглядання радісних образів, найімовірнішими функціональними партнерами медіальної орбітофронтальної кори є передня ростральна медіальна частина префронтальної кори і кора *g. temporalis medius*. І загалом: сприйняття візуальної краси і характерний для цього позитивний емоційний стан пов'язані з активністю поля A1 медіальної орбітофронтальної кори, котре відоме участю у мережевих корелятах задоволення від сприйняття прекрасного, демонструючи залежну від сили переживання активацію[6374]. Транскраніальна стимуляція анодним струмом медіальної орбітофронтальної кори[6375] збільшує суб'єктивну естетичну вагу візуального *(Ibid.*[6376]*)*, потенціює формування моральної конотації споглядуваних образів[6377] аморальної поведінки[6378] і стан емоційної психічної активації[6379] *(H. Yuan та співавт., 2017)*.

T. Ishizu та S. Zeki *(2017)* зазначають, що три ділянки — *g. frontalis medialis*[6380] *(двобічно),* DLPFC *(праворуч)* і PCC — відомі участю у формуванні мозкових корелятів негативних емоційних станів. Активація *g. frontalis medialis* характерна при спогляданні засмучених облич, DLPFC — при оцінці складних соціальних ситуацій, на тлі контролю власного емоційного стану, у контексті реалізації здатності розуміння іншого[6381] й під час здійснення морального вибору *(див. далі)*, активацію PCC спостерігають при переживанні емоційно значущих стимулів[6382], у контексті розуміння іншого й на тлі сумних автобіографічних спогадів *(Ibid.)*.

Активність правої ділянки TPJ і надкрайової звивини[6383], крім згадуваних випадків споглядання радісних красивих образів, корелює з емпатичними почуттями, з нівелюванням егоцентричної спрямованості особистості, разом з правою нижньою тім'яною ділянкою бере участь у моделюванні сприйняття тієї чи іншої соціально-емоційної ситуації іншим[6384] *(Ibid.)*. Активність у ділянці TPJ важлива також у контексті міжособистісної емоційної і когнітивної взаємодії, зростає на тлі споглядання щасливих облич порівняно зі спогляданням роздратованих чи розчарованих *(Ibid.)*.

Сприйняття скорботної візуальної краси супроводжується активацією часточки VI мозочка *(більше праворуч),* радісної — часточки VII *(двобічно),* а також передніх відділів хробака *(T. Ishizu, S. Zeki, 2017)*. Відома участь мозочка у сприйнятті візуальної і літературної довершеності *(Ibid.)*. Більш виразна активація ділянок часточки VI характерна також для негативно забарвлених емоційних станів — смутку, страху, гніву, ймовірно, переживання болю іншого; ніжка II часточки VII преферентно збільшує активність на тлі сприйняття зображень, що викликають позитивні відчуття[6385], порівняно з переглядом огидних зображень[6386] *(Ibid.*[6387]*)*. Відомо, що ураження ділянок мозочка, котрі охоплюють часточки VI і VII, супроводжуються так званим мозочковим афективним синдромом[6388], для якого характерні в тому числі згладжування емоцій[6389] або імпульсивна поведінка, зниження комунікативності та емпатичності *(Ibid.)*.

Ділянки мозку, що проявляють високу функціональну зв'язність з медіальною орбітофронтальною корою під час сприйняття скорботної краси — додаткова рухова зона кори, MCC і DLPFC — відомі участю в емпатичному сприйнятті журби й інтерпретації інтенцій іншого на тлі його смутку чи болю; функціональне поєднання медіальної орбітофронтальної кори з ростромедіальними і вентромедіальними ділянками префронтальної

кори, середньої скроневої звивини під час сприйняття радісної краси комплементарне даним щодо участі цього комплексу у визначенні гетеросексуальними мужчинами привабливості жіночого обличчя[6390] *(Ibid.)*.

Загалом, у сприйнятті і оцінці[6391] естетично значущої візуальної інформації беруть участь ділянки первинної, вторинної й третинної зорової кори, у тому числі кори веретеноподібної і кутової звивин, верхньої тім'яної часточки і скроневої частки, премоторної кори[6392], орбітофронтальна кора, ACC, PCC, острівець[6393], DLPFC і VLPFC, передня частина MPFC, кора полюса скроневої частки, преклина, гіпокампальний комплекс[6394], хвостате ядро, чорна речовина, *nc. accumbens (B. Spee та співавт., 201)*, а також кора задньої частини верхньої скроневої борозни і задньої частини парагіпокампальної звивини, первинна соматосенсорна і рухова кора[6395], кора нижньої тім'яної часточки і мигдалеподібний комплекс *(L. P. Kirsch та співавт., 2016;* ***рис. 118****)*[6396]. На тлі оцінки естетичної ваги візуального образу спостерігають також темпоральні зміни активності мережі оперантного спокою *(A. M. Belfi та співавт., 2018)*. Ймовірно, усі ланки процесу естетичного судження мають характерне медіаторне обличчя, котре включає специфічну активність дофамін-, норадреналін-, ацетилхолін-, серотонін-, глутамат- і ГАМК-ергічної систем, а також апарату нейромодуляторів — гістаміну, канабіноїдів, опіоїдів, статевих гормонів тощо *(B. Spee та співавт., 2018)*. Під цим кутом зору доречно розглядати і механізми впливу психотропних речовин, у тому числі галюциногенів і психоделіків, на процес естетичного сприйняття і судження *(Ibid.)*.

мистецтво лікування мистецтвом

Наведені дані свідчать про можливість залучення естетично значущих впливів до корекції певних невротичних чи психічних розладів, а з урахуванням структури системи вісцеральної регуляції — й інших видів патології. Феномен *«арт-терапії»*, або *«лікування мистецтвом»* — дещо аморфне на даний час поняття; ефективність коригуючих впливів такого роду начебто з'ясовано на тлі деменції[6397], депресивних і тривожних розладів, фобій[6398], можливо — при шизофренії[6399] й посттравматичному стресовому розладі[6400]. Дивно, але дослідження впливу арт-терапії на соматичну чи вісцеральну патологію, хоча б на її хронічні, залежні від розладів нервової регуляції види, якщо і є — фрагментарні й не дозволяють оцінити ефективність засобу релевантними аналітичними методами.

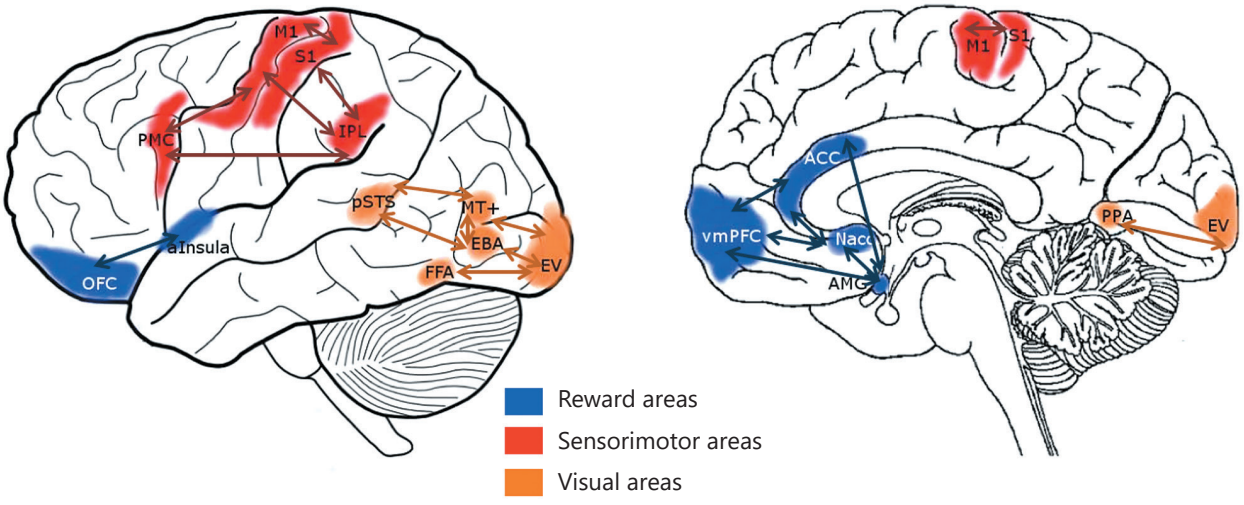


Рис. 118. Ділянки мозку, переферетно активні під час виконання тестів з естетичним судженням. L. P. Kirsch та співавтори *(2016)*[1].

Умовні позначення: ACC — anterior cingulate; aInsula — anterior insula; AMG — amygdala; EBA — extrastriate body area; MT — motion integration area; EV — early visual area; FFA — ймовірно, fusiform face area; IPL — inferior parietal lobule; M1 — primary motor area; NAcc — nucleus accumbens; OFC — orbitofrontal cortices; PMC — premotor cortex; PPA — parahippocampal place area; pSTS — posterior superior temporal sulcus; S1 — primary somatosensory area; vmPFC — ventromedial prefrontal cortex.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY-NC-ND 4.0; https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415301007?via%3Dihub)*.

[1] Залучено за посиланням у праці J. Liu та співавтори *(2017)*.

моральний розмисел загалом

У цій частині ми розглянемо наявні дані стосовно участі мозку у функції моральної сфери людини. Думаємо, ви будете не менш здивовані, аніж при ознайомленні з попереднім матеріалом.

Дані фМРТ. Оглядаючи результати багатьох фМРТ досліджень мозку, O. Zinchenko та M. Arsalidou *(2018)* підсумовують, що важливими для репрезентації соціальної норми і чутливими до виявлення її порушення є острівець *(поле BA 13 двобічно)*, присередина лобова звивина *(двобічно, поля BA 32 і BA 10)*, ACC *(поле BA 32 двобічно)*, верхня і середня лобова звивини *(праворуч, поля BA 9 і BA 10)*, а також, меншою мірою, огорожа[6401] *(ліворуч)*. Причому ділянки кори, активність котрих преферентно корелює з репрезентацією соціальної норми у свідомості суб'єкта чи детекцією її порушення іншим, перекриваються слабко.

За узагальненнями J. Decety та K. J. Yoder *(2017)*, мережа, що бере участь у формуванні мозкових корелятів оцінки соціально і морально значущих реакцій особи, їх соціального результату, включає орбітофронтальну кору[6402] і елементи мережі підкріплення чи відрази — мигдалеподібний комплекс, стріатум, ACC і передню частину острівця, інформація від котрих інтегрується у VMPFC, причому MPFC, кора задньої частини верхньої скроневої борозни і TPJ формують корелят розуміння цілей і переконань іншого. Детекція соціальної і моральної значущості стимулів, ймовірно, здійснюється за участю DLPFC *(Ibid.)*.

На тлі аксіологічного розмислу[6403] спостерігають активацію мережі оперантного спокою *(G. Sevinc та співавт., 2017);* сприйняття морально значущого інформаційного контенту супроводжується активацією елементів мережі оперантного спокою і мережі виконавчого контролю — медіальної і рострального частин префронтальної кори, а також елементів мережі значущості *(салієнтності)* — передньої частини острівця і дорзальної частини ACC *(Ibid.)*.

У формуванні і прояві прихованих, імпліцитних моральних установок беруть участь орбітофронтальна кора і мигдалеподібний комплекс *(C. Helion, K. N. Ochsner, 2016[6404])*.

Нарешті, X. F. Yang та співавтори *(2018)* за допомогою спеціального нейропсихологічного вказівника[6405] з'ясували, що дорзальна частина PCC через вплив на задньонижню ділянку так званої задньоприсерединної кори[6406] забезпечує трансцендентацію суб'єкта[6407] під час сприйняття морально взірцевих вчинків іншого.

Дані нейростимуляційних досліджень. H. Yuan та співавтори *(2017)* повідомляють, що анодна транскраніальна стимуляція у проєкції MPFC[6408] збільшує чутливість до морально значущих сцен, збільшуючи ступінь викликаного у такий спосіб емоційного збудження і почуття справедливості. У той же час, за даними P. Riva та співавторів *(2019)*, анодна транскраніальна стимуляція MPFC збільшує ймовірність утилітарних[6409] рішень *«проблеми вагонетки»*[6410], але не у випадку дилеми опасистої людини[6411]. Більш того, за таких умов зменшується вплив загального деонтологічного рівня учасників експерименту[6412] на результати тестування *(Ibid.)*. На думку авторів, отримані результати свідчать, що роль присерединних ділянок кори передньої частини мозку у здійсненні функції морального вибору не обмежена формуванням афективного компонента цього процесу.

Варто також згадати, що VMPFC — теж важлива нейроаксіологічна ділянка кори: її ураження супроводжується зниженням різних аспектів функції морального судження *(C. D. Cameron та співавт., 2018)*.

За даними H. Zheng та співавторів *(2018)*, транскраніальна електрична стимуляція правої DLPFC[6413] або пригнічення такої ж ділянки ліворуч обмежують утилітарний варіант рішення тих моральних дилем, у котрих припускаються уявні власноручні руйнівні дії досліджуваного стосовно іншого задля порятунку більшої кількості осіб[6414]. Це, на думку авторів, свідчить про залучення правої DLPFC не лише до процесу морального вибору, а й до оцінки власної дистантності у реалізації можливих результатів вибору.

R. R. Darby та A. Pascual-Leone *(2017)* стверджують, що пригнічення правої DLPFC зменшує вагу інформації про рівень заподіяної шкоди у формуванні особою судження щодо власних шкідливих дій або вагу інформації про шкідливі дії іншого у прийнятті рішення про його покарання; за аналогічних умов спостерігають також збільшення ймовірності вчинення особою агресивних дій чи обману. Стимуляція правої DLPFC, навпа-

ки, зменшує рівень агресії і збільшує прихильність до існуючих соціальних норм[6415]. Стимуляція лівої DLPFC потенціює здатність до соціальної співпраці, посилює вплив інформації про очікувану чи вчинену шкоду на здійснення морального судження.

Цікаво також, що ступінь довіри стосовно дій і вчинків соціального партнера, ґрунтована на апріорних моральних переконаннях, може збільшуватися при анодній стимуляції латеральних відділів префронтальної кори і зменшуватися при гальмівному, катодному впливі *(J. Li та співавт., 2018)*.

DLPFC асиметрично залучена до оцінки наслідків поведінки під час здійснення ризикованого вибору, зокрема у зменшення проспективної вразливості особи до можливих негативних наслідків її дій, стимуляція лівої DLPFC і пригнічення правої збільшує ризикованість поведінки *(D. Huang та співавт., 2017)*.

Кора TPJ є ключовою у ретрансляції переконань і, ймовірно, віри людини у площину морального розмислу *(R. R. Darby, A. Pascual-Leone, 2017)*[6416], а також у виявленні навмисності оцінюваного шкідливого вчинку, у виявленні брехні й у врахуванні точки зору іншого. Останнє знаходить підтвердження у результатах фМРТ, виконаної на тлі суджень щодо міри покарання злочинів, учинених зі шляхетних міркувань *(Q. Yang та співавт., 2019)*: ділянка TPJ праворуч є ключовою в усвідомленні мотивів, логіки дій і душевного стану злочинця за таких умов, а її активність обернено корелює з величиною призначеного йому покарання[6417].

Нарешті, у загальних рисах, між афективною і аксіологічною сферами існують тісні, ймовірно, обопільні зв'язки *(K. Gray та співавт., 2017)*. Емоції, що відіграють важливу роль у здійсненні морального судження, мають спільні з цією психічною функцією мережеві кореляти, до складу котрих залучені мигдалеподібний комплекс, острівець, ACC, DMPFC, DLPFC, VMPFC, VLPFC і орбітофронтальна кора *(оглянуто C. Helion, K. N. Ochsner, 2016)*. У цьому сенсі дотичними є результати метааналітичного дослідження існуючих фМРТ-даних *(R. Gu та співавт., 2019)*, згідно з яким нейрофізіологічні мережеві кореляти очікуваної від реалізації певної поведінки соціальної[6418] і грошової винагороди у цілому схожі і включають VTA, вентральний стріатум, передню частину острівця і SMA[6419].

вина, спокута і вдячність

Метикуватий психологічний експеримент, відтворений H. Yu та співавторами *(2014)*, дозволив відтворити й дослідити мозкові мережеві кореляти відчуття власної провини суб'єктом і прагнення до спокути. Кожного з добровольців повідомляли *(насправді — вводили в оману)*, що він виконуватиме тест разом з партнером, котрий знаходиться в іншій кімнаті *(насправді партнера не було)*. Перед учасником ставили завдання протягом 1.5 с оцінити кількість білих точок на чорному тлі[6420], розташованих випадково *(кількість точок насправді завжди була однаковою — 20)*. Одразу після цього йому пропонували виразити власну оцінку кількості, вказавши чи є вона більшою за 20, чи меншою. На початку експерименту учасника також повідомляли, що у випадку неправильної відповіді хоча б одного з партнерів цієї напіввіртуальної пари, внутрішньошкірну електричну стимуляцію отримуватимуть обоє, тобто якщо учасник помилиться, його партнер, незважаючи на власну правильну відповідь, теж отримає больову стимуляцію. Таким чином, після висвітлення правильного результату оцінки кількості точок, учаснику, якщо помилився лише він, стає зрозуміло, що його партнер саме через нього страждатиме. У цей момент оцінювали активність ділянок мозку за допомогою фМРТ. Перед тим як виконати правило гри і надати больову стимуляцію, учаснику пропонували компенсувати свою вину і вибрати, який рівень больової стимуляції він хотів би отримати замість партнера. Ця частина гри моделювала силу прагнення до спокути[6421]. Окрім описаної серцевини експерименту, було здійснено ряд додаткових досліджень, приміром, задля отримання референтних показників, оцінки психологічного стану учасників після гри тощо. Результати засвідчили, що відчуття власної провини корелює з преферентною, скоріш за все, двобічною активацією передньої частини MCC[6422], причому об'єм сірої речовини цієї ділянки мозку позитивно корелює з чутливістю особи до власної вини й силою прагнення спокути. Перелік ділянок мозку, активність котрих корелює з величиною спокути, включає передню частину TPJ праворуч, передцентральну звивину *(ймовірно, теж праворуч)*, кору преклина *(двобічно)*, можливо, певні ділянки мозочка і частину речовини середнього мозку — на думку авторів, ймовірно, VTA і/або ростральне присерединне ядро покриву[6423] *(H. Yu та співавт., 2014)*.

Але навіть із генезою відчуття власної провини не все так просто. Згідно з L. J. Chang та співавторами *(2011)*, відчуття власної провини через невиправдання сподівань інших[6424] корелює з активацією кори острівця, SMA, DLPFC і TPJ. Навпаки, зловживання довірою інших у реалізації власної поведінки *(чи байдужість до думки інших?)* корелює з активацією VMPFC, DMPFC і *nc. accumbens*[6425].

Нарешті, вдячність за допомогу, надану іншою особою, в існування якої вірять учасники нейропсихологічного експерименту, корелює з преферентною двобічною активацією VMPFC[6426], самооцінка вдячності — з активацією PCC; варіації активації у ділянці гіпоталамуса й перегородки корелюють з цілеспрямованістю допомоги, тобто з її навмисністю *(H. Yu та співавт., 2017)*.

У загальних рисах, мозкові кореляти емпатії формуються за участю двох підсистем: **1)** кора нижньої лобової звивини і нижньої тім'яної часточки — у контексті розпізнавання емоційного стану іншого і його перейняття[6427]; **2)** VMPFC, TPJ і медіальна частина кори скроневої частки — у контексті проєктування на себе ситуації іншого[6428] й автобіографічних спогадів при входженні у положення іншого *(L. Simons та співавт., 2016[6429])*.

Левова частка даних стосовно мережевих механізмів емпатії отримана в експериментальній парадигмі рефлексії стосовно болю іншого. У загальному представленні *(J. Zaki та співавт., 2016[6430])*, зони мозку, активацію котрих спостерігають на тлі сприйняття власного болю і болю іншого, включають DMPFC, передню частину MCC, передню частину острівця, нижню тім'яну кору, можливо, соматосенсорні ділянки кори. Конкретніше, під час уявного сприйняття болю суб'єктом виявляють преферентне збільшення активності у ділянці соматосенсорної кори, ACC і острівця двобічно, у випадку ж уявлення досліджуваним сприйняття болю іншим[6431] характерне збільшення активності кори преклина *(двобічно)* і TPJ *(праворуч)* — ділянок, відомих участю у механізмах розуміння іншого[6432] *(E. Prochazkova, M. E. Kret, 2017[6433])*. Для механізмів батьківського співпереживання дитячого болю характерна участь острівця, ACC і MCC, кори нижньої лобової звивини *(L. Simons та співавт., 2016[6434])*. Ділянками мозку, що більшою мірою активуються при інформуванні суб'єкта про біль іншого шляхом демонстрації певних, раніше обумовлених знаків[6435], ніж шляхом безпосередньої демонстрації больових страждань, є кора TPJ, VMPFC, кора середньої і верхньої скроневої звивини, кора преклина, PCC, а також, ймовірно, мозочок *(оглянуто L. Simons та співавт., 2016)*. Ділянками мозку, які більшою мірою активуються при споглядані больового страждання іншого, ніж при умовному повідомленні про його страждання, є елементи системи дзеркальних нейронів — кори нижньої частини тім'яної частки, нижньої лобової звивини, передньої частини острівця, DMPFC і DLPFC *(Ibid.)*.

У механізмах емпатії ключову роль відіграє ділянка TPJ — важливий компонент мозкової мережі розуміння іншого. Так, збуджувальний[6436] транскраніальний вплив на TPJ праворуч зменшує ступінь звинувачення добровольцями осіб, котрі, згідно з контекстуальною інформацією, спричинили ненавмисну шкоду *(R. Sellaro та співавт., 2015 a)*. Слабка транскраніальна катодна стимуляція[6437] ділянки TPJ праворуч обумовлює помірне збільшення[6438] вимогливості в оцінці добровольцями представленої їм ситуації ненавмисної шкоди, і лише інтенсивна катодна стимуляція[6439] аналогічної ділянки суттєво пом'якшує звинувачення особи, котра спричинила таку шкоду *(L. Leloup та співавт., 2016)*. До речі, схильність до виправдовувального судження стосовно ненавмисної шкоди додатно корелює з MPT-оцінюваним об'ємом сірої речовини передньої частини лівої верхньої скроневої борозни[6440] *(I. Patil та співавт., 2017 a)*. Загалом, емпатичне сприйняття ненавмисної шкоди суттєво впливає на моральну оцінку дій винуватця *(I. Patil та співавт., 2017 b)*.

Слабка анодна стимуляція TPJ праворуч зменшує невмотивовану конкурентну поведінку під час відтворення ситуації аукціонних торгів, обмежує звичне за таких обставин конкурентне завищення ціни, тобто урівноважує сприйняття поведінки конкурента, сприяє піклуванню про нього, словом, слугує проявам статечності *(M. Wang та співавт., 2019)*. Пригнічення правої чи лівої TPJ транскраніальною катодною стимуляцією обмежує залучення внутрішніх переконань особи у здійсненні морального судження, збільшує вагу контекстуальної інформації *(H. Ye та співавт., 2015)*. Пригнічення активності кори TPJ праворуч зменшує точність передбачення намірів і виявлення емоційного стану іншого *(X. Mai та співавт., 2016)*. У той же час, за даними H. Zheng та співавторів *(2018)*, синхронна стимуляція й пригнічення контрлатеральних ділянок TPJ[6441], на відміну від DLPFC, не впливає на моральні судження.

При спогляданні візуальних атрибутів ненавмисної шкоди активуються, поміж іншого, ACC і кора передньої частини острівця, споглядання ж навмисної шкоди корелює зі збільшенням активності MPFC, орбітофронтальної кори і задньої частини кори верхньої скроневої звивини поблизу ділянки TPJ *(оглянуто C. Helion, K. N. Ochsner, 2016[6442])*. Причому із збільшенням віку досліджуваних просторовий патерн активації острівця на тлі споглядання умисної шкоди розширюється уперед[6443], просторовий патерн активації орбітофронтальної кори зміщується від присерединних до бічних ділянок[6444], що, на думку C. Helion та K. N. Ochsner *(2016)*, свідчить про зменшення частки неусвідомленого компонента у психоемоційній рефлексії на споглядання морально значущого збитку і, навпаки, збільшення контрольованого, усвідомленого компонента.

Базована на емпатії альтруїстична мотивація поведінки корелює з функціональними впливами ACC на передню частину острівця, тоді як альтруїзм, ґрунтований на очікуванні аналогічного відношення до себе[6445], у якості мережевого кореляту має, окрім зазначеного зв'язку, зворотний варіант впливу[6446], а також впливу переднього острівця на вентральний стріатум; егоїстичні особи демонструють іншу архітек-

туру мережевої активності на тлі аналогічних експериментальних ситуацій, збільшують ступінь альтруїстичності поведінки лише під дією емпатичних індукторів, однак не на тлі реципрокних тригерів *(G. Hein та співавт., 2016)*.

Дорзальна частина ACC і хвостате ядро преферентно активуються під час порівняльної оцінки власного статусу у контексті парадигми суспільної рівності *(H. Takesue та співавт., 2017)*. Мережевий корелят позитивного підкріплення при отриманні власної винагороди та у зв'язку з отриманням винагороди іншою, неконкурентною особою охоплює VMPFC *(S. A. Morelli та співавт., 2015)*; мережевий корелят засвоєння власної винагороди порівняно з мозковим корелятом сприйняття винагороди іншим характеризується преферентною активацією *nc. accumbens*[6447], при зворотному порівнянні виявляють преферентну активацію елементів мережі розуміння іншого — DMPFC і кори верхньої скроневої борозни *(Ibid.)*.

сумлінність

Виявляється, сумлінність[6448] як риса характеру має нейроанатомічні кореляти[6449]: її квантифікований виразник позитивно корелює з товщиною кори парагіпокампальної і веретеноподібної звивин *(двобічно)*, поясної звивини ліворуч, медіальної ділянки орбітофронтальної кори праворуч і DMPFC ліворуч *(G. J. Lewis та співавт., 2018)*. За іншими даними, ступінь сумлінності позитивно корелює з об'ємом сірої речовини верхньої частини тім'яної частки *(двобічно)* і негативно асоційований з аналогічним показником правої середньої лобової звивини *(S. Wang та співавт., 2019)*, поєднаний з більшою товщиною і меншою загальною площею задніх відділів середньої лобової звивини *(двобічно)*, преклина праворуч, негативно корелює з площею бічної поверхні лівої потиличної частки і правої серединної кори скроневої частки, з об'ємом сірої речовини бічної поверхні лівої потиличної частки і нижніх ділянок кори скроневої частки праворуч, а також зі ступенем *«звивистості»*[6450] ряду ділянок кори — веретеноподібної ділянки, верхньої лобової звивини та острівця ліворуч, бічної ділянки кори потиличної частки, верхньої частини скроневої кори, рострального частини середньої лобової звивини праворуч *(R. Riccelli та співавт., 2017)*.

правдивість і лукавство

Протягом останніх років накопичено значний об'єм даних стосовно мозкових мережевих корелятів обману — як власної усвідомленої дії суб'єкта, так і сприйняття обману, вчиненого іншим.

Дані фМРТ. Коротко, у мозкових корелятах правдивості ключова роль належить префронтальній корі; формування неправдивого свідчення, спряжене зі збільшенням тривожності, супроводжується преферентною активацією VLPFC, DLPFC і дорзальних відділів MPFC, а також кори верхньої скроневої борозни *(F. Mameli та співавт., 2017*[6451]*)*. В іншому дослідженні *(Ibid.*[6452]*)* реалізацію цих психічних функцій було пов'язано з VLPFC і MPFC ліворуч, гіпокампом і середньою скроневою звивиною праворуч, лівою язиковою звивиною[6453], ACC, правим острівцем[6454], правою веретеноподібною звивиною[6455]. При порівнянні мапи активності мозку на тлі навмисного обману і правдивої поведінки істотну різницю виявляють стосовно нижньої і середньої лобових звивин, передцентральної звивини, нижньої тім'яної часточки і хвостатого ядра *(Ibid.*[6456]*)*. Згідно з даними W. Jiang та співавторів *(2015)*[6457], неправдомовство пов'язане із суміжною активацією елементів лобово-тім'яної мережі, мозочка, поясної звивини і покришкової кори.

Цікаво, що до формування кореляту неправдивості можуть долучатися мережі мозку, котрі беруть участь у сприйнятті інформації *(F. Mameli та співавт., 2017*[6458]*)*, але не у реалізації виконавчих функцій; обманювання щодо власної оцінки емоційно значущої інформації супроводжується преферентною двобічною активацією латеральних відділів префронтальної й орбітофронтальної кори *(Ibid.*[6459]*)*. Спокусливо припустити, що генез цих мережевих корелятів пов'язаний з прагненням до *«ретушування»* обману шляхом самообмеження сприйняття чи доєднання інформації, котра викривала б перед суб'єктом його ж неправдомовство[6460]. У зв'язку з цим, кореляти самообману[6461], піклування про власний образ у суспільстві[6462] чи створення власного навмисно негативного образу корелює з активністю MPFC і VLPFC; більш того, піклування про власний образ корелює з активацією ділянок префронтальної кори і задньої частини середньої скроневої звивини ліворуч, а формування власного навмисно негативного образу — з активністю правої VLPFC, кори TPJ ліворуч і правої частини мозочка *(Ibid.*[6463]*)*.

Інтроспективне вибудовування брехні чи, навпаки, вишуковування правди суб'єктом відбувається з преферентним залученням DLPFC *(F. Mameli та співавт., 2017*[6464]*)*. Ймовірно, гальмування вербалізації правди при обумовленій тими чи іншими обставинами умотивованості неправдомовства корелює з активністю ростролатеральної ділянки префронтальної кори і ACC праворуч *(Ibid.*[6465]*)*. Загалом, формування обману суб'єктом найтісніше корелює з функцією префронтальної кори, інші потенційні учасники мережі —

кора преклина і TPJ ліворуч, а також ряд ділянок мозочка праворуч *(Ibid.)*. А згідно з результатами клінічних досліджень, найміцніше пов'язаною з обманюванням виявилася мережа виконавчої системи, зокрема її частини — DLPFC, VLPFC, VMPFC, передні відділи префронтальної кори і ACC; додатковими є ділянка TPJ і мозочок *(Ibid.)*.

Оглянувши наявні результати фМРТ-досліджень, F. Mameli та співавтори *(2017[6466])* підсумовують, що на даний час цей нейровізуалізаційний метод дозволяє диференціювати правдиву розповідь від неправдивої не абсолютно, лише з точністю до 82.8 % *(Ibid.[6467])*.

Дані стимуляційних досліджень. Транскраніальна магнітна стимуляція у цілому може впливати на правдивість особи, особливо у випадку прикладання до DLPFC *(F. Mameli та співавт., 2017[6468])*. Дослідження ефектів транскраніальної електричної стимуляції у цілому підтверджують ці дані *(Ibid.[6469])*. Приміром, при анодній стимуляції DLPFC полегшується генерування неправдивих відповідей на питання щодо певних видів загальних, не ауторефернтних знань суб'єкта *(Ibid.[6470])*; при гальмівному, катодному впливі на передні відділи префронтальної кори спостерігають полегшення генерування неправди і збільшення *«якості»* обману *(Ibid.[6471])*. Умисне введення в оману стосовно автобіографічної інформації пов'язане з активністю медіальних відділів кори лобової звивини *(Ibid.[6472])*, тоді як, приміром, активність DLPFC важлива для формування особою неправдивих свідчень стосовно загальної інформації *(Ibid.[6473])*.

Водночас, транскраніальна анодна електрична стимуляція ділянки TPJ праворуч полегшує ідентифікацію добровольцями неправдивості[6474] у судженнях незнайомих їм респондентів щодо складних етичних питань[6475], цим самим обмежуючи вплив ступеня ангажованості досліджуваних *(F. Mameli та співавт., 2017[6476])*. Іншими словами, стимуляція TPJ праворуч сприяє збільшенню об'єктивності і, сказати б, критичності судження. Схожа збуджувальна стимуляція TPJ праворуч зменшує результативність обману добровольцем іншої особи з метою отримання грошової винагороди, що свідчить про роль цієї частини кори у провадженні правдивого типу поведінки *(Y. Noguchi, R. Oizumi, 2018)*. Цікаво, що задоволення, котре отримує обманювач, передчуваючи грошову винагороду, може згодом у силу внутрішньоособистісного процесу нівелюватися, про що свідчать дані аналізу глобальних електричних корелятів мережевої активності мозку на тлі моделювання такої ситуації *(C. Zhu та співавт., 2019)*. Загалом, як видно з описаних даних, кора правої півкулі великого мозку має більше значення у реалізації правдивості[6477], причому кора нижньої лобової звивини не відіграє значущої ролі у цих процесах[6478].

Дані томографічної морфометрії. Цікаво, що у так званих патологічних неправдомовців відзначають збільшення об'єму білої речовини у ділянках префронтальної кори загалом[6479], у аутистів на тлі суттєвих труднощів у генеруванні неправди співвідношення часток сірої і білої речовини префронтальної кори протилежне[6480]; утруднення продукування неправди зафіксовано й на тлі істотної патології лобових мереж[6481].

«моральний мозок»

На думку D. Marazziti та співавторів *(2013)*, накопичені протягом 1980–2012 рр. дані свідчать про існування особливого *«центру вродженої моральності»*, локалізованого у VMPFC. Ця ділянка тісно пов'язана з орбітофронтальною корою, ACC, DLPFC, VLPFC, гіпокампом, мигдалеподібним комплексом, таламусом і стовбуром; своєрідне суб'єктивне *«почуття[6482] моральності»,* на думку авторів, обумовлено *«інтеграцією багатьох автоматичних відповідей, переважно асоційованих з соціальними емоціями й інтерпретаціями поведінки та інтенцій іншого»*[6483]. Зазначимо, що терміни «VMPFC» і «*орбітофронтальна кора»,* незважаючи на думки окремих дослідників[6484], вважаються близькими[6485]; у всякому випадку, частини кори, окреслені цими термінами, значною мірою перекриваються *(**рис. 119**)*. Отже, хоча б з такої точки зору інтерпретація функціонально-топографічних даних, наведена D. Marazziti та співавторами *(2013)*, спірна.

M. Fumagalli і A. Priori *(2012)* висловлюють поміркованішу позицію. Не беручи на себе відповідальність точного окреслення вузького переліку аксіологічно-преферентних ділянок мозку, автори вживають термін *«моральний мозок»*[6486], до семантичного поля якого зараховують довгий ряд структур[6487]: лобової частки — VMPFC/орбітофронтальну кору[6488], DLPFC[6489], ACC[6490]; тім'яної частки — верхню і нижню тім'яну кору[6491]; скроневої частки — кору верхньої скроневої звивини і верхньої скроневої борозни[6492], передньої і середньої частини скроневої частки[6493], кутової звивини[6494], TPJ[6495]; острівець[6496] і гіпокамп[6497]; підкіркові ядра — мигдалеподібний комплекс[6498], таламус[6499], комплекс перегородки[6500], хвостате ядро[6501], вентральний стріатум *(nc. accumbens)*[6502], задній гіпоталамус[6503] і *nc. subthalamicus*[6504]. Автори також підкреслюють, що-правда із застереженнями[6505], можливу роль у реалізації аксіологічних якостей генетичних[6506] і ендокринних факторів[6507], факторів оточення.

Одна з важливих нейроаксіологічних ділянок мозку — кора скронево-тім'яного з'єднання *(англ. TPJ; див. вище)* і сусідня й частково співмісна нижня тім'яна кора (IPC[6508]). Остання включає кору двох звивин: над-

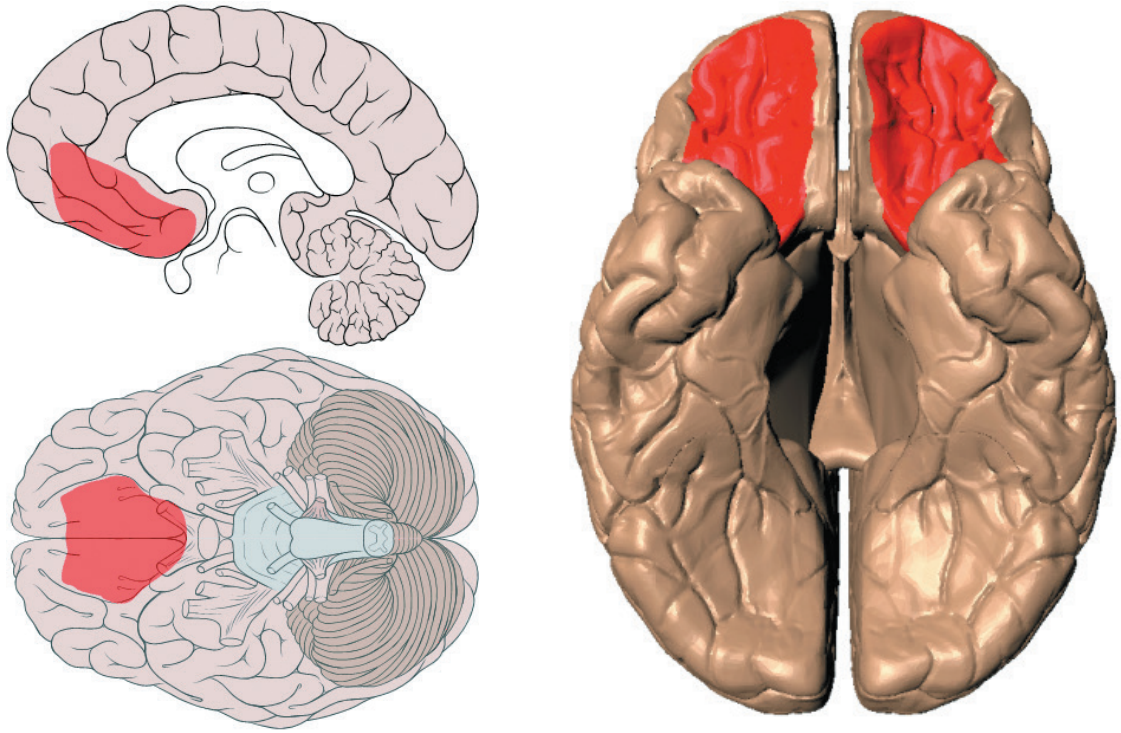


Рис. 119. Просторове співвідношення ділянок кори, позначуваних термінами «*вентромедіальна префронтальна кора*» *(VMPFC, ліворуч)* і **«*орбітальні звивини*»** *(праворуч)*, за вікіпедичною інформацією.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до них і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 3.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ventromedial_prefrontal_cortex.png • ліцензія CC BY-SA 2.1 JP; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Orbital_gyrus_viewed_from_bottom.png)*.

крайової[6509] *(поле BA 40)* і кутової[6510] *(поле BA 39)*, а також варіабельні ділянки кори борозен — каудальної частини верхньої скроневої борозни[6511] і проміжної тім'яної борозни[6512] *(K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017)*. TPJ не містить інших диференційних анатомічних ознак, окрім розташування на межі нижньої ділянки зовнішньої поверхні тім'яної частки і каудальної та верхньої ділянки зовнішньої поверхні скроневої частки *(Ibid.)*. Зважаючи на це, ділянка TPJ — поняття, що виникло виключно під час аналізу матеріалу фМРТ й інших функціональних нейровізуалізаційних досліджень[6513] *(Ibid.)*; деякі дослідники включають до TPJ також і кору середньої скроневої звивини і розташовані поблизу ділянки кори потиличної частки *(Ibid.)*. У межах IPC/TPJ виокремлюють кілька умовно відмінних у функціональному плані ділянок[6514], зона входить до складу основних функціональних мереж кори — когнітивного, або виконавчого контролю[6515], оперантного спокою[6516], значущості[6517] і вентральної мережі уваги[6518] *(Ibid.)*. У зв'язку з цим, окрім описаних вище функцій, IPC/TPJ відіграє важливу роль також у таких вищих психічних процесах: в управлінні увагою[6519], у самоусвідомленні, самосприйнятті і відчутті самоконтролю[6520] — як елемент мережі значущості; у функції самоспостереження[6521] і автобіографічної пам'яті — як елемент мережі оперантного спокою; у механізмах оперативної пам'яті — як елемент мережі виконавчого контролю; у відтворенні епізодичної пам'яті — як елемент мережі когнітивного котролю; у соціальному пізнанні, у розумінні іншого, у розпізнанні вірного й хибного переконань — у складі мережі когнітивного контролю і мережі значущості *(Ibid.)*.

A. Demirtas-Tatlidede й J. D. Schmahmann *(2013)* наводять інформацію, котра натякає на важливу роль мозочка у реалізації аксіологічних функцій: ця частина мозку останнім часом активно вивчається на предмет участі у афективній і когнітивній сферах[6522], а також у нейроестетикологічному ключі[6523]. Рідкісне дослідження, комплементарне цьому припущенню, — H. Han та співавторів *(2016)* — виявило збільшення функціональної зв'язності між PCC, MPFC, передньою частиною острівця, орбітофронтальною корою, DLPFC, мозочком, середнім мозком на тлі вирішення моральних дилем. При цьому автори зазначають, що середній мозок і стовбур мозку загалом беруть участь в емоційній обробці, або у диференційному усвідомленні емоційних атрибутів морально значущих впливів чи викликів[6524], соціально значущих морально забарвлених рішень[6525], у корелятах деяких видів соціальної прив'язаності[6526].

Очевидно, що функція кори головного мозку у будь-яких сенсах залежить від стовбурових і підкіркових структур, вісцерогенних впливів тощо. Деякі автори *(оглянуто M. A. Kingsbury, L. C. Wilson, 2016)* описують окрему мережу регуляції соціальної поведінки[6527] — сукупність стовбурових і підкіркових структур, котрі беруть участь у формуванні соціально значущих аспектів активності, зокрема, *area preoptica*, *nc. paraventricularis*, передню і вентромедіальну ділянки гіпоталамуса, медіальну частину мигдалеподібного комплексу, BNST, латеральну частину перегородкового комплексу, ЦСР, міжгорбкове ядро[6528]. До мережі прийняття соціально значущих рішень[6529], окрім зазначених структур, відносять стріатум, *nc. accumbens*, вентральну частину блідої кулі, базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу, гіпокамп і префронтальну кору *(Ibid.)*. Важливим модулятором функції цих мереж, окрім маси інших можливих, умовно розглядають VIP, котрий *(як і специфічні рецептори)* експресується переліченими мозковими структурами *(Ibid.)*.

Схожий підхід існує і щодо мозкових корелятів емоційної сфери, механізмів мотивації, статевої поведінки, соціальних аспектів поведінки тощо; окрім типових підкіркових і кіркових ділянок, важливе значення у реалізації цієї складової психіки надають стовбуровим структурам: дорзальній і серединній частині ядер шва, блакитному місцю, ЛПЯ і ППЯ, ЦСР[6530], парабрахіальному комплексу, VTA, котрі, як відомо, містять ацетилхолін-, дофамін-, серотонін-, норадреналінергічні нейрони[6531]. Без сумніву, сюди слід додати й NTS[6532], а також вентральний стріатум[6533], мигдалеподібний комплекс[6534], ядра гіпоталамуса, перегородкового комплексу, комплексу базального переднього мозку, гіпокампальної формації. Усі ці центри густо іннервовані стовбуровими структурами, отримують, окрім екстероцептивних, значні вісцеро- і соматогенні впливи, тобто занурені у функцію системи інтероцепції[6535]. Основні медіаторні системи стовбура, проміжного мозку і підкіркових ядер[6536] чинять визначальний вплив на виконання вищих психічних функцій, приміром, виконавчого контролю[6537] чи мотивації[6538], отже, зважаючи на численні факти стосовно впливу на моральну сферу безлічі психоактивних речовин[6539], роль перерахованих медіаторних систем у реалізації аксіологічної поведінки не викликає сумніву.

«соціальний мозок»

Загалом, ділянки мозку, що беруть участь в опрацюванні соціально значущої інформації[6540], включають так звану мережу мигдалеподібного комплексу[6541], мережу споглядання дії іншого[6542], мережу емпатичності[6543] і мережу розуміння іншого *(оглянуто D. P. Kennedy, R. Adolphs, 2012)*. Перелік структур, залучених до цих мереж, охоплює мигдалеподібний комплекс, острівець[6544], TPJ, DMPFC, ACC і PCC, верхню скроневу звивину/верхню скроневу борозну, ретроспленіальну кору, веретеноподібну ділянку розпізнавання обличчя[6545], *«соматоскопічну»* ділянку позасмугастої зорової кори[6546], кору полюса скроневої частки, VMPFC, орбітофронтальну кору, соматосерсорну ділянку кори. Приміром, ураження потилично-скроневої ділянки[6547] супроводжуються прозопагнозією, ділянки полюса скроневої частки — ономагнозією[6548], мигдалеподібного комплексу — фобагнозією[6549], ураження VMPFC — дефіцитом соціально значущої емоційності і прийняття рішень[6550], острівця — порушенням емпатичності й відчуття соціального контексту, ураження соматосенсорної ділянки кори — порушенням розпізнавання емоцій[6551] *(Ibid.)*.

неврологічні розлади моралі?

З'являються поодинокі розвідки стосовно ймовірності соціальних і аксіологічних розладів на тлі розсіяного склерозу, котрі, звісна річ, потребують подальшої верифікації *(оглянуто S. S. Ayache, M. A. Chalah, 2018)*. У цьому контексті цілком очевидно, що будь-які ураження складних асоціативних ділянок мозку повинні супроводжуватись дефіцитом тих чи інших атрибутів психіки. Приміром, на тлі питомо неврологічних уражень VMPFC[6552] описують притуплення емоційної сфери, пригнічення функції прийняття рішень, особливо на основі переконань і цінностей, порушення соціальної поведінки, соціального пізнання, розпізнання емоцій і функції емпатії, розлади проспективного і контрфактуального мислення[6553], обмеження психічної активації[6554] у відповідь на емоційно значущі стимули, розлади морального судження, виникнення конфабуляцій[6555] *(B. Schneider, M. Koenigs, 2017)*. Отже, спектр невролого-нейрохірургічної патології, для котрої характерні не лише соціальні, а й певні аксіологічні розлади, подовжуватиметься. Якщо ж взяти до уваги поширеність деяких видів церебральної патології — судинного, травматичного і вікового генезу, а також суттєву тривалість життя таких пацієнтів, проблематика набуває глобального забарвлення. Без сумніву, потребує дослідження історичний вимір таких межових питань. Як їх осмислити, тобто який вклад *«неврологічного компонента»* у формування загальнолюдського аксіологічного тла, у механізми моральних рефлексій історичних чи інших людських спільнот — відкриті біоетичні питання.

моральність *ex machine*?

Сучасний нейроаксіологічний дискурс охоплюється полем зацікавленості ***нейроетики***[6556]. Накопичуваний багаж емпіричних даних та їх інтерпретацій амбівалентний, оскільки може мати як позитивний вжиток — пізнавальний, юридичний і навіть коригувальний, так і цілком негативний — прогнозування і керування поведінкою людини з недоброчесною метою. Осмислення такого роду загроз є предметом біоетики й етики наукових досліджень *(G. Figueroa, 2016)*; однак, на жаль, раціональна інтерпретація більшості висвітлених у цій частині книги результатів хибує на вульгаризований редукціонізм — пізнавальну програму, котра викликає завзяту і цілком заслужену критику у представників психолого-психіатричних дисциплін[6557]. Все це мотивує використання зважених, обережних підходів і вдосконалення методологічної бази нейроаксіологічних досліджень *(E. Racine та співавт., 2017)*.

Ризики засвоєння і практичного використання результатів нейропсихологічних досліджень не перевершуються тим профітом, який рисують у власній ажитованій свідомості *«борці з усіляким мракобіссям і пересудами темного минулого»*[6558]. Наприклад, знання стосовно нейрофізіологічних корелятів неправдомовства і шляхів впливу на цю функцію вповні можуть використовуватися з недоброчесними намірами[6559]. Хоча, існуючих даних щодо мережевих корелятів брехні все ще недостатньо для введення такого верифікаційного інструменту в юридично-процесуальну практику[6560]. Причина — істотна вага аберантних факторів, котрі, за умов чутливості й у зв'язку з цим низької диференційної здатності засобів ідентифікації мережевої активності мозку, суттєво варіатизують результати казуальних спостережень *(F. Mameli та співавт., 2017)*. У великих вибірках такі девіації можна певною мірою нівелювати засобами математичної статистики, однак на індивідуальному рівні — це все ще неможливо[6561]. З очевидних причин не може бути й мови про залучення до вирішення кримінально-процесуальних питань нейростимуляційних методів — дієвий протокол пригнічення функції неправдомовства відсутній[6562] *(Ibid.)*. Усе це гальмує впровадження інструментарію верифікації психічного стану людини у кримінально-правову практику *(J. B. Jr. Meixner, 2015; L. Tortora та співавт., 2020)*, однак є ласим плацдармом для розробки засобів злочинного впливу на психічну сферу людини.

І ще. Так сталося[6563], що увесь живий світ володіє досить чіткими поведінковими, руховими й іншими корелятами аксіологічних барв[6564] як, передусім, соціально верифіковуваних понять, тобто таких рис, котрі у більшості випадків оптимізують буття видів, груп чи організмів[6565]. Отже виокремлення, помічання і оцінка цих визначників може мати й автоматичний[6566], підсвідомий мозковий механізм. Зрештою, неправдивість людини уже зараз оцінюється за специфічними змінами ЕЕГ і вегетативної сфери[6567]. Однак — і це важливо — трактування цитованих у цій частині книги даних у парадигмі матеріалістичного монізму виглядає недоброчесно: корелятів психічного процесу багато, однак, у нас немає підстав ототожнювати їхню скінченну сукупність із психічним процесом, стверджувати, що вони і є психічний процес. Напевне, найгостріше це питання стоїть у площині нейроспіритуалістики. Про цей шар знань — далі.

н о р а т
е с и л и
й п т і к
р і у с а

Релігійний досвід людства — строкатий; не менш пістрявими є цілі й техніки духовних, спіритуальних практик, а різні релігійні доктрини формують відмінні, часто протилежні вектори життєвих зусиль і устремлінь людини. Звідси очевидно, що мережева активність мозку на тлі різних спіритуальних практик і станів, під час доктринальних духовних розмислів повинна суттєво відрізнятися. І все ж, не менш легко помітити багато схожого поміж наявної палітри практичного спіритуального досвіду людства, як і певні доктринальні паралелі ключових релігійних світоглядів. Отже, окреслення множини найістотніших для реалізації феномену релігійності ділянок мозку — не така вже й безнадійна затія.

медитативні практики Південної і Східної Азії[6568]

фМРТ і МРТ-метричні дані. Метааналітичні МРТ-метричні результати K. C. R. Fox та співавторів *(2014)* щодо морфології головного мозку у осіб, котрі практикують різні види медитації, охоплюють 123 спостереження з-посеред ~300 досліджених медитаторів, викладені у 21 праці. Перелік медитативних практик

включає найхарактерніші для південно- і східноазійських світоглядно-релігійних доктрин і їхні сучасні похідні — медитацію сканування тіла[6569], метод хвильових вібрацій [мозку][6570], інтегративний тілесно-розумовий тренінг[6571], медитацію повернення метти[6572], антистресову медитацію усвідомленості[6573], медитативні практики дзен-буддизму[6574] і тибетського буддизму[6575], а також медитативні практики з мантрою «*Soham*»[6576]. Структури мозку, морфологія котрих суттєво відрізняється від умовно взірцевих, у медитаторів-початківців включають ACC *(поля BA 24 і BA 32),* PCC *(поле BA 31),* кору острівця *(поле BA 13),* ділянку TPJ *(поля BA 39, BA 40 і BA 22),* мозочок, гіпокамп і хвостате ядро *(Ibid.)*. Частини білої речовини мозку з суттєво відмінними морфологічними характеристиками у цієї ж когорти осіб наступні: мозолисте тіло, верхній поздовжній пучок півкуль великого мозку[6577], так званий *sagittal stratum*[6578], таламічна променистість[6579] і *corona radiata (Ibid.)*. Ділянки мозку, для котрих виявлено переважання об'єму сірої речовини[6580] у контрольних групах порівняно з особами, що практикують медитацію, включають соматомоторні поля кори, ACC і PCC, ділянку TPJ, середню скроневу звивину, кутову звивину, преклин і клин *(Ibid.)*. У осіб, що практикують медитацію, відзначають суттєве збільшення об'єму наступних ділянок мозку[6581]: лобово-полярної кори *(поле BA 10),* правої орбітофронтальної кори *(поля BA 11 і BA 32),* ACC і MCC ліворуч *(поля BA 32 і BA 24),* MCC і середньої лобової звивини праворуч *(поля BA 24 і BA 6),* первинної рухової кори *(поле BA 4)* і премоторної кори *(поле BA 6)* ліворуч, білої речовини передньої частини лівого острівця *(під полем BA 13),* а також, ймовірно, передньої частини кори острівця *(поле BA 13)* ліворуч, передньої частини медіальної тім'яної кори *(поле BA 7, ймовірно, двобічно),* нижньої скроневої звивини *(поля BA 20, BA 21 і BA 38),* веретеноподібної звивини *(поле BA 37)* ліворуч, гіпокампа, мозолистого тіла і верхнього поздовжнього пучка півкуль великого мозку *(Ibid.)*.

Результати фМРТ-досліджень активності головного мозку на тлі різних видів південно- і східноазійських медитативних практик *(K. C. R. Fox та співавт., 2016)* демонструють строкатішу картину; тим не менш, можна виділити ділянки, значущу зміну активності котрих реєстрували для всіх[6582] або хоча б для кількох[6583] видів медитативних практик. Диференційну активність на тлі різних видів медитації описано у зоні острівця, ACC, орбітофронтальної кори, кори веретеноподібної звивини, нижньої скроневої звивини і гіпокампа *(Ibid.)*. Цікаво, що, приміром, збільшення активності у ділянці острівця автори пов'язують з інтероцептивним спрямуванням багатьох медитативних практик *(Ibid.)*. Вони з обережністю інтерпретують оглянуті дані, залишаючи питання стосовно морфологічно значущого впливу тривалих медитативних практик на мозок відкритим *(K. C. R. Fox та співавт., 2014, 2016)*. Наявність морфометричних корелятів у медитаторів-початківців, на наш погляд, свідчить, що певні, морфологічно виявні риси улаштування їхнього мозку корелюють з особливостями психіки, зокрема схильністю до медитативної практики та її індивідуальною ефективністю. Тим не менш, тривала, наполеглива реалізація певної активності мозку може обумовлювати зміни його структури, виявні за допомогою МРТ; їхні механізми, не обов'язково обмежені ділянками специфічної активності, можуть включати нейропластичні, нейродегенеративні, судинні, гліальні і матриксні перебудови *(див. K. C. R. Fox та співавт., 2014)*.

J. Manuello та співавтори *(2016)* найважливішими елементами мережевих корелятів стану свідомості і медитації усвідомленості[6584] вважають ACC і PCC, кору преклина[6585], VMPFC, орбітофронтальну кору, DMPFC і латеральну префронтальну кору, острівець, таламус; менш значущі ділянки — гіпокамп, зорова кора, скронева кора, базальні гангліїї, найменш важливі — рухові зони кори, мозочок і стовбурові ядра. Причому важливим елементом однієї з емерджентних моделей свідомості — моделі глобального робочого простору[6586] — є гігантські веретена[6587], як один із елементів довгодистантних внутрішньомозкових зв'язків *(Ibid.)*.

Новіші дані щодо мережевих корелятів медитації при її тривалому практикуванні *(E. Luders, F. Kurth, 2019)* дають наступний перелік мозкових структур: ***ідентифіковані у трьох і більше дослідженнях*** — орбітофронтальна кора, передня частина острівця, VLPFC, ділянка TPJ, нижня і середня скроневі звивини, гіпокамп; ***ідентифіковані у двох дослідженнях*** — лобово-полярна кора, кора верхньої лобової звивини, кора перед- і зацентральної звивини разом з ділянкою центральної борозни, кора преклина, клина і тім'яно-потиличної борозни, таламус, передня частина мозочка, стовбур мозку, а також поясно-гіпокампальний пучок, *fasc. uncinatus*, *fasc. longitudinalis superior*, *fasc. longitudinalis inferior*, *fasc. fronto-occipitalis inferior*, кірково-спинномозковий шлях; ***ідентифіковані в одному дослідженні*** — ACC і MCC і малі щипці мозолистого тіла[6588]. При цьому збільшення об'єму сірої речовини виявлено у наступних ділянках мозку тривало практикуючих медитаторів[6589]: орбітофронтальна кора *(двобічно),* таламус *(праворуч),* нижня скронева звивина *(двобічно),* гіпокамп *(ліворуч),* верхня і нижня лобова звивина *(ліворуч)*, веретеноподібна звивина *(ліворуч),* острівець *(двобічно),* кутова звивина *(праворуч),* VLPFC *(ліворуч),* ACC *(двобічно), operculum temporale et parietale (двобічно),* передні частки мозочка *(двобічно)*, стовбур мозку *(Ibid.*[6590]*)*. Морфометричні показники звивинного апарату великих півкуль[6591] збільшені у практикуючих медитаторів у передній дорзальній частині острівця *(двобічно)*, у ділянці перед- і зацентральної звивини, а також центральної борозни ліворуч, у ділянці нижньої й середньої скроневої і кутової звивин ліворуч, лівої тім'яно-потиличної борозни, *operculum parietal*e, веретеноподібної звивини і клина праворуч *(Ibid.*[6592]*)*. Не відкидаючи можливість нейропластичного механізму

виникнення описаних змін, E. Luders і F. Kurth *(2019)*, вважають, що значну вагу в їхньому виникненні мають вроджені чи набуті під час психічного дозрівання структурні кореляти індивідуальної суб'єктивної результативності медитативної практики, що і є визначальним чинником тривалого її вжитку.

ЕЕГ-дані. Багатьма дослідженнями виявлено диференційний характер впливу різних видів медитативної практики на регіонарну ЕЕГ-активність *(оглянуто D. J. Lee та співавт., 2018)*: медитація з фокусуванням уваги[6593], з відкритим моніторингом[6594], трансцендентальна медитація[6595] і медитація повернення метти[6596] пов'язані з глобальним збільшенням електроосциляційної активності мозку у досвідчених медитаторів порівняно з початківцями[6597], причому тим суттєвіше, чим більша тривалість занять медитацією. Медитація з фокусуванням уваги чи відкритим моніторингом пов'язана зі збільшенням θ-активності у передніх відділах мозку і α-активності у задніх відділах[6598], медитація з фокусуванням уваги — зі змінами θ-активності у задніх відділах *(Ibid.)*.

Y. Y. Tang та співавтори *(2019)* вважають, що один із найактивніше досліджуваних видів медитації — медитація усвідомленості[6599] — пов'язаний з підтриманням θ-активності хоча б на рівні лобової кори, і саме цей фактор індукує зміни білої речовини за умов регулярного практикування. Зокрема, автори припускають, що за таких умов збільшення активності ACC і θ-активності лобової кори може конституюватися шляхом підвищення проліферації олігодендроцитів і збільшення мієлінізації у системі зв'язків між ACC й частинами лімбічної системи — джерелом θ-активності. Однак цілком очевидно, що функціональна вага *«мієлінізації»* як такої поза утворенням нових нейритів сумнівна. Зважаючи на функції θ-активності[6600], цікаві дані щодо зміни відчуття часу на тлі медитації й у медитаторів загалом *(оглянуто P. Lush, Z. Dienes, 2019)*.

У загальному, на думку A. Raffone та співавторів *(2019),* різноманітні ефекти медитації пов'язані з активацією трьох глобальних функціональних мереж мозку — виконавчого контролю, мережі оперантного спокою і мережі значущості. Припускають *(Z. Josipovic, 2019)*, що корелятом недуалізованого особистісним фактором усвідомлення[6601] — фактичної мети деперсоналізуючого шляху медитативних практик — є функціональна мережа з основним вузлом у центральній, асоціативній зоні кори преклина, пов'язаній з DLPFC, дорзальною частиною ACC і корою кутової звивини[6602]. Асоціативна частина кори преклина є чільним вузлом мережі оперантного спокою, котрий бере участь у функції спонтанної плинності контенту свідомості за таких поведінкових умов[6603] — атрибуту психіки, протилежного стану зосередженості й уваги *(Ibid.)*. Серед кори преклина виокремлюють 4 великі функціональні зони: дорзальна передня частина[6604], дорзальна задня[6605], вентральна задня[6606] і центральна[6607] *(Ibid.*[6608]*)*. Припускають *(Ibid.)*, що медитативне подолання дуалістичного сприйняття світу суб'єктом[6609] супроводжується фокусуванням мережевої активності саме на центральній, асоціативній ділянці кори преклина з пригніченням активності інших, пов'язаних з обробкою конкретної сенсорної інформації, її суб'єктивізацією і співвіднесенням із раніше набутим досвідом. Зазначена ділянка кори преклина пов'язана з ретикулярною формацією стовбура, що, ймовірно, сприяє підтриманню стану психічної активації[6610] *(Ibid.*[6611]*)*; ЕЕГ-значущі впливи зі спектра γ-коливань надходять у цю частину кори преклина від ретикулярної формації стовбура через таламус, далі — через медіальні відділи тім'яної кори і, можливо, PCC *(Ibid.*[6612]*)*. При цьому на тлі антидуальних видів медитації амплітуда і синхронізованість γ-коливань над тім'яною корою збільшуються *(Ibid.*[6613]*)*. У цій моделі мережевих корелятів антидуальної медитації DLPFC може забезпечувати активність асоціативного центру преклина на рівні, достатньому для репрезентації відповідного стану у сфері свідомості, причому автори схильні інтерпретувати наявні дані щодо зміни функціональних зв'язків преклина і DLPFC на тлі пропофолової седації чи REM-сну *(Ibid.*[6614]*)*, як такі, що свідчать про роль оглядуваної частини тім'яної кори у реалізації стану *«чистої свідомості»*, у сенсі позбавленості óбразового контенту.

Загалом, очевидно, що медитативні практики, впливаючи на такі атрибути психіки, як увага, самоувага й самоусвідомлення, модулюють активність мережі оперантного спокою *(R. Ramírez-Barrantes та співавт., 2019)*; дорзальна мережа уваги[6615] і мережа оперантного спокою перебувають в опозитній взаємодії, визначаючи, відповідно, зовнішнє і внутрішнє спрямування уваги *(P. M. Greenwood та співавт., 2018)*.

Так звані *«понадсвідомісні»* стани[6616], котрі *de facto* є варіантами деперсоналізуючого досвіду *«єдності з усесвітом»*[6617], начебто теж мають ЕЕГ- і фМРТ-значущі кореляти *(S. Deepeshwar та співавт., 2019),* зокрема зміни активності MPFC, DLPFC, ACC, меншою мірою — ділянки TPJ, острівця, operculum, кори верхньої скроневої борозни, середньої скроневої звивини, VLPFC, енторінальної кори *(ліворуч)*[6618], кори нижньої лобової звивини, передцентральної звивини, нижньої тім'яної часточки, преклина, а також лушпини, таламуса тощо *(Ibid.)*. Окрім самотрансценденції й самозабуття[6619], виходу за межі себе у квазіпросторовому сенсі, у медитативних практиках не менш важливим є досвід транстемпоральності, або метатемпоральності, виходу за межі дійсного моменту[6620] і поля власних спогадів у своєрідне позачасся, кореляти якого залишаються нез'ясованими *(M. Wittmann, 2015)*.

Нарешті, зазначимо, що у виникненні мережевих корелятів медитативних станів важливу роль відводять стовбуровим структурам, причому саме як генераторам мережевих ЕЕГ-ритмів *(K. K. Deepak, 2019*[6621]*)*.

Варто зазначити, що аналіз уявлень щодо ЕЕГ-корелятів медитативних станів *(S. Deepeshwar та співавт., 2019)* свідчить про наявність техніко-аналітичних пересторог в інтерпретації такого роду емпіричних даних *(P. L. A. Schoenberg, D. R. Vago, 2019)*. Іншою проблемою є істотна строкатість медитативних станів і практик, котра суттєво ускладнює узагальнення, порівняння й інтерпретацію емпіричних даних[6622].

На завершення цього фрагменту розповіді, згадаємо також, що медитативні практики, мабуть, впливають на епігенетичні механізми регуляції експресії генів, серед яких — важливі учасники каскадів імунної відповіді та запалення[6623]. І це не дивно у світлі наведених вище даних, а також нових уявлень щодо ролі мозку *(зокрема, острівця)* у моніторингу і регуляції імунної системи[6624] і стосовно механізмів впливу кишкової мікробіоти на мережі мозку[6625].

хімічні «*спіритуалізатори*»

Роль галюциногенів[6626] у ритуальному відтворенні містичного досвіду[6627] або у відтворенні характерних для пізніх, монотеїстичних релігій компонентів містичних переживань, добре відома[6628]. З'ясовано, що у гострій фазі прийому класичні психоделіки[6629] призводять до зменшення міжвузлової зв'язності у межах усіх великих мереж мозку, збільшення ентропії[6630]. Найімовірнішими ділянками мозку, важливими для відтворення такого роду ефектів, є частини мережі оперантного спокою — MPFC, PCC і кора парагіпокампальної звивини, котрі інтенсивно експресують серотоніновий рецептор $5HT_{2A}$ — точку прикладання багатьох відомих галюциногенів[6631]; в основі — зменшення активності основних медіальних і латеральних вузлів мережі оперантного спокою, їхніх зв'язків з іншими ділянками мозку[6632].

Цікаво, що стоншання PCC у осіб із тривалим вживанням одного із психоделічних агоністів серотонінових рецепторів $5HT_{2A}$[6633] асоціюється з акцентуацією самотрансцендентних рис особистості[6634], приміром, схильності до духовних розмислів, до відчуття себе часткою Всесвіту, прихильністю до духовної інформації чи практик, а також, ймовірно, зі змінами мереж, котрі забезпечують функцію підтримання уваги, самоусвідомленості й внутрішнього усвідомленого психічного процесу[6635] *(J. C. Bouso та співавт., 2015)*. Рівень спіритуальності у осіб[6636] з тривалим вживанням наркотичних препаратів, ймовірно, обернено корелює зі ступенем цільності[6637] білої речовини передньої таламічної променистості праворуч, густиною сірої речовини поясної звивини і мозочка праворуч, а також верхньої скроневої звивини ліворуч *(A. N. Simmons та співавт., 2012)*.

Зауважимо, що, попри відомі спекуляції[6638], дані стосовно *«спіритуальних»* ефектів хімічних речовин жодним чином не відповідають на засадничі питання стосовно сфери релігійності людини[6639].

гіпноз

Особливим станом, для котрого характерні нетривіальні зміни психічної, чуттєвої і рухової сфер людини, є гіпноз. Не вдаючись у дискусію стосовно сутності феномену, його механізмів і генези[6640], зазначимо, що ділянками кори, зміни активності котрих відмічають на тлі гіпнозу в цілому, є елементи мережі оперантного спокою; для його фаз — релаксації і абсорбції[6641] — характерні диференційні зміни активності і гемоперфузії префронтальної кори, ACC, соматосенсорної і рухової кори, кори скроневих і потиличних часток, стовбура, мозочка, таламуса й базальних ядер *(оглянуто E. Facco та співавт., 2019)*.

Метааналіз опублікованих даних дозволяє M. Landry та співавторам *(2017)* стверджувати, що для стану гіпнозу характерні зміни активності трьох функціональних мереж головного мозку — мережі виконавчого контролю, мережі значущості і мережі оперантного спокою. Виокремлюють два різні профілі змін активності: лобових відділів мережі виконавчого контролю і мережі значущості — відповідно, DLPFC[6642] і ACC[6643], що обумовлює концентрацію уваги на ключових для гіпнозу стимулах і виконанні інструкцій гіпнотизера, а також зменшення активності передніх частин мережі оперантного спокою[6644], що зумовлює пригнічення саморефлексії, внутрішньої уваги й самоусвідомлення[6645] *(Ibid.)*. Складається враження, що деякі елементи мережі оперантного спокою під час гіпнозу підпорядковуються мережі виконавчого контролю задля відтворення необхідних гіпнотизеру ділянок пам'яті чи компонентів уяви. Чимось схожу роль у специфічній перебудові уваги під час гіпнозу відіграє мережа значущості: від неї залежить втілення ієрархії значущості стосовно зовнішніх і внутрішніх стимулів задля досягнення гіпнотичного стану і його утримання, а також маніпулювання структурою мережевої ієрархії задля досягнення необхідного результату гіпнозу.

Часто використовуване для опису стану гіпнозу поняття абсорбції розглядається також у психологотипологічному контексті — як одна з рис характеру людини[6646] *(M. Lifshitz та співавт., 2019);* носії особливої здатності до абсорбції демонструють *«спіритуальну обдарованість»,* що вкотре свідчить про близькість явища гіпнозу і феномену спіритуальних станів *(Ibid.)*.

Цілком очевидно, що у релігійній сфері людини варто виокремлювати доктринальну[6647] і так звану *«спіритуальну»*[6648] складову. До останньої відносять найрізноманітніші практики й переживання, від медитацій до специфічних духовних почуттів і станів, приміром — молитви, каяття, духовного осяяння чи захоплення, умиротворення тощо. L. Miller та співавтори *(2019)* підкреслюють доцільність диференційного підходу до вивчення феноменів релігійності[6649] і спіритуальності[6650]. У якості основної перестороги вивченню спіритуальності автори розглядають її високу індивідуальність[6651]. Можливий вихід з цієї ситуації автори вбачають у врахуванні індивідуальних особливостей досліджуваних під час вибору експериментальних стимулів[6652]. У контексті такої методології автори виявили пригнічення активності кори нижньої тім'яної часточки ліворуч[6653], медіального таламуса і хвостатого ядра[6654] у відповідь на текстуальні стимули, тригерні стосовно атрибутів спіритуальності.[6655]

L. Miller та співавторів *(2019)* наголошують на суттєвому значенні кори тім'яної частки у формуванні корелятів релігійних почуттів і спіритуальності[6656], причому нижня тім'яна часточка, скоріш за все, обумовлює пригнічення цих атрибутів психіки[6657]. Автори відмічають, що тім'яна частка бере участь у формуванні корелятів уваги, у контролі поведінки[6658], плануванні[6659], в опрацюванні сенсорної інформації і у просторовому мисленні[6660] *(Ibid.)*. Враховуючи, що релігійні почуття часто супроводжуються відчуттям зв'язку з суб'єктом чи об'єктом поза собою, автори підкреслюють роль присередининої тім'яної кори[6661] разом з MPFC і ACC у формуванні мережевого кореляту самоусвідомлення[6662]. Водночас, активність латеральних відділів тім'яної кори[6663], котрі суттєво пов'язані з функцією аутореференції[6664], зменшується при відтворенні автобіографічної інформації[6665] *(Ibid.)*.

Ймовірно, трансцендентальні переживання супроводжуються *«деаферентацією»* задніх відділів верхньої тім'яної часточки[6666] у контексті виведення з фокусу уваги стану власної тілесності[6667] *(A. Finisguerra та співавт., 2019)*. Вірогідність такого сценарію спробували з'ясувати на тлі стимуляції вушної гілки блукаючого нерва із залученням спеціальних засобів верифікації самоузалежнення[6668] і стану експліцитної[6669] та імпліцитної[6670] релігійності учасників експерименту *(Ibid.)*. З'ясувалося, що стимуляція пригнічує тілесне самоусвідомлення і пов'язану з нею імпліцитну спіритуальність, що узгоджується з даними стосовно ролі блукаючого нерва у функції системи інтероцепції *(див. с. 220–221, а також с. 217)*. Ймовірно, за таких умов пригнічується активність острівцевої кори поряд з *«деаферентацією»* задніх відділів верхньої тім'яної часточки *(Ibid.)*. Автори припускають, що реалізація індивідуальних атрибутів імпліцитної спіритуальності пов'язана зі зменшенням активності блакитного місця і збільшенням чутливості мозку до інтероцептивних сенсорних входів, тоді як черезшкірна стимуляція блукаючого нерва потенціює вивільнення норадреналіну нейронами блакитного місця і не сприяє проявам спіритуальності.

Попри можливу провідну роль тім'яної кори у реалізації атрибутів спіритуальності, за даними Y. Hakamata та співавторів *(2013),* Y. Y. Tang та R. Tang *(2013)*, у осіб з підкресленими самотрансцендентальними рисами характеру, у сенсі збільшеної інтуїтивності, розсудливості, спіритуальності[6671], спостерігають збільшену за відповідних експериментальних умов активність підколінної ділянки ACC і прилеглих частин VMPFC.

Останнім часом у секуляризованих суспільствах зростає кількість носіїв *«спіритуального, але не релігійного»,* точніше — *«утилітарно-спіритуального»* світогляду[6672]. На значній вибірці[6673] A. K. Willard і A. Norenzayan *(2017)* виявили суттєві відмінності психічного улаштування представників такої групи порівняно з ординарними віруючими і невіруючими особами; для них характерні вищі бали при оцінюванні особистості у шизотипічній парадигмі[6674], що свідчить про наявність ексцентричнішої, нетипової поведінки[6675]. Чи означає це щось у психіатричній перспективі — незрозуміло, зважаючи на вкрай обережний характер концепту *«шизотипії»*[6676]. Однак вповні очевидна необхідність урахування цього факту у формуванні вибірок та інтерпретації фактів, отриманих під час досліджень мозкових корелятів релігійності.

Відомо також, що під час формування шизофренії можлива маніфестація розладів так званого метапізнання[6677], і саме цей аспект психіки є одним із ключових для медитативної практики[6678] *(P. Bob та співавт., 2016)*. C. Urgesi та співавтори *(2010)* з'ясували, що після хірургічного ушкодження правої чи лівої нижньої задньої ділянки тім'яної кори[6679] і зменшення їхньої функціональної активності спостерігається збільшення самотрансцендентності[6680]. Автори припускають, що пов'язані з різноманітними духовними практиками варіанти самотрансценденції обумовлюються зменшенням тілесного самоусвідомлення[6681] за участю задньої тім'яної кори. Обмеження цієї функції[6682], на їхню думку, сприяє зверненню уваги на абстрактні елементи внутрішнього світу, самозануренню, виходу за межі актуальної просторовості й темпоральності, що є неодмінним атрибутом найрізноманітніших духовних переживань[6683].

Функціональні кореляти. Одне з піонерських нейровізуалізаційних досліджень мережевих корелятів релігійних почуттів було виконане за допомогою позитронно-емісійної томографії у 6-ти членів Вільної спільноти євангельських фундаменталістів Німеччини[6684] *(N. P. Azari та співавт., 2001)*. При прочитанні першої строфи 23-го псалма[6685] у релігійних осіб спостерігали більшу активність DLPFC *(поле BA 9, виразніше праворуч)*, дорзомедіальної лобової кори[6686] *(поле BA 6 двобічно)*, медіальної тім'яної кори[6687] *(поле BA 7 праворуч)* і мозочка[6688].

Відоме фМРТ-дослідження M. Beauregard й V. Paquette *(2006)* активності мозку на тлі спогадів найбільш значущого індивідуального містичного досвіду у монахинь Чину Кармелітів[6689] виявило наступний перелік преферентних ділянок мозку[6690]: праворуч — медіальна орбітофронтальна кора *(поле BA 11), MPFC (поле BA 10),* дорзальна частина ACC *(поле BA 32),* присередина скронева кора *(поле BA 20),* ліворуч — кора нижньої і верхньої тім'яної часточки *(поля BA 40 і BA 7, відповідно)*. Порівняно з базовим станом[6691] на тлі спогадів про найістотніше містичне переживання відзначали більшу активність у ділянці медіальної орбітофронтальної кори *(поле BA 11),* кори середньої скроневої звивини *(поле BA 21),* кори нижньої і верхньої тім'яних часточок *(поля BA 40 і BA 7, відповідно),* хвостатого ядра — праворуч, а також MPFC (поле BA 10), дорзальної частини ACC *(поле BA 32),* кори нижньої тім'яної часточки *(поле BA 7),* острівця *(поле BA 13)*, хвостатого ядра і стовбура мозку[6692] — ліворуч, кори середньої потиличної звивини — двобічно. На тлі референтного стану порівняно з базовим виявляли більшу активність кори верхньої тім'яної часточки *(поле BA 7)* і нижньої потиличної кори *(поле BA 18)* праворуч, а також дорзальної частини ACC *(поле BA 32),* кори верхньої тім'яної часточки *(поле BA 7),* хвостатого ядра і стовбура мозку — ліворуч. На тлі референтного стану порівняно зі станом спогадів містичного досвіду виявляли більшу активність лушпини ліворуч. За аналогічної процедури експерименту автори описали також значущі для відтворюваного у пам'яті містичного переживання зміни ЕЕГ-активності над певними ділянками мозку *(M. Beauregard, V. Paquette, 2008)*.

На тлі споглядання різдвяних світлин[6693] у жителів Копенгагена, котрі зазвичай святкують Різдво Христове[6694] і демонструють значну чутливість до використаних у дослідженні стимулів, супроводжуються фМРТ-виявною преферентною активацією кори лівої верхньої тім'яної часточки, дорзальної премоторної кори ліворуч і дорзальної соматосенсорної кори двобічно *(A. Hougaard та співавт., 2015;* ***рис. 120****)*[6695].

Під час одногодинної аудіовізуальної інсталяції, перерваної короткими опитувальними сесіями, котра відтворювала атмосферу духовного світу для послідовників мормонізму[6696], M. A. Ferguson та співавтори *(2016)* описали преферентну активацію ділянки вентрального стріатума, VMPFC і лобових частин мережі керування увагою[6697]. Причому активація у ділянці вентрального стріатума на 1–3 с передувала піку духовних почуттів; пов'язана з увагою активація ACC і очного лобового поля була виразнішою праворуч. Отримані дані свідчать про ймовірне поєднання мереж, відповідальних за рецепцію доктринальної релігійної інформації[6698], мережі підкріплення, мережі керування увагою і мережі значущості *(салієнтності),* що загалом обумовлює інкорпорацію цього виду релігійної інформації у сферу мотивації поведінки *(Ibid.)*.

На тлі залучення релігійної інформації до формування намірів[6699] у осіб з релігійним світоглядом виявляють преферентну активацію шляху від нижньолатеральних до дорзомедіальних відділів префронтальної кори *(D. Kapogiannis та співавт.,*

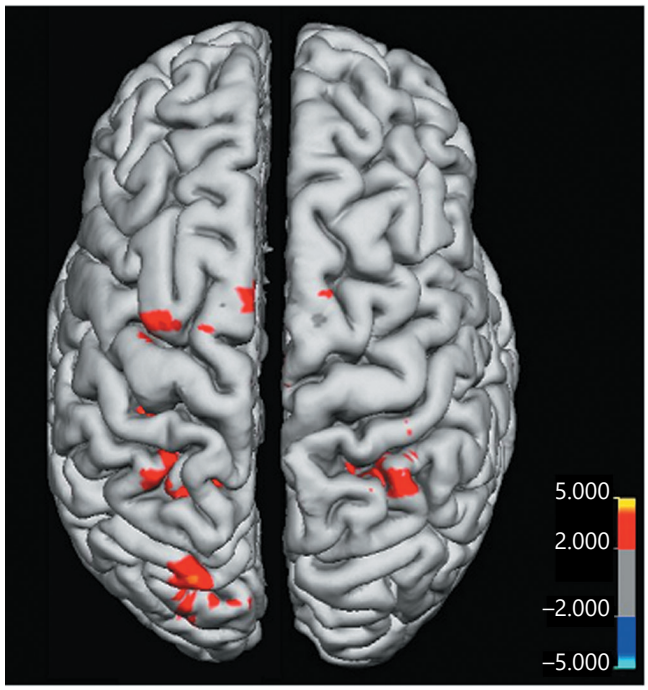


Рис. 120. Ділянки мозку, преферентно активні на тлі тригерованих візуальними стимулами спогадів Різдва. A. Hougaard та співавторами *(2015)*. Кольорова гама демонструє значущість різниці фМРТ-виявної активності порівняно з даними референтної групи[1].

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY-NC 3.0; https://www.bmj.com/content/351/bmj.h6266.long)*.

[1] В оригіналі — *«The color scale is of z values representing response of «Christmas group» relative to «non-Christmas» as a control group»*.

2014). Згідно з цими ж даними, на думку дослідників, сприйняття інформації релігійного характеру супроводжується залученням шляхів регуляції страху і емоційного розуміння іншого[6700]. Доктринальна[6701] релігійна інформація, ймовірно, акцептується за участю шляху від так званого рухового центру мови[6702] до сенсорного[6703] *(Ibid.)*. Відтворення релігійних переконань, ґрунтованих на власному повсякденному досвіді, здійснюється на тлі активності мереж, котрі беруть участь у формуванні мозкових корелятів уяви *(Ibid.)*. Переконання, що передбачали менше залучення інформації про надприродне і менше залучення уяви, активували шлях від правої латеральної скроневої до потиличної ділянок, причому цей шлях був більш активним у нерелігійних порівняно з релігійними особами *(Ibid.)*.[6704]

Не можемо не зазначити, що доктринальні уявлення і містичний досвід у межах християнської традиції різноманітний, суттєво відрізняється в ортодоксальних і католицьких напрямках, не кажучи про новітні харизматичні течії. Отже, поле досліджень навіть у цьому аспекті — широке.

Морфологічні корелати. R. D. Hayward та співавтори *(2011)* повідомляють про кореляцію вікової МРТ-виявної атрофії гіпокампа і досвіду тривалого християнського життя, з певною деномінаційною специфікою[6705]. Ці ж автори провели порівняльне дослідження, тривалістю від 2-х до 8-ми років, під час якого за допомогою множинного регресійного аналізу МРТ-метричних показників показали, що у віруючих осіб[6706], котрі свідчили про пов'язані з релігійним досвідом зміни власного життя протягом експерименту[6707], вікова атрофія орбітофронтальної кори ліворуч істотно менша. Згідно з цими ж даними, частіше відвідування публічних богослужінь корелює з більшою атрофією лівої орбітофронтальної кори. Зміни об'єму правої орбітофронтальної кори не корелювали з жодним із досліджених атрибутів індивідуальної релігійності; жодної відмінності між особливостями релігійного життя осіб і початковим об'ємом орбітофронтальної кори не виявлено. Автори визнають спекулятивність будь-яких інтерпретацій отриманих даних, однак натякають, що одним з важливих факторів, котрий слід враховувати, може виявитися вища соціальна інтегрованість[6708] осіб з менш вираженим атрофічним процесом у лівій орбітофронтальній корі. A. D. Owen та співавтори *(2011)* описали істотно виразнішу двобічну атрофію гіпокампа протягом декади спостереження[6709] у літніх віруючих осіб[6710], котрі на момент початку дослідження повідомляли про досвід зміни життя під дією релігійного фактора чи про пережите раніше «народження згори». Така особливість, на думку авторів, не має психосоціальних, демографічних чи початкових нейрометричних корелятів[6711].

За даними D. Kapogiannis та співавторів *(2009)*, у осіб зрілого віку[6712] наявність досвіду переживань близьких відносин з Богом і типових форм релігійної поведінки позитивно корелює з об'ємом[6713] середньої скроневої кори праворуч[6714]. Присутність у релігійному досвіді переживань страху перед гнівом Божим негативно корелює з об'ємом[6715] кори преклина *(поле BA 7)* й орбітофронтальної кори *(поле BA 11)* ліворуч. Сукупність рис, характерних для світоглядного прагматизму[6716], позитивно корелює з об'ємом[6717] кори преклина *(поле BA 7)* і шпорної звивини *(поле BA 17)* праворуч. Цікаво, що жодних морфологічних корелятів варіативності релігійного досвіду виявлено не було *(Ibid.)*.

Висока значущість духовності у житті людини, але не частота відвідування богослужінь, незалежно від спадкової схильності до депресії, позитивно корелює з товщиною кори клина і преклина ліворуч, присерединної кори лобової частки праворуч, кори латеральної і задньої поверхні потиличної частки, а також кори верхньої тім'яної часточки — двобічно *(L. Miller та співавт., 2014)*.

віра, переконання і зміна переконань

Семантична близькість понять довіри і віри[6718] — очевидна, обговорюється у сучасних нейропсихологічних працях[6719]. Довіра до тих чи інших фактів є рутинною основою найрізноманітніших форм психічного процесу. R. J. Seitz та співавтори *(2017, 2018, 2019)* розглядають явище епістемологічної довіри[6720] як важливий, залежний від дофамінергічної системи фактор, котрий уможливлює ймовірнісний баєсовий характер психічного процесу, зокрема архітектуру сфери дій. Враховуючи, що процес прийняття рішення, котрий з такої точки зору залежить чи навіть є одним із проявів віри, як рутинної психічної функції конституювання ймовірності того чи іншого результату[6721], автори звертають увагу на схожість мережевих корелятів обох психічних явищ[6722]; прийняття рішення відбувається із залученням MPFC[6723], DLPFC[6724] і префронтальної кори загалом[6725].

Мабуть, не потребує деталізації твердження, що довіра і віра є осьовими стержнями будівлі переконань людини. Це певною мірою знаходить відбиток і у наявному експериментальному нейропсихологічному матеріалі. Згідно з даними D. Prochnow та співавторів *(2015)*[6726], мережа, котра формує кореляти прийняття рішення на основі логічних висновків щодо атрибутів певних переконань — підсвідомої, ірраціональної інформації[6727], — включає DMPFC й DLPFC[6728], передню частину острівця і нижню тім'яну часточку ліворуч. Міркування суб'єкта під час споглядання ним реалізації правильного чи помилкового переконання віртуального героя експериментальної мультиплікації супроводжується активацією правої ділянки TPJ, що не дивно

у контексті ролі цієї ділянки у функції розуміння іншого *(K. Döhnel та співавт., 2012)*. Різниця активності при спогляданні цих двох варіантів реалізації переконань уявного героя відмічена для MPFC, нижньої лобової кори і кори преклина, причому більша активність при спогляданні помилкового переконання спостерігалася для задньої частини MPFC *(Ibid.)*. Ці дані уточнюються результатами L. Bardi та співавторів *(2017)*: у схожих експериментальних умовах активність передньої частини MPFC досліджуваних була найбільшою на етапі перегляду ними моменту ознайомлення вигаданим героєм з правильною відповіддю, тобто виявлення ним помилковості свого попереднього переконання.

Применшення значущості аргументів, котрі суперечать усталеним політичним переконанням суб'єкта[6729], неочікувано відбувається на тлі преферентної активації мережі оперантного спокою, причому за умови значної стійкості переконань спостерігають збільшення активності DMPFC і зменшення активності орбітофронтальної кори *(J. T. Kaplan та співавт., 2016)*. Натомість у осіб, більше розташованих до зміни переконань, спостерігають меншу активність у ділянці острівця і мигдалеподібного комплексу *(Ibid.)*. Останнє, на думку авторів, свідчить про визначальну роль емоційної, фактично — ірраціональної складової у підвалинах спротиву до зміни власних переконань — факт, добре відомий з реального життя[6730]. У той же час, на думку R. J. Seitz та співавторів *(2018)*, стійкість різних переконань у широкому сенсі слова[6731] пов'язана з активністю саме MPFC.

Як уже зазначалося, функція апарату переконань може бути тісно пов'язана з дофамінергічною системою мозку *(див. R. J. Seitz та співавт., 2017, 2018, 2019)*; усвідомлення нової епістемологічно якісної інформації, котра змінює певні уявлення особи, супроводжується збільшенням активності ділянок середнього мозку, відповідальних за продукцію дофаміну, тоді як інформація, котра, попри новизну, не має змінювального потенціалу, призводить до активації ділянок префронтальної кори, кори перед-додаткового рухового поля[6732] і дорзальної частини поясної кори *(P. Schwartenbeck та співавт., 2017)*. На тлі гіподофамінергічних психозів різної природи можливе порушення механізму оновлення й формування епістемологічно довершених уявлень, що зумовлює консервацію невірних переконань *(Ibid.)*. Під впливом неочікуваної нової сенсорної інформації[6733] відбувається активація не лише дофамінергічних ділянок середнього мозку, а й вентрального стріатума, причому інтенсивність внутрішньої маніфестації субклінічних параноїдних ідеацій негативно корелює із чутливістю до нової, значущої стосовно зміни уявлення, інформації[6734] *(M. M. Nour та співавт., 2018)*. Ймовірно, активація дофамінових рецепторів D_2 і D_3 пригнічує дофамінергічні нейрони чорної речовини, зменшує продукцію дофаміну і цим самим послаблює механізм оновлення уявлень *(Ibid.)*; амфетамінова стимуляція вивільнення дофаміну у стріатумі теж негативно впливає на трансформацію уявлень *(Ibid.)*. Автори нагадують, що середньомозкова дофамінергічна система разом з орбітофронтальною корою відіграє суттєву роль у сигналізації помилки передбачення й у формуванні мережевого кореляту очікування результату дії *(Ibid.*[6735]*)*. У цьому сенсі варто зазначити, що мережеві кореляти оновлення уявлень[6736] і оновлення уявлень про значущість інформації[6737] відмінні від кореляту порушення актуальних очікувань суб'єкта[6738], тобто від мережі кореляту простого подиву[6739] *(K. Kobayashi, M. Hsu, 2017)*[6740]. За версією H. F. Angel і R. J. Seitz *(2017)*, у формуванні мережевого кореляту усвідомлення невідповідності уявлень чи очікувань поточній інформації можуть брати участь[6741] кора середньої лобової звивини, медіальні відділи кори лобової частки, MPFC і LPFC, SMA і пре-SMA[6742], передня частина острівця і дорзальна частина ACC, кора тім'яної частки і базальні ядра.

Цікаво, що при оцінці суб'єктом тверджень[6743], котрі вповні можна верифікувати[6744], відзначають преферентну активацію DLPFC і PCC, натомість при оцінці тверджень[6745], котрі з точки зору раціонального світогляду верифікувати неможливо[6746], спостерігають преферентну активацію нижньої лобової звивини, верхньої скроневої звивини і передніх відділів верхньої лобової звивини *(J. R. Howlett, M. P. Paulus, 2015). Причому у випадку,* коли суб'єкт погоджується із запропонованим твердженням, жодного патерну преферентної активації мозку не виявляють, якщо вважає його хибним — спостерігають преферентну активацію дорзальної частини ACC *(Ibid.)*.

Нарешті, *J. Xu* та співавтори *(2018)* вважають, що стан світоглядно-релігійного пошуку включає формулювання суб'єктом засадничих питань на тлі відкритості до зміни наявних релігійних переконань; вони описують[6747] морфометричні кореляти схильності до такої поведінки у вигляді істотнішої цільності білої речовини[6748] коліна, стовбура і валика мозолистого тіла, а також верхнього поздовжнього пучка[6749], малих щипців[6750], зовнішньої капсули[6751] і нижнього потилично-лобового пучка[6752]. З іншого боку, дослідження осіб, що перенесли проникну черепно-мозкову травму з ураженням тих чи інших ділянок префронтальної кори, демонструють істотну роль у функції релігійної гнучкості DLPFC і VMPFC *(W. Zhong та співавт., 2017)*.

мозкова мережа релігійності

M. van Elk і A. Aleman *(2017)* сформували перелік ділянок мозку, для котрих описано участь у формуванні мережевих корелятів відомих атрибутів релігійності людини. Автори виокремлюють відомі функціональні комплекси і мережі: **комплекс скроневої частки**[6753] — кора верхньої скроневої борозни, кора присередин-

ної поверхні скроневої частки і веретеноподібна ділянка розпізнавання облич[6754]; **комплекс мультисенсорної інтеграції**[6755] — ділянка TPJ, кора верхньої і нижньої частини тім'яної часточки; **мережа виконавчого контролю**[6756] — PCC, кора преклина, кора нижньої частини тім'яної частки, кора бічної поверхні скроневої частки; **мережа розуміння іншого**[6757] — MPFC, кора верхньої скроневої борозни, кора TPJ; **мережа моніторингу помилки**[6758] — ACC, MPFC, елементи дофамінергічної системи мозку.

вірне здоров'я[6759]

На сьогодні накопичено доволі об'ємний матеріал стосовно зв'язків між релігійністю/спіритуальністю і показниками психічного й соматичного здоров'я[6760].

Приміром, метааналітичні огляди демонструють позитивні реляції між релігійністю/спіритуальністю людини і перебігом фізичної й психічної патології[6761], якістю життя[6762], оптимальністю харчової поведінки, здоровим способом біологічного життя загалом[6763]. З'ясовано, що рівень доктринальної релігійності і/або спіритуальності людини позитивно корелює з рівнем якості життя у пацієнтів з серцево-судинною патологією[6764], з кращим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень[6765], онкологічної патології[6766], захворювань нирок, синдрому набутого імунодефіциту[6767], імунної та ендокринної патології[6768].

Чи не найцікавішими є дані щодо оберненої кореляції між соціальним фактором релігійності/спіритуальності і рівнем загальної чи пов'язаної з певними класами нозологічних форм смертності у популяціях *(оглянуто R. L. Page та співавт., 2018)*, а також значущої асоціації між практикою регулярного відвідування богослужінь у молодому віці[6769] і/або наявністю регулярної особистої духовної практики й рядом позитивних психологічних, фізичних чи соціальних атрибутів[6770], меншою ймовірністю венеричних захворювань в анамнезі, а також, ймовірно, меншою частотою виявлення аномалій епітелію шийки матки[6771] *(Y. Chen, T. J. Vander Weele, 2018)*. До можливих причин таких кореляцій відносять соціальні реляції релігійності[6772], позитивний міжіндивідуальний психологічний вплив, формування *«здорового способу життя» (Ibid.)*.

У цьому ключі — практично виявна релігійність[6773] може бути чинником, котрий зменшує ризик маніфестації депресивного розладу у віковій групі старше 50-ти років; автори схильні тлумачити цей факт щонайменше у ключі позитивного соціалізуючого впливу такої поведінкової особливості *(J. Orr та співавт., 2019)*. L. Lorenz та співавтори *(2019)* свідчать, що відвідування богослужінь має позитивний вплив і обмежує тригеровану стресом маніфестацію депресивного розладу на стадії ініціації патологічного процесу; внутрішня релігійність людини[6774] впливає на перебіг депресивного розладу на триваліших часових відтинках[6775]. Соціальна підтримка, зазвичай пов'язана з інтеграцією у релігійні громади, мала значущий ефект лише на початкових етапах стрес-провокованого депресивного розладу *(Ibid.)*.

Цікаво, що у осіб з підвищеним спадковим ризиком розвитку депресивного розладу переконання у життєвій важливості фактора релігійності/спіритуальності[6776] асоціюється із двобічним збільшенням товщини ділянок тім'яної і потиличної кори, передусім клина і преклина *(оглянуто X. Li та співавт., 2019)*[6777]. У осіб із підвищеним спадковим ризиком розвитку депресивного розладу й низькою вірою у виняткову роль регілійного/духовного фактора[6778] виявляли суттєве зменшення індексу анізотропії[6779] білої речовини, прилеглої до преклина, верхньої тім'яної часточки, верхньої і середньої лобових звивин, острівця, SMA і постцентральної звивини *(Ibid.)*. У осіб з аналогічною схильністю до депресивного розладу, однак з високим рівнем переконання у значущості фактора релігійності/духовності у їхньому житті спостерігали зменшення індексу анізотропії білої речовині навколо лівої верхньої і середньої лобових звивин, лівої верхньої тім'яної часточки і SMA праворуч *(Ibid.)*. Зміни у зазначених ділянках можуть бути основою більшої стійкості до депресивного розладу осіб зі спадковою схильністю до нього й вищим рівнем релігійності.

Крім того, зазначимо, що істотні показники духовного благополуччя[6780] у осіб[6781], котрі перенесли ХСМТ[6782], та у їхніх доглядачів корелюють з вищими показниками психологічної стійкості[6783], котрі, у свою чергу, демонстрували статистичний зв'язок з позитивним емоційним статусом[6784], нижчою депресивністю[6785] і вищою задоволеністю життям[6786] *(K. F. Jones та співавт., 2019)*. Висока спіритуальність/релігійність, найімовірніше, корелює з кращим відновленням фізичного і психологічного стану осіб, що перенесли черепно-мозкову травму[6787] *(K. F. Jones та співавт., 2018)*.

У той же час, конфронтація з власними релігійними переконаннями, як і вольове пригнічення сумнівів у вірі, є фактором, котрий може погіршувати психологічний і фізичний стан особи *(оглянуто у: P. Mueller та співавт., 2001; R. L. Page та співавт., 2018)*; долучення до релігійності може мати негативні наслідки також і у зв'язку з потенційною соціальною інконгруентністю[6788] *(Ibid.)*; у літніх людей психологічний неспокій, пов'язаний з осмисленням власного стану з релігійної перспективи[6789], може збільшувати показники смертності *(Ibid.)*. Ймовірність набуття також і негативного соціального досвіду у межах релігійних громад є ще одним

фактором, котрий може спотворювати чи нівелювати позитивні ефекти фактора релігійності *(Ibid.)*, що потребує окремого ґрунтовного дослідження *(H. G. Koenig, 2009)*.

Окремої уваги заслуговують дані щодо впливу медитативних практик на соматичне і вісцеральне здоров'я[6790], психологічний стан[6791], когнітивні й навчальні здібності[6792] і старіння[6793]. Найцікавішим у цій площині є дослідження механізмів позитивного впливу. Метааналіз робіт щодо використання медитативних практик на тлі хронічного больового синдрому[6794] виявив типове для такої ситуації[6795] збільшення активності DLPFC і VLPFC, орбітофронтальної і соматосенсорної кори, елементів лімбічної системи, що найбільш достовірно корелювало зі зменшенням емоційних атрибутів болю *(S. S. Nascimento та співавт., 2018)*[6796]. На тлі двотижневого курсу медитації усвідомленості[6797] у пацієнтів після перенесеного церебрального інсульту[6798] спостерігали істотне зменшення проявів спастичності[6799] на рівні ліктьового і променево-зап'ясткового суглобів *(M. Wathugala та співавт., 2019)*, що цікаво, з огляду на залучення[6800] первинної і вторинної рухової кори до мережевих корелятів деяких медитативних станів і їхніх МРТ-метричних корелятів *(K. C. R. Fox та співавт., 2014, 2016)*.

Механізми такого роду впливів потребують подальших ґрунтовних досліджень[6801]. Чи не найперспективнішим, на наш погляд, є підхід, що ґрунтується на уявленнях про систему вегетативної регуляції і функцію блукаючого нерва у частині його впливів на периферичне запалення й стан імунної системи[6802]. Беручи до уваги дані щодо впливу медитативних практик на деякі показники імунного статусу людини[6803] і повідомлення про транскрипційні кореляти негативних соціальних факторів[6804], D. S. Black та співавтори *(2019)* пов'язують позитивні впливи медитації з пом'якшенням соціального стресу[6805].

Окремою цікавою темою є феноменологія так званих *«заступницьких молитов»*[6806], причому не лише у християнському, а й у мусульманському вимірі[6807] *(D. Ratnasingam та співавт., 2015*[6808]*)*. Незважаючи на загалом низький або й нульовий ефект такого роду практик стосовно фізичної патології[6809], сучасні метааналітичні дослідження свідчать про позитивні їхні кореляти у психологічному вимірі, причому у випадку, коли пацієнт у той чи інший спосіб повідомлений про їхнє здійснення[6810] *(K. Jors та співавт., 2015)*. Оглядаючи наявні праці з цієї теми, P. R. D. C. de Aguiar та співавтори *(2017)* розмірковують над удосконаленням методології епідеміологічних досліджень явища, описують дві гіпотези дистантного впливу такої спіритуальної практики — традиційної і моделі так званої *«нелокальності»*[6811], котра гранично наближається до проблематики[6812], зазвичай окреслюваної на наших теренах терміном *«паранормальності»*. Тим не менш, побажання P. R. D. C. de Aguiar та співавторів *(2017)* стосовно верифікації досліджуваного феномену в умовах експерименту із залученням тварин — у контексті типових монотеїстичних релігій звучить недоречно[6813].

ефект догоджайки, або плацебо[6814]

Розглядувана тематика близька до наукового осмислення відомих ефектів навіювання — ефекту плацебо[6815] й ефекту ноцебо[6816], котрі дехто розглядає як певну паралель чи навіть як протоформу релігійності[6817]. Попри гуртування обох явищ *(як і багатьох інших)* навколо феномену (до)віри й очікування, а також навколо реалістичного механізму їхніх терапевтичних ефектів, такі паралелі надто відверті й ризиковані. Не вдаючись у психологічну, соціоісторичну й інші аргументації суттєвої дистанції між феноменом релігійності і ефектами навіювання, зупинімось на мозкових мережевих корелятах плацебо, щоб унаочнити його суттєву окремішність.

Мабуть, ми не помилимось, якщо скажемо, що в основі ефекту плацебо вбачають механізми гнучкого концептуального пізнання[6818] і прекогнітивного асоціативного навчання[6819] *(оглянуто S. Geuter та співавт., 2017)*. Ймовірно, мережеві кореляти обох входять до складу мозкових корелятів плацебо. Для плацебо-обумовленої анестезії характерна активація DLPFC, VMPFC, латеральної орбітофронтальної кори, передньої частини острівця, вентрального стріатума, ЦСР і, нарешті, нейронів ростровентральної частини довгастого мозку[6820] *(Ibid.)*. Припускають, що вклад системи концептуального пізнання у формування ефекту плацебо реалізується через VMPFC *(центральна ланка),* VMPFC, латеральну орбітофронтальну кору, кору преклина *і кору TPJ (Ibid.)*. Анальгетичний ефект плацебо реалізується на тлі впливу VMPFC, DLPFC і передньої частини острівця на вищі відділи ноцицептивної системи — передню частину MCC і VMPFC, котрі віддають проєкції у ЦСР[6821]; нейрони ЦСР, у свою чергу, впливають на мережі RVM *(Ibid.)*. Нейрони RVM реалізують антиноцицептивний вплив через відомі низхідні шляхи *(Ibid.)*. Інший можливий механізм ефекту плацебо — опосередкований нейроендокринними взаємодіями імуносупресивний вплив *(Ibid.)*. Важливе значення у формуванні плацебо-обумовлюваної мережевої активності у VMPFC, латеральній орбітофронтальній корі, мигдалеподібному комплексі, вентральному стріатумі і ЦСР має система опіоїдної сигналізації *(Ibid.)*.

Вважають, що VMPFC відіграє важливу роль в обробці концептуальної інформації, у формуванні репрезентації зв'язків між концептами у внутрішньому світі суб'єкта й у пригадуванні[6822] семантичної інформації на основі таких зв'язків *(Ibid.)*. Інші функції VMPFC — відстежування траєкторії поточних станів, репрезентація просторовості й просторової навігації, причому не лише у випадку реальної навігації, а й кінетики концептуальних об'єктів — мисленформ, або семантичних вербалізованих елементів свідомості. VMPFC також бере участь у різноманітних проявах аутореференції, в аутореферентному пізнанні, фокусуванні сприйняття і репрезентацій зовнішніх подій[6823], у моніторингу зовнішнього вербального контенту на предмет відношення до сприймаючого *(Ibid.)*. Ця функція VMPFC, ймовірно, реалізується у комплексі із системою інтероцепції *(див. с. 217)*.

Нейрофізіологічні кореляти вегетативних складових ефекту плацебо, ймовірно, мають аналогічне кіркове походження, чим пояснюють важливе значення у формуванні вегетативних реакцій фіксованих у вищій психічній сфері рефлексій на ті чи інші впливи *(Ibid.)*. VMPFC і рухові ділянки кори через нейрони гіпоталамуса[6824], ЦСР[6825] і RVLM[6826] проєктуються на ефекторні вегетативні нейрони довгастого мозку *(Ibid.)*. У реалізації вегетативних ефектів плацебо бере участь і мигдалеподібний комплекс *(Ibid.)*. Вважають, що вісь симпатичних низхідних впливів ініціюється передньою частиною МСС[6827], парасимпатичних — у ділянці VMPFC *(Ibid.)*, хоча, найімовірніше, обидва кіркові центри беруть участь у реалізації обох типів вегетативних реакцій.

Іншими стовбуровими елементами вегетативної системи, через які ретранслюються ефекти плацебо, ймовірно, є VTA, норадренергічна група A5 і довгастомозкові ядра шва, котрі проєктуються на елементи ефекторної ланки — ядра блукаючого нерва і нейрони бічних рогів спинного мозку *(Ibid.)*.

Імунні кореляти ефекту плацебо[6828] формуються на рівні гіпоталамічно-гіпофізарно-адреналової осі, симпатичної довгастомозкової адреналової осі[6829] і прямими впливами вегетативних нервів на імуноцити[6830] *(Ibid.)*.

З наведеного матеріалу ясно, що VMPFC-залежна аутореференція є засадничою передумовою ефекту плацебо, котрий з цієї точки зору мислиться як результат автоматичного фокусування мережевих інструментів психічних рефлексій навколо ефекторних ланок антиноцицептивної й вегетативної систем. Однак релігійний і спіритуальний досвід найчастіше має протилежне забарвлення[6831]: аутотрансценденцію, сприйняття іншого, тобто зменшення самоцентрованості, *«авторитаризованості»* психіки. Безперечно, мозкові механізми антиноцицептивного ефекту плацебо і деяких медитативних практик[6832] схожі, однак накопичених даних достатньо, щоб стверджувати про істотну нейромережеву різницю між явищами доктринальної релігійності[6833] й ефектом плацебо.

нормальне паранормальне

Нехай це не видасться читачеві маячнею, але станом на даний час існує ряд публікацій у рецензованих журналах, котрі висвітлюють результати досліджень типових парапсихологічних явищ, наприклад, прекогніції[6834] і психокінезу[6835], відомих поряд з телепатією, *«ясновидінням»*[6836] або *«прозорливістю»*[6837] під збірним терміном *«феномену Ψ»*[6838]. Прекогніцію вивчають, приміром, як здатність достовірно результативніше, аніж випадково, шляхом вегетативної реакції *«передвідображати»*[6839] збуджувальний[6840] стимул в інтервалі 0,5–10 с перед його появою[6841]. Телепатію прагнуть верифікувати шляхом виявлення ЕЕГ-корелятів зв'язності між особами, позбавленими будь-яких контрольованих фізичних засобів взаємодії[6842]. Психокінез на даний час вивчають як здатність змінювати нормальний розподіл можливих станів типових систем з імовірнісною поведінкою — кубиків[6843], монети[6844] чи випадкового генератора чисел[6845].

Ясна річ — ставлення до такого роду повідомлень критичне[6846]. Попри традиційні позитивістські інтерпретації[6847], існують поки що лиш стилізовані під сучасну наукову лексику, хоча, можливо, й не позбавлені вірної інтуіції, версії. Йдеться про кардіотропну[6848] і *«квантовомеханічну»* інтерпретацію прекогніції з відсиланням до популярної концепції квантової нелокальності[6849]. Висуваються й екзотичніші гіпотези, приміром, припущення щодо забезпечуваної квантовомеханічною симетрією часу *(?)* зворотної обумовленості, або ретрокаузації[6850].

У дискусійному ключі D. Bem та співавтори *(2016)* констатують, що сучасні нейропсихологи послуговуються у цілому анахронічними світоглядно-фізичними концептами; і якщо у середовищі фізиків-теоретиків відсутність несуперечливої теорії улаштування Всесвіту[6851] спонукає до пошуку й формулювання нових сміливих ідей — висунення нестандартних, наприклад, квантовомеханічних інтерпретацій психічних феноменів викликає суттєве несприйняття у спільноті нейробіологів і психологів[6852].

Що й казати, тема варта окремого детального розгляду, тим більше, що квантовомеханічні гіпотези все наполегливіше стукають у двері сучасної нейробіології. Але про це — трохи згодом.

креативність

Напевне, важко сперечатися з твердженням про центральне місце креативності у найскладніших видах когнітивного процесу. Мабуть, без створення нових знань на ґрунті емпірії людське буття було б нікчемним. Виявляється, цей аспект психіки активно досліджується і його мережеві кореляти чимось схожі на оглянуті нами вище.

Почати б з того, що креативність *(щоправда, доволі примітивні її атрибути)* квантифікують, залучаючи різноманітні хитромудрі тести[6853]. І ось, за особливостями мозкової активності на тлі генерування пропозицій стосовно можливого вжитку двох довільно обраних постановниками тесту предметів[6854] виявляють бінарний розподіл людської популяції[6855] *(R. E. Beaty та співавт., 2018,* ***рис. 121****)*. Перша група — особи з високим рівнем креативності, для котрих характерна істотна функціональна зв'язність PCC, DLPFC *(праворуч)* і переднього острівця *(ліворуч)*, тобто елементів мережі оперантного спокою, виконавчого контролю і салієнтності, відповідно[6856] *(Ibid.)*. Схожі патерни синхронної активності перелічених ділянок мозку описано для моментів творчої активності *(Ibid.*[6857]*)* і творчого пізнання[6858]. Друга група — особи з низькою креативністю, для котрих на тлі виконання тесту відзначали преферентні зміни активності сенсомоторних ділянок лобової й тім'яної часток, прилеглих ділянок скроневої частки, підкіркових ядер, стовбурових структур і мозочка; місце острівця у цій мережі — міноритарне, залучення складових мережі оперантного спокою — несистемне. Складові мережі низької креативності відомі другорядною роллю у реалізації творчого пізнання[6859], їхня преферентна активність спостерігається на тлі реалізації шаблонних, завчених раніше відповідей[6860]. Автори валідували отримані дані, виявивши слабку, однак статистично значущу[6861] додатну кореляцію між розрахованими на основі даних фМРТ і виявленим за допомогою психологічного тестування значеннями креативності досліджуваних осіб. Цікаво, що прогностична вага фМРТ-залежного алгоритму з'ясування рівня креативності вища для випадків значної ма-

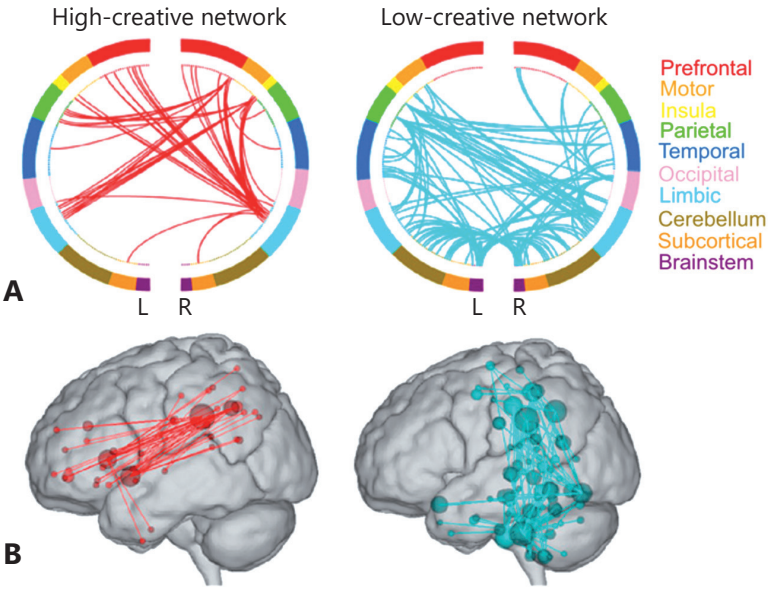


Рис. 121. Мережа високої і низької креативності, представлена у вигляді циркулярного графу (**A**) і натурно (**B**). В останньому випадку значущість елемента[1] у функціональній мережі досліджуваних за допомогою фМРТ ділянок відповідає діаметру символа-кола. Наведено за R. E. Beaty та співавторами *(2018)*. Умовні позначення: R — right; L — left.

Рисунок використано, зважаючи на те, що стаття опубліковна під ексклюзивною ліцензією PNAS *(https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1713532115?url_ver=Z39.88–2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)*, яка дозволяє використання рисунків і таблиць для публікації у некомерційних виданнях[2].

[1] Найчастіше виражається певною кількісною характеристикою множини зв'язків елемента мережі.

[2] ***https://www.pnas.org/author-center/publication-charges***: *«Permission is not required to use original figures or tables for noncommercial and educational use (i.e., in a review article, in a book that is not for sale) if the article published under the exclusive PNAS License to Publish. Please include a full journal reference and, for articles published in volumes 90–105 (1993–2008), include "Copyright (copyright year) National Academy of Sciences" as a copyright note. Commercial reuse of figures and tables (i.e., in promotional materials, in a textbook for sale) requires permission from PNAS»*, а також ***https://www.pnas.org/pb-assets/authors/authorlicense-1633461587717.pdf***: *«4. After publication of the WORK by PNAS, third parties are automatically granted permission to use figures and tables created by the author(s) and contained in the WORK for noncommercial use (e.g., not for sale or for commercial advantage)».*

ніфестації цієї риси особистості; іншими словами, активність мережі низької креативності менш достовірно відображає реальний рівень цього атрибуту психічного процесу.

Отримані результати утвердили авторів у вірності моделі творчого процесу[6862], котра у нашому, дещо уточненому переказі виглядає таким чином: **1)** за участю мережі виконавчого контролю окреслюється завдання для творчого процесу й формується матриця доречних знань та вмінь суб'єкта; **2)** за участю мережі оперантного спокою (***рис. 122***) реалізується механізм спонтанного долучення елементів свідомості й пам'яті у ментальне моделювання задля отримання нового[6863]; **3)** система оцінки значущості[6864] *«відбирає»* найвдаліші з конструйованих у такий спосіб рішень і *«надсилає»* їх виконавчій системі для оцінки влучності й доладності. Важливе уточнення: напрям спонтанного генерування варіацій, імовірно, народжується у взаємодії між мережею виконавчого контролю й оперантного спокою *(Ibid.*[6865]*)*.

Транскраніальна пряма електрична стимуляція[6866] ділянок кори, котрі входять до складу мережі оперантного спокою, може збільшувати креативність *(оглянуто C. Lucchiari та співавт., 2018)*, ймовірно, обумовлюючи самозанурення й звернення уваги у себе[6867], нівелювання гальмівних механізмів, збільшення когнітивного[6868] і/або художнього[6869] компонента творчого процесу. Припускають *(Ibid.)*, що кореляція активності MPFC і PCC в рамках мережевого відповідника стану спокою[6870] характерна для дивергентного мислення[6871]; у осіб з високими показниками креативності за таких умов відмічають збільшення функціональної зв'язності між елементами мережі оперантного спокою і лівою нижньою лобовою звивиною *(Ibid.*[6872]*)*; збільшення темпоральної кореляції активності MPFC і кори середньої скроневої звивини у рамках цього психічного стану є ще одним важливим корелятом креативності *(Ibid.*[6873]*)*. Ймовірно, функціональна топологія когнітивної мережі мозку[6874] у осіб з високим рівнем креативності характеризується коротшими зв'язками на рівні локальних мережевих вузлів і міцнішими — поміж віддаленими функціональними елементами, що може сприяти швидкій широкій комунікації *(Ibid.*[6875]*)*, гнучкості у формуванні нових ідей, необхідному для цього розширенню поля уваги і доєднанню широких масивів інформації з площини пам'яті *(Ibid.*[6876]*)*.

Життєва відкритість[6877] у сенсі багатства і складності життєвого досвіду особистості[6878] начебто позитивно корелює з креативністю і показниками функціональної спроможності мережі оперантного спокою[6879] *(R. E. Beaty та співавт., 2014)*. За даними O. Vartanian та співавторів *(2018)*, ця особистісна риса[6880] обернено корелює з товщиною і об'ємом кори[6881] лівої середньої лобової звивини *(поле BA 6)*, середньої скроневої звивини *(поле BA 21)*, верхньої скроневої звивини *(поле BA 41)*, особливо з товщиною кори лівої нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)*, правої нижньої лобової звивини *(поле BA 45)* і середньої скроневої звивини *(поле BA 37)*. У випадку нівелювання статевого й вікового факторів негативна кореляція між рівнем життєвої відкритості і товщиною кори зникала для

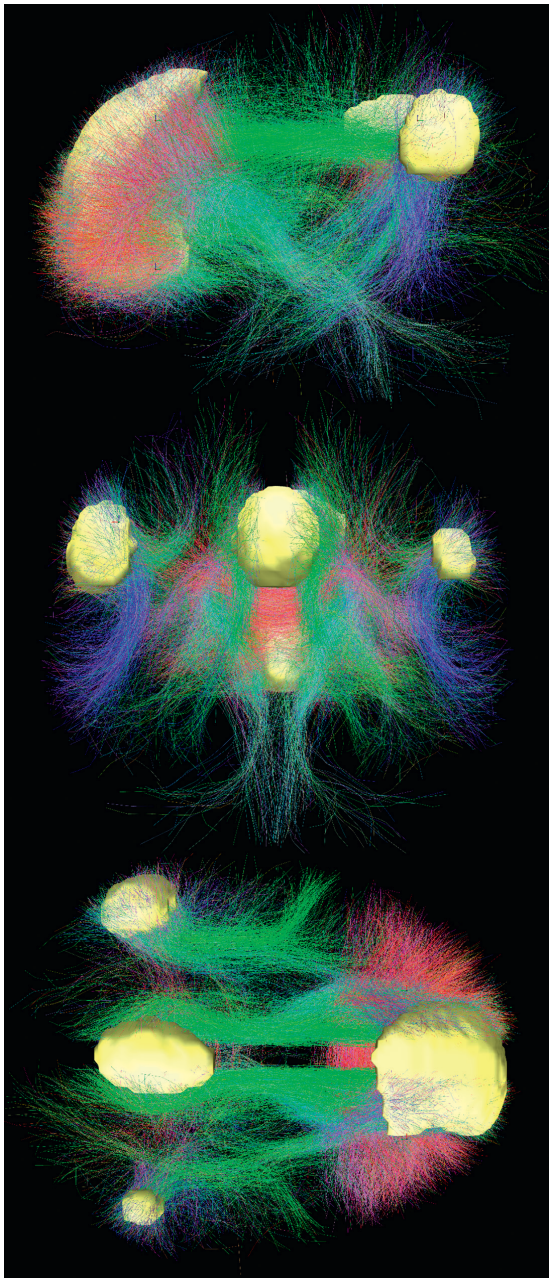


Рис. 122. Мережа мрійництва, або мережа оперантного спокою у реконструйованому функціонально-конектомному й трактографічному представленні. Основні частини головного мозку, які беруть участь у цій мережі, наведено як світло-жовті конгломерати, різнокольорові нитки — зв'язки між ними. Джерело: *https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network#/media/File:Default_Mode_Network_Connectivity.png*, з посиланням на A. Horn та співвторів *(2014)* та A. G. Garrity та співавторів *(2007)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Default_Mode_Network_Connectivity.png)*.

лівої середньої скроневої звивини, а кореляція з об'ємом сірої речовини зберігалась лише для середньої лобової звивини ліворуч. І все ж, значущу саме для показника відкритості ділянку кори віднайти не вдалося, як і жодної кореляції між площею, товщиною і об'ємом частин кори й рівнем інтелекту. F. Yasuno та співавтори *(2017)* відзначили негативну кореляцію між життєвою відкритістю і МРТ-виявним рівнем мієлінізації у присередині частині корі лобової частки, ACC і PCC — ділянках мережі оперантного спокою, а також у задній частині кори острівця і прилеглій ділянці лушпини[6882] — частинах мережі мотивації й значущості *(салієнтності)*.

Транскраніальна електрична стимуляція нижньої частини тім'яної частки праворуч і LPFC ліворуч у певних режимних комбінаціях[6883] можуть суттєво обмежувати залежний від мережі оперантного спокою стан *«блукання думки»*[6884] і, ймовірно, поточну функціональну зв'язність між MPFC і PCC[6885]. Активуюча, анодна транскраніальна електрична стимуляція DLPFC ліворуч збільшує схильність до мислеблукання[6886] на тлі виконання завдань, котрі потребують постійної уваги[6887], що прагнуть інтерпретувати як ефект побічної стимуляції мережі оперантного спокою[6888]. Можливість впливу транскраніальної електричної стимуляції MPFC на залежну від мережі оперантного спокою функцію мислеблукання й спонтанну зміну фокусу уваги доводять також E. Bertossi та співавтори *(2017)*[6889], що загалом свідчить про принципову можливість впливу на творчий процес людини *(C. Lucchiari та співавт., 2018)*.

Завадити творчому когнітивному процесові може також залежне від активності передньої частини острівця і лівої нижньої лобової звивини фокусування уваги на салієнтному стимулові[6890]; транскраніальна електрична стимуляція кори нижньої лобової звивини[6891] покращує показники дивергентного мислення[6892]; активуюча стимуляція цієї ділянки кори ліворуч зменшує креативність, вимірювану за допомогою тесту альтернативного вжитку[6893], гіперполяризаційне пригнічення — збільшує[6894]. Цікаво, що рівень візуальної креативності[6895] негативно корелює з товщиною цієї ж частини лобової кори, а також кори правої нижньої лобової звивини, SMA праворуч і лівого острівця[6896].

Мабуть, з наведеного вище зрозуміло, що роль префронтальної кори у когнітивному і творчому процесі багатогранна. Відомо, що активувальна, анодна стимуляція DLPFC на тлі катодної стимуляції первинної рухової кори полегшує зміну виконуваного завдання[6897]. Анодна транскраніальна стимуляція DLPFC покращує як дивергентне[6898], так і конвергентне[6899] мислення, натомість катодна транскраніальна стимуляція VLPFC[6900] полегшує виконання завдань, що потребують когнітивної гнучкості[6901]. Ймовірно, DLPFC відіграє важливу роль у створенні джазових музичних імпровізацій, причому у новачків транскраніальна стимуляція цієї ділянки покращує креативність і оригінальність, у найдосвідченіших — погіршує[6902]. Пригнічення[6903] кори передньої ділянки скроневої частки ліворуч на тлі анодної активації аналогічної ділянки праворуч покращує виконання тесту на пошук вирішення проблеми[6904], що свідчить про співдружність цієї ділянки кори і DLPFC[6905].

O. M. Kleinmintz та співавтори *(2018),* фактично, вважають, що кора лівої середньої лобової звивини оркеструє творчий процес, підтримуючи активність мережі салієнтності, і у випадку появи ідеї, значущої для досягнення мети, пригальмовує мережу оперантного спокою, зупиняючи у такий спосіб генерування нового. У моделі C. Lucchiari та співавторів *(2018)* за переваги активності нижньої лобової звивини над мережею оперантного спокою реалізується рутинний когнітивний процес, який забезпечує вирішення типових проблем у звичному режимі. За відсутності рішення складної проблеми активність мережі оперантного спокою переважає, що сприяє ініціації творчого пошуку — гнучкості мислення, створення нових семантичних одиниць, ідей *(Ibid.)*. Автори вважають, що стан творчості[6906] енергозатратніший, аніж ординарний, шаблонний когнітивний процес. Відомо, що за високого рівня функціональної зв'язності між MPFC і PCC фокус уваги зміщується на внутрішній світ; утримання фокусу уваги на зовнішніх об'єктах пов'язане зі збільшенням функціональної зв'язності між задньою частиною нижньої тім'яної кори й PCC *(Ibid.)*. Кора нижньої лобової звивини може модулювати увагу, концентруючи її на об'єктові когнітивного чи психічного процесу й пригнічуючи аберантні впливи. У зв'язку з цим порівнюють нейрофізіологічний корелят стану креативності й основну моду роботи мозку дитини у віці 3–6 років — спонтанну і яскраво креативну *(Ibid.*[6907]*)*, мабуть, обумовлювану незрілістю префронтальної кори *(Ibid.*[6908]*)*.

І ще кілька слів про роль інших ділянок кори. Дані F. Ruggiero та співавтори *(2018)*[6909] свідчать про неоднозначну роль лівої передньої скроневої ділянки у креативності; загалом, згідно з робочою гіпотезою *(C. Lucchiari та співавт., 2018)*, гальмування цієї ділянки зумовлює відмежування аналогічної частини кори праворуч від контролюючих впливів лівої гальмівної системи[6910], що покращує реалізацію творчого мислення[6911]. Стимуляція ділянки TPJ праворуч і пригнічення активності кори лівої середньої скроневої звивини покращує конвергентне і погіршує дивергентне лінгвістичне мислення *(Ibid.*[6912]*)*; вважають[6913], що середня скронева звивина бере участь у прямій, рутинній смисловій обробці мовної інформації[6914], тоді як TPJ — у пошуку непрямих, незвичайних, неочевидних, метафоричних смислів; пригнічення активності кори лівої середньої скроневої звивини полегшує пошук альтернативних значень лексем і фраз *(Ibid.)*. Натомість, задня частина тім'яної кори відіграє важливу

роль у вербальній та візуальній креативності шляхом модулювання механізмів уваги *(Ibid.*[6915]*)*. І, нарешті, дані, отримані поки що на малих вибірках, свідчать, що анодна, збуджувальна стимуляція лівої первинної рухової кори у досвідчених піаністів потенціює креативність при імпровізуванні *(Ibid.*[6916]*)*.

Є й казуальні спостереження з клінічної практики. Приміром, описано випадок появи малярських здібностей у пацієнта *(правша)* після ішемічного інсульту у басейні лівої середньої мозкової артерії, який до інциденту не мав художньої освіти чи усвідомленого бажання її здобути. Буквально через тиждень після судинної катастрофи він повідомив про бажання малювати, у подальшому — вдосконалював техніку живопису, причому лівою рукою; більш того, чотири роки поспіль анодна, збуджувальна стимуляція правої бічної, лобово-скроневої ділянки покращила його майстерність і креативність *(Ibid.*[6917]*)*.

Ймовірно також, що у креативних здібностях велике значення має, сказати б, *«сенсорна вразливість»* особистості — значною мірою генетично обумовлений показник рівня чутливості до внутрішніх та зовнішніх стимулів, у тому числі *(чи у першу чергу)* складних модальностей *(Ibid.*[6918]*)*.

Загалом, C. Lucchiari та співавтори *(2018)* вважають, що моменти творчості — особливі стани психіки[6919], формування і активація котрих доволі непередбачувані, хоча, зважаючи на досягнення у сфері *«нейропотенціювання»*[6920], а також оглянуті у коментованій праці повідомлення стосовно ефектів транскраніальної стимуляції, можливе створення певних алгоритмів сприяння цьому процесові. І все ж, автори обмежують прогнозовану дієвість такого підходу індивідуальними особистісними та контекстуальними умовами, тобто рядом обставин, котрі неможливо якісно оцінити й передбачити, виражаючись просто — ірраціональними факторами.

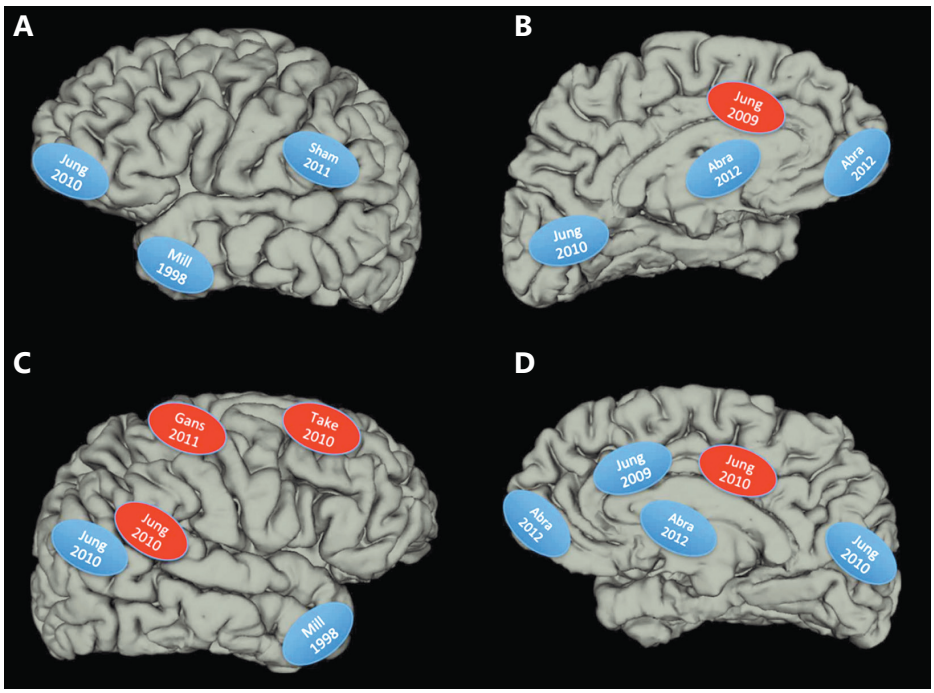


Рис. 123. Морфологічний вимір креативності. Узагальнення результатів структурної МРТ, дифузійної МРТ *(дифузійної спектральної томографії)* і протонної МР-спектроскопії[1], співвіднесених з даними психологічної верифікації ступеня креативності досліджуваних. R. E. Jung та співавтори *(2013)*. Умовні позначення: **A**, **B** — поверхні лівої півкулі; **C**, **D** — поверхні правої півкулі. Синіми еліпсами позначено ділянки, для котрих характерні нижчі показники цільності речовини мозку на тлі високої креативності осіб; червоним — ділянки, для котрих характерні вищі показники цільності речовини мозку на тлі високої креативності[2]. У межах кожної позначки наведено прізвище першого автора і рік публікації відповідного першоджерела. Бібліографічні реквізити джерел — наведено у цитованій праці.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 3.0; https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2013.00330/full)*.

[1] *«Structural magnetic resonance imaging (sMRI), (DTI), and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)»*.

[2] Мовою оригіналу: *«Graphical display of studies reviewed: Blue, lower brain integrity measures associated with higher creativity measures; Red, higher brain integrity measures associated with higher creativity measures» (R. E. Jung та співавт., 2013)*.

Однак в історії з провідною роллю мережі оперантного контролю у забезпеченні креативності, мабуть, найцікавіше те, що ACC, скоріш за все, є елементом цієї мережі *(C. S. Rohr та співавт., 2019; M. Zhang та співавт., 2019),* а тому система інтероцепції, найімовірніше, має прямий стосунок до творчого процесу. Що це означає, з огляду на можливу роль кардіогенного входу як джерела ірраціональності у мережевих процесах мозку *(див. с. 219–220, а також с. 215–216),* — зрозуміло без зайвих слів.

креативність і мозочок

Цікаво, чи можливе співвіднесення гіпотези спонтанної продукції новел за участю мережі оперантного спокою з припущенням M. Ito *(2008)* стосовно ролі мозочка у позасвідомому забезпеченні вирішення окресленого виконавчою системою когнітивного завдання *(див. с. 203–204)*.

Участь кори мозочка у мнестичному процесі важлива, ймовірно, пов'язана зі значною мережевою ємністю цієї частини мозку. Як уже зазначалося[6921], психічні розлади при ушкодженні мозочка на даний час класифікують як окремий когнітивний афективний синдром[6922] — настільки вагомим є вклад цієї структури у функцію емоційної та мнестичної сфери. Повторимось, що мозочковий компонент істотний у патогенезі більшості психічних захворювань — шизофренії, біполярного розладу, депресивного розладу, синдрому порушення активності та уваги, а також дислексичного розладу, синдрому Дауна, синдрому крихкої Х-хромосоми[6923] і розладів спектра аутизму[6924].

Мнестичні порушення на тлі мозочкової патології J. D. Schmahmann *(2019)* об'єднує у поняття *«мислительної дизметрії»*[6925], припускаючи, що мозочок[6926] може регулювати плинність, послідовність[6927], спроможність[6928] і доцільність[6929] ментального процесу[6930]. Крім того, мозочок, скоріш за все, бере участь у реалізації функції уваги, котра теж має просторову конотацію — фокусування на певній ділянці зовнішнього чи внутрішнього світу. C. S. Rohr та співавтори *(2019)* встановили, що неуважність та перемикання уваги у дівчаток 4–7-ми років позитивно корелює зі ступенем функціональної інтеграції ніжки I мозочка з лобовими елементами дорзальної мережі уваги[6931] і з ACC[6932]; перемикання уваги негативно корелює зі ступенем функціональної зв'язності ніжки I мозочка, тім'яних елементів дорзальної мережі уваги[6933] і преклина[6934].

Мовні розлади при розладах мозочка включають дефіцит автоматичної реалізації граматичних чи семантичних навиків під час формування речень *(фраз),* порушення автоматичного підлаштування до лінгвістичного контексту під час сприйняття речень *(фраз),* порушення когнітивної складової лінгвістичних навиків — аналізу й послідовного логічного судження *(Ibid.)*.

Мозочкові розлади можуть проявлятися і порушеннями соціального пізнання[6935], здатності розуміти, продукувати і контролювати власну соціально значущу поведінку, а також дефіцитом розуміння іншого — комплекс структур, котрі беруть участь у формуванні мозкових корелятів цих функцій включає, окрім іншого, мозочок *(Ibid.)*. У пацієнтів з мозочковою атрофією[6936] спостерігають різної вираженості дефіцит соціального пізнання на тривіальному[6937] й складному[6938] рівні, що корелював зі зниженням об'єму ніжок I–II часточки VII, часточки IX і VIIIa, а також дистантних зв'язків цих ділянок кори мозочка *(S. Clausi та співавт., 2019)*. У випадку множинної системної атрофії на тлі суттєвого зменшення об'єму мозочка спостерігають зниження функціональної зв'язності мозочка і його ділянок у складі мережі виконавчого контролю і мережі значущості[6939] ліворуч *(K. Kawabata та співавт., 2019)*. Вираженість когнітивних розладів у цих випадках корелює зі ступенем зв'язності між правою часточкою VI й I-ю ніжкою часточки VII мозочка та MPFC й ACC *(двобічно),* а також між зазначеними ділянками мозочка праворуч і ділянкою мигдалеподібного комплексу та суміжної частини парагіпокампальної звивини ліворуч *(Ibid.)*.

Чи існують дані стосовно зв'язку функції креативності і мозочка?

За даними *Q. Feng* та співавторів *(2019),* вербальна креативність пов'язана з динамічною інтеграцією лівої язикової і лівої середньої скроневої звивини у мережу оперантного спокою, а також з інтеграцією мережі оперантного спокою і мозочка, лобово-тім'яної мережі виконавчого контролю і мережі слухового сприйняття; крім того, рівень вербальної креативності позитивно корелює із залученістю кори постцентральної звивини *(Ibid.)*.

Стосовно функціональних зв'язків між мозочком і мережею оперантного спокою відомо наступне.

X. Guell та співавтори *(2018, 2019)* виявили два функціональні градієнти у корі мозочка[6940]. Перший — від зон, що проявляють активність на тлі реалізації рухової функції, до ділянок, активних у стані оперантного спокою. Другий — від ділянок, активність яких не має специфічної прив'язки до виду виконуваного завдання, до ділянок, активність яких синхронна виконанню тих чи інших завдань. Описані градієнти практично співпадають з мапою зон кори мозочка, функціональна активність котрих синхронна активності ділянок великого мозку на тлі здійснення рухової функції, стану оперантного спокою чи під час виконання завдань. Отже, у корі мозочка є ділянка — основна частина ніжок I і II часточки VII — активність якої синергійна мережі

оперантного спокою. Ця ділянка — чи не найважливіша у реалізації найскладніших його функцій, займає значний об'єм.

Щоправда, за даними, узагальненими X. Luo та співавторами *(2018)*[6941], топографія функціональних зв'язків між мозочком і мережею оперантного спокою дещо інша: сильний функціональний зв'язок констатують між ніжками I і II часточки VII та мережею виконавчого контролю[6942]; з мережею оперантного спокою пов'язані часточка IX[6943] і хробакова частина часточки VIIIb; із сенсомоторною мережею — часточки I–VI і VIII. Аналогічно, за результатами іншого дослідження[6944], ніжки I і II часточки VII двобічно залучені до мережі виконавчого контролю[6945], часточка IX — до мережі оперантного контролю[6946], часточки V–VI — до сенсомоторної мережі, часточка VI — до мережі значущості[6947]. На тлі депресивної фази біполярного розладу спостерігають *(Ibid.)* зменшення функціональної зв'язності правої ніжки Ia часточки VII і елементами мережі виконавчого контролю — DLPFC ліворуч й ACC[6948], а також зменшення функціональної зв'язності між правою ніжкою Ib і елементами мережі оперантного спокою — MPFC ліворуч, лівою середньою і нижньою скроневою звивиною[6949]. В іншому дослідженні *(G. Chen та співавт., 2019)* за схожих клінічних умов спостерігали зменшення функціональної зв'язності між елементами мережі оперантного спокою і корою мозочка у ділянці ніжки II часточки VII.

креативність і психотропи

Оминути увагою цей вимір проблеми неможливо — настільки він свого часу гостро дискутувався у нейропсихології і нейрофармакології. Варто лише сказати, що відомий ендогенний галюциноген DMT[6950] — агоніст рецепторів $5HT_{2A}$, TAAR-1[6951] і σ1R[6952] — котрий продукується певними клітинами мозку[6953], розглядають можливим елементом системи візуальної креативності та уяви, а також корелятів суб'єктивних явищ сфери релігійності/спіритуальності[6954] *(S. A. Barker, 2018)*. Повторимось, що у гострій фазі прийому класичні психоделіки[6955] призводять до зменшення міжвузлової зв'язності у межах усіх великих мереж мозку, збільшення ентропії *(оглянуто M. W. Johnson та співавт., 2019)*. Найбільш імовірними ділянками мозку, важливими для відтворення такого роду ефектів, є елементи мережі оперантного спокою — MPFC, PCC і кора парагіпокампальної звивини, мабуть, тому, що у них інтенсивно експресується серотоніновий рецептор $5HT_{2A}$ *(Ibid.)*. Найцікавіше, що до переліку гострих ефектів галюциногенів відносять пригнічення мережі оперантного спокою[6956] *(S. A. Barker, 2018)*. Отже, з урахуванням актуальної парадигми мережевих механізмів креативності, можна стверджувати, що такі впливи навряд чи сприяють реалізації цієї функції. Аналогічні питання виникають і стосовно ролі опіатів, канабіноїдів та інших психотропних речовин, котрі мають резидентні мозкові відповідники: дискусія щодо ролі наркотичних засобів і алкоголю у творчості триває давно *(див., наприклад, L. Rauch, 2000)*.

розмисел і осяяння

На основі аналізу результатів досліджень мережевих корелятів наукового розмислу[6957], проведеного L. Nenciovici та співавторами *(2019),* рядом інших колективів *(див. далі)*, можна приблизно окреслити множину ключових для цієї функції ділянок мозку.

- Мережа **подолання власних помилкових уявлень**[6958], найімовірніше, включає ACC[6959], VLPFC[6960], DLPFC[6961] *(L. Nenciovici та співавт., 2019)*.
- **З'ясування причинно-наслідкових зв'язків між явищами**[6962] здійснюється на тлі збільшення активності медіальної потилично-скроневої ділянки[6963], кори верхньої скроневої борозни[6964], кори лівої внутрішньотім'яної борозни ліворуч *(Ibid.);* за іншими даними, преферентну активацію спостерігають стосовно ряду ділянок DMPFC *(поля BA 8 і BA 9)* або кори нижньої тім'яної часточки праворуч *(поле BA 39)*, нижньої лобової звивини праворуч *(поле BA 45),* середньої і верхньої лобових звивин *(поля BA 6 і BA 8)*, верхньої тім'яної часточки праворуч *(поле BA 7)*, а також парагіпокампальної звивини ліворуч і передцентральної звивини праворуч[6965], лівого хвостатого ядра[6966] *(Ibid.)*.
- У випадку **сприйняття неузгоджуваних з певним твердженням даних** характерна преферентна активація ACC *(поля BA 24 і BA 32),* кори преклина *(поле BA 7),* DLPFC *(поле BA 9 ліворуч; Ibid.)*.
- Для функції **генерування гіпотез** характерна преферентна активність кори верхньої лобової звивини *(поле BA 6 двобічно),* нижньої лобової звивини *(поле BA 9 ліворуч),* зменшення активності кори нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40 ліворуч)* і правого острівця *(поле BA 13; Ibid.)*; за іншими даними, під час генерування гіпотез порівняно з їх осмисленням спостерігають більшу активність ділянок лівої півкулі — DLPFC *(поля BA 9 і 46),* лушпини, парагіпокампальної звивини *(поле BA 22),* середньої потиличної звивини *(поле BA 19),* а також лівої верхньої скроневої звивини *(Ibid.)*; зменшення активності за таких умов характерне для ділянок лівої середньої потиличної звивини і правої язикової звивини[6967] *(Ibid.)*.

- Не менш цікаве спостереження *C. Porcaro* та співавторів *(2014)* стосовно мережевих корелятів репрезентації **логічного протиріччя у контексті формування суджень**[6968]. Вони відмічали послідовне залучення активності у ділянці кори правої середньої лобової звивини *(поле BA 11)*[6969], а також пов'язану з ідентифікацією суперечливого твердження[6970] преферентну активацію ділянки правої нижньої кори лобової частки *(поле BA 47)*, що продовжувалося активацією частини лобово-полярної кори праворуч (поле BA 10) й ACC *(поля BA 24 і BA 32)*. Іншими структурами, активність котрих відмічали на тлі виконання тесту, є кора верхньої лобової звивини *(поля BA 6 і BA 8 двобічно)*, кора преклина *(поле BA 31 ліворуч)* і кутової звивини *(поля BA 39 і BA 40 двобічно)*, кора середньої скроневої звивини *(поле BA 21 праворуч)*, PCC *(поле BA 31)*, а також медіальні відділи орбітофронтальної кори й, очевидно, VMPFC *(двобічно)* і праве хвостате ядро. Істотне зменшення активності спостерігали у корі клина *(поле BA 18 двобічно)* і в ділянці таламуса *(двобічно)*.
- **Цифри і числа.** Двобічна активність у ділянці внутрішньотім'яної борозни, а також у префронтальній і передцентральній корі негативно, однак диференційно корелює з величиною відмінності між числами[6971], причому значущість кори внутрішньотім'яної борозни у з'ясуванні числової величини — первинна *(оглянуто D. Ansari, 2008)*.
- **Осмислення.** Близький до творчого осяяння феномен осмислення[6972] може бути пов'язаний з особливостями активності кори верхньої лобової звивини, ACC, MCC, острівця, кори верхньої скроневої і кутової звивини, верхівки[6973] і схилу[6974] хробака мозочка, хвостатого ядра, котрі виявляють на тлі оперантного спокою *(J. Lin та співавт., 2018*[6975]*)*.
- **Дійова складова.** Цікаво, що у реалізацію когнітивного процесу залучені також типові сенсомоторні ділянки, інтегровані у межах мультимодальної мережі, яка включає кору верхньої тім'яної часточки, тім'яної покришки, передньої частини острівця[6976], дорзальну частину ACC, SMA[6977], DLPFC[6978] і ділянку TPJ[6979] *(J. D. Medaglia та співавт., 2015*[6980]*)*.

Загалом, описана на даному етапі конектомна картина мережевих корелятів функції пізнання вкрай складна *(J. Zimmermann та співавт., 2018; **рис. 124**)*, ймовірно, має певні технічні застереження *(див. R. A. Poldrack, T. Yarkoni, 2016)*; про тонку топологічну специфіку — годі й казати.

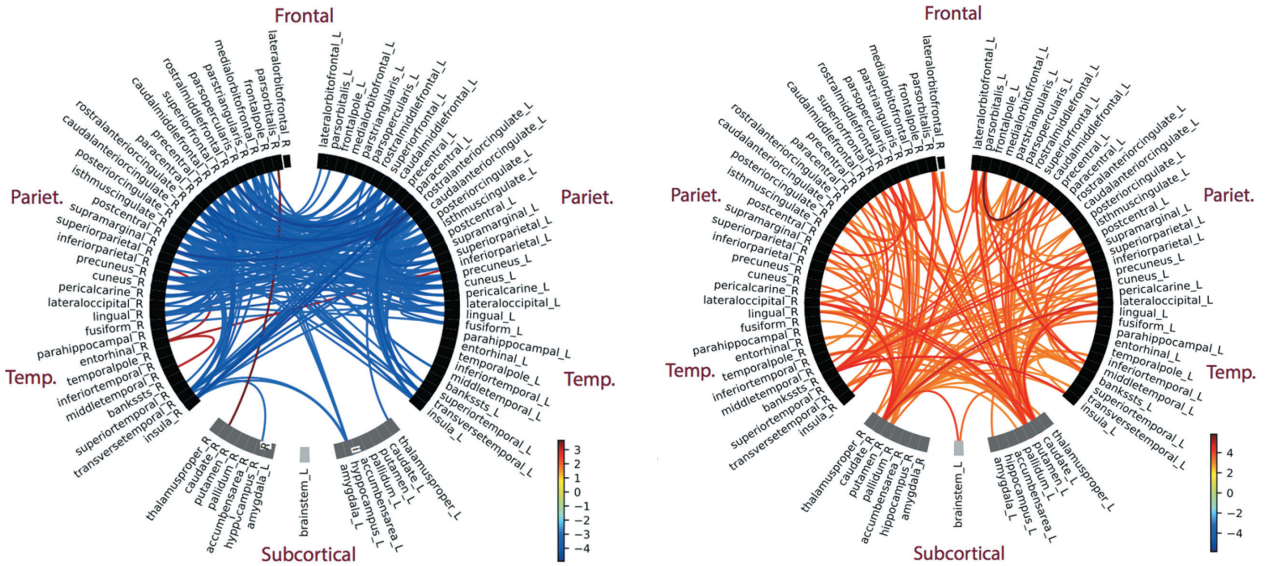


Рис. 124. Мережі пізнання. Конектомний аналіз за різних режимів опрацювання емпіричних даних, отриманих при дослідженні активності мозку на тлі різноманітних когнітивних тестів. Виявилось, що увесь масив розбивається на два типи кореляційних зв'язків між ділянками мозку. J. Zimmermann та співавтори *(2018)*. Відтінки синього — негативна кореляція між ступенем зв'язності, демонстрованої кожним одиничним графом, і успішністю виконання певних когнітивних тестів на тлі дослідження активності мозку. Червоний колір — позитивна кореляція між ступенем зв'язності, демонстрованої графом, і успішністю виконання певних когнітивних тестів на тлі дослідження активності мозку.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.jneurosci.org/content/rights-permissions)/*

подихи психіки на мережах мозку

Повернімось до початку цієї глави. Залишилось багато запитань, та нас найбільше муляють такі: чи існують матеріальні кореляти аксіологічного? Чи виражувана моральність певними матеріальними — колористичними, композиційними, структурними й іншими властивостями споглядуваних об'єктів? Або, концептуальніше, — чи існують зв'язки між естетичною й аксіологічною сферами[6981]? І не менш лоскотне питання — наскільки когнітивно забарвлене мистецтво? І наскільки естетично довершене пізнання? Скільки у моралі раціонального і чи має пізнання моральне забарвлення? Коротше кажучи, нас цікавитимуть співвідношення у межах тріади аксіології, естетики і когнітивістики. І не тільки.

Ось наприклад, попри в цілому скептичне ставлення до твердження про моральну ємність найбільш ідеологічно знебарвленого[6982] інструментального[6983] музичного мистецтва *(оглянуто A. Gomila, J. F. Christensen, 2018),* хто ж заперечуватиме тісний зв'язок між моральними і емоційними барвами будь-якого художнього акустичного явища. Мабуть, це пов'язано з тим, що емоційна складова неодмінно виражена у прозодичних варіаціях мови, котра, завдяки ритмічним і тональним характеристикам, гранично близька до *«музичності» (див. S. Koelsch, 2014)*, як особливого формобуття звукових феноменів. Пригадаймо також, що емоційні атрибути музичного мають доволі чіткі формально-структурні вирази[6984], отже зв'язок між естетичною і когнітивно-афективною складовою у цьому сенсі очевидний *(див., наприклад, працю S. Koelsch, 2018)*.

Мистецтво загалом досить успішно формалізується, хоча б тому, що його наріжним каменем є символ; більш того, творча спроможність значною мірою залежить від уповні передаваних навиків. Мораль не менш вдало формалізовувана — погляньмо на витоки права і його кодифікацію. Своєю чергою, мораль, як і мистецтво, часто розкривається афористично, ірраціонально-аксіоматично.

Отже, між естетичною, когнітивною й аксіологічною сферами наявні суттєві зв'язки. Що й казати про релігійний вимір, у котрому всі ці три складові нерозривно поєднані у практичній, богословській і регламентній гранях[6985]. Інша площина можливої спорідненості — між психологічним станом потоку[6986] *(D. J. Harris ma співавт., 2017)*, відчуттям подиву, дивовижності на тлі естетичного сприйняття[6987] *(J. Fingerhut, J. J. Prinz, 2018),* а також творчим, пізнавальним чи духовно-релігійним осяянням і захопленням *(див. вище)*.

Словом, у той час, коли ви читаєте ці рядки, уже надбано значну кількість емпіричних даних, котрі у цілому підтверджують фундаментальні зв'язки між зазначеними чотирма гранями людської психіки.

Спробуймо осягнути їх.

естетичне й аксіологічне

Почати б з того, що питання естетико-аксіологічних реляцій і їхніх підмурків має значну історичну тяглість; за однією з версій *(A. Gomila, J. F. Christensen, 2018)*, ступінь зв'язку між естетичним і аксіологічним судженням на тлі чи стосовно певного мистецького твору, особливо музичного, суттєво залежить від багатьох контекстуальних передумов[6988]. A. Chatterjee та O. Vartanian *(2016)* констатують, що естетична оцінка загалом є важливим фактором різних видів людської поведінки — репродуктивної, споживчої й утилітарно-мистецької, а також, ймовірно, морально забарвленої[6989].

За даними метааналізу результатів фМРТ-досліджень процесу здійснення вибору *(D. J. Levy, P. W. Glimcher, 2012)*, ключовими для його естетичного й морального вимірів є VMPFC[6990] і частково перекривана з нею орбітофронтальна кора[6991]. D. Zaidel і M. Nadal *(2011)* у якості специфічних для сприйняття естетично значущих стимулів розглядають ділянки кори потиличної частки; для реалізації морально забарвленого вибору — орбітофронтальну кору, MPFC і DLPFC, ACC, кору полюса скроневої частки, вентральний стріатум і хвостате ядро; для співвиконання обох опцій — ділянку верхньої скроневої борозни *(ближче до TPJ)*, PCC і медіальну частину кори тім'яної частки[6992] — майже всі з перелічених ділянок входять до складу мережі оперантного спокою[6993].

На даний час з'ясовано значну кореляцію між сприйняттям естетичних якостей обличчя і прогнозуванням моральних якостей: естетично довершене обличчя розташовує до впевненості у доброчесності споглядуваного *(F. Hartung ma співавт., 2019)*[6994]. Для реалізації такого типу зв'язку[6995] характерна активація медіальної частини орбітофронтальної кори праворуч і пригнічення активності задньої частини кори правого острівця *(T. Tsukiura, R. Cabeza, 2011)*. За даними T. Wang та співавторів *(2015)* визначення естетико-фаціальної і моральної довершеності особи здійснюються за преферентної активації орбітофронтальної кори ліворуч; споглядання красивих облич[6996] супроводжується преферентною активацією нижньої орбітофронтальної кори ліворуч, середньої потиличної кори ліворуч, кори верхньої лобової звивини ліворуч, лушпини ліворуч[6997] і середньої потиличної кори праворуч; споглядання сцен, що розкривають моральну красу людини, супроводжується преферентною активацією нижньої орбітофронтальної кори ліворуч, а також медіальної орбітофронтальної кори праворуч, кори лівої середньої скроневої звивини, лівої середньої лобової звивини, прицентральної часточки праворуч, MCC *(двобічно),* PCC *(ліворуч),* кори преклина ліворуч, кори кутової звивини *(двобічно)*. Нарешті, за даними Q. Luo та співавторів *(2019)*, у по-

єднанні оцінки естетичної і моральної довершеності оцінюваної особи[6998] відіграє роль кора середньої потиличної звивини[6999] і медіальна орбітофронтальна кора[7000]; кора острівця активується двобічно на тлі сприйняття некрасивого обличчя та/або негативного морального асоціату оцінюваного[7001], ділянка SMA — лише при співпадінні негативної фаціально-естетичної та моральної якостей споглядуваного; нарешті, на тлі неспівпадіння естетичного і морального враження[7002] спостерігають преферентну активність MPFC. Транскраніальна магнітна стимуляція DLPFC[7003] суттєво впливає на судження щодо доброчесності[7004] осіб на основі споглядання фотовідбитків їхніх облич *(C. Ferrari та співавт., 2017)*. Цікаво, що за даними F. Hartung та співавторів *(2019)*, споглядання фотовідбитків спотворених облич супроводжується преферентною активацією вентральних ділянок скронево-потиличної кори й пригніченням важливих для формування емпатії і соціального пізнання ділянок ACC.

І ще: хіба можливо уявити прояви моральної, естетичної чи релігійної сфери без феномену сліз? А, між іншим, у реакції емоційного плачу ключове місце займає, окрім MPFC і VMPFC, також і ACC *(L. M. Bylsma та співавт., 2018)*.

естетичне і когнітивне

Мабуть, вірною є думка сучасних дослідників, заснована, зокрема, на переконаннях І. Канта, що сприйняття краси у цілому неможливе за межами когнітивного процесу, потребує певного мисленнєвого супроводу *(A. A. Brielmann, D. G. Pelli, 2017[7005])*. У цьому контексті, внесення когнітивних репелентів[7006] істотно порушує естетичне судження, обумовлюючи зменшення суб'єктивно оцінюваної естетичної ваги демонстрованого об'єкту і, що важливо, задоволення, пов'язаного з його сприйняттям[7007]. Така ситуація спостерігається лише стосовно тих стимулів, котрі у звичайних умовах викликали суттєве задоволення. Однак, згідно з даними авторів, порушення когнітивного процесу не впливає на отримання задоволення від демонстрації приємних стимулів, позбавлених суттєвого естетичного компонента; висновок — когнітивний супровід важливий саме для формування задоволення від естетично забарвлених, але не від естетично нейтральних стимулів[7008]. Цікаво, що сильне задоволення, отримане від сприйняття естетично нейтральних стимулів, визнається досліджуваними добровольцями як естетично забарвлене, що, на думку A. A. Brielmann і D. G. Pelli *(2017)*, суперечить іншій тезі І. Канта — стосовно відсутності естетичного виміру у істотно приємних чуттєвих стимулів[7009].

Думка про зв'язок між естетичним судженням і когнітивним процесом є однією з провідних у сучасній нейроестетиці і нейропсихології. Так, A. Chatterjee і O. Vartanian *(2014, 2016),* M. Nadal і A. Chatterjee *(2018)* описують процес естетичного сприйняття у тріадистичному руслі, визначаючи серед його компонентів групу чуттєво-рухових, емоційно-мотиваційних і когнітивних[7010]. Модель, акцептована B. Spee та співавторами *(2018),* як і більшість інших моделей *(H. Leder, M. Nadal, 2014; J. Liu та співавт., 2017; див.* ***рис. 125****),* деталізує зв'язки між естетичним судженням і пізнавальною активністю людини. M. T. Pearce та співавтори *(2016)* вважають, що когнітивні атрибути є важливими елементами сприйняття краси і творів мистецтва; більш того, ці види психічного процесу, ймовірно, слід взагалі розглядати як варіанти пізнавальної активності[7011]. J. F. Christensen та співавтори *(2017)* вбачають складні соціально-когнітивні атрибути у феномені танцю — типовому культурно-мистецькому явищі[7012].

І в той же час, S. Luoto *(2017)* відкидає таку схему естетичного сприйняття, допускаючи лише допоміжну[7013] роль когнітивної складової і розглядаючи емоційну[7014] компоненту як невід'ємну сутнісну складову процесу сприйняття й оцінки візуальної краси[7015]. K. Bluehm *(2018)* бачить причину такого роду протиріч у термінологічно-семантичній площині: серед об'ємної інтерпретації досвіду естетичного сприйняття і судження можна вичленити дотичні, однак відмінні явища, для кожного з котрих справедливим буде один з озвучених підходів[7016].

естетика раціонального

Одним із яскравих доказів глибинних зв'язків між когнітивною і естетичною гранями психічного є присутність також і питомо естетичних критеріїв вдалого розв'язку складних завдань. Приміром, давно відоме поняття математичної краси, котра полягає в естетичній довершеності математичних закономірностей[7017], лаконічності й влучності доказів, непередбачуваності логічних поворотів тощо[7018].

Важко пройти повз естетичний поблиск відомої тотожності Ейлера, котра ув'язує два фундаментальні трансцендентні числа (**e** і **π**), два найвідоміші арифметичні числа (**0** і **1**) і уявну одиницю (**i**): $\mathbf{e^{i\pi} + 1 = 0.}$

Не меншою красою світліє формула Ейнштейна: $\mathbf{E = mc^2}$.

Естетично довершеним є принцип золотого перетину[7019], котрий пронизує увесь наш світ, його біологічну[7020] й молекулярно-генетичну[7021] грані, є основою візуальної краси і музичної довершеності[7022].

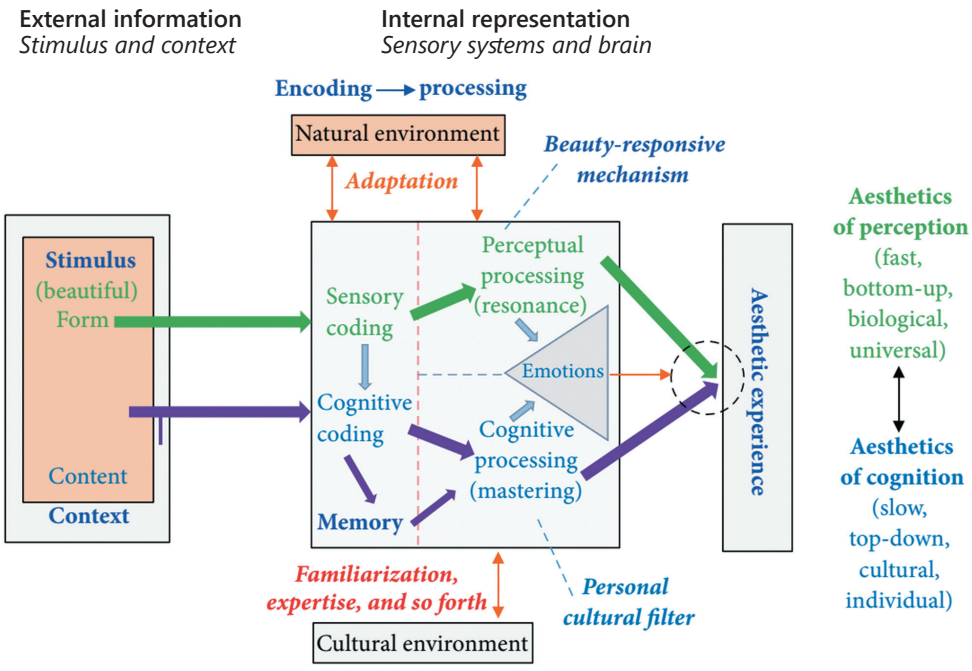


Рис. 125. Одна із моделей естетичного сприйняття і судження: відтворено J. Liu та співавторами (2017) з праці C. Redies (2015).

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і умови, які ним передбачені *(ліцензія CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2015.00218/full • https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/1292801).*

Багато математиків, особливо тих, що працюють з абстрактними, однак просторово забарвленими поняттями[7023], а також з іншими розділами математики[7024], асоціюють математичні об'єкти з певними візуальними образами[7025], що неодмінно актуалізує роль естетичного у цій галузі знань. Фізика елементарних часток тривалий час послуговувалася принципом симетрії і далі — суперсиметрії у прагненнях звести розмаїття складових всесвіту до обмеженого переліку фундаментальних елементів. Нарешті, воління до лаконічності, відображене у принципі *«леза Оккама»*, пронизує увесь раціональний метод, є однією з його підвалин; і цей же принцип напрочуд близький до поняття *«відчуття міри»,* без якого немислима естетична довершеність[7026]. У практичній площині — існування поняття *«мистецтво тієї чи іншої діяльності»* вкотре свідчить, що критерій довершеності вповні естетичний.

А якщо іще простіше — і мистецтво, й наука містять у серцевині творчий процес. З цієї точки зору аргументування спорідненості естетичного і когнітивного є *«розкриттям очевидного»*. І хто сперечатиметься з тим, що наука загалом і нейронаука — зокрема, давно і глибоко інкорпоровані у тіло мистецтва *(C. L. D'Souza, 2012[7027])*. Приміром, кінематографічного.

відступ 2. естетика пізнаваного: приклад слуху

Ми уже згадували і про механотрансдукцію *(див. с. 327–328)*, і про сприйняття музичної краси *(с. 421–423)*. А у органні слуху поєднані ці дві теми, являючи приклад естетично значущого інженерного лаконізму і візуальної краси Занадто багато пов'язано у людини зі слухом, щоб вважати цей вид чуття другим після зору[7028]. Значущість слуху — непересічна, оскільки він уможливлює мабуть найскладнішу форму міжлюдської комунікації — мову. Саме зі слухом пов'язана чи не половина усього мистецтва — акустичне і не лише музичне, пісенне, а й риторське, мовленнєве[7029]. Коротше кажучи, слух найінтимнішим чином пов'язаний із особистісно-словесною серцевиною феномену людини[7030].

Будова органу слуху вражає хитромудрістю і дратівливим поєднанням лаконічної простоти й далекої до розуміння складності. У зв'язку із цим виникає просте, але засадниче питання: чому при мізерній кількості і начебто простій будові слухових рецепторів вони не відновлюються? І як результат — число осіб з порушеннями слуху колосальне[7031]?

розміри завитки і основний каскад подій слухового сприйняття

Завитка — мініатюрний орган (***рис. 126***, ***рис. 127***), у дорослої людини її загальні розміри складають ~9×7×3 мм[7032], довжина її кісткового тунелю, за різними даними, становить від 32 до 42 мм[7033], її діаметр змінюється від ~2.5 мм у основі до ~1.5 мм у верхівці, а кількість витків може складати від 2.5 до 3[7034]. Висота власне звукосприймаючого пристрою — спірального, або Кортіївого органу становить ~63–66 мкм[7035]. Точність акустичного сприйняття цього мініатюрного біопристрою непересічна: у діапазоні частот і гучності, у яких слухове сприйняття найкраще[7036], людина може розрізнити[7037] зміну рівня звуку[7038] приблизно на один децибел та зміну тональної частоти[7039] приблизно на піввідсотка.

Виражаючись максимально просто, можна сказати, що акустичні коливання, отримувані рідиною (*perilympha*) барабанних сходів (*scala tympani*) від барабанної перетинки (*membrana tympanica*) і кісточкового каскаду через основу стремінця (*basis stapedis*), вставленого у овальне вікно (*fenestra ovalis s. cochleae*), перетворюються не вповні зрозумілими гідродинамічними механізмами у коливання основної мембрани (*lamina basilaris*[7040]), розташованого на ній спірального органу (*organum spirale*), ендолімфи (*endolympha*) і покривної мембрани (*покривної перетинки, membrana tectoria*), що разом обумовлює коливання стереоцилій внутрішніх волоскових клітин, відкриття вбудованих у них механоцептивних йонних каналів, вхід у їхню цитоплазму йонів калію і кальцію, деполяризацію і збудження цих клітин, вкрай швидке вивільнення їхніми базальними частинами гігантських кількостей медіатора у синаптичні щілини і активацію постсинаптичних дендритних відростків чутливих нейронів спірального вузла завитки. Ці нейрони і заносять первинно кодований у такий спосіб, електричний еквівалент акустичного подразнення у мозок, де розпочинається його багаторівневе перетворення і опрацювання. У кінцевому висліді — формуються кіркові кореляти слухового відчуття і — ми чуємо.

Зупинімось тепер на вузлових моментах цього каскаду подій детальніше.

волоскові клітини

Основними клітинами-рецепторами слухового аналізатора вважають внутрішні волоскові клітини, додатковими — зовнішні[7041]. Обидва види волоскових клітин — середнього/малого розміру[7042], видовженої, циліндричної чи призматичної форми, розташовані поміж спеціальних підтримувальних клітин спірального органу у доволі чіткому площинному порядку[7043]. Вони відрізняються розташуванням на звичному, радіарному зрізі спірального органу[7044]: внутрішні волоскові клітини розташовані ближче до ступицевої частини завитки (*modiolus cochleae*[7045]), до спірального вузла, до спірального канту (*limbus spiralis*) і внутрішньої спіральної борозни (*sulcus spiralis internus*) і до кореня покривної мембрани (*membrana tectoria*); зовнішні волоскові клітини розташовані далі від ступецевої частини завитки і ближче до судинної смуги (*stria vascularis*). Проте основною морфологічною особливістю обох клітин, відображеною у їхній назві, є апікальний щіткоподібний пучок з 50–100 циліндричних виростів — стереоцилій[7046]. У зовнішніх волоскових клітин діаметр стереоцилій ~200 нм[7047], у внутрішніх — вдвічі більший[7048], довжина стереоцилій варіює і складає кілька мікрометрів[7049]. Стереоцилії зазвичай щільно згруповані у сплощений і часто зігнутий у вигляді літери V чи W ансамбль, мають складну внутрішню структуру і не належать до справжніх війок (*cilium*)[7050]. Щоправда, у незрілих слухових волоскових клітинах і у зрілих волоскових клітинах вестибулярного апарату ссавців[7051] поміж стереоциліями, у центрі ансамблю розташована найвища і справжня війка — кіноцилія, котра містить характерний для усіх війок набір мікротрубочок[7052].

Стереоцилії внутрішніх волоскових клітин людини у кількості 41–64[7053] розташовуються у 2–3 ряда, коротші розташовані ближче до ступицевої частини завитки[7054]; стереоцилії зовнішніх волоскових клітин у кількості 46–148[7055] формують V/W-подібну стінку з 3–5 рядів[7056], розкриту у напрямку ступецевої частини, причому коротші стереоцилії теж розташовані ближче до ступиці[7057]. Одна завитка дорослої людини містить за різними даними від ~7200 до ~16000 зовнішніх волоскових клітин[7058]. Внутрішніх волоскових клітин у одній завитці дорослої людини всього лиш 2600–4400[7059]. Маса однієї зовнішньої волоскової клітини людини — ~$2.6 \cdot 10^{-9}$ г, внутрішньої — ~$7.3 \cdot 10^{-9}$ г[7060].

Вздовж тунелю завитки внутрішні волоскові клітини у спіральному органі формують один ряд — від базальної до верхівкової частини тунелю; натомість, зовнішні волоскові клітини інколи розташовані у шахматоподібному порядку і формують 3–4 поздовжні ряди[7061]. Лінійна густина вздовж тунелю завитки людини для внутрішніх волоскових клітин стала[7062], для зовнішніх волоскових — змінюється вздовж завитки[7063].

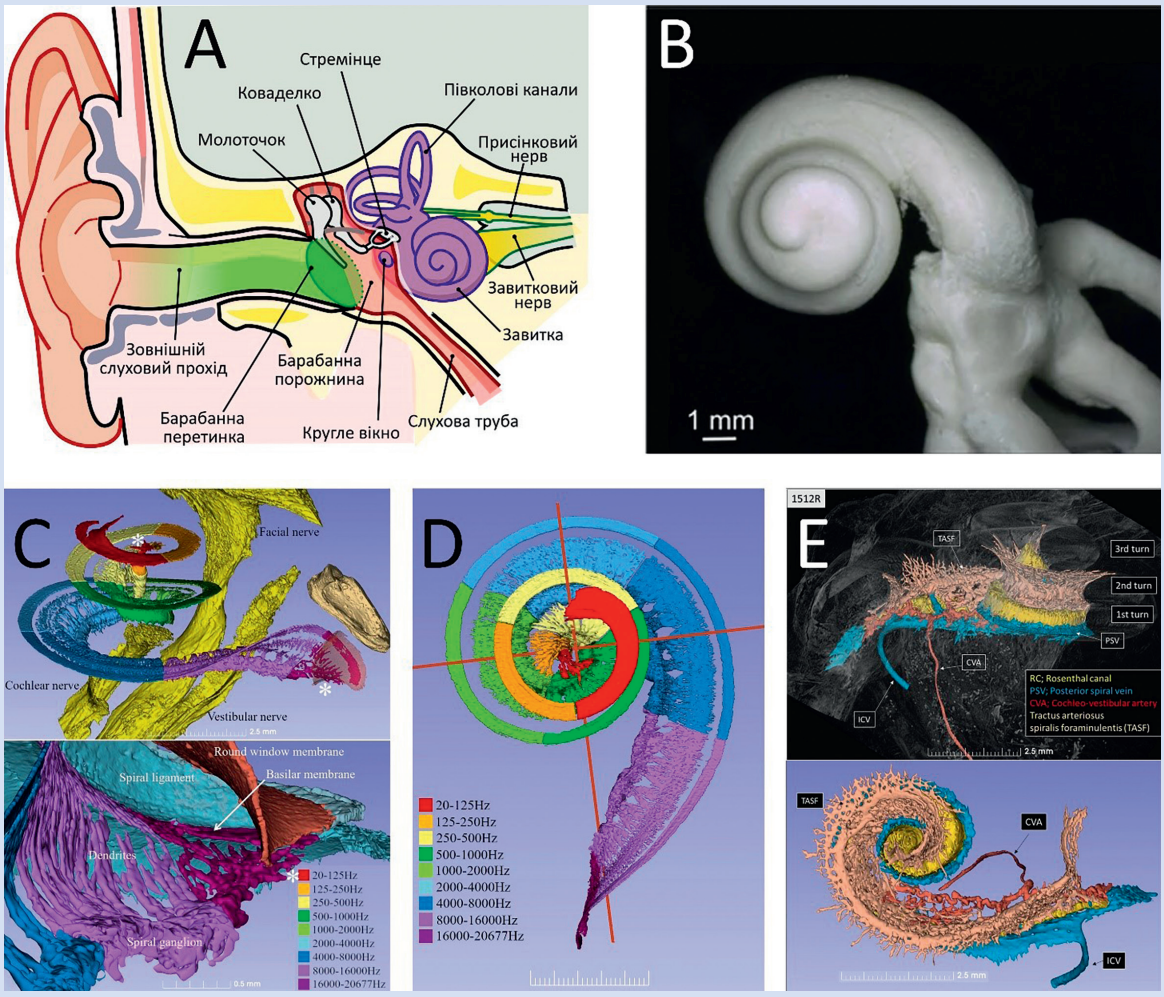


Рис. 126. A — Мезоскопічна схема будови людського вуха. Джерело: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy_of_Human_Ear_with_Cochlear_Frequency_Mapping.svg#/media/File:Anatomy_of_the_Human_Ear_uk.svg*. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 2.5; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy_of_the_Human_Ear_uk.svg*). **B — Корозійний препарат (*«внутрішній відбиток»*) людської завитки**[1], отриманий M. Pietsch та співавторами (*2017*). Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598-017-07795-4*). **C, D — Здійснена H. Li та співавторами (*2021*) тривимірна реконструкція двомірних зображень людської завитки**, які були отримані методом фазово-контрастної Х-променевої візуалізації[2], з подальшим кольоровим виокремленням базилярної мембрани (*стрічка*) і нейронних структур спірального вузла (*позначені відповідними надписами на нижньому зображенні*). Лінійні тонотопічні координати розраховано за формулою Грінвуда[3] і нанесені колористично. Ключ колористичного представлення подано на рисунку нижче і на рисунку праворуч. Позначкою ***** вказано два кінці (*верхівковий і основний*) тунелю завитки. Рисунки використано і поєднано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598–021–83225-w*). **E — Тривимірна реконструкція судинної мережі завитки людини**, здійснена X. Mei та співавторами (*2020*) із двомірних зображень, які були отримані методом фазово-контрастної Х-променевої візуалізації[4]. Ключ колористичної візуалізації і значення абревіатур розкрито на рисунку, ICV — inferior cochlear vein; 1st turn, 2nd turn, 3rd turn — відповідно, 1-ий, 2-ий і 3-ій оберти тунелю завитки. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598-020-62653-0*).

[1] Хімічний склад використаної у якості заповнювача епоксидної смоли автори не наводять.

[2] Англ. — *synchrotron radiation phase-contrast imaging.*

[3] Англ. — *Greenwood's formula.*

[4] Англ. — *synchrotron radiation phase-contrast imaging.*

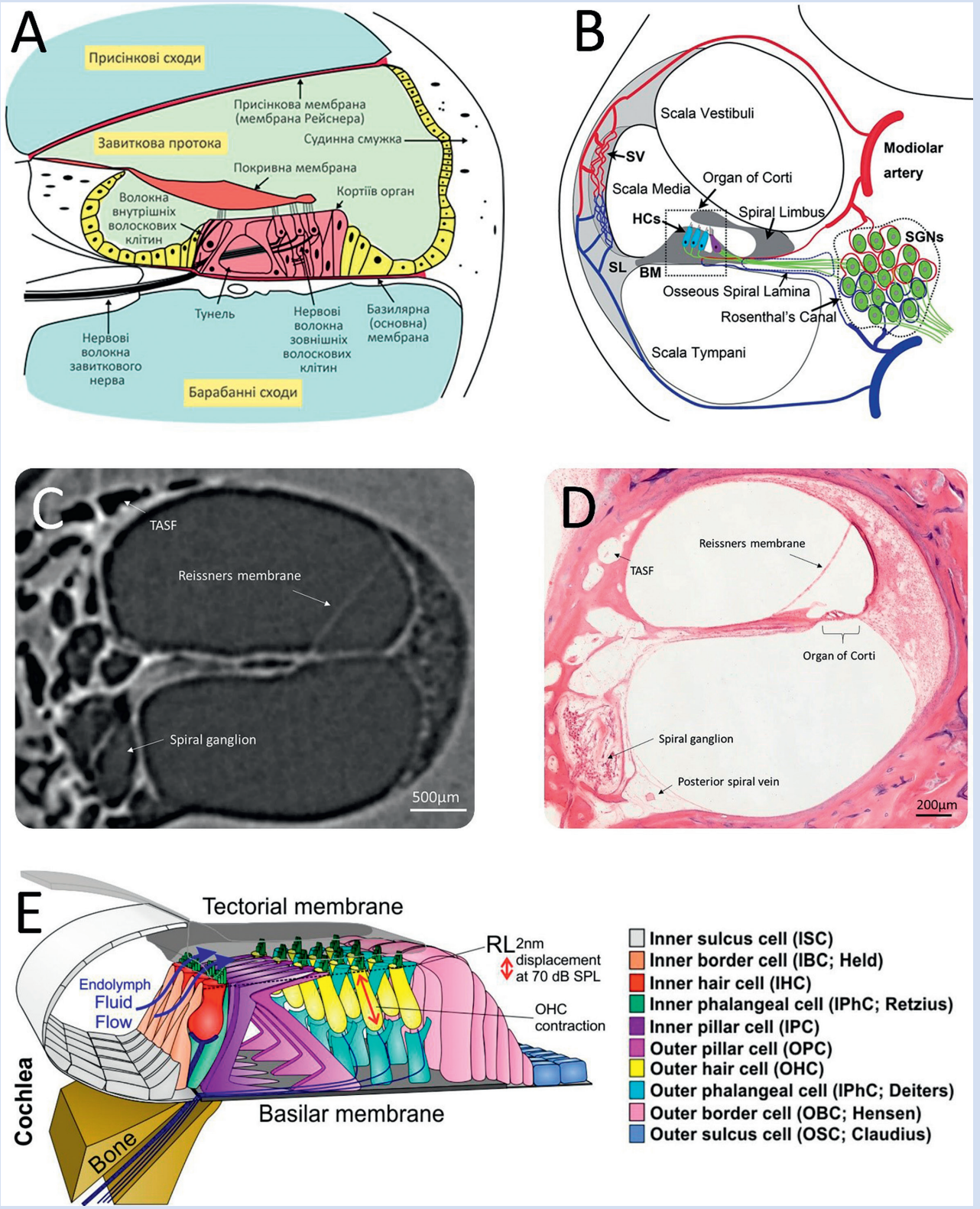

A
Присінкові сходи
Присінкова мембрана
(мембрана Рейснера)
Завиткова протока
Судинна смужка
Покривна мембрана
Кортіїв орган
Волокна
внутрішніх
волоскових
клітин
Тунель
Нервові
волокна
зовнішніх
волоскових
клітин
Базилярна
(основна)
мембрана
Нервові
волокна
завиткового
нерва
Барабанні сходи
B
Scala Vestibuli
SV
Modiolar
artery
Organ of Corti
Scala Media
Spiral Limbus
HCs
SGNs
SL
BM
Osseous Spiral Lamina
Rosenthal's Canal
Scala Tympani
C
TASF
Reissners membrane
Spiral ganglion
500µm
D
Reissners membrane
TASF
Organ of Corti
Spiral ganglion
Posterior spiral vein
200µm
E
Tectorial membrane
RL
2nm
displacement
at 70 dB SPL
Endolymph
Fluid
Flow
OHC
contraction
Cochlea
Basilar membrane
Bone
Inner sulcus cell (ISC)
Inner border cell (IBC; Held)
Inner hair cell (IHC)
Inner phalangeal cell (IPhC; Retzius)
Inner pillar cell (IPC)
Outer pillar cell (OPC)
Outer hair cell (OHC)
Outer phalangeal cell (IPhC; Deiters)
Outer border cell (OBC; Hensen)
Outer sulcus cell (OSC; Claudius)

Рис. 127. Мікроскопічна будова завитки людини.
A. Мікроанатомія тунелю завитки із позначенням основних складових. Схема. Джерело: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cochlea-crosssection_uk.png*. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY-SA 3.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cochlea-crosssection_uk.png*).
B. Мікроанатомія тунелю завитки з наголосом на джерела васкуляризації його вмісту згідно з Y. Zhang та співавторами (*2023*). Позначення: BM — basilar membrane (*membrana basilaris ductus cochlearis, основна* [базилярна] *мембрана*[1]); HCs — hair cells (*волоскові клітини*); SGNs — spiral ganglion neurons (*нейрони спірального вузла*); SL — spiral ligament (*ligamentum spirale, спіральна зв'язка*); SV — stria vascularis (*судинна смуга*); scala tympani — барабанні сходи; osseous spiral lamina — *lamina spiralis ossea*, тобто кісткова спіральна пластинка; scala vestibuli — присінкові сходи; scala media — середні сходи; modiolar artery — *arteria spiralis modioli*, або модіолярна артерія[2]; Rosenthal's Canal — ймовірно, йдеться про *canalis spiralis modioli*, тобто про спіральний канал веретена (*В.Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 277*)[3]. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC0 1.0; https://elifesciences.org/articles/83486#copyright*).
C, D. Зображення поперечника основної (*базилярної*) частини тунелю завитки людини, отримане X. Mei та співавторами (*2020*) методом фазово-контрастної X-променевої візуалізації[4] (**C**). Зображення поперечника тієї ж частини людської завитки (**D**), отримане оглядовою гістологічною технікою (*забарвлення гематоксилін-еозином*). TASF — tractus arteriosus spiralis foraminosus. Reissners membrane — *membrana vestibularis ductus cochlearis*, або присінкова перетинка (*membrana vestibularis*). Значення інших анатомічних позначень очевидні. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 4.0; https://www.nature.com/articles/s41598–020–62653–0*).
E. Клітинний склад спірального органу згідно з K.L. Elliott та співавтори (*2018*). Колористичний ключ з розшифруванням абревіатур і вказівкою епонімічних назв наведено на рисунку. RL — reticular lamina, SPL — sound pressure level; смисл цих і інших додаткових позначень — див. першоджерело. Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені (*CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2018.00252/full*).

[1] Син.: *lamina basilaris*, основна пластинка *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 279).*

[2] Варіанти української назви: спіральна артерія веретена *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 280)*, а також *(у порядку пропозиції)* — артерія маточини, ступицева артерія.

[3] Однак, канал Розенталя може позначати спіральний канал канал завитки — *canalis spiralis cochleae*, тобто власне тунель у скроневій кістці, який називають завиткою — див.: *https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Christian_Rosenthal* • *https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Rosenthal+canal* • *https://anatom.ua/basis/text/all/2–38/* • В .Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 277; і у той же час — *https://www.britannica.com/science/Rosenthals-canal.*

[4] Англ. — *synchrotron radiation phase-contrast imaging.*

механоцептори волоскових клітин

Сусідні стереоцилії зв'язані між собою нитчастим комплексом кадгернину-23 і протокадгерину-15, довжиною ~150 нм[7064]. З середини цитолеми бічної поверхні вищої сусідньої стереоцилії верхній кінець кадгеринової нитки закріплений спеціальним якірним комплексом[7065], котрий містить щонайменше білки Myosin 7a, Harmonin-b і SANS[7066]; нижній кінець кадгеринової нитки занурений у цитолему кінчика нижчої стереоцилії і закріплений там білком LHFPL5[7067]. При згинанні усього пучка стереоцилій у напрямку найвищих з них кадгеринова нитка тягне кінчик нижчої стереоцилії «*вгору*», що деформує цю частину цитолеми кінчика і спричиняє відкриття розташованих поряд з LHFPL5 механосенситивних каналів, котрі містять білки TMIE[7068] і TMC1[7069] чи TMC2[7070] і через TMC, CIB2 і Ankyrin прив'язані до елементів актинового цитоскелету нижчої стереоцилії[7071].

Мабуть, перелік складників механосенситивного комплексу кінчиків стереоцилій довший. Приміром, інші два білки, досліджувані у зв'язку із участю у сприйнятті акустичних подразників[7072] — TOMT[7073] *(транспорт і докінг механосенситивних комплексів)* і LOXHD1[7074] *(функція невідома)*. Згадуваний нами раніше *(с. 327)* механоцептор PIEZO2 хоча би у миші експресується на апікальній поверхні переважно зовнішніх волоскових клітин, біля основи стереоцилій[7075]; його відкриття обумовлюється негативним тиском поблизу цієї апікальної поверхні та зміщенням пучка стереоцилій у протилежний бік — у бік найкоротших з них[7076]. Тим не менш, певна роль цього каналу у слуховому сприйнятті існує[7077]; можливо, він приймає участь у виявленні ушкодження і у регенерації волоскових клітин[7078]. У всякому випадку, роль PIEZO2 непересічна хоча б у сприйнятті стимулів ультразвукового діапазону *(> 20 кГц)*[7079]. Також, вивчається молекулярний комплекс стереоцилій при їх основі[7080], котрий включає, щонайменше, білки Usherin, ADGRV1[7081], Whirlin і PDZD7[7082]. Інший предмет досліджень — кінчикові комплекси найвищих стереоцилій зовнішніх волоскових клітин, які зв'язують ці стереоцилії між собою і з покривною мембраною[7083].

Значення цих макромолекулярних комплексів залишається невідомим.

Фізико-хімічний механізм регульованої проникності основного механоцептивного канального комплексу волоскових клітин незрозумілий; мабуть, дані, отримані щодо ліпід-залежного механізму занурення структурно схожого на TMC механоцептора OSCA[7084]/TMEM63[7085], важливі для з'ясування цього питання[7086]. Механоцептивний комплекс володіє також різними механізмами адаптації стосовно подразника[7087], молекулярна природа яких теж залишається невідомою.

ендолімфатичний потенціал

Мембранний потенціал спокою волоскових клітин складає від –70 до –50 мВ[7088]. Його природа далеко не проста. Відомо, що з-зовні апікальної мембрани волоскових клітин, у ендолімфі завитки концентрація йонів калію складає ~150–157 мМ[7089], хлору — ~130–140 мМ[7090], натрію — ~1 мМ[7091], а йонів кальцію — ~30 мкМ[7092]. У цитозолі волоскових клітин концентрація йонів калію трохи менша і складає 125–140 мМ, хлору — набагато менша (*1.5–4 мМ*), натрію — дещо більша (*10–15 мМ*), а концентрація кальцію — менша (*<<1 мкМ*)[7093]. Натомість, міжклітинне середовище навколо базолатеральної поверхні волоскової клітини містить низьку концентрацію йонів калію (*2–4 мМ*), високу концентрацію йонів хлору (*80–110 мМ*), натрію (*120–150 мМ*) і кальцію (*2–5 мМ*)[7094]. Вважають, що мембранний потенціал волоскової клітини формується через вибіркову йонну проникність саме базолатеральної частини її цитолеми[7095]. Однак, найголовніше, що за таких умов у ссавців, поки що не вповні зрозумілими механізмами формується значний додатній електричний потенціал (*близько +80–100 мВ*) між ендолімфою та іншими середовищами оточення — щонайменше, позаклітинною рідиною базолатеральної частини волоскової клітини і перилімфою[7096]. Цей потенціал отримав назву ендолімфатичного, або ендокохлеарного; його значення — найвищі серед усіх відомих електричних потенціалів такого ґатунку у ссавців[7097]. Молекулярні і фізико-хімічні механізми формування ендолімфатичного потенціалу залишаються туманними, перш за все, через значну складність[7098], однак, не варто сумніватися, що у його основі лежить співдружня активність систем транспорту йонів клітинами стінок середніх сходів (*scala media*), зокрема, клітинними ансамблями судинної смуги (*stria vascularis*), які і продукують ендолімфу[7099]. Ключовим у природі ендолімфатичного потенціалу розглядають нетипову концентрацію йонів калію[7100] і кальцію[7101] у ендолімфі. Високий ендокохлеарний потенціал характерний для ссавців[7102]. Дивовижно, але існує навіть його тонотопічний (*див. далі*) розподіл — вздовж тунелю завитки[7103].

йонні механізми збудження волоскових клітин

Механоцептивні канали кінчиків стереоцилій — катіонні, тобто проникні до йонів K^+, Na^+ і Ca^{2+} [7104]. Найменше (*на кількасот нанометрів*) зміщення пучка стереоцилій волоскової клітини у бік вищих із них обумовлює відкриття механоцептивного канального комплексу і миттєву деполяризацію мембрани волоскової клітини за рахунок первинного входження йонів калію (*більша частина вхідного струму*) і кальцію (*10 % вхідного струму*)[7105]. Відразу ж після відкриття каналів йони калію входять у цитоплазму волоскової клітини, мабуть, завдяки невеликій перевазі їхньої концентрації у ендолімфі (*~150–157 мМ проти 125–140 мМ; див. вище*). Деполяризація, викликана цією порцією вхідного струму збільшує і без цього високу провідність базолатеральної частини цитолеми волоскової клітини до йонів калію за рахунок відкриття потенціалзалежних калієвих каналів — мабуть, зокрема KCNQ4[7106]. Цим самим для йонів калію створюється ніби «*прямий канал*» дифузії у область драматично нижчої їх концентрації — у міжклітинну рідину базолатеральної частини волоскової клітини. Однак (*і це головне*), дифузія, тобто фізико-хімічна складова — не єдина рушійна сила первинного входження йонів калію у цитоплазму волоскової клітини через щойно відчинені механоцептивні канали і їхнього переміщення у міжклітинний простір товщі спірального органу: електричним рушієм цього процесу і таким чином потужньої калій-залежної деполяризації волоскової клітини у відповідь на акустичну стимуляцію вважається той самий ендолімфатичний потенціал. Водночас, яка роль йонів міжклітинного простору спірального органу і йонних каналів базолатеральної частини цитолеми волоскової клітини у поширенні деполяризації з апікальної її частини у базальну, до ділянок синапсів із дендритами нейронів спірального вузла — не відомо. Ці канали і йони повинні якимось чином компенсувати виведення саме з базолатеральної частини примембранного простору волоскової клітини великої кількості йонів калію, тобто потужній калієвий, фактично, гіперполяризувальний струм. Мабуть, функцію таких йонів відіграють йони натрію (*зважаючи на драматичну різницю їх концентрацій у цитоплазмі і у міжклітинному*

просторі спірального органу; див. вище), котрі входять на тлі збудження волоскової клітини через базолатеральну частину її цитолеми[7107]. І от, невеликий, спрямований з цитоплазми волоскової клітини у ендолімфу градієнт цього йону (*див. вище*) може спричиняти переміщення привнесених йонів натрію у ендолімфу (*де концентрація цього йону дуже низька*) через відчинені механоцептивні канали кінчиків волоскових клітин назовні. Таким чином, на тлі викликаного акустичним подразненням «*черезволосковоклінного*» шляху йонів калію з ендолімфи у міжклітинний простір спірального органу, може існувати зворотний «*черезволосковоклінний*» шлях йонів натрію.

У будь-якому випадку, уявлення про механізми збудження волоскових клітин залишаються вкрай обмеженими: слабко вивчена роль інших йонів у описаних процесах, до цього часу не зрозумілі молекулярні механізми просторового улаштування міжклітинного простору спірального органу, підтримання його йонного складу і компартментизації, як і механізми просторової сегрегації переміщень йонів у цитоплазмі однієї волоскової клітини[7108]. Про засоби клітинної механоцепції годі й говорити — вони убіквіторні *(див. с. 327–328)* і можна не сумніватися, що перелік механоцептивних каналів волоскових клітин *(і інших клітин спірального органу)*, на даний час не вичерпано[7109]. Приміром, усі структури внутрішнього вуха експресують патерни каналів TRP[7110], серед широкого переліку яких є і канали з механоцептивними властивостями *(див. с. 327)*. І хоча роль каналів цього класу у активації волоскових клітин навряд чи істотна[7111], нехтувати їхньою присутністю не варто[7112]. До речі, описаний вище вид механоцептивної реакції волоскової клітини на акустичний подразник не єдиний: зміщення пучка стереоцилій у бік коротших з них спричиняє гіперполяризацію клітини, хоча і меншу за амплітудою, ніж деполяризація при «*активувальному*» зміщенні у протилежний бік[7113].

Не забуваймо також, що окрім двох типів чутливих клітин, спіральний орган містить близько десятка видів оточуючих клітин, серед яких є так звані допоміжні чи підтримувальні клітин[7114], зі складними власними молекулярними профілями[7115], повний спектр функцій яких залишається не з'ясованим, як і точні особливості тонотопічного улаштування їх властивостей[7116]. Ускладнює і без цього непросту ситуацію те, що хоча б у зрілих мишей 30 % внутрішніх волоскових клітин пов'язані між собою низькоопірними мембранними каналами, формуючи функційні мінісинцитії[7117], а зовнішні волоскові клітини можуть впливати одна на одну ще й механічно[7118]. Крім того, між багатьма клітинами спірального органу виявлено щілинні контакти[7119] — проникні для йонів і невеликих молекул, масою до 1.8 кДа, що робить їх важливими учасниками електрофізіологічних процесів у волоскових клітинах[7120].

передача збудження на нейрони спірального вузла

І внутрішні, і зовнішні[7121] волоскові клітини є глутаматергічними[7122]. Засобом дуже швидкої й інтенсивної передачі збудження саме від внутрішніх волоскових клітин на периферичні *(дендритні)* відростки нейронів спірального ганглія є глутаматергічні стрічкові синапси[7123], незвичні будовою своєю пресинаптичної частини. У ній, у товщі базальної ділянки цитоплазми внутрішньої волоскової клітини перпендикулярно до активної зони синапса розташовується пласке еліпсоподібне ущільнення, сформоване білком Ribeye, яке і отримало назву стрічки; з обома площинами і ребрами цього ущільнення асоційовані везикули медіатора, майже готові до вивільнення[7124]. Пластинка-стрічка адгезована до внутрішньої поверхні активної зони пресинаптичної мембрани білком-скаффолдом з цілком музичною назвою — Bassoon *(фагот)*, а основним елементом екзоцитозного комплексу везикул стрічкового синапса вважають білок Otoferlin[7125]. Іншим важливим учасником комплексу може бути білок Piccolino[7126], тоді як висока кальцієва проникність активної зони цього синапса забезпечується[7127] потенціал-залежними каналами, зібраними з субодиниць $Ca_V1.3\alpha$[7128], $Ca_V\beta_2$, $Ca_V\alpha_2\delta_2$, за участю кальцій-зв'язувальних білків[7129] і білків Harmonin, RIM[7130] і RIM-BP[7131].

Прозорого уявлення про молекулярні механізми функції стрічкового синапса на даний час не існує. Наявна модель описує стрічку як зону атракції великої кількості дозріваючих синаптичних везикул, котрі за необхідності переміщуються до основи стрічки і завдяки невідомим до цього часу білкам зачіпляються до цитолеми активної зони, де і відбувається їх екзоцитоз[7132]. Наскільки швидко везикули з верхнього ребра стрічки переміщуються до її основи і вивільняють свій вміст — не зрозуміло, однак, загальний погляд на таку схему організації дозволяє розглядати стрічку як засіб утримання великої, більшої ніж у звичайних синапсах кількості готових до вивільнення везикул у безпосередній близькості до активної зони.

Інша функція комплексу — групування і утримання поблизу чи у активній зоні пресинаптичної мембрани необхідних потенціал-залежних кальцієвих каналів[7133]: площинна густина каналів $Ca_V1.3$ у ділянці активної зони стрічкового синапса внутрішньої волоскової клітини миші складає ~3000 одиниць на один мкм^2 [7134], що більш ніж у 300 разів перевищує аналогічний показник для екстрасинаптичної частини цитолеми такої ж клітини[7135]. У будь-якому випадку, вивільнення медіатора у синаптичну щілину, перш за все, кальцій-залежний

процес, тому його ініціація істотно залежить від достатньої деполяризації волоскової клітини і відкриттю згрупованих поряд потенціал-залежних кальцієвих каналів[7136].

Швидко вивільнюваний глутамат, спеціально утримуваний напоготові у великих кількостях везикулами стрічки, взаємодіє, перш за все, з AMPA-рецепторами постсинаптичної поверхні, які і забезпечують швидке натрій-залежне збудження нейронів спірального ганглія[7137].

тонотопія і виокремлення складових звукового потоку

Здатність внутрішніх волоскових клітин, розташованих чим далі від основи завитки, збуджуватися і розряджатися на чим нижчу частоту звукової стимуляції *(як і аналогічне картування усіх наступних рівнів слухового аналізатора)* отримало назву тонотопії[7138]. Цей феномен буквально пронизує усі відомі молекулярні, морфологічні, функціональні *(тощо)* властивості завитки і її вмісту[7139]. Приміром, вздовж перетинчастого лабіринту *(labyrinthus membranaceus)*, від основи до верхівки, тобто від зони сприйняття найвищих акустичних частот до зони сприйняття найнижчих частот виявлено щонайменше 25 таких градієнтів[7140]. Немає сумніву, що спектр тонотопічних характеристик завитки розширюватиметься, проте і сама геометрія завитки є важливою передумовою розподілу зон сприйняття різних тональностей[7141]. А виявлено ще і радіарні *(поперечні)* градієнти жорсткості ансамблів волоскових і підтримувальних клітин, молекулярне підґрунтя яких лише починає з'ясовуватися[7142].

Механізми розрізненого сприйняття тонально відмінних звуків[7143] на рівні периферичної ланки слухового аналізатора до цього часу є предметом гіпотез[7144]. Перш за все, вважають важливими згадані вище тонотопічні характеристики апарату завитки, припускають існування тонотопічних проявів гіпотетичного механізму «*електричного резонансу*» у межах базолатеральної частини цитолеми волоскової клітини *(мабуть, і внутрішніх, і зовнішніх)*, а також тонотопічну ампліфікацію коливних процесів за участю механізму електрорухомості зовнішніх волоскових клітин тощо[7145].

Цікавим є механізм *(щоправда, мабуть, менш значущий для ссавців)*, який припускає, що після відкриття основних механоцептивних каналів стереоцилій зовнішньої волоскової клітини на тлі згинання їх пучка у напрямку найвищих із них, закриття цих каналів якимось чином обумовлює натягування кінчикових кадгеринових зв'язків *(див. вище)*, котрі тягнуть стереоцилії у протилежне, попереднє положення[7146]. У такий спосіб, мабуть, відбувається «*дорозхитування*» стереоцилій, тобто ампліфікація їхніх, обумовлених акустичним подразником коливань.

Інший механізм, характерний уже саме для ссавців, базується на непересічному явищі електрорухомості[7147] зовнішніх волоскових клітин: на тлі деполяризації вони вкорочуються на ~4 % довжини, а при гіперполяризації — подовжуються[7148]. Теоретично частота таких коливань довжини може сягати 80 кГц[7149], однак реальні «*частотні характеристики*» ефективної роботи такої коливної системи залишаються невідомими[7150]. Центральною ланкою механізму є білок, котрий отримав музичну назву престин[7151]. Білок кодується геном *SLC26A5*[7152], густо присутній у бічній частині цитолеми зовнішніх волоскових клітин: ~60 % площі зовнішньої поверхні цієї частини цитолеми припадає на молекули престину[7153], мабуть, площинна густина їх розташування складає 2500 молекул на 1 мкм^2 [7154]. Престин вважається «*неповним переносником*»[7155] й антипортом аніонів, який, на відміну від типових переносників, не спроможний вивантажити захоплений у цитоплазмі аніон на позаклітинній поверхні[7156]. Припускається, що престин якимось чином активується у відповідь на спричинену акустичним подразником деполяризацію зовнішніх волоскових клітин[7157] і, зв'язуючи аніон, істотно змінює свою конформацію[7158], що у інтеграції з якимись іншими протеїнами[7159], перш за все цитоскелету[7160] і за допомогою кальцій-зв'язувального білка парвальбумінового сімейства Oncomodulin[7161], викликає вкорочення клітини, чим сприяє зближенню апікальної сітчастої пластинки *(membrana reticularis organi spiralis, див. далі)* і базилярної мембрани спірального органу[7162]. Як така гіпотетична зміна форми спірального органу може впливати на ступінь акустичного збудження внутрішніх волоскових клітин чи на динаміку розподілу амплітуди коливних процесів вдовж тунелю завитки — не з'ясовано[7163].

Така модель ампліфікації має свої очевидні недоліки, а також і труднощі, пов'язані з так званою «*RC-проблемою*», тобто невідповідністю характеристик опору (R) і шунтувальної ємності (C*)* цитолеми зовнішніх волоскових клітин тим, котрі необхідні для генерування струмів з частотами, відповідними частотам отримуваних акустичних коливань[7164]. Щоправда, біофізичні характеристики зовнішніх волоскових клітин можуть бути корисними для зменшення впливу внутрішнього шуму і спотворень, підвищуючи точність тонального підсилення[7165].

Крім того, реальний молекулярний механізм функції престину може виявитися іншим, а його участь у генеруванні феномену електрорухомості —

непряма[7166], тим більше, що престин відіграє роль і у інших процесах зовнішніх волоскових клітин[7167] і навіть у скороченні серцевого м'яза, експресуючись у кардіоміоцитах[7168].

коливна енігма

Як можна було бачити, сприйняття акустичних подразників критично залежить від просторових деформацій пучків стереоцилій, а отже — від викликаних акустичними коливаннями рухів усіх компонентів вмісту завитки. Традиційно у фокусі гіпотез щодо фізики цього процесу перебуває базилярна мембрана спірального органу[7169]. Однак, роль інших компонентів, у тому числі дрібних і розглядуваних у радіарному вимірі[7170] — перманентно не вибуває з поля зору теоретиків[7171]. Згадаймо хоча б покривну мембрану — безклітинне гелеве утворення, що складається води (*97 %*) та глікопротеїнів й глікозаміногліканами[7172], містить білки α-tectorin, β-tectorin, CEACAM16[7173], otogelin і otogelin-like, а також армоване радіарно розташованими волокнами, котрі містять колаген II, IX і XI типу[7174]. Мабуть, у ссавців кінчики стереоцилій зовнішніх волоскових клітин занурені у заглиблення[7175] на потовщенні нижньої поверхні покривної мембрани, котре називають мембраною Кімури[7176], а от стереоцилії внутрішніх волоскових клітин, мабуть, можуть торкатися гребня на нижній поверхні покривної мембрани, котрий йде вздовж завитки — так званої смужки Гензена[7177]. Хоча б у морських свинок молодого і зрілого віку кінчики стереоцилій не лише зовнішніх, а й внутрішніх волоскових клітин таки пов'язані з покривною мембраною за допомогою ниткоподібних, багатих на йони кальцію структур, котрі, окрім механічного зв'язку, якимось чином можуть бути шляхами доступу клітин до кальцієвих йонів мембрани[7178]. Усе це свідчить, що роль покривної мембрани у подразненні внутрішніх волоскових клітин істотна. Але у такому випадку, завдяки наявності гамми непересічних фізичних властивостей, цей утвір ще більш ускладнює фізику сприйняття акустичних коливань, тонального виокремлення[7179] і підсилення сприйняття виокремленого тону[7180].

Іншими учасниками гідродинаміки слухового сприйняття є так звана сітчаста пластинка *(membrana reticularis organi spiralis)*, тобто кутикулярна апікальна поверхня спірального органу у зоні розташування зовнішніх волоскових клітин, у яку вмуровані апікальні кінці цих клітин[7181], а також тунель[7182] і інші внутрішні міжклітинні простори[7183] спірального органу. Зокрема, походження рідини тунелю малозрозуміле[7184]; його роль може полягати у посиленні акустичної стимуляції волоскових клітин[7185]. Не забуваймо також, що окрім двох типів чутливих клітин, спіральний орган містить близько десятка типів оточуючих, так званих допоміжних чи підтримувальних клітин[7186], зі складними молекулярними профілями[7187], повний спектр функцій і механічних властивостей яких *(у тому числі монотопічних)* залишається загадкою.

Зайве говорити, що відповіді на усі питання стосовно реальної динаміки рецепторного апарату внутрішнього вуха під час акустичної стимуляції — фактично, ключові питання фізіології периферичної ланки слухового аналізатора — можна буде отримати лише засобами прижиттєвої візуалізації[7188] чи хоча би спостереження у межах експлантованих цільних препаратів завитки[7189].

нейрони спірального вузла і їхні відростки

У центральній, ступицевій, тобто «*модіолярній*» частині завитки[7190], у спеціальному спіральному каналі *(canalis spiralis modioli)* розташований однойменний нервовий вузол *(ganglion spirale cochleae)*, котрий містить тіла первинних аферентних нейронів органу слуху[7191].

Серед нейронів спірального вузла наявні такі, що синапсують з внутрішніми волосковими клітинами — нейрони I типу, і такі, що синапсують із зовнішніми волосковими клітинами — нейрони II типу[7192]. Нейрони I типу — біполярні, володіють мієлінізованими центральним *(аксональним)* і периферичним *(дендритним)* відростком, поєднують внутрішні волоскові клітини і первинні центральні нейрони слухового аналізатора, розташовані у завиткових ядрах довгастого мозку[7193]. Дендритні відростки цих нейронів проникають у тунель завитки через так званий продірявлений повідець *(habenula perforata)*, формують внутрішнє спіральне сплетення і синапсують з базилярною повехнею внутрішніх волоскових клітин[7194]. Мабуть, один нейрон I типу володіє лише одним стрічковим глутаматергічним синапсом з однією внутрішньою волосковою клітиною[7195], тоді як одна внутрішня волоскова клітина має глутаматергічні синапси з 10–20 нейронам I типу[7196], точніше, у залежності від розташування вздовж тунелю завитки — синапсує з 3–4 чи 15 нейронами I типу[7197]. Нейрони I типу відрізняються гетерогенністю конектомних, електрофізіологічних, ультраструктурних і інших властивостей[7198].

Нейрони II типу — псевдоуніполярні[7199], володіють немієлінізованими центральним і периферичним відростком[7200], дендритні (*периферичні*) відростки проходять через продірявлений повідець, беруть

участь у формуванні внутрішнього спірального сплетення, галузяться і вільно пересікають впоперек (*радіарно*) приосновну частину тунелю спірального органу і підходять до базилярних поверхонь зовнішніх волоскових клітин[7201]. Кожна термінальна галузка дендритного відростка мабуть формує з однією зовнішньою волосковою клітиною лише 1 глутматергічний синапс, один нейрон II типу охоплює контактами близько 15–20 зовнішніх волоскових клітин, а одна така клітина синапсує лише з одним нейроном II типу[7202]. Мабуть, нейрони II типу віддають перевагу синапсуванню із зовнішніми волосковими клітинами першого відносно спірального вузла ряду, однак кількість зовнішніх волоскових клітин, охоплених синапсами одного дендрита у наступних рядах збільшується, як і збільшується вздовж тунелю завитки у напрямку до її вершини[7203]. Отже, у цілому, нейрони II типу поєднують зовнішні волоскові клітини і первинні центральні нейрони слухового аналізатора, розташовані у завиткових ядрах довгастого мозку[7204].

Цікаво, що тіла нейронів спірального вузла мають тонку мієлінову оболонку, причому у щура, мурчака, кішки, кроля і у мавп частка таких сом серед нейронів спірального вузла дуже висока *(85–95 %)*, тоді як у людини цей показник вкрай низький і сягає лиш 5 %[7205].

Лінійна густина розташування нейронів спірального вузла людини — 1000–3000 клітин на 1 мм довжини тунелю завитки, кількість нейронів I типу — ~90 %, нейронів II типу — ~10 %[7206]. Діаметр соми нейронів I типу — ~25–30 мкм, нейронів II типу — ~15 мкм[7207]. Кількість нервових волокон у слуховому нерві людини — трохи більше 30 000, їх діаметр — 0.5–7 мкм, а у середньому — ~3 мкм[7208]. Довжина периферичного відростка, усереднена для усіх нейронів спірального вузла людини — 1.2 мм, центрального — 30–40 мм[7209]. Мабуть, периферичний і центральний відросток кожного нейрона II типу людини — немієлінізовані[7210]; серед периферичних відростків усієї популяції нейронів спірального вузла чи не кожен другий — немієлізований, серед центральних — лише 2–4 %[7211]. Лінійна густина мієлінізованих периферичних відростків вздовж спірального органу варіює від 300 на 1 мм довжини у базальній частині завитки до 1400 у зоні сприйняття частот ~1 кГц і 400 на 1 мм довжини у ділянці верхівки[7212]. Враховуючи лінійну густину розташування внутрішніх і зовнішніх волоскових клітин (*див. вище*), це означає, що на рівні основи і верхівки завитки на одну внутрішню волоскову клітину припадає лише 3–4 мієлінізованих нервових волокна, а у нижній частині другого оберту завитки — 15[7213].

Функція і патерни активності нейронів двох типів істотно відрізняються[7214]. Якщо пара «*внутрішня волоскова клітина — нейрон I типу*» є основною ланкою периферичної частини слухового аналізатора, нейрони II типу несуть від зовнішніх волоскових клітин інформацію про щось інше, приміром, про акустичне пошкодження і больовий вплив звуку[7215]. Хоча роль цієї пари у генеруванні квазіноцицептивної сигналізації на тлі акустичного ушкодження завиткового апарату[7216] і дискутується[7217], роль нейронів II типу у акустичному стресі, ретрансляції найгучніших, тривалих звуків вважається логічною і аргументованою[7218]. Однак, відкидати можливість участі зовнішніх волоскових клітин і нейронів II типу у сприйнятті звичайних, неушкоджувальних акустичних подразників не варто[7219].

У будь-якому випадку, результатом усіх описаних вище процесів є не лише сприйняття, а й первинна обробка та кодування численних характеристик звукових подразників[7220].

Центральні *(аксональні)* відростки нейронів I і II типу надходять у стовбур мозку і закінчуються відразу у двох завиткових ядрах[7221]. При проєктуванні зберігається тонотопічний розподіл, наявний таким чином і у завиткових ядрах[7222]. Кулясті пухнасті клітини[7223] завиткових ядер відсилають аксони у контралатеральне медіальне ядро трапецієподібного тіла (*nc. medialis corporis trapezoidei*), сферичні пухнасті клітини[7224] — у ядра верхнього оливного ядра (*nc. olivaris superior*), а деякі нейрони завиткових ядер — прямо у нижній горбок *(colliculus inferior)*, куди надходить і слухова інформація від верхнього оливного ядра[7225]. Після мультисенсорної інтеграції на рівні нижніх горбків інформація передається на нейронні ансамблі медіальних колінчастих тіл (*corpus geniculatum mediale*), і від них — у первинну слухову кору[7226], яка володіє засобами зворотнього зв'язку з усіма переліченими рівнями центральної частини слухового аналізатора[7227], між якими, до речі, теж існують численні зворотні зв'язки[7228].

зворотній зв'язок і *«вухофонація»*

Зворотній зв'язок між центральною і периферичною частиною слухового аналізатора забезпечується системою оливно-завиткових нейронів[7229]. Ці нейрони верхнього оливного ядра відіграють важливу роль у захисті внутрішнього вуха від акустичної травми, приймають участь у виокремленні мови від фонового шуму, у бінауральному збалансуванні нервової збудливості структур слухового аналізатора задля точної локалізації звуків[7230], а також у розвитку мозкових мереж слухового аналізатора, зокрема, у білатеральному збалансуванні спонтанної активності у них[7231].

Як і у випадку волоскових клітин і нейронів спірального вузла, еферентні оливно-завиткові нейрони розділяють на два підтипи, зважаючи на розташування їхніх сом у верхньому оливному ядрі — медіальні і латеральні[7232]. Медіальні надсилають позамозкові мієлінізовані іпси- і контралатеральні проєкції до зовнішніх волоскових клітин, розташовані поряд з аферентними синаптичними терміналями нейронів II типу спірального ганглія, і до периферійних терміналей нейронів спірального ганглія I типу[7233]. Також медіальні оливно-завиткові нейрони відсилають внутрішньомозкові колатералі до присінкових і завиткових ядер[7234]. Латеральні оливно-завиткові нейрони віддають переважно іпсилатеральні позамозкові немієлінізовані проєкції до переферійних терміналей нейронів I типу спірального ганглія, поблизу їх синапсування з внутрішніми волосковими клітинами[7235]. Описано два види таких контактів: так звані мимохідні *(фр. — en passant)* і, дослівно, «*терміно-латеральні*»[7236].

Обидва підтипи оливно-завиткових нейронів мабуть отримують низхідні входи від слухової кори, а медіальні оливно-завиткові нейрони — ще й від нижнього горбка[7237]. Просторове групування латеральних оливно-завиткових нейронів тонотопічне[7238], а медіальні — щонайменше, отримують тонотопічні проєкції від завиткових ядер і від нижнього горбка[7239].

Медіальні оливно-завиткові нейрони формують гальмівні ацетилхолінергічні входи на зовнішні волоскові клітини через нікотинові рецептори, котрі містять субодиниці α_9 і α_{10}, спричиняючи залежну від йонів кальцію і каналів SK2[7240] калієву гіперполяризацію зовнішніх волоскових клітин[7241]. Хоча б деякі медіальні оливно-завиткові нейрони продукують також ГАМК і у такий спосіб вповні можуть пригнічувати активність нейронів II типу спірального ганглія[7242].

Популяція латеральних оливно-завиткових нейронів у медіаторному, морфологічному і конектомному плані гетерогенна, більшість з них — холінергічні, однак у різний час отногенгезу і при різній локалізації виявлено експресію ними й інших нейромедіаторів і нейромодуляторів, зокрема, ГАМК, дофаміну, CGRP[7243], урокортину, енкефалінів і динорфінів[7244]. Загалом, ці нейрони можуть чинити як збуджувальний, так і гальмівний вплив на периферичні волокна слухового нерва[7245]. Можливо, вони, змінюючи інтенсивність власної експресії того чи іншого медіатора чи модулятора[7246], беруть участь у енграмуванні останнього слухового досвіду.

Загалом, система оливно-завиткової регуляції периферійної ланки слухового аналізатора мабуть чинить істотний вплив на чутливість механоцептивного апарату волоскових клітин[7247]. Як уже зазначалося, роль зовнішніх волоскових клітин і пов'язаних з ними нейронів II типу спірального вузла у слуховому сприйнятті дискусійна[7248].

Тут доречно згадати про дивовижне явище отоакустичної емісії *(простіше — «вухофонації», «вухозвучання»)* — спонтанне чи викликане акустичною стимуляцією генерування звуку апаратом завитки, фізіологія якого залишається вкритою мороком[7249]. Якщо у виникненні спонтанної отоакустичної емісії дійсно відіграє роль електрорухомість зовнішніх волоскових клітин, то чи може ця електрорухомість викликатися, а не лише модулюватися, оливно-завитковими впливами?

Для ще переконливішої демонстрації складності фізіології слуху додамо, що волоскові клітини, нейрони спірального вузла і нейрони центральних відділів слухового аналізатора чутливі до широкого спектру нейромодуляторів, приміром, до ендоканабіноїдів[7250], гістаміну[7251] чи медіаторів пуринергічної системи[7252]. Так що урахування усіх цих тонкощів у інтегральній картині наших уявлень про фізіологію слуху триватиме ще не одне десятиліття.

рідини внутрішнього вуха

Навіть кровопостачання завитки — неординарне і продовжує дивувати своєю просторовою структурою, складністю співрозташування артеріальної і венозної частин, анатомічними засобами надійності[7253], що лише загострює питання стосовно механізмів його регуляції, співіснування з кістковою тканиною завитки, з локальними елементами лімфатичної системи[7254] і системи ліквороциркуляції[7255]. Стосовно інших рідин — на рівні внутрішнього вуха на даний час виявлено чи не 8 бар'єрів між різними компартментами[7256].

Уявлення про склад і фізіологію клітинних вистилок перилімфатичних просторів залишаються мізерними[7257], що дивовижно. Відомо, що вони неповністю вкривають поверхню, наприклад, базилярної мембрани, залишаючи її у прямому дотику з перилімфою, а також мають фагоцитарні властивості[7258]. У деяких частинах завитки гризунів до 88 % поверхні кістки прямо контактують з позаклітинними рідинами, без жодного клітинного епітеліального посередництва[7259], зокрема, перилімфа на значній площі контактує з кісткою стінок барабанних *(scala tympani)* чи присінкових *(scala vestibuli)* сходів[7260]. Основне джерело походження перилімфи — власні судини завитки, значення ліквору — вторинне[7261]. Хоча деякі автори[7262] вважають, що походження перилімфи бінарне, а інші[7263] згадують гіпотезу в основному ліквороного її походження. Виходячи з на-

веденого вище, раціонально припускати три шляхи непрямого з'єднання ліквору і перилімфи, так що барвник, введений у підпавутинний простір зрілого кроля, згодом виявляють не лише у епі- і періневрії гілок присінково-завиткового нерва, але і практично у всіх основних компартментах завитки[7264], що свідчить про значущість цього шляху відтоку ліквора із порожнини черепа.

Перилімфа, мабуть як і ліквор (*див. с. 247–249*), містить величезну кількість мікровезикул, часток, протеїнів, РНК й інших факторів. Приміром, у перилімфі людини виявлено щонайменше 878 видів білків з найрізноманітнішими функціями[7265], про механізми їхньої появи тут можна лише здогадуватись. Аналогічна ситуація, без сумніву, характерна і для ендолімфи. Наприклад, уже зараз у суміші ендолімфи і перилімфи виявлено щонайменше 528 мікро-РНК[7266].

Судинна смуга — уже згадувана нами функціональна частина завитки є основним джерелом ендолімфи, з усім її унікальним складом[7267], однак молекулярна скульптура її гемато-ендолімфатичного бар'єру[7268], як і функція смуги потребують ретельного дослідження, про що свідчать уже отримані дані про її роль у розвитку сенсоневральної приглуховатості[7269] і про наявність у ній специфічної фагоцитарної фракції — навколосудинних макрофагів[7270] із невповні зрозумілим походженням та функціями[7271]. У цьому контексті варто згадати, що серед елементів внутрішнього вуха, у тому числі, спірального органу і спірального вузла з високою ймовірністю таки наявні типові клітинні і молекулярні елементи імунної системи — антиген-презентувальні дендритні клітини, макрофаги, лімфоцити, фактори клітинної атракції і регуляції імунної відповіді[7272]. Захисна, фагоцитарна активність притаманна також і підтримувальним клітинам спірального органу[7273]. Незрозуміло, чи пов'язана присутність цих елементів з природнім крізьжиттєвим процесом старіння внутрішнього вуха.

А є ще й інша неорана цілина — рідина мініатюрного навіть за внутрішньовушними масштабами тунелю спірального органу...

онтогенез внутрішнього вуха

Сприймаючий апарат внутрішнього вуха симетрично розвивається з клітин ростральної частини ектодерми, розташованої поблизу передньо-бічної межі нервової пластики (*lamina neuralis*), яка отримала назву преплакодної області[7274]. Ключовими факторамии індукції плакодного шляху розвитку ектодермальних клітин, за узагальненими даними[7275], є представники сімейств Wnt[7276] і Fgf[7277], хоча, за іншими даними[7278], необхідне паралельне пригнічення впливів факторів із сімейств Wnt і BMP[7279]. Fgf3 і Wnt1/3a/8a, що походять з області зачатку заднього мозку, а також Fgf8 і Fgf10 — з прилеглої мезодермальної тканини соміту, ймовірно, приймають участь у індукції слухової плакоди шляхом Jagged1/Notch1-залежного пригнічення експресії клітинами фактора транскрипції Foxi2[7280]. Фактори транскрипції, котрі визначають молекулярну ідентичність клітин преплакодної області, включають[7281] Foxi3 та Foxi2, Six1/2[7282], Eya1/2[7283] і Sox9[7284].

Подальше формування слухової плакоди здійснюється за участю факторів транскрипції Foxg1[7285], Lmx1a[7286], Lmx1b, Pax2[7287], Pax8, Gbx2[7288], Gata3[7289], Dlx3[7290], Dlx5, Dlx6, Hes2[7291], Hmx2[7292], Hmx3, Erm[7293], Spry1[7294], Grh[7295] і Grhl[7296], епігенетичного фактору KDM4B[7297], внутрішньоклітинних сигнальних систем регуляції цитоскелету і форми клітин *(PLCγ*[7298], *PKCα*[7299], *RhoA*[7300] *тощо)*, а також генів[7301] *Fgf4*, *Fgf8*, *Fgfr2b*[7302], *Fgf3/10* і *Shh*[7303]. До речі, у оркеструванні цього і практично усіх подальших[7304] етапів розвитку внутрішнього вуха беруть участь два чи не найвідоміші фактори нейроонтогенезу — Shh[7305] і Notch[7306].

Фенотипове обособлення, тобто диференціювання клітин слухової плакоди здійснюється у межах трьох систем факторних градієнтів — вздовж трьох локальних осей[7307]. Передньо-задня вісь у ссавців формується на тлі щонайменше загального передньо-заднього зростаючого градієнту ретиноєвої кислоти; експресія генів *Fgf10*, *Lfng*[7308], *delta-like-1*, *neurogenin-1*, *NeuroD*[7309] максимальна серед передніх клітин плакоди, а генів *Tbx1*[7310], *Otx1*[7311], *Otx2* і *goosecoid* — серед задніх[7312].

Згідно з тими ж узагальненими даними[7313], дорзо-вентральна вісь формується під впливом наявних на рівні заднього мозку загальних дорзо-вентральних градієнтів Shh *(максимальна експресія — вентрально, поблизу хорди)* і Wnt разом з Gli3R[7314] *(максимальна експресія поряд з нервовою трубкою)*, а також, можливо, представники BMP і фактор Six1[7315]. У тому ж джерелі[7316] знаходимо, що клітини плакоди, розташовані дорзально, експресують Hmx2, Hmx3, Gata3, Dach1[7317], Dach2, Dlx5, Dlx6, Gbx2, а клітини, розташовані вентрально — Lfng, Neurog1, NeuroD1, Sox2 і Six1.

Медіо-латеральний градієнт виникає на тлі щонайменше аналогічного градієнта факторів Wnt і Fgf3 *(максимального поблизу нервової трубки)* і виливається у диференційовану експресію Gbx2 і Wnt2b *(дорзально і медіально)* та Otx2 *(латерально)*[7318].

Механізми формування й підтримання градієнтів морфогенів, особливо за участю значно видовжуваних нервових клітин — вкрай складні[7319], кількість таких градієнтів, присутніх у тканинах зародку одночасно — поки що підрахувати тяжко, однак, можна

уявити, враховуючи те, що будь-яка речовина, секретована клітиною, є потенційним кандидатом на засіб міжклітинної комунікації і дистантного впливу. Ще більше ускладнюють механізми фенотипової диференціації фактор механічних властивостей і взаємодій незрілих клітин[7320], а також інші, менш досліджувані засоби міжклітинної взаємодії[7321].

Подальше диференціювання клітинних груп у межах вушної плакоди регулюється рядом локальних градієнтів позаклітинних факторів *(наприклад, BMP4, Fgf10)*, ансамблями внутрішньоклітинних факторів *(Jag1*[7322]*, Lfng, Cdkn1b*[7323]*, Hey1*[7324]*, Hey2, Sox2)*, а також мембранними факторами Notch і Jagged1[7325], з яких найважливішими для формування елементів спірального органу є Sox2 *(регулюється компонентами Notch-сигнального каскаду)*, Fgf10, фактори із сімейства BMP і, звичайно, Notch і Jagged1[7326].

Молекулярне обособлення і диференціювання волоскових клітин здійснюється за ключової участі фактора транскрипції Atoh1[7327] і ансамблю Notch/Serrate2/Delta1[7328]. Зокрема, добре відома модель «*бічного пригнічення*» за участю Notch пояснює ампліфікацію первинного диференціювання прогеніторів у межах просенсорного домену зачатка спірального органу. Усі клітини-попередники цього домену експресують і рецепторний білок Notch — котрий при зв'язуванні з лігандами Serrate2 і Delta1 активує транскрипційні репресори розвитку волоскових клітин Hey і Hes — і його ліганди Serrate2 і Delta1. Розташовуючись на мембрані однієї клітини, ліганди Serrate2 і Delta1 не можуть взаємодіяти з рецептором Notch. У такій ситуації будь-які сусідні клітини, які експресують Notch, Serrate2 і Delta1 у однакових співвідношеннях, фактично блокують перетворення одна одної у волоскові, перехресно активуючи одна на одній Notch. Однак, якщо певна клітина-попередник із розглядуваної сукупності з якихось, на цей момент не встановлених причин починає інтенсивніше, ніж оточуючі клітини, експресувати ліганди Serrate2 і Delta1 *(і при цьому, можливо, починає диференціюватися у волоскову)*, її вплив на оточуючі клітини стає інтенсивнішим, що запускає їх розвиток у не-волоскові, тобто підтримувальні клітини. Якщо такий шлях розвитку ще й супроводжуватиметься зменшенням експресії ними Serrate2 і Delta1 — це означатиме ослаблення їх репресивного впливу на клітину — порушницю рівноваги і сприятиме її диференціюванню у волоскову. Тобто, за наявності зворотніх зв'язків у цій молекулярно-генетичній системі[7329], характер яких визначається впливом інших індукторів, уможливлюється механізм поглиблення диференціювання клітинних груп. Мабуть, існує значна кількість, поки що недосліджених стосовно диференціювання волоскових клітин, локальних механізмів такої архітектури.

Прогенітори волоскових клітин експресують Eya1[7330], Sox2 і Atoh1; конституціювання фенотипу волоскових клітин здійснюється за участю факторів транскрипції Pou4f3[7331] і Gfi1[7332] та залежить від факторів транскрипції Tbx1, Tbx2, Tbx3, Neurog1 і Foxg1[7333]. Експресія генів *Tbx2*, *Srrm3*[7334], *Srrm4* і *Fgf* важлива для диференціювання і підтримання життєздатності внутрішніх волоскових клітин, а експресія генів *Insm1*[7335], *Ikzf2*[7336] і *Fgf20* — для диференціювання зовнішніх волоскових клітин[7337].

Утворення і розвиток нейронів спірального вузла, а також волоскових клітин диференційовано регулюється факторами транскрипції класу bHLH[7338] Neurog1, NeuroD1 і Atoh1, котрі опосередковують свої ефекти через уже згадувані фактори транскрипції Eya1/Six1, Sox2, Pax2, Gata3, Foxg1 і Lmx1a, Lmx1b, а також через рецепторну тирозин-кіназу Fgfr2b[7339]. Попередники нейронів спірального вузла зосереджені у так званій пронейросенсорній ділянці інвагінованої вушної плакоди — вушної чаші[7340]. На етапі незрілості майбутні нейрони спірального вузла відзначаються[7341] зменшенням експресії Ebf2[7342], Nhlh1[7343], Nhlh2, NeuroD1, NeuroD2 і збільшенням експресії Gata3, Zfhx2[7344], Dpf1[7345]. Диференціювання у нейрони підтипу Ic *(молекулярний підтип нейронів I типу)* супроводжується[7346] експресією *Tle2*[7347], *Pou4f1, Rbfox3*[7348]*, Bhlhe22*[7349] і *NeuroD1*, тоді як диференціювання у всі інші підтипи нейронів спірального вузла — експресією *Tshz2*[7350]*, Grhl1*[7351]*, Rxrg*[7352]*, Tle4 і Id1*[7353]. Насправді, навіть відома зараз картина диференційної експресії регуляторів транскрипції під час розвитку різних підтипів нейронів спірального вузла складніша[7354], а диференційовані підтипи нейронів спірального вузла володіють специфічними патернами експресії великої кількості різних регуляторів транскрипції[7355].

Особливості механічного впливу оточення волоскових клітин мають важливе значення для формування рисунку їх площинного аранжування[7356], і цей фактор, поряд з опосередкованою засобами міжклітинної адгезії пластичністю геометрії і своєрідним переміщенням клітини, доповнюють і коригують описаний вище Notch-опосередкований механізм диференціювання — так що популяція внутрішніх волоскових клітин набуває строго одноланцюжкового розташування вздовж спірального органу[7357].

Крім того, у дозріванні волоскових клітин вкрай важливе формування асиметрії, так що ансамблі волосин спрямовані строго у певному напрямку у всіх волоскових клітин; виявляється, механізми розвитку такої асиметрії нетривіальні[7358].

Синаптогенез у периферійній частині слухового аналізатора відбувається типовими механізмами, наприклад, з формуванням надлишкових первинних контактів між дендритними відростками нейронів спірального вузла і внутрішніми волосковими

клітинами, з наступним відбором меншої кількості синапсів, які після молекулярного дозрівання і залишаються у зрілому віці[7359]. У формуванні і дозріванні цих, стрічкових синапсів, крім електрофізіологічної активності самих клітин-учасниць, беруть участь різноманітні позаклітинні і внутрішньоклітинні фактори, наприклад[7360] — Ephrin-A5 та EphA4[7361], Sema3F[7362] та Nrp2[7363], Wnt-9a, Vangl2[7364], Frzd3[7365], Celsr1[7366], Rspo2[7367], Prox1[7368], каскад сигнальної трансдукції гормонів щитовидної залози, білки адгезії NrCAM[7369], Np65[7370] і Shank1[7371], а також основні білкові елементи стрічкових синапсів Ribeye і Bassoon та елемент глутаматергічних рецепторів GluN1[7372].

Механізми формування тонотопічних градієнтів вздовж спірального органу і прилеглих структур майже невивчені; припускають[7373] важливу участь ретиноєвої кислоти, факторів BMP7 і фоллістатину[7374]. Мабуть, градієнти складу і властивостей базилярної мембрани спірального органу[7375], а також апарату іннервації волоскових клітин[7376] значною мірою визначають тонотопічні особливості клітин спірального органу. Однак, ці тонотопічні особливості з великою ймовірністю самі формуються чи доналаштовуються у взаємодії з певною мірою позиційно диференційованими волосковими клітинами[7377]. У формуванні тонотопічної картини мабуть має значення навіть градієнт метаболізму глюкози вздовж тунелю завитки[7378].

Теоретично, значний об'єм уточнення *(тюнінгу)* тонотопічної диференціації волоскових клітин, ймовірно, відбувається завдяки спонтанній активації так званих кальцієвих потенціалів дії, генерованих каналами $Ca_V1.3$[7379], однак, не менш важливе значення має акустична стимуляція і залежна від частоти пластичність усієї системи, котра починає розгортатися ще внутрішньоутробно[7380] і продовжується після народження, значною мірою визначаючи молекулярний фенотип нейронів спірального вузла[7381]. У всякому випадку, тонотопічна організація пронизує усі рівні слухового аналізатора[7382], розвиток яких, безперечно, взаємозалежний[7383].

Нарешті, важливо, що сама геометрія завитки є передумовою розподілу зон сприйняття різних тональностей[7384], однак, онтогенетичні механізми формування такої геометрії — здавалося б, найперше питання онтогенезу внутрішнього вуха — лише починають з'ясовуватися[7385].

чому слух погано відновлюється *(чи не відновлюється взагалі)*

Свідчення про наявність певної спроможності щодо відновлення популяцій рецепторних клітин внутрішнього вуха ссавців *(миші, мурчака і людини)* стосуються, в основному, присінкової його частини[7386]. Підозрюють, що відновлення вестибулярних волоскових клітин, якщо воно має місце у зрілому організмі, може здійснюватися як шляхом трансдиференціювання підтримувальних клітин, так і мітотично-залежним чином[7387], тобто з клітин-попередників — окремо існуючих чи виниклих шляхом зворотнього диференціювання підтримувальних клітин. Стосовно останнього шляху відомо, що хоча б у миші серед клітин зрілого[7388] чи незрілого постнатального[7389] вестибулярного апарату присутні стовбурові клітини або такі, що можуть набувати властивостей стовбурових.

І все ж, на даний час накопичено достатньо даних щодо можливості отримання прогеніторів волоскових клітин завитки у новонароджених мишей і щурів[7390]. У якості джерел таких прогеніторів виявлено ряд клітинних популяцій[7391]. Відомо навіть, що після ототоксичного впливу у ранньому постнатальному періоді різні види підтримувальних клітин спірального органу миші відтворюють повноцінні волоскові клітини *in situ*[7392]. А після вибіркової абляції волоскових клітин спірального органу на першому тижні постнатального періоду життя миші часткове відновлення цієї клітинної популяції за рахунок підтримувальних клітин здійснюється обома згадуваними вище механізмами — прямого трансдиференціювання і зворотнього диференціювання, проліферації з подальшим диференціюванням[7393]. Молекулярні механізми вікового пригнічення регенерації популяції волоскових клітин за участю підтримувальних — вивчаються[7394] і включають епігенетичні зміни[7395], зокрема, метилювання певних ділянок ДНК[7396].

Попри усі ці факти обмеженості регенераційного потенціалу завитки експериментальних гризунів постнатальним періодом життя, у зрілої миші після тяжкої втрати волоскових клітин серед фалангових і внутрішніх стовбчастих клітин виявляли такі, що експресують LGR5[7397], і саме чутливі до Wnt LGR5-позитивні клітини відомі участю у відновленні популяції волоскових клітин новонародженої миші[7398], зокрема, можливістю тимчасово і частково відновлювати популяцію внутрішніх волоскових клітин після вибіркової їх абляції[7399].

Стосовно регенераційного потенціалу внутрішнього вуха людини дані іще скупіші. Відомо, що у маточці (*utriculus*) і завитці зрілої людини присутні клітин, котрі можуть давати початок сфероїдним проліфератам *in vitro*, однак лише ті з них, що отримані із маточки, *in vitro* дають початок клітинам, схожим на волоскові, і нейронам[7400]. Поодинокі дані свідчать про можливість отримання органоїдів із клітин внутрішнього вуха людини без генноінженерних конверсій, щоправда, у присутності агоністів Wnt-шляху і антагоністів Notch-шляху[7401]. Однак які

саме клітини є джерелом органоїдів за умов такого факторного впливу *in vitro* — невідомо.

Отже, на даний час специфічний клітинний фенотип завитки з функцією стовбурової клітини чи прогенітора волоскових клітин навіть у новонароджених ссавців *in vivo* не ідентифіковано; накопичені дані свідчать, що такі клітини можуть *перебувати серед* або *утворюватися з* допоміжних клітин спірального органу.

Наявні у літературі спорадичні пояснення браку самовідтворення вкрай важливої і при цьому мізерної популяції не таких уже й складних за будовою волоскових клітин спірального органу у дорослих ссавців[7402] — непереконливі. Наприклад, ураження апарату внутрішнього вуха може спричинятися найрізноманітнішими, не завжди антропогенними, чинниками[7403], а тому пов'язувати брак регенерації спірального органу ссавців з надто малим відрізком часу, необхідним для «*еволюційного віднайдення*» адекватної регенераційної відповіді на «*нещодавно виниклі*» ототоксини[7404] — наївно.

Внутрішнє вухо ссавців має ряд суттєвих відмінностей, від слухового апарату інших тварин, у яких регенерація цього органу наявна[7405]: **1)** периферична частина слухового аналізатора ссавців організована у спіральний орган специфічного клітинного складу і непересічної радіарної будови, з вмістом характерних лише для ссавців внутрішніх волоскових клітин *(позбавлених, до речі, у зрілому віці важливої для дозрівання цих клітин кіноцилії)*; **2)** у ссавців існують, як припускають, «*рецепторно-підсилювальні*» слухові клітини зі здатністю до електрорухомості — зовнішні волоскові клітини; **3)** внутрішнє вухо ссавців володіє неповторною аферентною і еферентною іннервацією. Дійсно, ці особливості, мабуть, є визначальною умовою у цілому кращого слуху у ссавців, однак чому ці зміни повинні геть обвалити перспективу регенерації внутрішнього слуху[7406] — неясно.

Існує також і аргумент на користь того, що брак регенерації спірального органу у ссавців невипадковий, навмисний: завитка чомусь містить особливо велику кількість так званих надзвичайно довгоживучих білків[7407], найвідомішими з яких є кристалін, колаген, еластин і дентин з тривалістю існування більше 70 років[7408]. Наявність саме таких білків характерна для органів з низькою регенераційною здатністю — ока і мозку тощо[7409].

Думаємо, цілком очевидно, що тонотопічний градієнт волоскових клітин є наслідком каскаду складного просторового диференціювання цілісної сукупності незрілих клітин внутрішнього вуха на тлі наскрізних градієнтів морфогенів і тісної міжклітинної взаємодії. Це означає, що певна, умовно розглядувана незріла клітина, котра мала б замістити втрачену уже далеко постнатальним організмом волоскову клітину, не має жодних шансів отримати саме той патерн характеристик, котрий був характерний для втраченої: будучи незрілою і налаштованою на взаємодію з ембріональними факторами індукції й дозрівання, така клітина натомість потрапляє у оточення диференційованих і навіть старіючих клітин внутрішнього вуха, геть позбавлених експресії потенційних ембріональних регуляторів. Про відсутність наскрізних градієнтів морфогенів і про гігантські розміри зрілої завитки у порівнянні з ембріональними — і говорити нічого. Отже, кожне таке «*заміщення*» втраченої клітини новою в умовах зрілого чи старіючого вуха вироджуватиме його вкрай необхідні для вірного слухового чуття тонотопічні характеристики і у висліді призводитиме до істотних викривлень слуху. Тому, оптимальний підхід до крізьжиттєвої регенерації внутрішнього вуха людини у всій повноті його складних функціональних характеристик повинен був би спиратися на принцип «*все або нічого*». Так і трапилось: ми бачимо реалізацію цієї стратегії у вигляді «*якщо не можна все, то краще нічого*». Іншими словами, краще поступово втрачати слух без істотних пертурбацій його звичних, внутрішньо збалансованих спектральних характеристик, аніж поступово набувати задовільно гучне, однак істотно викривлене сприйняття.

Підозрюємо, що таким же є резон обмеження авторегенерації складних, функціонально точно диференційованих систем — зорового аналізатора, головного і спинного мозку. Надто багато прикладів патології, котра супроводжується постанням надмірної, незбалансованої і тяжко приборкуваної функціональної активності тих чи інших частин мозку — епілепсія, хронічний біль, спастичність, дистонії і гіперкінези, манії, фобії, гіперпродуктивні психози тощо. Зазвичай, найоптимальніше сучасне лікування такої патології полягає — *ні, не в регенерації мозку* — а навпаки, у знищенні чи вимкненні тих його частин, котрі створюють таку патологічну функцію. Мабуть, будь-яка людина, переживши, приміром, досвід хронічного болю, цілком зрозуміє доцільність деструктивного втручання: коли задля вимкнення жахливого больового відчуття варто знехтувати іншою чутливістю у цій же ділянці тіла — настільки нестерпнішою буває аномальний надмір функції, ніж її пригнічення чи повне вимкнення.

Все сказане, на перший погляд, нівелюється тим простим фактом, що тонотопія спірального органу — характерна для тих видів, у яких регенерація слухового апарату є рутинним процесом, отже холізм онтогенетичного розгортання ансамблів волоскових клітин не є перестороrою для їх точкового заміщення у дорослому віці. Однак, правда полягає у тому, що внутрішнє вухо ссавців і особливо людини набагато складніше, ніж у згаданих щойно видів[7410]. Ця складність необхідна для забезпечення

не лише тональної широти звукового чуття, а й для точності відображення коливних компонентів звукового потоку, для якісного виокремлення важливих компонентів на складному тлі, зокрема, вилучення тональностей і динамічних властивостей мови, для виокремлення динамічних властивостей певних компонентів акустичного потоку тощо. Чим точніші усі ці процеси, тим якісніша функція комунікації, котра у людини розвинута до рівня, котрий дозволяє формувати неутилітарну сферу — акустичне мистецтво. Однак, покращення усіх перелічених характеристик чуття означає збільшення складності і точності будови слухової системи, що неможливо без збільшення взаємозалежності функцій, існування і, головне, онтогенезу усіх клітин системи. Ось чому онтогенез спірального органу людини повинен бути більш цілісним процесом, у контексті якого розвиток окремих клітин настільки взаємоузалежнений, що їх відтворення у зрілому органі стає неможливим.

Така ситуація — *на перший погляд несподівана* — є цілком буденною. Ми добре знаємо: якщо механізм настільки складний і його частини настільки взаємозалежні *(хоча б просторово, зважаючи на пошаровий спосіб виготовлення)*, що для заміни якогось його елементу потрібні засоби, кваліфікація і зусилля, **не простіші**, ніж засоби, кваліфікація і зусилля, залучені для виготовлення усього механізму — тверезіше поламаний механізм утилізувати, замінивши новим. Згадаймо рутинні життєві історії із поламаними комп'ютерними процесорами, жорсткими дисками, сенсорними екранами смартфонів тощо. У кращому випадку у майстерні звучить фраза: «*заміна такої-то складової Вашого улюбленого смартфону вартуватиме трохи менше, ніж купівля нового*». У гіршому *(частіше)* — «*заміни-ти скривджену деталь Вашого улюбленого смартфона неможливо, пропонуємо пересунути фокус Вашої споживчої уваги на щось нове…*».

Також, наші припущення, на перший погляд, не можуть пояснити надто слабку *(хоча не нульову)* регенераційну здатність вестибулярного апарату людини. Адже, як вірно помічають M. Ronaghi та співавтори *(2012)*, нібито невеликі структурні відмінності між вестибулярним апаратом амніот не-ссавців і ссавців важко співвіднести з драматичною різницею у регенераційному потенціалі вестибулярного апарату цих груп тварин. Однак, думаємо, така ситуація теж є наслідком виключної точності і тому складності онтогенезу вестибулярної системи ссавців, котра відіграє у нас не лише роль у супроводі набагато складнішої, ніж у інших тварин, рухової активності в умовах гравітаційного поля, а й у правильному функціонуванні не менш складної системи просторової навігації і похідної від неї системи улаштування і метризації внутрішнього світу людини *(див. с. 376–377, 388–395)*.

Тим не менше, з точки зору стратегічної мети — штучного відновлення слуху — варто з чогось починати. Наприклад, слід прагнути відтворити хоча б основні елементи прострового візерунку морфогенів навколо відновлюваних волоскових клітин завитки. Тим більше відомо, що навіть один ізольований градієнт морфогену теоретично може точно визначати прострово прив'язане комітування клітинного фенотипу[7411], а технології модифікування *(розумій — конструювання)* градієнтів морфогенів стають реальністю[7412].

Очікувано схожа ситуація і аналогічні виклики — з регенерацією ока людини[7413].

стратегії штучного відновлення слуху

Зважаючи на отримані емпіричні дані щодо регенераційного потенціалу завитки ссавців, шляхи зовнішньо ініційованого, лікувального відтворення популяції внутрішніх волоскових клітин людини повинні включати активацію прямого трансдиференціювання допоміжних клітин спірального органу у волоскові[7414] або активацію їх зворотнього дифернціювання у прогенітори і попередники волоскових клітин[7415], зокрема, за допомогою відомого фактору Atoh1[7416], ефективність якого, щоправда, може мати жорстке вікове обмеження[7417]. Іншими першочерговими мішенями біоінженерного впливу на допоміжні клітини спірального органу з метою відновлення популяції волоскових клітин є, без сумніву, елементи BMP-, Wnt-, Notch- і SHH-каскадів[7418] і цей перелік продовжуватиметься[7419], з розробкою способів одночасного впливу на кілька онтогенетичних шляхів[7420], у тому числі, з використанням коктейлів дрібних молекул і малих інтерферуючих РНК[7421]. Речовини, котрі модулюють Wnt- і Notch-шляхи на даний час уже апробовуються у ряді клінічних досліджень[7422], а генно-інженерні системи, створювані за допомогою технології генетичного редагування CRISPR/Cas9 і з використанням вірусних носіїв, ліпосом, екзосом чи наночасток — активно вивчаються в умовах експерименту[7423].

Не забуваймо також і про таке. Відомо, що лінійна густина внутрішніх і зовнішніх волоскових клітин вздовж спірального органу драматично зменшується з віком[7424]. Однак, вікова дегенерація, як і інші види патології завитки — поступова і апоптотична чи аутофагічна загибель волоскової клітин є результатом тривалого процесу, котрий супроводжується накопиченням патології механоцептивного апарату, синапсів тощо[7425]. Наприклад, виявлено, що для волоскових клітин загалом характерна втрата стереоцилій на тлі зміни експресії генів *Sod1*, *Sirt6*, *Jund* і *Cbx3*, для зовнішніх

волоскових — зменшення сили, зміна рухливості і жорсткості[7426]. Отже, для відновлення функції слуху у таких випадках повинна використовуватися стратегія стимулювання внутрішньоклітинної регенерації чи, приміром, антиапоптотичного впливу[7427]. Стовбурові клітини нейрального чи мезенхімального фенотипу теоретично можуть бути джерелом факторів, котрі обмежують дегенерацію волоскових клітин, стимулюють їхню внутрішньоклітинну регенерацію, не враховуючи можливого позитивного впливу цих стовбурових клітин на механізм відновлення популяції волоскових клітини допоміжними клітинами спірального органу чи навіть ймовірності того, що вони самі можуть бути джерелом волоскових клітин[7428]. Однак, реалізація такого шляху відновного лікування неможлива без розробки засобів імплантації прогеніторів у спіральний орган. З технічної точки зору варто відмітити, що оптично контрольований прецизійний доступ до спірального органу людини, мабуть, незабаром стане реальністю[7429].

Іншим, набагато складнішим для реалізації шляхом, є відтворення усього комплексу волоскових і допоміжних клітин у межах повністю штучно створюваного «*квазіспірального органу*», з подальшою його трансплантацією та іннервацією слуховими аферентами. Така стратегія може бути успішною за умови істотного розвитку технології вирощування органоїдів на точних, створюваних засобами тривимірного друку органічних риштуваннях *(скаффолдах)*, у межах яких стовбурові клітини завитки зможуть правильно диференціюватися і відтворювати характерний функціональний ансамбль спірального органу[7430]. Такий тканинно-інженерний «*зачаток*» спірального органу можна буде імплантувати у завитку, очікуючи його вдалого подальшого розвитку та піклуючись про його успішну іннервацію нейронами спірального ганглія. Теперішній етап цієї технології — отримання внутрішньо хаотичних, безструктурних органоїдів внутрішнього вуха із плюрипотентних клітин[7431] — лиш перший, найпростіший крок, тоді як повноцінна реалізація стратегії — справа неблизького майбутнього.

Не менш активно розвивається абіотична альтернатива описаним щойно стратегіям відновлення слуху — імплантаційні завиткові системи протезування слуху[7432]. Така система включає приймач акустичних коливань, кодувальний пристрій, передавач і власне завитковий електрод, покликаний грубо тонотопічно стимулювати дендрити нейронів спірального вузла[7433]. Стовбурові імплантаційні системи[7434] завдяки встановленому у відповідному місці на поверхні стовбура електроду забезпечують пряму передачу електричних імпульсів від передавача на нейронні мережі завиткових ядер, чим частково протезують слух[7435]. Зайве говорити, що якість слуху — відсікання шуму, виокремлення тонів тощо — у таких випадках низька[7436], як і про існування гамузу інших технічних і клінічних проблем методу[7437]. Однак, техніка абіотичного протезування невпинно вдосконалюється[7438], зокрема, засоби тонотопічного стимулювання слухових нейронів[7439].

А у загальному — на наш погляд, найменш легковажними є припущення, що майбутнє відновного лікування порушень слуху за вдалим поєднанням біотичних та абіотичних підходів.

* * *

З усього, наведеного у цьому відступі, зрозуміло, що перманентне заміщення пошкоджених волоскових клітин новими — *якби воно було реальним* — за відсутності усієї палітри і просторового візерунку регуляторів вздовж довгого тунелю дорослої завитки майже вірогідно розмивало б значущі топічні властивості спірального органу і щонайменше про тонально точне звукове чуття можна було б забути.

Тому, цілком зрозуміло, що відновлення слуху біотичними засобами мислиться як відтворення популяції волоскових клітин виключно у контексті реставрації спірального органу в цілому, з усіма його важливими характеристиками[7440].

Якщо так — вирішення проблеми відновлення слуху на такому рівні є завданням для онуків.

І все ж, нам, з нашими мізерними біотехнологічними спроможностями, важливо відновити у інвалідизованих пацієнтів хоча б щось, покладаючи усі сподівання на дивовижну міць пластичності нервової системи, котра, як відомо, дозволяє істотно покращити функцію у ще складніших ситуаціях — після перенесеного інсульту, черепно-мозкової травми чи травми спинного мозку.

І це, мабуть, все, на що нам варто сподіватись найближчим часом.

Хоча цього — *погодьмося* — не так уже й мало.

нейропедагогіка

Позитивний соціальний та індивідуальний вплив мистецтва, здається, є акцептованим науковою спільнотою фактом *(оглянуто J. F. Christensen, A. Gomila, 2018)*. У той же час потреба і форма залучення естетичного дискурсу у навчальний чи пізнавально-науковий процес є предметом дискусії. Залишається контроверсій-

ним впровадження досягнень нейропсихології у педагогічну практику, як і правомірність та обґрунтованість існування відповідного напрямку — *«нейропедагогіки»*[7441] *(J. S. Bowers, 2016)*. Поміж скептицизму педагогів і вікових психологів стосовно інтерпретаційної спроможності й дидактичної перспективи досягнень сучасної нейрофізіології та нейропсихології[7442], існують зауваження і щодо спроб редукціоністської інтерпретації педагогічної практики із залученням анахронічних чи фейкових уявлень про функцію мозку, котрі отримали в літературі узагальнену назву *«нейроміфи»*[7443]. Хай там як, але не полишаються спроби пошуку нейропсихологічних *«маркерів»*, чи корелятів творчих нахилів особистості *(Y. Huang, 2019)*, не кажучи про систематизацію досвіду покращення когнітивних здібностей[7444].

Напевне, однією з галузей, у котрій роль гуманітарно-естетичної і навіть релігійної складової може виявитися істотною, є медицина. Прикладів поєднання кількох сфер в одній особистості під крилом медичного служіння багато, варто лише згадати образ В. Ф. Войно-Ясенецького, у котрому сфокусувалися доктринальний і практичний релігійний досвід, науково-медична і хірургічна майстерність, високоморальне соціальне служіння і значний художній талант. На даний час описано прецедент успішного використання естетичного й мистецтвознавчого компонента у навчальному процесі — ціль-орієнтованого програмного діалогічного занурення у середовище експонованих мистецьких творів у курсі преклінічного навчання студентів-медиків *(H. J. Roberts, J. M. Noble, 2015)*. Думаємо, насправді таких педагогічних експериментів більше, однак лише одиниці отримують якісну верифікацію результату.

релігійне і раціональне

Результатом наполегливого звуження умоглядної складової вищої психічної діяльності людини до оскомінної *«інтелектуальності»* — здатності опановувати й вміло послуговуватися певним об'ємом знань чи навичок — є висновок про конфліктність релігійної й пізнавально-наукової сфер, що нібито доводиться спостереженнями на значних вибірках *(M. Zuckerman та співавт., 2013)*[7445]. Попри безперечну відмінність обох сфер людської психіки — раціоцентричної та релігійної — можна навести масштабний перелік прикладів їх тісного співіснування у видатних релігійних мислителів далекого і близького минулого — Василія Великого, Августина Блаженного, Томи Аквінського, Луки Кримського[7446], не кажучи про типових у сучасному розумінні вчених, у тому числі лауреатів Нобелівської премії[7447]. Більш того, зневажити матеріал, накопичений тисячоліттями копіткої інтелектуально-духовної праці сотень, якщо не тисяч богословів-мислителів[7448], напевне, до снаги лише легковажному. Підозрюємо, що схожий досліджено M. Zuckerman та співавторами *(2013)* антагонізм можна прослідкувати і між естетичною й пізнавально-науковою сферами, особливо на тлі популярного, вульгарного розуміння мистецтва і науки. Крім того, безглуздо вважати довершеними визначники рівня інтелекту, позбавлені питань стосовно релігійної сфери: сучасна людина не може не володіти мінімальною сумою знань історичного чи загальнокультурного гатунку, більшість яких просякнута релігійно-світоглядними реляціями.

Отже, не сумніваючись у дослідницькій доброчесності науковців, котрі отримують і оприлюднюють дані щодо співвідношення між сферою релігійності та іншими сферами буття людини, не можна пройти повз умотивовану власним світоглядом тенденційність багатьох коментаторів. Опис таких співвідношень у лексиці *«конфліктності»* викликає подив: не менш барвисто можна описати *«конфлікт»* між *«музичністю»*[7449] і пізнавально-науковою *«інтелектуальністю»*[7450], чи, приміром, між професійно деформованою, звуженою *«інтелектуальністю»* рафінованого спеціаліста-науковця й енциклопедичною обізнаністю популяризатора-коментатора. Адже геніальність виявляється, окрім іншого, у прямо-таки аутичній концентрації уваги особи на певній, властивій обдаруванню, проблематиці, що часто обумовлює кричущу до дивакуватості необізнаність в інших сферах, котра не завжди компенсується генієм на фазі *«метаосмислення»* отриманих ним проривних результатів[7451]. Нікому не спаде на думку вважати обдарованість, котра у більшості випадків є звужуючою, фокусуючою щодо інформаційного контенту особистості, *«конфліктною»* щодо *«інтелектуальності»* у широкому розумінні слова. Але саме в такому ключі з характерною фігурою умовчання подають інформацію щодо антиномічності релігійної та інших, більш популярних у даний час сфер психіки.

Як тут не згадати, що науковий метод, хочемо ми того чи ні, має у своїй основі, окрім іншого, елемент довіри — хоча би стосовно перевірених[7452] результатів попередників. Ми довіряємо тим поодиноким фахівцям, котрі взяли на себе відповідальність з'ясувати вірність того чи іншого висновку. Приміром, у математиці верифікація деяких терджень істотно затратна, важка навіть для алгоритмізованого, машинного методу[7453], розв'язки великих проблем викладаються на десятках і сотнях сторінок машинопису[7454] і потребують тривалої ретельної перевірки фахівцями. Щодо фізики мікрочасток — її критична залежність від дороговартісного й енергетично високозатратного устаткування у найфундаментальніших питаннях незаперечна, отже, верифікація незмінності, *«голоправдивості»* того чи іншого результату — умовна[7455]. Ми заколисуємо власне сумління тим, що у наших планетарних, приміром, умовах ті чи інші емпіричні дані вповні вірні й повсюдно

відтворювані. Однак наскільки ці умови відтяті від космічних, де можуть проявлятися інші, невідомі сторони фізичного улаштування світу — достоту невідомо[7456]. Ми віримо, що порушення такої *«ізоляції»* — явище рідкісне і впродовж нашої наукової кар'єри чи нашого життя навряд чи вигулькне. Ми віримо. Бо занадто багато повсякденних умовностей залежать саме від цього, не кажучи уже про наші уявлення щодо краси улюбленої наукової теорії і власної непересічності у її ландшафті...

Не забуваймо також, що релігійна[7457] й *«естетична»*[7458] рефлексія багатьма авторами розглядаються як особливі форми вищого пізнання: усім відома неспростовність вироків і влучність спостережень духовно чи творчо обдарованих постатей стосовно тих чи інших особливостей світобуття й соціального феномену людини.

І ось, комплементарно такому соціопсихологічному суголоссю між релігійною, пізнавальною й естетичною сферами, сучасна нейропсихологія володіє масивом емпіричних доказів перекриття їхніх основних мозкових корелятів.

проблема *«тіла – розуму»*

Неможливо оминути увагою суперечку між ідеалістами й позитивістами, котра у сьогочассі набула форми дискусії між психологами й нейрофізіологами[7459] на тлі монументальної проблеми *«тіла — розуму»*[7460]. Смисл полеміки — чи можлива пізнавальна *«редукція»* феномену особистості[7461] і яка глибина його раціонального осягнення. Похідне — чи можливе позаприроднє відтворення особистості шляхом елементного конструювання.

Незважаючи на декларованe прихильниками сучасного фізикалізму[7462] торжество цієї пізнавальної й світоглядної програми[7463], у її межах залишаються невирішеними навіть засадничі питання[7464]. Особливо гостро це відчувається у царині психології й психіатрії[7465], а також у педагогіці й у віковій психології[7466]. До прикладу, назвавши процедуру *«пізнання»* особистості — редукцією першої особи[7467], P. E. Tressoldi та співавтори *(2017)* заперечують її реалістичність. Неможливість зведення єдності мозку і розуму до певних раціонально осмислюваних механізмів і доречність застосування до цієї пари семантинки копенгагенівської інтерпретації квантової механіки підкреслює A. Gierer *(2008)*, апелюючи до фінітності буття всесвіту й кількісної обмеженості множини його елементів для вичерпного обрахунку функції мозку. Чітка структурність максималізована, приміром, у будові мозочка, на думку M. Frings та співавторів *(2007)*, не є аргументом на користь функціоналізму[7468], що важливо з огляду на сучасні уявлення про участь цієї частини мозку у реалізації вищих психічних функцій *(J. D. Schmahmann, 2019)*. І так далі, і тому подібне. Ефективність неалгоритмічних підходів до моделювання психіки лише увиразнюють такі думки, вказуючи на питомо нередуктивну природу ментального процесу[7469].

Неспрощуваність[7470] дискутується й стосовно феномену свідомості *(T. E. Feinberg, 2012; T. McClelland, 2016; P. Carruthers, B. Veillet, 2017; B. Kastrup, 2017 b)*. Наприклад, на думку B. Kastrup *(2017 b)*, через те що свідомість є тлом будь-якого вищого психічного процесу[7471], вона не може бути прямим наслідком жодного з них, тобто продуктом певних типів чи видів функції мозку[7472]. У зв'язку з цим постає питання щодо семантичного наповнення самого терміна *«свідомість»*, адекватності редукціоністської програми *«онтологізації»* свідомості *(E. Facco та співавт., 2017)*, а також стосовно доречності термінів *«підсвідомість»* і *«метасвідомість»*, або *«надсвідомість» (B. Kastrup, 2017 b)*.

Мабуть, найпопулярнішим інструментом уведення певною мірою нередукціоністських і тому недетерміністських[7473] ідей у біологічний дискурс, у даному випадку — в нейрофізіологічну проблематику, є *«квантовомеханічний підхід»*, у межах котрого за такого околу завдань зазвичай апелюють до *«копенгагенівської інтерпретації»*[7474]. Чи не найґрунтовнішою квантовомеханічною гіпотезою функції мозку є модель *Penrose — Hameroff*[7475], котра, окрім іншого, прагне у квазіредукціоністському ключі пояснити найпікантніший нюанс усієї *«квантово-біологічної»* проблематики: яким чином квантові, типово субатомарні властивості транслюються на мікро- і мезоскопічний рівень[7476] організації живого? Згідно з цією концепцією, в основі поширення своєрідностей квантової реальності на клітинний і органний рівень лежать ефекти квантової когерентності[7477] і квантової нелокальності[7478], котрі, як можна зрозуміти, розкриваються у межах стінок тубулінових мікротрубочок[7479] і/або у добре ізольованих від оточення їхніх внутрішніх циліндричних порожнинах[7480], а квантові конформації мономерів тубуліну розглядаються як аналоги *«кубітів»*, або елементарні складові таких *«когерентнісних»*, квантових *«обчислювальних»* інструментів[7481]. Незважаючи на значну критику[7482], професійна вага фігури нобелівського лауреата сера Роджера Пенроуза, його роль у популяризації цієї гіпотези[7483] уже перевели квантовомеханічні роздуми на нейробіологічні теми з ряду паранаукових спекуляцій у шеренгу сміливих гіпотез[7484], вартих серйозного обговорення. Сам Пенроуз є прихильником своєрідного трихотомічного улаштування реальності, виділяючи у ній, за пізньою версією, платонівський математичний світ, ментальний світ і фізичний світ[7485].

З іншого боку, все частіше у гіпотезах про вищі функції мозку фігурує інша фундаментальна фізична і філософська категорія — енергія[7486], а також термодинамічна категорія — ентропія[7487] й польові термодинамічні[7488] чи топологічні термодинамічні[7489] узагальнення нейромережевої фізіології. Висловлюються термодинамічні інтерпретації здатності живих організмів і мозку до тривалого перебування у питомо нерівноважних станах[7490], приміром, із залученням принципу вільної енергії[7491]; пропонуються інші амбітні програми побудови *«фізики розуму»*[7492] й подальших узагальнень інформаційної теорії когнітивного процесу[7493].

Окремий виклик — інтерпретація казуальних свідчень про позатілесні[7494], навкололетальні[7495], псевдонавкололетальні[7496] й інші парапсихологічні реляції феномену свідомості *(оглянуто E. Facco та співавт., 2015, 2017)*, кількість і якість фіксації котрих у майбутньому лише зростатиме.

Тим часом питання *«онтологічності»* свідомості суттєво гострішає у біоетичному та юридичному контексті, а відповіді позитивістського крила — спантеличують. Приміром, абсолютна прив'язаність феномену свідомості до нейронних мереж мозку вимагає визнання її градуальності у живому світі[7497] чи у контексті людського онтогенезу[7498], загострює питання достоїнства і юридичного статусу мозкових органоїдів[7499], антропо-анімальних химер[7500], носіїв *«неповної», «зниженої»* чи *«мінімальної»* свідомості[7501], у тому числі тварин. Це відбувається на тлі протилежних, анаксіологічних й дегуманізуючих вподобань чи навіть переконань стосовно статусу людських концептусів, зародків[7502], плодів[7503] і навіть дітей[7504]. Визнання *«достатності»* нейрофізіологічної емпірії для осмислення феномену свідомості *(M. Owen, M. P. Guta, 2019)* і суміжні верифікаційні схеми свідомості, котрі не наполягають на винятковості феномену особистості[7505], дозволяють розширити у таксономічному[7506] сенсі коло біологічних *«носіїв»* феномену свідомості *(C. M. A. Pennartz та співавт., 2019),* закладаючи фундамент концепції панпсихізму *(Ibid.)*. Усі ці питання традиційно отримують аргументовану гуманітарну рефлексію, у міру сил, засобів і вподобань сучасної філософії[7507].

Мотивація боротьби за нередуктивність феномену особистості[7508] розкривається, окрім іншого, і у пошуку відповіді на таке питання: чи матимемо ми підстави коли-небудь вважати рукотворні аналоги людськості й ментальності[7509] *«кимось»*, а не *«чимось»*? B. Kastrup *(2017 a)*, приміром, вважає це неможливим[7510]. Від себе зауважимо, що існуючий підхід до верифікації суб'єктності на основі так званого тесту Тюрінга[7511] містить у сутності методологічну ваду. Дійсно: якщо суб'єктність окреслювана, пізнавана — отже, вона відтворювана; визначаючи гаму питань для тесту Тюрінга, покликаних верифікувати суб'єктність, ми тим самим уже окреслюємо її, демонструємо її принципову збагненність, отже — і нашу спроможність до її штучного відтворення. Лапідарно: наводячи вичерпний перелік питань, котрі верифікують суб'єктність, ми тим самим ще до процедури верифікації відповідаємо позитивно на питання про можливість її *(суб'єктності)* штучного відтворення. Виходить, що єдиним методом верифікації суб'єктності залишається використання лише тих питань, відповідь на котрі на даний час невідома. У такому випадку верифікатором суб'єктності[7512] стає ретроспективна оцінка *«відповідей»* на *«складні питання»* з точки зору існуючих соціоконсенсусних чи релігійних світоглядних доктрин з можливістю до багаторазового перегляду висновків у майбутньому. Вибір такого шляху — чергова демонстрація ірраціональності осередка суб'єктності.

Отже, на наш погляд, очевидно, що, вилучивши із феномену людини ірраціональність, ми отримаємо вповні відтворюваний конструкт — сув'язь складних, однак вповні модельованих психічних автоматизмів. І всі нові варіації на тему *«людини»,* отримані у позаприродний, у тому числі в небіологічний спосіб, котрі матимуть прошиту матрицю такої *«людськості»*, легко пройдуть тест Тюрінга, загострений саме на віднайдення досліджених і тому штучно відтворюваних властивостей.

Звернімо також увагу на те, що палке і суєтне обговорення таких без перебільшення трепетних і космічних своїм масштабом світоглядних тем відбувається в умовах істотної методологічної недовершеності їхнього основного винуватця[7513] — нейропсихології. Обидва засоби функціонального мапування мозку — залежне[7514] і незалежне[7515] від волі досліджуваного суб'єкта-добровольця — рухаючись один до одного, на даний час ще далекі до зустрічі. Хоча спроби побудови інтерактивних функціональних мап, котрі б враховували обидва масиви даних, наявні[7516]. Залишається проблемним нівелювання чи, в необхідних випадках, увиразнення індивідуальних особливостей фМРТ-корелятів психічних функцій[7517]. І ще: чи можливе хоча б часткове узагальнення казуїстичної інформації стосовно психічних явищ?

Отже, хіба дивно, що актуальні знання про механізми свідомості *(C. Koch та співавт., 2016)*, не кажучи вже про інші аспекти вищої психічної функції, істотно обмежені? І в цих умовах, якщо експериментальна грань сучасної нейропсихології питомо позитивістська[7518] — уникнення вадного кола світоглядної інтерпретації її надбання неможливе: сконструйована на такій платформі методологія формування експериментального дизайну сприятиме отриманню результатів, комплементарних її філософським засадам.

У зв'язку із цим, з точки зору наукової доброчесності, використання даних стосовно активності мозку на тлі реалізації певних психічних функцій для формулювання однозначних висновків про мережеву обумовленість цих функцій — необачне[7519]. Тим не менш, саме в такому ключі популяризуються результати численних

нейропсихологічних досліджень[7520], так що широкі маси вже повідомлено про існування мозкового *«центру Духу Різдва», «центру Бога»* й про багато іншого[7521], чим вкотре укріплено впевненість у *«механістичності»* і всецільній матеріальній обумовленості психіки.

Отже, ми неодмінно повинні враховувати наявні гносеологічні й епістемологічні труднощі, усвідомлювати глибину досліджуваних атрибутів психіки як під час їх експериментального відтворення, так і під час суспільної трансляції отриманих даних.

Нарешті, слід пригадати й історичні приклади дуалістичного підходу до вирішення проблеми *«тіла — розуму»*. Напевне, найкарколомнішим є прецедент Декарта: відігравши непересічну *(м'яко кажучи)* роль у постанні раціоналізму[7522], він залишався питомим дуалістом[7523]. Більш того, за свідченням *B. Kotchoubey* і співавторів *(2016)*, до видатних фізіологів, котрі критично або й вороже ставились до редукціоністської програми у нейрофізіології, слід відносити: Gustav Fritsch, Sir Charles Sherrington, Sir Edgar Adrian, Sir John Eccles, Wilder Penfield[7524], Ragnar Granit. У цьому ряду чи не найпримітнішою є постать Дж. К. Еккла — представника дихотомічного, згодом — своєрідного трихотомічного світогляду[7525].

З огляду на все це, неприваблиу для інтелектуального ока інформацію щодо особливостей світосприйняття прихильників дуалізму *«тіла — розуму»»*[7526] варто сприймати врівноважено.

творчість і лялькѝ

Інший ракурс. Те, що до цього часу вважають найвищими компонентами чи навіть рівнями психіки людини, сказати б, людського духу — у переважній більшості випадків розкривається непередбачувано. Ніхто не знає, коли прийде натхнення чи осяяння, коли людині відкриється плід релігійної молитовної практики, коли огорне невимовний смуток чи героїчна лють, коли охопить пророче откровення — чи в художній[7527], чи у релігійній площині. Можливо, у майбутньому, за умови винайдення портативних засобів моніторингу істотних атрибутів функції мозку, ми зможемо відслідковувати ці моменти, але, враховуючи відчайдушну боротьбу людини за індивідуальну свободу, майстерно змальовану в численних антиутопіях, реалізація такої дослідницької програми видається сумнівною[7528].

Загальніше: чи може бути схематизовано процес творчості? Частково так — про це свідчить існування мистецьких закладів освіти. Але ж ми всі розуміємо, що у такому пересічному сенсі йдеться про навчання інструментам творчого процесу, про збільшення майстерності. Тоді як серцевина — власне обдарованість — навряд чи передавана; вона розкривана, однак не створювана й не *«передаровувана»* іншому. Хтось покладає надії на генетику й епігенетику. Але такі упования видаються непереконливими: сучасні методи генетичної й інших інженерій на тлі слабких із системної точки зору уявлень про функцію геному, транскриптому і протеому нагадують ковиряння гайковим ключем *«12/14»* самі знаєте де[7529].

Безперечно, психіка, навіть найвищі її форми, в силу цілісності феномену людини є питомо залежною від тілесного і, в тому числі через це, — містить безліч автоматизмів і може зазнавати матеріальних впливів. Однак, чи вичерпують наші уявлення про найскладніші психологічні поведінкові алгоритми феномен особистості, сповнений значною кількістю слабко відтворюваних казуальностей? Іншими словами, у який момент власного життя кожен з нас є людиною глибинно, а коли лише поверхово, масково, шаблонно? І що потрібно для того, аби здерти з нас цю маску, привідкрити особистісну глибину? Оглядаючи людське буття, можемо визнати, що ця глибина особистості проявляється у здатності продукувати питомо нове, в тому числі утримуючись від *«шаблонних рефлексій»*[7530].

Словом, такий досвід тяжко відтворюваний і досліджуваний; однак саме у ньому й нуртує квінтесенція людини, осердя особистості, серцевина, котру ми ось-ось витрусимо із себе. І тоді досягнення робототехніки і наші скромні суб'єктні здібності стануть вповні порівнюваними, замикаючи вадне коло особистісного зміління[7531].

Цікаво, що *«верифікація суб'єктності»* квазіінтелектних новотворів, за умови збереження поважного відношення людини до феномену власного тіла, може набути й іншого виміру: у вигляді з'ясування схожості штучного обличчя чи інших анатомічних ділянок зі справжніми. З огляду на зухвалість біотехнологічного прогресу[7532], такий варіант верифікації людськості обіцяє бути не менш драматичним. Виявлений ефект *«жолоба жаху»*[7533] свідчить, що при збільшенні візуальної[7534] схожості моделей питомо людських елементів тілесності[7535] їх позитивне сприйняття людиною-оглядачем зростає лише до певної межі: за досягнення значного рівня схожості[7536] виникає різка зміна емоції сприйняття аж до появи відчуття жаху, моторошності[7537]; при подальшому збільшенні схожості позитивне сприйняття швидко відновлюється до попереднього рівня й перевершує його, сягаючи значень, характерних для сприйняття реальної людини[7538]. Отже, між істотною несхожістю й ідентичністю існує проміжний стан значної схожості, у котрому відмінності розрізняються неусвідомлено, сказати б, ірраціонально[7539], і котрий викликає суттєве сум'яття у оглядача. Значення цього ефекту у формуванні наших уявлень про майбутнє людини і тех-

нологію антропоморфних носіїв так званого штучного інтелекту — незаперечне. Про культурологічний вимір явища — годі й говорити.

кров і дух

Із матеріалу глави зрозуміло, що у формуванні мозкових корелятів моральності, естетичного відчуття, релігійності і пізнавального процесу найбільше значення мають ділянки, котрі формують у кожній півкулі своєрідне кільце: орбітофронтальна кора і VMPFC, MPFC, ACC, MCC, PCC, ретроспленіальна і медіальна тім'яна кора, латеральна верхня і нижня тім'яна кора, TPJ, верхня скронева звивина і верхня скронева борозна, *operculum temporale*, *operculum parietale*, острівець, *operculum frontale*, VLPFC і DLPFC. Причому найважливіші — орбітофронтальна кора й ACC, передній острівець і ділянка TPJ. Про значення такого топологічного улаштування асоціативних зон кори ми детальніше поговоримо пізніше, а зараз зауважимо ось що: ACC, задні відділи орбітофронтальної кори і передня частина острівця повинні отримувати один з найінтенсивніших серед усіх ділянок кори механічний вплив від прилеглих пульсуючих судин. І ось чому.

Найближчими до основного стовбура середньої мозкової артерії[7540] є неостріарні, палідарні, таламічні, а серед кіркових — острівцеві гілки (***рис. 128***): сегмент M2[7541] і його біфуркація[7542] розпластані по поверхні острівця[7543]. Віддаленішими полями васкуляризації *a. cerebri media* є частини покришки[7544], задні відділи MPFC, ACC й MCC, у тому числі TPJ, далі — VMPFC, і найбільш віддаленими серед вузького околу — орбітофронтальна кора і VLPFC *(T. G. Phan та співавт., 2014)*. Цілком очевидно, що найближчі до магістральних стовбурів артеріальні гілки несуть більші за амплітудою пульсові хвилі. При цьому слід враховувати, що сегмент M2 виходить на поверхню острівця у нижньопередній його частині[7545], що обумовлює найменшу відстань до основного стовбура *a. cerebri media* саме передніх частин острівця. Більш того, *a. cerebri media* та її гілки на поверхні острівця вкриті *operculum frontale et temporale*, що виключає дисипацію механічної енергії пульсової хвилі, тобто судини за такого анатомічного улаштування при пульсовому розширенні діють на тканину острівця сильніше, впираючись з протилежного боку у тканину покришки. Думаємо, все це має важливе значення з огляду на матеріал, щодо ролі пульсової гемодинаміки в активності нейронних мереж[7546] (у даному випадку) острівця, тобто у ретрансляції впливу серцево-судинної системи на вищу психічну сферу, а також на генезу серцевих викликаних потенціалів у мозку[7547]. Аналогічний висновок можна зробити й для невеликої ділянки MPFC, для поясної звивини, для гіпокампа[7548] і стовбура мозку[7549]. Інші частини префронтальної кори, ділянка TPJ і тім'яна кора кровопостачаються довшими гілками *a. cerebri media* і тому, ймовірно, отримують слабші пульсові хвилі.

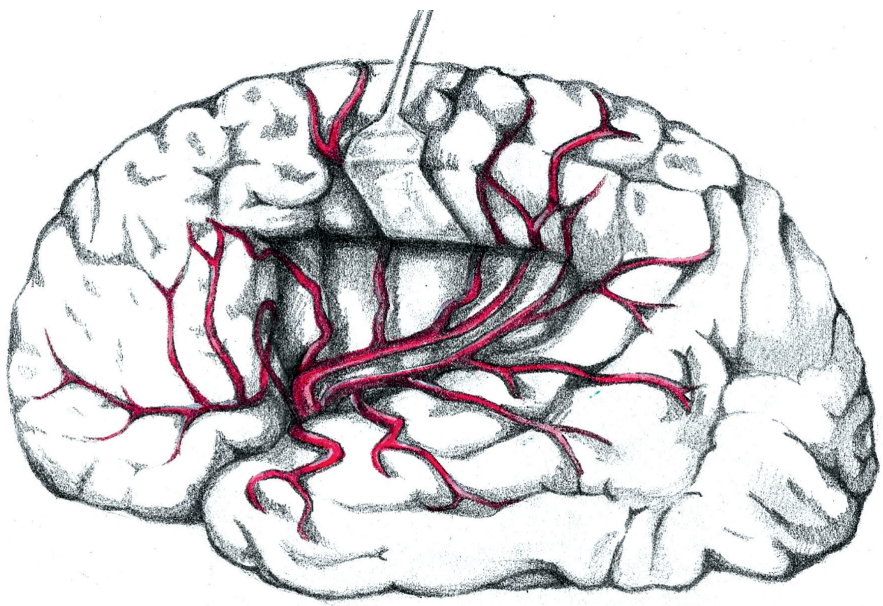


Рис. 128. Основні гілки середньої мозкової артерії на поверхні острівця людини.

Рисунок виконано Зією Меліковим на основі ілюстрацій S. Celik та співавторів *(2018, fig. 4.1)* та *https://radiologykey.com/5-vascular-abnormalities/, fig.* 5.8 *(наведено з таким посиланням: THIEME Atlas of Anatomy, Neck and Internal Organs, © Thieme 2006, Illustration by Karl Wesker).*

І ще. Дивлячись на фронтальні чи горизонтальні зрізи мозку, легко бачити, що з усіх ділянок кори великих півкуль *(за виключенням деяких лімбічних)* острівець чи на найбільш близький до шлуночкової системи[7550]. Загальновідомо, що пульсуюче судинне сплетення розташоване у 3-му і нижніх рогах 1–2-го шлуночків[7551]. Отже, передні відділи острівця отримують пульсові коливання не лише від *a. cerebri media*, а й від передніх рогів бічних шлуночків[7552], задні — від гілок цієї ж артерії і від третього шлуночка[7553]. Зазначимо, що схожою з такої точки зору ділянкою мозку слід визнати гіпокамп, котрий розташований навіть набагато ближче до шлуночкової системи — до нижніх рогів бічних шлуночків.

Чи правильні всі ці наші інтуїції — покаже час.

мозок як атопологічна машинерія: мережі, верстати й килими свідомості. досвід однієї інтелектуальної фантазії

У попередніх роботах[7554] ми звертали увагу на переваги топологічного, а не геометричного, підходу у формуванні теоретичних засад біології, нейрофізіології чи патофізіології. Це пов'язано з принциповою *«еластичністю»* топологічного опису[7555], неприв'язаністю його до точних просторових чи часових[7556] ознак, словом, усім тим, що ми бачимо у функціональній структурі питомо пластичних біологічних систем, у принципах їхньої роботи, а також у властивостях мозку і в його функціях. Для усіх цих випадків характерна значна свобода просторового втілення чи прояву, індивідуальна тактична варіативність за високої стратегічної схожості. У складних серійних механізмів, виготовлених людиною, такі властивості практично відсутні, толеруються лише задля демонстрації неповторності товару[7557] і тією мірою, котра не порушує його функцію.

З часу наших, згаданих щойно публікацій хід світової науки підтвердив чільність топологічного тренду. Окрім добре відомих засобів мережевого аналізу у нейрофізіології[7558] чи конектомного аналізу у молекулярній біології[7559], можна навести щедрий перелік інших прикладів вжитку топологічного інструментарію для вирішення прикладних завдань біології і нейрофізіології. Зокрема, заслуговує на увагу досвід використання топології двовимірних многовидів для аналізу онтогенетичних процесів *(V. V. Isaeva та співавт., 2012)*, а також у пристосуванні до функціонального картування кори головного мозку, її онтогенетичних перетворень[7560] і трансформації кіркових корелятів відображень тих чи інших об'єктів *(S. P. Wilson, J. A. Bednar, 2015; J. F. Mangin та співавт., 2017),* приклад використання топології стрічки Мебіуса у контексті функціональної реконструкції локальних зв'язків між колонками соматосенсорної кори *(J. J. Wright та співавт., 2014, J. J. Wright, P. D. Bourke, 2016),* досвід використання топологічної теореми Борсука — Уляма для узагальненої інтерпретації мозкової активності *(A. Tozzi та співавт., 2017),* приклад застосування топології многовидів вищої розмірності для функціонального аналізу у мережевій нейрофізіології *(A. N. Gorban та співавт., 2018),* а також використання топології многовидів конектому ЕЕГ-активності мозку на тлі реалізації певних психічних функцій з перспективи 2-вимірного евклідового простору *(M. Xing та співавт., 2018)*. Відомий також дотичний досвід — аналізу функціонального ландшафту кори[7561] засобами неевклідової геометрії *(A. Afgoustidis, 2015),* конектомного аналізу у термодинамічній інтерпретації макромасштабних мережевих процесів мозку *(S. Gu та співавт., 2018)*, конструювання й вивчення багаторівневих нейронних мереж[7562] *(R. M. Cichy, D. Kaiser, 2019)*. Також з'являються нові дослідження топології функціонального і структурного конектому мозку[7563]. *«Показові»* приклади макроскопічного конектому мозку чи його частин наведено на **рис. 129** і **рис. 130**.

Звертаючись до матеріалу цієї частини книги, зауважмо цікаву особливість мапування кори головного мозку людини. Позначивши на поверхні півкулі ключові для реалізації вищих психічних функцій ділянки, можна побачити, що вони утворюють трипетлеву структуру (***рис. 131 А***). Причому, місцем, де присутній хоча б один кінець кожної з трьох петель, є ділянка передньої пронизаної речовини з частиною нюхової кори — *нюховим горбком* — яка медіально, вперед і вгору переходить у ACC *(що містить гігантські веретеноподібні нейрони; див. с. 225–236)*[7564], а у бічному напрямку — у поріг острівця, тобто у ділянку, дуже близьку до передньої острівцевої кори *(яка теж містить гігантські веретеноподібні нейрони)*[7565]. Яке значення цих частин мозку у вищих психічних функціях — детально повідомлялось вище[7566]. Якщо коротко — значення вкрай важливе, особливо стосовно функцій, пов'язаних із різноманітними проявами людяності *(передній острівець)*. І, як уже теж повідомлялось, саме при цій перехідній зоні поверхні мозку галузиться внутрішня сонна артерія на середню і передню мозкову, причому від них обох крізь передню пронизану речовину у мозок заходять дрібні артеріальні гілки[7567]. Так що уся ця зона у прямому сенсі тісно огорнута артеріальним пульсом.

Дивовижно, але чимось схожа топологічна особливість регіоналізації кори прослідковується з найраніших стадій розвитку мозку ссавців. Так, у контексті впливової моделі онтогенезу кори головного мозку — гіпотези протомапи[7568] кільцева зона у нижчих ссавців представлена протоділянками середньої кори *(мезокортексу)* — зачатками поясної кори, кори острівця і дрібних частин нюхової кори[7569]; зача́ткова ділянка

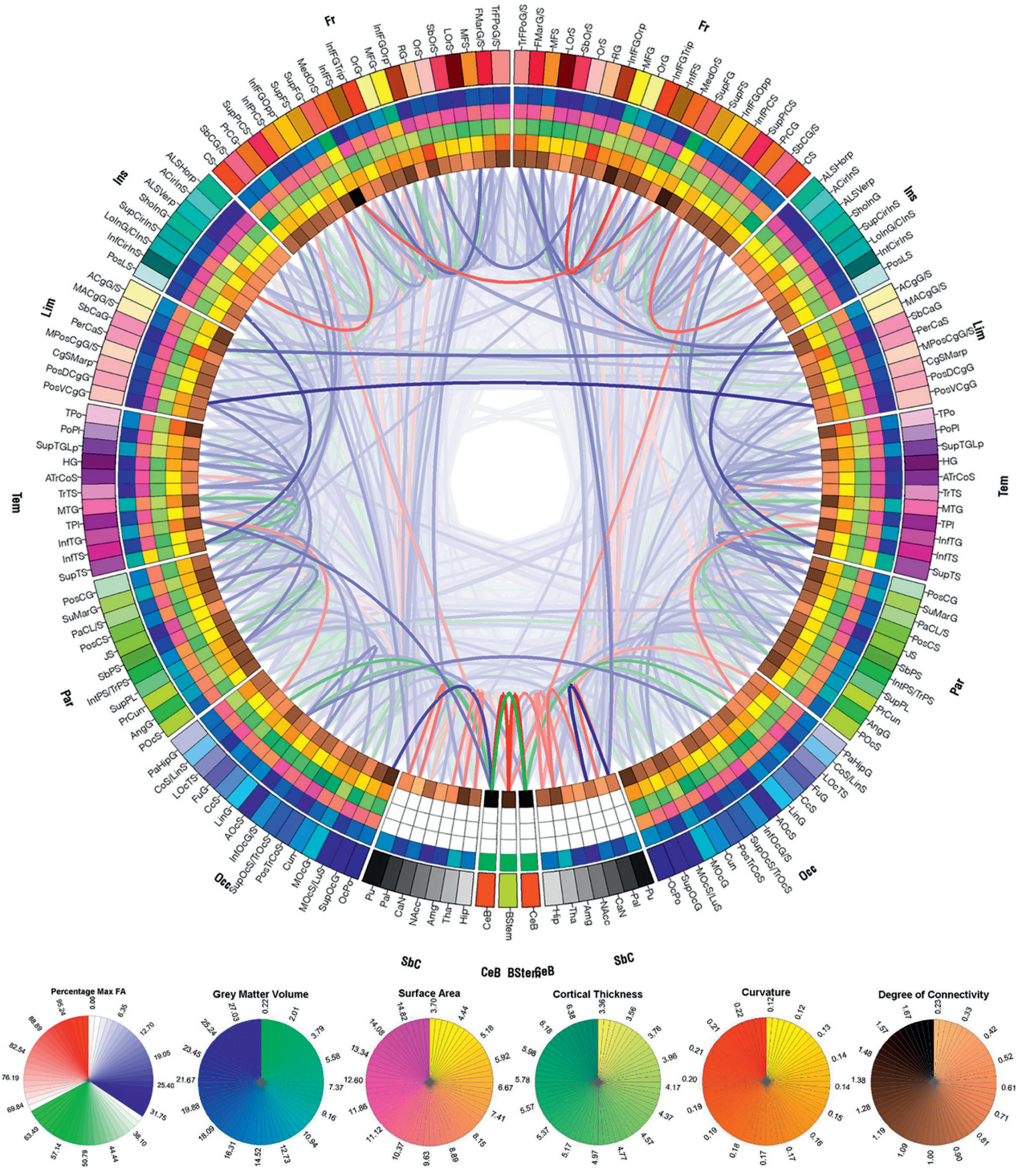


Рис. 129. Анатомічні зв'язки між різними частинами мозку, забезпечувані волокнами білої речовини, відтворені на основі дифузійно-зваженого магнітно-резонансного томографічного дослідження, виконаного у 110 праворуких мужчин віком 25–36 років без неврологічної чи психічної патології в анамнезі. Згідно із J. D. van Horn та співавторами *(2012)*. По колу розташовані 83 різні мезоскопічні ділянки мозку *(позначені абревіатурами)*. Щодо значень інших показників, відображуваних кольоровою палітрою — див. першоджерело.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY-SA 3.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ConnectogramExample.tif?page=1 • https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037454)*.

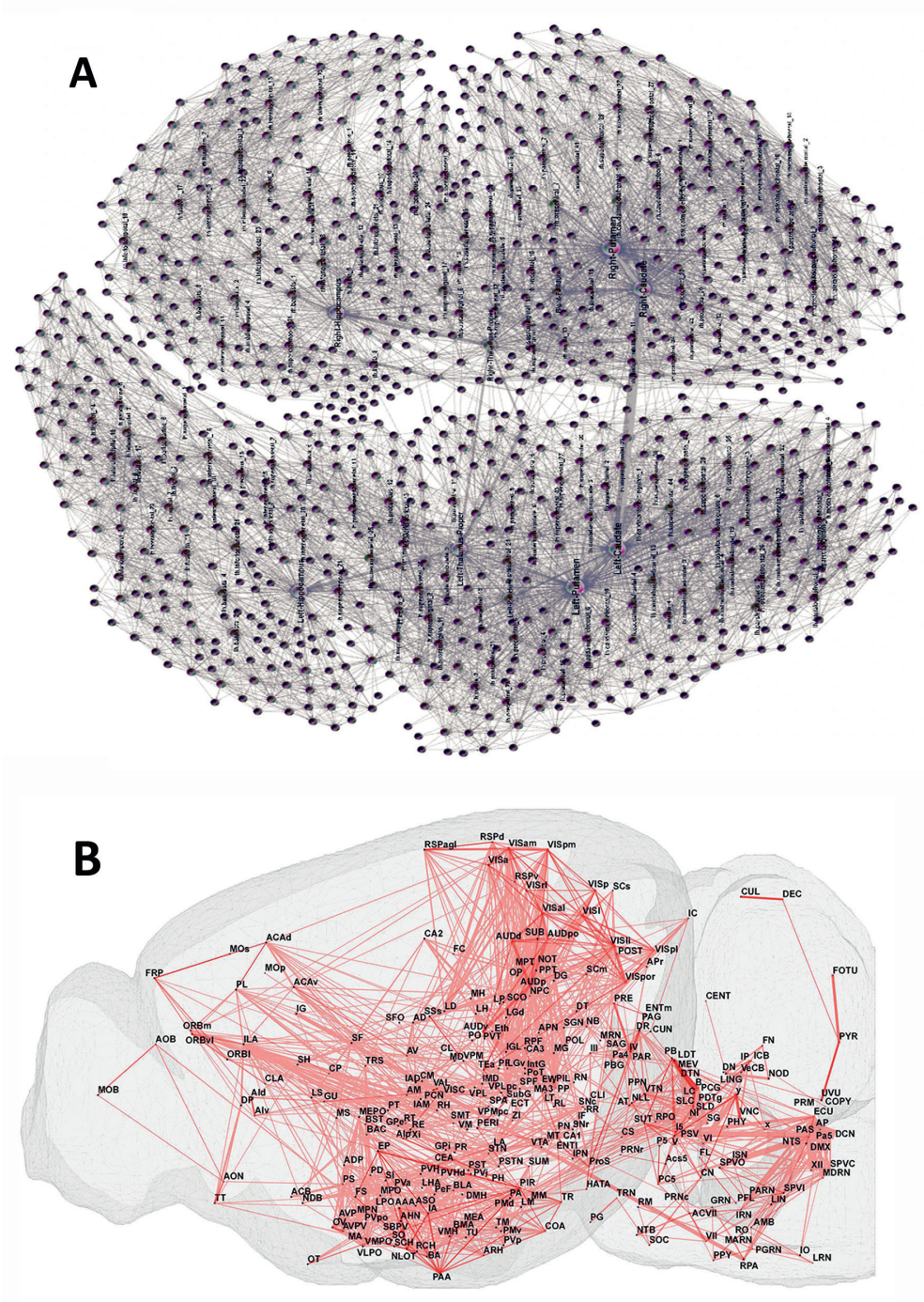


Рис. 130. Два приклади сучасної реконструкції мезоскопічного конектому головного мозку.
A — конектом жіночого мозку, який містить 1115 вузлів *(мезоскопічних ділянок мозку)* і 11339 з'єднань між ними, побудований з використанням ресурсу *Budapest Reference Connectome Server v3.0 (https://pitgroup.org/connectome/)* за даними МРТ 100 осіб жіночої статі із бази Human Connectome Project. Джерело: B. Tadić та співавтори *(2019)*. Первинний рисунок повернуто на 90° проти годинникової стрілки і після цього дещо розтягнуто по горизонталі.
B — модель мезоскопічного конектому мозку миші згідно з Y. Wang та співавторами *(2022 a)*, у яку включено 2000 найзначніших зв'язків між відомими нейронними групами; нейронні групи позначено абревіатурами, розшифрування яких наведено у *Suppl. tabl. 6.*

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до обох праць і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; **A** — https://www.nature.com/ articles/s41598-019-48568-5 • **B** — https://www.frontiersin. org/journals/neuroanatomy/articles/10.33 89/fnana.2022.886925/full).*

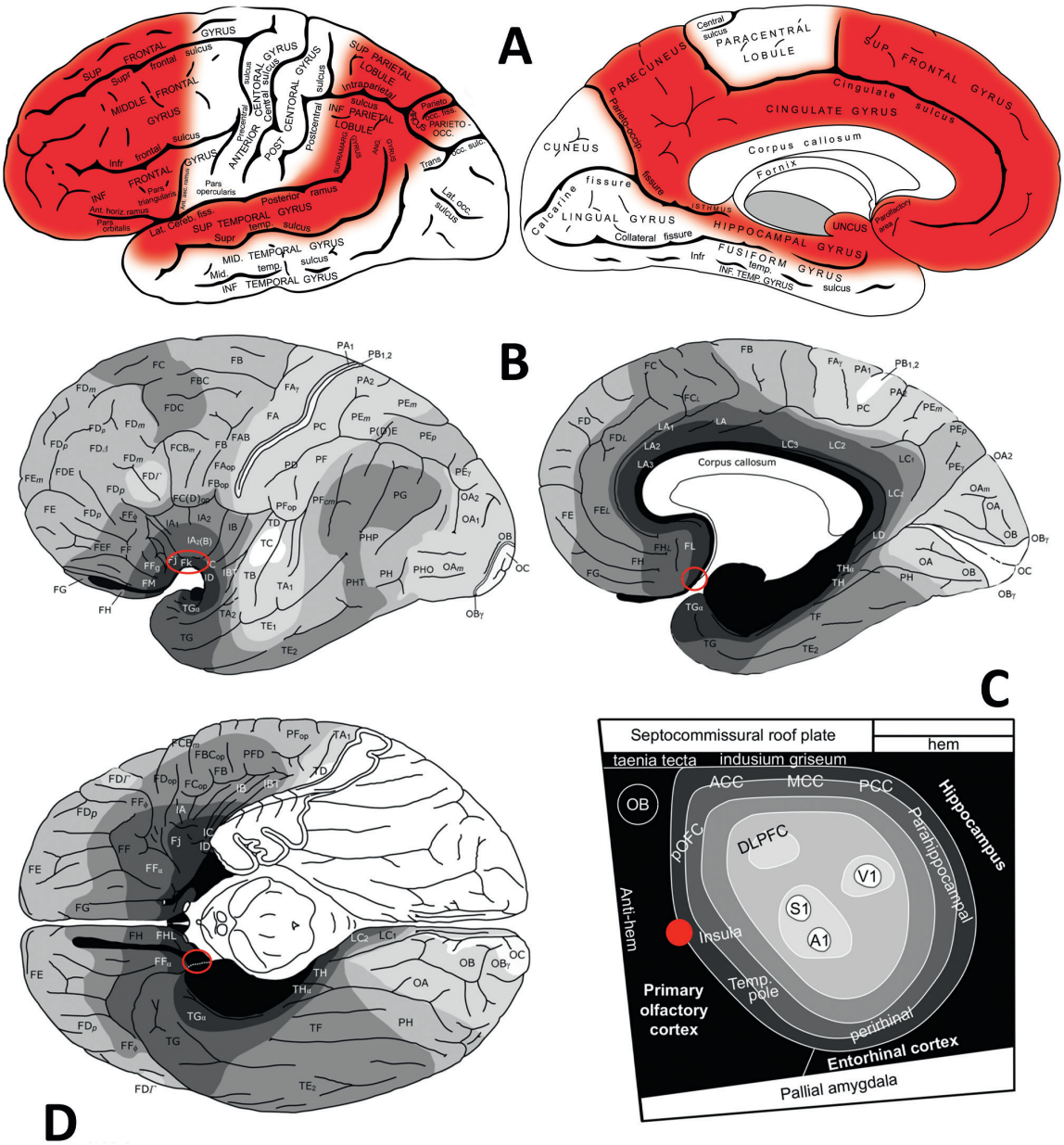

A
B
C
D
Septocommissural roof plate
hem
taenia tecta
indusium griseum
ACC
MCC
PCC
Hippocampus
OB
pOFC
DLPFC
Parahippocampal
V1
S1
A1
Insula
Anti-hem
Primary olfactory cortex
Temp. pole
perirhinal
Entorhinal cortex
Pallial amygdala
Agranular
Dysgranular
Eulaminate I
Eulaminate II
Eulaminate III
Koniocortex
I
II-III
IV
V-VI
V
VI
II
III
— Allocortex

Рис. 131. Трипетлева топологія тангенційного розташування асоціативних ділянок кори головного мозку, які найчастіше помічають у реалізації вищих психічних функцій (**A**, *зафарбовано червоним*), а також деяких цитоархітектонічних типів і видів кори (**B–D**). Червоним колом (**B**) і червоним кругом (**D**) умовно позначено розташування області передньої пронизаної речовини і поєднаного з нею порога острівця (*limen insulae*) — ділянки, у якій збігаються хоча б одним кінцем усі три петлі. Пояснення у тексті.

C — Топологічна схема тангенційного розташування зачатків різних типів і видів кори головного мозку згідно із M.Á. García-Cabezas та співавтори (*2023*). Умовні позначення (*мовою оригіналу*): A1 — primary auditory area; ACC — anterior cingulate cortex; DLPFC — dorsolateral prefrontal cortex; MCC — middle cingulate cortex; OB — olfactory bulb; PCC — posterior cingulate cortex; pOFC — posterior orbitofrontal cortex; S1 — primary somesthetic area (*первинна соматосенсорна ділянка — В. М.*); Temp. pole — temporal pole; V1 — primary visual area.

D — колористичний ключ для рисунка **B** зі статті M.Á. García-Cabezas та співавторів (*2023*).

Джерело двох зображень півкуль головного мозку для рисунка **A** — *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray726.svg* і *https://commons.wikimedia.org/wiki/ File:Gray726.svg#/media/File:Gray727.svg*[1].

Рисунки **B–D** використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-022-02548-0).*

[1] З посиланням на H. Gray *(1918; Anatomy of the Human Body; fig. 726, 727)*; умови вільного використання обох рисунків: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray726.svg#Licensing* • *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727.svg#Licensing.* Джерело для вільного перегляду праці H. Gray *(1918) — https://archive.org/details/anatomyofhumanbo1918gray/page/750/ mode/2up.*

нової кори[7570] перебуває усередині цього кільця, а зовні розташоване кільце протозон різнорідної кори[7571] — зачатків гіпокампа, комплексу підставки, ентorінальної й решти кори парагіпокампальної звивини[7572], нюхової і прилеглої грушоподібної кори, а також нюхової цибулини *(L. Puelles та співавт., 2019[7573])*.

Завдяки наявності у людини префронтальної[7574] і тім'яної асоціативної кори[7575], розглядувана нами трипетлева сукупність частин кори головного мозку відрізняється від описаного щойно *«мезокортикального кільця»* двома особливостями. По-перше, ростально ACC поєднується з острівцем у єдине пасмо не стільки прямо[7576], скільки через MPFC, орбітофронтальну кору, VLPFC і лобову покришку. По-друге, завдяки тім'яній асоціативній корі замість ледь помітного переходу пострінальної кори в PCC, котрий замикав би кільце виключно у межах медіобазальної поверхні півкулі[7577], розглядуване нами пасмо асоціативних ділянок з PCC продовжується на преклин, далі — на ділянку TPJ, на тім'яну і скроневу частини покришки і в острівець. За такого улаштування тім'яна асоціативна кора розбиває неокортикальні відділи кори на дві групи: ростральну — префронтальна, рухова[7578] і соматосенсорна кора, і нижньокаудальну — слухові і зорові ділянки.

Ще більшу схожість між тангенційним розподілом ключових для реалізації вищих психічних функцій ділянок і різних цитоархітектонічних типів кори можна побачити, взявши до уваги результати M. Á. García-Cabezas та співавторів (*2023; див.* ***рис. 131 B-D***). Фактично, важливі для нашої розповіді ділянки майже не включають поля коніокортексу[7579] (*первинну слухову, соматосенсорну і зорову кору*), еуламінатної кори[7580] III-го типу, а також нюхову цибулину і нюховий шлях разом із нюховими смугами (*ділянки різнорідної кори, тобто, алокортексу*). Як і у схемі розподілу ділянок, важливих для вищих психічних функцій, первинна зорова кора відокремлена від первинної соматосенсорної і рухової (*а також слухової*). Причому, це розділення забезпечується еуламінатною корою в основному II-го, а також і I-го типу, які, разом із меншими за розмірами ділянками дисгранулярної, агранулярної і різнорідної кори доволі точно відповідають сукупності ділянок, важливих для вищих психічних функцій. Єдиною істотною відмінністю, на наш погляд, є наявність серед префронтальної кори острова еуламінатної кори III-го типу, яка відповідає DLPFC. Отже, така цитоархітектонічна-онтогенетична схема містить три петлі: 1) присередину (*медіальну*), сформовану різнорідною, агранулярною, дисгранулярною і еуламінатною III-го і трохи II-го типу корою; 2) передню і 3) латеральну — сформовані еауламінатною корою II-го і III-го типу. Присередина і передня петля обома кінцями сходяться у місце єднання — частину нюхової кори у ділянці пронизаної речовини разом із порогом острівця, яка відповідає невеличкій частині різнорідної і агранулярної кори. Один кінець бічної петлі через специфічну присередину частину полюса скроневої частки[7581] поєднується з порогом острівця[7582] і бічною частиною передньої пронизаної речовини, а іншим закінчується на присередині петлі у ділянці PCC.

Бачачи таке топологічне улаштування кори на площинному мезоскопічному рівні, важко утриматись від спекуляцій стосовно механізмів функції мозку.

Наприклад таке. Інформація, що доставляється у мозок основними аналізаторами, у топологічному сенсі є результатом дотику[7583] між тривимірним тілом людини і зовнішнім світом. Дотик без порушення цілісності оболон тіла в умовах тривимірності простору реалізується у межах двовимірної ділянки. Це найочевидніше у випадку зорового і тактильного сприйняття, і саме у цих випадках притаманна двовимірна організація

рецептивних полів і первинних ділянок кіркової частини аналізаторів[7584]. У топологічному сенсі двовимірні площини — принципово стягувальні[7585], їх розгорнуте існування у тангенційних нейронних мережах повинне забезпечуватися якимись додатковими засобами. Якими?[7586] І ось, найпростішим топологічним засобом, котрий унеможливлює колапсування[7587] одно- чи двомірного об'єкта, є організація цього об'єкта у вигляді кільця у просторі вищої розмірності. І реалізацію саме цього принципу ми вбачаємо у петльовій тангенційній організації кори. Дійсно, ланцюг поєднаних у петлю ділянок кори може виступати саме тим місцем мозку, на котрому, як на верстаті, витворюється асоціативний, що вміщує інформацію усіх первинних аналізаторних ділянок кори, мережевий топологічний корелят будь-якого образу — репрезентату того чи іншого об'єкта зовнішнього світу у свідомості. Петля не може стягнутися у точку, отже, будь-який репрезентат, вбираючи у себе атрибути, отримувані стосовно і для нього від різних аналізаторів, асоціює їх не у точці, а в петлі. Такі мережеві петлі можуть *«точково»* асоціюватися чи зчеплюватися одна з одною, формуючи які завгодно поєднані репрезентати чи відтворюючи мережеву взаємодію між ними.

Отже, у цій моделі великі циклічні мережеві системи мозку є своєрідними *«верстатами для плетіння»*, на конічній робочій зоні котрих петлями накидається плетиво мережевих репрезентацій. Не виключено, що існування петлистої топології мереж мозку має свій осциляційний вираз на рівні ЕЕГ-активності; більш того, і це чи не найспокусливіша думка — на таких *«петльових верстатах»* можуть формуватися поки що невідомі нам відтворювані молекулярно-генетичні кореляти конституйованих репрезентатів[7588]. Підозрюємо, що *«вузловими станціями»* системи мозкового плетіння репрезентатів, у котрих відбуваються атопологічні події — розмикання, змикання й зачеплення, — є відомі асоціативні ділянки: орбітофронтальна кора і MPFC, кора поясної звивини, тім'яна асоціативна кора, ділянка TPJ, кора верхньої скроневої борозни, і найголовніше — передня острівцева кора[7589].

Думаємо, окремим осередком *«топологічного плетіння»* є смугасте тіло[7590]. Повторимось, що *«петлі»* асоціативних зв'язків за його участю вміщують нейрони хвостатого ядра, внутрішнього сегмента блідої кулі[7591], сітчастої частини чорної речовини[7592], таламуса і кори[7593]; первинна і вторинна рухові, асоціативні, а також, ймовірно, сенсорні зони кори відсилають у неостріатум проєкції, впливи від котрих інтегруються у стріарних модулях[7594] *(оглянуто у: Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, С. 113–116)*. Нейронна мережа неостріатума, поряд з гіпокампом і мозочком — одне з типових місць реалізації інтенсивної синаптичної пластичності[7595]. Враховуючи вірогідність стріарного нейроногенезу у людини[7596] *(А. Ernst та співавт., 2014)*, а також значну роль астроцитарної глії у регуляції мережевої активності стріатума *(B. S. Khakh, 2019)*, можна припускати істотний вплив тканинних факторів на функцію цієї частини мозку. Не кажучи вже про вплив судинно-пульсового фактора — з огляду на раннє відгалуження стріарних гілок від стовбура *a. cerebri media*[7597]. І стріатум, безперечно, бере участь у складних інтегративних функціях[7598]; можливо, саме завдяки йому відбувається приведення мережевих нейрофізіологічних корелятів сфери свідомості до тривимірного й зануреного у час вигляду *(див. також с. 392–394)*.

Пофантазуймо далі. Якщо відтворення фіксованої описаним чином інформації у сфері свідомості супроводжується реалізацією її петльових мережевих корелятів, вищі асоціативні зони кори можуть формувати *«арену»* для *«буття»* цих корелятів, представлених[7599] у вигляді ділянок[7600] їхнього *«дотику»* до площинно організованої мережі *«арени»*. За допомогою долучення одномірної петльової мережевої структури двовимірні репрезентати можуть перетворюватися у тривимірні й далі — із залученням ще однієї лінійної структури — у чотиривимірні, тобто темпорально забарвлені. Загалом, завдяки петльовому засобу конституювання лінійності[7601] можливе конструювання засобів для внутрішньої просторовості і темпоральності[7602]. Причому не лише у такий, вповні банальний спосіб *(див. далі)*.

Наприклад, яка доцільність латералізаційного дублювання відображення світу у мозку, існування білатеральної будови нервової системи й тіла, у той час як для нутрощів[7603] — анатомічна структура лиш аксіально симетрична[7604]? По-перше, слід думати, що задля унеможливлення мережевого тангенційного колапсування[7605], петлі мережі у будь-якому випадку повинні охоплювати ділянки, позбавлені кори, — центральні, міжпівкульні зони, простіше — перекидуватися на протилежну півкулю, однак таким чином, щоб кожна перекинута петля мала дорзальну[7606] і вентрокаудальну[7607] стосовно проміжного мозку частину. По-друге, і найцікавіше, наявність парної мережевої репрезентації будь-якого об'єкта свідомості, виявляється, дає підстави розглядати глобальну білатеральну мережу мозку як абстрактну 4-вимірну топологічну структуру і забезпечує тривимірність репрезентованого об'єкта[7608]. У такий спосіб можлива реалізація топологічних структур і ще більшої розмірності[7609]. Для цього необхідно не менше двох білатеральних *«топологічних верстатів»*. Чи володіє мозок таким інструментарієм? Так, адже, окрім білатеральної, мозок має передньо-задню симетрію, *«відображаючись»* у мозочку[7610]. А кілька чотиривимірних *«топоверстатів»* можуть формувати засіб для маніпуляцій, котрі слід описувати у 5-вимірних просторах[7611]. І так далі.

Додайте сюди вісцеральні[7612] й молекулярно-генетичні засоби топологічних маніпуляцій *(див. с. 332–333)*, і, з великою ймовірністю, вас відвідає стан легкого запаморочення[7613].

Проте на цьому варто спинитися. Є куди приємніша справа: перегорнути останні сторінки тривалої подорожі.

* * *

У попередніх розділах було окреслено різні шляхи інтероцептивного і черезсудинного впливу серця на функцію мозку і зокрема на сферу психіки. З огляду на увесь цей матеріал, ми переконані, що сучасна нейробіологія перебуває на порозі суттєвих зрушень в осмисленні низки найтаємничіших граней людської психіки, сказати б, людського духу. Інтригує те, що ми все ще не знаємо, які рівні улаштування матерії розкриються за порогом цієї зали.

Дверима поміж двома площинами непростого, ймовірно, атопологічного вивершення корелятів різноманітних елементів психічної сфери — мозковим і судинно-інтероцептивним — є острівець і ACC. І, якщо хочете, з інтуїтивних, а можливо, й естетичних міркувань — у цій ділянці проглядається своєрідна анатомічна алюзія на *«духовні»*, *«мисленні»* очі.

А от з роллю серця у психіці особисто нам, після всього прочитаного, не до алюзій.

Якщо ж коротко — скидається на те, що чи не найширший спектр вищих психічних функцій, котрі розкривають феномен людини, охоплений активністю двох невеликих ділянок мозку — ACC і переднього острівця. І це саме ті ділянки, функція котрих чи не найістотніше залежить від інтероцептивних, зокрема, кардіогенних впливів, не кажучи уже про прямі пульсові. І саме ці ділянки містять таємничі гігантські веретеноподібні нейрони, вперше описані Володимиром Бецом.

Ось такий — *ненавмисно* — витворився пазл.

SAPIENTI SAT

ГУГОЛОГІЧНИЙ[7614] ЕПІЛОГ

В. Медведєв

Посеред цифр, котрі ви зустрінете, декотрі — наведено вперше. Думаємо, їх усіх вповні достатньо для осягнення масштабу явища людського мозку і відповіді на питання про його можливе "*копіювання*", "*відтворення*", "*обмеженість*" і "*перевершення*".

Згідно з сучасними підрахунками, ординарний мозок людини містить ~86 млрд *(61–94 млрд)* нейронів[7615], ~60 млрд гліоцитів і ~20–25 млрд ендотеліоцитів[7616]. Причому на кору головного мозку припадає лише 19 % від усієї кількості нейронів[7617], на стовбур разом з проміжним мозком і базальними ядрами — 0.8 %[7618], а на мозочок — 80.2 %[7619]. Міжпівкульна різниця кількості нейронів у людини — 186 млн на користь лівої півкулі[7620]. Найбільша популяція нейронів — клітини-зерна однойменного шару кори мозочка[7621]. Середня маса нейрона кори головного мозку людини — ~57 пікограмів, мозочка — ~1.4 пікограмів, решти мозку — ~114 пікограмів[7622], загальна маса усіх нейронів складає 60–80 % від маси мозку людини[7623], на сіру речовину припадає 50 % загального об'єму головного мозку людини[7624]. До речі, об'єм внутрішньочерепного вмісту людини складає ~1700 мл, з них на головний мозок припадає ~1400 мл, тобто ~80 %, а на кров і ліквор — по ~150 мл, тобто, по ~10 %[7625]. Маса мозку людини за різними даними складає 1300–1400 г, що відповідає ~2 % від маси тіла[7626]. Загальна площа кори великого мозку[7627] — 2500 см^2, кори мозочка[7628] — 500 см^2. Сукупна довжина мієлінізованих волокон білої речовини головного мозку людини — 150 000–180 000 км[7629], а сукупна довжина усіх аксонів і дендритів головного мозку — 760 000–920 000 тис. км[7630]. Для порівняння: середня відстань від центру Землі до центру Місяця складає 384 402 км[7631].

Із просторовим розподілом синапсів у мозку усе навпаки: розрахункова кількість синапсів у корі головного мозку людини — ~164 трлн[7632], у мозочку — ~4.21 трлн[7633], загалом — ~170 трлн[7634]. Інші дані свідчать, що мозок трирічної дитини містить 1 квадрильйон синапсів *(10^{15})*, а мозок дорослої людини — ~150 трлн синапсів *(1.5×10^{14})*[7635], або навіть від 6.2×10^{14} до кількох квадрильйонів *($>10^{15}$)*[7636]. Для порівняння: кількість зірок у пересічній галактиці — 100 млрд[7637], у Молочному шляху — 100–400 млрд[7638], кількість галактик у спостережуваній частині Всесвіту — від 200 млрд до 2 трлн[7639], а розрахункова кількість зірок у ній[7640] — до 10^{24}.

Який інформаційно-обчислюваний масштаб може мати це мозкове громаддя? T. M. Bartol Jr. та співавтори *(2015)*, стверджують, що середньостатистичний синапс гіпокампа може перебувати у щонайменше 26 морфологічно відмінних станах[7641], що в інформаційному плані, на думку авторів, відповідає ємності синапсу у 4.7 бітів. Якщо ця цифра є середнім по головному мозку відображенням інформаційної ємності синапсу, оціненої за методологією авторів[7642], інформаційна ємність синаптому *(але не мозку загалом!)*, враховуючи загальну кількість синапсів кори головного мозку на рівні 164×10^{12} *(Y. Tang та співавт., 2001)*, а загалом — не більше 170–200 трлн *($170 \times 10^{12} – 200 \times 10^{12}$)*, становитиме ~8–9 $\times 10^{14}$ біт, тобто ~10^{14} байт, тобто 100 ТБ. Хоча за іншими розрахунками, здійсненими на основі даних цієї роботи, вона визнана у 10 разів більшою — ~1 ПБ[7643]. Ця цифра навіть на тлі уже існуючих в літературі розрахунків *(про них — згодом)* виглядає мізерною. Проте, щось нам підказує, що справжні цифри інформаційної ємності мозку драматично, до неймовірності, великі. Приміром, припустімо, що всі з $0{,}2–1 \times 10^{15}$ синапсів мозку можуть перебувати лише у двох станах[7644]. Знехтуємо усіма можливими станами їхніх *(нейронів)* асоціатів. Якою кількістю можливих станів володітиме така сукупність елементів *(синапсів)*? Простий комбінаторний розрахунок[7645] дає цифру $2^{1\,000\,000\,000\,000\,000}$, або ~$10^{300\,000\,000\,000\,000}$, тобто 1 і 300 трлн нулів. Схожий, за словами автора, дуже грубий і неточний, розрахунок[7646] дає ще більш *(хоча куди уже більш)* гугологічну цифру: $2^{2\,752\,000\,000\,000\,000\,000\,000}$, тобто ~$10^{828\,666\,000\,000\,000\,000\,000}$.

З чим це число порівняти? Ну, приміром, число Шеннона — приблизна мінімальна кількість неповторюваних партій на шахівниці[7647] — складає ~10^{120}, розрахункова кількість умовних елементів спостережуваної частини Всесвіту [7648] — перебуває на рівні 10^{80}. Якщо врахувати, що всі ці умовні елементи можуть перебувати, приміром, у 10^{100} станах[7649], кількість усіх можливих станів спостережуваної частини Всесвіту повинна відповідати ~$10^{10^{82}}$. І все ж, нам нічого не залишається, як продемонструвати мізерність цієї колосальної на перший погляд цифри: при обчисленні потенційної «*інформаційної ємності*» мозку виходячи з варіативності його молекулярних складових, стає зрозуміло, що у свій час пальто може виявитися тіснуватим. Згадати хоча б, явище синаптоспецифічності. Так, розрахункова кількість молекул мРНК в одному дендриті пірамідного нейрона поля CA1 складає ~100 000[7650] *(оглянуто K. S. Kosik, 2016)*; серед цієї сукупності виявляють 2550 різних варіантів мРНК[7651], причому 50 % молекул мРНК повинно вичерпуватися транскриптами лише 2–4 % екс-

пресованих генів[7652] *(Ibid.)*; з урахуванням цього у дендриті для кожного із ~100 видів мРНК активно експресованих генів[7653] повинно міститися по 500 копій мРНК, для кожного слабко експресованого — по 21 копії[7654] *(Ibid.)*. Якщо середня кількість дендритних постсинаптичних ділянок пірамідного нейрона поля CA1 становить ~5000, кожну копію мРНК активно експресованого гена можна співвіднести з десятьма дендритним постсинаптичними ділянками[7655], що може забезпечувати їхню досить грубу специфічність *(Ibid.)*. Транскрипти решти ~2000 слабко експресованих генів поглиблюють специфікацію, розподіляючись поміж усіма ~5000 постсинаптичних ділянок розглядуваного умовного нейрона *(Ibid.)*. Однак, беручи до уваги ймовірність комбінаторного поєднання різних видів мРНК у кожному синапсі з урахуванням розглянутого щойно рамкового принципу, уже на рівні трансляційної частини дендритного транскриптому виникають передумови для колосальної варіативності, котра вповні може забезпечити актуальну специфічність синапсів у масштабі всього мозку[7656]. Ситуація стає загрозливо складною, якщо спробувати врахувати у таких обчисленнях варіативність, приміром, хоча б машинерії внутрішньоклітинного докінгу макромолекул[7657] чи протеому загалом. А для візуальної оцінки того, чим є конектом і синаптом кори головного мозку чи мозочка в реальних умовах, а не на шкільних схемках — радимо ознайомитись із результатами праці A. Motta та співавторів *(2019)*, а також T. M. Nguyen та співавторів *(2023)*.

відступ 3. про гугологічну тісноту

Перед тим, як перейти до розрахункової демонстрації попереднього твердження, означмо кілька ключових технічних моментів. **1.** Розрахунок кількості можливих станів системи комбінаторною формулою розміщень з повторами[7658] здійснюватимемо лише у тому випадку, коли два механізми варіатизації станів певного розглядуваного елемента[7659] системи визнаються умовно незалежними один від одного, як у сенсі впливу результатів одного з них на ймовірність реалізації певних результатів іншого, так і у сенсі їхньої конкуренції за субстрат, тобто у смислі взаємовиключної реалізації кожного з них на спільному для них субстраті. Якщо остання вимога не виконувалася, варіатизацію стану умовно обраного елемента системи розглядали як результат реалізації усіх спряжених механізмів[7660]. **2.** Іншою ключовою проблемою представленої далі *(і усіх схожих)* розрахункових програм є з'ясування кількісний результат якого із розглядуваних, процесуально незалежних, однак темпорально спряжених[7661] механізмів варіатизації використовувати для розрахунку кількості розміщень з повтореннями[7662] у якості основи степеня, а якого із них — у якості показника степеня. На нашу думку, відповідь на це питання перебуває у темпоральній площині: у якості основи степеня ми використовували кількість потенційних варіантів на останньому з двох розглядуваних етапів каскаду варіатизації, а у якості показника степеня — кількість потенційних варіантів на попередньому етапі[7663]. Такий шлях варіатизації слід вважати інтенсивним, оскільки він грунтується на поступовому ускладненні й (тому) урізноманітненні розглядуваних елементів системи[7664]. Інший шлях — екстенсивний: формування комплексів розглядуваних елементів, під час якого жоден з елементів не зазнає сутнісних змін. У такому випадку кількість просторових, сказати б, «*формальних*» *(а не сутнісних)* комплексів розглядуваних елементів впливає на варіативність системи лише настільки, наскільки зростає їхня загальна кількість[7665]. Хоча у реальному житті, такий екстенсивний, "*формалізований*" підхід навряд чи адекватний і, на наш погляд, дає занижену оцінку варіативності[7666]. **3.** Для оцінки кількості потенційних станів певної множини однакових елементів, кожен з яких володіє певною кількістю власних потенційних станів, слід обчислювати не кількість комбінацій таких станів *(величина комбінації — відповідає кількості елементів оцінюваної множини)*, отримуваних із переліку власних потенційних станів одного елемента, а саме як розрахунок кількості розміщень з повтореннями — $\hat{P}(n, m) = n^m$, де у якості основи степеня (n) фігуруватиме кількість усіх можливих станів одного елемента, а у якості показника степеня (m) — кількість таких елементів розглядуваної множини *(див. вище)*. Це пояснюється тим, що серед спектру усіх можливих станів об'єкта немає ідентичних *(за усіма показниками, приміром, за певним внутрішнім упорядкуванням)* і тому серед переліку станів у межах кожної комбінації *(оскільки повтори відсутні — немає значення тип комбінацій)*, отриманої із такого спектру, ідентичні стани теж не виявлятимуться. Натомість, в умовах використаної нами розрахункової моделі варіативність елементів оцінюваної множини приймається неспівузгодженою *(що, на нашу думку, реалістичніше)*, отже одномоментна експозиція одного і того ж стану у двох і більше елементів можлива. **4.** Для обчислення кількості потенційних станів певного компартменту живого об'єкта з урахуванням геномної і транскриптомної варіативності у якості елементів слід розглядати гени *(а не білки)*.

Після цих вступних зауважень, спробуймо оцінити межі варіативності мозку хоча б на рівні системи реалізації генетичної інформації. Важко сказати скільки з усіх можливих варіантів мРНК, котрі несуть інформацію про первинну структуру білків синапто-

му, обслуговують один ординарний синапс. Із даних, котрі наводить K. S. Kosik *(2016)*, кількість генів, мРНК котрих знайдено у цитоплазмі дендритного дерева ординарного пірамідного нейрона поля CA1 гіпокампа, складає 2500, з яких на гени з високим дендритним представництвом власних мРНК припадає лише 100, а на гени з низьким представництвом — 2400. Логічно припустити, що не усі білки, мРНК котрих наявні у цитоплазмі дендритного дерева, присутні у постсинаптичних ділянках, а також що не усі білки постсинаптичних ділянок синтезуються саме у межах дендритного дерева. До складу ординарної пресинаптичної ділянки[7667] півкуль великого мозку і мозочка щура зараховують не менше 300 000 білкових одиниць, серед котрих розглядають не менше 60 основних видів білків *(B. G. Wilhelm та співавт., 2014)*. На думку F. Koopmans та співавторів *(2018)*, гіпокампальний синаптичний протеом ссавців і людини містить 336 різних ідентифікованих і внесених у наявні бази даних білків. Щоправда, немає жодних підстав вважати цю цифру вичерпною, а також, що усі ці види білків експресуються у кожному гіпокампальному синапсі. Дані, котрі цитують N. A. O'Rourke та співавтори *(2012)*, свідчать, що для синаптичного протеому мозку ссавців загалом[7668] характерна експресія більш ніж 3000 різних видів білків. Ця цифра[7669], фактично, демонструє величину множини генів, котрі кодують білковий апарат одного синапса[7670]. Беручи до уваги усе це, розрахуймо: якщо, приміром, із 1000 усіх можливих варіантів мРНК, котрі несуть інформацію про первинну структуру білків усіх синапсів, кодування білків протеому кожного окремого синапса забезпечувало б 450, кількість комбінацій без урахування фактору повторень[7671] із 1000-елементної множини по 450 елементів сягала б $\sim 5 \times 10^{1682}$. Якщо ж внутрішнє впорядкування таких 450-елементних вибірок не має функціонального значення[7672] — кількість комбінацій[7673] 450 елементів, вибраних із 1000-елементної множини, становила б $\sim 10^{388}$. Якщо ж узяти у якості пари для аналогічного розрахунку цифри 3000 і 350 отримаємо кожен із зазначених показників на рівні $\sim 6 \times 10^{467}$ і 4×10^{485}. Екстраполяція цієї цифри на множину у $\sim 10^{15}$ синапсів мозку людини[7674] дає показник потенційної варіативності синаптому мозку на рівні $\sim(10^{485})^{1\,000\,000\,000\,000\,000}$, тобто $\sim 10^{485\,000\,000\,000\,000\,000}$.

Інший варіант отримання цієї цифри. Згадаймо, що у мозку людини наявно $\sim 10^{11}$ нейронів, кожен з котрих несе $\sim 10^4$ постсинаптичних частин аферентних синапсів і формує стільки ж пресинаптичних частин еферентних синапсів. Нехтуючи варіативністю поєднань станів кожної з цих двох компартментів синапса і не вдаючись у конкретизацію варіативності станів кожної з них, умовимось, що на один нейрон припадає 10^4 синапсів з варіативністю вибірки у ~350 видів мРНК кожного з них на рівні $\sim 10^{485}$. Тоді кількість потенційних станів множини синапсів *(синаптому)* такого нейрона становитиме $(10^{485})^{10\,000}$, тобто $10^{4\,850\,000}$. Якщо врахувати, що кожен із розглядуваних станів синаптому такого нейрона формує його певний відмінний інтегральний стан[7675], наведена цифра характеризує кількість потенційних станів одного ординарного нейрона мозку. Оскільки кількість таких нейронів у мозку людини становить $\sim 10^{11}$, отримаємо кількість потенційних "*синаптомних станів*" усієї сукупності мозкових нейронів на рівні $(10^{4\,850\,000})^{100\,000\,000\,000}$, тобто на уже відомому нам рівні у $\sim 10^{485\,000\,000\,000\,000\,000\,000}$. Оскільки кількість потенційних станів мозку у цілому повинна враховувати довільні попарні поєднання станів синаптому і сукупності його *(мозку)* нейронів, отримаємо цю величину на рівні $10^{485\,000\,000\,000\,000\,000\,000} \times 10^{485\,000\,000\,000\,000\,000\,000}$, тобто $\sim 10^{1\,000\,000\,000\,000\,000\,000\,000}$, або $10^{10^{18}}$.

Інший розрахунок. Візьмімо до уваги, що кількість білків у одному нейроні описується[7676] цифрою на рівні хоча б $\sim 10^{10}$, а потенційна кількість варіантів хімічної структури одного білка, генерованих внаслідок посттрансляційних його модифікацій, оцінюється[7677], щонайменше, на рівні $\sim 10^{27}$. Матимемо кількість можливих варіацій протеому нейрона на рівні $\sim(10^{27})^{10\,000\,000\,000}$, тобто $\sim 10^{270\,000\,000\,000}$. Якщо таких нейронів у головному мозку людини $\sim 10^{11}$, отримуємо цифру варіацій протеому нейронної мережі мозку на рівні $(10^{270\,000\,000\,000})^{100\,000\,000\,000}$, тобто $10^{27\,000\,000\,000\,000\,000\,000\,000\,000}$, або $10^{2.7 \times 10^{22}}$. Ця цифра виявляється близькою до кількості варіацій системи атомів головного мозку людини *(див. далі)*, якщо кожен з них перебуває, приміром, у 10 різних станах — $\sim 10^{2 \times 10^{24}}$.

Тепер застосуймо показник потенційної посттрансляційної варіативності хімічної структури білка до розрахунку варіативності синаптому головного мозку людини. Якщо для кожної із ~300 000 молекул білків одного синапса[7678] отенційно може існувати $\sim 10^{27}$ посттрансляційних варіантів[7679] і ці варіації для усіх актуально наявних однакових за первинною структурою молекул білків не обов'язково повинні бути відмінними[7680], отримуємо загальну посттрансляційну варіативність протеому одного синапса на рівні $\sim(10^{27})^{300\,000}$, тобто $\sim 10^{8\,100\,000}$. Якщо кількість варіантів синаптичного 350-членного набору мРНК, кожен з яких *(набір)* обумовлює реалізацію ~300 000 білкових молекул синапса, становить $\sim 10^{485}$, потенційний рівень варіативності протеомного профілю синапса повинен складати не менше $(10^{81\,000\,000})^{10^{485}}$, тобто $\sim 10^{10^{492}}$. Для кількості синапсів мозку людини на рівні $\sim 10^{15}$, отримуємо рівень потенційної варіативності синаптому за цими показниками у $\sim(10^{10^{492}})^{10^{15}}$, тобто $\sim 10^{10^{507}}$. Це перевищує число можливих станів спостережуваної частини Всесвіту як сукупності умовних елементів, кожен з котрих може перебувати, приміром, у 10^{100} станах: $\sim 10^{10^{82}}$ *(див. вище)*.

Повернімось, однак, до показника потенційної варіативності хімічної структури молекули білка,

пов'язаної з численними посттрансляційними модифікаціями[7681]. Візьмімо, що кожна окрема молекула ординарного білка зазнає ~90 посттрансляційних модифікацій *(R. Aebersold та співавт., 2019)* і умовимось, що усі вони займають різні точки амінокислотного ланцюга. Візьмімо також у якості середньої довжини первинної послідовності білка еукаріотів величину у 466 амінокислотних залишків[7682]. І, нарешті, припустімо, що усі посттрансляційні модифікації незалежні одна від одної, стаються рівноймовірно вздовж усього амнокислотного ланцюга, однак рівнопретендують на усі амінокислотні залишки у якості субстрату своєї реалізації. Тоді кількість комбінацій[7683] із 466-елементної множини по 90 елементів становитиме ~10^{98}. Якщо у кожній точці 90-елементної послідовності потенційно може статися 400 різних змін, матимемо кількість можливих варіантів стану кожної такої послідовності на рівні $(400)^{90}$, тобто ~10^{120}. Отже, якщо таких послідовностей у межах однієї амінокислотної нитки середньої довжини потенційно може бути ~10^{98}, всього варіантів посттрансляційно модифікованого білка з такою первинною структурою має бути ~$(10^{120})^{10^{98}}$, або ~ $10^{10^{100}}$, тобто $10^{\text{гугол}}$. Використаймо цю цифру для розрахунку варіативності протеому ординарного синапса[7684] — $(10^{10^{100}})^{300\,000}$, або нейрона[7685] — $(10^{10^{100}})^{10\,000\,000\,000}$, чи синаптому[7686] — ~ $10^{3\times10^{120}}$ або множини усіх нейронів мозку — ~$10^{10^{121}}$.

Обидва попередні розрахунки практично не враховують потенціал посттрансляційної варіатизації амінокислотної послідовності білка — хоча би такі механізми і явища, як поліморфізм генів, альтернативний сплайсинг і РНК-редагування[7687]. Виправити цю хибу на даний час вкрай важко через обмеженість інформації щодо варіативності кодувальних елементів геному і транскриптому. Ймовірно, що в умовному, узагальненому диплоїдному геномі людини[7688] кількість різних однонуклеотидних поліморфізмів (SNP[7689]) складає не менше 4–5 млн[7690]. Це означає, що 1 SNP трапляється кожні 1200–1600 нуклеотидів умовного, узагальненого ядерного геному людини, що відповідає раннім даним *(Y. Yamaguchi-Kabata та співавт., 2008, з посиланням на: J. C. Venter та співавт., 2001)*. Оскільки середня довжина ланцюга первинної структури ординарного білка у людини складає ~400 амінокислот[7691], що відповідає 1200 нуклеотидам, на ділянку, яка кодує амінокислотну послідовність білка, повинно припадати ~1 SNP. Тим не менше, у вибірці, якою оперували L.R. Pal та J. Moult *(2015)*, на 235 253 SNP припало 1259 *(0.54 %)* так званих «*missense SNP*», або перекодувальних SNP — таких, котрі змінюють амінокислотну послідовність білка[7692]. Оскільки ці 1259 SNP торкалися нуклеотидної послідовності генів 540 окремих видів білків, частота перекодувальних SNP за цими даними може бути оцінена як ~2 на один ген, причому частота «*інформаційно інтактних*» SNP повинна бути значно більшою. Отже, кожен ген може мати щонайменше 1–2 перекодувальних SNP і якщо у сайті, де може реалізуватися SNP, може міститися 4 нуклеотиди, кількість варіантів гена за цим параметром можна оцінити на рівні 4–16. Якщо припустити, що SNP, окрім іншого, є елементами соматичного генного мозаїцизму серед клітин організму — можемо використовувати одну з цих цифр у якості потенційної варіативності будь-якого гена окремо розглядуваної клітини людського організму. Далі. На даний час кількість ідентифікованих сайтів лише «*A-to-I*» РНК-редагувальних впливів[7693] у людини становить ~2.5 млн *(G. Ramaswami та співавт., 2016)*, ~4.7 млн *(C. Lo Giudice та співавт., 2020)*, ~16 млн *(L. Mansi та співавт., 2021)*, або й більше 100 млн *(L. Bazak та співавт., 2014)*. X. Peng та співавтори *(2018)* повідомляють, що незважаючи на переважне розташування сайтів «*A-to-I*»-редагування у некодувальних ділянках нуклеотидних послідовностей РНК, їхнє загальне представництво у кодувальних ділянках транскриптому людини перевищує 1000, причому хоча б у клітинах пухлин деякого виду цей показник вищий. Однак, перекодувальний вплив таких подій, тобто їхня диверсифікувальна роль деякими авторами оцінюється на низькому рівні *(C. L. Kleinman та співавт., 2012)* або розглядається малозначущою з точки зору функції організму у цілому *(G. Xu, J. Zhang, 2014)*. Тим не менш, загалом, описано більше 170 видів хімічних модифікацій РНК[7694], ймовірність редагування у певних сайтах пре-мРНК істотно варіює *(D. Harjanto та співавт., 2016)*, а середнє значення цього показника у наявній літературі нам знайти на вдалося. Не краща ситуація з оцінкою варіацій амінокислотних послідовностей з урахуванням сплайсингу пре-мРНК. Більшість авторів декларують, що цей механізм торкається пре-мРНК понад 95 % так званих мультиекзонних генів людини *(Y. Liu та співавт., 2017; W. Jiang, L. Chen, 2020)*. Однак показник кількості такого типу генів у людському геномі у наявній літературі знайти вкрай важко, тим більш, важко оцінити функціональну значущість альтернативного сплайсингу, тобто усіх потенційно утворюваних за його участі варіантів молекули того чи іншого виду білка[7695]. Середня ж цифра актуальної варіативності мРНК одного гена, котра фігурує у літературі, дорівнює 7-ми *(W. Jiang, L. Chen, 2020)*. Рамковий характер цифри, котра демонструє відому на даний час загальну кількість ізоформ-транскриптів *(~150 000)*, що слугує джерелом для обрахунку озвученої щойно варіативності мРНК одного ординарного гена, недозволяє зрозуміти який сегмент посттранскрипційних модифікацій охоплено нею[7696]. Наприклад, ранні припущення стосовно кількості актуальних варіантів транскриптів ординарного гена людини

виражалися цифрами у межах від дюжини до сотень і тисяч[7697].

Враховуючи це все, спробуймо оцінити варіативність транскриптому людської клітини. Якщо кількість перекодувальних подій *(з урахуванням лише пре-мРНК-редагування)* стосовно однієї послідовності пре-мРНК довжиною 1200 нуклеотидів складає 100, причому таких подій існує хоча б 160 видів і усі вони можуть рівноймовірно реалізуватися стосовно кожного нуклеотида 100-нуклеотидної комбінації, матимемо наступне. Кількість комбінацій[7698] із 100 елементів, отриманих із 1200-елементної множини, становитиме ~1.2×10^{148}. Якщо у кожній точці такої 100-елементної послідовності *(комбінації)* може статися 160 різних змін, отримаємо кількість хімічних варіантів такої послідовності на рівні 160^{100}, тобто, $16^{100} \times 10^{100}$, або $2^{400} \times 10^{100} \approx 10^{120} \times 10^{100} = \sim 10^{220}$. Тоді за означених вище вихідних умов матимемо кількість можливих варіантів мРНК після процедури редагування на рівні ~$(10^{220})^{10^{48}}$, тобто ~$10^{2 \times 10^2 \times 10^{48}} \approx 10^{2 \times 10^{50}}$. Припустімо, що лише $10^{10^{50}}$ таких варіантів є трансляційно успішними. Припустімо також, що кожна пре-мРНК, котра стає об'єктом таких редагувальних змін, є результатом сплайсингу, який, у свою чергу, забезпечує варіативність усього лиш на рівні 10^3 варіантів пре-мРНК, отриманої внаслідок транскрипції одного гена. Також припустімо, що завдяки існуванню однонуклеотидних поліморфізмів кожен ген може перебувати у 10 станах. Тоді варіативність нуклеотидної послідовності на прередагувальному рівні становитиме $(10^3)^{10}$, тобто 10^{30}. Отже, потенційна варіативність мРНК одного гена повинна оцінюватися на рівні ~$(10^{10^{50}})^{10^{30}}$, що дорівнює ~$10^{10^{50} \times 10^{30}}$, тобто ~$10^{10^{80}}$. За таких умов потенційна варіативність продукту експресії одного гена становитиме $(10^{10^{100}})^{10^{10^{80}}}$, тобто ~$10^{10^{10^{80}}}$. Зрозуміло, що якою *(у межах реального)* не була б кількість таких генів *(наприклад, синаптоспецифічних генів)* у одному нейроні і навіть кількість таких нейронів у головному мозку людини, загальна варіативність протеому практично не зміниться: $(10^{10^{10^{80}}})^{10^{10^{80}}} \approx 10^{10^{10^{80}}}$, оскільки $10^{80} + 21 \approx 10^{80}$. Із розрахунків також видно, що при істотному збільшенні варіативності нуклеотидної послідовності гена або кількості варіантів пре-мРНК, виниклих завдяки альтернативному сплайсингу, отриманий результувальний показник може зрости у бік збільшення «*башти ступенів*» щонайменше на один «*поверх*». Цілком зрозуміло, що верхня межа варіативності нуклеотидної послідовності ординарної пре-мРНК до редагувальних хімічних впливів не може бути вищою, аніж кількість варіантів послідовності із 1200 ланок, кожна з яких являє собою один з 4-х можливих нуклеотидів — 4^{1200}, або ~10^{722}. Застосувавши це число для обчислення кількості усіх варіантів мРНК з урахуванням варіативності на рівні РНК-редагування (~$10^{10^{50}}$), отримаємо цифру ~$(10^{10^{50}})^{10^{722}}$, тобто ~ $10^{10^{722}}$, що відповідає потенційній варіативності білкового продукту експресії одного гена і транскриптому нейронної частини головного мозку на рівні ~$(10^{10^{100}})^{10^{10^{722}}}$, тобто ~$10^{10^{10^{722}}}$, або ~$10^{10^{10^{8 \times 10^2}}}$ чи навіть, простіше, ~$10^{10^{10^{10^3}}}$. Причому, наведена нами розрахункова схема примітивна не лише з математичної точки зору, а й через неврахування багатьох молекулярно-біологічних деталей[7699]. Приміром, незважаючи на певну обумовленість хімічною структурою білка, тривмірне конформування амінокислотного ланцюга з формуванням вторинної, третинної і четвертинних структур теж має певний ступінь свободи, особливо, з огляду на концепцію «*формоутворювачів*» чи «*формопідтримувачів*»[7700], а також гіпотезу згортання амінокислотних послідовностей у функціональні просторові форми на попередниках цього ж виду білків[7701]. Ми також обійшли увагою явище сплайсингу амінокислотних послідовностей[7702], а також варіації геному на підставі епігенетичних впливів у зв'язці чи нарізно від обумовленого фізико-хімічними чинниками мутаційного процесу, у тому числі, спричиненого мобільними елементами геному[7703]. І як з таким жити у «*чотирьох стінах*», розміром $10^{10^{82}}$? Можливо, тому людина у своїх переконаннях, мріях, сподіваннях і прагненнях часто виходить за межі світу, у котрому мешкає тілом?

До речі, про «*стіни*». Число ~$10^{10^{10^{80}}}$ істотно більше, ніж «*можливе число всесвітів в мультиверсумі за оцінкою А. Лінде і В. Ванчуріна у відповідності з хаотичною теорією інфляції*»[7704] ($10^{10^{10^7}}$) і неймовірно більше, ніж «*час очікування появи больцманівського мозку у результаті квантової флуктуації у де-сіттерівському вакуумі*»[7705] ($10^{10^{50}}$ років). Що таке «*больцманівський мозок*» поінформованому читачу переказувати немає сенсу[7706]. Однак чи враховували під час обчислення часу для випадкової появи «*больцманівського мозку*» складність його улаштування, критично необхідного для здійснення функції самоусвідомлення? Якщо, приміром до гіпотетичного мультиверсуму *(гіпотеза існування котрого, на наш погляд, контроверсійна й мілка)* входять всесвіти з рівнем варіативності $10^{10^{80}}$, його потенційна кількість станів повинна обраховуватися як $(10^{10^{80}})^{10^{10^{10^7}}}$, що відповідає рівню $10^{10^{10^{10^7}}}$. Однак, не поспішайте радіти *(чи засмучуватися):* кожна го-

това у функціональному плані молекула білка має свій, чимось неповторний спектр властивостей, котрі виражаються переліком її тривимірних конформацій, пов'язаних із цим варіантів розподілу електричного заряду по її умовному об'єму, а далі — ще й квантовомеханічних характеристик тощо. Іншими словами, до палітри потенційних станів білка слід заносити і усі викликані різноманітними впливами зміни його хімічної чи фізико-хімічної природи. До речі, вповні можливо, що спектр таких станів білкової молекули залежить від виду її функціональної асоціації у межах надмолекулярних комплексів і *(хто зна)* субклітинних компартментів, а також від асоціації з некодувальними молекулами РНК. Це означає, що число грубо обрахованих нами варіантів продукту експресії одного генетичного локуса буде показником спепеня у наступному раунді розрахунків, де основою степеня виступатиме щойно згадана варіативність завершеної у хімічному плані білкової молекули, а показником степеня — обчислена раніше потенційна кількість її варіантів, виниклих на попередніх рівнях варіатизації. Якщо диверсифікація на цьому нововрахованому рівні організації матерії даватиме не менше 10 різних станів кожної білкової молекули[7707], матимемо величину варіативності білкового продукту експресії ординарного генетичного локуса на рівні $10^{10^{10^{10^{80}}}}$, котра доволі близька до чи не найбільшого скінченного відрізку часу, котрий можна обчислити виходячи із наявних фізичних кількісних параметрів[7708] — ~ $10^{10^{10^{10^{10^{11}}}}}$ років. А якщо функціональна варіативність молекули білка матиме кілька рівнів, відповідно до рівнів організації матерії — електрохімічний, квантовий, позаквантовий — і кожен із них поглиблюватиме варіативність попереднього, отримувані цифри відповідатимуть рутинним гугологізмам, котрі потребуватимуть специфічного запису[7709]. І це, направду, означає неозору варіативність системи зберігання і реалізації генетичної інформації, зокрема у межах мозку[7710].

Тепер поставимо ще одне важливе питання: **чи матиме якесь значення варіативність системи, якщо вона не володітиме адекватними засобами менеджменту цієї варіативності?** На нашу думку, базова варіативність — рамкова кількість усіх можливих станів системи, побудованої навколо трипартитної схеми біосинтезу білка, котра взаємозшиває геном, транскриптом і протеом — ця варіативність, ймовірно, може навіть істотно збільшуватися у залежності від складності улаштування організму. Приміром, вповні можливо, що ця система у людини відрізняється екстремальнішою, ніж у інших видів, варіативністю на рівні геному і транскриптому, або на обох рівнях стосовно певних генів, наприклад, синаптичного апарату. Однак, це лише половина засадничої переваги людини. Друга половина і, комусь може здатися цікавою ця аналогія, — це апарат вжитку цієї варіативності шляхом гри на клавішах системи біосинтезу білка. Це — руки піаніста, котрий може грати на цьому апараті красиві, однак структурно нескладні мелодії, а може і реалізувати надскладні симфонії. Звичайно, ми розуміємо, що у першому з двох перелічених випадків йдеться про музичний інструмент простого улаштування, з меншим спектром потенційної варіативності. У другому ж — про грандіозний симфонічний оркестр. Однак, погодьтеся, аналогічні вимоги прикладувані і до виконавця: у першому випадку вистачить сопілкаря чи скільки завгодно сопілкарів, а у другому — багаторукого, десятипалого й багаторотого монстра-віртуоза. Або скільки завгодно колективів зі своїми диригентами. Тобто — людство. Цим ми хочемо підкреслити, що для чим ширшої актуалізації колосальної варіативності молекулярно-генетичної системи необхідно не менш колосальний за своєю потенційною варіативністю апарат, котрий матиме потужні засоби для удійснення саме актуальної варіативності, тобто необхідно забезпечити кількісні можливості для одночасної реалізації об'ємних комбінацій, вибірок зі спектру потенційних варіантів стану системи. Система актуалізації побудована шляхом багаторівневої компартментизації, функціонального комплексування і її результуюча варіативність повинна сягати величин варіативності молекулярно-генетичної системи[7711]. Тоді варіативність організму загалом, мабуть охоплює варіативності на основі цих обидвох сегментів улаштування живого.

Спробуймо конкретизувати ці роздуми щодо актуалізації варіативності молекулярно-генетичної системи на прикладі нейронної мережі мозку. Нехай варіативність кожного синапсу на рівні розподілу мРНК сягає *(округлимо цю цифру)* ~10^{500} станів. На ординарний *(усереднений за кількістю зв'язків)* нейрон головного мозку людини, як відомо, надходить ~10 000 синапсів. Отже, кількість варіантів сумарної картини стану аферентних синапсів складатиме ~$(10^{500})^{10\,000}$, або ~$10^{5\,000\,000}$. Якщо навіть кожен тисячний варіант такого стану істотно впливає на стан нейрона і кожен тисячний із станів нейрона обумовлює істотні зміни станів усіх його аксональних терміналей, кількість таких станів нейрона становитиме[7712] ~$10^{5\,000\,000}$. Нехай кожен варіант такого, істотного для зміни еферентної ланки стану нейрона обумовлює у кожній з його аксональних терміналей певну, відповідну її молекулярній, геометричній і електрофізіологічній непересічності, зміну функціонального стану[7713]. Оскільки таких еферентних терміналей у ординарного нейрона мозку ~10 000, кількість потенційних варіантів профілю еферентного впливу розглядуваного нейрона на нейронну мережу мозку складатиме ~$(10^{5\,000\,000})^{10\,000}$, тобто ~$10^{50\,000\,000\,000}$. Знову ж, нехай лише кожен ти-

сячний *(за таких цифр, навіть кожен мільйонний)* із цих станів спричинить зміни мережі, котрі обернуться істотними змінами стану кожного з ~10 000 аферентних синапсів розглядуваного нейрона, причому своєрідними, відповідно до молекулярної, геометричної і електрофізіологічної непересічності кожного з них[7714]. Це дозволяє нам повторити розрахунок, замінивши цифру умовної початкової варіативності стану аферентного синапса з ~10^{500} на ~$10^{50\,000\,000\,000}$, що вимагатиме *(чи обумовлюватиме, дозволятиме)* вільної реалізації варіативності не лише на рівні міжсинаптичного розподілу мРНК *(чи міжсинаптичної диференціації й сегрегації продуктів їх трансляції)*, а й на інших рівнях улаштування системи реалізації генетичної інформації нейрона *(див. вище)*. Показник варіативності усієї нейронної мережі мозку на кожному з циклів розрахунку у такій моделі можна обчислити як добуток показників варіативності продуктів експресії генів синаптому мозку і нейроспецифічних, однак "*несинаптичних*" генів усіх нейронів мозку. Однак, оскільки сумарна кількість синапсів мозку у 10^4 разів перевищує сумарну кількість нейронів, масштаб показника варіативності нейронної мережі, скоріше за все, доволі повно відображається показником варіативності продуктів експресії генів синаптому мозку. Не важко помітити, що при кожному обрахунковому циклі величина показника степеня при основі у величині, котра на початку розрахунків демонструє кількість варіантів стану окремого аферентного синапса, збільшується у 10 млн разів[7715]. Це означає, що рівня "*космологічної*" варіативності у $10^{10^{80}}$ *(див. вище)* у межах описаної, топологічно нехитрої схеми можна досягти уже на 10-му обрахунковому циклі[7716]. Нам видаються співзвучними наведеним числовим натякам на потенційну "*ментальну вичерпність*" глибин Всесвіту[7717] результати розрахунків, котрі демонструють масштаб можливостей опанування, присвоєння матеріального світу живими об'єктами. Так, В.А Кордюм *(2006)*[7718], спираючись на показник потенційної кількості поділів у межах генеалогічної лінії **однієї** ембріональної стовбурової клітини на рівні 300, простим розрахунком отримує показник можливої кількості клітин останнього покоління такого генеалогічного ланцюга на рівні 10^{90}, що відповідає загальній їх масі у ~10^{75} т, при масі звичайної, ординарної матерії спостережуваної частини Всесвіту на рівні[7719] ~10^{50} т, або, з урахуванням існування гіпотетичної темної матерії[7720], — ~20 × 10^{50} т, тобто ~2 × 10^{51} т.

У загальному вигляді, можна розглянути й певну умоглядну архітектуру "*ідеальної системи*", у котрій потенційна кількість її станів[7721], прагне до безмежності за умови, що рівні організації системи, тобто рівні здійснення нею певної функції чинять незменшувальний при неодноразовій реалізації зворотній вплив одне на одного, і цей вплив, розкриваючи чи залучаючи щоразу тонші рівні організації, збільшує потенційну варіативність стану кожного умовного елемента системи. Це означало б, що наведена формула для віднайдення кількості "*розміщень з повтореннями*" набувала б паралоксального вигляду, на кшталт $f(x)=\xi(f(x'))^{f(x')}$, де $\xi(f(x'))$ — певна, формалізована математично, "*величина варіатизації*", спричинюваної кожним кроком двофазного циклу взаємозв'язку між рівнями організації системи, x — порядковий номер "*циклу варіатизації*", x' — порядковий номер попереднього "*циклу варіатизації*". Ясно, що у такому випадку кожного наступного "*циклу варіатизації*", фактично, відбувається зміна місцями двох показників у наведеній формулі — кількості варіантів вмісту кожної умовної комірки[7722] і кількості умовних комірок у розглядуваній системі[7723]: обидві ці характеристики у наведеній формулі, розраховані для кожного розглядуваного рівня організації, послідовно заміщують одна одну. Звичайно, приймаючи можливість нескінченого розвою такого "*циклу варіатизації*", ми визнаємо, що потенційна варіативність елементів кожного з рівнів організації системи безмежна. І з цієї точки зору "*шлях освоєння*" такої безмежності стосовно формулювання висновку про потенціал варіативності системи уже не має жодного значення.

Жахливо це чи, навпаки, прекрасно, однак, запевняємо вас: усе наведене — лише початок. Адже синапс, попри набагато складнішу внутрішньоклітинну будову *(див. **рисунки 132–135**)*, має ще й три[7724]-, тетра- чи, фактично, пентапартитне міжклітинне улаштування[7725]. Участь, до прикладу, астроцитів у формуванні та функції синапсів загальновідома[7726]. З'ясовано, що частка синапсів, вкритих астроцитарними виростками, не абсолютна[7727], ступінь «*вкриття*», очевидно, різний і, враховуючи пластичність нейроглії *(та й самих синапсів)*, з великою ймовірністю — обидва показники змінні *(A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018[7728])*. "*Секретóм*" астроцитів на даний час нараховує близько 180 білків; з урахуванням факторів небілкової природи спектр біоактивних молекул, котрі продукують астроцити, сягає 200 найменувань і включає класичні нейромедіатори[7729] і їхні попередники, нейромодулятори, гормони і пептиди, ейкозаноїди, метаболіти[7730], утилізатори перекисних радикалів[7731], фактори росту, регулятори синаптогенезу, фактори запалення, йони[7732] і молекули води *(Ibid.)*. Шляхи секреції — везикулярний екзоцитоз, організована трансмембранна дифузія і виведення спеціальними переносниками[7733] *(Ibid.)*. Астроцити є сенсорами багатьох важливих метаболітів[7734], ретранслюючи їх вплив на нейрони; ці ж гліоцити є елементом системи нейроваскулярного єднання[7735], глобальної системи регуляції

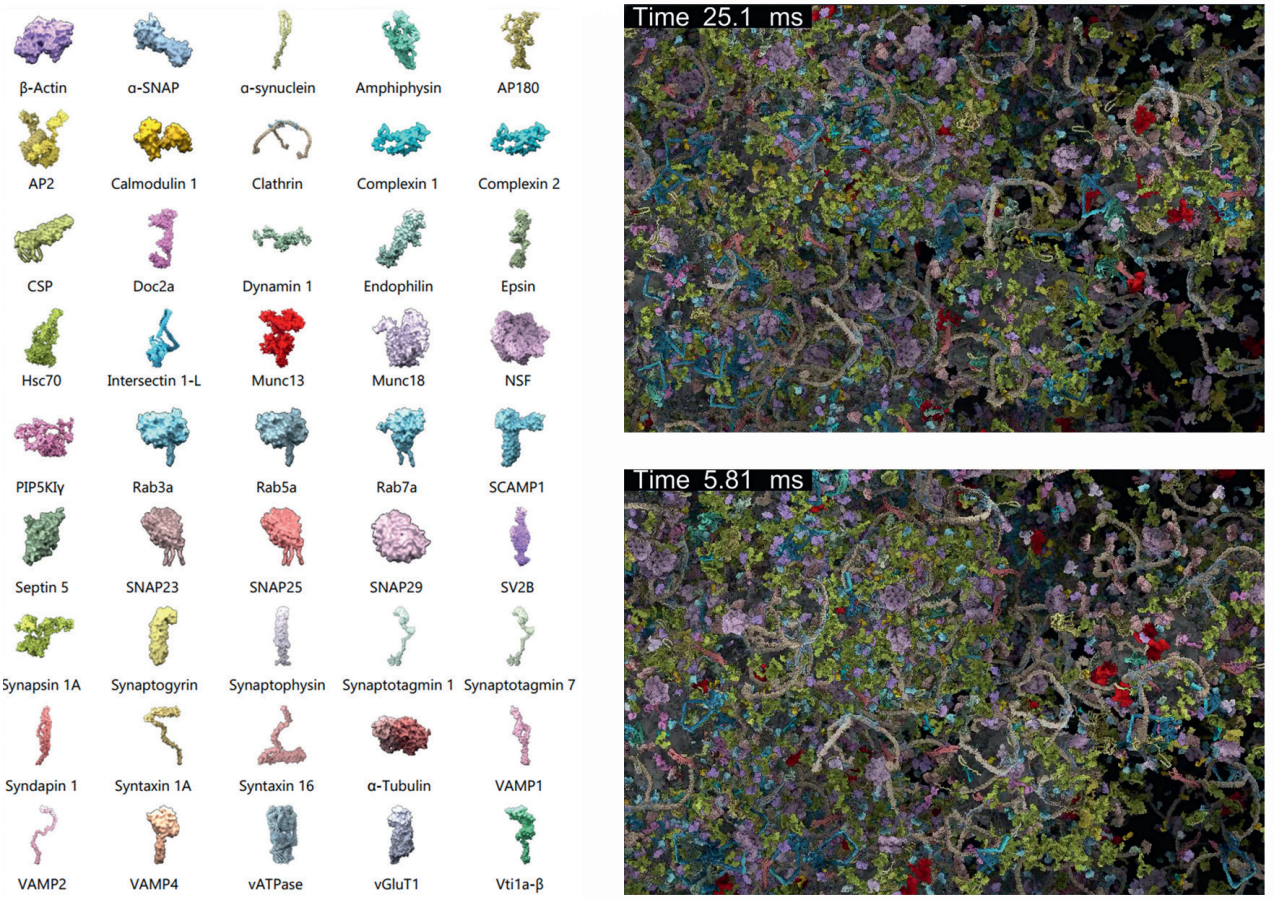


Рис. 132. Новіша візуальна інформація щодо влаштування пресинаптичної терміналі від дослідницької групи під керівництвом S.O. Rizzoli (*S. Reshetniak та співавт., 2020; попередня, цитована нами праця — B. G. Wilhelm та співавт., 2014*). Кадри (*праворуч*) відеосимуляції руху окремих часток 45 білків гіпокампального пресинаптичного закінчення (*ліворуч*), отриманої на основі попереднього вивчення динаміки переміщення суми мічених білків з цього переліку за допомогою методу відновлення флуоресценції після фотознебарвлення і, як ми припускаємо, з урахуванням реальних уявлень про величину представництва кожного із 45 білків у межах синаптичної терміналі. Час у мілісекундах від початку симуляції змішування наведено у верхньому лівому куті. Зі статті зрозуміло, що йдеться про так звані мимохідні синапси (*англ. — en passant boutons; https://en.wikipedia.org/wiki/Axon#Axon_terminals; див. с. 357 і рис. 98)* — періодичні розширення аксона з вмістом усього пресинаптичного апарату.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/search/all/10.15252%2Fembj.2020104596).*

психічного збудження[7736] і циклу «*сон – неспання*»[7737]; вони — найбільш вагомий фактор підтримання структурності мозку[7738], тобто топології нейронної мережі[7739], причому, скоріш за все, їхній вплив на психічний процес здійснюється не лише «*загальнометаболічними*» механізмами[7740] *(Ibid.)*. Нарешті, астроцити є важливим фактором обмеження деструктивного впливу позамозкових елементів імунної системи на мозок *(U. Gimsa та співавт., 2013)*, і водночас вони певною мірою володіють функцією антигенпрезентації, здатні продукувати значну кількість імуномодуляторів[7741]. Думаємо, цілком очевидно, що левова частка цих плюральних функцій реалізується астроцитами у тому числі на рівні синапсів. Отже, чи задовільні наші уявлення про синаптом мозку без урахування хоча б астроцитарного фактора? І як цей фактор врахувати, знаючи гігантську широту спектру астроцитарно-синаптичних взаємодій? А ще, окрім синаптичної, слід підозрювати, щонайменше, нейронну, модульну і регіонарну специфічність: лише у функціонально-морфологічному мезоскопічному плані, приміром, у мозку щура описують 737 різних ділянок *(X. Fan, H. Markram, 2019*[7742]*)*.

І це лише малий сегмент умов, котрі повинна охопити будь-яка пристойна «*цифрова модель*» функції не лише синапсу[7743], а й мозку[7744]. Є й інші, і їх, як правило, не помічають оглядачі-популяризатори, а також фахівці з математичного моделювання, нейробіоніки й біофізики. Ось вони:

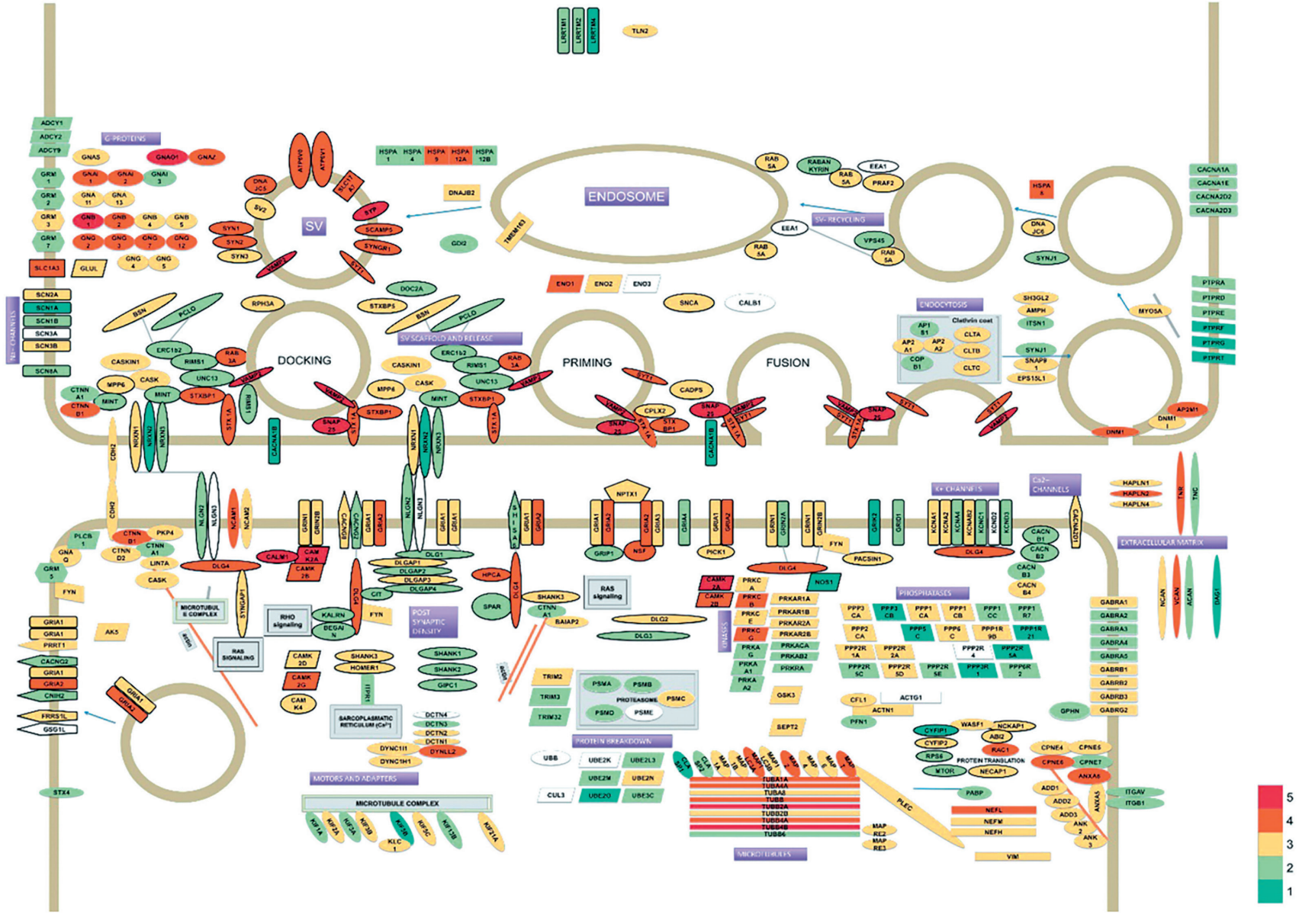


Рис. 133. Синаптичний протеом гіпокампу ссавців за версією F. Koopmans та співавторів (2018). Які із цих білків експресуються у кожній синаптосомі гіпокампа, а також чи охоплює ця палітра усі білки синаптичного протеому гіпокампу — не відомо.

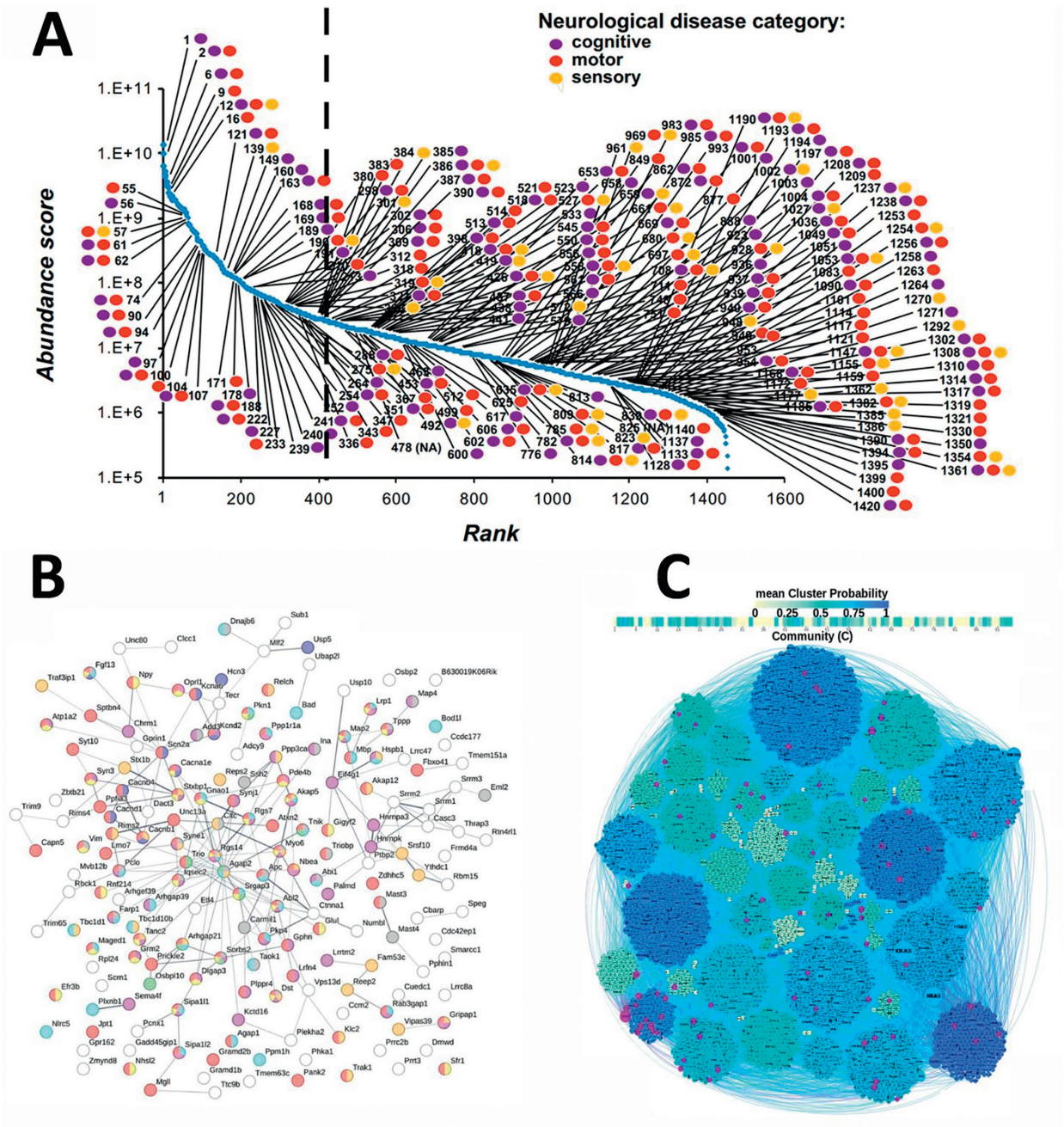


Рис. 134. Протеоми синаптичних везикул (**A**), **постсинаптичної щільності** (**B**) і **постсинаптичної частини загалом** (**C**).

A — протеом синаптичних великул мозку зрілого щура з прив'язкою до видів людської патології згідно із Z. Taoufiq та співавторами (*2020*). Представлено майже півтори тисячі ідентифікованих у везикулах білків, впорядкованих по осі абсцис (*«Rank»*) за величиною їх представництва. Тут можуть бути як резидентні (*«SV-resident»*), так і ті білки, які тимчасово взаємодіють із везикулами. Важливо, що вся ця сукупність — непритаманна одній синаптичній везикулі. Інші пояснення — у першоджерелі.

B — Сумарна (*не моносинаптична!*) функціональна мережа гіпофосфорильованих елементів протеому постсинаптичної щільності (*postsynaptic density, PSD*) гіпокампальних синапсів миші з їхніми функціями після певного виду навчання тварин, згідно з S. Heo та співавторами (*2023*). Значення колористичних ключів — див. першоджерело.

C — Сітка *(функціональних — ?)* взаємодій між білками постсинаптичного протеому ссавців згідно з O. Sorokina та співавторами (*2021*). Пояснення — у тексті статті.

Рисунки використано, зважаючи на відкритий доступ до відповідних статей і ліцензійні умови, які ним передбачені: CC BY 4.0; **A** — *https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2011870117* • **B** — *https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?publisherName=ELS&contentID=S1535947623001 72X&orderBeanReset=true&orderSource=Phoenix* • **C** — *https://www.nature.com/articles/s41598-021-88945-7*.

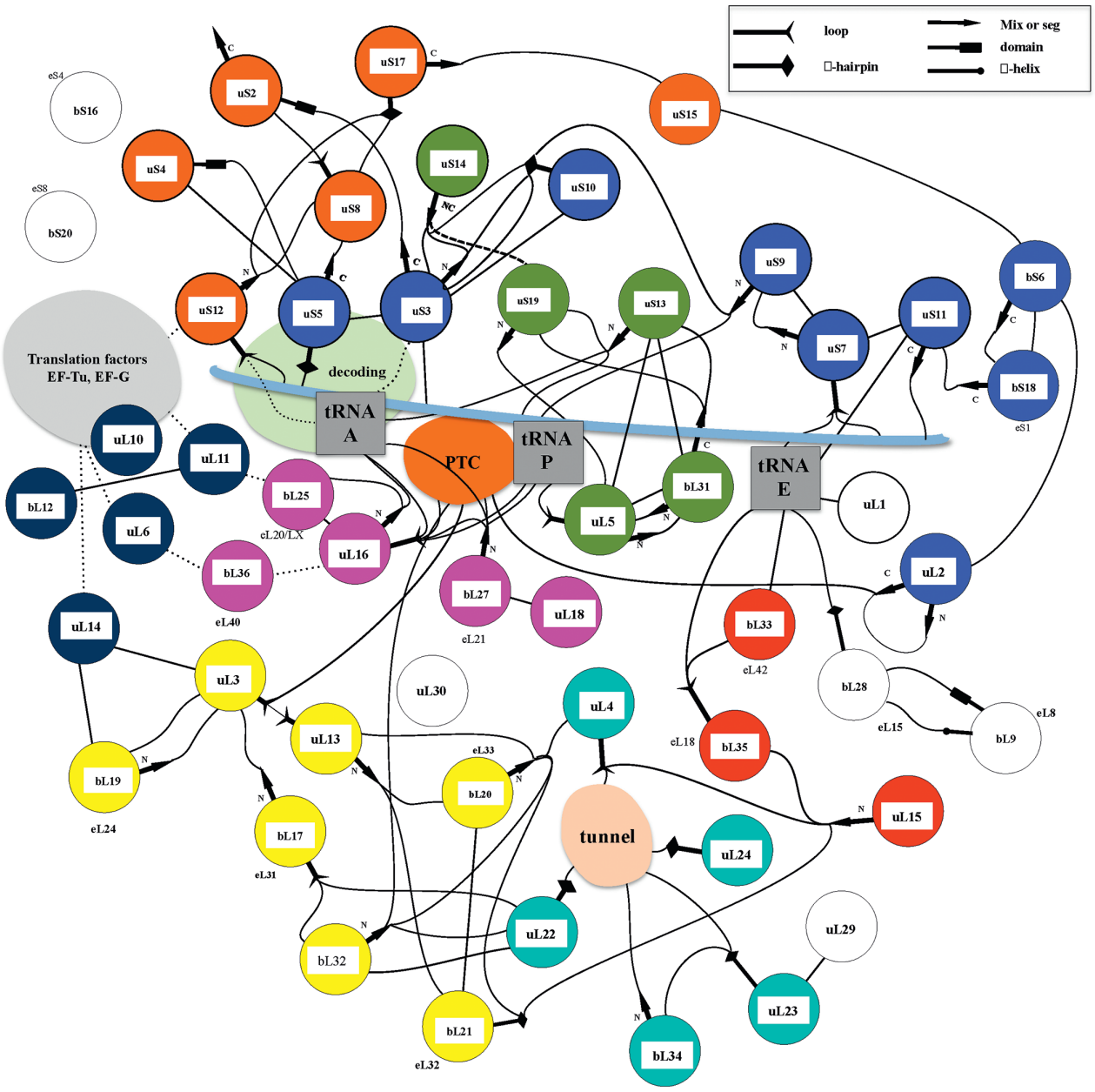


Рис. 135. *«Квазінейромережева»* структурно-функціональна організація рибосоми за Y. Timsit і D. Bennequin *(2019)*.
Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.mdpi.com/1422-0067/20/12/2911)*.

- наявність доволі частих щілинних контактів між нейронами[7745], котрі слугують каналами для цитоплазматичного поширення електричних струмів[7746] і основою електричних синапсів[7747];
- вірогідність існування міжнейронних синцитієвих цитолемних нанотрубок[7748] — одного з альтернативних цитоплазматичних контактів між нейронами мозку;
- наявність мікровезикулярного обміну елементами транскриптому, протеому і *(можливо)* геному[7749] між клітинами мозку[7750];
- розповсюдженість і роль варикозитатної морфології аксонів у поширенні потенціалів дії (ПД), участь аксонів у *«обчислювальних»* функціях нейронів, реальність ектопічного, локалізованого у дистальних відділах аксона, генерування ПД[7751];

- можливість аутогенної зміни медіаторного фенотипу зрілого нейрона і можливість використання протонів у ролі нейромедіатора[7752];
- наявність у мозку ГАМК/глутаматергічних та інших змішаних синапсів[7753];
- можливість пластичності не лише збуджувальних, а й гальмівних синапсів[7754];
- драматична комплексність механізмів дії, широта впливу і хімічне різноманіття спектру ендогенних нейромодуляторів[7755];
- наявність суттєвих для збудливості нейронів впливів не лише астроцитарної, а й олігодендроцитарної[7756] та мікроглії[7757];
- наявність особливого виду гліоцитів мозку — NG2-позитивних[7758] попередників олігодендроцитів, з котрими нейрони встановлюють регуляторні синапси[7759];
- можлива інтегральна роль глії у вищих психічних функціях[7760];
- принципова можливість стимулювального чи гальмівного впливу аутоантитіл до епітопів основних нейромедіаторних рецепторів[7761];
- можливість впливу імунних елементів, їхніх регуляторів[7762] та фагоцитарної активності астроцитів і мікроглії[7763] на функцію основних нейромедіаторних систем[7764] і нервової системи загалом[7765];
- факт експресії нейронами елементів MHC-I-антигенпрезентувального комплексу зі щонайменше синаптичною функцією[7766];
- наявність варіацій геному[7767] нейронів мозку — генетичний соматичний мозаїцизм[7768], що може слугувати одним з механізмів набутої генетичної[7769] нейроноспецифічності, котра може збільшувати складність та індивідуальну особистісну неповторність функціональної топології мереж, а тому — індивідуальну непередбачуваність функції мозку;
- наявність квазімережевої і квазіобчислювальної архітектури складних макромолекулярних комплексів клітини[7770];
- вплив мікроваскулатури на функцію глії, синаптому і нейронних мереж[7771];
- вплив судинної пульсації, локальної температури речовини мозку, ендогенного електромагнітного поля й ендогенних біофотонів на функцію нейронних мереж[7772];
- можливість формування хімічних *(вуглеводневих)* корелятів певної інформації на рівні клітинних мембран[7773];
- реалістичність акустичної комунікації між компартментами цитолеми нейрона у контексті обробки і передачі фізико-хімічних корелятів інформації[7774].

Тому, найбільше серед відомих нам значення можливої інформаційної ємності[7775], точніше, обсягу пам'яті головного мозку людини — 10^{8432} біт (*Y. Wang та співавт., 2003*) — отримане лише з урахуванням комбінаторної варіативності нейронного конектому на номінально-клітинному (*а не на синаптичному, тканинному, молекулярному тощо*) рівні, теж виглядає мізерним.

Зауважимо, що підставою для припущень стосовно вийнятковості саме людського мозку є не лише його лідерство у ряді кількісних структурних показників, а й те, що завдяки здатності людини до самоусвідомленнєвого самовідображення *(хоч як незграбно це не звучить)* реалізація функціональної значущості елементів спостережуваної частини світу у сенсі значущої їх участі у обговорюваних процесах може виявитися максимальною, тобто торкатися найтонших рівнів матеріального буття. За таких умов єдиною запорукою істотного, а не примарного *«розсунення стін»* світу буття людини під час її пізнавального розвитку є, щонайменше, *«багатолюддя»*, тобто множинність феномену особистості й ускладнення поведінки світу внаслідок його *«спряження з мозком»* іншого чи інших суб'єктів.

відступ 4. про *іншого*

Думки, розкриті у цьому відступі, уже побіжно репрезентувались у цій книзі раніше[7776]. Зараз відмітимо наступне. Видається аргументованим припущення, що поєднання елементів спостережуваної частини Всесвіту, створення умов для реалізації між ними певних взаємодій обумовлює збільшення кількості їхніх виявних станів[7777], розкриває певні їхні властивості, *«приховані»* за умов *«ізольованого буття»* кожного з них[7778]. Якщо існують засоби більш-менш надійного[7779] співставлення хоча б якихось станів певного розглядуваного сегмента світобудови зі станом іншого/інших елементів чи їхніх груп, слід очікувати існування ділянок Всесвіту, де у силу високоспецифічних для такого сценарію передумов реалізуватимуться різні механізми відображення широколу. Звичайно, навіть за відсутності такого механізму елементи Всесвіту, взаємодіючи один з одним, створюють ситуацію тривіального *«перманентного самовідображення Всесвіту»*. Однак, зараз йдеться про механізм, при якому, приміром, структура і властивості — тобто функціональна топологія певних

множин елементів Всесвіту відображається із достатньою для відтворення точністю на значно компактнішу у просторовому сенсі множину аналогічних елементів[7780]. Така множина, виникаючи як результат надзвичайно малоймовірного ланцюга облаштувальних подій і обставин, володіє набагато складнішою функціональною топологією, ніж решта Всесвіту. Іншими словами, скидається на те, що на даний час у Всесвіті існують засоби поступового розкриття властивостей його елементів шляхом поглиблення відображення різноманітних його частин на певну його ділянку, із залученням тонших рівнів організації. Більш того, таку ділянку[7781] можна розглядати не тільки і не стільки як деяке місце складнішого, міжрівневого самовідображення Всесвіту, його нового міжрівневого єднання[7782], а й як місце розкриття[7783] нових властивостей чи рівнів улаштування. Деякі із цих новорозкритих властивостей чи рівнів улаштування вповні можуть реалізовуватися у решті Всесвіту[7784].

Ми уже згадували, що особливістю високоорганізованих просторових конгломератів матерії *(до яких на даний час відносимо живе)* є здатність їхніх елементів формувати замкнуті топології взаємодій, завдяки яким вплив частини ампліфікується *(підсилюється)* і стає значущим на рівні цілого, а стан цілого, у свою чергу, *«фокусуючись»* визначає стан більшості *(чи навіть кожної)* частини. Якщо б топологія взаємодій між елементами такої системи відповідала матриці *«все з усім»* — її статус, мабуть, слід було б описати у межах категорії антидискретного простору. У такому випадку принцип впливу елементів на сукупність і сукупності на елементи реалізувався б *per se*: у об'єкта з такою, тривіальною топологією неможливо виокремити частини[7785]. У всіх інших, реальних системах цей принцип реалізується процесуально, розгортаючись у часі: збурення *(зміна стану)* певної групи елементів обумовлює через певний період зміну стану усієї системи, що обумовлює зворотній вплив на первинно збурені елементи. Такий сценарій, вповні очевидно, у залежності від внутрішньої топології розглядуваного об'єкта і фізичних характеристик взаємодій між його елементами, схематично охоплених цією топологією[7786], є основою коливних процесів різного штибу, тривалості, масштабу тощо. Осягнути тривалість його рутинної реалізації у межах мозку, зважаючи на відсутність задовільних знань про топологію нейронних мереж, параметрів розглядуваних тригерів і ще багатьох інших даних, — неможливо *(див. с. 475–480)*. Мабуть, у кожному окремому випадку умовно дискретного інформаційного впливу на мозок[7787] цей процес зупиняється у деякому рівноважному стані, для котрого характерне розкриття *«роздільної здатності»* мозку як системи обробки інформації — реалізація функцій тих найдрібніших його елементів, стан котрих ще чинить значущий вплив на розглядуваний бік його функції і, крім того, істотно змінюється під час функціонування мозкової системи обробки інформації. Зрозуміло, що фізичний розмір таких елементів визначатиме інформаційну ємність мозку.

Далі. Раціональне розкриття *(пізнання, усвідомлення)* мозкових механізмів пізнавального ж процесу і уведення цих знань у рутинний вжиток створює можливості для хоча б часткового, не точного, фонового чи якогось іншого висвітлення мозкових[7788] корелятів чи механізмів когнітивного процесу у сфері свідомості у режимі актуального часу. Іншими словами, якщо зараз мислительний процес у людей, котрі віддаються цьому заняттю, супроводжується специфічною аурою соматичних відчуттів на рівні церебральної частини голови *(у декого — ще й серця)*, подальше розширення рутинних уявлень про церебральні механізми цього процесу, на нашу думку, супроводжуватиметься розширенням корелятів інструментарію когнітивного процесу у сфері свідомості, *«очуттєвленням»*, приміром, мережевої динаміки мозку *(а не лише її деяких всемозкових наслідків)*, молекулярно-генетичних перетворень на рівні синапсів і нейронів тощо. Розвиток такого шляху, можливо, відкриватиме шлях до певного освітлення *(імплементування у сферу свідомості)* й уконтролення матеріальної, тілесної складової когнітивного *(і ментального загалом)* процесу, привнесення до мисленнєвих операцій над абстрактними об'єктами у сфері свідомості певних рис *«наочно-дійового»*, топологічного боку дійсності, що, можливо, сприятиме оптимізації мислительного процесу задля отримання необхідного результату.

Крім того, вичерпання варіативності мозку у межах звичних — молекулярно-генетичного, синаптичного, нейронного і мережевого рівнів організації матерії, за умови перманентної вимоги отримання необхідного результату, може сприяти формуванню певних *«оформлених»*, *«унормованих»*, прив'язаних до уже використовуваних засобів керування, властивостей і феноменів інших або нижчих рівнів організації — електромагнітного[7789], акустичного, гідродинамічного і твердотільного механічного[7790], термодинамічного[7791], ядерного[7792], квантового[7793] і поки що невідомого *«доквантового»*[7794]. Хоча, можливо, що такого роду інтеграції уже існують, забезпечуючи гігантський, неусвідомлений нами об'єм актуальної варіативності мозку, складності його функціональної топології і швидкодію, без чого реалізація феномену особистості була б неможлива.

Сценарій поступового, усвідомленого чи мимовільного розкриття властивостей тканини Всесвіту у межах саме мозку або уже наявної інтеграції різних, на даний час ще невідомих науці рівнів організації матерії у мозку сучасної людини видається нам вповні реалістичним. Адже людина уже зараз, окрім

простих, сказати б, *«мезоскопічних»* знарядь праці, використовує також і явища з інших рівнів організації матерії — від клітинного до квантового, створивши засоби *«доступу і керування»* відповідними біологічними, хімічними чи фізичними об'єктами. Завдяки такому *«міжрівневому інтерфейсу»* стає можливою ретрансляція властивостей цих рівнів на *«мезоскопічний»*, *«людський»* рівень організації Всесвіту. У мозку засоби *«міжрівневого інтерфейсу»* можуть бути улаштовані за замовчуванням; можливо, деякі з них на даний час наявні у первинній, *«зачатковій»* формі, котра має потенціал для подальшого усвідомленого або ж мимовільного *(запрограмованого чи ймовірнісного)* розвою у вишукану машинерію долучення інших, на перший погляд небіологічних рівнів організації матерії до функції генераторів матеріальних корелятів ментального процесу.

Очевидно також, що деякі рівні організації матерії розкриваються *«періодично»*. Наприклад, спершу квантовий рівень виявляється у організації атомів і субатомарних об'єктів у якості основного, потім — *«епізодично»*[7795], у деяких, функціонально важливих ділянках макромолекул[7796] чи у місцях їх взаємодії, далі, хочеться сподіватися — у певних ділянках клітини, згодом, — у деяких місцях людської ойкумени[7797] тощо. Це відбувається, як уже зазначалося, завдяки існуванню засобів доступу на тонші рівні буття, котрі *(засоби)*, влаштовуючи особливу просторову і часову архітектуру перетворень енергії, *«дорозкривають»* деякі властивості тонших рівнів. Приміром, варіативний і функціональних потенціал клітинного геному найістотніше розкривається не у одноклітинних, а у межах складних багатоклітинних організмів, котрі усіщують різні рівні організації — дискретний клітинний[7798], тканинний, органний і цілісний, що дозволяє відтворити складну просторову архітектуру, достатню для улаштування і підтримання найскладніших форм взаємоізоляції і взаємодії окремих клітин.

Для уявлення про можливий потенціал варіативності на різних щаблях організації живого лише зазначимо, що у середньостатистичній клітині людського тіла, ймовірно, міститься[7799] ~10^{13}–10^{14} молекул, причому ~10^{10} — білкових. Якщо б у живій клітині середня кількість атомів у молекулі складає 3, кількість атомів у мозку повинна була б сягати[7800] ~1–2 × 10^{25}. Оцінка ж варіативності станів *«ординарного атома»* з квантовомеханічної точки зору — виходить за межі нашої компетентності.

А тепер, головне. Із філософської і навіть богословської точки зору перевага варіативності широколу над варіативністю мозку мала б хороше пояснення: для того, аби людина відчувала свободу дій, чи, якщо хочете, виходячи з очевидності свободи дій людини, величезна інформаційна ємність її мозку, немислима без гігантської варіативності, повинна бути перевершеною в оточенні. Однак, наведені вище розрахунки свідчать про щонайменше паритет, а мабуть і про перевагу варіативності живого над неживою частиною спостережуваного Всесвіту. У зв'язку із цим виникає питання: чи може щось, перебуваючи з топологічної точки зору у Всесвіті, перевищувати його інформаційною ємністю, тобто варіативністю, що дозволятиме відобразити його *(і себе самого)* на себе? Ситуацію помітно рятує множинність живих *«відбражувачів»* і, головне — суб'єктів. Оскільки для особистості широкіл, позбавлений ІНШОГО, тобто іншого суб'єкта, скоріш за все, виявився б безнадійно мілким і тісним, навіть якщо по самі вінця наповнити живими, проте неособистісними, немислячими істотами.

Однак усе людство загалом — як воно не вилазить з-під ковдри простору, у котру вкутано над безоднею небуття? Чи, можливо, воно уже частково поза нею? Чи, вдосконалюючись пізнанням Всесвіту, воно у серцевині власного *«пізнавально-відображального»* апарату за замовчуванням ускладнює Всесвіт, простір і час, розширюючи їх для себе? А можливо, воно таки отримало Всесвіт *«на виріст"*? І настане час, коли без тямущого Кравця не обійтись?

Хай там як, існує кілька варіантів *«відповідання»* на поставлене питання. **1)** Людина, будучи щонайменше двоскладовою істотою, *«містить компонент»*, котрий, дотикаючись до її ж *«внутрішньопросторової складової»* — тіла, не належить у топологічному сенсі ординарному простору. Це звичайна для багатьох релігійних доктрин антропологічна модель. У деяких її варіантах є натяки на те, що і тіло, будучи за певних есхатологічних обставин одухотворене, потребуватиме іншого широколу для свого існування. У зв'язку з чим у Писанні натякається на грядущу заміну *постарілих* землі і небес *(Пс. 101:26–28; Євр. 1:10–12)*[7801], і настання *нового неба і землі (Апок. 21:1*[7802]*)*. **2)** Людина — односкладова істота, однак, можливо, й спроможна у майбутньому вийти за межі простору чи Всесвіту, однак не Мультиверсуму[7803], *«перевершити»* котрий у межах цієї концепції, ймовірно, неможливо. Натомість, когнітивне вдосконалення людини вповні може виявитися унікальним механізмом розкриття і реалізації певних потенційних властивостей Мультиверсуму. **3)** Радикальніший людиноцентричний підхід: Всесвіт у його теперішній формі і властивостях існує виключно завдяки існуванню феномену людини, оскільки найфундаментальніші закони його *(Всесвіту)* буття укорінені і знаходять реалізацію виключно у межах феномену мисленнєвого, особистісного осередку — серцевини людини. За такого підходу й залишаючись на позиції односкладовості людини, її удосконалення за замовчуванням обумовлює вдосконалення й одягу *«посеред»* порожнечі небут-

тя — простору її буття Якщо ж цей підхід поєднати з доктриною двоскладовості людини — отримуємо *«людинозалежніший»* варіант першої концепції. **4)** Уміст простору і, можливо, сам простір разом із часом — осяжні. І людина, підібгавши Всесвіт, може сформувати таку систему варіативності і диференціювання елементів буття, котра дозволить витворювати у сфері свідомості і уяви надточні *(і тривкі)* світи, подекуди навіть заселені істотами, котрі і не підозрюватимуть про свій справжній буттєвий статус… І хоча такий підхід є алюзією на усім відому метикувату *«ма́трицеву»* архітектуру дійсності і ставить питання про статус нашого з вами буття, його підфальшуватість виказується щонайменше якимсь негармонійним, дебелим доважком силоміць нашуканої *(хоча, безперечно, вишуканої)* світоглядної ексцентрики на межі з фриківством.

Врешті-решт, зупинімось на тому, що хоча би позаособистісний вміст нашого простору може бути потенційно осягнутим людиною, а роздуми над категоріями буття, простору, часу і самопізнання винесімо за дужки цієї книги. Думаємо, це *(осягнення)* можливо, оскільки навіть за значної схожості біологічного улаштування тварин і людини[7804], саме особистість володіє таким специфічним засобом найширшої реалізації і, можливо, поглиблення варіатизації систем, укорінених у явищі генетичної інформації[7805], як *«самовідображувальне самопізнання»*. Але ж наявність *іншого суб'єкта* довершує суб'єктність як таку[7806] і хоча б цим розриває тісноту осяжного широколу, уможливлюючи, як щойно мовилось, розкриття потенційної складності Всесвіту у біологічному горнилі людської особистості. Те, що Всесвіт стає принципово неосяжним для особистості за наявності іншого — очевидно. Адже людина, навіть пізнавши себе, навряд чи осягне внутрішній світ іншого. А він, цей непізнаний внутрішній світ іншого, виплескуватиме хвилі неосяжності і на весь широкіл.

Інша трудність. Для комплексного вивчення і реконструкції синаптому мозку використовуються методи серійних ультрамікроскопічних зрізів. За свідченням X. Fan і H. Markram *(2019)*[7807], реконструкція забезпечуваного синапсами конектому лише 950 нейронів сітківки ока миші у межах такої методології тривала ~30 000 год, отже, за наявних обчислювальних засобів реконструкція синаптомного конектому мозку людини вимагатиме ~14 гігаосіб-років *(Ibid.*[7808]*)*, або, за іншими розрахунками, займе ~10 млн років *(Ibid.*[7809]*)*. Або інший сюжет. Сучасні емуляційні системи можуть відтворювати сумісну функцію лише кількох десятків тисяч досить точних модельних нейронів *(Ibid.)*[7810]. За розрахунками *(Ibid.),* створення функціонуючої суттєво спрощеної моделі[7811] тканинної мережі головного мозку людини потребує залучення обчислювальних машин зі швидкодією не меншою одного йотафлопса — 10^{24} FLOPS[7812]. Для порівняння: швидкодія найпотужнішого сучасного суперкомп'ютера — ~2×10^{18} FLOPS при енергоспоживанні 30 МВт.[7813]. І вся ця машинерія з недосяжними обчислювальними здатностями у стані оперантного спокою продукує тепло з потужністю на рівні ~20 (!) Вт[7814]. До речі, щодо обчислювальних здатностей. Найбільшою, яка нам траплялась, цифрою можливої швидкодії людського мозку є 10^{28} FLOPS. Отримана вона, зі слів A. Sandberg та N. Bostrom (*2008*)[7815], J. Tuszynski (*2006*) і, як можна зрозуміти, на основі оцінки обчислювальної спроможності мікротрубочкового апарату усіх клітин мозку за класичного представлення його молекулярних властивостей. Маємо сумніви, що навіть така цифра відображає усі можливості (*а можливо й уже існуючу спроможність*) людського мозку. Як із цим узгоджуються дані щодо вкрай низької *«інформаційної пропускної здатності»* людини як цілісного поведінкового діяча у 10 біт/с *(J. Zheng, M. Meister, 2025)* — зрозуміти тяжко. Також, у цьому сенсі відмітимо, що згідно із суттєво спрощеними (*на наш погляд*) розрахунками M. Lingam та співавторів (*2023*)[7816], швидкість передачі інформації у межах усієї біосфери може складати ~1.7×10^{24} біт/с, тоді як загальна швидкість транскрипції у біосфері може перебувати на рівні 10^{39} новоприєднаних нуклеотидів за секунду при загальній кількості ДНК у біосфері на рівні ~5.3×10^{31} мільйонів пар нуклеотидів (*H. K. Landenmark та співавт., 2015*). Якщо швидкість передачі інформації у межах теперішнього варіанту техносфери складає 3.8×10^{14} біт/с і прогноз M. Lingam та співавторів (*2023*) щодо росту цього показника вірний, техносферний показник може сягнути біосферного трохи менше, ніж через століття[7817]. Прогнозована ж у 2023-му році обчислювальна потужність техносфери станом на 2030 рік може складати ~10^{23} FLOPS (*M. Lingam та співавт., 2023*).

Не менш травматичними для випещеного спрощеними механістичними уявленнями світогляду виглядають цифри динаміки нейроонтогенезу людини. Протягом активного періоду формування нейронної популяції кори головного мозку[7818] щогодини повинно утворюватися ~3.9 млн збуджувальних нейронів *(J. C. Silbereis та співавт., 2016)*. Для ЦНС загалом протягом періоду найактивнішого нейроногенезу[7819], найімовірніше, кількість новоутворених щогодини нейронів складає ~4.6 млн, або 78 000 щохвилини[7820], чи ~1300 нейронів щосекунди *(Ibid.)*. Стосовно синапсів нової кори аналогічний усереднений показник у період з 18-го тижня після запліднення до 15-го місяця після народження, найімовірніше, становить не менше 42.3 млн новоутворених синапсів щохвилини, або 700 000 синапсів щосекунди[7821] (!)… А жінка під час цього живе відносно повноцінним життям: працює, спить, ходить, інколи падає, радіє і сумує, бентежиться і мріє…

Найсмішніше те, що ми все ще не розуміємо, для чого з функціональної точки зору нам необхідна уся ця неймовірна складність з точною міграцією нейронів і пошаровою кірковою структуризацією: виявляється, суттєві дефекти точної пошарової побудови кори головного мозку спричиняють посередній вплив на його функцію, зачіпаючи, зазвичай, тонкі її прояви[7822].

І ще кілька важливих цифр про судинну мережу і енергоефективність мозку. Як уже зазначалося нами раніше, середня загальна площа капілярів 1 г речовини мозку[7823] складає ~120 см^2, загальна площа капілярів усього мозку — ~20 м^2 [7824], площа контакту між суміжсудинним та інтерстиційним простором мозку, з одного боку, та клітинним компонентом і нейропілем, з іншого — ~38 м^2 [7825]. Довжина усіх капілярів мозку становить ~400 миль [7826], тобто ~644 км, або ~430 м у 1 г речовини мозку; загальна кількість капілярів мозку — ~6,5 млрд[7827] *(Ibid.)*, щільність їх розташування — ~2500–3000 у 1 мм^3 [7828]. Загальна кількість ендотеліоцитів мозку людини — ~20–25 млрд[7829]. Загальна кількість інтерстиційної рідини мозку — ~280 мл, що оновлюється протягом ~10 год[7830], частка об'єму судинного русла мозку — ~3 % від об'єму мозку[7831]. Об'єм крові, що надходить у мозкове судинне русло у зв'язку із систолою серця, — ~20 % від ударного об'єму лівого шлуночка[7832] при частці маси мозку — ~2 % від маси тіла[7833]. Загальна перфузія кров'ю мозку дорослої людини — 750–1000 мл/хв[7834], споживання кисню усім мозком — 46 см^3/хв[7835]. Загальні власні запаси глікогену мозку — 0.5–1.5 г[7836]. Загалом, мозок споживає ~20 % глюкози і кисню, забезпечує ~20 % витрат енергії у стані спокою[7837]. При цьому загальна втрата енергії у вигляді теплопродукції організму у стані спокою складає ~80 Вт[7838], мозку — ~20 Вт[7839], а середня температура мозку на 0.5–2 °C вища, ніж центральна температура тіла[7840].



Рис. 136. Емуляція фрагмента васкулатури кори, отримана на основі морфологічного матеріалу соматосенсорної кори 8-денної миші. J. S. Coggan та співавтори *(2018)*.

Рисунок використано, зважаючи на відкритий доступ до статті і ліцензійні умови, які ним передбачені *(CC BY 4.0; https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2018.00664/full)*.

І, щоб уже зовсім ввести читача у стан заціпеніння чи, можливо, нервового сміху, наводимо ще одне міркування. Стосовно мозку вповні можна застосувати методологію отримання числа Грема — одного з найбільших *«неуявних»*[7841], однак зліченних абстрактних математичних об'єктів, котрий характеризує кількісні показники вмісту деякого непростого об'єкта, необхідні для гарантованої реалізації у ньому певної заданої структури[7842]. Якщо у якості такого об'єкта розглядати мозок — якими повинні бути кількісні кореляти його складності, щоб ми рутинно і впевнено *(тобто, гарантовано)* спостерігали безліч ознак присутності у ньому складних, визначальних для різноманітних функцій, топологічних структур, хоча б на рівні нейронних мереж...

А є ще й думка *(M. A. Hofman, 2014)*, що людський мозок може зберігати оптимальну функціональну архітектуру при масі до 3.5 кг. Яка тоді буде його обчислювальна спроможність — паморочливо навіть уявити.

Рівень нашого (не)розуміння мозку увиразнюється на тлі поодиноких клінічних спостережень неспівмірності морфологічного дефіциту і доволі високих показників функції мозку, спроможності психічної сфери. Наприклад, L. Feuillet та співавтори *(2007)* наводять на даний час мабуть найфантастичніший випадок легкого неврологічного дефіциту і збереженої психічної сфери 44-річного пацієнта на тлі колосального розширення бічних шлуночків *(гідроцефалія)* і драматичного дефіциту речовини півкуль великого мозку — такого драматичного, що у однієї з півкуль тонка смужка її конвекситальної, задньо-бічної частини на КТ і МРТ перестає бути видимою[7843]. Схожий, але на наш погляд менш промовистий випадок описано R. Lewin *(1980)* зі слів J. Lorber *(Sheffield University, England)*, де у молодого студента з коефіцієнтом інтелекту[7844] на рівні 126 балів випадково виявили колосальний дефіцит речовини півкуль великого мозку на тлі вираженого розширення бічних шлуночків[7845]. E. D. G. Canu та співавтори *(2005)* наводять випадок 59-річного чоловіка з вродженою гідоцефалією, колосальним *(як і у випадку, описаному L. Feuillet та співавт., 2007)* дефіцитом речовини півкуль, серйозними когнітивними порушеннями і розладами уваги, однак з відносно збереженими мовними та руховими навичками[7846]. G. L. Alders та співавтори *(2018)* демонструють випадок 60-річного пацієнта зі знач-

ним гідроцефальним дефіцитом речовини півкуль великого мозку на тлі збереженої неврологічної сфери, когнітивними і психо-емоційними порушеннями й коефіцієнтом інтелекту у різних кластерах оцінки на рівні 71–93 бала[7847]. A. M. García та співавтори *(2017)* наводять випадок пацієнтки 43-х років, у якої після геморагічного і подальшого ішемічного інсульту спостерігали об'ємне ураження правої і меншою мірою лівої півкулі на тлі збереження багатьох вищих психічних функцій[7848].

Цим перелік курйозної невідповідності патологічної анатомії мозку психічному статусу його носія не вичерпується. R. Lewin *(1980)*, переказуючи слова J. Lorber, повідомляє, що серед пацієнтів з гідроцефалією, у яких об'єм шлуночків мозку сягає 95 % об'єму порожнини черепа *(трохи менше 10 % усіх досліджених ними випадків гідроцефалії)*, половина демонструє коефіцієнт інтелекту на рівні, вищому ніж 100 балів[7849]. За версією A. M. M. Sousa та співавторів *(2017)* множину обговорюваних спостережень можна розширити за рахунок тяжких форм мікроцефалії, стану після гемісферектомії, здійсненої у дитячому віці, за рахунок спостережень вродженого моногемісферного варіанту мозку, тяжких форм сіамських близнюків зі зрощеним черепом, тобто краніопагів, у тому числі зі зрощеним головним мозком, а також за рахунок випадків майже повної відсутності мозочка[7850]. У цьому ж контексті варто навести також і випадок вродженої агенезії лобових часток мозку *(A. Ibáñez та співавт., 2018)*[7851].

Ясно, що, зазвичай, багаторазово згадана вище вентрикуломегалія з тотальним стоншанням речовини півкуль[7852] є вироком, тобто, супроводжується вкрай несприятливим прогнозом щодо життя і розвитку пацієнта *(T. M. Flanders та співавт., 2018)*. І тим не менш — що є, те є.

* * *

Повертаючись до нерва вступної частини книги, спробуємо підсумувати наведений у книзі матеріал під біоетичним і світоглядним кутом зору.

Перше. Психічна функція, безперечно, реалізується через і завдяки мозкові, але в цьому розкритті, передусім впливаючи на мозок, бере важливу, часто прямішу, аніж вважалось досі, участь увесь організм людини — серце, тіло, нутрощі, а також кров, ліквор, лімфа і судини.

Друге. Отже, повноцінна реалізація психічних функцій через ізольований від решти тіла мозок навряд чи можлива.

Третє. Наші уявлення про функцію мозку, а тим більше про вищі сфери психіки, все ще скупі. Підозрюємо, що всі "*штучні відтворення мозку, інтелекту й психіки*" торкатимуться їхніх рисованих ерзаців.

Четверте. Мозок, як і організм у цілому, є надскладним, тяжко пізна́ваним об'єктом — настільки, що можливість його осягнення у наявній когнітивній традиції примарна. Можливість пізнавального самовідображення уймовірнює драматичну сингулярну зміну психічного процесу. Однак не за актуальних когнітивних інструментів.

П'яте. Скоріш за все, редуктивне "*осягнення*" мозку й психіки — з усіма технічними й світоглядними наслідками — відбудеться шляхом вилучення, знівечення чи знищення усіх "*ірраціональностей*". А хибність такого шляху залишатиметься неочевидною через сцієнтистське виродження стрижневих інтелектуальних і естетико-аксіологічних переконань людства.

Що ж робити? Збочити у самовгордне "*мізкославство*" чи зганьбитися зневагою тілесних риз, згуртованих і зґудзованих жилами[7853] мозку і серця?

Думаємо, варто триматися середини і не втрачати здатність дивуватися. Адже пізнання нуртує, драматичне і парадоксальне, повне серця, крові і, звичайно, мізків.

DIXI

ВИНОСКИ

[1] Лапідарний — від лат. *lapidarium* — *«висічений у камені» (https://uk.wikipedia.org/wiki/Лапідарність).*

[2] Трансгуманістична концепція *«морфологічної свободи»* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Morphological_freedom.*

[3] Див., приміром: М. Каку, 2015, с. 399–413; стосовно міжпланетних перенесень *«оцифрованих»* копій вашої суб'єктності зі швидкістю світла — с. 401–404, стосовно *«оцифрування»* мозку і створення штучного аналогу розуму — с. 303–372, стосовно *«вдосконалення мозку»* задля збільшення інтелектуальних здібностей — с. 187–236. Див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Mind_uploading.*

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_reality#Applications* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_reality_in_fiction* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Metaverse* • М. Каку, 2015, с. 128-132; H. Serpil, D. Karaca, 2022; X. Shen, 2022; R. Smethurst та співавт., 2023; X. Tu, B. de Castro e Silva, 2025.

[5] Див., приміром: М. Каку, 2015, с. 101–104, 141–145.

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_sex* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Cybersex* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Teledildonics* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex_robot.*

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Postgenderism.*

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Surrogacy* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Postgenderism.*

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ectogenesis.*

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Artificial_womb.*

[11] *https://en.wikipedia.org/wiki/New_eugenics.*

[12] *https://en.wikipedia.org/wiki/Genome_editing#Eradicating_diseases* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Gene_therapy.*

[13] *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_enhancement#Technologies* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genetic_enhancement* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Transhumanism#Technologies_of_interest.*

[14] *https://en.wikipedia.org/wiki/Technological_unemployment.*

[15] *https://en.wikipedia.org/wiki/Euthanasia.*

[16] *https://en.wikipedia.org/wiki/Technogaianism.*

[17] *https://en.wikipedia.org/wiki/Computational_creativity.*

[18] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Біоцентризм* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Етика_штучного_інтелекту#Права_роботів.*

[19] Чи, можливо, уваги до своєї випуклої персони та багатообіцяючої діяльності.

[20] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Вірменське_радіо.*

[21] Насправді — *«знахарів»*.

[22] Достатньо увести у пошукову стрічку браузера, приміром, таке словосполучення: *«мозок дух Різдва»*.

[23] Достатньо увести у пошукову стрічку браузера, приміром, таке словосполучення: *«мозок центр Бога»*.

[24] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Видалення_каменя_глупоти_(Босх).*

[25] Варто лише згадати драматичні суспільні дискусії навколо резонансних біоетичних тем останнього століття.

[26] Рай на землі.

[27] Пекло.

[28] Гітлерівська Німеччина і ленінсько-сталінський СРСР.

[29] *https://en.wikipedia.org/wiki/Transhumanism#Debate.*

[30] Алюзія на *«Прекрасний новий світ»*, або *«Який чудесний світ новий!»* — назву роману-антиутопію авторства • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Прекрасний_новий_світ.*

[31] *https://ru.qwe.wiki/wiki/Carrot_and_stick.*

[32] C. Welbourn, N. Efstathiou, 2018; R. Nadeem та співавт., 2019; T. Wengenmayer та співавт., 2023. Описано казуїстичну серію спостережень тривалішого *(6.2±5.5 діб)* зовнішнього протезування серцево-легеневої функції на тлі гіпотермії, щоправда, з високою летальністю *(G. Peigh та співавт., 2015)*. У такого роду технологіях перфузія крові через зовнішній оксигенатор здійснюється спеціальною зовнішньою помпою, перманентний забір і повернення крові у кровоносне русло пацієнта забезпечують через стегнову вену і артерію, відповідно *(K. M. Lamb та співавт., 2013; M. Dennis та співавт., 2020)*. Якою була скоротлива активність серця впродовж усієї описаної G. Peigh та співавторами *(2015)* процедури, незрозуміло, отже, її спроможність стосовно повного протезування помпової функції серця, на нашу думку, потребує уточнення. Стосовно процедури загалом — *https://en.wikipedia.org/wiki/Extracorporeal_cardiopulmonary_resuscitation* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiopulmonary_bypass.*

[33] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Афазія#Класифікація.*

[34] Попри усім відоме значення, етимологія цього слова у давньогрецькій мові до цього часу не встановлена — *https://en.wiktionary.org/wiki/Κέρβερος.*

[35] Сподіваємось, читач розуміє іронічність такого *«етимологічного припущення»*; *https://en.wiktionary.org/wiki/cerebrum.*

[36] *Encephalopaedia mirorum* — *«Енцефалопедія»* чудес.

[37] © В. Вахштайн.

[38] Означуємо лише значущі.

[39] Повний варіант — *ibidem*; переклад — *«там само»*.

[40] Йдеться про праці, примірниками яких ми з тих чи інших причин не володіли.

[41] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2005, 2010; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013.

[42] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2005, 2010; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013.

[43] В. Г. Черкасов та співавт., 2010.

[44] Наприклад, *«таламічний»* ряд: *«таламус»*, *«гіпоталамус»*, *«епіталамус»*, *«метаталамус»*. Чому так сталося — на сторінках другого розділу книги.

[45] Тим не менше, у російській і українській мові наявні два варіанти цього терміна: ретроспленальна і ретроспленіальна кора. Валик *(splenium)* утворений від давньогрецького *σπλήν* — насінники, селезінка [1] і зменшувального суфіксу *-ίον,* що разом означає прокладку або компрес з білизни, покладений на рану [2]. Отже, скидається на те, що літера *«і»*, котра передує закінченню *-ит* у слові *splenium,* є залишком применшувального суфікса, котрий перетворює, умовно кажучи, слово *«вал»* на *«валик»*. Звідси стає зрозумілим, що правильне використання саме терміна *«ретроспленіальний»* у сенсі *«позаду валика» (а не вала)*. Тим більше, що слово *«splen» (σπλήν)* перекладається з давньогрецької і як селезінка, отже, *«ретроспленальний»* означає *«заселезінковий»*. Хоча, можливо, применшувальний суфікс в іменнику *«селезінка»* теж недоречний.

[1] *https://en.wiktionary.org/wiki/σπλήν#Ancient_Greek.*

[2] *https://en.wiktionary.org/wiki/σπληνίον#Ancient_Greek.*

[46] Вентральний — черевний.

[47] Дорзальний *(але не «дорсальний»)* — спинний, тильний.

[48] Ростральний — дзьобовий.

[49] Каудальний — хвостовий.

[50] Навколонюхова *(ділянка кори)*.

[51] Внутрішньонюхова *(ділянка кори)*; *https://en.wiktionary.org/wiki/entorhinal.*

[52] Наприклад, *«неостріатум»*, *«вентральний стріатум»* і *«вентральний палідум»*. Стосовно останнього: *«The VP* [ventral pallidum — В. М.] *occupies the rostral, subcommissural part of the area historically known as the substantia innominata, a major*

component of the ventral striatopallidal system that is ventral to the anterior commissure, and together with the ventral striatum belongs to the ventral striatopallidal system...» (D. H. Root та співавт., 2015 b).

[53] А не «*водопровід мозку*».

[54] А не «*безіменна речовина*».

[55] А не «*черв'як*».

[56] Замість «*варикози*»; йдеться про особливі розширення аксональних терміналей.

[57] Два останні — у четвертому розділі.

[58] «*Brodman's area*», цитоархітектонічне поле Бродмана.

[59] Лат. — там само.

[60] Лат. — або.

[61] Або латеродорзальне ядро покриву, лат. *nc. laterodorsalis tegmenti*, або *nc. tegmentalis posterolateralis.*

[62] Цитоархітектонічне поле Бродмана.

[63] **Наявні у літературі дані стосовно *довжини* спинного мозку дорослої людини:** 36.2-47.9 см — A. J. Barson, J. Sands, 1977, с. 800-801 (*огляд літературних даних*) • 30-49 см, 40.8±3.2 см — N. Boonpirak, W. Apinhasmit, 1994 (*особи 95-20 років, різної статі, Таїланд*) • 37.7-48.1 см — L. Fradet та співавт., 2014 (*Supplemental Digital Content; особи 4.7±27.5 років і 5.8±59.5 років, обох статей*) • 35.7-45 см — G. Glaudot та співавт., 2025 (*особи старечого віку*). **Джерела даних щодо *ширини* спинного мозку дорослої людини:** H. Y. Ko та співавт., 2004; A. Frostell та співавт., 2016; А. С. Головацький та співавт., 2017, с. 224 (*без посилань на першоджерела*); A. Nunès та співавт., 2023 (*особи старечого віку*). **Джерела даних щодо *товщини* спинного мозку дорослої людини:** H. Y. Ko та співавт., 2004; A. Nunès та співавт., 2023 (*особи старечого віку*).

[64] **Наявні у літературі дані стосовно маси спинного мозку дорослої людини:** ~27-38 г — A. J. Barson, J. Sands, 1977, с. 800 *(огляд літературних даних)* • 29.7 г — A. MacLarnon, 1996, табл. 1, с. 73 • 24.6-33.3 г — J. Bahney, C. S. von Bartheld, 2018 *(2 мужчин і 1 жінка, 64-80 р.)*.

[65] Загальна кількість нейронів спинного мозку людини складає 197–222 млн *(J. Bahney, C. S. von Bartheld, 2018; 2 мужчин і 1 жінка без ознак спінальної патології, 64–80 р.).* У праці С. М. Блинкова і И. И. Глезера *(1964)* цей показник на порядок менший *(~13.5 млн.)* і схожий із показником спинного мозку собаки *(~10 млн.)*.

[66] *Lamina.*

[67] Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 376–380 • C. Heise, G. Kayalioglu, 2009; T. Yasaka та співавт., 2010; A. J. Todd, 2010, 2015; S. Tan та співавт., 2023. Дані щодо цитоархітектоніки сірої речовини спинного мозку отримано для кішки, щура і людини; вважається, що пластинкова схема цитоархітектоніки у цих трьох видів схожа (*C. Heise, G. Kayalioglu, 2009*).

[68] Гистология ... под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева, 1997, с. 379 • C. Heise, G. Kayalioglu, 2009.

[69] Ця інформація наведена у розділі "*Methods*" зазначеної праці. Наприклад, на рівні сегменту С6 спинного мозку людини цей показник становить ~5–6 тис. (*O. Gautier та співавт., 2023, "Methods", з посиланням на H. Tsukagoshi та співавт., 1979*). До речі, С. М. Блинков і И. И. Глезер (*1964*), з посиланням на K. Alverdes (*1956, бібл. опис не наводимо*), повідомляли, що кількість нервових клітин переднього рогу **однієї половини** спинного мозку (*людини*) складає 100 тис. Переконані, що у інших тварин кількісні показники популяції мотонейронів не більші.

[70] F. A. C. Azevedo та співавт., 2009; S. Herculano-Houzel, 2011, 2014; R. Lent та співавт., 2012; C. S. von Bartheld та співавт., 2016. Див. с. 482.

[71] E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023. Див. виноску 7615.

[72] C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012, з посиланням на A. B. Jenny, J. Inukai, 1983.

[73] J. C. Rekling та співавт., 2000; D. Kernell, 2006 C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012.

[74] У людини довжина аксонів, які несуть потенціали дії до найвіддаленіших посмугованих м'язів ноги, перевищує 1 м. Наводимо наш розрахунок. **1.** Середня довжина ноги людини від верхівки голівки стегнової кістки до так званого великогомілкового пілона [1] — 89 см (*S.A. Aitken, 2021*). **2.** Власні м'язи стопи іннервуються кінцевими гілками великогомілкового нерва [2] і загального малогомілкового нерва [3]. **3.** Умовимось, що рухові точки власних м'язів стопи розташовані поблизу середини стопи у її передньо-задньому розмірі (*див. A. Jurca та співавт., 2019, fig. 1 B*), тому відстань від середини стопи до умовного центру п'яткової ділянки складає 40 % довжини стопи [4], тобто, за умовної середньої довжини стопи у людській популяції на рівні 250 мм [5] — 100 мм (*0.1 м*). **4.** Висота таза від *tuber ischiadicum* (*tuberositas ischiadica*) до найвищої точки гребня клубової кістки (*crista iliaca*) становить ~0.2 м [6]. **5.** Найвищі точки гребнів обох клубових кісток у більшості випадків відповідають рівню остистого відростка L_4 або точці, нижче нього (*Q. Feng та співавт., 2020*), отже, враховуючи легкий нахил цього відростка вниз, у більшості випадків це відповідає нижній межі тіла L_4 (*див. також R. Chakraverty та співавт., 2007*). **6.** Якщо верхівка головки стегнової кістки сягає аж половини висоти таза — отримуємо відстань від верхньої точки головки стегнової кістки до верхньої точки гребня клубової кістки (*і тому нижньої межі тіла L_4*) — 0.1 м. **7.** Сегменти L_4-S_3 спинного мозку розташовуються на рівні нижньої частини T_{12} — нижньої частини L_1 (*A. Frostell та співавт., 2016, з посиланням на N. Boonpirak, W. Apinhasmit, 1994*), тобто, на рівні тіла L_1-хребця (*або трохи вище: S. Canbay та співавт., 2014*). **8.** Висота хребців L_1-L_4 людини у середньому складає 25-27 мм (*M. Bonczar та співавт., 2024*), тому, якщо від умовного центру зони нашого інтересу (*верхня межа тіла L_1*) до нижньої межі тіла L_4 (*тобто, до верхньої межі таза*) маємо довжину у 104=4×26 мм, тобто, ~0.1 м. **9.** Отже, для найдовших аксонів поперекового-крижових мотонейронів **отримуємо**: довжина стопного сегменту *(~0.1 м)* + довжина гомілково-стегнового сегменту *(~0.9 м)* + довжина верхньотазового сегменту *(~0.1 м)* + довжина прихребтово-хребтового сегменту *(~0.1 м)* = ~**1.2 м**. Якщо взяти за середню товщину Aα-аксонів сідничого нерва людини величину 10 мкм, а за максимальну — 14 мкм [7], об'єм вмісту мотонейрона людини з найдовшим і найтовстішим аксоном складатиме 185×10^6 мкм^3 [8], або $\sim10\times2^8$ мкм^3, що співпадає з розрахованим нами об'ємом вмісту клітини Беца (*див. рис. 2*). На нашу думку, оскільки при аналізі нейрогістологічних зрізів, забарвлених оглядовими забарвленнями, найбільший вимір тіла ймовірного поперекового мотонейрона людини може сягати до ~120 мкм [9], а у середньому — до 70 мкм (*Ibid.*), або 36-70 мкм [10], або 33–50 мкм [11] чи 68-51 мкм [12], тобто, співмірний розміру соми клітин Беца людини (*див. рис. 3*) — об'єм аксона, як і у випадку клітини Беца істотно перевищує об'єм соматичної і дендритної частини клітинного вмісту. Якщо у людини довжина аксонів клітин Беца, котрі проєктуються на найнижче розташовані мотонейрони спинного мозку, складає у середньому ~54 см (*див. підпис до рис. 2*), сумарна довжина елементарного двоклітинного ланцюга рухової іннервації має відповідати ~1.74 м, що близько до значення середнього зросту людини [13].

---

[1] Йдеться про «*tibial plafond*» — суглобову поверхню великогомілкової кістки у межах надп'ятково-гомілкового суглоба.

[2] В основному підошвові м'язи; корінці L_4–S_3; https://en.wikipedia.org/wiki/Tibial_nerve.

[3] Тильні м'язи; корінці L_4-S_2; https://en.wikipedia.org/wiki/Common_fibular_nerve.

[4] Див. *fig.* 1 A і коментар у першому абзаці на с. 3 у праці A. Jurca та співавт., 2019.

[5] Чоловіки — 260 мм, жінки — 240 мм; A. Jurca та співавт., 2019, *fig.* 2.

[6] ~188-222 мм — для змішаної різностатевої, різновікової і різнорасової вибірки (*C. L. Giroux та співавт., 2008*) або 210 мм — для в основному жінок середнього віку, ~160 см росту, з однобічною дисплазією кульшового суглоба (*Y.-Q. Du та співавт., 2021, табл. 2*).

[7] Наявні у літературі дані щодо рухових волокон, які можуть складати сідничий нерв людини (*L_4–S_3; https://en.wikipedia.org/wiki/Sciatic_nerve*): аксони вентральних корінців L_3–L_5 — 3.6–15.8 мкм (*Y. Kawamura та співавт., 1977 a, с. 855*) • товсті аксони вентральних корінців L_3–L_5 — 7.8–15.0 мкм (*Y. Kawamura та співавт., 1977 b, табл. 5*) • Aα-волокна (*волокна α-мотонейронів; https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha_motor_neuron#Signaling*) корінців S_1–S_5 — 6–14 мкм, товщина мієлінової оболонки — 1.5–4 мкм (*E. F. Hauck та співавт., 2009*) • Aα-волокна переднього корінця S_4 — ~8-13 мкм, товщина мієлінової оболонки — 1.8–2.3 мкм (*G. Schalow, 1989*).

[8] $V = \pi r^2 h$, де V — об'єм циліндричного аксона, r — радіус аксона [7 мкм], а h — довжина аксона [$\sim 1.2 \times 10^6$ мкм].

[9] A. Yadav та співавт., 2023, *fig*. 6 F, *lamina* IX, а також с. 338.

[10] Найбільші із забарвлених нейронів на рівні сегментів L_3–L_5 у праці Y. Kawamura, P.J. Dyck, 1977, табл. 4.

[11] Великі нейрони відповідних стовпів на рівні сегментів L_3–L_5 у праці Y. Kawamura та співавт., 1977 b, табл. 5.

[12] Найбільші із забарвлених нейронів на рівні сегментів L_3–L_5 у праці Y. Kawamura та співавт., 1977 b, табл. 2.

[13] *https://ourworldindata.org/human-height*.

[75] Ця цифра наведена, виходячи з того, що довжина аксона рухового нейрона, який бере участь у іннервації дистальних м'язів ноги жирафи, з очевидних причин співставна з довжиною *«аксона первинного аферента жирафи (від пальця до шиї)»*, яка, за даними ресурсу ***http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#neuron***, становить 15 футів, тобто, близько 4.6 м.

[76] У жирафа *(Giraffa camelopardalis; 3 самці, 400, 450 і 1500 кг, віком ~2 і 8 років)* середня площа соми клітин Беца на гістологічному зрізі — ~600 мкм² *(N. L. Badlangana та співавт., 2007)*, суттєво менша, ніж у людини *(> 1000 мкм²; S. Sasaki, M. Iwata, 2001);* довжина спинного мозку у найбільшого екземпляра — 2.6 м, причому 1.4 м — довжина шийного відділу *(N. L. Badlangana та співавт., 2007)*. Оскільки, вважають автори, найдовші волокна кірково-спинномозкового шляху жирафа закінчуються у каудальній частині шийного відділу спинного мозку, довжина відповідних аксонів клітин Беца, на їхню думку, не обов'язково має перевищувати ~1.5 *(Ibid.)*. Китоподібні, як і жирафи, відносяться до унгулят [1], тому їхні кірково-спинномозкові волокна теж можуть закінчуватися у шийному відділі, у китоподібних, мабуть, ще й суттєво коротшому, ніж у жирафа. Крім того, у китоподібних можна було б припускати слабший розвиток кірково-спинномозкового й інших рухових шляхів через відсутність розвинених кінцівок. Але у точній іннервації м'язів хвоста у цих ссавців сумніватись не варто. Також, у жирафа можуть бути довшими стовбурові проєкційні шляхи, які, на відміну від кірково-спинномозкового, можуть сягати і каудальних відділів. Іншими прикладами нейронів, що містять довгі аксони, є нейрони блукаючого нерва *(гігантські китоподібні)*, у тому числі зворотного гортанного нерва *(n. laryngeus reccurens; у жирафа — ~5 м; M. J. Wedel, 2012, с. 251)*, нейрони, що іннервують дистальні частини щупалець гігантських кальмарів *(~10 м)* [2], пропріоцептивні нейрони *(їхні центральні відростки утворюють шляхи Голля і Бурдаха; див. далі)* які у великих тварин *(за їх наявності у цих тварин)* повинні сягати гігантських розмірів *(див. M. J. Wedel, 2012)*.

---

[1] *https://uk.wikipedia. org/wiki/Унгуляти.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Giant_squid • https://en.wikipedia.org/wiki/Cephalopod_size#Maximum_size.*

[77] *https://en.wikipedia.org/wiki/Axon#Anatomy,* без посилання на першоджерело. Мабуть, йдеться про аксони мотонейронів м'язів стопи. Див. виноску 74.

[78] *http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#neuron.*

[79] На одну клітину Пуркіньє щура припадає ~200 *(175–200)* тис. синапсів від паралельних волокон — T. Tyrrell, D. Willshaw, 1992.

[80] Йдеться про «*stem dendrites*».

[81] З посиланням на F. J. Alvarez та співавт., 1998.

[82] Центральні відростки пропріоцепторів і шкірних тактильних рецепторів спинномозкових вузлі *(G. Sengul, C. Watson, 2015)* в; мабуть, одні з найдовших клітин у природі; синапсують на нейронах однойменних ядер довгастого мозку, через які передають інформацію у мозочок *(Ibid.)*. Значна кількість волокон задніх стовпів, хоча б у простіше влаштованих ссавців, є проєкціями не центральних відростків нейронів чутливих вузлів спинномозкових нервів, а нейронів різних пластинок сірої речовини спинного мозку, які отримують синапси від первинних аферентів спинного мозку *(Ibid.)*. Такі проєкції спрямовані теж до тонкого і клиноподібного ядра довгастого мозку *(Ibid.)*. Чи є серед цих проєкцій волокна, які передають вісцеральну інформацію *(тобто, чи передається вісцеральна інформація задніми стовпами через тонке і клиноподібне ядро, чи через інші ядра)* — не зрозуміло.

[83] *Fasc. interfascicularis s. semilunaris,* англ. — *comma tract of Schultze,* півмісяцевий пучок; сформований низхідними гілками центральних відростків псевдоуніполярних нейронів спинномозкових вузлів, мабуть, шийних і верхніх грудних сегментів; синапсують на нейронах пластинок VII *(nc. dorsalis, Кларка)* і VI *(Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, 960 с. 383)*.

[84] *Fasc. septomarginalis*; фактичне продовження пучка Шульца на рівні поперекових сегментів *(Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 383)*.

[85] Система тактильної та «*пресорної*» чутливості, сформований аксонами контрлатеральних нейронів задніх рогів спинного мозку *(Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 382)*.

[86] Пропріоцептивний; у кішки сформований в основному контрлатеральними нейронами нижньогрудного, поперекового і каудальніших сегментів спинного мозку, розташованими у пластинці VII і IX *(G. Kayalioglu, 2009, з посиланням на Q. Xu і G. Grant, 2005, бібл. опис не наводимо)*.

[87] 2 порції: 1 — аксони нейронів бічного присінкового ядра *(Дейтерса);* 2 — аксони нейронів присередининого *(медіального)* присінкового ядра *(Швальбе),* приєднуються до медіального поздовжнього пучка *(fasc. longitudinalis medialis) (Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 383)*.

[88] Син.: сітчасто-спинномозковий шлях; у тому числі проєкції гігантоцелюлярного ретикулярного ядра *(гігантоклітинного сітчастого ядра; Gi),* заднього парагігантоклітинного сітчастого ядра *(DPGi),* α/вентральної частини гігантоклітинного сітчастого ядра *(GiA/V),* бічного парагігантоклітинного сітчастого ядра *(LPGi; H. Liang та співавт., 2016)*.

[89] Анатомія шляху залишається дискусійною, функція — майже недосліджена: див. T. Ando та співавт., 2024, у порівнянні з даними M. C. Smith, P. Deacon, 1981.

[90] *Fasc. sulcomarginalis*; волокна медіального присінково-спинномозкового шляху, що беруть участь у регуляції тонусу м'язів шиї при різних положеннях голови *(Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 383)*.

[91] Сформований аксонами контрлатеральних нейронів пластинки II *(драглистої речовини Роланда),* які є основними центральними передавачами температурних і больових впливів на організм *(Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 382)*.

[92] У щура і кішки сформований аксонами в основному іпсилатеральних нейронів *nc. dorsalis (Кларка)*, інших нейронів

пластинки VII, а також пластинок IV–VI *(G. Kayalioglu, 2009; S. Tan та співавт., 2023)* та VIII *(S. Tan та співавт., 2023)*. У людини цей шлях сформований аксонами теж іпсилатеральних нейронів *nc. dorsalis (G. Kayalioglu, 2009, з посиланням на M.C. Smith, 1976, бібл. опис не наводимо)*. Наскільки повно у людини джерело волокон шляху вичерпується популяціями нейронів іпсилатеральної щодо цілі проєктування половини спинного мозку — невідомо.

[93] Син.: спинномозково-сітчастий шлях. У щура сформований в основному аксонами контрлатеральних нейронів пластинок VII, VIII, а також V, I і X шийних і поперекових сегментів спинного мозку, бічного спинномозкового ядра *(англ. — lateral spinal nucleus; G. Kayalioglu, 2009; G. Sengul, C. Watson, 2015; S. Tan та співавт., 2023)*. Аксони проєктуються у *nc. reticularis pontis oralis et caudalis, nc. reticularis paragigantocellularis posterior s. dorsalis (DPGi), nc. reticularis paragigantocellularis lateralis (LPGi), nc. reticularis gigantocellularis (Gi), nc. reticularis lateralis (LRt), nc. reticularis dorsalis (DRt), nc. reticularis centralis, nc. raphes magnus, nc. raphes medianus (Ibid.)*. Ця проєкційна система бере участь у передаванні больових і тактильних впливів, зокрема, у формуванні мотиваційно-афективних корелятів болю і у формуванні рухових та нейровегетативних відповідей на біль, а також у реалізації пригнічувальних *(протибольових ?)* низхідних впливів нейронних груп шва і ретикулярної формації довгастого мозку *(G. Kayalioglu, 2009; G. Sengul, C. Watson, 2015)*.

[94] У кішки, щура і голуба аксони шляху походять від червоного ядра, переважно від каудальної великоклітинної його частини; у всіх досліджених ссавців і птахів аксони шляху переходять на протилежний бік; у щура шлях закінчується у V–VII пластинках шийного і попереково-крижового потовщення, а також у IX пластинці шийного потовщення, синапсуючи, окрім іншого, з премоторними інтернейронами *(пластинка VII)* і мотонейронами *(пластинка IX шийного потовщення; оглянуто G. Sengul, C. Watson, 2015)*. Мабуть, шлях охоплює впливами апарат іннервації переважно дистальних відділів передніх/верхніх кінцівок, відповідаючи за тонке поточне коригування рухової активності, вишуканість і точність рухів *(M. Pong та співавт., 2008; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, С. 313–314)*.

[95] Кірково-спинномозковий, червоноядерно-спинномозковий, присінково-спинномозковий.

[96] Ні глутамат, ані ГАМК/гліцин- чи серотонінергічні; A. du Beau та співавт., 2012.

[97] Англ. — *skirt*.

[98] Див. загальний список використаних джерел.

[99] B. Alberts та співавт., 2002 a.

[100] Англ. — *nests*.

[101] Англ. — *thick-tufted layer 5 neurons*, TTL5-neurons.

[102] Family with sequence similarity 84 member B.

[103] Solute carrier family 17 member 7.

[104] Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 1.

[105] Peroxisomal biogenesis factor 5 like.

[106] Neurofilament heavy chain.

[107] POU class 3 homeobox 1.

[108] Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1.

[109] ATP synthase, H^+ transporting, mitochondrial F1 complex, beta polypeptide.

[110] Protein kinase C βI.

[111] Neurofilament high molecular weight.

[112] Див. загальний список використаних джерел.

[113] *Ramon y Cajal S. Textura del systema nervioso del hombre y de los vertebrados: Estudios sobre el plan estructural y composición histológica de los centros nerviosos adicionados de consideraciones fisiológicas fundadas en los nuevos descubrimientos. Volumen II. Madrid, Nicolás Moya, 1904, 1212 p.*

[114] *Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome premier: Généralités, moelle, ganglions rachidiens, bulbe & protubérance. Paris, Maloine, 1909, 986 p.* • *Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Tome II: Cervelet, cerveau moyen, rétine, couche optique, corps strié, écorce cérébrale générale et régionale, grand sympathique. Paris, Maloine, 1911, 998 p.*

[115] З текстом статті ми не ознайомлювались.

[116] З текстом статті ми не ознайомлювались.

[117] З текстом праці ми не ознайомлювались; бібл. опис праці, внесений у перелік джерел, реконструйовано нами.

[118] З текстом праці ми не ознайомлювались; бібл. опис праці, внесений у перелік джерел, реконструйовано нами.

[119] Бібл. опис — див. вище.

[120] Amyotrophic lateral sclerosis *(ALS)*.

[121] Guamanian amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex.

[122] Primary lateral sclerosis.

[123] Multiple system atrophy.

[124] Lower motor neuron disease.

[125] Progressive bulbar palsy.

[126] Spinal progressive muscular atrophy.

[127] Progressive bulbar palsy.

[128] Peroxisome proliferator activated receptor γ.

[129] PPARG coactivator 1 alpha.

[130] Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta, або білок 14–3–3ζ.

[131] Zinc finger FYVE-type containing 27.

[132] Monocyte chemoattractant protein-1.

[133] Transactivation response DNA-binding protein of 43 kDa.

[134] Англ. — *motor neuron diseases*.

[135] Глутаматергічних; джерело — нейрони усіх трьох, розглядуваних нижче осей рухової системи.

[136] ГАМК/гліцинергічних; джерело — нейрони усіх трьох, розглядуваних нижче осей рухової системи.

[137] Серотонін, норадреналін, дофамін, ацетилхолін, нейропептиди, АТФ, аденозин тощо. Джерела — супраспінальні ядра, елементи розглядуваної нижче другої осі рухової системи.

[138] С. 225–247, з посиланням на J. C. Rekling та співавт., 2000, і на інші джерела.

[139] Наприклад, кірково-спинномозкового і ретикуло-спинномозкового шляху, природа яких, найімовірніше, — збуджувальна глутаматергічна, і які у цій абстрактій схемі перемикаються на мотонейрони і прямо, і через збуджувальні інтернейрони спинного мозку.

[140] С. 248–294, 315–328.

[141] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, глава 4, особливо, с. 286–336, с. 315–322 • В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 74–84.

[142] Сегментарна та полісегментарна рефлекторна регуляція активності рухових одиниць; спінальний центральний генератор рухових патернів.

[143] Сукупність супраспінальних та спінальних центрів, що містять інформацію про весь набір типових автоматизованих рухових патернів різної тривалості, з яких можливе синтезування будь-якого руху у напівавтоматичному режимі, тобто з мінімальною участю кіркових впливів на вершині функціональної ієрархії.

[144] Усвідомлене конструювання рухів, активності еферентної ланки рухової системи шляхом прямих впливів через одноїменний шлях.

[145] Ієрархія локомоторних центрів, на нашу думку, включає неостріатум, бліду кулю, діенцефальний та мезенцефальний локомоторні центри, можливо, деякі ядра ретикулярної формації мосту та довгастого мозку. Запропонована модель організації

медіальної осі рухової системи *(В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 315–328)* ґрунтується на припущенні, що кожен окремо взятий локомоторний центр є фондом корелятів рухових патернів тієї чи іншої складності і здатний до їх постійного продукування. Розташований над ним центр гальмує таку тотальну продукцію, формуючи *«вікно»,* через яке відбувається відбір необхідного кореляту, його вихід за межі фонду на нижній щабель ієрархії, де корелят виступає сукупністю менших *«вікон»* для отримання простіших корелятів. Так поступово, по ходу ієрархії вниз, первинний складний корелят найвищого її рівня перетворюється в набір якомога простіших. Приклад — неостріатум і двоскладовий палідум: неостріатум може *«відчиняти вікно»* для прояву активності внутрішнього шару палідуму, гальмуючи гальмівні нейрони зовнішнього шару палідуму. Таким чином, рухова вісь постійно перебуває у стані готовності до продукування рухової активності; впливи, що ініціюють рухову активність, відіграють роль обираючого начала, яке збільшує ймовірність реалізації корелятів певного виду. Принцип *«гальмування гальмування»* лежить в основі функції багатьох інших ділянок мозку, наприклад, мозочка, де він дозволяє формувати кореляти неперервної рухової активності, створювати її просторові межі, а також економити енергію організму, використовуючи енергію гравітаційного поля *(див. нижче).* Чим менш подібну до існуючих у фондах корелятів рухових патернів реакцію повинна сформувати рухова система, тим простіші складові й нижчі рівні ієрархії залучаються для її *(реакції)* конструювання, яке відбувається під дією безпосередніх *(прямих)* низхідних впливів латеральної осі, тобто впливів кіркового походження. Максимально виражена така ситуація при формуванні нового рухового навику, що відбувається під безпосереднім кірковим контролем активності мотонейронів спинного мозку, минаючи медіальну вісь.

[146] Англ. — *midbrain or mesencephalic locomotor region*; K. Takakusaki і співавт., 2016; включає у себе ППЯ і клиновидне ядро. Див. с. 161–162.

[147] M. P. Fournier-Gosselin та співіат., 2013; K. Takakusaki та співавт., 2016; K. Takakusaki, 2017.

[148] Англ. — *escape locomotion.*

[149] Англ. — *walk and trot range.* V. Caggiano та співавтори *(2018): «Walk is defined as a pattern of limb movement in which three or four feet are on the ground simultaneously (speed < 25–30 cm/s. Trot is characterized by a pattern of movement in which diagonal pairs of limbs (for example, left forelimb and right hindlimb) move forward simultaneously and homologous pairs of limbs (for example, hindlimbs) are in alternation (speed 30–70 cm/s)».*

[150] Англ. — *gallop and bound*. V. Caggiano та співавтори *(2018): «Bound is a pattern of movement in which the mouse moves the forelimbs and hindlimbs in synchrony throughout the movement, but with the fore- and hindlimb moving out of phase (speed 80–150 cm/s) (ref. 1). Gallop is characterized by synchronized hindlimb movement and out-of-phase forelimb movement (speed 60–120 cm/s) (ref. 1)».*

[151] В основі механізму атопологічного *(нового)* поєднання топологічних *(автоматичних)* процесів лежить, ймовірно, функція мозочка і таких специфічних структур, як педункуло-понтинне ядро *(ППЯ; ніжково-мостове ядро).* Оскільки повністю передбачувана *(топологічна)* часова організація активності нейронів мережі не може бути самозмінною, зазначені структури мозку мають забезпечувати атопологічність, змінність, спонтанність. Такі функції притаманні ППЯ; раніше ми припускали, що в їхній основі лежать кардіомедулярні аферентні впливи, котрі поширюються на ретикулярну формацію стовбура та її частини — локомоторні центри *(В. В. Медведев, 2010, у книзі: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 315–336)*. Зв'язки між мозочком і ППЯ не з'ясовані, факт їх існування в літературі не описаний.

[152] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 252–296, 315–328; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 74–84.

[153] Смисл концепції «*внутрішніх моделей*» наступний. Припустімо, жива система *(йдеться про організм, що має внутрішню структуру, яка забезпечує реалізацію притаманних йому функцій)* виконує певну функцію, реалізація якої проявляється за межами системи. Правильне виконання цієї функції потребує, крім існування виконавчого блоку, наявності ще двох умов: рецепції результату виконання *(активності аферентних систем)* і оцінки цього результату на предмет відповідності очікуваному. Для цього потрібна наявність області у функціональній топології системи, де, по-перше, існує корелят очікуваного результату *(ціль функції),* по-друге, механізм зіставлення *(компарації)* двох корелятів *(кореляту цілі та перцептивного відбитку результату)* і формування активності ланки, що коригуватиме функцію до того моменту, поки кореляти цілі та результату не співпадатимуть. Приміром, уявімо, що співпадіння спричиняє достатню глутаматергічну стимуляцію нейронів компаратора *(зіставлювача, порівнювача),* формування довготривалого синаптичного пригнічення *((англ. — long term depression, LTD),* що означатиме відсутність активуючого впливу цих нейронів на виконавчу частину системи і припинення виконання функції за наявності правильного результату. Таким чином, схема системи, наслідком активності якої є здійснення ефферентної по відношенню до організму функції, повинна включати контролер-компаратор, виконавчу частину, канал зворотного зв'язку. Робота такої системи буде ефективною, коли розміри її елементів малі, швидкість виконання функції, формування зворотного зв'язку і порівняння висока. За протилежних умов корекція функції системи відбуватиметься вкрай повільно і через це неефективно. Яким чином обійти цю проблему? Можливий такий варіант. У межах організму створюється модель поведінки контрольованого показника *(внутрішня модель)* — цілі функціонування системи; сама ж система реалізовує функцію відразу у двох середовищах: реальному і *«емульованому» (штучному)* — у межах моделі зовнішнього світу. За такої ситуації, навіть не дочекавшись інформації про виконання функції в реальному середовищі, система продовжує роботу, звіряючись по своїй моделі поведінки контрольованого показника в емульованому середовищі, для чого існує зворотний зв'язок від внутрішньої моделі до контролера. Проте, якщо модель недостатньо точна, можливі помилки виконання. Це дійсно так. Для виявлення і врахування таких помилок створюється додатковий механізм порівняння зворотного сигналу від реального середовища виконання функції зі зворотним сигналом від емульованого середовища, тобто від внутрішньої моделі. За наявності відхилення компаратор *(при реалізації рухового акту — нижня олива; за даними M. Ito, 2006, с. 292 та 293, до недавнього часу питання щодо механізму формування, кодування та дії сигналів про помилку, які надходять від нижньої оливи до кори мозочка по ліаноподібних волокнах, залишалося відкритим)* ініціює корекцію внутрішньої моделі. Таким чином, за наявності додаткового компаратора і здатності до навчання у вигляді пластичної корекції з часом внутрішня модель ускладнюється до стану, що забезпечує надзвичайно точну емуляцію реальності, отже, організм із *«закритими очима»,* керуючись виключно своїми внутрішніми орієнтирами, присутніми в емульованій реальності, виконує функцію, не переривається на отримання поточного зворотного сигналу від реального навколишнього світу. Швидкість виконання функції збільшується в рази, точність практично не страждає. Описаний вид внутрішньої моделі, як правило, неусвідомленої, називають форвардною *(«forward model»),* тобто тією, яка дозволяє швидко виконувати функцію, наперед маючи можливі варіанти поведінки показника функції у реальних умовах. Ще однією ланкою системи, яка уповільнює її роботу, є компаратор. У найпростішому варіанті, якщо функцією системи є підтримання сталості певного показника зовнішнього *(чи внутрішнього)* середовища, функція компаратора полягає у зіставленні реальної інформації про стан показника та інформації від форвардної моделі. За незадовільного результату контролер змінює активність та ініціює корекцію всієї ефферентної ланки системи, у тому числі форвардної моделі.

Якщо форвардна модель добре відлаштована, попередньо тривалий час коригувалася, така ситуація свідчить про появу якісно нового впливу *(чи фактора)*, який суттєво змінює умови функціонування системи і не може бути врахований варіаціями форвардної моделі. Кожний такий вплив щоразу спричинятиме тривале перелаштування системи, оскільки поведінка контролера у таких умовах значною мірою нова і нетипова. Для зменшення тривалості корекції функції і забезпечення континуальності її виконання, можна сформувати множину типових змін поведінки контролера у відповідь на суттєві зміни умов виконання функції. Для цього слід емулювати сам контролер, спростити його пластичну корекцію, що розширить межі і збільшить швидкість його варіативних змін. Тоді за суттєвої зміни умов, у яких виконується функція, емульований контролер швидко мінятиме парадигму контролю виконання функції, а реальний контролер активуватиметься, лише якщо реалізація функції тривалий час не забезпечуватиме необхідний результат. Реальний контролер у такій схемі причетний до запам'ятовування нових варіантів поведінки системи шляхом розширення варіативності його емульованої альтернативи. Емульований контролер називають відображеною, або зворотною, інверсивною внутрішньою моделлю. Динаміка активності виконавчої ланки і контролера простої системи фазна, у вигляді коливань навколо стану, в якому досягається необхідне значення результату функції системи. При цьому коливання контролера і виконавчої ланки зсунуті у часі на π: якщо виконавча ланка і контролер мають *«функціональну інертність»*, за максимальної активності першої активність котролера мінімальна, і навпаки. Таким чином, функції, що ілюструють динаміку активності зазначених частин системи, формують дзеркальне відображення відносно осі абсцис. Саме з цим, на нашу думку, пов'язане виникнення терміна *«інверсивна модель»*. У складніших системах інверсивність поведінки складових зникає; за ієрархічної організації рухової системи, рух будь-якої складності можна відтворити послідовним залученням щаблів ієрархії з їхніми варіантами фазної активності, тобто траєкторію руху у 4-вимірному просторі-часі можна розкласти на елементи різної складності, що відповідатимуть фазній активності різних рівнів ієрархії рухової системи. Ця процедура нагадує відомий алгоритм Тейлора. Опис функції таких систем потребує значного об'єму складних обчислень *(M. Kawato, 1999)*. Концепція внутрішніх моделей використана для опису функції рухової системи та когнітивної сфери за участю мозочка *(M. Ito, 2006)*. З певною умовністю інверсивну та форвардну моделі можна вважати як два варіанти окреслення функціональної топології системи, що формують інверсивну пару: форвардна модель окреслює власне функціональну топологію, інверсивна — сукупність усього, що до неї не входить. Співіснування двох варіантів представлення функціональної топології забезпечує точність *(топологічність, раціональність)* її меж, проте наявність третього — кореляту реального стану функціональної топології — робить ці межі атопологічними, ірраціональними. Див. також кінець останньої глави останнього розділу.

[154] Одним з електрофізіологічних корелятів шкали часу вважають оливарний осцилятор — генератор періодичної електричної активності нейронів, що передається у кору мозочка *(J. A. Jacobson та співавт., 2008; W. H. Meck та співавт., 2008)*. Нижня олива формує шкалу часу, в якій тривалість елементарного інтервалу — відрізка між двома найближчими у часі спалахами електричної активності у нейрональних мережах цього ядра — залежить від функціонального стану рухової системи. Можливо, нейрони нижньої оливи поєднані електричними контактами і формують єдину мережу. Надпорогова сумація хвиль активності можлива у тих місцях мережі, де рівень мозочкових ГАМК-ергічних впливів мінімальний; просторовий розподіл таких точок визначає характеристику осциляцій. Отже, часова шкала є похідним від просторового розподілу активності нейронів мозочка і в той же час бере участь у формуванні цього розподілу *(J. A. Jacobson та співавт., 2008)*.

[155] Ядерний, у соматотопічному відношенні слабоспецифічний.

[156] У першому наближенні руховий акт можна розглядати як сукупність сегментів, у межах яких траєкторія руху доволі проста, швидкість або перша її похідна, а також поєднання активних м'язів — сталі. Поява кожного нового сегмента означає зміну зазначених характеристик, тобто зміну чи формування прискорення, зміну активності м'язів. Далі відбувається корекція нового вектора руху шляхом обмеження активності нового поєднання м'язів. Отже, перша фаза сегмента у цій моделі потребує більшої активності м'язів і меншої точності, друга — меншої активності і більшої точності. Реалізація такої фазної активності м'язового апарату можлива у рамках описаної моделі функціональної організації кірково-ядерних взаємодій у мозочку. План рухового акту має корелят в корі мозочка *(так звана «внутрішня модель», англ. — internal model)*. Отже, момент ініціації кожного наступного сегмента визначається мозочком. Проте в реальних умовах відбувається корекція траєкторії за участю кори великого мозку та стріатума.

[157] Важливим інтеграційним механізмом на рівні синапсів між паралельними волокнами та грушоподібними нейронами є довготривале пригнічення (*англ. — long term depression, LTD*), оскільки потребує одночасної активації як паралельних, так і ліаноподібних волокон [1]. Можна було б припустити, що під час надходження *«завдання»* від кори великого мозку до кори мозочка у вигляді активності певної множини паралельних волокон відбувається активування відповідних грушоподібних нейронів і гальмування ними певних нейронів ядер мозочка. Рух частин тіла під час виконання цього завдання зумовлює висхідну активацію пропріоцептивних шляхів, які через нижню оливу по ліаноподібних волокнах передають збудження і формують LTD щодо тих грушоподібних нейронів, які «*відповідають*» наявному в цей момент сегменту рухового акту. Як результат — гальмівний вплив на відповідні нейрони ядер мозочка зменшується. Якщо грушоподібні нейрони і нейрони ядер мозочка мають вплив на нейронні системи стовбура, відповідальні за «*тонус*» скелетних м'язів (*сумніватись у цьому не варто*), — мозочок володіє додатковим механізмом впливу на «*загальну*» активність відповідних мотонейронів, тобто, на виконання рухового акту. Мабуть, за посередництва такого ж механізму забезпечується ергономічність рухової активності в умовах гравітаційного поля.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_depression#Cerebellum*.

[158] Англ. — *decision making*.

[159] Червоне ядро *(nc. ruber)* — парне утворення середнього мозку; у людини розташоване між чорною і центральною *(навколоводопровідною)* сірою речовиною. Є елементом мезенцефало-діенцефального комплексу, частина якого у 30-ті роки XX ст. названа *«червоним ядром Оґави» (англ. — Ogawa's red nucleus)*. До комплексу входять близько розташовані парні ядра середнього мозку: ядро поля Фореля, Даркшевича, Бехтєрєва, дрібноклітинна та крупноклітинна частини червоного ядра, інтерстиційне *(«поміжне»)* ядро Кахаля *(або Нінта, Nint)*. Складається з двох частин. Крупноклітинна частина добре розвинена у новонароджених, нижчих приматів; у дорослої людини представлена незначною кількістю нейронів *(за різними даними, від 150–200 до 500–700)*, розташована каудально, є джерелом довгих руброспінальних проєкцій, які після перехресту на рівні ядер проходять у вентральній частині покриття середнього мозку і мосту, бічному канатику спинного мозку *(не нижче С3)*, закінчуються збуджувальними і гальмівними синапсами на премоторних інтернейронах V, VI і дорзальної частини VII пластинки сірої речовини спинного мозку, мотонейронах, довгих пропріоспінальних нейронах. На відміну від кірково-спинномозкових волокон, що формують вузькі зони прямих контактів з мотонейронами переважно дистальних м'язів кінцівок, кожне руброспінальне волокно формує

синапси зі значною кількістю мотонейронів *(M. Kuchler та співавт., 2002).* Перехід до прямоходіння і підвищення активності кірково-спинномозкового шляху під час постнатального розвитку людини зумовлює втрату значущості крупноклітинної частини червоного ядра, зменшення представництва довгих моносинаптичних червоноядерно-спинномозкових проєкцій. Імовірно, крупноклітинна частина червоного ядра у тварин забезпечує тонку поточну корекцію рухової активності дистальних відділів кінцівок у зв'язку зі спонтанними змінами умов її виконання, забезпечує чіткість, вишуканість, ергономічність рухів, що стає можливим лише під дією інформації, отриманої від мозочка і великого мозку, стовбурових локомоторних центрів. Доцільність такої функції червоного ядра у тварин зумовлена великою кількістю ступенів свободи дистальних відділів кінцівок, особливо передніх, необхідністю диференційованого спряження активності окремих груп м'язів за умови максимального використання енергії гравітаційного поля *(навед. за: E. Jankowska, 1988; M. Antal і співавт., 1992; M. Kuchler та співавт., 2002; T. P. Hicks, S. Onodera, 2012).* Дрібноклітинна частина розвинена у людини дуже добре. Отримує кіркові, таламічні, мозочкові, стовбурові впливи, відсилає проєкції до нижньої оливи та ядер ретикулярної формації стовбура. Разом з ядром Бехтєрєва бере участь у проєктуванні на бічні відділи кори мозочка волокон префронтальної та премоторної кори, соматосенсорних зон кори, можливо, висхідних сенсорних шляхів; разом з ядрами Даркшевича і Бехтєрєва забезпечує залучення артикуляційного та окорухового апарату до здійснення функції мовлення, формування навиків мовлення, читання, письма, планування фраз та промов, залучення внутрішнього мовлення до когнітивного процесу тощо. Такі функції ядер Даркшевича та Бехтєрєва вимагають їх тісної асоціації з комплексом окорухових ядер, що вважають встановленим фактом *(M. Pong та співавт., 2008; T. P. Hicks, S. Onodera, 2012).*

[160] Оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 25–94, 117–121. Див. також: K. E. Lewis, 2006; T. V. Bui та співавт., 2015; L. R. Hernandez-Miranda та співавт., 2016; H. C. Lai та співавт., 2016.

[161] Наводимо вздовж дорзовентральної осі; dI — dorsal intermeuron; dP — dorsal progenitor; V та p — вентральні інтернейрони та прогенітори, відповідно.

[162] Похідні dp1 в ранньому періоді онтогенезу спинного мозку; розташовані найбільш дорзально, експресують фактори транскрипції Lhx2, Lhx9, Barhl1, Barhl2 і Pou4f1; мігрують вентролатерально у глибокі шари заднього рогу, де диференціюються у нейрони переднього спинномозково-мозочкового шляху.

[163] Похідні dp1 у більш пізньому періоді онтогенезу відрізняються експресією Lhx2, мігрують у глибокі шари заднього рогу поблизу dI1, хід аксонів — не вивчено, ймовірно, беруть участь у передачі пропріоцептивної інформації.

[164] Похідні dp2; експресують Lhx1, Lhx5, Pou4f1, Foxd3; мігрують вентрально в глибокі шари заднього рогу, віддають висхідні комісуральні волокна; функція не встановлена.

[165] Похідні dp3; експресують Isl1, Isl2, Pou4f1 і Tlx3; розташовані в глибоких пластинках заднього рогу, функція не встановлена.

[166] Похідні dp4; експресують Lbx1h, Lhx1, Lhx5, Pax2; на думку деяких авторів, сома росташована у товщі пластинок IV–V.

[167] Похідні dp4 і dp5; експресують Lbx1h, Lhx1, Lhx5, Pax2, Gbx1; мігрують латеродорзально у пластинки I–III, де беруть участь в обробці та передачі ноцицептивної інформації.

[168] Похідні dp5; частина мігрує вентрально, деякі нейрони виявляють у товщі заднього рогу; після міграції експресують Lbx1h, Pou4f1, Lmx1b, Tlx3, Tlx1, Phox2a; функція невідома.

[169] Похідні dp4 і dp5; мігрують у пластинки I–III, де експресують Lbx1h, Pou4f1, Lmx1b, Tlx3, Prrxl1; беруть участь в обробці та передачі ноцицептивної інформації.

[170] Похідні dp6; експресують Lbx1h, Lhx1, Lhx5, Pax2; мігрують вентромедіально, розташовуються медіальніше популяції мотонейронів, функція невідома.

[171] Похідні p0; мігрують вентролатерально, експресують Evx1, частково — Pax2 і Lim1/2, розташовуються медіальніше популяції мотонейронів у пластинці VIII, диференціюються у комісуральні інтернейрони, які віддають відростки на відстань 1–4-х сегментів; 70 % — гальмівні, 30 % збуджувальні; відповідають за зв'язки між контрлатеральними частинами спінального генератора локомоторних патернів.

[172] Похідні p1; експресують En1, Pax2, Foxd3; мігрують відцентрово, розташовуються у пластинках VI, VII та IX; віддають іпсилатеральні ростральні проєкції на відстань до 2-х сегментів, що закінчуються у пластинках IX та VII, на мотонейронах, а також у глибоких шарах заднього рогу; медіаторний фенотип — гліцин/ГАМК-ергічний, деякі з клітин диференціюються у клітини Реншоу та Ia-гальмівні інтернейрони.

[173] Похідні p2; експресують Lhx3/Lbd1, у подальшому — Chx10 або Gata2, Gata3, Scl; V2a-інтернейрони — глутаматергічні, V2b — ГАМК/гліцинергічні; віддають іпсилатеральні ростральні та каудальні проєкції; часто синапсують з мотонейронами, функція не з'ясована.

[174] Похідні pMN; експресують Isl1, Isl2, ряд інших факторів транскрипції; топічна специфікація регулюється ретиноєвою кислотою, BMP5, гомеобоксними факторами транскрипції Hox4, Hox5, Hox6, Hox7, Hox9, Hox10 тощо.

[175] Похідні p3; експресують Sim1, диференціюються у глутаматергічні комісуральні інтернейрони, віддають висхідні та низхідні проєкції; деякі проєктуються іпсилатерально чи іпси/контрлатерально, у переважній більшості — у товщі вентральної частини спинного мозку, синапсують з мотонейронами, іншими V3-інтернейронами, гальмівними Ia-інтернейронами, клітинами Реншоу, V2-інтернейронами, комісуральними інтернейронами пластинки VIII, відповідають за контрлатеральну координацію збудження у спинному мозку, узгодження активності частин спінального генератора рухових патернів.

[176] FGF, NGF, BDNF, NT, GDGF, HGF, Shh, BMP, Wnt, нетрини, семафорини, ефрини, фактори Slit тощо. Подаємо абревіатури без розшифрування: вони загальновідомі.

[177] Імуноглобулінове суперсімейство, інтегрини, кадгерини, нейрексини, нейролігіни тощо.

[178] У людини — від третього триместру гестації до 2-х років після народження.

[179] Сестра і дружина Озіріса; богиня родючості й материнства.

[180] Староєгипетський бог місяця, часу, мудрості й культури.

[181] S. Levin, 1957; D. Moskopp, 1996; S. Turliuc та співавт., 2016.

[182] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Ілій.*

[183] Біблія, 2004; стосовно дискусії щодо датування книги — *https://en.wikipedia.org/wiki/Books_of_Samuel.*

[184] Див. також: *https://uk.wikipedia.org/wiki/Ілля_Муромець#Міфологічний_життєпис.*

[185] M. Boakye та співавт., 2012; M. J. DeVivo, 2012; S. Geyh та співавт., 2013; J. W. Middleton та співавт., 2012; C. R. Pretz та співавт., 2016.

[186] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/.*

[187] GBD 2016 … 2019. За розрахунками R. Kumar та співавторів *(2018)* річна глобальна захворюваність на ХСМТ сягає ~800 тис. випадків.

[188] Англ. — *blunt force trauma*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord_injury#Epidemiology*, з посиланням на H. Ahn та співавт., 2011.

[189] Англ. — *prevalence*; кількість усіх постраждалих від ХСМТ осіб, що проживають у популяції на момент дослідження.

[190] Англ. — *crude annual incidence.*

[191] A. Singh та співавт., 2014, табл. 4, 5, 6, а також с. 322.

[192] Див. матеріал далі у цьому абзаці і у наступному абзаці.

[193] Англ. — *average life duration*.

[194] J. F. Kurtzke, 1975; M. J. DeVivo та співавт., 1980; A. Singh та

співавт., 2014.

[195] Holtz A, Levi R. Spinal Cord Injury. Oxford, Oxford University Press, 2010. 336 p., P. 7, правий стовпчик, перший рядок. **Вільний перегляд сторінки:** *https://books.google.com.ua/books?id=ZvCqdwWwGRsC&pg=PA3&hl=uk&source=gbs_toc_r&cad=2#v=onepage&q&f=false*.

[196] M. J. DeVivo та співавт., 1993; R. J. Soden та співавт., 2000; E. Tollefsen, O. Fondenes 2012; S. Lalwani та співавт., 2014; R. Osterthun та співавт., 2014; A. M. Williams та співавт., 2018; B. N. R. Jaja та співавт., 2019; M. D. Peterson та співавт., 2021; E. Johansson та співавт., 2025.

[197] E. Johansson та співавт., 2025. Однак, оскільки медіана виживаності пацієнтів після ХСМТ протягом останнього століття збільшилась *(див. основний текст книги вище)*, залишається незрозумілим, які із причин відтермінованої смерті у пацієнтів, котрі перенесли ХСМТ *(R. McGrath та співавт., 2019)*, мають зв'язок із цією травмою.

[198] GBD 2016 ..., 2019: *«In 2016, the number of prevalent cases ... of SCI was 27.04 million (24.98–30.15 million)»*. Десяткові розділові знаки у числах нами виправлено із серединної точки *(старобританський стиль)* та звичайну точку *(див. https://en.wikipedia.org/wiki/Decimal_separator)*.

[199] Представлена у праці: R. Lozano та співавт., 2012.

[200] Для порівняння: у Шотландії та Великобританії станом на 1971-й рік цей показник складав, відповідно, 1.2 та 0.4 випадків на 100 тис. населення, тобто 12 та 4 випадки на 1 млн населення *(оглянуто J. F. Kurtzke, 1975)* • госпітальна летальність при ХСМТ значно варіює *(від ~1 % у Німеччині до ~11–35 % у Нігерії; оглянуто у метааналізі J. D. Chamberlain та співавт., 2015)*.

[201] *http://prb.org/Publications/Datasheets/2016/2016-world-population-data-sheet.aspx*.

[202] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/*.

[203] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/ (2020 р.)* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Stroke#Epidemiology.*

[204] GBD Cancer Collaboration та співавт., 2019.

[205] *http://who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en*.

[206] Porta M., ed. *«Death rate»*. A Dictionary of Epidemiology *(5th ed)*. Oxford, Oxford University Press. 2014. p. 69.

[207] Для ішемічної хвороби серця — ~17 %, тобто ~9.5 млн. від 57 млн. смертей у 2016-му році *(http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/; 17.10.2020 р.)*.

[208] ASIA *(American Spinal Injury Association)* Impairment Scale.

[209] *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord_injury#Complete_and_incomplete_injuries,* з посиланням на E. Field-Fote, 2009 *(бібл. опис не наводимо)*.

[210] На жаль, ця обставина, а також практично повсюдна відсутність означень які саме випадки аналізують у тих чи інших дослідженнях — ізольовану травму спинного мозку чи ХСМТ — все це ще більш ускладнює і без цього строкаті епідеміологічні дані щодо ХСМТ.

[211] Враховуючи обмеженість електронного доступу до публікацій у вітчизняних періодичних виданнях, наводимо за даними, висвітленими в авторефераті дисертації автора, з котрим можна ознайомитись за посиланням: *https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvWW1WNGJQMjB3dkU/view.*

[212] $1.57 млрд прямих та $1.10 млрд непрямих коштів.

[213] Йдеться про *«health care provider visits»;* $0.18 млрд, або 6.7 % витрат.

[214] Йдеться про *«attendant care»;* $0.87 млрд; 32.7 % витрат.

[215] J. C. Furlan та співавт., 2017; H. Malekzadeh та співавт., 2022.

[216] A. Alizadeh та співавт., 2019; В. І. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 186; S. W. Lee та співавт., 2024. Див. також: M. G. Fehlings та співавт., 2017; R. Kumar та співавт., 2018; S. Mattucci та співавт., 2019; S. A. Quadri та співавт., 2020; I. Eli та співавт., 2021.

[217] M. G. Fehlings та співавт., 2017; A. Alizadeh та співавт., 2019; S. Mattucci та співавт., 2019; В. І. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 192-193; S. A. Quadri та співавт., 2020; I. Eli та співавт., 2021; S. W. Lee та співавт., 2024. Інші патоморфологічні форми травми спинного мозку на тлі ХСМТ: бічний, дорзальний чи вентральний перетин половини спинного мозку, інші види часткової лацерації, струс спинного мозку і гематомієлія *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 191–193)*.

[218] AIS — ASIA *(American Spinal Injury Association)* Impairment Scale.

[219] Н. Е. Полищук, Е. И. Слынько, 2001; M. G. Fehlings та співавт., 2017; S.A. Quadri та співавт., 2020; H. J. Jeong та співавт., 2021; L. Y. Graves та співавт., 2023; H. Tang та співавт., 2023; D. Yari та співавт., 2024.

[220] J. B. Nielsen та співавт., 2007; S. Malhotra та співавт., 2009; M. Hwang та співавт., 2014; K. A. Holtz та співавт., 2017; P. B. Mills 2020; B. Skoog, K. E. Jakobsson, 2020; A. Levasseur та співавт., 2021; N. Dragojlovic та співавт., 2022.

[221] M. D. Christensen, C. Hulsebosch, 1997; N. B. Finnerup та співавт., 2014; D. Burke та співавт., 2017; H. Y. Kim та співавт., 2020; E. R. Felix та співавт., 2022; J. J. Bresnahan та співавт., 2022.

[222] S. Hou, A. G. Rabchevsky, 2014. До цих розладів, які можна було б назвати синдромом вегетативної дисфункції при ХСМТ, відносять розлади функції серцево-судинної системи *(S. M. Hector та співавт., 2013; E. Partida та співавт., 2016)*, розлади функції системи травлення *(G. M. Holmes, E. N. Blanke, 2019)*, розлади сечової системи *(J. J. Wyndaele, 2016; R. Hamid та співавт., 2018; W. Dodd та співавт., 2022)*, розлади статевої сфери (P. W. New, K. E. Currie, 2016; J. T. Stoffel та співавт., 2018), розлади системи терморегуляції *(нейрогенна гарячка; K. E. Savage та співавт., 2016)* тощо.

[223] A. M. January та співавт., 2014; S. W. Lim та співавт., 2017; S. J. Lee та співавт., 2019; F. J. Wan та співавт., 2020.

[224] J. Wu та співавт., 2014 a, b; A. Craig та співавт., 2017; R. Sachdeva та співавт., 2018; R. Sachdeva та співавт., 2019.

[225] Оглянуто у: G. T. B. Casella та співавт., 2002; C. Dray та співавт., 2009; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 338-396; M. T. L. Ng та співавт., 2011; F. Z. Volpato та співавт., 2013; A. Moghaddam та співавт., 2013; J. R. Siebert та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; E. Garcia та співавт., 2016; J. Kjell, L. Olson, 2016; A. Alizadeh та співавт., 2019; N. Borjini та співавт., 2019; S. A. Quadri та співавт., 2020; H. J. Jeong та співавт., 2021; X. Hu та співавт., 2023; H. Tang та співавт., 2023.

[226] Y. Li та співавт., 2017; у той же час, екзосоми періцитарного походження покращують гемоперфузію спинного мозку після ХСМТ, чим сприяють функціональному відновленню — X. Yuan та співавт., 2019.

[227] Вповні може опосередковуватися цитокінами *(A. Vezzani, B. Viviani, 2015)* чи ішемією *(S. G. Liu та співавт., 2017)*.

[228] Interferon gamma-induced protein 10/«C-X-C» motif chemokine 10.

[229] Leukemia inhibitory factor.

[230] Interferon

[231] Macrophage inflammatory protein 1α.

[232] Monocyte chemoattractant protein 1 / chemokine [«C-C» motif] ligand 2.

[233] Neurotrophin 3.

[234] Platelet-derived growth factor.

[235] Insulin-like growth factor.

[236] Transforming growth factor β.

[237] NCAM *(neuronal cell adhesion molecule),* L1/NgCAM *(L1 family neuron-glia cell adhesion molecule)*, кадгеринів, протокадгеринів, інтегринів.

[238] R. Deumens та співавт., 2005; A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009; Y. Nishimura, T. Isa, 2012; A. Ghosh та співавт., 2010; A. Manohar та співавт., 2017; N. Zareen та співавт., 2017; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; J. Deng та співавт., 2021; S. F. Kazim

та співавт., 2021; T. Ninomiya та співавт., 2022; A. Calderone та співавт., 2024.

[239] R. Deumens та співавт., 2005; A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009; N. Zareen та співавт., 2017; K. M. Fisher та співавт., 2018; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; S. F. Kazim та співавт., 2021; A. Calderone та співавт., 2024. Див. також: B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012.

[240] J. R. Flynn та співавт., 2017; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; J. Deng та співавт., 2021; A. Calderone та співавт., 2024.

[241] Оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 347–355, 366–368, 374–385; R. J. Giger та співавт., 2010; W. Young, 2014; A. P. Tran та співавт., 2018.

[242] Детально оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 347–355; J. R. Siebert та співавт., 2010; A. C. Conta Steencken та співавт., 2011; K. Swieck та співавт., 2019.

[243] Ретикулон-4; попри очевидне значення фрази *«No go»* у сенсі аксонального росту, етимологію назви цих протеїнів спеціально не з'ясовували.

[244] Myelin-associated glycoprotein.

[245] Oligodendrocyte-myelin glycoprotein.

[246] Агрекану, версикану, нейрокану, бревікану та фосфакану; E. M. Andrews та співавт., 2012; K. Bartus та співавт., 2012; G. García-Alías, J. W. Fawcett, 2012.

[247] «Wingless-like» intermediate; Y. Liu та співавт., 2008.

[248] F. De Winter та співавт., 2002; A. M. O'Malley та співавт., 2014.

[249] Repulsive guidance molecule a.

[250] Bone morphogenetic protein 2/4.

[251] Функція астроцитарної глії у патогенезі спінальної травми вважається амбівалентною: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 379–385; N. Kamei та співавт., 2012 a, b; A. Alizadeh та співавт., 2019; Z. Hassannejad та співавт., 2019; X. Hu та співавт., 2023; H. Tang та співавт., 2023.

[252] Відтермінована підошвова відповідь — *«delayed plantar response» (G. Guillain, J. A. Barre, 1917)*; не плутати з симптомом Бабінського, який викликається подібним чином, однак стимуляцією меншої інтенсивності; відтерміновану підошвову відповідь спостерігають протягом кількох тижнів після ХСМТ.

[253] Клонусів, судом, спінальних автоматизмів, міжкінцівкової альтернації, алодинії, гіперестезії тощо.

[254] 13–17 % від усіх випадків спінальної травми мирного часу — G. S. Sidhu та співавт., 2013.

[255] R. Lipschitz, J. Block, 1962; K. Shahlaie та співавт., 2006; E. J. McCaughey та співавт., 2016.

[256] Англ. — *cocussive.*

[257] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: F. M. Maynard та співавт., 1990. А також: C. Sköld та співавт., 1999; J. S. Walters та співавт., 2002; S. Malhotra та співавт., 2009; M. Hwang та співавт., 2014; K. A. Holtz та співавт., 2017. Див. також сучасніші дані: P. B. Mills 2020; B. Skoog, K. E. Jakobsson, 2020; A. Levasseur та співавт., 2021; N. Dragojlovic та співавт., 2022.

[258] 5–18 випадків на 100 тис. населення *(C. Blackstone та співавт., 2011; F. Watanabe та співавт., 2013)*.

[259] Дослівно: *«motor disorder characterized by a velocity dependent increase in the tonic stretch reflex (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyper excitability of the stretch reflex, as one component of the upper motor neurone syndrome» (J. W. Lance, 1980).* За іншою версією, спастичність — це *«disordered sensori-motor control, resulting from an upper motor neurone lesion, presenting as intermittent or sustained involuntary activation of muscles» (A. D. Pandyan та співавт., 2005)*.

[260] A. D. Pandyan та співавт., 2005; G. Sheean, J. R. McGuire, 2009; J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[261] Йдеться про втрату праворукості, ймовірно, при суміжному ураженні премоторних зон кори.

[262] До якої, окрім інших продуктивних симптомів, відносять спастичність у вузькому розумінні.

[263] B. M. Haas та співавт., 1996; M. Blackburn та співавт., 2002; T. Platz та співавт., 2005.

[264] A. D. Pandyan та співавт., 1999; A. M. O. Bakheit та співавт., 2003; F. Biering-Sørensen та співавт., 2006; J. B. Nielsen та співавт., 2007; S. Malhotra та співавт., 2009.

[265] H. W. Dong та співавт., 2005; S. C. Hahm та співавт., 2015; C. B. Baunsgaard та співавт., 2016.

[266] A. Eisen, 1987; G. Scaglioni та співавт., 2003; G. Y. Millet та співавт., 2011.

[267] K. Overgaard та співавт., 1999; G. Scaglioni та співавт., 2003; A. M. Tan та співавт., 2012; J. A. Call та співавт., 2013; J. Liu та співавт., 2014.

[268] A. M. Tan та співавт., 2012; S. M. Rayegani та співавт., 2011; A. Karakoyun та співавт., 2015; S. P. Bandaru та співавт., 2015; M. I. Barakat та співавт., 2016 *(стаття відкликана редакцією через значний об'єм дублювання матеріалу, опублікованого кілька років раніше у іншому науковому журналі)*; N. Miura, T. Watanabe, 2016.

[269] C. 347–355, 745–749.

[270] Від лат. *fusus* — веретено.

[271] За типом *«ядерної сумки»* або *«ядерного ланцюжка»*.

[272] Волокон типу Aγ.

[273] Навколо ядерних сумок та ядерних ланцюжків.

[274] Лише навколо ядерних ланцюжків.

[275] Механізм так званої *«γ-петлі»*; оглянуто у: P. Шмидт, M. Визендангер, 1996, с. 91–97; P. H. Ellaway та співавт., 2015; E. Jankowska, 2015. Наявність такого, на перший погляд, тривіального доповнення до механізму прямої іннервації м'язів значно ускладнює функцію еферентної частини рухової системи, особливо з огляду на можливість супраспінальної, пропріоспінальної та сегментарної регуляції активності γ-мотонейронів.

[276] Пропріоцептори *m. tibialis anterior.*

[277] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на: V. Achache та співавт., 2010.

[278] Тобто при активації Ia-волокон; J. M. D'Amico та співавт., 2014, з посиланням на: C. Crone, J. Nielsen, 1989.

[279] *«Primery afferent depolarizing interneurons»*; наведено за: J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[280] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на C. Crone, J. Nielsen, 1994.

[281] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на C. Crone та співавт., 2003.

[282] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на C. Crone та співавт., 2004.

[283] З посиланням на: C. Crone, J. Nielsen, 1994.

[284] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на C. Crone та співавт., 2003.

[285] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на R. Katz, E. Pierrot-Deseilligny, 1982, 1999.

[286] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на R. Katz, E. Pierrot-Deseilligny, 1982; J. M. Shefner та співавт., 1992.

[287] Англ. — *stance.*

[288] P. Шмидт, M. Визендангер, 1996, с. 97, 98.

[289] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на E. Pierrot–Deseilligny та співавт., 1979.

[290] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на P. J. Delwaide, E. Olivier, 1988.

[291] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на K. Nakashima та співавт., 1989.

[292] З посиланням на: C. Crone та співавт., 2003.

[293] J. C. Rekling та співавт., 2000; A. du Beau та співавт., 2012; Z. Huma та співавт., 2014.

[294] Kainate receptor 1.

[295] Повний перетин на рівні $T_{8–9}$, зрілі щури-самки.

[296] Adenine deaminase acting on RNA 2.

[297] IP6, *inositol hexakisphosphate*, фітинова кислота.

[298] W. Slotkin, K. Nishikura, 2013; S. Tomaselli та співавт., 2014; S. Sasaki та співавт., 2014, 2015; T. Yamashita, S. Kwak, 2014; Y. Cui та співавт., 2015; N. Mannion та співавт., 2015; M. Behm, M. Ohman, 2016; S. N. Deffit та співавт., 2016.

[299] Zn^{2+}, IP6, SUMO *(small ubiquitin-related modifiers).*

[300] Пороутворювальна трансмембранна ділянка молекули.

[301] W. Slotkin, K. Nishikura, 2013; S. Tomaselli та співавт., 2014; N. Mannion та співавт., 2015; M. Behm, M. Ohman, 2016.

[302] 636-та амінокислота, трансмембранний домен.

[303] 612-та амінокислота, трансмембранний домен.

[304] 567-ма позиція амінокислотної послідовності, зміна кодона ізолейцину *(триплет –ATT–)* до триплету –ITT– *(під час трансляції співвідноситься з валіном)*.

[305] 571-ша позиція амінокислотної послідовності, зміна кодона тирозину *(триплет –TAC–)* до триплету –TIC– *(під час трансляції співвідноситься з цистеїном)*.

[306] I/V-редагування; ізолейцин → валін; обумовлює пришвидшення реактивації рецептора після взаємодії з лігандом і реполяризацію нейрона, утруднення експресії рецептора.

[307] Зміна трансляції кодона ізолейцину у метіонін, полегшення деградації зазначеної субодиниці, заміщення $ГАМК_A$ α_1-вмісними формами.

[308] Взаємодіє з субодиницями GluR1, GluR2, GluR3 та GluR4.

[309] Див. праці D. J. Bennett та співавт., 2001 a, b, 2004, а також Y. Li та співавт., 2004. Стосовно моделі спастичності, на якій часто вивчають такі феномени — див. D. J. Bennett та співавт. 1999.

[310] Опосередковані спостереження свідчать, що на тлі спастичності має місце дефіцит швидкого постсинаптичного гальмування при екстероцептивній стимуляції *(див. вище)* і його заміщення тривалими *(~1 сек)* NMDA-залежними збуджувальними постсинаптичними потенціалами *(ЗПСП)* дендритної мембрани мотонейронів, що виражається зростанням частоти генерування ними ПД. Оскільки для відкриття CaV1.3 тривалість деполяризації повинна складати не менше 0.5 с, причиною генерування пачок ПД у цьому випадку можна вважати NMDA-залежну плато-деполяризацію мотонейронів *(оглянуто J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

[311] O. Kiehn, T. Eken, 1997; T. G. Hornby та співавт., 2003; P. Nickolls та співавт., 2004; M. A. Gorassini та співавт., 2004.

[312] *«New evidence from studies of people with spinal cord injuries (and other animal models) suggest that an additional mechanism, i.e. a non-classical behaviour of motor neurons/inter-neurons described as plateau potentials may have a role to play in spasticity... . However, as there are relatively few studies in this area it is difficult to draw any specific conclusion on the relationship between spasticity and the "voltage-dependent persistent inward currents" which lead to the production of "plateau potentials"».*

[313] Англ. — *bed nucleus of stria terminalis*, BNST.

[314] Варикозитатних розширень волокна, що містять везикули з медіатором.

[315] J. C. Rekling та співавт., 2000; C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012, з посиланням на F. J. Alvarez та співавт., 1998.

[316] і — inhibitory, o — other.

[317] X. Y. Kong та співавт., 2010; K. C. Murray та співавт., 2010; J. M. D'Amico та співавт., 2014; A. F. Di Narzo та співавт., 2015.

[318] A. F. Di Narzo та співавт., 2015, з посиланням на: C. M. Burns та співавт., 1997; C. M. Niswender та співавт., 1999.

[319] Більшою мірою проєктуються у бічний ріг.

[320] *Nc. coeruleus, nc. subcoeruleus;* більшою мірою проєктуються у задній ріг.

[321] Більшою мірою проєктуються у передній ріг, загальна частка волокон мала.

[322] L. G. Nygren, L. Olson, 1977; K. N. Westlund та співавт., 1983; B. E. Jones, T. Z. Yang, 1985; оглянуто у: E. Bruinstroop та співавт., 2012; E. Szabadi, 2013.

[323] Поблизу центрального каналу.

[324] Задній ріг, проміжна область сірої речовини.

[325] L. Hein, 2006; A. F. Branco, B. G. Allen, 2015; M. J. Lohse, 2015.

[326] Стимулятор продукції моноамінергічними терміналями норадреналіну, дофаміну і, меншою мірою, серотоніну.

[327] Окрім унеможливлення взаємодії рецептора зі звичними агоністами, виводять його зі стану конституційної активності.

[328] L. Q. Ren та співавт., 2016, з посиланням на: A. Björklund, G. Skagerberg, 1979.

[329] C. E. Gamaldo, C. J. Earley, 2006; K. Ramar, E. J. Olson, 2013; B. B. Koo та співавт., 2016; G. Lanza та співавт., 2016.

[330] У 30 разів вищої, ніж зазвичай — L. Q. Ren та співавт., 2013.

[331] Йдеться про LAT — large neutral amino acid transporter.

[332] L-aminoacid decarboxylase.

[333] B. V. Clineschmidt та співавт., 1971; T. Magnusson, 1973; M. Hadjiconstantinou та співавт., 1984.

[334] A. Takeoka та співавт., 2009; L. Q. Ren та співавт., 2013, 2016.

[335] Англ. — *oppose*.

[336] Клітинні групи D1–D14, або так звана APUD-система — amine precursor uptake and decarboxylase system.

[337] Вкутуючи їх.

[338] Це єдина ділянка, де кількість AADC-позитивних клітин на 45-ту добу після травми значущо збільшувалася.

[339] A. Pinard та співавт., 2010; C. K. Ng та співавт., 2011; E. E. Benarroch, 2012; E. Sigel, M. E. Steinmann, 2012; H. Yuan та співавт., 2015.

[340] K^+/Cl^--cotransporter 2; E. Sigel, M. E. Steinmann, 2012 • див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/GABAA_receptor.* Коротко, у електрозбудливих клітин трансмембранний градієнт ключових іонів *(Na^+, K^+, Cl^-, Ca_2^+)* пов'язаний передусім з функцією Na^+/K^+-АТФ-ази — енергозатратного черезмембранного переносника іонів, на один робочий цикл якого припадає виведення з клітини 2-х іонів Na^+ в обмін на введення 3-х іонів K^+. У стані електрофізіологічного спокою калієві канали та KCC2 відчинені, отже, завдяки статистично-ймовірнісним закономірностям іони K^+ переміщуються у бік меншої їх концентрації, тобто назовні, створюючи мембранний потенціал спокою, а також забезпечуючи спряжений експорт Cl^- через KCC2, що є ключовим механізмом формування градієнта Cl^- — головної умови гальмівної дії ГАМК та гліцину. У стані гіперполяризації відкриття більшості потенціалзалежних позасинаптичних натрієвих та кальцієвих каналів неможливе, чим нівелюється роль деполяризуючих впливів у тригеруванні ПД — головного електрофізіологічного виразу активності нейрона.

[341] Зменшення активності та експресії KCC2 або підвищення активності та експресії протилежного переносника — катіонного співімпортера NKCC1 *($Na^+/K^+/Cl^-$-cotransporter 1).*

[342] Йдеться про деполяризуючий зсув оборотного хлорного потенціалу.

[343] Ймовірно, таким чином передаються гальмівні ди- чи полісинаптичні впливи на спінальні аференти від присінково-спинномозкового, сітчасто-спинномозкового *(ретикулоспінального)*, червоноядерно-спинномозкового і кірково-спинномозкового шляхів. У якості посередників виступають численні гальмівні нейрони спинного мозку.

[344] A. Brown, L. C. Weaver, 2012; V. Dietz, 2012; C. Jean-Xavier та співавт., 2017.

[345] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 397–442; K. D. Davis та співавт., 2011; H. Duffau, 2014; C. B. Mohanty та співавт., 2015; J. K. Werner, R. D. Stevens, 2015; P. Bourdillon та співавт., 2017; G. Rusanescu, J. Mao, 2017, p. 299–314; Z. Wen та співавт., 2017; A. R. Filous, J. M. Schwab, 2018.

[346] J. B. Aimone та співавт., 2014; M. Korte, D. Schmitz, 2016; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016; P. M. Lledo, M. Valley, 2016.

[347] C. Piochon та співавт., 2016; R. W. Bavis, P. M. MacFarlane, 2017; N. Dehorter та співавт., 2017; F. Y. Ismail та співавт., 2017; H. Gezelius, G. López-Bendito, 2017; J. H. Krystal та співавт., 2017; N. Schaefer та співавт., 2017.

[348] M. Korte, D. Schmitz, 2016; G. Hennequin та співавт., 2017.

[349] M. M. Riccomagno, A. L. Kolodkin, 2015; W. Wefelmeyer та співавт., 2016.

[350] M. M. Riccomagno, A. L. Kolodkin, 2015; R. Kanjhan та співавт., 2016; J. Bono та співавт., 2017.

[351] J. Jankowski та співавт., 2011; X. Xifró та співавт., 2015; O. Blanquie та співавт., 2017.

[352] J. B. Aimone та співавт., 2014; A. Ernst та співавт., 2014; J. C. Chang та співавт., 2015; A. Alunni, L. Bally-Cuif, 2016; M. Batailler та співавт., 2016; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016; P. M. Lledo, M. Valley, 2016; M. Migaud та співавт., 2016; T. Toda, F. H. Gage, 2017; G. Kempermann та співавт., 2018; M. F. Paredes та співавт., 2018; S. Gandhi та співавт., 2019; E. A. Makrygianni, G. P. Chrousos, 2023; G. Zanirati та співавт., 2023. Див. також, с. 348 і виноски 3112 і 3113.

[353] R. Gutierrez, 2015; N. C. Spitzer, 2015; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2016.

[354] J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[355] K. C. Murray та співавт., 2011; L. Q. Ren та співавт., 2013, 2016; J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[356] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 490–540; A. Brown, 2012; V. Dietz, 2012.

[357] C. Jean-Xavier та співавт., 2017.

[358] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 397–540 ; A. Brown, L. C. Weaver, 2012; V. Dietz, 2012.

[359] Пластичної трасформації мереж Н-рефлексу.

[360] J. R. Wolpaw, 2007; B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012; O. Raineteau, 2008.

[361] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 397–433.; B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012; A. M. Tan, S. G. Waxman, 2012.

[362] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 397–442.

[363] Оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 482–433; S. N. Baker, 2011; M. Oudega, M. A. Perez, 2012.

[364] Див. виноску 222.

[365] A. G. Rabchevsky, 2006; L. P. Schramm, 2006; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 492–497, 511, 514–519; J. M. D'Amico та співавт., 2014; S. Hou, A. G. Rabchevsky, 2014.

[366] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на F. M. Maynard та співавт., 1990 *(бібл. опис не наводимо).* А також: C. Sköld та співавт., 1999; J. S. Walters та співавт., 2002; S. Malhotra та співавт., 2009; M. Hwang та співавт., 2014.

[367] n = 2132; 1947–1995 рр.

[368] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 534–537, 538–540.

[369] А також спинномозково-парабрахіальні.

[370] D. Dulcis, N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2012, 2015; J. Wienecke та співавт., 2014; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2016.

[371] Французькою — *defense musculaire,* англ. — *muscule guarding.*

[372] D. Hoy та співавт., 2010; N. Henschke та співавт., 2015; A. Shmagel та співав., 2016.

[373] Sandifer syndrome; M. Shahnawaz та співавт., 2001; E. A. Frankel та співавт., 2006.

[374] *https://en.wikipedia.org/wiki/Bone_fracture#Signs_and_symptoms* • M. J. Beltran та співавт., 2016.

[375] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Перелом_кости#Последствия_травмы.*

[376] Англ. — *neck stiffness*; класичну тріаду менінгіту — лихоманка, ригідність потиличних м'язів та розлади свідомості — доповнено головним болем *(D. van de Beek та співавт., 2004; D. F. Gaieski та співавт., 2015; A. van Samkar та співавт., 2015);* у раніших роботах ригідність потиличних м'язів ідентифікували як захисний симптом — *«protective muscle spasm» (J. Vincent та співавт., 1993).*

[377] D. van de Beek та співавт., 2004; Y. Ashikari та співавт., • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Менінгіт#Клінічні_прояви; https://uk.wikipedia.org/wiki/Ригідність_потиличних_м'язів.*

[378] D. Jeanmonod, M. Sindou, 1991; M. Sindou, 1995; В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009.

[379] Залишаючи майже неушкодженими пропріоцептивні та екстероцептивні.

[380] M. Sindou, 1995: *«The antispastic effects can be explained by the fact that MDT — by interrupting the afferents of both the myotatic (monosynaptic) and the nociceptive (polysynaptic) reflexes — deprives the somatosensory relays of the dorsal horn of most of their excitatory inputs».*

[381] Англ. — *flexor withdrawal reflexes.*

[382] Затримка — ~50–60 мс.

[383] Затримка >100 мс; у здорових осіб спостерігають лише у відповідь на стимуляцію високої інтенсивності.

[384] J. P. Hunter, P. Ashby, 1994; G. Barolat та співавт., 1995; M. Pinter та співавт., 2000.

[385] J. Wissel та співавт., 2000; A. P. Yelnik та співавт., 2007; B. Jabbari, 2008; K. Dashtipour та співавт., 2015; J. G. Choi та співавт., 2016.

[386] Z. A. Han та співавт., 2016.

[387] І тому зменшенням больового синдрому; J. G. Choi та співавт., 2016.

[388] Англ. — *calcitonin gene-related peptide*, CGRP.

[389] E. Guardiani та співавт., 2014; H. Zhang та співавт., 2014; J. Burmeister та співавт., 2015.

[390] S. Bibi та співавт., 2015; S. Falahatkar та співавт., 2015; C. L. Lee, H. C. Kuo, 2015.

[391] Генно-інженерна модель спастичності; B. A. Graham та співавт., 2003.

[392] Прямо впливає на силу спротиву розтягу м'яза, яку оцінюють за шкалою Ashworth.

[393] Наявність відтермінованих відповідей — *«long-lasting reflexes» (J. M. D'Amico та співавт., 2014).*

[394] У межах протоколу отримання плато-деполяризаційних потенціалів мотонейронів *(J. M. D'Amico та співавт., 2014).*

[395] У межах процедури дослідження Н-рефлексу *(див. вище).*

[396] Паралелізм між спастичністю і хронічним болем після ХСМТ схильні описувати як наслідок співдружнього пригнічення функції KCC2 у мотонейронах та нейронах заднього рогу нижче рівня травми. Причому BDNF, котрий продукується мікрогліоцитами травмованого спинного мозку, не лише пригнічує експресію KCC2 *(оглянуто R. Shiao, C. A. Lee-Kubli, 2018),* а й сам по собі потенціює спастичність після ХСМТ *(K. Fouad та співавт., 2013).* Прозапальні цитокіни — класичні фактори сенситизації нейронів ноцицептивної системи задніх рогів *(оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 480–483, 492–500),* є найімовірнішими причинами надмірного збудження мотонейронів при спастичності на тлі розсіяного склерозу *(R. Patejdl, U. K. Zettl, 2017).*

[397] Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8.

[398] Англ. — *shivering.*

[399] Див. також: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 447–451.

[400] Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8.

[401] Не впливає на циркадні коливання температури ядра тіла *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019).*

[402] При холодовій стимуляції у щура *(4 °C)* збуджувальні входи отримують нейрони зовнішньої частини комплексу *(ефект,*

залежний у тому числі й від TRPM8), при тепловій *(36 °C)* — дорзальної; обидві популяції експресують FoxP2 *(forkhead box P2),* половина залежних від шкірного теплочутливого входу проєкційних *(у преоптичну зону гіпоталамуса)* нейронів дорзальної частини парабрахіального комплексу експресують продинорфін *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*.

[403] Оглянуто у: S. F. Morrison, 2018; C. J. Madden, S. F. Morrison, 2019; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019; K. Nakamura, 2019.

[404] Проектуються на *«рухові»* симпатичні нейрони, тобто прегангліонарні симпатичні нейрони, тіла яких розташовані у бічних стовпах спинного мозку.

[405] Англ. — *rostral ventromedial medulla.*

[406] Англ. — *parapyramidal area.*

[407] Верифіковано дослідженням ретроградного розповсюдження вірусу псевдосказу — M. Bamshad та співавт., 1999. Стосовно згаданої методології відстеження міжнейронних зв'язків загалом — G. Ugolini, 2011.

[408] Оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019, з посиланням на: G. Cano та співавт., 2003; K. Nakamura та співавт., 2004.

[409] Йдеться про VGLUT3 — vesicular glutamate transporter 3.

[410] Vesicular glutamate transporter 3.

[411] Приміром, простагландину E2.

[412] Приміром, термогенні нейрони рострального частини *nc. raphes pallidus* експресують NMDA і каїнатні рецептори глутамату — S. F. Morrison, 2018.

[413] Ймовірно, йдеться про *nc. perifornicalis* гіпоталамуса.

[414] Англ. — *dorsomedial hypothalamic nucleus/dorsal hypothalamic area (S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019).*

[415] Спричиненої введенням ендотоксину.

[416] Ймовірно, від нейронів *area preoptica* гіпоталамуса.

[417] Бура жирова тканина у людини має ключове значення у механізмах термогенезу новонароджених, у яких на неї припадає до 5 % маси тіла; у дорослих вона у значно меншій кількості розташована в ділянці шиї, нирок, уздовж верхньої частини спини, у ділянці надпліч *(найбільш виражено — паравертебрально);* ймовірно, завдяки білку *irisin* [1] адипоцити білої жирової тканини можуть трансформуватися в адипоцити бурої жирової тканини [2]. Завдяки експресії на внутрішній мембрані мітохондрій адипоцитів бурої жирової тканини спеціального трансмембранного протеїну термогеніну *(thermogenin)*, накопичувані у міжмембранному просторі унаслідок каскаду реакцій окислення протони повертаються у мітохондріальний матрикс в основному не через АТФ-синтазу, а термогенін-обумовленим чином, віддаючи надлишкову енергію не у роторну систему синтезу високоенергетичного фосфоангідридного зв'язку молекули АТФ, а у теплову [3]. Механізм трансформації енергії протонів у теплову енергію за посередництва термогеніну на даний час — гіпотетичний *(P. Ježek та співавтори, 2019)*. Існують також термогенін-незалежні шляхи генерування теплової енергії адипоцитами бурої жирової тканини *(S. H. Chang та співавт., 2019).* Загалом, згідно з оцінкою D. P. Blondin та F. Haman механізм *«шунтування протонів» («proton leak»)* у м'язах забезпечує суттєву частку теплопродукції.

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/FNDC5.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Brown_adipose_tissue.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/ATP_synthase* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Thermogenin.*

[418] Англ. — *muscle shivering, shivering thermogenesis in skeletal muscle*.

[419] Частота тремтливого скорочення обернено корелює з масою організму — *D. P. Blondin, F. Haman, 2018.*

[420] ~24–32 % від термопродукції усього тіла загалом; D. P. Blondin, F. Haman, 2018.

[421] Ймовірно, відповідає збільшенню тонусу м'язів.

[422] Блокують тремтіння на тлі теплової стимуляції; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019, з посиланням на K. Nakamura, S. F. Morrison, 2011.

[423] В оригіналі — «*medial preoptic area*».

[424] Побіжний огляд існуючих даних підтверджує таку констатацію. Ось що можна знайти про ацидоз при ХСМТ, приміром, у A. Alizadeh та співавторів *(2019): «Resultant intracellular acidosis increases membrane permeability to Ca^{2+} that exacerbates the injury-induced ionic imbalance (101, 129). ... On the other hand, acidosis caused by SCI results in the release of intracellular iron from ferritin and transferrin (93)».* Лактатний ацидоз спостерігають також у речовині спинного мозку у зоні його компресійної травми щонайменше протягом 1-ї доби *(D. K. Anderson та співавт., 1980)*.

[425] Побіжний перегляд існуючих джерел виявив, що лактатний ацидоз ~LCS~ спостерігають при ішемічному ураженні спинного мозку *(B. Drenger та співавт., 1997)* і після ХСМТ у кроля — щонайменше через 2 год *(Ö. Güney та співавт., 2004)* і щонайменше протягом 19-ти діб після моделювання травми, причому з піком на 5-ту добу *(D. K. Anderson та співавт., 1976)*.

[426] Ця клінічна форма сколіозу притаманна ~4 % населення, складає 80 % від усіх випадків сколіотичних деформацій хребта у людській популяції *(C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017)*.

[427] *A. Grauers* та співавт., 2016; M. Fadzan, J. Bettany-Saltikov, 2017; J. L. Heemskerk та співавт., 2018; S. R. Kikanloo та співавт., 2019.

[428] У якості первинної ланки розглядають порушення формування кістково-зв'язкового апарату; ймовірно, в онтогенетичному висліді обидва класи гіпотез міцно пов'язані й становлять ланки єдиного патофізіологічного механізму з індивідуальними варіаціями тригерного і підсилювального компонентів: в одних випадках тригером є дистонічний механізм, а розвиток і увиразнення деформації опосередковується через вторинно виникаючі морфологічні зміни хребта, в інших випадках — навпаки.

[429] Protein tyrosine kinase-7 — важливий регулятор як «*канонічного*», Wnt/ß-catenin-залежного, так і «*неканонічного*», Wnt/PCP-залежного *(Wnt — «wingless-like» intermediate; PCP — planar cell polarity)* шляхів трансдукції.

[430] Одна з онтогенетичних моделей ідіопатичного сколіозу.

[431] *ccdc40*, *ccdc151*, *dyx1c1*, *c21orf59/Kurly*. У людини виявлено асоціацію між певними функціональними варіантами білка, що входить до структури центріолі, як обов'язкового елементу основи війки — POC5 *(proteome of centriole 5 protein),* і розвитком ідіопатичного сколіозу *(D. T. Grimes та співавт., 2016, з посиланням на S. A. Patten та співавт., 2015)*.

[432] Досліджено лише для модифікованого гену *c21orf59TS*.

[433] Суть моделі наступна: у тварин, дефіцитних за геном *ptk7*, у ядерний геном вводили спеціально сконструйований вектор із цим геном *(що запобігало формуванню сколіозу);* через певний час *(станом на 2.5 добу після запліднення)* шляхом локального збільшення температури тіла *(голова, тіло або хвостова частина)* активували експресію гена Cre-рекомбінази й, таким чином, ініціювали видалення попередньо введеного гена *ptk7* у клітинах необхідної ділянки тіла личинки *Danio rerio*. Залежність експресії рекомбінази Cre від температури досягали вмонтуванням її гена під промотор гена білка теплового шоку 70 *(heat shock protein 70),* який, як відомо, активується у відповідь на збільшення температури [1]. Деталі моделі — J. L. M. Van Gennipn та співавт., 2018, с. 2, лівий стовпчик.

---

[1] Механізми температурної активації експресії hsp70 з'ясовуються; *https://en.wikipedia.org/wiki/Heat_shock_protein* • *https://en.wikipedia.org/wiki/RNA_thermometer.*

[434] Зокрема у спинному мозку.

[435] Тобто недоотримують ~LCS~-залежну активацію ЛКН.

Природу факторів дистантного, опосередковуваного через ~LCS~ впливу не з'ясовано; ймовірно, це регуляторні речовини або сама лиш течія ~LCS~.

[436] Інтерферон γ 1–2.

[437] Immunoresponsive gene 1-like.

[438] G protein-coupled receptor 126; I. Kou та співавт., 2013; бере участь в онтогенетичній *(і регенераційній?)* мієлінізації аксонів, щонайменше периферичних нервів; *https://en.wikipedia.org/wiki/GPR126*. Можливо, цей рецептор бере участь і у *«поточній амортизації»* та ремієлінізації нервових волокон на тлі ймовірних спонтанних демієлізаційних пертурбацій протягом усього життя.

[439] J. L. M. Van Gennip та співавт., 2018, з посиланням на C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017.

[440] J. R. Sternberg та співавт., 2018: «*To assess which aspect of flow required cilia motility, we took advantage of the cfap298 mutant in which cilia are present but have impaired motility due to defects in recruitment of the outer dynein arms*[22]».

[441] У інтактних тварин — потік коливний, двоспрямований, маятникоподібний: «*Via full-field OCT and imaging of fluorescent beads, wefind that CSF flows bidirectionally in the central canal of the spinal cord … CSF flows bidirectionally along the antero-posterior axis in the central canal of zebrafish embryos. … In the zebrafish mutant cfap298*^{tm304}*, previously known as kurly, reduction of cilia motility*[22] *slows transport of particles down the length of central canal» (J. R. Sternberg та співавт., 2018)*.

[442] Втиснення плазматичної мембрани нейрона на 0.2-0.5 мкм зі швидкістю 800 мкм/с — J. R. Sternberg та співавт., 2018, розділ *"Methods"*, підрозділ *"In vitro patch clamp recording and mechanical stimulation"*, 2-й абзац.

[443] *pkd2l1*-нуль-мутанти з генотипом *pkd2l1icm02/icm02*.

[444] Реєстрованої за цитоплазматичною концентрацією йонів кальцію.

[445] У період з 12 до 19 міс життя — статистично значущо.

[446] J. R. Sternberg та співавт., 2018, з посиланням на L. Djenoune та співавт., 2014.

[447] В оригіналі — «*slow-twitch*».

[448] Англ. — *primary ciliary dyskinesia*, синдром Картагенера. Генетично гетерогенне, аутосомно-рецесивне захворювання, виникає внаслідок прояву мутації одного з генів, що кодує цитоскелетний апарат війок; проявляється поліморфною, поліорганною симптоматикою [1]. До речі, вперше цей синдром описано київським професором Альфонсом[-Фердинандом Юліусом] Карловичем фон Зівертом *(1872–1922)*, завідувачем кафедри факультетської терапії Київського медичного інституту, одним із попередників на цій посаді проф. Ф. Г. Яновського [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia/*

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Зіверт_Альфонс_Карлович • https://en.wikipedia.org/wiki/Alfons_Siewert • https://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia#History • В. Передерий, В. Шипулин, 2001, с. 85–87.*

[449] З посиланням на: V. G. Engesaeth та співавт., 1993; M. J. Simon, J. J. Iliff, 2016.

[450] Дефекти закриття нервової трубки, різноманітні кісти спинномозкового каналу чи каналу хребта, мальформація Арнольда — Кіарі.

[451] У випадку мальформації Арнольда — Кіарі частота сколіозу сягає 60 %.

[452] Очевидно, у випадку внутрішньоутробного чи доволі раннього дитячого розвитку сколіотичної деформації.

[453] Йдеться про «*decompression surgery*» при аномалії Арнольда – Кіарі; C. W. Boswell та B. Ciruna, 2017, з посиланням на M. P. Kelly та співавт., 2015.

[454] В оригіналі — «*damaging variants*».

[455] VANGL [Van Gogh-like] planar cell polarity protein 1; компонент *«канонічного»*, Wnt/β-catenin-залежного шляху трансдукції, регулює полярність і міграцію епітеліоцитів *(R. A. Mentink та співавт., 2018)*. Wnt — *«wingless-like»* intermediate.

[456] C. W. Boswell та B. Ciruna, 2017, з посиланням на M. R. Andersen та співавт., 2016. Щодо PTK7 — оглянуто M. Hayes та співавт., 2014.

[457] C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017, з посиланням на A. Reynolds та співавт., 2007.

[458] C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017: «*… disruption of motile ciliary function and/or CSF flow could impart signaling defects onto these neurons* [йдеться про ЛКН — В. М.] *leading to under- or overcompensatory locomotor activation. This stimulation could underlie both initiating events and corrective failures, leading to bending of the spine. Ultimately, however, signaling mechanisms downstream of CSFflow are not known, and investigation into the contribution of CSF flow to human disease will need to be undertaken to establish how disruption of CSF dynamics may perturb normal spine homeostasis*».

[459] Багатокомпонентна ниткова структура, починається від підспайкового органа і тягнеться аж до каудальної частини центрального каналу спинного мозку. Детальніше — див. с. 302–304.

[460] Квазікіфотичну.

[461] V. Belegu та співавт., 2007; B. Chen та співавт., 2015; J. D. Steeves, 2015; M. E. Filipp та співавт., 2019; M. Khorasanizadeh та співавт., 2019; X. Li та співавт., 2019 b.

[462] J. D. Steeves, 2015; M. Khorasanizadeh та співавт., 2019 ■ Стостовно слабкості аутогенної регенерації ЦНС ссавців: K. D. Poss, 2010, розділ "*Regenerative capacity*", перший абзац • K. Agata, T. Inoue, 2012, с. 147, лівий стовпчик, верхній абзац, перше речення • M.H. Yun 2015, *fig.* 1 • S. Khyeam та співавт., 2021, третє речення від початку статті, *fig.* 1 ■ Міжвидове порівняння активності центрального нейрогенезу: H. Grandel, M. Brand, 2013; A. Alunni, L. Bally-Cuif, 2016.

[463] A. Ghosh та співавт., 2010; A. Manohar та співавт., 2017; N. Zareen та співавт., 2017; K. M. Fisher співавт., 2018; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; J. Deng та співавт., 2021.

[464] K. Li та співавт., 2015; B. J. Dougherty та співавт., 2016; L. C. Gill та співавт., 2016; M. Trawczynski та співавт, 2019; J. B. Bryson та співавт., 2024.

[465] A. R. Blight, 1983; M. E. Helgren, M. E. Goldberger, 1993; O. Raineteau, M. E. Schwab, 2001. Так, існування довільної крокової локомоції у кішки корелює зі збереженням 10 % поперечного перерізу білої речовини, у мавпи збереження 25 % поперечного перерізу спинного мозку забезпечує відновлення функції задніх кінцівок, у людини збереження навіть менше 50 % поперечного перерізу спинного мозку все ж забезпечує майже повне відновлення локомоторної функції *(оглянуто O. Raineteau, M. E. Schwab, 2001)*.

[466] F. Z. Volpato та співавт., 2013; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; J. R. Siebert та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; C. Ahuja, M. Fehlings, 2016; C. S. Ahuja та співавт., 2017; S. Liu та співавт., 2018; F. Liu та співавт., 2018; X. Lu та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2018; S. Liu та співавт., 2019; Q. Zhang та співавт., 2019; D. Cizkova та співавт., 2020; M. Shah та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022; M. Szymoniuk та співавт., 2022; Y. Wang та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; S. I. Khan та співавт., 2023.

[467] D. R. Louie та співавт., 2015; E. López-Larraz та співавт., 2016; L. E. Miller та співавт., 2016; M. Mekki та співавт., 2018; M. Shah та співавт., 2020; M. P. Dijkers та співавт., 2021; J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; Y. He та співавт., 2024.

[468] M. A. Gorassini та співавт., 2009; R. R. Gonzenbach та співавт., 2010; M. Knikou, 2010; K. Fouad, W. Tetzlaff, 2012; J. M. D'Amico та співавт., 2014; P. Yu та співавт., 2019; K. D. Atkins, C. S. Bickel, 2021; R. Duan та співавт., 2021; X. Hu та співавт., 2023.

[469] В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, пункт 9.3.1, підрозділ 9.5; P. Musienko та співавт., 2012; N. Cho та співавт., 2019; S. Micera та співавт., 2020; J. T. Eisdorfer та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022; D. Yari та співавт., 2024.

[470] M. Gao та співавт., 2013; F. Z. Volpato та співавт., 2013; M. I. Günther та співавт., 2015; A. Kaneko та співавт., 2015; J. R. Siebert та співавт., 2015; L. Tian та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; X. Y. Lin та співавт., 2016; Y. Wang та співавт., 2018; J. Koffler та співавт., 2019; M. Trawczynski та співавт, 2019; D. Cizkova та співавт., 2020; M. Szymoniuk та співавт., 2022; Y. Wang та співавт., 2022; J.B. Bryson та співавт., 2024.

[471] R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; C. Ahuja, M. Fehlings, 2016; C. S. Ahuja та співавт., 2017; S. Liu та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2018; R. Reshamwala та співавт., 2019; D. Cizkova та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022; M. Szymoniuk та співавт., 2022; Y. Wang та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023; S. I. Khan та співавт., 2023.

[472] N. Weishaupt та співавт., 2014; R. Gao та співавт., 2016; A. Hanna та співавт., 2016; N. Aderinto та співавт., 2023.

[473] S. Karimi-Abdolrezaee та співавт., 2010; J. K. Lee, B. Zheng, 2012; C. Ahuja, M. Fehlings, 2016; M. Paveliev та співавт., 2016; J. A. Flack та співавт., 2022; F. M. de Almeida та співавт., 2023.

[474] Оглянуто у: В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 663–669.

[475] Піонерами тканинної нейротрансплантації загалом вважають **S. Ramon y Cajal** — виконав трансплантацію фрагментів периферичних нервів і спинномозкових вузлів у мозок у 1890-х роках, і **G. W. Thompson** — виконав успішну трансплантацію тканини кори головного мозку кота у кору головного мозку собаки і опублікував результати у праці 1890 р. *(J. E. Wilberger Jr., 1983; E. L. Zager, P. M. Black, 1988).* Однак, згадані праці не стосувалися лікування травми спинного мозку. Праці вітчизняної школи стосовно нейротрансплантаційного лікування ХСМТ: Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Ямінський ЮЯ. Залежність результатів трансплантації ембріональної нервової тканини при травмі спинного мозку від терміну проведення операції. Укр. вісн. психоневрології. 2002; 10(1):81-2 • Цимбалюк ВІ, Ямінський ЮЯ. Застосування методу трансплантації ембріональної нервової тканини для активації регенераторних процесів у спинному мозку після його травматичного пошкодження. UNJ. 2002;2:3-13 • Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Ямінський ЮЯ. Трансплантація ембріональної нервової тканини — як метод відновлення функцій спинного мозку після травми в експерименті. UNJ. 2002;1:69-76 • Яминский ЮЯ, Цымбалюк ВИ, Чеботарёва ЛЛ, Носов АТ. Новые аспекты использования эмбриональной нервной ткани для восстановления проводимости спинного мозга после его повреждения. Зависимость результатов трансплантации эмбриональной нервной ткани при травме спинного мозга от сроков проведения операции. Укр. вісник психоневрології. 2002;10(1):81-2 • Цимбалюк ВІ, Носов АТ, Чеботарьова ЛЛ та ін. Порівняльна характеристика морфофункціональних показників при трансплантації ембріональної нервової тканини після важкого забою і повного розриву спинного мозку. Трансплантологія. 2004;6(2):18-24 • В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2005, 2010 • M. Döbrössy та співавт., 2010.

[476] Англ. — *scaffolds*, «*будівельні риштування*».

[477] Аргінін-гліцин-аспартат, тирозин-ізолейцин-гліцин-серин-аргінін.

[478] Фібрин, ламінін, колаген, фібронектин.

[479] Йдеться про, приміром, такі полімерні матрикси, як полікапролактон, поліетиленгліколь, полі[лактид-ко-гліколід], полі-N-[2-гідроксипропіл]-метакриламід *(NeuroGel).*

[480] S. Woerly та співавт., 2001 a, b, c; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 705-772; F. Z. Volpato та співавт., 2013; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; A. Kaneko та співавт., 2015; L. Tian та співавт., 2015; J. R. Siebert та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; X. Lu та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2018; F. Liu та співавт., 2019; S. Liu та співавт., 2019; Q. Zhang та співавт., 2019; J. A. Flack та співавт., 2022; Y. Wang та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023.

[481] R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; S. Liu та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2022 c; M. Szymoniuk та співавт., 2022.

[482] Засоби не розроблені; ті, що певною мірою відповідають вказаному принципу, — поодинокі; L. Taylor та співавт., 2006; N. Weishaupt та співавт., 2014; R. Gao та співавт., 2016; A. Hanna та співавт., 2016; X. Li та співавт., 2019 a.

[483] Йдеться про так зване *«екзоскелетування»*; D. R. Louie та співавт., 2015; E. López-Larraz та співавт., 2016; L. E. Miller та співавт., 2016; M. Mekki та співавт., 2018; M. Shah та співавт., 2020; M. P. Dijkers та співавт., 2021; Y. He та співавт., 2024.

[484] Цимбалюк ВІ, Ямінський ЮЯ. Застосування методу трансплантації ембріональної нервової тканини для активації регенераторних процесів у спинному мозку після його травматичного пошкодження. UNJ. 2002;2:3-13 • Цимбалюк ВІ, Чеботарьова ЛЛ, Ямінський ЮЯ. Трансплантація ембріональної нервової тканини — як метод відновлення функцій спинного мозку після травми в експерименті. UNJ. 2002;1:69-76 • Яминский ЮЯ, Цымбалюк ВИ, Чеботарёва ЛЛ, Носов АТ. Новые аспекты использования эмбриональной нервной ткани для восстановления проводимости спинного мозга после его повреждения. Зависимость результатов трансплантации эмбриональной нервной ткани при травме спинного мозга от сроков проведения операции. Укр. вісник психоневрології. 2002;10(1):81-2 • Цимбалюк ВІ, Носов АТ, Чеботарьова ЛЛ та ін. Порівняльна характеристика морфофункціональних показників при трансплантації ембріональної нервової тканини після важкого забою і повного розриву спинного мозку. Трансплантологія. 2004;6(2):18–24.

[485] 5–8 мкм, кількість — 10^{10}–10^{11}; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013.

[486] У людини — від третього триместру гестації до 2-х років після народження; J. C. Chang та співавт., 2015; M. Ma та співавт., 2015; H. Marzban та співавт., 2015; S. R. Leffler та співавт., 2016.

[487] J. Vriend та співавт., 2015; Y. Ho та співавт., 2016; A. Dey та співавт., 2016.

[488] L. Sentilhes та співавт., 2010; D. C. Darland та співавт., 2011; J. Jankowski та співавт., 2011; D. L. Kilpatrick та співавт., 2012; A. De Luca та співавт., 2016.

[489] T. Imai, 2014; F. Lazarini та співавт., 2014; S. Nagayama та співавт., 2014; A. Gengatharan та співавт., 2016; T. Kosaka та співавт., 2016. Пучкові клітини — *«tufted cells».*

[490] A. Mayeur та співавт., 2013; R. H. Chou та співавт., 2014; A. Torres-Espin та співавт., 2014.

[491] Англ. — *blue strip*; підкапсулярна зона розташування мультипотентних метанефральних мезенхімальних клітин; джерело утворення усіх сегментів нефрона, окрім збірних трубочок.

[492] Англ. — *cap mesenchyme,* «*мезенхімальний ковпачок*».

[493] Трансформуються в епітеліальний фенотип, функція під час нефрогенезу не встановлена.

[494] Ймовірно, утворюються шляхом дедиференціювання клубочкових парієтальних епітеліоцитів.

[495] Ймовірно, дають початок пейсмейкерним клітинам уретрального тракту, що відповідають за пропульсивне скорочення стінки сечоводів.

[496] C. Meyer-Schwesinger, 2016; W. W. Minuth, L. Denk, 2016; S. Tanigawa, A. O. Perantoni, 2016.

[497] Y. Hu та співавт., 2015; K. J. Halt та співавт., 2016; A. P. McMahon, 2016.

[498] U. Graumann та співавт., 2010; E. A. Winkler та співавт., 2011; S. Lange та співавт., 2013; Y. Jing та співавт., 2014.

[499] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013.

[500] VEGF, HGF, GCSF *(granulocyte colony-stimulating factor)*, IGF-1.

[501] N. Van Bruggen та співавт., 1999; Z. G. Zhang та співавт., 2000; O. Z. Chi та співавт., 2007, 2008; P. Reeson та співавт., 2015.

[502] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2005, 2010; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; A. Muheremua та співавт., 2016; L. Lin та співавт., 2018; R. Reshamwala та співавт., 2019; J. A. Flack та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023.

[503] M. Batailler та співавт., 2014, 2016, 2018; T. Goodman, M. K. Hajihosseini, 2015; R. Maggi та співавт., 2015; M. Migaud та співавт., 2015; L. Butruille та співавт., 2017; A. Paul та співавт., 2017; S. Yoo, S. Blackshaw, 2018; K. Bartkowska та співавт., 2023; E. A. Makrygianni, G. P. Chrousos, 2023; M. Bedos та співавт., 2025. Див. також виноски 3113 та 3123.

[504] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; A. Muheremua та співавт., 2016; J. A. Flack та співавт., 2022; M. Szymoniuk та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023.

[505] N. Kamei та співавт., 2013; M. V. P. Mendonça та співавт., 2014; H. L. Zhou та співавт., 2016; S. Khan та співавт., 2018; F. Cofano та співавт., 2019; M. Yousefifard та співавт., 2019 a; G. Bonaventura та співавт., 2020; J. A. Flack та співавт., 2022; M. Szymoniuk та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023.

[506] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2005; R. S. Oliveri та співавт., 2014; B. Huang та співавт., 2015; D. Dennie та співавт., 2016.

[507] H. Xin та співавт., 2014; V. Karantalis, J. M. Hare, 2015; E. Rohde та співавт., 2019; K. Yin та співавт., 2019; D. Cizkova та співавт., 2020.

[508] Ізоляція і опис культуральних властивостей — S. J. Morrison та співавт., 1999. Інше — див. далі.

[509] Тоді як нестин-негативні МСК строми кісткового мозку — мезодермального походження, володіють остеогенними та картилягогенними властивостями *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016)*.

[510] V. Neirinckx та співавт., 2014; H. Yang та співавт., 2015; R. R. Khankan та співавт., 2016; N. Najafzadeh та співавт., 2017. Поодинокі згадки про СКНГ в сучасних оглядових працях — O. O. Solis-Castro та співавт., 2022; X. Hu та співавт., 2023. Ефективність фáкторних похідних СКНГ при експериментальній ХСМТ — Z. Ma та співавт., 2024.

[511] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 735, 741, 743.

[512] Y. F. Hu та співавт., 2010; M. Sieber-Blum, 2010; B. Gericota та співавт., 2014; B. G. McMahill та співавт., 2015.

[513] B. H. Dobkin, 2010; J. D. Steeves, 2015; J. A. Steinbeck, L. Studer, 2015; S. A. Myers та співавт., 2016; P. Assinck та співавт., 2017; V. Dietz, M. E. Schwab, 2017; K. Dalamagkas та співавт., 2018; S. Liu та співавт., 2018; J. H. Badhiwala та співавт., 2019; M. C. Jin та співавт., 2019; A. M. Kamelska-Sadowska та співавт., 2019; P. Xu, X. Yang, 2019.

[514] A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009; див. також V. P. Lemmon та співавт., 2014.

[515] Йдеться про стандартизацію генотипу та фенотипу піддослідних тварин, умов їх утримання, протоколу моделювання травми та післяопераційного догляду тощо.

[516] P. Assinck та співавт., 2017; V. Dietz, M. E. Schwab, 2017; K. Dalamagkas та співавт., 2018.

[517] Припадають на ~3–7-му добу; Н. Е. Полищук, Е. И. Слынько, 2001. За версією, узагальненою J. R. Siebert та співавторами *(2015)*, протягом перших 3 діб після ХСМТ має місце нейтрофільна реакція у ділянці травми, у другій половині першого тижня сягає максимуму інфільтрація зони травми судинними *(васкулярними)* макрофагами, котрі активують подальший тканинний процес із залученням у вогнище травми мікроглії; мікрогліальна реакція сягає максимуму до кінця 1-го місяця і утримується тривалий час. Див. також: A. Moghaddam та співавт., 2013; E. Garcia та співавт., 2016; A. P. Tran та співавт., 2018. Стосовно періодизації змін судинного русла у епіцентрі травми у гострому періоді — G. T. B. Casella та співавт., 2002; M. T. L. Ng та співавт., 2011 За даними Z. Shang та співавторів *(2022 a, b)*, оптимальним терміном для клітинної трансплантації після ХСМТ в умовах експерименту може бути підгостра стадія — 3–7 діб після моделювання травми *(включаючи 7-му добу і не включаючи 3-тю добу)*. Див. також M. Szymoniuk та співавт., 2022, підрозділ 6.2.

[518] K. A. Moxon, G. Foffani, 2015; M. Alam та співавт., 2016; U. Chaudhary та співавт., 2016; K. Hu та співавт., 2016.

[519] Див. виноску 469.

[520] Атропіну сульфату, діазепаму, натрію оксибутирату, фенібуту тощо *(В. А. Малахов, 2010)*.

[521] В. А. Малахов, 2010; S. M. Elbasiouny та співавт., 2010 b; J. M. D'Amico та співавт., 2014; E. Moraru, G. Onose, 2014.

[522] В. А. Малахов, 2010; S. M. Elbasiouny та співавт., 2010 b; E. Lapeyre та співавт., 2010; V. Stevenson, D. Playford, 2012; S. N. Mathur та співавт., 2014.

[523] Прямий агоніст рецепторів $ГАМК_{В}$.

[524] Агоніст центральних α_2-адренорецепторів.

[525] Центральний антагоніст Н-холінорецепторів.

[526] Позитивні алостеричні бензодіазепінові модулятори рецепторів $ГАМК_{А}$.

[527] Блокатор ріанодинових кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулуму, препарат периферичної дії.

[528] Натрієва сіль ГАМК.

[529] Взаємодіє з субодиницею $\alpha_2\delta$ потенціалзалежних кальцієвих каналів.

[530] Молекулярні точки прикладання вивчені недостатньо.

[531] Введення у тканину спастичного м'яза.

[532] Внутрішньоневральне введення.

[533] Введення у рухові точки спастичного м'яза.

[534] M. Sindou, 1995; В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009; A. Roberts, 2013; M. I. Barakat та співавт., 2016 *(стаття відкликана редакцією через значний об'єм дублювання матеріалу, опублікованого кілька років раніше у іншому науковому журналі)*;

[535] J. P. Hunter, P. Ashby, 1994; G. Barolat та співавт., 1995; M. Pinter та співавт., 2000; В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009; Y. Jung та співавт., 2024.

[536] Підрозділ *"Physical Treatments"*.

[537] Англ. — *static weight bearing*.

[538] Англ. — *passive cycling*; J. M. D'Amico та співавт., 2014, з посиланням на S. M. Rayegani та співавт., 2011.

[539] Йдеться про *«voluntary muscle contraction»*.

[540] Англ. — *body-weight supported treadmill training*.

[541] Англ. — *resistance training at maximal intensity*.

[542] Англ. — *proprioceptive neuromuscular facilitation*.

[543] Англ. — *equine-assisted therapy*.

[544] Оглянуто у: F. Gómez-Pinilla та співавт., 2007; J. M. D'Amico та співавт., 2014; E. Hinahon та співавт., 2017; E. Rejc та співавт., 2017. Див. також: Z. H. Liu, 2015, с. 52, 53; I. C. Maier, 2008, с. 28–32.

[545] Цей фрагмент є перепосиланням; його джерело, на жаль, втратили під час підготовки тексту; наводимо через очевидну значущість.

[546] Cyclic AMP response element-binding [protein].

[547] Наприклад, на час написання книги перелік відповідних праць, за нашими спостереженнями, був таким: C. P. Hofstetter та співавт., 2005; M. Y. Macias та співавт., 2006; W. A. Hendricks та співавт., 2006; J. W. Lee та співавт., 2012; Y. Luo та співавт., 2013; K. Piltti та співавт., 2013; D. H. Roh та співавт., 2013; S. Watanabe та співавт., 2015; Z. G. Yao та співавт., 2015; R. Hua та співавт., 2016; M. Yousefifard та співавт., 2016.

[548] Y. Saruhashi та співавт., 1996; E. Camand та співавт., 2004;

R. R. Khankan та співавт., 2016.

[549] Цымбалюк ВИ и др. Трансплантация эмбриональной нервной ткани у больных детским церебральным параличом. Матер. науч.-прак. конф. «Лечение нейромоторных нарушений у детей». Хабаровск, 1990:140-2 • Цимбалюк ВІ та ін. Механізми рухових порушень при ДЦП та їх корекція за допомогою ембріональної нервової тканини. Бюл. УАН. 1998;6:4-5 • Пичкур ЛД. Динамика неврологического статуса больных детским церебральным параличом после операции нейротрансплан тации. Бюл. УАН. 1998;6:11-2 • Пичкур ЛД. Изменение рефлекторной активности мышц больных детским церебральным параличом после нейротрансплантации. Бюл. УАН. 1998;6:12-3 • Цымбалюк ВИ и др. Влияние нейротрансплантации на рефлекторную активность мышц и пассивные движения у больных со спастическими формами детского церебрального паралича. UNJ. 2000;2:116-25 • Цимбалюк ВІ та ін. Результати нейротрансплантації у хворих на дитячий церебральний параліч. UNJ. 2001;2:90 • Цымбалюк ВИ и др. Содержание нейромедиаторов в субарахноидальном ликворе больных детским церебральным параличом и влияние на него трансплантации ЭНТ. UNJ. 2001;1:51-4 • Цымбалюк ВИ и др. Изменения в иммунном статусе больных различных возрастных групп со спастической формой детского церебрального паралича до и после трансплантации эмбриональной нервной ткани. Трансплантологія. 2004;5(1):34-8.

[550] **Як виявилося уже після завершення роботи, перебіг модельованої травми у лінійних тварин обох зазначених нижче установ може відрізнятися, що, на жаль, підважує значущість висновків представленого дослідження, опублікованих у низці праць:** Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. INJ. 2016;6:13-9 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. INJ. 2016;7:20-6 • Козявкін ВІ та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буков Мед Вісн. 2016;20(4):83-9 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клін Хір. 2017;1:64-6 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. Укр Неврол Журн. 2017;1:65-71 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клін Хір. 2017;3:44-7 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клін Хір. 2017;4:69-73 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. INJ. 2017;1:12-7 • Tsymbaliuk V et al. The effect of NeuroGelTM with neural crest stem cells implantation on motor function recovery after experimental spinal cord injury. Eur J Neurol. 2017;24 Suppl 1 (Abstr 3rd Congr Eur Acad Neurol):1199(223) • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової активності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань. Укр Неврол Журн. 2017;3:43-8; Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки відновлення рухової функції паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань із використанням стовбурових клітин мезенхімального й нейрогенного фенотипу. INJ. 2017;7:16-22 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань з використанням стовбурових клітин мезенхімального і нейрогенного фенотипу. INJ. 2018;3:5-12. **На даний час таке припущення потребує ретельного з'ясування. Документальна належність тварин висвітлювалась нами не у всіх попередніх публікаціях: на той момент ми вважали їх розведеними на основі лінії Wistar.**

[551] *«Sedazin»*; Biowet, Польща; ~15 мг/кг. **Тут і надалі: точне визначення індивідуальної маси у експериментальних тварин на момент хірургічного втручання не здійснювали, користувались приблизними, усередненими показниками, у зв'язку із чим подаємо примірне оптимальне дозування препаратів.**

[552] *«Calypsol»*; Гедеон Ріхтер А. О., Угорщина; ~70 мг/кг.

[553] Після ретельного видалення шерстистого покриву спинної та поперекової ділянки поверхню шкіри дезінфікували 5 %-ним спиртовим розчином йоду або розчином повідон-йоду *(«Бетадин», EGIS, Угорщина).* Тварину фіксували на оперативному столику головою ліворуч, враховуючи момент ініціації ламінектомії *(див. далі)* та латералізацію мануальних навиків хірурга. Зону розташування нижніх грудних сегментів спинного мозку визначали, спираючись на пальпаторне виявлення каудального кінця грудної клітки з боку її фіксації до хребтового стовбура. Найімовірніша локалізація зони травми у нашому експерименті — сегменти T_{13}–L_1 спинного мозку *(див. далі)*. Дотримуючись правил асептики, шкіру розтинали по лінії, що з'єднує остисті відростки ~T_9–L_2 хребців. Скелетували остисті відростки ~T_{10}–L_1, кровотечу спиняли шляхом тампонування. Робочий кінець напівтупого списоподібного сталевого стрижня *(довжина — 15 см, у тому числі рукоятки — 7 см, товщина робочого кінця — 1 мм)* укладали під кутом 45° *(вершина кута спрямована рострально)* у жолоб, утворений прикореневою частиною остистого відростка та скелетованою лівою частиною дорзальної поверхні дужки хребця. Здійснювали ростральний рух у жолобі до моменту потрапляння робочого кінця під каудальний край дужки, який черепицеподібно розташовується поверх *(дорзальніше)* рострального краю дужки розглядуваного хребця. Кінець спису заглиблювали у перфорований таким чином канал хребта до моменту, коли незначні рухи рукоятки вверх супроводжувалися легкими моторними відповідями лівої кінцівки. У сформоване таким чином вікно хребтового каналу заводили браншу зігнутого по ребру москітоподібного затискача, яким здійснювали обмежену, латералізовану ліворуч ламінектомію, зберігаючи при цьому суглобові відростки, максимально відкриваючи лівий півокіл задньобічної поверхні спинного мозку, асоційованої з задніми корінцями та спінальними нервами ростральних сегментів. Під час виконання ламінектомії, особливо найбільш латеральних відділів, спостерігали венозну кровотечу, спричинену руйнуванням елементів епідурального венозного сплетення. Кровотеча спинялася самочинно протягом ~5 хв.

[554] **Визначення стану твердої мозкової оболони (ТМО) у межах кісткового вікна, як і вивільнення спинного мозку від прилеглих нервових стовбурів перед моделюванням його травми — не здійснювали.** За допомогою списоподібного офтальмологічного скальпеля *(як варіант — голкою інсулінового шприца)* проколювали спинний мозок одразу ж біля лівого краю задньої серединної вени і артерії *(див. нижче)* так, що лезо скальпеля знаходилося в сагітальній площині, рукоятка — перпендикулярно дорсальній поверхні спинного мозку. Після гемостазу, у рану спинного мозку заводили одну з бранш офтальмологічних ножиць таким чином, щоб при повному їх відкритті в проміжок між браншами потрапляла ліва половина поперечника спинного мозку; ножиці встановлювали рукоятковою частиною в площині поперечного перерізу спинного

мозку, перпендикулярно дорсальній його поверхні. У декілька прийомів перетинали тканину лівої половини поперечного перерізу спинного мозку. Означимо ряд особливостей техніки виконання ЛПП. **1.** У зрілих щурів площа поперечника каналу хребта у нижньогрудному відділі значно перевищує площу поперечного перерізу спинного, а на поперечних зрізах хребта у латеровентральних напрямках від центральної осі зазвичай виявляють симетричне поширення порожнини каналу хребта *(G. Morawietz та співавт., 2004; C. Watson та співавт., 2009; N. V. Jaumard та співавт., 2015; A. I. Stavrakis та співавт., 2015).* Дужки хребців на цьому рівні мають своєрідну анатомію: лише незначна за площею дорзальна їх поверхня може бути легко звільнена від прилягаючих м'язів і видалена блоком із остистими відростками. Об'ємніша частина залишається щільно зв'язаною із м'язами спини, суглобовими відростками і формує дорзальну стінку описаного вище латерального кишеноподібного заглиблення. Повне руйнування цієї структури пов'язане із резекцією суглобових поверхонь, призводить до втрати стабільності хребта, супроводжується значною травматизацією, вираженою венозною кровотечею і значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду. Латеральне розташування волокон важливих для локомоції низхідних шляхів може бути причиною неповного їх перетину саме зважаючи на описану анатомічну особливість хребтового каналу, тому сліпий контроль повноти перетину є важливим моментом виконання ЛПП. **2.** Іншою умовою коректного виконання ЛПП є збереження цілісності задньої серединної вен*и (Z. Zhang та співавт., 2001; Y. Cao та співавт., 2015; P. Li та співавт., 2020)* і, головне, однойменної артерії спинного мозку *(O. U. Scremin, 2015, с. 1003, 1005; D. Mazensky та співавт., 2017).* Мабуть, саме у зв'язку з ушкодженням цієї артерії ми у деяких випадках спостерігали блискавичне, інтраопераційне наростання набряку-набухання спинного мозку у межах вікна хірургічного доступу, формування глибокої нижньої параплегії, що практично не регресувала з часом. Тому важливо обмежувати зону мієлотомії парасагітально. В усіх попередніх наших роботах, цитованих у цій монографії, ми, спираючись на цю обставину, означували серединну поздовжню судину спинного мозку щура у нижньогрудному відділі як артерію. Зважаючи на дані O. U. Scremin *(2015, с. 1003, 1005)* і рецепцію саме цієї позиції D. Mazensky та співавторами *(2017)*, наш варіант анатомічного означення згаданої судинної структури, на щастя, виявився доречним. **3.** Питання точного, посегментного визначення локалізації місця ЛПП, незважаючи на вдавану очевидність відповіді — складне, передусім виходячи з вікових і — не виключено — внутрішньовидових *(лінійних)* особливостей скелетотопії спинного мозку щура. **Спеціальне експериментальне з'ясування цього питання у межах цього й попереднього досліджень ми не проводили.** Для вибору зони травми використовували пальпаторне визначення каудального краю грудної клітки глибоко анестезованої тварини у місці її фіксації до хребта, що, з огляду на більшу рухомість останніх пар ребер *(costae fluctuantes; у гризунів — Z. E. Özkan, 2007; M. A. Olude та співавт., 2013),* особливо у тварин молодого віку, а також відсутність рентгенологічного контролю, дозволяє локалізувати ділянку ламінектомії приблизно, у дорослих тварин, найімовірніше, — на рівні хребців T_{11}–T_{12}, у молодих — частіше на рівні T_{11}. Зважаючи на наявну, певною мірою неоднозначну літературну інформацію *(E. G. Gilerovich та співавт., 2008; G. Moonen та співавт., 2016),* можемо констатувати, що ламінектомію у дорослих тварин ми здійснювали на рівні хребців T_{10}–T_{13}, найчастіше — на рівні хребців T_{11}–T_{12}, тобто травму наносили на рівні сегментів спинного мозку T_{12}–L_2, найчастіше — на рівні сегментів T_{13}–L_1. При цьому перетинали також нервові корінці сегментів T_{12}, T_{13}, можливо і T_{11}, котрі спеціально не відокремлювали від поверхні спинного мозку. Однак у молодих тварин, маса котрих поступалася зрілим щонайменше у 4–5 разів, скелетотопічні особливості топографії спинного мозку інші. Так, відомо, що у дорослої людини каудальний кінець спинного мозку локалізований на рівні нижньої третини L_1 — верхньої третини L_2 хребця *(S. Canbay та співавт., 2014),* у новонароджених немовлят — приблизно на один хребець нижче *(A. J. Barson, 1970; S. Vettivel, 1991).* У дорослого щура каудальний кінець спинного мозку знаходять на рівні між хребцями L_3 і L_4 чи між хребцями L_4 і L_5 *(J. B. Gelderd, S. F. Chopin, 1977),* у 20-добового щура [1] — на рівні хребця L_6 *(R. G. Curless та співавт., 1977)* [2]. Слід також враховувати вірогідно меншу осифікацію, а тому більшу рухомість і гнучкість *costae fluctuantes* у тварин місячного віку, що може означати вище розташування точки зупинки пальців хірурга при виявленні ригідної вершини кута між грудною кліткою і хребтом. Отже, зона травми спинного мозку за аналогічних скелетотопічних орієнтирів виконання ЛПП у тварин молодого віку розташовується вище, ймовірно на 1 сегмент; у нашому випадку превалюючою локалізацією ділянки ЛПП у молодих тварин була, найімовірніше, область сегментів T_{12}–T_{13} *(найімовірніше, T_{12})* і асоційованих з ними стовбурів спинномозкових нервів T_{12} і, можливо, T_{11} і T_{13}. Відзначимо також, що іннервація м'язів черевної стінки щура загалом забезпечується спинномозковими нервами T_6–L_1, а її серединної частини, парез котрої повинен бути видимий найкраще, — нервами T_7–T_{10} *(E. Calguner та співавт., 2006).* Серед наших спостережень частота парезу м'язів черевної стінки була низькою *(спеціально не підраховували)*, що свідчить про розташування зони травми нижче сегмента T_{10} спинного мозку. Ураження спинномозкових нервів під час контролю повноти перетину половини спинного мозку *(див. вище)* при виконанні ламінектомії у зоні хребців T_{11}–T_{12} не може спричинити видимий парез м'язів черевної стінки, оскільки на зазначеному рівні хребта у його каналі перебувають стовбури спинномозкових нервів T_{11}–L_2 *(G. Moonen та співавт., 2016).* Отже, нечасті випадки фіксованого нами парезу передньої черевної стінки, найімовірніше, були пов'язані з виконанням травми на рівні, вищому, ніж T_{11}. При цьому неврологічний дефіцит у паретичній кінцівці за таких умов істотно не відрізнявся від випадків звичної локалізації зони травми. Зауважимо також, що парез м'язів черевної стінки істотно впливає на симетрію тіла і якість рухової активності у квадрипедальних тварин, особливо беручи до уваги порушення іннервації товстої кишки при ХСМТ, зменшення пропульсії її вмісту, тобто схильність до перенаповнення товстої кишки каловими масами і збільшення об'єму внутрішньочеревного вмісту. Ця обставина значно, на наш погляд, утруднює верифікацію ступеня рухової функції задньої паретичної кінцівки. Упродовж дослідження траплялись також рідкісні випадки стійкого, виразно видимого периферичного парезу м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки, обумовленого, найімовірніше, ураженням мотонейронів, локалізованих у сегментах L_3–L_6 *(J. M. Peyronnard та співавт., 1986),* тобто за умови виконання ЛПП у зазначеній ділянці спинного мозку, а отже, за розкриття каналу хребта на рівні T_{13}–L_1 хребців. Ми прагнули вилучити таких тварин з обрахунку, а тому, зважаючи також на випадкову їхню появу у всіх групах, де моделювали ЛПП, — вважаємо вплив такої технічної девіації на отримані результати незначущим. Враховуючи означені моменти, вважаємо виконання ЛПП на рівні T_{13}–L_1 сегментів спинного мозку оптимальним у сенсі можливості верифікації рухової активності тварин засобами поведінкового тестування *(див. далі)*.

[1] Порода Sprague-Dawley, кількість спостережень n = 1.

[2] На думку цих авторів, різниця локалізації ділянки планованої травми повинна складати 15–20 мм каудальніше порівняно з дорослими екземплярами.

555 З цією метою в місце дефекту тканини спинного мозку вводили зведені бранші скривленого по ребру офтальмологічного пінцета, обтягнуті марлевою тканиною і, впираючись ними в передню поверхню каналу хребта в ділянці перетину, проходили по внутрішній поверхні каналу в напрямку від передньої його серединної лінії до краю відлому кореня дужки. У такий спосіб зменшували ймовірність неповного перетину латеральних ділянок білої речовини спинного мозку. При цьому відбувалося повторне ушкодження епідуральних ве-

нозних сплетень, що супроводжувалося доволі інтенсивною венозною кровотечею. До речі, ми не оригінальні у використанні спеціального хірургічного засобу контролю повноти перетину спинного мозку під час моделювання лацераційної травми *(R. V. Ung та співавт., 2007)*.

[556] Ум. номери «0», «1», ПО *«Хімволокно»,* Київ.

[557] *«Бетадин»*, EGIS, Угорщина.

[558] ВАТ *«Київмедпрепарат»*.

[559] 1.5 млн ОД розводили на 10 мл фізіологічного розчину, отримували ~11 мл суспензії, ~1 мл котрої вводили підшкірно 1 дорослій тварині масою ~200–300 г.

[560] KRKA, Словенія.

[561] Вміст 2-х ампул по 1 мл розчину у кожній *(по 4 мг діючої речовини)* розводили на 2 мл фізіологічного розчину; 1 мл отриманого розчину *(2 мг діючої речовини)* використовували для внутрішньоочеревинної ін'єкції 1 дорослій тварині масою ~200–300 г. Ймовірно, такі дози мізерні порівняно з тими, котрі фігурують для лікування, приміром, експериментального набряку головного мозку у щура, спричиненого холодовою травмою *(«cold-injury oedema»; G. Meinig, K. Deisenroth, 1990)*.

[562] На етапі оперативного втручання та у перші години після його завершення летальність складала ~25 %, визначалася помилками у наркотизуванні, збільшенням тривалості чи, навпаки, прискореним веденням оперативного втручання, об'ємом крововтрати. За наявності цих негативних умов у післяопераційному періоді спостерігали ознаки системного порушення гемостазу — просякання кров'ю шкірної та слизової облямівки ока, гематурію, а також виражену слабкість — що часто закінчувалося загибеллю тварини. Летальність у віддаленому періоді травми становила ~15 % і спричинялася, ймовірно, розвитком інфекційно-запальних ускладнень. Моделювання повного поперечного перетину спинного мозку (T_{11}) в аналогічних умовах утримання тварин *(до переліку експериментальних груп не включали)* супроводжувалося абсолютною летальністю протягом перших двох тижнів експерименту.

[563] **У роботі** — *Козявкін ВІ та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності наперебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буков Мед Вісн. 2016;20(4):83-9* — **розмір цих кліток позначено як 40 × 30 × 15 см; зовнішній розмір верхньої площини клітки — ~50 × 36 см.**

[564] **У роботі** — *Козявкін ВІ та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності наперебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буков Мед Вісн. 2016;20(4):83-9* — **розмір цих кліток подано помилково, як 30 × 20 × 10 см; зовнішній розмір верхньої площини клітки — ~43 × 28 см.**

[565] У цій експериментальній парадигмі — котра, фактично, не впливає на спроможність порівняльного аналізу між різними видами апробованих втручань, однак дозволяє повністю розкрити клінічні особливості моделі, — уточненого вивчення рухової активності задньої контрлатеральної місцю травми кінцівки — ***Mi***$_{contra}$ *— строго менше 11-ти балів BBB; методологія оцінки показника у балах шкали BBB — див. с. 79–84).* Також прагнули реєструвати випадки синхронного периферичного *(в'ялого)* парезу **переважно усіх груп м'язів** задньої іпсилатеральної кінцівки *(випадки парезу дистальних груп м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки у групі* ***«ТТНЦ»*** *у викладеній далі у цій виносці інформації не згадано; вони проаналізовані на с. 145–147 тому I попереднього видання цієї книги).* Ось ці випадки *(дані у дужках відображають рівень* ***Mi***$_{contra}$ *у балах шкали BBB; див. далі).* У групі **«ЛПП»** — найімовірніше, 5 випадків двобічного ураження і 3 випадки периферичного парезу, у групах **«ЛПП$_{JUV}$»** і **«ЛПП$^{o}_{JUV}$»** тварини зі стійким виразним парезом задньої контрлатеральної кінцівки *(< 11 балів BBB)* чи з явищами периферичного парезу задньої іпсилатеральної кінцівки не виявляли ■ у групі **«NG»** виявлено 3 тварини з явищами парезу задньої контрлатеральної кінцівки; у групі **«CΘRP$_{ALIEN}$»** на останньому терміні спостереження виявляли 3 тварини з підозрою на парез задньої контрлатеральної кінцівки *(****Mi***$_{contra}$ *— по 10 балів BBB)* ■ у групі **«XITΩ»** виявляли 5 тварин, для котрих у різні терміни протягом періоду від 2-го тижня до 5-го місяця діагностували в'ялий парез задньої іпсилатеральної кінцівки, і 1 тварину, у котрої щонайменше на 23-му тижні спостереження виявляли парез задньої контрлатеральної кінцівки *(****Mi***$_{contra}$ *— 9.5 бала BBB; через 2.5 міс після травми виявляли 2 інші тварини з аналогічним ступенем парезу задньої контрлатеральної кінцівки)* ■ у групі **«ТТНЦ»** — на останніх термінах спостереження виявляли 2–3 тварини з ознаками парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(****Mi***$_{contra}$ *— 9–10 балів BBB)* ■ у групі **«ТТФМ»** на останньому терміні спостереження виявляли 2 тварини з явищем парезу задньої контрлатеральної кінцівки ***Mi***$_{contra}$ *— 2 і 7 балів BBB)* ■ *у групі* **«ТТФН»** на останньому терміні спостереження виявляли 2 тварини з явищами парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(****Mi***$_{contra}$ *— 9 і 10 балів BBB)* ■ у групі **«NG+НСК»** виявляли 1 тварину з явищами парезу задньої контрлатеральної кінцівки на першому терміні спостереження *(надалі парез регресував)* ■ у групі **«NG+СККМ»** виявляли 1 тварину з тимчасовими явищами периферичного парезу задньої іпсилатеральної кінцівки і 1 тварину зі стійким парезом задньої контрлатеральної кінцівки до моменту завершення експерименту *(****Mi***$_{contra}$ *— 9 балів BBB)* ■ у підгрупі **«NG+СКНГ$_{♀}$»** *(ДУ «ІНХ НАМНУ»)* виявляли 3 тварини з явищами стійкого парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(****Mi***$_{contra}$ *— 8, 9 і 10 балів BBB на момент завершення експерименту).* За результатами спеціального ретроспективного аналізу первинних даних, протягом дослідження зареєстровано кілька випадків, коли під час тестування на першому тижні *(тестування на цьому терміні здійснювали не у всіх групах; див. далі)* ***Mi***$_{ipsi}$ був на рівні ≥ 10 балів BBB: **«NG+НСК»** — 1 випадок, ***Mi***$_{ipsi}$ — 10 балів BBB; **«CΘRP$_{ALIEN}$»** — 1 випадок, ***Mi***$_{ipsi}$, ймовірно, більше 11 балів BBB; **«ЛПП$_{JUV}$»** — 4 випадки, ***Mi***$_{ipsi}$ — 10, 10, 11 і 11 балів BBB. Лише у групі **«CΘRP$_{ALIEN}$»**, для якої такий випадок був асимптотичним, а також керуючись актуальними на той момент критеріями відбору перехресного експерименту, тварину вилучили з обліку. Інших перерахованих тварин з такими значеннями рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки через тиждень після моделювання травми залишали в обрахунку. Стосовно долі цих значень на першому терміні спостереження у тварин групи **«ЛПП$_{JUV}$»** — див. с. 84. Загалом, серед 192-х тварин, прооперованих у цьому дослідженні і включених у групи тривалого спостереження, ретроспективно вдалося виявити 8 випадків синхронного периферичного *(в'ялого)* парезу переважно усіх груп м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки *(4.2 %)*, 27 випадків виразного *(критерій — див. початок цієї виноски)* парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(14.1 %)* і щонайменше 6 випадків *(3.1 %)* відновлення рухової функції задньої іпсилатеральної кінцівки протягом умовного першого тижня спостереження до рівня ≥ 10 балів BBB. **Отже, частка тварин, котрі не відповідали трьом перерахованим критеріям за результатами ретроспективного аналізу, однак майже усі *(див. вище)* залишилися в обрахунку, склала 21.4 % *(кожна п'ята тварина).*** Нарешті, випадки очевидного іпсилатерального парезу м'язів черевної стінки спеціально не реєстрували; ми не пригадуємо часту або характерну для тієї чи іншої групи маніфестацію такого симптому; однак строго оцінити його частоту, тобто ймовірність надмірно розтралізованого виконання нами ЛПП *(згідно з нашими міркуваннями, викладеними кількома виносками вище, — на рівні сегмента спинного мозку T_{10} і вище)* на матеріалах цього дослідження — неможливо.

[566] **Написано на основі даних E. Pinet, Ю. Я. Ямінського,**

О. А. Рибачук, Р. Г. Васильєва, Ю. Ю. Сенчика і Р. Б. Козакевича.

[567] FISO Technologies Inc., Quebec, Canada.

[568] Після полімеризації ксерогель *(гель у сухій формі)* вміщували у етанол, після набухання відмивали спирт, інші побічні сполуки синтезу видаляли шляхом щоденного вимивання дистильованою водою протягом 2 тиж. Готовий до вжитку гель стерилізували у дистильованій воді шляхом автоклавування, транспортували в герметичних ємкостях у дистильованій воді. Матрикс NG являє собою біосумісний полімерний матеріал зі складною просторовою структурою (***рис. 8***); оригінальний NeuroGel™ містить численні аморфні мікро- *(< 2 нм), мезо- (2–50 нм)* і макропори *(50–300 нм; S. Woerly та співавт., 1999; S. Woerly та співавт., 2001 a)*.

[569] Утворюється при виробничому дезацетилюванні хітину панцирів червононогих крабів та нижчих грибів. У короткому викладі, хітозан середньої молекулярної ваги *(Sigma-Aldrich, США)* розчиняли у водному розчині оцтової кислоти для одержання 2 % розчину хітозану. У розчин вносили наважку багатошарових вуглецевих нанотрубок з чистотою 99.8 % *(ТОВ «ТМ Спецмаш», Київ),* диспергували ультразвуковим змішувачем протягом 20 хвилин, вмішували у формоутворюючий об'єм необхідного діаметра і довжини. Макроскопічні поздовжні тунелі формували шляхом занурення каркасу, виготовленого з нержавіючої медичної сталі, в об'єм суспензії та утримання до завершення висушування матриксу. Залишок оцтової кислоти нейтралізували водним розчином NaOH *(Sigma-Aldrich, США),* заготовки обробляли глутаровим альдегідом *(Sigma-Aldrich, США)* з метою підвищення механічної стійкості, отримані композити промивали дистильованою водою, висушували у повітряному середовищі при 70 °С протягом 4 год, тунелеутворюючий каркас вилучали (***рис. 9***; *R. B. Kozakevych, Yu. M. Bolbukh та співавт., 2016; R. B. Kozakevych, T. I. Petriv та співавт., 2016)*.

[570] 5.5 міс., 300 г; ДУ *«ІНХ НАМНУ»*; до загального переліку тварин роботи не включені.

[571] Після декапітації череп розкривали через великий потиличний отвір, після вилучення тканини мозочка, стовбура та великих півкуль відкривали ростральні кісткові кишені, у яких розташовані НЦ; цибулини вилучали, поміщали у стерильний розчин натрію хлориду температурою 37 °С, очищали від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розмірами 2 мм^3. Один з фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин, інші утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37 °С до моменту трансплантації.

[572] Вагітну самку щура наркотизували сумішшю зазначених вище наркотичних засобів, фіксували на операційному столику черевцем догори. Черевце голили, шкіру обробляли розчином бетадину *(Egis, Угорщина)*. Передню черевну стінку розтинали по середній лінії від мечоподібного відростка груднини до лонного зчленування. Матку з плодами видаляли, вміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Стінку матки розкривали, плоди в амніотичній оболонці вміщували в окрему стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду, вилучали з амніотичної оболонки. Офтальмологічними ножицями поперечно розсікали головку плода у місці переходу її у тіло, видаляли головний мозок. Мозочок відокремлювали і переміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Кожну півкулю мозочка розділяли на 2 приблизно рівні половини розміром 2 мм^3. Фрагмент таких розмірів використовували для підрахунку кількості живих клітин. До моменту трансплантації фрагменти утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37 °С. Тканину мозочка, отриману у одного плода, використовували для трансплантації двом тваринам.

[573] Вагітну самку наркотизували вказаним вище чином, фіксували на операційному столику черевцем догори, з дотриманням правил асептики матку з плодами видаляли через лінійний розріз передньої черевної стінки і вміщували у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Тварину виводили з експерименту шляхом передозування вказаних наркотичних препаратів. Стінку матки розкривали, плоди вміщували в окрему стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду, вивільняли з амніотичної оболонки, офтальмологічними ножицями широко розсікали черевну частину по серединній лінії, від передньої поверхні хребта відсепаровували черевний органокомплекс, вилучали обидві нирки, які переносили у стерильну чашку Петрі з ізотонічним розчином натрію хлориду. Кожну нирку розділяли на 2 приблизно рівні фрагменти, розміром ~1.5–2 мм^3, одній тварині трансплантували 1 фрагмент; один з фрагментів використовували для підрахунку кількості живих клітин. До моменту трансплантації матеріал утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37 °С.

[574] Підрахунок кількості живих клітин здійснювали за допомогою стандартного тесту з трипановим синім після отримання дисоційованої культури, що включало макроскопічне подрібнення фрагмента тканини, багаторазове піпетування у середовищі Ігла, центрифугування одержаної суміші при швидкості 10 тис. об./хв протягом 1 хв, забору осаду, його розведення у середовищі Ігла, додавання в отриману суспензію трипанового синього у пропорції 1/4, витримування протягом 1 хв та оцінку результату фарбування у камері Горяєва.

[575] **Стать плода не визначали.** У стерильних умовах у анестезованої самки миші лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J *(трансгенної за геном зеленого флуоресцентного білка)* на 17-й добі гестації вилучали плоди, у яких виділяли гіпокамп; тканину механічно дисоціювали пастерівськими піпетками різного діаметру у середовищі Neurobasal *(Gibco Invitrogen, США),* суспензію пропускали через нейлонові клітинні фільтри *(Falcon, США)* з діаметром пор 40 мкм, центрифугували у градієнті щільності *(22 % розчин «Percoll», GE Healthcare, США).* Життєздатність клітин визначали методом проточної цитометрії на лазерному цитофлуориметрі-сортері FACSAria *(Becton Dickinson, США)* після інкубації суспензії клітин з 7-аміноактиноміцином; вона становила *(91.6 ± 0.7) %*. Вміст GFP-позитивних клітин у культурі складав *(97.5±0.5)* %, Nestin-позитивних клітин — *(96±0.5)* % (***рис. 10***).

[576] 96 % Neurobasal, 2 % B-27 Supplement, 1 % Glutamax, 0.1 % Sodiumpyruvate, 0.1 % NAC, 0.5 % пеніцилін/стрептоміцин — *Gibco*, Велика Британія.

[577] Sigma, США.

[578] Вимивання здійснювали середовищем RPMI-1640 *(Sigma, США).* З цією метою у глибоко анестезованої тварини *(див. с. 72)* видаляли обидві стегнові кістки шляхом перетину у ділянках колінного та кульшового суглобів, очищали від м'яких тканин, поміщали у 70 % розчин етилового спирту, обидва епіфізарні кінці кожної кістки стинали, під тиском через діафіз за допомогою інсулінового шприца пропускали рідке середовище RPMI-1640, вимиваючи вміст порожнини кістки. Для підрахунку кількості клітин, об'ємну одиницю отриманого змиву змішували з 3 % розчином оцтової кислоті у пропорції 1:20 і переглядали у камері Горяєва. Отриману суспензію вносили у культуральний флакон з площею поверхні 25 см^2 або на чашку Петрі діаметром 60 мм, загальна кількість клітин становила не менше 10 млн. У подальшому клітини висівали по 4×10^5 клітин/см^2 та культивували протягом 2-х тижнів, змінюючи поживне середовище кожні 2–3 доби, в умовах зволоженого повітря з 5 % CO_2 при температурі 37 °С. Перший пасаж проводили при 80 % конфлуентності моношару, знімаючи клітини за допомогою 0.02 % розчину трипсину/версену *(Sigma, США),* та пересаджували їх у нові флакони зі щільністю 2×10^4 клітин/см^2. СККМ на другий пасаж висаджували в чотири лункові планшети по 3×10^4 в кожну лунку та культивували протягом 7-ми діб. Частку життєздатних клітин у суспензії визначали на лазерному цитофлуориметрі-сортері BD FACSAria *(Becton Dickinson, США)* за рівнем накопичення у клітині з денатурованою, фрагментованою чи деспіралізованою ДНК флуоресцентного ДНК-зонду 7-аміноактиноміцину. Відсоток

життєздатних клітин у культурі становив *(94.1±0.6)*%.

[579] У середовищі, що містило 42.5 % RPMI-1640 *(Sigma, США)*, 42.5 % DMEM, 15 % FBS, 2 mM L-глутаміну, 1нг/мл основного фактора росту фібробластів *(Sigma, США)*.

[580] Фенотипування здійснювали за маркерами CD34, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 з використанням моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, мічених флуорохромами *(Becton Dickinson, США)*.

[581] Адипогенне диференціювання включало культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози *(4.5 г/л)*, 5 % конячої сироватки та 10 % ембріональної телячої сироватки, 1 мкл дексаметазону, 200 мкл індометацину, 500 мкл ізобутилметилксантину та 5 мкг/мл інсуліну; середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання включало: DMEM з низьким вмістом глюкози, 10 % ембріональної телячої сироватки , 100 нМ дексаметазону , 10 мМ β-гліцерофосфату та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату . Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 30 діб. За вивченими ознаками отримана культура відповідала мінімальним критеріям культури СККМ. Усі перелічені реактиви — виробництва Sigma *(США)*.

[582] Капсулу фолікула розрізали вздовж, фолікул пересікали поперечно вище та нижче потовщення, яке виділяли з капсули та поміщали в чашку Петрі, вкриту колагеном. Після прикріплення протягом однієї години, експлантати заливали середовищем росту: αMEM з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки , 5 нг/мл основного фактора росту фібробластів , 10 нг/мл епідермального фактора росту , 1 % розчину вітамінів MEM , 1 % поживної добавки B27 *(Gibco, США)*, 2 мМ глютаміну, 100 од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину, 2.5 мкг/мл амфотерицину B. Культивування проводили в CO_2-інкубаторі в умовах зволоженого повітря з 5 % CO_2 при температурі 37 °C. Перший пасаж проводили на десяту добу в культуральний флакон 25 см^2, культивували до конфлуентного стану. Пасажування проводили за допомогою 0.05 % розчину трипсину в 0.53 мМ розчині Na_2EDTA. Усі перелічені у цій виносці реактиви, крім поживної добавки B27 — виробництва Sigma *(США)*.

[583] Фенотипування клітин здійснювали шляхом визначення експресії маркерів Nestin, Sca-1, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 з використанням моноклональних антитіл, мічених флуорохромами, згідно з рекомендаціями фірми-виробника *(Becton Dickinson, США)*. До суспензії клітин *(~2×10^5 клітин, 50 мкл)* додавали рекомендовану кількість моноклональних антитіл, інкубували протягом 20 хв при +4 °C, тричі відмивали буфером *«CellWash» (BD Pharminger, США)*, процедуру здійснювали для зв'язування з субстратом як первинних, так і вторинних антитіл. Для виявлення білка проміжних філаментів Nestin клітини фіксували у буфері *«Cytofix» (BD Pharminger, США) протягом 20 хв при +4 °C*, відмивали, пермеабілізували та кон'югували з антитілами у сапоніновому буфері *«BD Phosflow™ Perm/WashBuffer» (BD Pharminger, США)*. Інтенсивність кон'югації визначали на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BDFACSAria *(Becton Dickinson, США)* за допомогою комп'ютерної програми BDFACS Diva 6.1, виражали у відсотках, аналізували з використанням U-тесту Манна – Уітні. Клітини експресували Nestin *(92.4±11.9 %)*, *Sca-1 (95.5±2.8 %)*, маркери клітин нервового гребеня — Sox10 та p75 *(CD271)*, маркери мультипотентних стромальних клітин кісткового мозку — CD44 *(98.9±0.8 %)*, *CD90 (97.2±3.2 %)*, *CD73 (86.5±4.8 %)*, маркер клітин нервово гребеня та меланобластів c-Kit *(CD117; (42.4±11.9) %)*. У культурі не виявляли значущих рівнів експресії CD45 — маркера гемопоетичних клітин.

[584] Адипогенне диференціювання активували шляхом культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози *(4.5 г/л)*, 5 % конячої сироватки та 10 % ембріональної телячої сироватки, 1 мкл дексаметазону, 200 мкл індометацину, 500 мкл ізобутилметилксантину та 5 мкг/мл інсуліну; середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання містило DMEM з низьким вмістом глюкози *(1 г/л)*, 10 % ембріональної телячої сироватки, 100 нМ дексаметазону, 10 мМ β-гліцерофосфату та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату. Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 30 діб. За сукупністю ознак більшість культивованих клітин відповідали фенотипу СКНГ. Усі перелічені у цій виносці реактиви — виробництва Sigma *(США)*.

[585] Особливо на рівні 2–5 балів.

[586] Якщо ми адекватно розуміємо образну думку авторів — рухи так званого *«підмітання» (в оригіналі 'sweeping')*, котрі, однак, за нашими спостереженнями, більше нагадують характерні гребно-ударні рухи кожною ногою при плаванні брасом.

[587] *«Plantar placement of the paw with weight support in stance only (i.e., when stationary)...» (D. M. Basso та співавт., 1995)*.

[588] G. A. S. Metz та співавт., 2000: *«Potential limitations of the BBB score are due to the subjective scoring system, e.g. for determination of forelimb-hindlimb coordination [J. G. Broton та співавт., 1996]» (джерело посилання розкрито нами — В. М.)*.

[589] Чи настільки вже фантастичним виглядає припущення, що передньо-задня і транслатеральна дискоординація крокової активності кінцівок при ХСМТ у щура виникає більшою мірою через порушення опорної функції задніх кінцівок *(однієї чи обох)*, аніж через істотний дефіцит мережевої комунікації між генераторами локомоторних патернів верхніх і задніх кінцівок?

[590] До речі, у версії шкали BBB, яку подають Y. Li та співавтори *(2006)* і якою користувались у ранніх роботах ми, показник підтримання маси тіла і координації рухів передніх і задніх кінцівок сепаровано: перший обмежений між 8–11-ма балами включно, другий — між 12–14-ма балами.

[591] Не кажучи уже про неадекватний переклад і невірне розуміння нами на той момент диференційних ознак рівня 15–18-ти балів шкали *(і частково ознак рівня 14-ти балів; див. далі)*. Хоча, прагнучи досягнути максимального дефіциту рухової функції іпсилатеральної кінцівки на тому етапі роботи з моделлю ЛПП, ми, вочевидь, істотно збільшували ймовірність ураження контрлатеральної частини спинного мозку, що виражалось суттєвим дефіцитом рухової функції задньої контрлатеральної кінцівки зі значеннями $\boldsymbol{Mi_{contra}}$ на рівні, нижчому 15 балів BBB.

[592] **Йдеться про наступні праці:** дисертаційне дослідження — Медведєв ВВ. Вплив імплантації ... *(дис. к. мед. н.)*, Київ, 2008 • Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Укр Неврол Журн. 2007;4:93-101, с. 95 • Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації синтетичного макропористого гідрогелю та клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Журн АМН України. 2008;14(1):74–93, с. 79, 80, 82, 88, 90 • Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на відновні процеси у спинному мозку після його експериментального травматичного пошкодження та імплантації синтетичного макропористого гідрогелю. Укр Неврол Журн. 2008;2:73-83 • загалом В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 705–772.

[593] ~3 балів BBB на наступну добу після травми і ~15 балів BBB на 56-ту добу після травми *(fig. 9)*.

[594] Аутогенне відновлення $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ до 11 (!) балів BBB через 55 діб після травми.

[595] Тварини Wistar, 250–350 г, травма — висічення бічної половини спинного мозку дорослих щурів-самців на рівні T_7–T_9 1–2 мм завдовжки *(T. H. Hsieh та співавт., 2010)*.

[596] Однак, і у випадку контузійного чи компресійного ушкодження спинного мозку — для вивчення результатів якого, власне, й запропоновано шкалу BBB *(D. M. Basso та співавт., 1995)* — точність шкали обмежена: з багатьох причин *(індиві-*

дуальні латералізаційні особливості васкуляризації й організації волоконного чи нейронного апарату спинного мозку) важко уявити ситуацію абсолютної симетричності неврологічного дефіциту задніх кінцівок. Отже, усі перелічені вище перестороги матимуть місце й тоді, коли ми бажатимемо з'ясувати *Mi* для кожної задньої кінцівки окремо, причому тим виразніше, чим латералізованіший дефіцит спостерігатиметься.

[597] D. M. Basso та співавт., 1995: «*Another potential weakness of the scale may be the rankings for 16 and 17. As was shown by the frequency analysis, frequent toe clearance occurred about as often with parallel paws as with rotated paws at lift off. Additional testing may clarify the rank of these two behaviors. Alternatively, further testing may reveal no clear distinctions between these two categories and the categories can be collapsed*».

[598] Некомплементарність оригіналові нашого первинного перекладу характерна також і стосовно ознак 20-ти і 21-го бала й, щодо смислу ознаки *«toe clearence»*: Медведєв ВВ. Вплив імплантації ..., дис. к. мед. н., Київ, 2008 • Цимбалюк ВІ та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клінікоекспериментальні особливості. UNJ. 2016;2:18-27 • Медведєв ВВ. Спастичність при травмі ..., дис. д. мед. н., Київ, 2017.

[599] Медведєв ВВ. Вплив імплантації ... *(дис. к. мед. н.)*, Київ, 2008 • Цимбалюк ВІ та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клінікоекспериментальні особливості. UNJ. 2016;2:18-27.

[600] Тобто, позиціювання лапи стосовно хребтової осі тулуба при різкому піднятті задньої частини тіла тварини за хвіст *(«lift off»)* і наступному швидкому поверненні її у попереднє положення без відриву передніх лап від горизонтальної поверхні.

[601] Медведєв ВВ. Вплив імплантації ... *(дис. к. мед. н.)*, Київ, 2008 • Медведєв ВВ. Спастичність при травмі ... *(дис. д. мед. н.)*, Київ, 2017.

[602] І у наступних передруках шкали, наприклад, у J. Šedý та співавторів *(2008)*.

[603] Якою ми послуговувалися в якості джерела інформації про шкалу BBB у ранніх роботах.

[604] У D. M. Basso та співавт., 1995: **15 балів** — *«predominant paw position is parallel to the body at initial contact»*, **16 балів** — *«predominant paw position is parallel at initial contact and rotated at lift off»*, **17 балів** — *«predominant paw position is parallel at initial contact and lift off»*, **18** — *«predominant paw position is parallel at initial contact and rotated at lift off»*, **19** — *«predominant paw position is parallel at initial contact and lift off»*. У Y. Li та співавт., 2006: *«PR with ≤ 50 % TC (15); PR with 50–94 % TC (16); PP with 50–94 % TC (17); PP with > 95 % TC (18)» («PR = parallel paw at initial contact and rotated at lift off»; PP = parallel paw at initial contact and lift off»)*, а для 19-ти балів узагалі ознака позиції стоп не згадується.

[605] G. A. S. Metz та співавт., 2000: «*In the upper part of the scale (≥ 13 points), the sequence of recovery is often not related to the scaling hierarchy. If animals reach this level of performance, we suggest the addition of points for single features like toe clearance and tail position independently*».

[606] Рекомендації щодо нехтування даними, отриманими на таких відрізках локомоції, у авторів, як нам здалося, відсутні.

[607] 4 хв для оцінки статусу однієї кінцівки — D. M. Basso та співавт., 1995.

[608] Рухи — легкі і поширені; частота вияву ознаки — випадкова, часта і постійна.

[609] Важливе зауваження авторів шкали: *«The most likely errors of use associated with subjective rating scales, such as the BBB scale, would be leniency/severity errors whereby some examiners tend to be lenient raters and others stringent raters, or halo effect errors whereby examiners form an overall impression of the performance and base the determination of attributes for several categories on this impression rather than the actual performance (see Wolf, 1994 for review)» (D. M. Basso та співавт., 1995)*.

[610] Особливо у випадку, коли модель та інструменти обліку впроваджуються на вітчизняних теренах у серійний вжиток вперше, виключно за текстуальними протоколами, опублікованими іншими дослідницькими групами.

[611] Йдеться про ранній цикл наших праць *(2007–2010 рр.; див. далі)*, а також, на меншому масштабі, про частину груп, котрі формували у пізньому циклі першими, тобто, **«ЛПП»**, **«NG»**, **«СѲRP$_{ALIEN}$»**, **«ХІТΩ»**, **«ТТНЦ»**, **«ТТФМ»**, **«ТТФН»**.

[612] Наявність суб'єктивного виміру в оцінці рухової активності згідно із запропонованою шкалою цілком закономірно констатують і самі автори: «*The most likely errors of use associated with subjective rating scales, such as the BBB scale...» (D. M. Basso та співавт., 1995)*. Див. також висновки G. A. S. Metz та співавторів *(2000)* і дискусію з цього питання у J. Šedý та співавторів *(2008)*.

[613] D. M. Basso та співавт., 1995: «*In cases of borderline locomotor performance or disagreements between examiners, scores indicating greater deficits were assigned*».

[614] Наше дослідження було *«незасліпленим»*, тобто ми тестували тварин, знаючи, який вид втручання їм виконано.

[615] G. A. S. Metz та співавт., 2000; C. D. Mills та співавт., 2001; A. A. Webb, G. D. Muir, 2002; V. L. Arvanian та співавт., 2009; T. H. Hsieh та співавт., 2010; V. Pertici та співавт., 2013; Y. Y. Zhao та співавт., 2015; Q. Zhang та співавт., 2016; L. S. Li та співавт., 2017.

[616] Часові терміни проведення тестувань відраховували відносно моменту виконання травми з точністю до тижня, тому подобова похибка між різними термінами і підгрупами коливалась.

[617] У тому числі, на жаль, і необґрунтованих — індивідуальних організаційних.

[618] Тобто на триваліших термінах спостереження *(>2 міс)* точність часового відображення даних зменшується, оскільки кожні два-три місяці кількість тижнів спостереження, обрахованих за вказаним правилом *(1 місяць = 4 тиж)*, буде меншою від реальної на 1 тиждень. Це, однак, на нашу думку, не впливає на результати роботи, оскільки стосується усіх експериментальних груп і того періоду травми, на якому істотна динаміка $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ і $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ чи не у всіх значущих експериментальних групах відсутня. Також це означає, що реальне часове охоплення нами перебігу відтвореної ХСМТ було дещо більшим, ніж відображене у роботі термінами стандартної часової шкали. **У будь-якому випадку, ступінь відхилення термінів тестування тварин при різних видах їхньої часової реєстрації *(потижневому чи помісячному)*, а також ступінь відхилення термінів тестування від найближчих точок стандартизованої часової сітки *(у її тижневому — протягом перших двох місяців, чи місячному, однак умовно вираженому у тижнях — починаючи з 3-го місяця, представленні)* — спеціально не з'ясовували.**

[619] Кількості часових точок реального тестування тварин впродовж усього спостереження для кожної експериментальної групи наступні: **«ЛПП»** — 10 *(перша підгрупа)*, 8 *(2-га підгрупа)*, 9 *(одна окрема тварина)*, 1 [1] • **«ЛПП$_{JUV}$»** — 11 [2] • «**ЛПП$^{e}_{JUV}$**» — 5 • «**СѲRP$_{ALIEN}$**» — 12 • **«NG»** — 14 [3] • **«ХІТΩ»** — 9 • «**ТТНЦ**» — 21 [4] • **«ТТФМ»** — 7 • **«ТТФН»** — 10 • **«NG+НСК»** — 12 • **«NG+СККМ»** — 13 • **«NG+СКНГ»** — 6.

---

[1] Окрема підгрупа, n=6, сформована з інших причин, результати на 7-му місяці спостереження варіювали у межах 0–4 балів BBB, що унеможливлює припущення про впорядковану динаміку значень $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ протягом загального періоду спостереження; натомість вклад цієї підгрупи у кінцевий результат однієї з основних референтних груп ми не могли не відобразити з міркувань доброчесності.

[2] Це сумарна кількість неспівпадних точок по 4 підгрупах; тривалість спостереження у цій групі згідно зі стандартизованою шкалою — 8 тиж.

[3] Це сумарна кількість неспівпадних точок по 4 підгрупах.
[4] Це сумарна кількість неспівпадних точок по 3 підгрупах.

[620] Лише у деяких вибірках — у підгрупі групи «**ТТНЦ**» *(n = 14)* й у групах **«NG+CKKM», «NG+CKHГ», «ЛПП$^{o}_{JUV}$»**.

[621] Наводимо ці випадки згідно з фіксованими первинними даними, котрі збереглися. У двох підгрупах *(n = 6)* групи **«NG»** — референтної стосовно груп **«NG+CKKM», «NG+CKHГ»** і **«NG+HCK»** — індивідуальні значення Mi_{ipsi} на двох останніх термінах спостереження *(26-й і 28-й тижні)* екстрапольовано з попередніх *(23-ій і 24-й тижні)* без істотних змін (Mi_{ipsi} *на рівні 13, 14, 13, 3, 7 і 3 бала BBB),* враховуючи відсутність значущої динаміки після 8-го тижня спостереження. У цій же групі результати іншої підгрупи *(n = 6)* на останньому терміні спостереження *(28-й тиждень)* екстрапольовано з попереднього *(26-й тиждень)* з аналогічними попередньому випадку незначними змінами, котрі відображають технічну варіативність під час визначення Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}. У групі **«NG+CKKM»** результати однієї тварини екстрапольовано на останні 4 терміни спостереження *(4–7 міс;* Mi_{ipsi} *на рівні у 1 бал BBB,* Si_{ipsi} *на рівні 3-х балів Ashworth)* з рандомізованою варіативністю Si_{ipsi} у межах 1-го бала *(тобто зі значеннями у 3, 4 і 3.5 бала Ashworth).* Причина цієї екстраполяції — завищення даних групи у випадку вилучення тварини. У цій же групі дані двох тварин, отримані на умовному 27-му тижні, зараховано як дані 28-го тижня. Схожим чином, у групі «**NG+HCK**» дані однієї з підгруп *(n = 7),* отримані на умовному 26-му тижні, зараховано як дані 28-го тижня, зважаючи на те, що стандартизована часова сітка для цих груп не містила таких термінів, як 26 і 27 тиж. після травми. Дані однієї тварини групи «**ТТФН**» екстрапольовано починаючи з 11-го тижня *(значення, отримане на 10-му тижні спостереження — 6.5 балів BBB)* з коливаннями у межах 6–8 балів BBB *(11–21-й тиждень)* та на рівні 6 балів BBB *(22–26-й тиждень).* Причина екстраполяції — мала величина групи і відсутність істотної динаміки на цих термінах у переважній кількості спостережень у рамках усього дослідження. Дані трьох тварин групи «**ТТНЦ**» екстрапольовано починаючи з 12-го тижня за даними останнього терміну спостереження [1]. причини вибуття 2 тварин з експерименту невідомі, однієї — аутофагія паретичної кінцівки ($Mi_{ipsi} = 0$); у однієї тварини Mi_{ipsi} = 8 протягом усіх попередніх термінів спостереження; у 2-х тварин — Mi_{ipsi} = 0 на 8-му тижні спостереження; у однієї з цих двох тварин на 16-му тижні відтворено значення на рівні 0.5 бала BBB з метою наближення до звичної варіативності при вимірюванні Mi_{ipsi}). Для однієї тварини групи «**ТТФМ**» на останньому терміні спостереження *(26-й тиждень стандартизованої шкали)* було відтворено дані останнього терміну попереднього спостереження у групі [2], зважаючи відсутність динаміки обох показників, починаючи з 1-го (Mi_{ipsi}) і 10-го тижня [3]. Одна тварина групи «**C0RP$_{ALIEN}$**» була виведена з експерименту після 5-го тижня спостереження зважаючи на асимптотично високе значення Mi_{ipsi} *(9 балів BBB);* однак, з огляду на відсутність критеріїв виключення у роботі загалом, а також зважаючи на те, що вилучення цієї тварини покращувало б клінічні характеристики відтвореної у групі моделі *(однорідність виразного неврологічного дефіциту),* ми вирішили повернути її результати в обрахунок, екстраполювавши їх із рандомізованими коливаннями у межах 8–9-ти балів BBB на всіх наступних термінах спостереження. Таким чином, загальні дані по групі виявились гіршими теоретично очікуваних. У групі «**ЛПП$_{JUV}$**» нами ретроспективно розкрито помилку, котра, на щастя, не могла істотно повпливати на отримані результати. Смисл помилки наступний. У цій групі виявлено чи не єдиний у всьому дослідженні випадок вилучення тварини з групи обліку, у даному разі, найімовірніше, здійснене через високе її значення Mi_{ipsi} на першому спостереженні *(1 тиждень після травми; 11 балів BBB).* Натомість, значення Mi_{ipsi} іншої тварини цієї групи, котра на першому терміні спостереження демонструвала Mi_{ipsi} на рівні 7 балів, згідно із записами протоколу фіксації первинних даних володіла Mi_{contra} на рівні 2–3 балів BBB (!) і на усіх наступних термінах спостереження відсутня, — значення саме цієї тварини з невідомих міркувань були екстрапольовані на 2–8-й терміни спостереження *(до 8-го тижня включно),* причому з проградієнтною динамікою, схожою на динаміку Mi_{ipsi} іншої тварини підгрупи, котра на першому терміні спостереження теж демонструвала 7 балів BBB. Таким чином, якщо вірити первинним обліковим записам, унікальний варіант контрлатерального ураження спинного мозку, глибшого, ніж іпсилатеральний, дісно слід вважати асимптотичним і варто вилучити з групи. Однак *(повертаючись на початок цього епізоду)* вилучення тварини з високим значенням Mi_{ipsi} на першому терміні спостереження порушувало б правила формування груп у межах усього дослідження. На щастя, така подвійна помилка *(вилучення і необґрунтована екстраполяція)* призвела лише до зменшення на Mi_{ipsi} на першому спостереженні в однієї з 32-х тварин групи [4], і збільшило Mi_{ipsi} у цієї ж тварини на останньому терміні спостереження на 1 бал BBB *(середнє значення* Mi_{ipsi} *на цьому терміні практично не змінилося).* Найімовірніше, що така помилка не має статистично значущих наслідків. У 4-х тварин цієї ж групи було екстрапольовано значення Mi_{ipsi} на 5–8-му терміні спостереження без змін *(2 тварини)* або з ростом у 1 бал на різних термінах *(2 тварини),* що відтворює звичайну варіативність, пов'язану з похибками вимірювання Mi_{ipsi}. У цих же тварин результати першого тестування *(1 тиждень після ЛПП)* при обробці даних були розцінені як помилкові *(10 і 11.5 балів BBB),* оскільки на наступному терміні спостереження вони демонстрували, відповідно, 8.5 і 9.5 балів BBB *(зараховано, відповідно, 8 і 9 балів BBB).* Отже, на першому терміні спостереження їхні результати було замінено на 9 і 9 балів BBB [5]. Вилучення чотирьох згаданих тварин через місяць після ЛПП було обумовлено критеріями відбору експерименту, для котрого формували підгрупу *(згідно з цими критеріями, вони отримали надто легке ураження спинного мозку).* Оскільки наше дослідження позбавлено таких критеріїв, ми змушені були врахувати результати й цих тварин з міркувань доброчесності: цим самим демонструвалась неочікуване істотне й непов'язане із жодним трансплантаційним втручанням відновлення рухової функції після ЛПП *(хоча б у тварин молодого віку).* Нарешті, у цій же підгрупі було без змін екстрапольовано результат тварини №7, отриманий через 7 тиж. спостереження *(5 балів BBB)*, на останній термін, тобто на наступний, 8 тиждень.

[1] Причини вибуття двох тварин з експерименту невідомі, однієї — аутофагія паретичної кінцівки (Mi_{ipsi} = 0). У однієї тварини Mi_{ipsi} = 8 протягом усіх попередніх термінів спостереження, у двох тварин Mi_{ipsi} = 0 на 8-му тижні спостереження, причому, у однієї з цих двох тварин на 16-му тижні відтворено значення на рівні 0.5 бала BBB з метою наближення до звичної варіативності при вимірюванні Mi_{ipsi}.

[2] Йдеться про умовний 17-й тиждень після ЛПП; Mi_{ipsi} = 0.5 балів BBB, Si_{ipsi} = 2 бали Ashworth.

[3] А з урахуванням варіативності визначення Si_{ipsi} і загальну картину змін цього показника у групі — взагалі, починаючи з 3-го тижня.

[4] На 5 балів BBB, що зменшило середнє значення Mi_{ipsi} у цій групі на першому спостереженні з 5.4±0.7 до 5.2±0.7 балів BBB.

[5] Середній по групі показник внаслідок такої заміни, з урахуванням попередньо розглянутої помилкової, зменшився з 5.5±0.7 до 5.2±0.7, що, найімовірніше, не мало жодного значущого наслідку.

[622] Медведєв ВВ. Вплив імплантації ... *(дис. к. мед. н.)*, Київ, 2008, 256 с. • Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Укр Неврол Журн. 2007;4:93-101 • Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації синтетичного макропористого гідроге-

лю та клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Журн АМН України. 2008;14(1):74-93 •Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на відновні процеси у спинному мозку після його експериментального травматичного пошкодження та імплантації синтетичного макропористого гідрогелю. Укр Неврол Журн. 2008;2:73-83 • В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010 • Цымбалюк ВИ и др. Применение нейральных стволовых клеток из ольфакторной луковицы в комплексном лечении экспериментальной травмы спинного мозга: В кн.: Аспекты применения метода культивирования тканей в нейробиологии и нейроонкологии, Семенова ВМ *(ред.).* Киев, Интерсервис, 2018. 312 с., С. 67–82 • Цимбалюк ВІ та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. UNJ. 2016;2:18-27 • Цимбалюк ВІ та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина ІІ. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. UNJ. 2016;3:9-17 • Цимбалюк ВІ та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко-експериментальні та патоморфологічні особливості. Клін Хір. 2016;8:64-9 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Укр Неврол Журн. 2016;3:59-65 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті. Наука і Практика. 2016;1-2:104-15 • Цимбалюк ВІ та ін. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. Клін Хір. 2016;10(891):67-71 • Козявкін ВІ та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGelTM, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський Мед Вісник. 2016;20(4):83-9 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив трансплантації тканини нюхової цибулини на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при травмі спинного мозку в експерименті. Укр Неврол Журн. 2016;4:59-66 • Цимбалюк ВІ та ін. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. UNJ. 2016;4:16-25 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. INJ. 2016;6:13-9 • Медведєв ВВ. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2016;4:21-6 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. INJ. 2016;7:20-6 • Медведєв ВВ та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. Кліт Орг Трансплант. 2016;4(2):168-74 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Мед Наука України. 2016;12(3-4):21-7 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клін Хір. 2017;1:64-6 • Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. UNJ. 2017;1:11-23 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку. Укр Неврол Журн. 2017;1:65-71 •Цимбалюк ВІ та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGelTM на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клін Хір. 2017;3:44-7 • Цимбалюк ВІ та ін. Вплив імплантації NeuroGelTM у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. INJ. 2017;1:12-7 • Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. UNJ. 2017;2:11-21.

[623] Медведєв ВВ. Спастичність при травмі … *(дис. д. мед. н.)*, Київ, 2017, 586 с. • Медведєв ВВ та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку у щурів. Кліт Орг Трансплант. 2017;5(1):44-9 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової активності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань. Укр Неврол Журн. 2017;3:43-8 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки відновлення рухової функції паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань із використанням стовбурових клітин мезенхімального й нейрогенного фенотипу. INJ. 2017;7:16-22 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку, алотрансплантації тканини зрілої нюхової цибулини та фетального мозочка. Укр Неврол Журн. 2017;4:37-41 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла в каналі хребта. Клін Хір. 2018;85(2):65-8 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки спастичності паретичної кінцівки щура після травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань з використанням стовбурових клітин мезенхімального і нейрогенного фенотипу. INJ. 2018;3:5-12 • Цимбалюк ВІ та ін. Порівняльний аналіз динаміки рівня спастичності паретичної кінцівки щура на тлі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла в каналі хребта. Клін Хір. 2018;85(3):66-9.

[624] Висвітлених поміж іншими у основних розділах і у розділі 7 дисертації — Медведєв ВВ. Спастичність при травмі … *(дис. д. мед. н.).* З метою деталізації перебігу відновного процесу досліджували щотижневий приріст *(швидкість зміни)* і прискорення приросту реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ з точністю до одного тижня згідно зі стандартизованою часовою шкалою, що у даній монографії не відображали. Розрахунок здійснювали автоматично у межах програмного пакету STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері, умовно приймаючи значення $\boldsymbol{M_i}$ і обох похідних показників одразу ж після виходу тварини зі стану загального знеболення рівним нулю *(стан спінального шоку)*. Результати обрахунку у монографії не відображено.

[625] Посилання наводимо за H. W. Dong та співавторами *(2005)*.

[626] З метою деталізації перебігу відновного процесу розраховували щотижневий приріст *(швидкість зміни **Si**)* і прискорення приросту реконструйованих значень ***Si*** з точністю до одного тижня згідно зі стандартизованою часовою шкалою. Розрахунок здійснювали автоматично у межах програмного пакету STATISTICA 10.0 на персональному комп'ютері, умовно приймаючи значення S_i і обох похідних показників одразу ж після виходу тварини зі стану загального знеболення рівним нулю *(стан спінального шоку)*. Результати обрахунку у монографії не відображено. Для ознайомлення — див. *https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view*.

[627] **Написано за первинними матеріалами Н. В. Войтенко, О. В. Копач та В. В. Кротова.**

[628] Тварину уміщували у робочу камеру із сітчастою підлогою, через яку стимулювали підошву задньої кінцівки каліброваними філаментами різної жорсткості *(Bioseb, Italy).* Стимуляція вважається оптимальною, коли філамент згинається під дією сили. Для кожної тварин кількість прикладань філамента становила 10, з інтервалом між прикладаннями не менше 1 хв. Реакцію на прикладання філамента вважали позитивною у випадку відсмикування, треморичної відповіді чи облизування *(«licking»)* лапи. Слід зауважити, що даний тест не можна вважати специфічним для визначення больового синдрому, однак збільшення PWF у відповідь на стимуляцію філаментом певної жорсткості порівняно з інтактними тваринами у більшості літературних джерел розцінюється як ознака алодинії — викривленого сприйняття зовнішніх тактильних подразників, при якому їхня дія розцінюється організмом як ноцигенна.

[629] **Написано за первинними матеріалами Н. В. Войтенко, О. В. Копач, М. М. Татарчука, Є. В. Хомули та В. В. Кротова.**

[630] Термін проведення дослідження у різних групах відповідав ~6–8-му місяцю після нанесення травми, тобто віддаленому періоду травми. **Референтними вважали значення групи інтактних тварин, віком 2.5 міс, віварію ДУ *«ІНХ НАМНУ»*, причому, отримані для кожної з двох задніх кінцівок** *(кількість тварин n = 7, отже, кількість наборів референтних ЕНМГ-даних — n = 14)*. Після проведення загального знеболення *(див. вище)* тварину укладали в стандартному фізіологічному фіксованому положенні черевцем донизу, шкіру в ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином антисептика, розтинали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки. Візуалізували зону прикріплення обох сухожилків двоголового м'яза стегна до стегнової кістки, у цій зоні проводили лінійний розтин вздовж кістки, м'яз відводили дозаду. У кишені, утвореній краєм мобілізованого м'яза та іншими м'язами задньої групи, виявляли сідничий нерв від місця виходу з малого таза до місця розгалуження на основні гілки. Вздовж хвоста фіксували металізовану стрічку *(електрод заземлення),* змочену 0.9 % розчином натрію хлориду, шириною 20 мм, довжиною 100 мм. Стимуляцію проксимальної частини сідничого нерва проводили на відстані 5 мм від місця виходу його з малого таза за допомогою біполярного платинового гачкоподібного стимулюючого електрода з кінцями діаметром 0.22 мм, фіксованими у тефлоновій канюлі на відстані 2.5 мм одна від одної, уникаючи контакту з оточуючими тканинами. Стимулюючий струм генерували цифровим електронейроміографом *«Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія),* подавали у імпульсному режимі *(тривалість одного імпульсу — 5 мс)* з частотою 0.2 Гц *(1 імпульс на 5 с),* з автоматичним скачкоподібним збільшенням амплітуди кожного наступного імпульса на 1 мА, починаючи з 1 мА і до моменту зникнення або суттєвого зниження величини Н-хвилі. Електричну відповідь у руховій точці литкового м'яза *(m. soleus)* реєстрували концентричним голковим електродом довжиною 25 мм, діаметром 0.3 мм, площею відведення 0.015 мм^2. Відстань між стимулюючими та реєструючим електродами становила близько 20 мм.

[631] Можна констатувати, що метод електронейроміографії в умовах експерименту має низьку інформативність. Приміром, між рівнем спастичності, оціненим за шкалою Ashworth, та величиною співвідношення амплітуд Н-хвилі і М-хвилі (Н/М), існує слабка додатна кореляція *(r = 0.51, p = 0.03; H. W. Dong та співавт., 2005),* а середній показник міжіндивідуальної та часової *(у однієї тварини)* варіабельності *(«mean coefficients of variability»)* співвідношення Н/М в умовах експерименту сягає, відповідно, ~21 % *(p < 0.05)* та ~13 %, причому коефіцієнт кореляції значень співвідношення між вимірюваннями складає 0.59 *(p < 0.1; K. D. Cliffer та співавт., 1998).* Низька точність ЕНМГ у верифікації спастичності обумовлена сумою технічних моментів, наприклад, неможливістю виявлення у дрібних експериментальних тварин так званої рухової точки м'яза — ділянки входження рухових нервових стовбурів у м'яз *(R. A. Guzmán-Venegas та співавт., 2014),* або місця, у котрому поріг збудливості м'яза при точковій електричній стимуляції найменший *(M. Gobbo та співавт., 2014)* чи скорочення м'яза найбільше при мінімальній інтенсивності електричної стимуляції *(R. A. Guzmán-Venegas та співавт., 2014),* зокрема, завдяки прямій стимуляції у таких умовах розгалужень рухового м'язового нерва *(K. Nakagawa та співавт., 2020).* Більш того, спастичність супроводжується змінами композиції м'яза, ймовірно, його структури і співвідношення різних функціональних видів м'язових волокон *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*, що не може не відобразитись на ЕНМГ-показниках, реєстрованих у різних часових точках після моделювання спінальної травми і на вірогідність потрапляння у рухову точку.

[632] Наркотизованих *(див. вище)* тварин після проведення електронейроміографічного дослідження у стані загального знеболення фіксували на операційному столику черевцем вниз, скелетували задню поверхню хребтового стовбура на ділянці від верхнього грудного до крижового відділу. Стовбур хребта видаляли блоком і переносили в чашу з охолодженим бікарбонатним розчином, збагаченим сахарозою *(250 мМ сахарози + 2 мМ KCl + 1.2 мМ NaH_2PO_4 + 0.5 $CaCl_2$ + 7 мМ $MgCl_2$ + 26 $NaHCO_3$ + 11 мМ глюкози; pH — 7.4, осмолярність — 300 мОсМ)* з постійним оксигенуванням. Одномоментно малими хірургічними ножицями розкривали канал хребта по усій довжині, виділяли спинний мозок під 8-кратним збільшенням мікроскопа. Висікали поперековий відділ спинного мозку і переносили у свіжий охолоджений розчин того ж складу з постійним кондиціюванням сумішю газів у співвідношенні 95 % O_2 і 5 % CO_2. Під 8-кратним збільшенням ізольовану частину спинного мозку обережно очищали від тканини м'якої мозкової оболони, стовбури спинномозкових нервів сепарували від спинного мозку, відводили вбік, препарат фіксували до кубічного фрагмента твердофазного агару *(розчин із вмістом агару 3 %).* Агарозний блок фіксували у робочій зоні вібротому *(Tempden Instrument HA 752, Велика Британія)* і формували поперечні зрізи товщиною 350–400 мкм у бікарбонатному розчині, збагаченому сахарозою, охолодженому до температури *3–5 °C* при перманентній оксигенації вказаною вище сумішю газів. Свіжоприготовлені зрізи переносили у фізіологічний бікарбонатний розчин [1] та інкубували при кімнатній температурі й триваючій оксигенації вказаною сумішю газів протягом 40 хв. Зріз поміщали в експериментальну камеру, заповнену фізіологічним бікарбонатним розчином, охоплювали спеціальною фіксуючою дугою з натягнутою між плечами волосиною в якості фіксатора, котра притискає зріз до дна камери.

[1] Йдеться про розчин Кребса: 125 мМ NaCl + 2.5 мМ KCl + 1.25 мМ NaH_2PO_4 + 2 мМ $CaCl_2$ + 1 мМ $MgCl_2$ + 26 мМ $NaHCO_3$ + 10 мМ глюкози; pH — 7.4, осмолярність 310–320 мОсМ.

[633] Тварини групи № 7, табл. 1. Усього було відібрано 3 тварини із наступними найімовірнішими біометричними і експериментальними даними: **№13** *(момент травми — 05.02.2013 р.; взято у клітинне електрофізіологічне дослідження 05.03.2013 р.; вік на момент електрофізіологічного дослідження — 55 діб; час після травми — 28 діб;* ***Mi***$_{ipsi}$ *— 2 бали BBB,* ***Si***$_{ipsi}$ *— 4 бала Ashworth)* • **№3** *(момент травми — 05.02.2013 р.; взято у клітинне електрофізіологічне дослідження 20.03.2013 р.; вік на момент електрофізіологічного дослідження — 68 діб; час після операції — 43 доби;* ***Mi***$_{ipsi}$ *— 1–2 бали BBB,* ***Si***$_{ipsi}$ *— 4 бали Ashworth);* **№2** *(найімовірніше, момент травми — 17.04.2013 р.; взято у клітинне електрофізіологічне дослідження, мабуть, 02.05.2013 р.; вік на момент електрофізіологічного дослідження — 48 діб, час після травми — 15 діб; ймовірні клінічні дані:* ***Mi***$_{ipsi}$ *— 3 бали BBB,* ***Mi***$_{contra}$ *— не менше 13 балів BBB,* ***Si***$_{ipsi}$ *— 2–3 бали Ashworth).* **Стан задньої кон-**

трлатеральної кінцівки у більшості випадків, на жаль, не фіксували, отже, оцінити наявність ураження контрлатеральної частини спинного мозку неможливо.

[634] З огляду на першочергове значення нейронів драглистої речовини *(II пластинки сірої речовини за B. Rexed)* спинного мозку нижче рівня ураження *(поперековий відділ спинного мозку)* у формуванні регіонарного нейропатичного *(післятравматичного)* больового синдрому, високу частоту розвитку цього ускладнення при ХСМТ *(див. с. 44 і 59)*, до клітинних електрофізіологічних досліджень включали лише тих тварин, які не демонстрували ознак хронічного больового синдрому у вигляді аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії. Верифікація хронічного больового синдрому тестом M. von Frey у випадку модельованої травми виявилася неефективною, оскільки у всіх тварин підгрупи реєстрували суттєве зниження чутливості на філаментне подразнення задньої іпсилатеральної кінцівки *(див. с. 133–135 та 171–172 тому I 2-го видання цієї книги)*. Вік тварин, яких залучали до клітинного електрофізіологічного дослідження *(~2 міс)*, момент нанесення травми, і тому момент нанесення травми *(~1 міс після народження)* та тривалість спостереження *(~1 міс)* лімітувалися технічними труднощами, пов'язаними з очищенням задньої поверхні спинного мозку від м'якої мозкової оболони в контексті формування доступу до нейронів драглистої речовини: у тварин старшого віку звільнення спинного мозку від м'якої оболони супроводжується суттєвим травмуванням, руйнуванням II пластини сірої речовини. Ще раз зазначимо, що клінічний контроль гомолатеральної чистоти ушкодження спинного мозку *(тобто, наявність і глибину контрлатерального рухового дефіциту)* у цих тварин не здійснювали.

[635] Використовували patch-піпетки з електричним опором 3–5 МОм, заповнені розчином з вмістом: 133 мМ калію глюконату, 5 мМ NaCl; 0.5 мМ $MgCl_2$, 10 мМ HEPES-Na, 2 мМ MgАТФ; 0.1 мМ ГТФ-Na, 0.5 мМ EGTA; pH розчину складав 7.2, осмолярність — 290 мОсМ. Підтримання мембранного потенціалу, реєстрацію його флуктуацій та трансмембранних струмів здійснювали за допомогою підсилювачів PC–505B *(Warner Instruments, Hamden, США)*, Multipatch 700B та Digidataboard 1320A з програмним забезпеченням pClamp 9.2 *(Molecular Devices, Union City, США)* в режимах фіксованого струму чи напруги. Для реєстрації спонтанних ЗПСП мембранний потенціал нейронів драглистої речовини підтримували на рівні –70 мВ протягом щонайменше 5 хв, після чого підтримуваний трансмембранний потенціал збільшували до 0 мВ з метою реєстрації спонтанних гальмівних постсинаптичних потенціалів [струмів] *(ГПСП)*, яку здійснювали протягом щонайменше 5 хв після стабілізації трансмембранного потенціалу на вказаній позначці.

[636] Використані антагоністи: D-APV *(50 мкМ)*, бікукулін *(5 мкМ)* та стрихнін *(2 мкМ)* — блокатори NMDA, ГАМКА і гліцинових рецепторів, відповідно, а також ТТХ *(0.5 мкМ)* і $CdCl_2$ *(100 мкМ)* — блокатори натрієвих та потенціалзалежних кальцієвих каналів, відповідно. Антагоністи додавали за 10 хв до реєстрації, яку здійснювали при фіксації трансмембранного потенціалу на рівні –70 мВ.

[637] ГПСП, ЗПСП та мініатюрні ЗПСП виокремлювали від побічних флуктуацій трансмембранного потенціалу автоматично, встановлюючи у межах програми для аналізу відомі параметри амплітуди та порогу генерування ПД для досліджуваного матеріалу, отриманого від окремого нейрона. В аналіз відбирали матеріал запису активності лише тих нейронів, що проявляли лінійні характеристики кумулятивних гістограм розподілу подій, реєстрованих протягом різної тривалості «*on-line*»-спостереження. Кінетику збуджувальних струмів оцінювали у період реєстрації 10–90 % сили струму для фази її збільшення *(«rise»)* та у період реєстрації 100–37 % сили струму для фази її зменшення *(«decay»)*. Площу струму *(сумарний заряд, перенесений за певний період через мембрану нейрона)* обраховували як інтеграл від ініціації реєстрованого струму до моменту, коли він становить 37 % від максимальної величини у фазі зменшення *(«decay»)*. Для гальмівних подій динаміку сили трансмембранного струму в період її зменшення від 100 до 37 % у фазі спаду *(«decay»)* апроксимували моноекспоненційною функцією і обраховували експоненційну константу часу *(τ)*.

[638] До аналізу залучали лише ті ізольовані у часі мініатюрні ЗПСП, тривалість фази спаду *(«decay»)* сили трансмембранного струму для яких становила 1–5 мс, причому період до і після їх появи характеризувався стабільним базовим рівнем трансмембранного потенціалу.

[639] Йдеться про *«bootstrap hypothesis test for two-sample problem» (B. Efron, R. J. Tibshirani, 1994)*.

[640] Роз'єднання нейронів здійснювали ферментативним методом, шляхом інкубування тканини вузлів у розчині Тіроде [1] з додаванням 0.1 % колагенази IV-го типу *(Worthington, USA)* та 0.05 % трипсину *(Worthington, USA)* протягом 18 хв при температурі 35 °C, з наступною механічною дисоціацією за допомогою 3 пастерівських піпеток з послідовно зменшуваними діаметрами кінчика.

[1] Розчин Тіроде: 140 ммоль/л NaCl + 4 ммоль/л KCl + 2 ммоль/л $MgCl_2$ + 2 ммоль/л $CaCl_2$ + 10 ммоль/л глюкоза + 10 ммоль/л буфера HEPES; pH=7.4.

[641] Протокол включав сходинкове збільшення струму від струму спокою до появи першого ПД, параметри якого вимірювали в програмному пакеті FitMaster *(HEKA, USA)* для інтактних тварин та при синдромі спастичності й порівнювали між собою. Мембранний потенціал спокою складав –60 мВ, крок потенціалу — 3–6 мВ. Розчин для внутрішньоклітинної перфузії, що відбувалася через *patch*-піпетку, включав: 133 ммоль/л калію глюконату, 5 ммоль/л NaCl, 0.5 ммоль/л $MgCl_2 \bullet H_2O$, 10 ммоль/л HEPES-Na, 2 ммоль/л MgАТФ, 0.2 ммоль/л GTP-Na, 10 ммоль/л глюкоза, 10 ммоль/л EGTA, 1 ммоль/л $CaCl_2$.

[642] 5–95 % між початком стимуляції та піком.

[643] 5–95 % між досягненням піку та мінімальним потенціалом.

[644] **Написано сумісно з О. С. Галантою і О. І. Цюбко.**

[645] Згідно з проведеним ретроспективно аналізом власних первинних даних, уточнюємо, що, найімовірніше, у якості основної групи до аналізу залучено дані 4 тварин *(№ 2, 6, 7, 8)*. Одна тварина *(№ 2)* на момент забиття *(11 тиж. після моделювання ЛПП)* проявляла ознаки периферичного парезу задньої іпсилатеральної кінцівки, інша тварина *(№ 8)* — на момент забиття демонструвала $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ на рівні 10 балів BBB. Значення $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ усіх залучених тварин на момент виведення *(11 тиж. після моделювання ЛПП; № 2, 6, 7, 8)* — 1, 5, 6 і 10 балів BBB, $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ — відповідно, 1, 2, 2.5 і 1.5 бала Ashworth. У тварини №8, таким чином, визначений рівень $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ сумнівний *(1.5 бала Ashworth при $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ на рівні 10 балів BBB)*. Значення $\boldsymbol{Mi_{contra}}$ *(№ 2, 6, 7 і 8 тварини)* були більшими 10 балів BBB, їх умовно вважали рівними 21-му балу BBB *(див. вище)*, $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ — рівними 0 балів Ashworth. Значення M_i і S_i обох кінцівок у інтактних і несправжньооперованих тварин спеціально не визначали, умовно вважали такими, що дорівнюють, відповідно, 21 *(M_i; шкала BBB)* і 0 *(S_i; шкала Ashworth)* балам. **Нарешті, як з'ясувалося уже після завершення роботи, перебіг модельованої травми у лінійних тварин обох установ *(ІФ НАНУ і ДУ «ІНХ НАМНУ»)* може відрізнятися, що підважує значущість висновків цього фрагмента дослідження. На даний час таке припущення потребує ретельного підтвердження.**

[646] Зразки, що володіли значеннями співвідношення *(260/280) нм поза межами (1.9–2.1)* у дослідження не включали. Вміст РНК оцінювали за поглинанням хвиль довжиною 260 нм.

[647] Протокол: первинна денатурація при 95 °C *(10 хв, 1 цикл)*, 40-разовий ампліфікаційний цикл, денатурація при 95 °C *(15 с)*, відпалення праймерів, елонгація, реєстрація флуоресцентного сигналу *(60 °C, 1 хв)*. Усі реакції проводилися в окремих пробірках, об'єм реакційної суміші — 20 мкл. Для

оцінки відтворюваності значень порогового циклу усі зразки з кожною парою праймерів ампліфікувались у подвійному повторі. Різниця між зразками складала не більше 0.5 циклу.

[648] З метою перевірки відсутності ампліфікації ділянок транскриптів досліджуваних генів на можливих домішках геномної ДНК у зразку попередньо проводили паралельні реакції ампліфікації без проведення зворотної транскрипції.

[649] Д. Ю. Трофимов та співавт., 2008.

[650] **Написано сумісно з В. М. Семеновою, В. В. Валович та О. А. Рибачук.**

[651] Щодо обмежень методу — див. с. 269 і рис. 50.

[652] Тварину фіксували на операційному столику черевцем догори, широко розкривали грудну клітку, оголювали верхівку серця, яку перфорували голкою, під'єднаною до ємності з охолодженим фізіологічним розчином. Стінку правого передсердя перфорували мікроножицями, на серці, що б'ється, виконували перфузію тварини охолодженим фізіологічним розчином, перфузію продовжували 4 % розчином параформальдегіду до появи фібриляцій м'язів кінцівок, тулуба та хвоста.

[653] Зрізи спинного мозку відмивали 0.1 М розчином фосфатного буферу, з метою пермабілізації мембрани клітин та запобігання зайвого неспецифічного зв'язування обробляли блокуючим розчином [1], протягом 24 год інкубували у суміші первинних антитіл. Після відмивання 0.1 М розчином фосфатного буферу, зрізи протягом 1 год витримували у розчині з сумішшю вторинних антимишачих антитіл Alexa [2] та антикролячих антитіл Alexa [3]. Після відмивання 0.1 М розчином фосфатного буферу культури фіксували покривним склом у спеціальному середовищі для флуоресцентних препаратів *(Dako, Данія)*.

[1] Йдеться про розчин такого складу: 0.3 % TritonX-100 + 0.5 % бичачого сироваткового альбуміну.

[2] Антитіла, кон'юговані з флуорофором; довжина хвилі випромінювання, що збуджує флуоресценцію — 488 нм; 1:1000; Invitrogen, США.

[3] Антитіла, кон'юговані з флуорофором, довжина хвилі випромінювання, що збуджує флуоресценцію — 647 нм; 1:1000; Invitrogen, США.

[654] **Написано сумісно з Н. Г. Драгунцовою, О. В. Копач, Є. В. Хомулою, В. В. Кротовим та О. С. Галантою.**

[655] Див. виноску 639.

[656] У групі **«ЛПП»** — найімовірніше, на рівні ~30 %.

[657] Випадки очевидного іпсилатерального парезу м'язів черевної стінки спеціально не реєстрували; ми не пригадуємо часту або характерну для тієї чи іншої групи маніфестацію такого симптому; однак строго оцінити його частоту, тобто ймовірність надмірно ростралізованого виконання нами ЛПП на матеріалах цього дослідження, — неможливо.

[658] Для цього дослідження.

[659] C. D. Mills та співавт., 2001: «*Animals that demonstrated a decrement in locomotor function of the contralateral hindlimb, indicating an over-hemisection, were excluded from the study*».

[660] Дані цієї групи авторів ексцентричні тим, що у них станом на 42-гу добу після ОПП на рівні сегмента спинного мозку T_{10} Mi_{ipsi} сягав 13–14 балів BBB, натомість Mi_{contra} — 15–16 балів BBB *(fig. 5)*. Тобто, автори отримували двобічний дефіцит, виражений протягом першого тижня після травми — ~5–15 балів BBB. До речі, низькі значення Mi_{contra} через 40 діб після травми можна теоретично віднести до нерелевантності шкали BBB для оцінки Mi_{contra} після половинного перетину *(див. с. 82–84)*.

[661] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 428–429.

[662] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 427–428.

[663] n = 5; ОПП на рівні хребця C_3.

[664] n = 4; ОПП на рівні хребців T_9–T_{10}.

[665] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 427–428.

[666] А майже кожна п'ята — ознаками периферичного парезу, що може означати низький рівень виконання ОПП *(нижче сегмента L_1)* або істотний розвиток запальних процесів і вторинної альтерації вздовж спинного мозку *(ростральніше і каудальніше місця травми)* і контрлатерально.

[667] Йдеться про «*SD rats*», тобто, мабуть про щурів Sprague Dawley; маса тварин — 200–220 г.

[668] Наявність двобічного дефіциту у тварин з матеріалу публікації з'ясувати важко.

[669] Sprague-Dawley, 180–200 г, ОПП на рівні T_9–T_{10}.

[670] Sprague-Dawley, 8 міс, 300 г, n = 15.

[671] Wistar, 250–350 г.

[672] ~3 балів BBB на наступну добу після травми і ~15 балів BBB на 56-ту добу після травми *(fig. 9)*.

[673] До речі, за такого сценарію висічення бічного фрагмента спинного мозку розкриває ділянку травми і дозволяє ретельніше оглянути дефект і виявити залишки неперетнутої речовини спинного мозку, що пояснює відсутність або драматичну обмеженість ауторегенеративного відновлення рухової функції нижче рівня травми. І тоді наша процедура верифікації повноти перетину зігнутим по ребру офтальмологічним скальпелем не стільки травмує торці спинного мозку у зоні травми, скільки зменшує ймовірність неповного перетину бічної половини і цим самим зменшує середній рівень Mi_{ipsi} у наших референтних групах.

[674] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 492–497, 511, 514–519.

[675] Відомо, що при певних видах стимуляції нейронів спинномозкових вузлів можливе довготривале пригнічення глутаматергічної передачі на нейрони задніх рогів *(М. С. Шипшина, М. С. Веселовський, 2013)*.

[676] **Вкотре звертаємо увагу читача на те, що подальші дослідження перебігу модельованої травми спинного мозку *(ЛПП)* у тварин виводків віварію ДУ «ІНХ НАМНУ» і ІФ НАНУ, виконані уже після публікації цих даних, поставили питання про істотну різницю обох ліній тварин хоча б стосовно досліджуваної нами моделі ушкодження. Документальна належність тварин висвітлювалась нами не у всіх попередніх публікаціях: на той момент ми вважали їх типовими, розведеними на базі лінії Wistar. На момент публікації цієї монографії ми не маємо достатніх, верифікованих засобами статистичного аналізу підстав вважати такі припущення вірними чи хибними. Оскільки у цьому сегменті роботи порівнювані між собою підгрупи групи №8 сформовано у різних віваріях, згаданих вище *(див. табл. 1)*, ми змушені озвучити цю обставину, котра певною мірою підважує значущість отриманих даних, висвітлених у праці: *Цимбалюк ВВ, Медведєв ВВ та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69–73.***

[677] Переносить дофамін, норадреналін, серотонін та гістамін із цитозолю пресинаптичної терміналі у синаптичні везикули.

[678] Впродовж усього періоду спостереження виявляли лиш несуттєві коливання реконструйованих значень Mi_{ipsi} у межах 3–3.6 балів BBB.

[679] Надп'ятково-гомілковий суглоб задньої іпсилатеральної кінцівки.

[680] Кульшовий та колінний суглоби задньої іпсилатеральної кінцівки.

[681] Що неймовірно, оскільки у всіх трьох групах сітка покриття точками тестувань протягом перших 2 місяців дуже схожа.

[682] Теоретично можна припускати наявність додаткової судини, котра васкуляризує, приміром лише каудальні поперекові сегменти, однак відходить від основного стовбура вище, на рівні виконання нами ЛПП. Тоді пошкодження цієї артерії могло б призводити до ішемічної загибелі каудальних мото-

нейронів поперекового відділу, тобто тих, котрі іннервують м'язи-розгиначі надп'ятково-гомілкового суглоба, що пояснило б виявлений для групи **«ТТНЦ»** феномен вибіркового дистального в'ялого парезу задньої іпсилатеральної кінцівки на тлі проксимального спастичного парезу цієї ж кінцівки. Ймовірність реалізації такої ситуації лише в групі **«ТТНЦ»** *(приміром, лише у цій групі ми перетинали цю артерію)*, на нашу думку, вкрай мала. Як і вірогідність існування судини з такою анатомією поля васкуляризації.

[683] Не менше 2–4-х тижнів; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 735–737.

[684] Формується базальна мембрана, налагоджується бар'єрна функція; M. T. Ng та співавт., 2011.

[685] На моделі фокальної церебральної ішемії; S. W. Yu та співавт., 2007.

[686] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141–143, 173.

[687] N. Van Bruggen та співавт., 1999; V. Belegu та співавт., 2007; O. Z. Chi та співавт., 2007.

[688] Фактори мієліну центрального походження Nogo *(reticulon-4)*, MAG *(myelin-associated glycoprotein)* та OMgp *(oligodendrocyte-myelin glycoprotein)* є потужними чинниками репіленції аксональних конусів росту.

[689] Оглянуто у: В. І. Цимбалюк та співавт., 2020, с. 68.

[690] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 185, 186.

[691] J. C. Chang та співавт., 2015; M. Ma та співавт., 2015; H. Marzban та співавт., 2015; S. R. Leffler та співавт., 2016; A. De Luca та співавт., 2016.

[692] T. Imai та співавт., 2014; S. Nagayama та співавт., 2014; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016.

[693] Нейротропні фактори росту.

[694] Нейрогенні прогенітори, а також гліальні прекурсори.

[695] Нейропротекторні властивості VEGF у випадку ХСМТ — S. Yamaya та співавт., 2014.

[696] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 122–133.

[697] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 143.

[698] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 128, 129, 142.

[699] Y. S. Ng та співавт., 2001; K. J. Reidy, N. D. Rosenblum, 2009; L. Gnudi та співавт., 2015; L. Muhl та співавт., 2016. Див. також Y. Hou та співавт., 2011.

[700] Ciliary neurotrophic factor.

[701] Hepatocyte growth factor.

[702] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141, 142.

[703] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141, 172, 173.

[704] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141–143.

[705] S. W. Yu та співавт., 2007; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 173.

[706] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 186–191.

[707] Ймовірно, ТТФМ стимулює аутоімунну агресію щодо тканини мозочка більшою мірою, ніж трансплантація тканини нюхової цибулини *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 183–189)*.

[708] Середній рівень виміряних через 1 тиждень після моделювання травми значень Mi_{ipsi} у групі **«ТТФМ»** — 3.6±0.8 бала.

[709] Glutamate transporter 1.

[710] АТФ — аденозинтрифосфат.

[711] В оригіналі — *«turnover»*.

[712] TNFα, TGFβ, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, LIF, CXCL1 *(chemokine* [-X-C motif] *ligand 1)*, CXCL12, CCL3 *(chemokine* [C-C motif] *ligand 3)*, CCL5, простагландин E_2, ендотелін-1 тощо *(розкриваємо лише найменш відомі абревіатури)*.

[713] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 492–497, 511, 514–519.

[714] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 492–497, 511, 514–519.

[715] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141–143.

[716] Можливі винятки: через зміни хлорного потенціалу дія ГАМК може мати деполяризуючий ефект *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

[717] Мітральні та пучкові *(«tufted»)* клітини — S. Nagayama та співавт., 2014.

[718] Стосовно медіаторного фенотипу нейронів НЦ — див. S. Nagayama та співавт., 2014.

[719] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 142.

[720] Приміром, на мотонейрони м'язів надп'ятково-гомілкового суглоба.

[721] В умовах інтактного зрілого головного мозку ці попередники мігрують із субвентрикулярної зони бічних шлуночків до НЦ у товщі рострального міграторного потоку на відстані, що вимірюються сантиметрами *(S. Nagayama та співавт., 2014)*.

[722] Тобто, реконструйованих значень Mi_{ipsi}.

[723] L_1–L_4, приведення стегна, згинання в кульшовому суглобі.

[724] Популяція попередників глутамергічних клітин-зерен, за обмеженої міграційної здатності, теоретично може призводити до збільшення збудливості прилеглих до ділянки трансплантації нейронних мереж, обумовлюючи, по-перше, відновлення чутливості мотонейронів до низхідних супраспінальних впливів уцілілих після ЛПП глутаматергічних волокон рухової системи, по-друге, — потенціювання гіперрефлексії *(див. J. F. Ditunno та співавт., 2004)*, реєстрованої нами як стан легкої спастичності на рівні кульшового і частково колінного суглобів.

[725] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 49.

[726] Еквівалент — функція та спастичність на рівні кульшового та колінного суглобів.

[727] Еквівалент — функція та спастичність на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба.

[728] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 735–737.

[729] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 129.

[730] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 141, 142.

[731] Y. S. Ng та співавт., 2001; K. J. Reidy, N. D. Rosenblum, 2009; L. Gnudi та співавт., 2015; L. Muhl та співавт., 2016. Див. також Y. Hou та співавт., 2011.

[732] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 183–192.

[733] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 492–497, 511, 514–519.

[734] В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 139–143, 172, 173.

[735] D. Y. Fann та співавт., 2013; K. Pajer та співавт., 2014; M. Tortarolo та співавт., 2015; X. Zhang та співавт., 2016.

[736] T. M. Jeitner та співавт., 2015; K. E. Lee та співавт., 2016; Y. F. Wang та співавт., 2016.

[737] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 347–355; J. M. D'Amico та співавт., 2014; P. Kim та співавт., 2004; A. Moghaddam та співавт., 2015; A. Shabbir та співавт., 2015.

[738] За відсутності спастичних контрактур суглобів та деформуючої дегенерації спастичних м'язів.

[739] Такі підозри на даний час нами не спростовано, але й не доведено; вони виникли під час виконання інших пошукових робіт уже після завершення розглядуваного тут дослідження.

[740] Реконструйовані значення Si_{ipsi} групи **«NG+НСК»** достовірно переважали значення групи **«NG»** та **«ЛПП»**.

[741] Реконструйовані значення Si_{ipsi} групи **«NG+НСК»** достовірно переважали значення групи **«NG»**.

[742] Реконструйовані значення Si_{ipsi} групи **«ЛПП»** переважали значення групи **«NG+НСК»**.

[743] Реконструйовані значення Si_{ipsi} групи **«ЛПП»** переважали значення групи **«NG+НСК»**.

[744] Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі **«NG+НСК$_{мк}$»** складав 12.6±1.4 бала ВВВ, у підгрупі **«NG+НСК$_{вк}$»** — 13.7±0.8 бала ВВВ. Реконструйовані значення Si_{ipsi} на цьому терміні у підгрупі **«NG+НСК$_{мк}$»** відповідали 1.4±0.2 балам за шкалою Ashworth, у підгрупі **«NG+НСК$_{вк}$»** — 1.2±0.1 балам. Значущу різницю

реконструйованих значень Si_{ipsi} між підгрупою **«NG+НСК$_{вк}$»** та групою **«NG»** виявляли на 2-му і 5-му тижні, між підгрупою **«NG+НСК$_{мк}$»** та групою **«NG»** — на 2-му тижні, між підгрупами **«NG+НСК$_{вк}$»** та **«NG+НСК$_{мк}$»** — не виявляли.

[745] Статистично значуще збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі спостерігали протягом 1–2-го, 4–5-го та 8–24-го тижня.

[746] Для висунення прийнятних припущень щодо механізмів потенціювання впливу імплантації макропористого гідрогелю NG на перебіг спінальної травми у присутності ксеногенних СККМ слід враховувати, що будь-який клітинний нейротрансплантат, зокрема мезенхімальної генеалогії, є тригером низки імунних реакцій, потенціює і подовжує тканинне запалення у перифокальній зоні *(J. Praet та співавт., 2015; A. Torres-Espin та співавт., 2015; C. Yang та співавт., 2017).* Позитивний ефект СККМ пов'язують з їх здатністю модулювати імунні реакції у зоні травми шляхом продукції низки цитокінів, активувавти антиоксидантні системи клітин періфокальної зони, чинити захисний вплив на аксони, потенціювати їх спраутинг та мієлінізацію *(V. Neirinckx та співавт., 2014).* Враховуючи, що макропористий гідрогель типу NeuroGel чинить чимось схожий вплив на перебіг ХСМТ *(див., приміром, S. Woerly та співавт., 2005),* потенціювання спраутингу та росту нервових волокон *(див. В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 735–744)*, припущення щодо синергії обох нейроінженерних засобів видається аргументованим.

[747] Для рівновеликих частин цієї групи **«NG+СКНГ♂»** і **«NG+СКНГ♀»** виявлено певні відмінності відновного процесу. Значуще збільшення реконструйованих і приведених до стандартизованої часової шкали значень Mi_{ipsi} у підгрупі **«NG+СКНГ♂»** виявляли на 2-му, 4–5-му тижнях та впродовж 3-го місяця спостереження, у підгрупі **«NG+СКНГ♀»** — на 2-му, 7–8-му тижнях. У підгрупі **«NG+СКНГ♀»** протягом 5-го місяця спостерігали значуще зменшення реконструйованих значень Mi_{ipsi}. Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі **«NG+СКНГ»** склав 9.7±1.6 бала ВВВ, у підгрупі **«NG+СКНГ♂»** — 11.0±2.2 бала, у підгрупі **«NG+СКНГ♀»** — 8.4±2.5 бала ВВВ. Значущу різницю реконструйованих значень Mi_{ipsi} підгрупи **«NG+СКНГ♂»** та групи **«NG»** виявили на 1–2-му та 5–16-му тижнях, для підгруп **«NG+СКНГ♂»** та **«NG+СКНГ♀»** — на 1–6-му тижні; значущої різниці між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} підгрупи **«NG+СКНГ♀»** та групи **«NG»** впродовж експерименту не виявляли. **Найпростіше пояснення такої специфіки відновного впливу СКНГ — різниця перебігу травматичного процесу у тварин різних ліній, у даному випадку — віварію ДУ «ІНХ НАМНУ» і ІФ НАНУ, до яких відносилися зазначені підгрупи *(див. табл. 1)*.** Або загибель СКНГ на етапі транспортування між двома вказаними установами для здійснення трансплантації [1]. Складніша версія — реалізація відомого у трансплантології ефекту неспівпадіння донора та реципієнта за статтю. Багатьма дослідженнями встановлено негативний вплив факту різностатевості донора та реципієнта *(«sex-mismatched transplantation»)* на результативність трансплантації *(R. Popli та співавт., 2014),* що обумовлене експресією кодованих генами Y та X-хромосоми протеїнових антигенів *(антигенів Y-H та X-H, відповідно)* — представників так званих другорядних антигенів гістосумісності. Ці антигени належать пептидам, які утворюються внаслідок протеолізу білків *(кодованих у тому числі генами статевих хромосом)* і викладаються у молекулярних жолобах презентуючих молекул головного комплексу гістосумісності *(R. Popli та співавт., 2014; E. Spierings, 2014).* На нашу думку, описаний імунологічний механізм є причиною практично повного нівелювання позитивного ефекту СКНГ на тлі імплантації макропористого гідрогелю у відтвореному нами випадку різностатевості донора *(миша-самець)* та реципієнта *(щури-самки підгрупи **«NG+СКНГ♀»**).* Більш щадний варіант перебігу синдрому посттравматичної спастичності у підгрупі **«NG+СКНГ♂»** протягом 1–2-го та 3-го місяця, на нашу думку, пов'язаний з позитивним впливом СКНГ на перебіг спінальної травми та регенераційного процесу, його відсутність у підгрупі **«NG+СКНГ♀»** може бути пояснена аналогічно, на основі механізму негативного імунного впливу на трансплантовані клітини з боку реципієнта — тварини протилежної статі *(R. Popli та співавт., 2014).* Важливо, що пік збільшення спастичності у тварин підгрупи **«NG+СКНГ♀»** припадає на 6–8-й тиждень спостереження, що означає залучення до патофізіологічного механізму не лише ранніх, спричинених іншостатевістю трансплантованих клітин, а й відтермінованих альтераційних реакцій — запальної тканинної відповіді на трансплантат. З'ясування природи вторинної альтерації чи іншої причини збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi}, не синхронізованого зі зменшенням реконструйованих значень Mi_{ipsi}, потребує подальших ретельних досліджень.

[1] На жаль, контрольну фіксацію шматка гідрогелю перед самою трансплантацією у підгрупі **«NG+СКНГ♀»** ДУ «ІНХ НАМНУ», скоріш за все, не здійснювали.

[748] Середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} наприкінці експерименту в групі **«NG+СКНГ»** склав 1.6±0.3 бала за шкалою Ashworth.

[749] Наводимо за результатами, висвітленими у розділі 7 рукопису дисертації — Медведєв ВВ. Спастичність при травмі … *(дис. д. мед. н.),* Київ, 2017. **Електронне посилання:** *https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29L azRqdG8/view.*

[750] На нашу думку, наявність від'ємної кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} у динаміці спостереження свідчить про незмінність кількості мотонейронів та відповідних рухових одиниць, задіяних у реалізацію мотивованої рухової функції кінцівки; наявність додатної кореляції або відсутність кореляції свідчить про зміну у часі кількості охоплених супраспінальними впливами мотонейронів задньої іпсилатеральної кінцівки. Отже, за незмінності кількості мотонейронів задньої іпсилатеральної кінцівки, охоплених супраспінальними впливами, Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} повинні проявляти від'ємну кореляцію, що для реконструйованих значень певною мірою відображено на прикладі групи **«СΘRP$_{ALIEN}$»**. У групі **«ЛПП»** і, особливо, ***«NG»*** відновний процес призводить до суттєвого послаблення ***(«ЛПП»)*** та нівелювання ***(«NG»)*** такої кореляції. Однак у групі **«ЛПП»** період суттєвого збільшення кількості рухових одиниць, що функціонують під контролем супраспінальних структур *(суттєвий приріст реконструйованих значень Mi_{ipsi}),* припадає на перший місяць відновного процесу — період низьких значень Mi_{ipsi}, для яких диференціювання довільного та мимовільного *(спастичного)* компонентів м'язового тонусу неможливе *(див. вище)*, що, ймовірно, й обумовлює виявлену додатну кореляцію між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}. Подальші зміни реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі обернено пов'язані зі змінами реконструйованих значень Si_{ipsi}, що, на нашу думку, свідчить про відсутність значних змін кількості функціональних рухових одиниць. У групі **«ТТНЦ»** наявність від'ємної кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}, верифікованої за різних варіантів формування вибірок, ймовірно, свідчить про значну вагу у динаміці M_i змін мимовільного тонусу м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки і, водночас, обмежений характер регенераційного налагодження супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони задньої іпсилатеральної кінцівки, втрату з часом певної кількості таких впливів, ймовірно, внаслідок фібротичної організації зони ЛПП. У групі **«ТТФН»** і, найбільш виразно, — у групі **«ТТФМ»**, слабкість кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} на тлі сталості значень аналогічного типу Mi_{ipsi} може свідчити про поступове суттєве зменшення кількості функціонуючих мотонейронів, що нівелює зміни Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}, характерні для групи **«ЛПП»**. У групах **«NG» «NG+НСК», «NG+СККМ», «NG+СКНГ»** додатна кореляція між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}, особливо за межами першого місяця спостереження, тобто у діапазоні

високих значень Mi_{ipsi}, може свідчити, по-перше, про недосконалість існуючого апарату клінічної верифікації рівня мимовільного тонусу м'язів паретичної кінцівки, по-друге — про можливість проспастичного ефекту відновлення супраспінальних проєкцій на мотонейрони задньої іпсилатеральної кінцівки: регенеруючі волокна можуть виявитися джерелом паракринного розповсюдження серотоніну та норадреналіну, що може збільшувати збудливість денервованих мотонейронів і спастичність.

[751] **Див. пересторогу, висловлену у наступному реченні.**

[752] Отже, для покращення результатів відновного нейроінженерного лікування травми спинного мозку патогенетично обґрунтованим є залучення засобів фізичної реабілітації, зокрема ранньої мобілізації паретичної кінцівки в межах рухових патернів, звичних для довільної просторової локомоції організму.

[753] Йдеться про неодноразово згадувану *(с. 72, 87, 92 і, відповідно, виноски 550, 645 та 676)* належність тварин відповідних експериментальних і референтних груп до популяцій віваріїв двох різних установ — ДУ «ІНХ НАМНУ» та ІФ НАНУ. У цьому контексті, див., наприклад, дані C. D. Mills та співавторів *(2001)* щодо залежності перебігу відтвореного нами варіанта експериментальної ХСМТ від породи експериментальних щурів.

[754] A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2008; B. H. Dobkin, 2010; V. P. Lemmon та співавт., 2014; J. D. Steeves, 2015; J. A. Steinbeck, L. Studer, 2015; S. A. Myers та співавт., 2016; P. Assinck та співавт., 2017; V. Dietz, M. E. Schwab, 2017; J. H. Badhiwala та співавт., 2018; K. Dalamagkas та співавт., 2018; S. Khan та співавт., 2018; S. Liu та співавт., 2018; M. C. Jin та співавт., 2019; A. M. Kamelska-Sadowska та співавт., 2019; P. Xu, X. Yang, 2019.

[755] V. P. Lemmon та співавт., 2014; A. M. Hoffman, S. W. Dow, 2016.

[756] На даний час засоби III-го покоління впритул наблизилися до клінічної апробації.

[757] A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2008; V. P. Lemmon та співавт., 2014; S. Khan та співавт., 2018.

[758] Про всяк випадок: алюзія на Мф. 10:16.

[759] Чи, у деяких випадках, є пов'язаною з ХСМТ? — F. J. Wan та співавтори *(2020)* розглядають такі причини виявленої асоціації між ХСМТ й психічними розладами: «*Several factors might contribute to the association between TSCI [traumatic spinal cord injury] and psychiatric disorders. Cognitive impairments (Sachdeva et al., 2018) and altered motor cortex, as well as cerebellar and parietal lobe changes (Solstrand Dahlberg et al., 2018) could be related to TSCI. Psychological stressors are important impact on their daily life and the recovery process (Maldonado Bouchard and Hook, 2014). Difficulties in the partner relationship (Kreuter, 2000) and returning to work (Lidal et al., 2007) might also impair TBI patients' mental health. Furthermore, perceived injustice, a belief that one has been treated unfairly and disrespectfully, might also play a role in the developmental of depressive and posttraumatic symptoms (Monden et al., 2019a; Monden et al., 2019b;Trost et al., 2017). In addition, the TSCI patients could have more visits in the clinics for the treatment than the non-TBI patients [traumatic brain injury], and thus draw more attentions from the physicians about their mental symptoms and further psychiatric referrals. In the present study, TSCI-cohort had more outpatient visits to the neurological surgery and rehabilitation medicine departments, but no significantdifference in the psychiatric outpatient department, between these two groups. The mechanisms between TSCI and psychiatric disorders remain unclear and need further studies*».

[760] G. Davidoff та співавт., 1985, 1988, 1990 a, b, 1992; C. B. Wilmot та співавт., 1985; J. S. Richards та співавт., 1988; E. Roth та співавт., 1989; R. N. Dowler та співавт., 1995.

[761] Англ. — *verbal learning*.

[762] Згідно з даними A. Craig та співавторів *(2017)*, середній вік пацієнтів складав 46.2 років *(стандартне відхилення — 18 років)*, 76 % пацієнтів були чоловічої статі, середня величина післятравматичного періоду становила 3.4 років *(стандартне відхилення — 8.7 років)*.

[763] Найчастіший супутник маніфестації когнітивного дефіциту при ХСМТ.

[764] Характеристика вибірки: 4–6 міс. після отримання травми, мужчини віком ~45 років; «*Sixty-six participants (47 male, age 45.6 ± 13.9) with a traumatic SCI of whom 32 were included in the subacute stagegroup (23 male, age 44.4 ± 15.7) and 34 were included in the chronic stage (24 male, age 46.6 ± 12.2). Twenty-seven able-bodied subjects matched to the groups with SCI for age and educational level formed the control group (12 male, age 44.9 ± 15.5). In the subacute stage, we included participants with a recent first-time admission to our SCI unit with a time from injury ranging from 4 to 6 months. In the chronic stage, we included participants with a time from injury of at least 1 year that were attending the hospital for normal annual follow-up» (B. Molina та співавт., 2018)*.

[765] Більше року після отримання травми.

[766] В оригіналі — *«processing speed»*.

[767] В оригіналі — *«recognition»*.

[768] Рос. — *беглости речи*, англ. — *verbal fluency*.

[769] R. Sachdeva та співавт., 2019: «*From a clinical perspective, a variety of pharmacological and nonpharmacological options are available for management of autonomic dysreflexia and orthostatic hypotension that could reduce cardiovascular disease burden and decelerate the VCI* [Vascular Cognitive Impairment] *trajectory following SCI [32–34]. A major limitation (other than the obvious side effects) of currently available pharmacotherapies is that most of the drugs are slow-acting (i.e., they take several minutes to reach effective plasma concentrations and get metabolized) and also lead to sustained, undesirable cardiovascular effects. The extreme cardiovascular events following SCI are more transient; hence, it is reasonable to question the efficacy of presently available treatments. One potential solution to this could be the employment of neuromodulation strategies such as epidural or transcutaneous spinal cord stimulation, which have demonstrated the capability to almost instantaneously modulate BP [35–38]. These studies, although promising, need further systematic exploration prior to widespread clinical implementation*».

[770] E. R. Feringa та співавт., 1984 [цит. за E. R. Feringa, H. L. Vahlsing, 1985]; D. Ganchrow, J. J. Bernstein, 1985; M. Merline, K. Kalil, 1990; W. Tetzlaff та співавт., 1994; B. C. Hains та співавт., 2003 — джерела запозичень розкриті далі. Дані щодо можливої дегенерації клітин Беца після ушкодження волокон кірково-спинномозкового шляху наведено у: G. Holmes, W. P. May, 1909; J. Armand, 1982.

[771] Англ. — *supplementary motor area*, SMA; оглянуто X. Li та співавт., 2020.

[772] Від 1 до 160 міс після отримання травми, ділянка дефіциту — шийний і крижовий рівень. Характеристики вибірки: «*After approval from the University Health Network Ethics Review Board and written informed consent, 17 individuals with traumatic cervical SCI (13 men, four women; table 1) and 17 neurologically healthy individuals (nine men, eight women; average age 28 years, range 18 to 44 years) participated in the study. This group of subjects was used previously.[6] SCI subjects were quadriparetic and medically stable and had no posttraumatic brain injury*».

[773] Локалізація епіцентру травми на рівні від C_5 до C_8, час після травми — від 7 до 30 років. Загальні характеристики вибірки: «*Ten right-handed male subjects [mean (SD) age 47.1 (10.7) years, range 29–61 years], with cervical SCI, who fulfilled the following inclusion criteria, were recruited: (i) upper and lower limb impairment; (ii) no head or brain lesion associated with the trauma leading to the injury; (iii) no seizure, no medical or mental illness; and (iv) no MRI contraindications. Sixteen right-handed (right-dominant) control subjects, with a mean (SD) age of 39.3 (15.4) years, range 25–71 years) were recruited. The mean ages*

of the control and SCI group were not significantly different» (P. Freund та співавт., 2011).

[774] Приблизно рівень тіла C_2-хребця.

[775] Тобто, через 2 міс., 6 і 12 міс.

[776] Рівень ураження серед членів вибірки коливався у межах від C_5 до T_{12}. Характеристики вибірки: «*Between Sept 17, 2010, and Dec 31, 2012, we recruited 13 patients and 18 controls. In the 12 months from baseline, patients recovered by a mean of 5.27 points per log month (95% CI 1.91–8.63) on the international standards for the neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI) motor score (p=0.002) and by 10.93 points per log month (6.20–15.66) on the spinal cord independence measure (SCIM) score (p < 0.0001)» (P. Freund та співавт., 2013).*

[777] Spinal cord independence measure.

[778] International standards for the neurological classification of spinal cord injury.

[779] Наводимо цей перелік без бібл. описів: K. D. Barron, 1984; E. R. Feringa та співавт., 1983, 1984 a, 1984 b, 1985 a, 1985 b; H. G. Goshgarian та співавт., 1983.

[780] Ретикулярні ядра мосту, Gi *(nc. reticularis gigantocellularis)*, червоне ядро, бічне присінкове ядро *(nc. vestibularis lateralis)*; ядро під'язикового нерва розглядали як референтне, оскільки воно не володіє спінальними проєкціями.

[781] Забарвлення гематоксилін-еозином; ознаки апоптотичної і некротичної дегенерації клітин — E. J. Fry та співавт., 2003, с. 427, лівий стовпчик, 2-й абзац знизу.

[782] Праці, на які посилаються E. J. Fry та співавт., 2003 *(с. 442, правий стовпчик, 2-й абзац знизу):* W. D. Snider та співавт., 1992; M. G. Fehlings, C. H. Tator, 1995; L. J. Martin та співавт., 1998. Цікаво, що автори виявляли проростання значної кількості нервових волокон через зону травми *(E. J. Fry та співавт., 2003, fig. 2 c, і коментарі у тексті).*

[783] Зона розташування переважної кількості волокон кірково-спинномозкового шляху у щура.

[784] Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated deoxyuridine triphosphate (dUTP)-rhodamine nick end labeling.

[785] *«It may be pointed out here that in contrast to what is the rule in the cells of the lower motor neurones, cortical cells that undergo acute reactionary chromatolysis* ***apparently never recover but invariably degenerate completely. This fact is of great practical importance, as it alone excludes the possibility of the regeneration of pyramidal fibres. In all the brains which were examined these changes were found only in the large giant-cells which were originally described by Betz and generally bear his name****; these are present only in the infragranular layer of pyramidal cells of a small region of the cerebral cortex» (G. Holmes, W. P. May, 1909; виділено нами — В. М.).*

[786] Історія питання з посиланнями на перелічені праці — B. C. Hains та співавт., 2003, с. 338, підрозділ "*Relationship to previous studies and distinctiveness of pyramidal cell death*".

[787] B. C. Hains та співавт., 2003, с. 339, "*Conclusions*".

[788] TUNEL і імуногістохімічне визначення експресії Calbindin-D(28K).

[789] Ось логіка авторів: «*If CST cell bodies die after SCI, their axons must die too, which should be detectable as Wallerian degeneration of the axons [called indirect Wallerian degeneration (van Gehuchten, 1903)] and time-dependent decreases in axon number in the medullary pyramid» (J. L. Nielson та співавт., 2010).*

[790] J. L. Nielson та співавт., 2011, вступна частина.

[791] Характеристики вибірки: «*Nineteen right-handed patients with ICSCI [incomplete cervical spinal cord injury] (7 females and 12 males, with an average age of 53.42±12.4 years, ranging from 22 to 71 years) were recruited in this study. Except one case was classified as grade B and one as grade C, the remaining 17 patients as grade D according to the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale 2012 (www. asiaspinalinjury.org). All patients had bilateral sensorimotor dysfunction except for three patients who showed unilateral sensorimotor dysfunction (two on the left and one on the right). Disease duration was from 2 h to 7 years (mean 0.96±1.76 years)» (X. Li та співавт., 2020).*

[792] P. J. Wrigley та співавт., 2009; Q. Chen et al. 2017; E. J. Yoon та співавт., 2013.

[793] Рівень травми у вибірці коливався у межах T_1–T_{10}; час від моменту травми — у межах 24–390 міс. Характеристики вибірки: «*Fifteen male subjects with SCI (mean age 41±3 [±standard error of the mean]; range 26–57) and 27 male control subjects without SCI (mean age 37±3; range 23–60) were recruited. All SCI subjects had complete (American Spinal Injury Association Impairment Classification A) SCIs between T_1 and T_{10} and were 24–390 months post-SCI (mean 150 ± 33 months) (Table 1). Informed written consent was obtained for all procedures, and the study was approved by Institutional Human Research Ethics Committees of Northern Sydney Central Coast Area Health, the University of Sydney and the University of New South Wales» (P. J. Wrigley та співавт., 2009).*

[794] Характеристики вибірки: «*In this study, 21 right-handed patients with SCI (15 male and 6 female patients, with a mean age of 50.5 ± 12.1 years, and an age range from 28 to 71 years) were enrolled. Lesions included cervical (eight cases), thoracic (one case), lumbar (five cases), and sacral (seven cases) levels. Impairment was labeled as grade A in 10 patients, and grade B, C or D in the remaining 11 patients, according to the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale 2012 (http://asiaspinalinjury.org). The duration of the disease was from 1 month to 33 years, with a mean of 5.2 ± 8.7 years. The SCI group was divided into complete SCI (CSCI) group (10 cases) and incomplete SCI (ISCI) group (11 cases) based on the injury severity, and into sub-acute (duration 1–12 months; 8 cases) and chronic (duration >12 months; 13 cases) group based on the injury duration (Macklin et al., 2016). All patients had various degrees of bilateral sensorimotor dysfunction, with the exception of two patients who exhibited only unilateral dysfunction (one on the left and the other on the right side)» (Q. Chen та співавт., 2017).*

[795] Характеристики вибірки: «*The characteristics of patients are listed in Table 1. The elapsed time since injury was about 1.5 years on average, ranging from 8 to 27 months. Seven patients were classified as having a complete spinal cord lesion (American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale, grade A), while the remaining three patients had preserved sensory function below the neurological level (grade B). The injury was located at C_4–C_7 in five patients and T_5–T_{11} in the other 5 patients. All participants had characteristics of neuropathic pain (pricking, tingling, hot burning, stabbing, shooting, etc.) below the level of the SCI at multiple sites in their bodies; the pain intensity was measured as 7 or 8 on the numeric rating scale (NRS). Compared to controls, patients showed significantly higher beck depression inventory (BDI) scores (3.7±3.7 vs. 18.1±8.9, ного0.001). As defined by BDI, 6 patients showed mild depressive symptoms (BDI = 10–18) and three patients showed moderate to severe depressive symptoms (BDI > 19). However, according to the Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorder IV, none of the patients had major depression or any other psychiatric disease» (E. J. Yoon та співавт., 2013).*

[796] Йдеться про «*decreases of mean diffusivity*».

[797] Від 2 до 27 років після перенесеної травми.

[798] Характеристики вибірки: «*We enrolled 30 individuals with a chronic traumatic SCI (mean (SD) 46.3 (11.9) years; gender: 3 female, 27 male) including lesions at cervical (N = 15), thoracic (N = 13), and lumbar levels (N = 2). Time since injury spanned from 2 to 27 years (mean 10.5 yrs) and 2 to 26 years (mean 13 yrs) for the individuals with tetraplegia and paraplegia, respectively. We also recruited 31 neurologically healthy subjects (mean (SD) 42.1 (9.9) years; gender: 8 female, 23 male)» (C. R. Jutzeler та співавт., 2016).*

[799] І при цьому об'єм сірої речовини ні первинної рухової, ані соматосенсорної чи премоторної кори не відрізняється від

референтних значень.

[800] P. J. Wrigley та співавт., 2009; E. J. Yoon та співавт., 2013; W. Zheng та співавт., 2017.

[801] Період після травми — від 0.08 до 33 років. Характеристика вибірки: «*Fifteen right-handed patients with SCI (10 male and 5 female patients, with a mean age of 46.5±11.2 years and an age range of 28–66 years) were enrolled in this study. Eight patients were labelled grade A, and seven were labelled grades B to D according to the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale 2012 (http://asia-spinalinjury.org). The courses of the diseases ranged from one month to thirtythree years, with a mean of 5.2 ± 8.7 years. All patients had no brain lesions that were confirmed by conventional MRI, and they had never (previously or at present) suffered from traumatic brain injury related symptoms such as loss of consciousness, headache, dizziness, memory loss, attention deficit, depression, or anxiety. All of the patients suffered from bilateral sensorimotor dysfunction, with the exceptions of two patients who exhibited only right- or left-side dysfunction. All of the patients underwent a comprehensive clinical assessment prior to the MR scan; this assessment included a sensory score and motor score that were assessed by a qualified clinician using the ASIA classification scale [23, 24] and visual analogue scale (VAS). The sensory levels were assessed by testing two aspects of sensation, that is, light touch and pinprick sensation (sharp-dull discrimination), at key points in each dermatome (C_4–S_4–5, bilateral). The motor function assessment involved testing the functions of key muscles in areas corresponding to 10 paired myotomes (C_5–T_1 and L_2–S_1). Fifteen age-, gender-, and years of educationmatched right-handed healthy volunteers (10 male and 5 female controls with a mean age of 45.0±10.6 years and a range of 26–65 years) were recruited as NCs. Table 1 provides detailed information about the SCI patients» (W. Zheng та співавт., 2017).*

[802] Характеристики вибірки: «*Twenty-four acute SCI patients (mean age = 49.7±19.8 years, 5 female) with mean post-SCI period of 45.6±20.7 days and 23 healthy controls (age = 35.9±10.9 years, 10 female) were enrolled in this study at the University Hospital Balgrist between July 2010 and July 2014 (table 1). The exclusion criteria were: time since injury > 2 months, pregnancy, head or brain lesions associated with spinal cord injury, pre-existing neurological and medical disorders leading to functional impairments, mental disorder, or contraindications to MRI. Patients were clinically examined and scored on the international standards for the neurological classification of spinal cord injury (ISNCSCI) protocol (Kirshblum et al., 2011)» (M. Seif та співавт., 2018 a).*

[803] Зменшення об'єму й інші ознаки, котрі суттєво корелювали з подальшим функціональним відновленням.

[804] Наведено лише констатацію, що йдеться про «*early stage of the disease*».

[805] Характеристика вибірки: «*We identified 21 patients with SCI having been between 2005 and 2015 at the Department of Neurology, Christian Doppler Medical Centre, Paracelsus Medical University for clinical routine examinations or having participated in the scientific study as mentioned in Section 2.1. From the clinical routine examinations, we identified all patients with T_1-weighted MRI volumes recorded after the injury. From this sample, 4 patients had to be excluded because they suffered from other diseases affecting the central nervous system (1 MS, 1 hypoxic encephalopathy, 1 unresponsive wakefulness syndrome, and 1 with kryptogenic epilepsy). Another 5 patients had to be excluded because the MRI was done within 1 week after injury, so that we did not expect any atrophic changes in these patients. Another patient was excluded because of insufficient quality of the MRI. The clinical details of this final sample are listed in Table 1. In addition, we included MRIs of 12 healthy controls (age range 19–35 years, median 23 years; 7 female) who were recruited among the students of the Universities of Salzburg (Austria)» (Y. Höller та співавт., 2017).*

[806] Найімовірніше, автори під цим терміном розуміють об'єм сірої речовини соматосенсорної кори.

[807] Рівень травми — шийний, грудний або поперековий. Характеристику вибірки наведено у табл. 1, а також у наступному фрагменті тексту: «*Fifteen patients with traumatic SCI-admitted consecutively after surgical decompression into the rehabilitation program (1–2 weeks post injury) at the University Hospital Balgrist (Zurich, Switzerland) between September 2010 and July 2015 — and 18 controls (table e-1, links.lww.com/WNL/A315) participated in a 2-year longitudinal study. Eligible patients with a traumatic SCI» (G. Ziegler та співавт., 2018).*

[808] Причому з різним ступенем на рівні довгастого мозку, ніжки мозочка *(ймовірно, йдеться про середню ніжку мозочка)* і правої внутрішньої капсули.

[809] Через 2 роки від моменту виникнення травми.

[810] Характеристики вибірки: «*Twenty three healthy participants and thirty nine age matched individuals with complete traumatic SCI (24 paraplegia, 15 tetraplegia) were recruited in this study. All participants were right handed with no history of psychiatric disorders or brain trauma and were in a stable, chronic clinical condition. Further, a comprehensive neurological examination was performed on all participants to exclude accompanying neurological disorders of the peripheral and central nervous system. The level and extent of SCI were assessed based on the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSC) that allows performing semi-quantitative assessment of motor (10 muscles on each side of the body) and sensory deficits (pin prick and light touch) in the lower and upper extremities. These scores were used to clinically characterize the type (paraplegia or tetraplegia) and extent (complete or incomplete) of injury» (K. D. Karunakaran та співавт., 2019).*

[811] Відібрано 12 робіт із загальною кількістю спінальних пацієнтів — 190, здорових добровольців — 276.

[812] Рівень травми — шийний і грудний, спостереження у період від 2-х до 24-х місяців після перенесеної травми.

[813] Так ми позначаємо ліквор, тобто, спинномозкову рідину. Автори не наголошують на цьому окремо, однак аналіз першоджерела, де описана методика обрахунку цього показника, непрямо свідчить про врахування не лише об'єму шлуночкової системи, а й підпавутинного простору: «*Age, sex, treatment technique of the ruptured aneurysm, HH grade, Fisher grade, and dichotomized preoperative hydrocephalus were assessed as possible contributing factors for **enlarged ventricles and CSF spaces**» (P. Bendel та співавт., 2010; виділено нами — В. М.).*

[814] За винятком об'єму 3-го і 4-го шлуночків, котрий у спінальних пацієнтів збільшувався швидше.

[815] Характеристики вибірки: «*A total of 48 subjects in three groups were recruited: 18 patients with below-level pain (SCI-P), 12 patients without pain (SCI-N) and 18 age-matched and sex-matched controls. Patients with SCI with all levels of impairment, as measured by the American Spinal Cord Injury Association (ASIA) scale A–D were recruited. This standardized functional impairment scale was used on all patients to assess limb function, with a higher ASIA score representing a higher level of function. The ASIA scores include three subscales for motor, pinprick sensation and light-touch sensation. The inclusion criteria were (i) T_5–C_5 cord injury, (ii) no neurological/mental illness, no high-dose opiates or drug/alcohol misuse and (iii) no contradictions for MRI. All patients also completed the Beck Depression Inventory (BDI-II) and Beck Anxiety Inventory (BAI)» (T. B. Mole та співавт., 2014).*

[816] Характеристики *вибірки: «Twenty-three subjects with SCI (19 males and 4 females,mean age = 43±3 [± standard error of the mean {SEM}], range = 22–71 years) and 45 control subjects without SCI (28 males, mean age = 33±2 [± SEM], range = 19–78 years) were recruited for the study. In order to focus our investigation on the underlying mechanisms of neuropathic pain, we employed a set of extremely strict inclusion criteria. Only those SCI subjects with complete (American Spinal Injury Association Impairment Scale grade A [Marino et al. 2003]) thoracic SCIs and below-level neuropathic pain or no neuropathic pain were included in the study. Below-level neuropathic pain was defined as constant shooting, electric, or burning pain in the region of sen-*

sory loss at least 3 segments below the neurological level of injury (Fig. 1) (Siddall et al. 2002). Subjects reporting pain immediately surrounding the neurological level of injury (at-level neuropathic pain) were excluded. These strict criteria reduced our subject pool dramatically. However, data were obtained from 11 SCI subjects without neuropathic pain and 12 SCI subjects with persistent below-level neuropathic pain (Table 1)» (S. M. Gustin та співавт., 2010).

[817] Уже в ранньому періоді ХСМТ спостерігають порушення функціональної зв'язності у межах та поміж глобальними функціональними мережами мозку *(A. Athanasiou та співавт., 2017)*.

[818] Йдеться про можливу постаксонотомічну загибель покривно-, присінково-, червоноядерно- і ретикуло[сітчасто]-спинномозкових нейронів. У зв'язку із близьким розташуванням відповідних ушкоджених нейронів до нейронних груп, які беруть участь у реалізації певних психічних функцій *(про це йдеться у Частині 2 цієї книги)*, вплив дегенераційного процесу і його ймовірних тканинних складових на ці нейронні групи слід вважати вірогідним. Стосовно широти атрофічних явищ у мозку на тлі ХСМТ — див. с. 106–109.

[819] В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 339, 347–354; J. R. Siebert та співавт., 2010; A. C. Conta Steencken та співавт., 2011; K. Swieck та співавт., 2019.

[820] S. M. Gustin та співавт., 2010; T. B. Mole та співавт., 2014; J. Wu та співавт., 2014 a, b; C. R. Jutzeler та співавт., 2016; див. також цікаві дані K. Hashimoto-Torii та співавт., 2018.

[821] K. Brakel, M. A. Hook, 2019. Стосовно співманіфестації хронічного болю і депресивного розладу на тлі ХСМТ — L. Cadel та співавт., 2018. Особливості оцінки депресивного розладу на тлі ХСМТ — A. F. Placeres, R. C. Fiorati, 2018; R. Titman та співавт., 2019.

[822] Хоча б у нижчих ссавців; M. S. Felix та співавт., 2012; J. Wu та співавт., 2016; I. Jure та співавт., 2017; S. Dehler та співавт., 2019.

[823] M. S. Felix та співавт., 2012.

[824] G. M. Holmes, 2012.

[825] Тобто порушення осі «*мозок — товста кишка*» — «*brain-gut axis*»; K. Brakel, M. A. Hook, 2019; G. M. Holmes, E. N. Blanke, 2019; див. с. 221-222.

[826] Наприклад, когнітивних; M. S. Felix та співавт., 2012; J. Wu та співавт., 2014 a, b; J. Wu та співавт., 2016; I. Jure та співавт., 2017; S. Dehler та співавт., 2019.

[827] Зі слів авторів: «*... hippocampus and cerebral cortex between 1.22 and 2.54 mm from bregma*».

[828] Хоча б у нижчих ссавців; M. S. Felix та співавт., 2012; J. Wu та співавт., 2016; I. Jure та співавт., 2017; S. Dehler та співавт., 2019.

[829] J. M. Wecht та співавтори *(2012, с. 31, підрозділ "Speculation")* роздумують, чи не пов'язано це зі зменшенням фізичної активності пацієнтів, згадуючи дані щодо можливої кореляції між фізичною активністю, віком і когнітивною дисфункцією.

[830] J. M. Wecht, W. A. Bauman, 2013, *"Summary"*, останні 2 речення *"Introduction"* і розділ *"Autonomic cardiovascular function and cognitive performance"*.

[831] «*In the non-SCI literature there is evidence supporting a link between increased arterial stiffness and cognitive deficits*» *(J. M. Wecht, W. A. Bauman, 2013)*. За даними A. A. Phillips та співавторів *(2016 b)*, у тому числі у інтерпретації R. Sachdeva та співавторів *(2019)*, на тлі повного перетину спинного мозку щура у верхньогрудному відділі (T_3) має місце збільшення товщини, ригідності й жорсткості стінки середньої мозкової артерії, збільшення вмісту колагену I-го і II-го типу, зменшення констрикторної реактивності у відповідь на додавання серотоніну *(p = 0.09)*, зменшення вмісту еластину і просвіту судини; міогенний тонус судин, однак, залишається незмінним. Ці зміни можуть потенціюватися проявами автономної дизрефлексії на рівні тазових органів, реалізуватися через порушення симпатичної регуляції судин мозку й ендотеліальну дисфункцію *(R. Sachdeva та співавт., 2019, з посиланням на: M. Jia та співавт., 2016 A. A. Phillips та співавт., 2018)*. Таких змін при зазначеному виді експериментальної ХСМТ, на думку авторів, достатньо для порушення короткострокової пам'яті тварин *(R. Sachdeva та співавт., 2019, з посиланням на M. Jia та співавт., 2016)*.

[832] J. M. Wecht, W. A. Bauman, 2013, *"Final considerations"*.

[833] D. J. Short та співавт., 1992; S. P. Burns та співавт., 2000.

[834] Сучасний стан розробки проблеми — D. J. Berlowitz та співавт., 2019; M. Graco та співавт., 2019; A. Sankari та співавт., 2019.

[835] Порушення супраспінальних механізмів регуляції дихання при ХСМТ у новонароджених щурят — M. B. Zimmer, H. G. Goshgarian, 2007; порушення механізму *(ймовірно, залежної від оксигенації)* психічної активації у контексті зменшення порогу психічної активації під час сну, його погіршення і збільшення частоти спонтанного ковтання — A. Rizwan та співавт., 1985 *(перевидання 2018 р.)*; F. Biering-Sorensen та співавт., 2009.

[836] Тобто гіподинамічної перебудови реактивності серцево-судинної системи на тлі ХСМТ.

[837] R. Sachdeva та співавт., 2019, використовуючи посилання на: M. Jia та співавт., 2016, A. A. Phillips та співавт., 2016 b, 2018.

[838] Можливо, загострення інфекції сечової системи; R. Sachdeva та та співавт., 2019, з посиланням на: J. W. Squair та співавт., 2016; M. Hubli та співавт., 2015.

[839] Наприклад, церебрального інсульту — R. Sachdeva та співавт., 2019, з посиланням на J. J. Cragg та співавт., 2013.

[840] R. Sachdeva та співавт., 2019, с. 5, п'ять останніх речень.

[841] S. S. Khalsa та співавт., 2018.

[842] A. Silvani та співавт., 2016, пункт *"Autonomic dysreflexia in spinal cord injury"*; P. Tahsili-Fahadan, R. G. Geocadin, 2017, с. 565–566, підрозділ *"Brain Stem and High Spinal Cord Injury"*.

[843] Йдеться про анозогнозію при постінсультній геміплегії *(«anosognosia for hemiplegia»)*; T. A. Klein та співавт., 2013, с. 8, розділ *"Insula involvement in anosognosia for hemiplegia: a link to error awareness?"*.

[844] X. Li та співавт., 2020, з посиланням на: M. A. Smith та співавт., 2006; J. A. Anguera та співавт., 2010.

[845] Наприклад, на тлі перенесеного церебрального інсульту; X. Li та співавт., 2020, з посиланням на L. Kannan та співавт., 2019; див. також — R. Nardone та співавт., 2018.

[846] Лише ці засоби демонструють статистично значущий позитивний вплив.

[847] І таким чином покращити фізичну й психологічну реабілітацію та соціальну реінтеграцію спінальних пацієнтів.

[848] N. Pacheco та співавт., 2019; один із перспективних варіантів — G. Maresca та співавт., 2018.

[849] Навіть на рівні людської популяції, тобто за умови непрямого прилучення вселюдської пізнавальної потуги.

[850] Суб'єктивізація поняття «*мозок*» тут — риторична.

[851] Його незалежність від кардіогенного входу нібито доведено реєстрацією на зрізах стовбура в умовах без відтворення пропульсивної судинної перфузії зрізів поживним середовищем.

[852] M. H. Hastings та співавт., 2018.

[853] Англ. — *inspiration*, тому абревіатурна назва у англомовній літературі «*I*».

[854] Англ. — *postinspiration* (post-I), або перша стадія видиху *(stage 1 expiration, E1)*.

[855] У англомовній літературі — *stage 2 expiration, E2*.

[856] Медичний жаргонізм від лат. *vita* — життя.

[857] Англ. — *ventral respirator column*, вентральна респіраторна група; парний утвір.

[858] Мостова респіраторна група, включає парабрахіальний комплекс разом з ядром Кьоллікера – Фьюза *(Kolliker —*

Fuse); парна.

[859] Дорзальна респіраторна група; включає каудальну частину ядра поодинокого шляху *(nc. tractus solitarius, pars caudalis, парне)* і ділянку шва довгастого мозку *(структура з ознаками трансмедіанної континуальності).*

[860] Розташована вентральніше ядра лицьового нерва.

[861] В оригіналі — *«Bötzinger»*.

[862] В оригіналі — *«pre-Bötzinger»*.

[863] Оглянуто у: J. C. Smith та співавт., 2007, 2009; K. M. Spyer, 2009; B. G. Lindsey та співавт., 2012. У останній з перелічених трьох праць автори, з посиланням на ряд першоджерел *(наведені нами нижче)*, зазначається, що деякі прилеглі до вентрального дихального стовпа ділянки довгастого мозку теж тим чи іншим чином причетні до генерування дихального циклу: субретрофаціальна ділянка *(R. M. McAllen, 1986),* деякі частини латерального поля покриву *(H. S. Orer та співавт., 2006),* білястовпові частини довгастого мозку, активність яких модулюється іншими, не пов'язаними з реалізацією дихання, впливами *(«nonrespiratory modulated "pericolumnar" areas», зідно з B. G. Lindsey та співавт., 2012, з посиланням на L. S. Segers та співавт., 2008).*

[864] Вивчення і класифікування нейронів, що беруть участь у дихальному циклі, здійснюють за допомогою методу позаклітинного відведення, тобто реєструючи електричні імпульси, що надходять від занурених у ту чи іншу ділянку мозку електродів. Такий метод реєстрації електричної активності зменшує вагу отриманих даних в сенсі їх використання для відтворення уявлень щодо електрофізіологічних властивостей окремих нейронів, оскільки відображає сумарну картину активності локальної групи нейронів. Очевидно, у більшості випадків отримана картина електричної активності дозволяє з високою ймовірністю стверджувати про функціональну однорідність локальної нейронної групи. Класифікаційні абревіатури «*dec*» та «*aug*», що використовуються для найменування нейронів дихального центру, означають наступне: *dec* — *decrementing,* «*decrementing discharge pattern*» — зменшувальний, спадний вид патерну розрядження, та *aug* — «*augmenting, augmenting discharge pattern*» — наростаючий тип розрядження нейрона. Під розрядженням, чи патерном розрядження *(відбитком, певною формою кривої електричної активності нейрона у часі)* нейрона розуміють його активність у вигляді генерування значної кількості потенціалів дії *(ПД)* протягом певного часу. Приміром, при наростаючому виді розрядження частота ПД збільшується. У випадку мотонейронів діафрагмального м'яза це мабуть супроводжується ще й збільшенням амплітуди ПД. Збільшення активності *(розрядження)* відбувається зі стану відсутності або генерування поодиноких ПД; зменшення активності завершується таким станом. Однак початок зменшувального патерну і кінець наростаючого — раптові *(навед. за B. G. Lindsey та співавт., 2012)*.

[865] Передусім гліцинергічні — J. L. Feldman, K. Kam, 2015; гліцинергічні чи ГАМК — J. C. Smith та співавт., 2013, з посиланням на: K. Ezure та співавт., 2003.

[866] Оглянуто у: J. C. Smith та співавт., 1991; J. C. Smith та співавт., 2009; K. M. Spyer, 2009; B. G. Lindsey та співавт., 2012; J. C. Smith та співавт., 2013.

[867] Згідно з J. L. Feldman, K. Kam, 2015; за їхніми ж словами, комплекс вислизнув з-під системного огляду структур мозку S. Ramon y Cajal.

[868] ~1000–3000 нейронів у гризунів; J. L. Feldman, K. Kam, 2015.

[869] Така ситуація, на нашу думку, є одним з виразів принципу максимальної ергономічності, тобто оптимальності функції зовнішнього дихання: враховуючи гравітаційну складову у бутті всіх біологічних форм, тим більше — складних багатоклітинних організмів, починаючи із земноводних, маса рухомої частини апарату зовнішнього дихання є умовою максимального використання енергії гравітаційного поля для забезпечення хоча б частини дихального циклу. Крім гравітаційної складової, має значення *(також і для риб)* пружність апарату зовнішнього дихання: легень, стінок грудної *(для риб — ротової та глоткової)* порожнини. Оскільки за будь-якого розташування організму у просторі гравітаційне поле вимагає затрати енергії дихальних м'язів, очевидно, більш ергономічним є рішення, коли активна дія м'язового апарату зосереджується в найменшому часовому проміжку дихального циклу, вивільняючи інший проміжок від затрат. Це важливо з тієї причини, що робота кістково-м'язового апарату у будь-якому випадку супроводжується втратами енергії, затратами стимулюючого нейронного апарату, втомою та вимагає амортизації й поповнення основних метаболічних агентів. При збільшенні тривалості безперервної роботи амортизаційні витрати зростатимуть, затратність продукції кінетичної енергії — теж *(зменшення коефіцієнта корисної дії)*. Це можна було б частково вирішити шляхом роз'єднання груп м'язів в антагоністичні пари *(так воно і відбувається насправді),* а також відповідного нейронного апарату. Однак при цьому слід враховувати, що доведення нервово-м'язового апарату до рівня готовності здійснювати рух теж потребує певного рівня затрат. Це видно на прикладі функції кірково-спинномозкового шляху: перед здійсненням руху відбувається миттєве перелаштування сегментарних мотонейронів та чутливих нейронів під здійснення потрібного рухового акту. Думаємо, стан готовності нейронів пейсмейкера до продукції збуджувальної активності залежить від кількості вхідних впливів на нейрон, котрі сумуються, тобто повинен мати значну для нейронної мережі затратність. Хоча аналогічні умовиводи справедливі й для гальмівних нейронів. Так чи інакше, нам видається, що концентрування усіх активуючих щодо дихальних м'язів впливів у одній фазі дихального циклу є ергономічним рішенням.

[870] S. Kuwana та співавт., 2006; C. Morgado-Valle та співав., 2010; наводимо згідно з цитованими вище оглядовими працями.

[871] J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням на S. M. Winter та співавт., 2009.

[872] J. L. Feldman та K. Kam *(2015),* посилаючись на ряд першоджерел, означують щонайменше 4 фенотипово відмінні нейронні популяції у складі *pre-BötzC*: **1)** VGLUT2-позитивні глутаматергічні нейрони, що експресують NK1R *(neurokinin receptor 1),* SST *(somatostatin)* та Reelin*;* **2)** переважно глутаматергічні *(X. Wang та співавт., 2014)* нейрони, що експресують μOR *(μ opioid receptor),* NK1R, SST2aR *(SST 2a receptor)*, TrkB, утворюються з Dbx1-позитивних прекурсорів; **3)** GlyT2-позитивні гліцинергічні нейрони; **4)** GAD67-позитивні ГАМК-ергічні нейрони — невелика популяція, що частково перекривається з популяцією гліцинергічних нейронів. Для двох останніх популяцій характерна наявність лише певної кількості клітин, активність яких корелює з фазою вдиху. При цьому ані молекулярна ідентичність, ані профіль електричної активності не є основою для окреслення окремих функціональних груп комплексу.

[873] Тобто, пейсмейкерну. Здатність генерувати ритм зберігається і при екстирпації певної частини *pre-BötzC* та утримуванні її *in vitro (S. M. Johnson та співавт., 2001),* а також за умови фармакологічного виключення гальмівних синаптичних взаємодій у товщі *pre-BötzC (J. C. Smith та співавт., 2013, з посиланням на J. L. Feldman, C. A. Del Negro, 2006)* і вимкнення активності ГАМК-ергічних нейронів комплексу *(D. Sherman та співавт., 2015 b)*.

[874] З посиланням на J. J. Greer, 2012.

[875] Англ. — *rostral ventral respiratory group.*

[876] Глутамат/катехоламін/нейропептидергічні нейрони ростральної та проміжної частини вентролатеральної ділянки довгастого мозку *(RVLM)* — P. G. Guyenet та співавт., 2012 *(див. с. 126–129).*

[877] J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням на W. Tan та співавт., 2012.

[878] *Sulcus retroolivaris*.

[879] Усі ключові оглядачі цієї теми констатують наявність пейсмейкерної спалахоподібної активності серед нейронів *pre-BötzC* на ізольованому довгастому мозку або на його зрізах, тобто *in vitro*; B. G. Lindsey та співавтори *(2012)* означують цю властивість як *«ауторитмічну чи пейсмейкер-подібну спалахову активність»* нейронної мережі *pre-Bötz* C. J. L. Feldman та K. Kam *(2015)* відмічають, що EB-клітини *(«endogenous bursting cells»)* до цього часу не виявляли та не вивчали *in vivo,* отже, це лиш експериментально ідентифікований об'єкт, основна властивість якого — фазна спалахоподібна активність, або пейсмейкерна активність — може мати залежну від інших елементів дихального центру природу. У дослідах на ізольованому довгастому мозку у товщі *pre-BötzC* були ідентифіковані принаймні дві групи нейронів, які демонстрували фазну спалахоподібну активність, тобто мали пейсмейкерний фенотип. У одних із них квазіпейсмейкерна активність виявилися чутливою до блокування повільно-інактиваційних персистуючих вхідних натрієвих струмів I_{NaP}, у других — залежала від кальційзалежного вхідного неспецифічного катіонного струму I_{CAN} та, ймовірно, відомих механізмів кальцієвої сигналізації, включаючи активування метаботропних рецепторів глутамату mGluR1/5 та інозитолтрифосфатний каскад *(A. J. Garsia III та співавт., 2011; J. C. Smith і співавт., 2013).* Насправді обидві популяції нейронів перекриваються одна з одною *(A. J. Garsia III та співавт., 2011).* J. L. Feldman та K. Kam *(2015),* а також J. C. Smith і співавтори *(2013),* посилаючись на першоджерела, відзначають, що у випадку блокування основних видів синаптичної передачі і провідності у межах *pre-BötzC*, однак не в об'ємі більш широкого препарату стовбура мозку, а також за умов підвищення збудливості нейронів на фоні вказаного фармакологічного блокування *(тобто виключення синаптичної аферентації комплексу),* ритмічна електрична активність персистує. Пригнічення ритмічної активності комплексу, описану вище, відносять до пригнічення тонічного збуджувального входу на комплекс та до неспецифічних впливів на збудливість його нейронів *(J. L. Feldman, K. Kam, 2015).* Все це означає, що аутогенність ритмічної активності нейронів *pre-BötzC* є гіпотетичною. Генез цієї активності, як і її наявність *in vivo,* залишаються невідомими, припускають, що вони є наслідком поєднання певних специфічних властивостей деяких нейронів комплексу, наявності механізмів синаптичної пластичності *(C. Guerrier та співавт., 2015)* та певного поєднання входів на комплекс від інших нейронів дихального центру. A. J. Garcia III та співавтори *(2011)* вказують, що, найімовірніше, *in vivo* серед популяції нейронів, які генерують фазну пачкову активність, здатність до такого електричного фенотипу є градуальною, її вираженість залежить як від властивостей клітини, так і від поточних синаптичних чи метаболічних впливів на неї. Цікаво, що згідно з J. A. Hayes та співавт. *(2012),* для зупинки дихального ритмогенезу на прижиттєвих зрізах довгастого мозку новонародженої миші достатньо абляції лише ~120 нейронів *pre-BötzC*, а за уточненими даними *(X. Wang та співавт., 2014)* — зниження частоти ритму та а амплітуди, асоційованих з дихальним ритмом розрядів, на волокнах XII пари спостерігається, починаючи з абляції уже 85 Dbx1-нейронів препарату довгастого мозку новонародженої миші *(нейронів, що походять з Dbx1-позитивних прекурсорів),* половина з яких, за словами J. L. Feldman і K. Kam *(2015)*, з посиланням на S. M. Winter та співавторів *(2009),* є гальмівними. Ритм-генеруюча активність може бути властивістю рандомної нейронної мережі з динамічними властивостями міжнейронних з'єднань *(C. Guerrier та співавт., 2015),* функціональної топології мережі взаємодіючих підмереж довгастого мозку *(N. A. Baertsch та співавт., 2019).* Крім того, важливою є роль нейроглії комплексу у ритмогенезі *(Y. Oku та співавт., 2015)* й глії інших ділянок — у модулюванні дихального ритму *(G. D. Funk та співавт., 2015).* Загалом, йонні і мережеві механізми генерування ритму популяціями *pre-BötzC* залишаються слабо зрозумілими *(J.-M. Ramirez, N. Baertsch, 2018)*.

[880] Модель дихального центру, в основі якої лежить гальмівне коло *(«inhibitory ring»),* замкнута у коло послідовність швидких, ймовірно, ГАМК/гліцинергічних взаємогальмуючих впливів між щонайменше трьома головними елементами дихального центру, або ритм-генеруючої системи *(J. C. Smith та співавт., 2013)*.

[881] Йдеться про частоту генерування ПД у пачках.

[882] J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням в основному на K. Kam та співавт., 2013 a, b.

[883] Слід розуміти, що *«барслети»* — лише досить імовірний, реєстрований *in vitro* та *in vivo* електрофізіологічний корелят певного преінспіраторного механізму; що саме стоїть за цим механізмом — незважаючи на значні зусилля кількох поколінь фахівців, на даний час невідомо. Модель, запропонована J. L. Feldman та K. Kam *(2015),* наступна. Оскільки величина ЗПСП при надходженні ПД по збуджувальній терміналі до нейронів ритм-генеруючого пулу *pre-BötzC* становить ~3 мВ, а поріг деполяризації ~10 мВ і середній проміжок між сусідніми вхідними ВПСП *(припускають, що ПД на аферентах нейронів pre-BötzC у пачці виникають з частотою ~30–40 Гц)* становить ~30 мс, що надто багато для часової сумації ВПСП у межах пачкового збуджувального входу. Тому припускають, що сумація відбувається при одночасному надходженні аферентного збудження від кількох аферентів. При цьому нейрон розряджується пачкою, барслетоподібно. Припускають також, що при зростанні активності нейрональної сітки, що володіє такими властивостями, зростає ступінь синхронізації активності окремих нейронів, що сприяє перебігу описаного процесу збудження кожного з них, як наслідок — зростанню частоти та амплітуди генерованих ПД, тобто переходу *«барслетної»* форми активності у повноцінну інспіраторну спалахоподібну. Яке молекулярно-генетичне підґрунтя описаних особливостей нейрональної сітки та окремих нейронів *pre-BötzC* — невідомо. Проте автори, за допомогою лазерної голографічної стимуляції окремих нейронів зрізу довгастого мозку на рівні *pre-BötzC*, встановили, що серед кількох десятків нейронів *(~85–120 нейронів),* спалахоподібна активність яких корелює з фазою вдиху, одночасна стимуляція усього 4–9 (!) нейроцитів, тобто ~1 % усієї ритмоутворювальної популяції *pre-BötzC*, призводить до генерування повноцінного інспіраторного спалаху *(«burst», з передачею активності на мотонейрони дихальної мускулатури)* з латенцією у ~255 мс, що перебуває у проміжку значень реальної затримки між барслетним розрядом та інспіраторним спалахом *(~100–400 мс).* Очевидно, вказана група нейронів формує просторовий домен, однак, як нам видається, цей просторовий домен, в силу рандомізованості стимуляції, не є поняттям топографічно сталим і окресленим: такого роду окіл може існувати навколо кожного елемента ритм-генеруючої мережі, тобто йдеться швидше про топологічний, ніж про топографічний окіл. Отже, співпадіння активності у топологічному околі вказаних розмірів *(тобто синхронної активності 4–9 нейронів околу)* призводить до розповсюдження не встановленого на даний час електрофізіологічного процесу по ритм-генеруючій мережі, що триває кілька сотень мілісекунд і закінчується співдружнім розрядом нейронів мережі у вигляді інспіраторного спалаху. Наявність кількісного порогу активації вдиху, на думку авторів, з одного боку, унеможливлює поширення спонтанної барслетної активності окремих нейронів на мережу *(оскільки для активації необхідне співпадіння у часі активності певної кількості нейронів),* з іншого — внаслідок доволі низьких кількісних характеристик порогу *(~4–9 нейронів)* збільшує вагу інших швидких впливів *(у тому числі кіркових)* на генерування дихального ритму, тобто робить ритм чутливим до такого роду модуляції. І ще один важливий висновок: якщо тригером дихального ритму є лише питомо рандомізована тимчасова сукупність з 1 % нейронів ритм-генеруючої мережі, не сепарованих за жодною з властивостей від інших, стають зрозумілими *«кількісний запас міцності»* й природа *«вікової стійкості»* функції зовнішнього дихання: у цій ділянці мозку постнатальний нейроногенез не розглядають навіть

у термінах можливості. Цікаво, що описані дані розкривають кількісне співвідношення між преінспіраторними барслетними спалахами і повноцінними інспіраторними на рівні 3 : 1, що близько до співвідношення між частотою серцебиття й дихальних рухів у людини. Важливо було б оцінити таке співвідношення у новонародженої миші *(модельний об'єкт цитованих досліджень)*, з метою верифікації такого співпадіння й постановки питання про його природу. Окрім того, вказані дані свідчать, що питання *«пейсмейкера»* не знято з порядку денного, щоправда в описаному ключі він набуває дещо іншого вигляду: *«пейсмейкерність»* виникає лише в околі не менше 4-х клітин *(доволі близько до тріадистичності)*, є результатом їхньої співактивності, тісного тимчасового електрофізіологічного *«співбуття»* і наводить на певні роздуми. Якщо перколяція, як перехід від фази прихованого приготування *(«прихованого ритмогенезу»)* до маніфестованого ритму, відбувається лише у системі дихального ритмогенезу, а у серцевому ритмогенезі — генерування ритму відбувається *«прямо»*, без перколяції, то який сенс характерного для дихального ритмогенезу перколяторного уповільнення ритму від барслетного до реального?

[884] PACAP — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide.

[885] Стимулювальна система серця, *complex stimulans cordis*, *systema conducente cordis*.

[886] *Nodus sinuatrialis*.

[887] M. E. Mangoni, J. Nargeot, 2008; T. M. Vinogradova, E. G. Lakatta, 2009; I. R. Efimov та співавт., 2010; E. G. Lakatta та співавт., 2010; T. A. Quinn, P. Kohl, 2012; Y. Wu, M. E. Anderson, 2014; P. Mesirca та співавт., 2014, 2015; B. Joung та співавт., 2015; Y.-K. Ju та співавт., 2015; R. A. Capel, D. A. Terrar, 2015; N. Herring, 2015; C. Murphy, R. Lazzara, 2016; D. Weisbrod та співавт., 2016; Q. Aziz та співавт., 2018; A. Kalyanasundaram та співавт., 2018; D. Lang, A. V. Glukhov, 2018; H. M. Vetulli та співавт., 2018; J. Billette, R. Tadros, 2019. Описувати цей окремий всесвіт молекулярно-електрофізіологічних даних у книзі про мозок, на наш погляд, було б ознакою графоманії.

[888] V. M. Christoffels та співавт., 2010; A. J. Waardenberg та співавт., 2014; D. Weisbrod та співавт., 2016; X. Liang та співавт., 2017; R. A. Mohan та співавт., 2018.

[889] Y. Yaniv, E. G. Lakatta, 2015; D. Lang, A. V. Glukhov, 2018; L. Fedele, T. Brand, 2020; P. Hanna та співавт., 2021; V.C. De Giusti та співавт., 2022; A. Lother, P. Kohl, 2023; J.A. Palmer та співавт., 2024.

[890] Йдеться про *«resident cardiac progenitor cells»*; M. Gherghiceanu, L. M. Popescu, 2015; A. Mauretti та співавт., 2017; N. Witman, M. Sahara, 2018.

[891] Y. Bei та співавт., 2015.

[892] M. C. Rusu, S. Hostiuc, 2019.

[893] A. Mauretti та співавт., 2017, *fig. 3*.

[894] A. M. Smits та співавт., 2018.

[895] Наприклад, здатності мігрувати у вогнище інфаркту міокарда; A. M. Smits та співавт., 2018.

[896] Оглянуто A. M. Smits та співавт., 2018; J. N. Blom, Q. Fen, 2018; E. Cianflone та співавт., 2018.

[897] Мізерність регенераційного виміру цієї значущості, як і у випадку НСК мозку, очевидна; натомість вповні реалістичною є можливість нечастого мітотичного поділу власне кардіоміоцитів — C.-L. Cai, J. D. Molkentin, 2017.

[898] C. L. Cai, J. D. Molkentin, 2017; O. Kanisicak та співавт., 2017; R. J. Vagnozzi та співавт., 2018.

[899] B. D. Maliken, J. D. Molkentin, 2019, з посиланням на дані Y. Li та співавт., 2018. Автори, вслід за P. W. Marks та співавт., 2017, цитують категоричний висновок FDA: «*Outside the setting of hematopoietic reconstitution and a few other well-established indications, the assertion that stem cells are intrinsically able to sense the environment into which they are introduced and address whatever functions require replacement or repair — whether injured knee cartilage or a neurologic deficit — is not based on scientific evidence*».

[900] Співвіднесення цієї цифри з іншими схожими — див. A. Lother, P. Kohl, 2023. Стосовно кількісного співвіднесення різними клітинних популяцій серця і взаємодій між ними — див. A. Lother, P. Kohl, 2023; S. Tan та співавт., 2024.

[901] «*Heart 'little brain'*» — J. A. Armour, 2008.

[902] Англ. — *ganglionated plexuses*.

[903] Праве гангліозне сплетення.

[904] Гангліозне сплетення нижньої порожнистої вени і нижнє передсердне гангліозне сплетення.

[905] 458±43.

[906] 88±7.

[907] 836±76.

[908] Схожі дослідження виконано на тваринах: I. Saburkina та співавт., 2010 — на вівці; K. Rysevaite та співавт., 2011 — на миші; I. Saburkina та співавт., 2014, K. E. Brack, 2015 — на кролі; S.-R. Lee та співавт., 2018 — на собаці. S. K. Mohanta та співавтори *(2023)*, з посиланням на E. Wake та K. Brack *(2016, бібл. опис не наводимо)*, повідомляють, що у миші кількість нейронів у одному серці становить ~1000 одиниць, у щура — ~6500, у свині — ~12000.

[909] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_plexus.*

[910] Експресують фермент синтезу ацетилхоліну — холінацетилтрансферазу.

[911] Найбільша група цих нейронів — у ділянці воріт серця; серед них такі, що експресують тирозингідроксилазу, і такі, що коекспресують тирозингідроксилазу і холінацетилтрансферазу; останні можуть складати 33–100 % нейронів гангліїв залежно від їхнього розміру *(оглянуто K. E. Brack, 2015)*.

[912] Коекспресують ацетилхолінестеразу; локалізовані в основному у дрібних гангліях, котрі містять до 20 нейронів, концентровані навколо лівої, середньої і правої легеневої вени кроля, меншою мірою локалізовані по дорзальній поверхні правого передсердя, перекриваючи ділянку розташування хвоста синоатріального вузла *(оглянуто K. E. Brack, 2015)*.

[913] Може співвивільнятися з ацетилхоліном.

[914] Може співвивільнятися з норадреналіном.

[915] Маркер пресинаптичних волокон; *https://en.wikipedia.org/wiki/Synaptophysin.*

[916] Англ. — *calcitonin gene-related peptide*, CGRP.

[917] Англ. — *intrathoracic*.

[918] Англ. — *nodose.*

[919] Англ. — *nodose ganglia.*

[920] T_1–T_9, за даними, цитованими V. V. Churyukanov та співавт., 1999.

[921] Англ. — *intrathoracic extracardiac.*

[922] Англ. — *intrinsic cardiac ganglia.*

[923] X. Shen та співавт., 2013; Stavros Stavrakis та співавт., 2015; H. Calkins та співавт., 2017; C. Jungen та співавт., 2017; J. L. Ashton та співавт., 2018; M. P. O'Quinn та співавт., 2019; M. Scanavacca, D. Hachul, 2019.

[924] Раптової зупинки серця; K. Fukuda та співавт., 2015; W. Huang та співавт., 2017.

[925] K. E. Brack, 2015.

[926] J. Bárta, R. Brát, 2017; H. Calkins та співавт., 2017; J. L. Ashton та співавт., 2018.

[927] Відома в експериментальній біології дрібна риба *Danio rerio* (*L. Fedele, T. Brand, 2020; A. Pedroni та співавт., 2024*), щур (*S. Achanta та співавт., 2020; L. Fedele, T. Brand, 2020*), свиня свійська (*P. Hanna та співавт., 2021, дані, отримані у цій праці для серця людини — істотно бідніші*).

[928] Стосовно сучасних клітинно-молекулярних підходів для дослідження серця і/або його нейронної мережі — L. Fedele, T. Brand, 2020; A. Lother, P. Kohl, 2023; Z. Li та співавт., 2024; J. A. Palmer та співавт., 2024; S. Tan та співавт., 2024.

[929] Оглянуто у ряді праць: S.T. Meller, G.F. Gebhart, 1992; R.D.

Foreman та співавт., 2015; L. Fedele, T. Brand, 2020; S.K. Mohanta та співавт., 2023; J.P. Moore, 2024.

[930] Чи є за наявною літературною інформацією ця активність в умовах ішемії синфазною серцевому циклу — ми окремо не з'ясовували.

[931] В однині лат. — *glomus caroticum*.

[932] Кисень, через мітохондріальні молекулярні каскади та впливаючи на концентрацію перекисів і нікотинамідаденіндинуклеотиду [NADH], модулює проникність ряду калієвих каналів *(J. López-Barneo та співавт., 2016, підрозділ 3.2)* і, можливо, кальцієвого каналу Т-типу $CaV_{3.2}$ *(V. V. Makarenko та співавт., 2016)*.

[933] Ці волокна складають нерв сонного синуса — англ. *carotid sinus nerve*. Дослідження іннервації сонних клубочків мало цікаву історію, у котрій важливу роль відіграли L. Taube, A. Von Haller, H. E. Hering, E. H. Weber і E.F. W. Weber, E. Cyon і C. Ludwig, C. E. François-Franck, R. Pagano, L. Siciliano, J.-F. Heymans, C. Heymans, F. De Castro *(F. de Castro, 2009)*.

[934] Зокрема, йдеться про аортові клубочки *(glomerula aortica)* — кластерні утвори при дузі аорти, котрі містять хемо- і барорецептори; *https://en.wikipedia.org/wiki/Aortic_body*.

[935] Оглянуто у: J. López-Barneo та співавт., 2009, 2015; P. Ortega-Sáenz та співававт., 2015; V. Sobrino та співавт., 2018.

[936] Продукуються нейроноподібними клітинами на тлі гіпоксії і стимулюють швидку проліферацію та диференціацію латентних нейробластів у нейроноподібні рецепторні клітини тільця *(V. Sobrino та співавт., 2018)*.

[937] Інші периферичні нейрогенні зони — вегетативні симпатичні ганглії, GFAP-позитивні сателітні клітини *(V. Sobrino та співавт., 2019 a)*, спинномозкові вузли, GFAP-позитивні сателітні клітини *(L. Zhang та співавт., 2019)*.

[938] Інформація про цю клітинну популяцію — T. Asahara та співавт., 1997; 2011; H. Chopra та співавт., 2018.

[939] Hypoxia inducible factor 2α.

[940] У субдіафрагмальних гілках блукаючого нерва — майже всі аференти немієлінізовані.

[941] Передусім, кількості С-волокон до А-волокон.

[942] *S. gangl. inferius*, нейрони походять з ектодермальних епібрахіальних плакод; останні включають колінчасту, кам'янисту та вузлувату *(англ. — nodose)* плакоди, з яких утворюються однойменні ганглії — *gangl. geniculate (n. facialis), gangl. petrosus s. superior (n. glossopharyngeus)* і *gangl. nodosum (n. vagus)*.

[943] *S. gangl. superius*, нейрони походять з нервового гребеня.

[944] Лише протягом онтогенезу.

[945] Речовина-P/CGRP *(calcitonin gene related peptide)*; окрім нейронів Aδ.

[946] Glial cell derived neurotrophic factor family receptor α_3.

[947] Нейрони Aδ і Aβ.

[948] Швидкопристосовувані *(rapidly adapting receptors, RARs)*, повільнопристосовувані *(slowly adapting receptors, SARs)* рецептори розтягу та рецептори дотику *(touch sensitive receptors)*.

[949] Нейрони С-типу, часто їх позначають як респіраторні ноцицептори.

[950] Transient receptor potential vanilloid 1; у багатьох видів до типу II відносять також капсаїциннечутливі нейрони з волокнами С-типу і нейрони С- чи Aδ-типу, чутливі до капсаїцину, однак не пептидергічні

[951] *«Екстраторакальну»*.

[952] Експресують Phox2b, характерний для вісцеротропних вегетативних нейронів.

[953] Ноцицептори, хемосенсори.

[954] Кашльові рецептори.

[955] RAR, SAR; див. далі.

[956] Дорзолатеральне під'ядро.

[957] Англ. — *paratrigeminal nucleus*, Pa5.

[958] Англ. — *rapidly adapting receptors*, RARs.

[959] В оригіналі — «*ventrolateral nucleus of the solitary tract*».

[960] Деякі аксони володіють лише висхідною гілкою.

[961] З посиланням на K. Otake та співавт., 2001.

[962] Англ. — *slowly adapting receptors*, SARs.

[963] В оригіналі — «*medial lateral and ventrolateral nucleus of the solitary tract*».

[964] Англ. — *pump-cells*, *P-cells*.

[965] Англ. — *inspiratory Iβ cells*.

[966] В оригіналі — «*ventrolateral nucleus of the solitary tract*», включає так звану дорзальну респіраторну групу.

[967] В оригіналі — «*medial or interstitial regions of the nucleus of the solitary tract*».

[968] В оригіналі — «*medial, commissural, and dorsolateral nuclei*».

[969] A. Silvani, R. A. L. Dampney, 2013; T. E. Lohmeier, R. Iliescu, 2015; I. M. Salman, 2016.

[970] *Nc. tractus solitarii*, NTS; D. Accorsi-Mendonça, B. H. Machado, 2013; I. M. Salman, 2016; I. M. Salman, 2016.

[971] Уперше описаний Т. Мейнертом у 1872 р.; *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_tract*.

[972] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_nucleus*.

[973] Смакова іннервація передніх 2/3 слизової язика.

[974] Смакова іннервація задньої третини слизової язика.

[975] Смакова іннервація слизової основи язика і надгортанника забезпечується внутрішньою гілкою *n. laryngeus superior (англ. — internal laryngeal nerve)* — відгалуженням *n. vagus*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_laryngeal_nerve*.

[976] Барабанне сплетення *(plexus tympanicus)* язико-глоткового нерва.

[977] *Corpora paraaortica s. glomerula aortica* — приаортові тіла, аортові клубочки; *https://en.wikipedia.org/wiki/Aortic_body*. Відмітимо, однак, що поняття *«приаортові тіла» (corpora paraaortica)* стосується скупчень хромафінних, катехоламін-продукуючих клітин навколо черевної частини аорти — *https://en.wikipedia.org/wiki/Organ_of_Zuckerkandl*.

[978] *Nodus sinuatrialis*.

[979] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_nucleus#Function*.

[980] Англ. — *gag reflex, laryngeal spasm*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Pharyngeal_reflex*.

[981] Англ. — *carotid sinus reflex*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Carotid_sinus*.

[982] У тому числі барорецепторний та хеморецепторний рефлекс *(aortic reflex; B. S. Zanutto та співавт., 2010 • https://en.wikipedia.org/wiki/Baroreflex)*. Одна із вагомих патофізіологічних гіпотез пов'язує есенціальну артеріальну гіпертензію з порушенням мікросудинного апарату стовбура, зокрема NTS *(«inflammation of the brainstem microvasculature»; J. F. R. Paton, H. Waki, 2009)*.

[983] Англ. — *cough reflex*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Cough_reflex*.

[984] В. Г. Черкасов та співавт., 2010.

[985] Англ. — *medial subnucleus*, mnTs.

[986] Англ. — *dorsal subnucleus*, dnTS.

[987] Англ. — *intermediate subnucleus*, nI.

[988] Англ. — *ventral subnucleus*, vnTS.

[989] Між обома під'ядрами, nI та ni залягає поодинокий шлях.

[990] Англ. — *ventrolateral nuclear group*, vlnTS.

[991] Англ. — *commissural nucleus, ncom*.

[992] Англ. — *«commissural ganglion» of Cajal*.

[993] В. Г. Черкасов та співавт., 2010.

[994] Англ. — *'waist' area*; див. далі.

[995] Англ. — *periambiguus region*.

[996] В оригіналі — «*ventrolateral NTS*».

[997] Рівень *area postrema*.

[998] Каудальніше ділянки писального пера — *calamus scriptorius*.

[999] Glucagon-like peptide-1 — GLP-1. Пре-проглюкагонпозитивні нейрони *(PPG-нейрони)* розташовані в основному у каудальній частині NTS, меншою мірою — у речовині стовбура вентральніше *nc. n. hypoglossi*, у *raphé obscurus* та дорзомедіальній частині проміжного ретикулярного ядра довгастого мозку *(I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2011)*. Каудальна частка NTS містить густу мережу дендритів цих нейронів, деякі з них сягають речовини *area postrema (Ibid.)*. Тіла клітин, що експресують мРНК PPG, виявляють, окрім NTS та проміжного ретикулярного ядра, у нюховій цибулині. Експресію GLP-1, тобто аксони вказаних нейронів, виявляють у багатьох ділянках мозку ссавців, найвищу густину — у дорзомедіальному та паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса, вентролатеральній частині центральної сірої речовини, паравентрикулярному ядрі таламуса, середню — у перегородці, у ядрі ложа кінцевої смуги *(BNST — bed nucleus of the stria terminalis)*, в *area postrema*, RVLM, ЦСР мосту, блакитному місці, ядрі Баррінгтона, *nc. arcuatus,* у судинному органі кінцевої пластинки *(organum vasculorum laminae terminalis);* найнижчі — у корі головного мозку, гіпокампі, мигдалеподібному комплексі, *nc. accumbens,* підсклепінному органі *(organum subfornicale),* мозочку та речовині мосту, *nc. n. hypoglossi* та у ділянці пірамід *(оглянуто у: I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2011, 2013; S. Trapp, S. C. Cork, 2015).* Значна кількість терміналей локалізована у межах NTS *(I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2011).* Джерелом гіпоталамічних GLP-1-позитивних аксонів є нейрони NTS та проміжного ретикулярного ядра *(оглянуто I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2013).* PPG-нейрони не експресують рецептор GLP-1, не чутливі до GLP-1 периферичного походження, отримують прямі синаптичні входи від аферентів блукаючого нерва, які чутливі, ймовірно, до GLP-1 та до розтягу стінки шлунка. Холецистокінін і лептин збільшують активність PPG-нейронів *(у щура прямий ефект лептину на PPG-нейрони відсутній),* грелін і агоніст меланокортинового рецептора *(MC-R1, MC-R3, MC-R4 і MC-R5)* — не чинять жодного ефекту. Можливо, такі тригери відчуття ситості, як розтягнення стінки шлунка та інфузія нутрієнтів у просвіт дванадцятипалої кишки, надходять у центральні відділи нервової системи через різні групи PPG-нейронів. Функція GLP-1 полягає у зменшенні споживання їжі, у контролі метаболічних функцій, енергетичних витрат, термогенезу, у регуляції рівня глюкози у крові, у функції серцево-судинної системи *(навед. за S. Trapp, S. C. Cork, 2015).* GLP-1 чинить вплив на когнітивний процес: інтратекальне введення GLP-1 покращує асоціативну та просторову пам'ять *(Mus musculus),* GLP-1R-дефіцитні тварини демонструють гірші показники навчання, виразнішу маніфестацію каїнатних нападів та нейрональної екзайтотоксичності; локальне відновлення експресії рецептора у межах гіпокампа нівелює цей когнітивний дефіцит; надмірна експресія рецептора в речовині гіпокампа покращує запам'ятовування та навчання; нарешті, системне введення агоніста GLP-1R із задовільними показниками проникності через гемато-енцефалічний бар'єр у тварин дикого фенотипу суттєво зменшує показники каїнатного апоптозу нейронів гіпокампа *(M. J. During та співавт., 2003).* Дія GLP-1-проєктивних нейронів NTS на кортикотропін-рилізинг-гормонпродукувальні нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса супроводжується збудженням осі, залежної від адренокортикотропного гормону (АКТГ); глюкокортикоїди, у свою чергу, діють на GLP-1-проєктивні нейрони NTS *(оглянуто J. P. Herman, 2017).* Іншими нейронами NTS, які проєктуються у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса і модулюють активність АКТГ-осі, є пролактин-рилізинг-гормон-позитивні нейрони *(PrRP — prolactin releasing peptide)*, більшість яких є тирозингідроксилазапозитивними катехоламінергічними *(Ibid.).* Основні ефекти GLP-1R реалізуються через каскад трансдукції, який у β-клітин підшлункової залози загалом включає G-білок/аденілатциклаза/цАМФ/PKA та G-білок/PI3K/PKC/Akt-PKB шляхи *(C. Koole та співавт., 2013; M. M. Fletcher та співавт., 2016).*

[1000] Меншою мірою — на тирозингідроксилазапозитивні нейрони.

[1001] Меншою мірою — *nc. raphes magnus* та дорзальної групи ядер шва; пре-проглюкагонпозитивні нейрони отримують серотонінергічні впливи, які через рецептори 5-HT_{2C} обумовлюють збільшення концентрації кальцію у дендритних стовбурах, через рецептори 5-HT_{1A} на поверхні соми — чинять гальмівний вплив, що, вірогідно, є елементом реципрокних взаємодій між зазначеними двома нейронними популяціями у контексті механізмів регуляції харчової поведінки й споживання їжі *(M. K. Holt та співавт., 2017).*

[1002] Групи A1/C1, меншою мірою норадренергічні нейрони блакитного місця.

[1003] Через холінергічні нейрони дорзального ядра блукаючого нерва.

[1004] Через холінергічні нейрони дорзального ядра блукаючого нерва та A1/C1-нейрони.

[1005] Через серотонінергічні нейрони; GLP-1 центрального походження має значення у формуванні відчуття ситості.

[1006] Активація рецептора GLP-1 у ділянці стовбура мозку супроводжується гіпертермією; деякі серотонінергічні нейрони *raphe pallidus* відсилають проєкції до симпатичних нейронів спинного мозку, які активують утилізацію енергії бурої жирової тканини *(див. с. 62, виноска 417).*

[1007] R. A. L. Dampney та співавт., 2005; S. Saha, 2005; R.A. L. Dampney та співавт., 2003; S.B. G. Abbott та співавт., 2013 b; H. N. Sapru, 2013.

[1008] S. B. G. Abbott та співавт., 2013 b; див. вище.

[1009] Перші центральні нейрони хемочутливої аферентації чинять збуджувальний вплив на інспіраторні нейрони NTS *(див. вище),* котрі, у свою чергу, віддають опосередковані через ретротрапецієподібне ядро входи на нейрони пре-Бьотцінгерівського комплексу або на мотонейрони м'язів вдиху *(оглянуто у: K. M. Spyer, A. V. Gourine, 2009; D. B. Zoccal та співавт., 2014).* Крім того, інспіраторні нейрони NTS через прегангліонари блукаючого нерва модулюють парасимпатичний вхід на синоатріальний вузол, тобто відповідальні за інспіраторну брадикардію *(хоча можуть тригерувати й симпатичну тахікардію),* беруть участь у механізмі інспіраторної бронходилатації *(K. M. Spyer, A. V. Gourine, 2009)*. Барорецепторний NTS-опосередкований вхід, навпаки, пригнічує інспіраторну активність, активує вагусзалежну брадикардію.

[1010] Ця група — асоціат NTS.

[1011] Проекції у базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу можуть опосередковуватися і через блакитне місце *(J. H. Fallon та співавт., 1978 a)*; див. далі.

[1012] Англ. — *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST.

[1013] M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980; P. E. Sawchenko, 1983; G. J. Ter Horst та співавт., 1989; H.-R. Berthoud, W. L. Neuhuber, 2000.

[1014] А також у рухові ядра лицевого і під'язикового нервів *(P. E. Sawchenko, 1983)*.

[1015] Нейрони медіальної частини NTS проєктуються у латеральну частину дорзального ядра шва *(H. Herbert, 1992; J. Herbert, C. B. Saper, 1992)*.

[1016] Паравентрикулярне *(nc. paraventricularis hypothalami),* дорзомедіальне *(nc. dorsomedialis),* дугоподібне *(nc. arcuatus)* ядра, у бічне гіпоталамічне поле *(area hypothalamica lateralis),* а також у медіальну частину презорового поля *(P. E. Sawchenko, 1983)*.

[1017] A. M. Zardetto-Smith, T. S. Gray *(1990)*. Див. також виноску 1011.

[1018] NTS, окрім пре-проглюкагонпозитивних, містить нейрони, що експресують проопіомеланокортин *(POMC — pro-opiomelanocortin),* і, таким чином, є елементом центральної меланокортинової системи, котра відіграє важливу роль у регуляції енергетичного балансу, функції серцево-судин-

ної та репродуктивної систем *(оглянуто D. Wang та співавт., 2015).* Описують три групи проєкційних нейронів: POMC-продукуючі нейрони *nc. arcuatus hypothalami;* POMC-продукувальні нейрони NTS; нейропептид-Y-позитивні нейрони *nc. arcuatus hypothalami,* що продукують молекули зворотного агоніста *(викликають протилежний ефект порівняно з агоністом)* рецепторів меланокортину *(MC3-R, MC4-R),* т. зв. *«білок, пов'язаний з геном агуті» (AgRP — agouti gene-related protein).* Назва AgRP походить від *«agouti signalling peptide» (ASIP; продукт гену agouti),* з амінокислотною послідовністю котрого встановлена суттєва схожість. ASIP — зворотний агоніст MC1-R; секретуючись паракринно, визначає активність продукції меланоцитами червоно-коричневого феомеланіну замість коричнево-чорного еумеланіну, у зв'язку з чим обумовлює особливості забарвлення волосяного покриву ссавців. Агуті — *Dasyprocta*; південноамериканський золотистий заєць — рід гризунів Центральної та Південної Америки, названий згідно з мовною традицією корінних південно-американських народів Тупі-Гуарані [1]. Поле джерел аферентів POMC-нейронів NTS миші широке *(D. Wang та співавт., 2015).* Найінтенсивніше проєктування цих нейронів відмічено у латеральну частину парабрахіального комплексу, а також у надтрійчасте ядро *(розташовано дорзальніше рухового ядра трійчастого нерва),* у *nc. reticularis centralis (pars ventralis),* проміжне ретикулярне ядро *(IRt).* Проекції середньої інтенсивності виявлені у *nc. subcoeruleus,* у *nc. reticularis pontis oralis,* PCRt, дорзальну частину ретикулярного ядра довгастого мозку *nc. reticularis centralis (pars dorsalis),* вентральну частину ретикулярного ядра мосту, Gi і GiA, а також у глибоке середньомозкове ядро, парасубталамічне ядро, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса. Мала кількість терміналей POMC-нейронів NTS виявлена у медіальній частині центрального ядра мигдалеподібного комплексу, у червоному ядрі, у LPGi, ростровентролатеральному ретикулярному ядрі, у *nc. spinalis nervi trigemini,* у медіальному ядрі мозочка *(nc. fastigii).* Усі перелічені структури відсилають також і аферентні POMC-нейронам NTS *(D. Wang та співавт., 2015).* Активація POMC-нейронів гіпоталамуса зменшує споживання їжі, ймовірно, продукує відчуття ситості й збільшує витрати енергії, AgRP-нейронів — навпаки, збільшує споживання їжі й обмежує витрати енергії, що опосередковується протилежною дією двох вказаних медіаторів на MC4R-позитивні нейрони різноманітних ділянок мозку, а також ГАМК-ергічними впливами AgRP-нейронів на POMC-нейрони гіпоталамуса *(оглянуто у: M. Rubinstein, M. J. Low, 2017; C. Toda та співавт., 2017).* Популяція POMC-нейронів гіпоталамуса гетерогенна; модуляторами їх активності на даний час вважаються лептин *(збільшення активності),* інсулін, грелін *(зменшення активності, щонайменше через AgRP-нейрони),* глюкокортикоїди, ендоканабіноїди, нікотин, серотонін, глюкоза, ряд жирних кислот та амінокислот *(оглянуто у: Y. Chen, Z. A. Knight, 2016; M. Rubinstein, M. J. Low, 2017; C. Toda та співавт., 2017).* Ймовірно, завдяки існуванню таніцитзалежної нейрогенної системи гіпоталамуса популяція цих нейронів у ссавців може змінюватися протягом життя під дією різних факторів, у тому числі особливостей дієти, стресових, запальних та проаутофагічних впливів *(оглянуто у: D. A. Lee та співавт., 2012; A. Paul та співавт., 2017; M. Rubinstein, M. J. Low, 2017; C. Toda та співавт., 2017; K. L. Zuloaga, S. Temple, 2017).* На AgRP-нейрони стимулювальний вплив чинить грелін, гальмівний — лептин *(оглянуто Y. Chen, Z. A. Knight, 2016).* Відомо *(A. Mimee, A. V. Ferguson, 2015),* що серед нейронів NTS значна частка — глюкозочутливі, причому у 35 % випадків глюкоза спричиняє збуджувальний вплив, у 21 % — пригнічувальний, у всіх випадках такі нейрони перебувають під вибірковим, глюкозалежним впливом α-меланоцитстимулюючого гормона [2] і вони не чутливі до несфатину-1 [3]. Опосередкований нейронами NTS MC3-R/MC4-R-залежний вплив у вигляді зменшення споживання їжі *(й зменшення маси тіла)* включає внутрішньоядерну глутаматергічну NMDAR-опосередковану передачу, а також PKA-залежне фосфорилювання синапсину-1 у закінченнях вагальних аферентів ядра і, як припускають, збільшення вивільнення ними глутамату; запропонована гіпотетична схема впливу α-MSH на NTS включає як цАМФ/PKA/ERK1/2/CREB-опосередковану дію пептиду на нейрони ядра, так і глутамат/α-MSH-залежну NMDAR/цАМФ/PKA/синапсин-1-опосередковану дію на пресинаптичні терміналі глутаматергічних вагальних аферентів згаданих нейронів NTS *(C. A. Campos, R. C. Ritter, 2015).* Роль POMC- та AgRP-нейронів у контексті формування корелятів харчової поведінки, голоду розкривається *(Y. Chen, Z. A. Knight, 2016),* в інших психічних функціях — практично не з'ясована. Вплив лептину *(пригнічує AgRP-нейрони, стимулює POMC-нейрони)* та меланокортину *(через рецептори MC3-R й MC4-R)* на специфічні метаболічні й поведінкові функції здійснюється також і через POMC-нейрони NTS *(B. C. De Jonghe та співавт., 2012).* AgRP-нейрони гіпоталамуса чинять MC-4R-залежний гальмівний вплив на нейрони, відповідальні за відчуття ситості, котрі розташовуються у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса *(у тому числі на окситоцинпродукувальні нейони — D. Atasoy та співавт., 2012),* а також на нейрони латерального гіпоталамуса, передньої частини BNST і паравентрикулярного таламуса *(A. S. Garfield та співавт., 2015).* MC4-R-позитивні нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса миші, на які чинять гальмівний вплив AgRP-нейрони, проєктуються у латеральну частину парабрахіального комплексу *(Ibid.).* До зон проєктування AgRP-нейронів слід зараховувати також NTS та LCP *(D. Atasoy та співавт., 2012, fig. 6).* Цікаво, що оптогенетична активація POMC-нейронів NTS у межах живого кардіомедулярного препарату миші [4] супроводжується суттєвим зменшенням частоти дихального циклу, брадикардією, збільшенням вираженості респіраторної синусової аритмії *(S. Cerritelli та співавт., 2016).* Хемогенетична активація POMC-нейронів NTS *in vivo* супроводжується антиноцицептивним ефектом *(POMC є попередником β-ендорфіну; Ibid.).* Усі вказані ефекти нівелюються системним уведенням налоксону *(антагоніст опіоїдів),* але не антагоністу MC3-R та MC4-R; вони, очевидно, обумовлені проєкціями POMC-нейронів NTS у RVM, *nc. ambiguus,* LCP та ядра шва *(Ibid.)*.

[1] D. Wang та співавт., 2015, з посиланням на R. D. Cone, 2005 • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Меланіни* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Melanin#Pheomelanin* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Agouti_signalling_peptide* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Agouti_(gene)* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Agouti-related_peptide* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Агуті* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Тупі-Гуарані.*

[2] α-MSH; продукт клевиджу адренокортикотропного гормону (АКТГ), який, своєю чергою, є продуктом клевиджу POMC; діє через MC1-R, MC3-R, MC4-R і MC5-R; *https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-Melanocytestimulating_hormone.*

[3] Nesfatin-1, один з нейропептидів, що бере участь у продукуванні відчуття голоду, регулює депонування жирів тощо, експресується у гіпоталамусі й інших ділянках мозку, а також у NTS; *https://en.wikipedia.org/wiki/Nesfatin-1.*

[4] Децеребрація на передгорбковому рівні, видалення мозочка, перетин спинного мозку на рівні T_8; блукаючі нерви й серце інтактні, діафрагмальні нерви перетнуті, легені вилучено.

[1019] Реакція стресу, страху і тривоги *(B. Myers та співавт., 2017).*

[1020] Англ. — *dorsolateral spinal trigeminal tract*. Йдеться про спинномозковий трійчастий шлях — *tr. trigeminalis spinalis (https://uk.wikipedia.org/wiki/Трійчастий_нерв).*

[1021] Англ. — *interstitial system of the spinal trigeminal tract*; *Rattus norvegicus.*

[1022] Англ. — *scattered.*

[1023] Англ. — *interstitial cells.*

[1024] Англ. — *dorsal paramarginal nucleus.*

[1025] Англ. — *insular trigeminal-cuneatus lateralis nucleus.*

[1026] «*The InSy-SVT has been considered an extension of lamina I and/or lamina I1 of the medullary dorsal horn*».

[1027] Англ. — *overlapping.*

[1028] Англ. — *interface.*

[1029] 35 % досліджених Y.-G. Yu та C. J. Lindsey *(2003)* нейронів.

[1030] «*These findings suggest that the Pa5, like the NTS, acts as a terminal for primary afferents in the medullary-baroreflex or cardiorespiratory-reflex pathways*» *(A. Balan Junior та співавт., 2004)*.

[1031] H. de Sousa Buck та співавт., 2001.

[1032] Задня група, вентробазальний комплекс, *nc. centralis lateralis*, *nc. submedius*; спорадичне ретроградне маркування; D. Menetrey та співавт., 1987.

[1033] З посиланням на A. I. Basbaum, H. L. Fields, 1978.

[1034] Кішка; R. Somana, F. Walberg, 1979; за даними аналізу ретроградного фарбування кон'югатом аглютиніну й пероксидази хрону у щура проєкції у мозочок, спинний мозок та гіпоталамус відсутні — D. Menetrey та співавт., 1987.

[1035] Довгастого мозку й мосту.

[1036] Особливо *nc. ventralis posterolateralis*.

[1037] Англ. — *autonomic and limbic/paralimbic neural pathways.*

[1038] Інгаляція газової суміші з вмістом капсаїцину.

[1039] Катехоламіни отримали назву від наявного у їхній молекулярній структурі незмінного компонента — катехолу, або 1.2-дигідрооксибензолу *(пірокатехіну; https://en.wikipedia.org/wiki/Catechol)*. До катехоламінів відносять адреналін *(епінефрин)*, норадреналін *(норепінефрин)*, дофамін, а також мелатонін, гістамін, серотонін тощо; першооснова їх синтезу — амінокислота тирозин *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Катехоламіни)*.

[1040] Англ. — *phenylethanolamine N-methyltransferase.*

[1041] Відомо, що майже всі C1-нейрони, крім фенілетаноламін-*N*-метилтрансферази, експресують ключові ферменти синтезу дофаміну й норадреналіну — тирозингідроксилазу і дофамін-β-гідроксилазу, а 75 % C1-нейронів — ще й декарбоксилазу ароматичних L-амінокислот AADC *(aromatic L-amino acid decarboxylase; оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Теоретично C1-нейрони здатні продукувати і норадреналін, і адреналін, однак чи так це насправді — невідомо *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Тобто, думаємо, вповні пристойно було б позначати ці нейрони не *«катехоламінергічними»*, а *«квазіадренергічними»*.

[1042] Як відзначають P. G. Guyenet та співавтори *(2013)*, парний стовп клітин C1 простягається від рострального кінця VLM до спинномозково-довгастомозкового переходу, первинно ідентифікований як скопичення катехоламінергічних нейронів і позначений абревіатурою A1 *(з посиланням на A. Dahlstrom, K. Fuxe, 1964)*. На даний час абревіатурою A1 позначають лише ті нейрони, котрі не експресують фенілетаноламін-N-метилтрансферазу, тобто є виключно норадренергічними, але не адренергічними. Група C1 не є єдиним скупченням фенілетаноламін-N-метилтрансфераза-позитивних нейронів стовбура, містить близько 72 % нейронів такого фенотипу, решта зібрані в інші два скупчення — C2 і C3 *(іноді разом позначаються як C2)*. Кластер C2 *(13 % розглядуваних нейронів стовбура)* розташований у ростральній частині NTS, кластер C3 *(15 % розглядуваних нейронів стовбура)* — поруч, у ростральній частині дорзомедіальної зони довгастого мозку *(P. G. Guyenet та співавт., 2013, з посиланням на J. Minson та співавт., 1990)*. За давньою фізіологічною традицією, RVLM відносять до так званої пресорної ділянки стовбура мозку *(R. N. Willette та співавт., 1983)*, введення у котру збуджувальних медіаторів призводить до збільшення системного артеріального тиску *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Каудальніше розташована частина VLM, яку відносять до депресорної ділянки, оскільки введення у неї збуджувальних медіаторів обумовлює зменшення артеріального тиску *(A. K. Goodchild, E. A. Moon, 2009)*, що пов'язано, ймовірно, з активацією ГАМК-ергічних барозалежних нейронів, розташованих у цій ділянці *(Ibid.)*. Цю ділянку P. G. Guyenet та співавтори *(2013)* позначають як проміжну частину VLM *(IVLM — intermediate VLM)*; каудальніше розташована CVLM *(caudal VLM)*, котра містить норадренергічні нейрони A1, введення у неї збуджувальних медіаторів обумовлює збільшення артеріального тиску *(A. K. Goodchild, E. A. Moon, 2009)*. Структури вентролатеральної групи дихальних ядер розташовані дещо дорзальніше, групи *BötC* і *pre-BötC* — на рівні RVLM *(BötC і частково pre-BötC)* і IVLM; ростральна вентральна респіраторна група *(rVRG)* — на рівні IVLM, частково — на рівні CVLM; каудальна вентральна респіраторна група *(cVRG)* — приблизно співпадає с CVLM; ростральна третина LRt розташована вентральніше IVLM і CVLM, ростральний кінець ядра — ближче до рострального кінця IVLM *(P. G. Guyenet та співавт., 2013, у відповідності до даних, узагальнених J. C. Smith та співавт., 2013)*. Чітких меж між зазначеними скупченнями клітин не існує, численні C1-нейрони виявляють посеред респіраторних груп, наприклад, у ділянці pre-BötC *(S. W. Schwarzacherp та співавт., 2011, p. 29, fig. 3)*.

[1043] Коекспресують тирозингідроксилазу і фенілетаноламін-N-метилтрансферазу.

[1044] Англ. — *plasmalemmal monoamine transporter*.

[1045] На це можуть вказувати дані стосовно відмінності експресії VMAT2 *(vesicular monoamine transporter 2)* сомою і аксональними компартментами — C. P. Sevigny та співавт., 2008.

[1046] Англ. — *conventional synapses, «зв'язувальні синапси»*, один із видів синапсів швидкої передачі, чимось нагадують стрічкоподібні синапси — «*ribbon synapse*», або *synapsis fasciolaris*. Кожне пресинаптичне закінчення стрічкоподібного синапсу містить ~1000–10 000 везикул, частина з яких готові до негайного вивільнення і згруповані навколо специфічного утворення — стрічки, утвореної спеціальними білками, наприклад, RIBEYE/CtBP2, CtBP1, KIF3A, Piccolo, ERC1 тощо. Стрічка — відносно плоский *(інколи потовщений у середині перерізу)* утвір, розташований перпендикулярно до пресинаптичної мембрани й одним ребром прикріплений до неї. За допомогою спеціальних білків *(наприклад, Piccolo)* до неї атрактуються везикули медіатора. Оскільки вся стрічка вкрита везикулами, найближче розташовані до пресинаптичної мембрани зливаються з нею при збудженні терміналі одночасно, що обумовлює миттєве вивільнення у синаптичну щілину великої кількості медіатора і значне підсилення передачі. Такі синапси характерні для фоторецепторів, біполярних клітин сітківки ока, а також для волоскових клітин вестибуло-кохлеарного апарату *(S. Safieddine та співавт., 2012; M. A. Rutherford, 2015)*.

[1047] Vesicular glutamate transporter 2.

[1048] Glutamic acid decarboxylase.

[1049] Glycine transporter 2.

[1050] S. D. DePuy та співавт., 2013; B. B. Holloway та співавт., 2013; S.B. G. Abbott та співавт., 2014.

[1051] Cocaine- and amphetamine-regulated transcript.

[1052] Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

[1053] Англ. — *corticotropin-releasing factor*, CRF.

[1054] GluN1 — NMDA glutamate receptor subunit 1.

[1055] На моделі артеріальної гіпертензії спостерігали збільшення експресії GluN1 ідентифікованими нейронами, інтенсивніше у самців, що вказує на значущість за таких умов глутаматергічної іннервації C1-клітин, приміром, нейронами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса. У самок, навпаки, зміна симпатичної C1-опосередкованої реактивності за аналогічних умов більшою мірою визначається чутливістю барорецепторів. На думку T. A. van Kempen та співавторів *(2015)*, можливе пояснення полягає в експресії тирозингід-

роксилазапозитивними С1-нейронами RVLM естрогенових рецепторів, приміром, ERβ, тоді як ERα присутній на поверхні аксональних терміналей, пресинаптичних стосовно С1-нейронів. До слова, виявлено також статеві відмінності у внутрішньоклітинному розподілі та у рівні експресії рецептора ангіотензину I *(AT_1R),* що може визначати статеву специфіку залежної від перекисного окислення ліпідів і рівня внутрішньоклітинного кальцію відповіді нейронів RVLM на ангіотензин-II *(оглянуто T. A. van Kempen та співавт., 2015).* Однак слід враховувати, що AT_1R експресується, ймовірно, лише 10 % С1-нейронів RVLM *(É. A. Bourassa та співавт., 2015)*.

[1056] O. M. Ogundele та співавт., 2016.

[1057] *Lamina quadrigemina*; йдеться про верхні і нижні горбики.

[1058] Проекційні нейрони локалізовані навколо *nc. fastigius*, при стимуляції котрого спостерігали пресорний ефект — R. M. McAllen, 1985.

[1059] С1-клітини, котрі віддають проєкції у спинний мозок, зосереджені у ростральній частині VLM, їх аксони формують колатералі у *nc. dorsalis n. vagi*, у блакитне місце, *raphes pallidus* і ЦСР. Ці С1-нейрони отримують входи від нейронів ретикулярної формації довгастого мозку і мосту, а також від NTS, CVLM, каудальної частини *nc. spinalis n. trigemini*, мозочка, ЦСР, верхніх і нижніх горбків *lamina quadrigemina (R. L. Stornetta та співавт., 2016).* Синапси цих низхідних проєкцій складають не більше 2 % від усіх аферентів симпатичних прегангліонарів бічних рогів спинного мозку *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013).* Цікаво, що спінальні проєкції С1-нейронів володіють соматотопічністю, однак існують С1-нейрони зі здатністю формувати генералізовані симпатоактивуючі ефекти *(Ibid.).* Важливо також, що серед С1-нейронів є певна кількість таких, котрі разом з нейронами GiA, *nc. raphes magnus*, латеральних ядер гіпоталамуса, блакитного місця, підблакитного ядра *(nc. subcoeruleus)* і груп A1, C2, C3, A5 та A7 віддають проєкції на симпатичні прегангліонари і мотонейрони спинного мозку одночасно *(H. Nam, I. A. Kerman, 2016)*, чим забезпечують спряження активності рухової і симпатичної систем.

[1060] У тому числі ідентифіковано терміналі С1-нейронів на інших С1-нейронах *(зворотні, рекурентні колатералі; K. Agassandian та співавт., 2012),* ймовірно, це сприяє синхронізації активності у межах групи С1. Медіаторна природа таких зв'язків — глутаматергічна або гальмівна катехоламінергічна, опосередкована α_2-адренорецепторами *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

[1061] Мотонейрони під'язикового нерва отримують, разом з проєкціями від С1-клітин, збуджувальні входи від серотонінергічних і норадренергічних нейронів *(A1, A5 і A7, блакитне місце, підблакитна ділянка),* активність котрих максимальна під час неспання і мінімальна чи відсутня на тлі REM-сну; частина С1-клітин також бере участь у прямій чи опосередкованій іннервації мотонейронів м'язів верхніх дихальних шляхів і язика, активність цих С1-нейронів збільшується під час REM-сну, що важливо для збереження прохідності верхніх дихальних шляхів *(L. Kubin, 2014).*

[1062] С1-нейрони, котрі проєктуються у гіпоталамус, розташовані у VLM каудальніше, ніж ті, які проєктуються у спинний мозок; їхні аксони формують колатералі у *nc. dorsalis n. vagi*, у блакитне місце, *raphes pallidus* і ЦСР. Ці С1-нейрони отримують входи від нейронів ретикулярної формації довгастого мозку і мосту *(R. L. Stornetta та співавт., 2016)*.

[1063] P. E. Sawchenko, L. W. Swanson *(1982)*.

[1064] J. P. Card та співавт., 2006; S. B. Abbott та співавт., 2013 a; P. G. Guyenet та співавт., 2013; R. L. Stornetta та співавт., 2016.

[1065] Клітини груп С1 і С2 проєктуються у передню *(і не лише у передню?)* ділянку вентролатеральної частини ядра ложа кінцевої смуги *(vlBNST; стосовно регіоналізації ядра — с. 193–194),* причому ймовірно, що аксони цих проєкцій колатералізуються й охоплюють таламус, гіпоталамус і мигдалеподібний комплекс *(H. Zheng, L. Rinaman, 2013)*.

[1066] D. W. Newman, C. Y. Ginsberg, 1992.

[1067] S. D. Robertson та співавт., 2013.

[1068] Невідомо також, чи наявні у С1-нейронів, котрі проєктуються у гіпоталамус, колатералі у NTS, де вони можуть перемикатися на нейрони, що беруть участь в іннервації підшлункової залози. Або, чи наявні у С1-нейронів, котрі проєктуються у спинний мозок, колатералі на нейрони NTS, що беруть участь у іннервації серця *(R. L. Stornetta та співавт., 2016)*.

[1069] Ці барозалежні С1-нейрони проєктуються у гіпоталамус і регулюють секрецію окситоцину та вазопресину *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

[1070] *Nc. paraventricularis*.

[1071] *Nc. supraopticus*.

[1072] Англ. — *extremely active*.

[1073] TWIK-related acid-sensitive K-2 channels.

[1074] Бічні роги спинного мозку.

[1075] Блукаючий нерв.

[1076] G. Aston-Jones та співавт., 1991; S. B. Abbott та співавт., 2012; P. G. Guyenet та співавт., 2013; B. B. Holloway та співавт., 2013.

[1077] Англ. — *wake and attention*.

[1078] Англ. — *arousal*.

[1079] Англ. — *asphyxia-induced arousal.*

[1080] Гіпотензія, гіпоглікемія, гіпоксія, інфекційний процес, біль.

[1081] Оглянуто у: S.B. G. Abbott та співавт., 2013 a; B. B. Holloway та співавт., 2013; A. Silvani та співавт., 2015.

[1082] Англ. — *wakefullness*.

[1083] P. G. Guyenet та співавт., 2013: «*In this review we proposed that the C1 cells intervene mostly under dire «emergency» situations. This view largely derives from the nature of the stimuli known to increase their activity (pain, hemorrhage, bacterial infection, hypoxia, hypoglycemia). However, subsets of C1 cells may also contribute to homeostasis under more physiological conditions. This could be the case of the highly barosensitive RVLM presympathetic C1 cells that control the vasoconstrictor tone, the heart, and ultimately AP. Opto/pharmacogenetic experiments in con-scious animals may provide answers to these questions*».

[1084] Фосфорильований у досліджуваній у цій роботі формі фермент володіє активністю, що у 20 разів перевищує активність інтактної форми.

[1085] Вісцеральна частина NTS; є ключовим компонентом так званого дорзального вагального комплексу, до складу котрого, за версією L. Rinaman *(2011),* входять також *area postrema* і *nc. dorsalis n. vagi.* Функції комплексу полягають у контролі гормональних і опосередкованих вегетативною нервовою системою впливів на організм чи його частини, а також у ретрансляції зворотних інтероцептивних зв'язків у мозок *(Ibid.).* У ділянці *area postrema* і значної частини прилеглої середньої порції NTS виявлено фенестровані капіляри, проникні для різноманітних факторів, у тому числі — для гормонів, токсинів і цитокінів *(див. с. 305),* котрі можуть впливати на функцію A2-нейронів та інших нейронів ділянки. Нейрони area postrema синапсують з нейронами прилеглої частини NTS, котрі, у свою чергу, синапсують з іншими нейронами NTS та прегангліонарами *nc. dorsalis n. vagi (Ibid.)*.

[1086] Англ. — *commissural subnucleus of NST*.

[1087] Йдеться про *vesicular glutamate transporter-2.*

[1088] Англ. — *prolactin-releasing peptide,* PrRP; варіант назви — prolactin releasing hormone. Існують дані, що цей пептид, синергійно з норадреналіном, обумовлює A2-залежну активацію кортикотропін-рилізинг-гормон-позитивних нейронів гіпоталамуса, через котрі реалізується багато каскадів гіпоталамо-гіпофізарної осі. A2-нейрони експресують рецептори естрогенів і глюкокортикоїдів, дія котрих визначає співвідношення продукції PrRP і активності ферментів синтезу норадреналіну *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*.

[1089] Англ. — *nesfatin-1*.

[1090] Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

[1091] *https://en.wikipedia.org/wiki/Activin_and_inhibin.*

[1092] Англ. — *glucagon-like peptide 1*.

[1093] Cocaine and amphetamine-regulated transcript.

[1094] Англ. — *corticotropin-releasing hormone*, CRH.

[1095] У миші таких A2-нейронів нараховують до 90 % *(S. M. Appleyard та співавт., 2007)*.

[1096] Йдеться передусім про нейрони задніх рогів і пластини X сірої речовини спинного мозку.

[1097] Нейрони A2 і C2 отримують моносинаптичні глутаматергічні входи від NTS; на кожному A2- чи C2-нейроні закінчується один-два аференти від NTS; ~90 % усіх епізодів електричної стимуляції NTS супроводжуються формуванням ПД катехоламінергічними нейронами *(S. M. Appleyard та співавт., 2007)*. Глутаматергічна трансдукція впливів від вісцерогенних зон NTS у половини катехоламінергічних нейронів залежить від пресинаптичного холецистокінінзалежного полегшення, у більшості — від сили калієвих струмів A-типу (I_{KA}), котрі зменшують деполяризацію постсинаптичної мембрани і змінюють частку активованих у відповідь на стимуляцію NTS нейронів з 90 % до 37 % *(Ibid.)*.

[1098] *Nc. fastigii*; рос. — *ядро шатра*.

[1099] *Nc. tuberomammillaris*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. preopticus medianus*, *area hypothalamica lateralis*.

[1100] У тому числі у зачервоне *(ретрорубральне)* поле.

[1101] Англ. — *midline thalamic nuclei; ncc. mediani thalami.*

[1102] *Nc. tuberomammillaris*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. preopticus medianus*, *nc. supraopticus*, *area hypothalamica lateralis.* Норадренергічні проєкції A2/C2-нейронів у паравентрикулярне ядро прямо, або діючи на пресинаптичні глутаматергічні терміналі, модулюють активність кортиколіберинпродукувальних нейронів *(corticotropin-releasing hormone — CRH)* — тригерів продукції адренокортикотропного гормону і низки інших центральних складових реакції стресу *(оглянуто у: J. P. Herman, 2017; B. Myers та співавт., 2017)*.

[1103] *Organum subfornicale*; у вітчизняній термінології — підсклепінний орган *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 223, 235, 239)*.

[1104] Групи A1 і A2 є преферентними джерелами норадренергічних проєкцій у острівець *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

[1105] Завдяки зв'язкам з мигдалеподібним комплексом і *nc. accumbens*.

[1106] Завдяки зв'язкам з іншими елементами норадренергічної системи.

[1107] Завдяки зв'язкам із ядрами гіпоталамуса, мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens*, передньобічною частиною BNST.

[1108] Період «*pre-adolescent*», відтворено на щурах, віком 30 діб.

[1109] Однак не зі зміною інтенсивності іннервації цією популяцією паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

[1110] *https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/nucleus+reticulares+medullae+oblongatae.*

[1111] *https://en.wikipedia.org/wiki/Midbrain_reticular_formation*, зокрема, глибоке середньомозкове ретикулярне ядро — «*deep mesencephalic reticular nucleus*».

[1112] Ймовірно, саме ця структура поєднує обидва ядра покриву, названих на честь фон Гудена *(von Gudden)* — вентральне і дорзальне • *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus;* S. D. Vann, 2009; G. Paxinos та співавт., 2012 *(c. 308)*. Ймовірно також, що це ядро інколи позначають як *nc. reticulotegmentalis*.

[1113] Частина ретикулярної формації у межах і навколо Gi включає щонайменше 5 ядер *(H. Liang та співавт., 2015, з посиланням на J. A. Andrezik, A. J. Beitz, 1985; бібл. опис не наводимо):* DPGi *(розташоване дорзальніше від власне Gi),* власне Gi *(розташоване по середині дорзовентральної осі),* а також три вентральні ядра — GiA, GiV і LPGi *(абревіатури розшифровано далі)*.

[1114] Незважаючи на повсюдну семантичну сегрегацію, H. J. ten Donkelaar та співавтори *(2018)* підкреслюють, що *nc. reticularis gigantocellularis anterior* і *nc. reticularis gigantocellularis ventralis* — синонімічні поняття: «*The anterior or ventral gigantocellular nucleus (TNA Latin: Nucleus gigantocellularis anterior; Latin synonym: Nucleus gigantocellularis ventralis) occupies the same position in the caudal medulla oblongata*».

[1115] Найімовірніше, цій частині відповідає поняття *nc. reticularis dorsalis (DRt)*.

[1116] Розташовано у вентролатеральній частині довгастого мозку; виділяють *pars magnocellularis*, *pars parvocellularis et pars subtrigeminalis*.

[1117] P. A. Gray, 2013.

[1118] Наприклад, раннє фундаментальне дослідження C. J. Holmes та співавторів *(1994)* визначало серед медіальних відділів ретикулярної формації довгастого мозку дорослої кішки **~9 тис. холінергічних нейронів** *(3700 — у складі Gi, 1760 — у складі nc. reticularis magnocellularis, 3240 — у ростральних і вентральних частинах, 380 — у парамедіанній частині),* **~19 тис. ГАМК-ергічних нейронів** *(~6 тис. — у складі Gi, 8260 — у складі nc. reticularis magnocellularis, 2280 — у вентральній частині, 2220 — у парамедіанній частині; 3880 — у складі raphess magnus та raphess pallidus-obscurus),* **~1.5 тис. серотонінергічних нейронів**, локалізованих у *nc. reticularis magnocellularis* і **~8 тис. серотонінергічних нейронів шва**.

[1119] Половини, від рівня середини нижньої оливи до каудальної ділянки мосту.

[1120] Анахронічний термін, що відповідає GiV, GiA й LPGi. P. Capelli та співавт., 2017: «*Regions include the LPGi, the alpha part of the gigantocellular nucleus (GiA), and the ventral part of the gigantocellular nucleus (GiV),* ***a trio encompassing the previously characterized magnocellular nucleus*** *(Mc) [M. S. Esposito et al., 2014], the more dorsally positioned gigantocellular nucleus (Gi), and the midline-resident raphes nucleus ...» (виділено нами — В. М.)*.

[1121] Англ. — *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST.

[1122] Англ. син. — *bed nucleus of anterior commissure*; *http://braininfo.rprc.washington.edu/CentralDirectory.aspx?ID=266.*

[1123] Тобто, від *nc. coeruleus α*, навколоблакитної ділянки *(peri-locus coeruleus α, peri-LCα), nc. subcoeruleus.*

[1124] α-MSH — *α-Melanocyte-stimulating hormone,* α-меланоцитстимулювальний гормон.

[1125] Згідно зі схемою, наведеною авторами, на *fig.* 1D зазначена ділянка кори кішки — «*precruciate sensory cortex*» — розташована спереду від умовного латерального продовження по зовнішній поверхні півкулі поперечної гілки хрестоподібного синуса *(cruciate sinus),* а також одразу спереду від ростральної гілки *sulcus coronalis*; прилягає ззаду до медіальної частини gyrus orbitalis. Важливо, що у кішки, як і у багатьох ссавців, рухові зони кори *(поле BA 4 і BA 6)* фактично оточені соматосенсорними ділянками *(див., наприклад, R. W. Dykes та співавт., 1980),* що отримало відображення у часто вживаному терміні «*sensory motor (sensorimotor) cortex*».

[1126] Префронтальна кора у м'ясоїдних *(J. M. Fuster, 2008, с. 21–22; джерело вказівки на це посилання ми, на жаль, втратили)*; див. виноску 1301.

[1127] Волокна проходять у товщі вентральної і вентролатеральної частин спинного мозку.

[1128] Фактично, йдеться про ділянку GiV і, можливо, LPGi; при введенні глутамату у цю зону спостерігали зниження артеріального тиску.

[1129] На шийному рівні волокна містяться у товщі латеральної

частини, більшою мірою — дорзально.

[1130] Фактично, відповідає GiA; є зоною розташування нейронів, які реагують на больове електричне подразнення сідничого нерва і щипкове подразнення шкіри стегна генеруванням багатьох спайків активності.

[1131] В оригіналі — *«ventral funiculi of the medulla oblongata»*.

[1132] Саме така термінологія використана авторами.

[1133] Ретроградне мічення біотинільованим декстранаміном *(англ. — biotinylated dextran amine)*.

[1134] Дані наведено приблизно, виходячи зі стовпчикової діаграми — *fig. 1b*.

[1135] Маркування ядер у цитованій роботі, окрім LPGi, наведено згідно з сучасною класифікаціфєю.

[1136] Згідно з представленими авторами даними, ці клітини можуть розташовуватися у ділянці локалізації C1-нейронів *(див. вище)*.

[1137] Нейрони мітили H^3-лейцином.

[1138] Саме так в оригіналі: «*pontine and midbrain central gray*».

[1139] В оригіналі — «*rostral intralaminar nuclei and the lateral hypothac area*».

[1140] n = 13, тварини обох статей, дорослого віку.

[1141] *Pars* [subnucleus] *rostrolateralis*; розташоване у покриві середнього мозку, між ніжками мозку.

[1142] За цими ж даними, *nc. n. facialis* отримує проєкції в основному від Gi, підсклепінний орган — від каудальної частини того ж ядра, *nc. ruber* — від DPGI, *nc. interpeduncularis pars rostrolateralis* — від рострального частини DPGi.

[1143] *Nc. reticularis centralis, pars dorsalis*, *nc. paragigantocellular dorsalis*, *nc. reticularis lateralis*, *nc. reticularis parvocellularis*, *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. reticularis pontis oralis*, ретикулярна формація дорзомедіальної і субпедункулярної ділянки покриву, VTA, а також центральне поле покриву *(англ. — central tegmental field)*. Автори також згадують так зване «*ventral pontine reticular nuclei*».

[1144] З посиланням на перелічені вище роботи.

[1145] *Nc. anteromedialis*, *nc. centrolateralis*, *nc. centromedialis*, *nc. mediodorsalis*, *nc. paracentralis*, *nc. parafascicularis*, *nc. paraventricularis*, *nc. posterior*, *nc. reuniens*, *nc.* [commissuralis] *rhomboidalis*, *ncc. intralaminares rostrales*, *nc. submedialis*, *nc. ventralis* [principalis] *medialis*, *nc. ventralis lateralis*.

[1146] У авторів «*paramedian reticular n.*».

[1147] Тобто висхідною *(ретроградний маркер вводили у середній мозок)* і низхідною *(ретроградний маркер вводили у спинний мозок на поперековому рівні)* гілками одночасно.

[1148] Інші впливи, що спричиняють активацію нейронів ретикулярної формації довгастого мозку, включають, на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012)*, стимуляцію рецепторів зовнішніх статевих органів, больову стимуляцію, вісцеральні, вестибулярні й температурні стимули, зміни pH крові, котрі, як відомо *(див. с. 212–213)*, опосередковуються RVLM й ініціюють психічну активацію *(D. W. Pfaff та співавт., 2012, з посиланням на: R. Ladpli, A. Brodal, 1968; B. W. Peterson, C. Abzug, 1975; L.-M. Kow, D. W. Pfaff, 1982; C. J. Farham, R. J. Douglas, 1985; S. Andreatta van Leyen та співавт., 1990; P. Fort та співавт., 1994; C. H. Hubscher, R. D. Johnson, 1996; R. G. Mayne та співавт., 1998; K. S. Curtis та співавт., 2002; C. H. Hubscher та співавт., 2004; P. G. Guyenet та співавт., 2005; E. G. Kaddami, C. H. Hubscher, 2006)*.

[1149] D. W. Pfaff та співавт., 2012, з посиланням на: L.-M. Kow, D. W. Pfaff, 1982; M. S. Cohen та співавт., 1987; S. L. Cottingham та співавт., 1987; D. Hamson та співавт., 2004; J. J. Normandin, A. Z. Murphy, 2008.

[1150] D. W. Pfaff та співавт., 2012, з посиланням на: R. P. Vertes, N. E. Miller, 1976; N. C. Coimbra та співавт., 2006.

[1151] Йдеться про великі нейрони *nc. paragigantocellularis*, яке, як буде показано далі, може бути щонайменше частиною, LPGi; H.-B. Wu та співавт., 2007.

[1152] У зазначеній роботі експресію мРНК гістамінового рецептора вказаними нейронами не виявлено, автори пов'язують це з недостатньою чутливістю методу полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з однієї клітини — single cell RT–PCR, вказуючи на попередні дані інших авторів *(J. M. Palacios та співавт., 1981; M. Lintunen та співавт., 1998)* щодо дуже низької чи низької експресії мРНК цього рецептора у речовині Gi постнатального щура. Хоча серед ділянок, досліджених M. Lintunen та співавторів *(1998)* зазначена частина ретикулярної формації не вказана. Серед ділянок мозку щура, де виявлено експресію H_1-рецептора ауторадіографічним методом *(J. M. Palacios та співавт., 1981)*, експресію виявлено у вентромедіальній ділянці довгастого мозку, поблизу нижньої оливи, тобто у GiV, можливо, у LPGi.

[1153] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mauthner_cell.*

[1154] I. Tabansky та співавт., 2018: «*These neurons in the NGC of the reticular formation are capable of integrating information from virtually the entire CNS, as they feature extremely large dendritic arbors (1)...*». Розмір тіла досліджуваних нейронів у миші автори означують середньою величиною у 40 мкм, у людини — 100 мкм.

[1155] Аналіз мРНК, які транслюються у момент забору матеріалу — метод «*retro-TRAP*», тобто, «*translating ribosome affinity purification from retrogradely labeled neurons*», дозволяє з'ясувати спектр мРНК, асоційованих у момент забору матеріалу з рибосомами, тобто таких, що транслюються, у нейронів, ретроградно мічених завдяки зв'язкам з віддаленою ділянкою мозку, у даному випадку — центральні таламічні ядра; візуалізація нейронів ядра шляхом введення ретроградної мітки у центральні таламічні ядра; імуногістохімічне дослідження мічених нейронів; електронна мікроскопія і дослідження гематоенцефалічного бар'єра; визначення маркера продукції NO *(нітротирозину)* та експресії ендотеліальної NO-синтази *(eNOS)* нейронами ядра імуногістохімічним методом; блокування активності ендотеліальної NO-синтази *(введення L-NAME)*; аналіз поведінкової й рухової активності у межах тесту на обертовому стержні — «*rotarod test*».

[1156] I. Tabansky та співавт., 2018: «*The only detectable source of NO within the NGC is eNOS, as the other two isoforms, neuronal NOS and inducible NOS (M. L. Wong et al., 1996), are not present in this brain region at significant levels, based on our transcriptome and immunohistochemistry data*».

[1157] I. Tabansky та співавт., 2018: «*To increase GA, we performed three environmental perturbations: (i) exposure of the animal to a clean cage containing novel scents with which it is able to interact for 1 h; (ii) transferring the animal to a shock chamber and delivering 15 mild, unpredictable foot shocks for 1 h; or (iii) three repeated bouts of forced swim, followed by periods of recovery under a heat lamp to prevent hypothermia*».

[1158] Візуально, виходячи з даних, представлених на *fig. 4* у цитованій роботі J. Winson *(1981)*, йдеться про Gi і GiV.

[1159] *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path*; див. с. 347–349.

[1160] Про нейрони цього шару — див. с. 353.

[1161] *https://en.wikipedia.org/wiki/Action_selection.* Часто, у контексті дослідження поведінкової активності тварин, виступає аналогом іншого терміна — «*decision making*»; враховуючи можливість вибору у людини, не пов'язаного або невповні пов'язаного з динамічними проявами, може сприйматися як окремий варіант процедури здійснення вибору *(«decision making»)*.

[1162] З посиланням на G. Holstege та співавт., 2012 *(бібл. опис не наводимо)*.

[1163] Згідно з цитованим D. W. Pfaff та співавторами *(2012)* терміном G. Holstege та співавторів, ця функція позначається як «*level setting*». G. Holstege *(2014)*: «*The mesencephalic periaqueductal gray (PAG) controls all these motor systems. It determines the **level setting** of the whole body by means of its very strong projections to the ventromedial medullary tegmentum, but*

it also controls the cell groups that generate vocalization, coughing, sneezing, vomiting, as well as respiration» (G. Holstege, 2014; виділено нами — В. М.). Або: *«All these projections to dorsal and ventral horn are not involved in specific systems, because they project to all parts of the spinal cord and caudal brainstem. They set the general level of activation of all somatosensory and motor systems,* ***and the best term for these general descending systems is level-setting systems****. Several studies have shown involvement of these-level setting systems in specific systems, such as those controlling nociception as well as micturition (Ramage, 2006) and many other systems» (G. Holstege, 2014; виділено нами — В. М.).*

1164 У період від 3-ї до 6-ї доби після народження.

1165 Тест відкритого поля, оцінка параметрів загальної рухової активності, рухів голови.

1166 *http://atlas.brain-map.org/atlas?atlas=1&structure=970#atlas=1&structure=978&resolution=16.75&x=5312&y=5271.19921875&zoom=-3&plate=100960160.*

1167 *Nc. reticularis paragigantocellularis lateralis*; англ. — *lateral paragigantocellular reticular nucleus*, LPGi.

1168 Англ. — *rostral ventrolateral medulla*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Rostral_ventrolateral_medulla.*

1169 Англ. — *paragigantocellular* nucleus, PGi.

1170 J. A. Andrezik та співавт., 1981 b. Див. також J. A. Andrezik та співавт., 1981 a.

1171 Або як *nc. reticularis paragigantocellularis* — у A. J. Beitz та співавторів *(1983);* у цій праці йдеться про ядро, досліджуване J. A. Andrezik і співавторами *(1981 a, b)*.

1172 С. 51, підпис до *fig. 2.*

1173 J. A. Andrezik, V. Chan-Palay, 1977; J. A. Andrezik та співавт., 1981 a, b.

1174 N. Zec, H. C. Kinney, 2001: «*While the functionally and neurochemically defined RVLM groups of cells do not form nuclei that are readily identifiable grossly or by conventional histologic stains (such as hematoxylin and eosin, myelin stains, or Nissl stains),* ***these cell groups are coincident with the anatomically defined area of the nucleus paragigantocellularis lateralis (PGL)****» (виділено нами — В. М.).*

1175 N. Zec, H. C. Kinney, 2001: «*Despite the controversy about the viability of using the term nucleus paragigantocellularis lateralis in the face of neurochemical and functional diversity of subpopulations of cells in this area (Blessing, 1997), we retained this term because it refers to an area identifiable by classic neuroanatomic methods (such as gross anatomic landmarks and conventional histologic stains), i.e., by the methods used in our studies for identification of brainstem areas».* Те, що автори під терміном *«PGL»* мають на увазі саме *«PGi» (або його частину),* засвідчено посиланням у фрагменті тексту *«Afferent inputs to the PGL have been demonstrated in the rat...»* на роботу E. J. Van Bockstaele та G. Aston-Jones *(1991),* де вжито термін *«nucleus paragigantocellularis»,* тобто, згідно з іншими роботами цього авторського колективу — *«PGi»*: *«The nucleus paragigantocellularis (PGi) was first described in the human brain (Olzewski and Baxter, 1954) and later in the rat (Andrezik et al., 1981) on the basis of cytoarchitectonics in Nissl-stained material. This nucleus covers a large region in the rostral ventral medulla extending rostrally from the lateral reticular nucleus to the caudal pole of the superior olivary nucleus. It is bordered medially by the inferior olivary nucleus and nucleus gigantocellularis pars ventralis in its caudal division, laterally by the spinal trigeminal nucleus and tract, and dorsally by the nucleus ambiguus. Caudally, this area has been termed the «retrofacial PGi» (Taber, 1961), corresponding to its location immediately caudal to the facial nucleus and ventral to the nucleus ambiguus. Rostrally, the PGi is bordered medially by the pyramidal tract and laterally by the facial nucleus. As the facial nucleus progresses rostrally, it extends more medially to encompass most of the ventral medulla thereby displacing the rostral pole of the PGi. The rostral medial component of PGi is designated here as juxtafacial PGi» (E. J. Van Bockstaele, G. Aston-Jones, 1991; посилання на першоджерела розкрито нами — В. М.).* Опис локалізації *«paragigantocellular lateral nucleus»* у N. Zec та H. C. Kinney *(2001)* виглядає так: *«The PGL was originally identified by cytoarchitectural criteria in the human medulla (Olszewski and Baxter, 1954). In humans, the PGL is located in the ventrolateral quadrant of the rostral medullary tegmentum between the nucleus subtrigeminalis caudally, trapezoid body and the superior olive rostrally, nucleus gigantocellularis medially, spinothalamic tract fibers laterally, inferior olive ventrally, and the nucleus ambiguous dorsally (Olszewski and Baxter, 1954). In the rat, the PGL has been further subdivided into retrofacial PGL (caudal to the facial nucleus), and more rostrally located juxtafacial PGL (medial to the facial nucleus), based upon different connectivity (Van Bockstaele and Aston-Jones, 1991, 1995; Van Bockstaele et al., 1993)».*

1176 E. E. Benarroch, 2014: «*In the medulla, serotonergic neurons are distributed in the midline raphes nuclei, including the nucleus RMg, ROb, and RPa, and in the ventrolateral reticular formation corresponding to the gigantocellular reticular (Gi) and* ***lateral paragigantocellular reticular nucleus (LPGi) surrounding the A1/C1 catecholaminergic neurons of the intermediate reticular zone[1–3]****» (виділено нами — В. М.).*

1177 У C. Sirieix та співавт., 2013 — ГАМК-ергічні нейрони LPGi.

1178 «*Recent studies have suggested that the lateral paragigantocellular nucleus (LPGi) [J. A. Andrezik та співавт., 1981],* ***otherwise defined as the rostral ventrolateral medulla*** *and known as a sympathoexcitatory site regulating blood pressure, [P. G. Guyenet та співавт., 1990; R. A. Dampney, 1994] could be an integral part of the network regulating PS» (C. Sirieix та співавт., 2012; розкриття джерел і виділення фрагменту тексту виконано нами — В. М.). PS — «paradoxical (or REM) sleep».*

1179 Фенілетаноламін-N-метилтрансферазапозитивні, глутаматергічні *(див. с. 126–127);* на с. 52 і с. 58 цитованої праці зазначено, що такі проєкції цих нейронів складають 21 % від усіх проєкцій PGi у блакитне місце. Автори посилаються на працю P. G. Guyenet та B. S. Young *(1987),* у котрій на с. 171 зазначено, що зона розташування C1-нейронів виходить за межі ретрофаціальної частини PGi: *«The rostral ventrolateral medulla of the rat (VLM), or more specifically the portion of nucleus (n.) paragigantocellularis lateralis (PGCL, nuclear definition after Andrezik et al.[2,3]) which lies 0–500 μm caudal to the facial nucleus, contains the somata of medullospinal neurons which provide the major tonic excitatory drive to vasoconstrictor sympathetic preganglionic neurons[8,16,34,47]. ... In other cases, the study was limited to spinal projections of this area[33] or selectively devoted to the C 1 group of phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT)-immunoreactive neurons[13.32.33]. These presumably adrenergic neurons represent a small fraction of the cell population of the anterior ventrolateral medulla (VLM), and they are scattered over an area of the VLM apparently in excess of retrofacial PGCL[35] and certainly larger than the site where medullospinal sympathoexcitatory neurons have been previously recorded[8,15,42,43]» P. G. Guyenet, B. S. Young, 1987).*

1180 Y.-C. Liu, B. D. Sachs, 1999; J. J. Normandin, A. Z. Murphy, 2008; J. L. Goodson, M. A. Kingsbury, 2013.

1181 R. Vetrivelan та співавт., 2009; C. Sirieix та співавт., 2012; O. Dergacheva, 2015; J. J. Fraigne та співавт., 2015; див. далі.

1182 Див. також F. E. Sherriff, Z. Henderson, 1994: холінергічні нейрони PGi в межах стовбура формують широке поле проєкцій.

1183 Порівняйте інформацію у пп. 5.4.2.1 і 5.4.2.2 цитованої праці.

1184 Тобто юкстафаціальна частина, розташована поблизу рухового ядра лицевого нерва.

1185 Англ. — *paraolivary area*; максимальна кількість проєкцій.

1186 Максимальна кількість проєкцій.

1187 В оригіналі — «*medullary reticular formation, dorsal*».

1188 В оригіналі — «*lateral tegmental field*».

1189 Найімовірніше, йдеться про ділянку SOM — *supraolivary medulla*, див. далі.

[1190] В оригіналі — «*intercollicular nucleus*».

[1191] В оригіналі — «*precommissural nucleus*».

[1192] Англ. — *deep mesencephalic nucleus*.

[1193] В оригіналі — «*motor root of the trigeminal nerve*».

[1194] Англ. — *medial preoptic area*, MPO.

[1195] Оцінювали за експресією білка ранньої відповіді Fos через 1 год після копуляції.

[1196] В оригіналі — «*paraventricular hypothalamus*».

[1197] В основному, від ретрофаціальної частини ядра й розташованих у ній C1-нейронів.

[1198] «*The conclusion from our anatomical and physiological investigations was that the major afferents to LC derive from the PGi and PrH, with possible minor inputs from the paraventricular hypothalamus and intermediate zone of the cervical spinal cord*» (*G. Aston-Jones та співавт., 1991, з посиланням на G. Aston-Jones та співавт., 1986*).

[1199] У тому числі у *nc. intermediolateralis*, тобто у бічних рогах.

[1200] Візуалізовано при введенні маркеру поблизу *nc. ambiguus*.

[1201] Візуалізовано при введенні у ділянку, що захоплює *nc. ambiguus* і розташовану латеральніше речовину мозку.

[1202] Дані наведено приблизно, виходячи зі стовпчикової діаграми — *fig. 1b.*

[1203] Англ. — *glutamte decarboxylase*, фермент синтезу ГАМК.

[1204] Дослідження виконано шляхом введення у ядро антеро-ретроградного прижиттєвого ліпофільного карбоціанового маркеру DiI — 1.1′-dioctadecyl-3.3,3′,3′-tetramethylindocarbocyanine perchlorate. Отже, йдеться про можливі джерела аферентів і зони проєктування LPGi.

[1205] В оригіналі — «*intermediate reticular zone*»; *fig. 3*.

[1206] Англ. — *central tegmental tract*.

[1207] vGAT — vesicular GABA transporter, GlyT2 — glycine transporter 2; переносники відповідних медіаторів у синаптичні везикули.

[1208] Англ. — *glutamte decarboxylase,* 65 kDa, фермент синтезу ГАМК.

[1209] Серед досліджених ядер ретикулярної формації довгастого мозку.

[1210] Глутаматергічна стимуляція нейронів вентромедіальної ретикулярної формації щура *(«gigantocellular depressor area»)* супроводжується зниженням системного артеріального тиску, ймовірно, завдяки впливам на спінальні вегетативні еферентні ядра *(H. Liang і співавт., 2015, з посиланням на S. A. Aicher та співавт., 1995)*.

[1211] В оригіналі — *«arousal/vigilance».*

[1212] Стосовно можливості передачі впливів зазначених модальностей через PGi у блакитне місце, G. Aston-Jones та співавтори *(1991)* стверджують: *«These results, together with the topography of afferent projections to PGi, indicate that all, or only a select few, of the afferents to the PGi may synapse upon LC-projecting neurons» (див. також A. J. Beitz та співавт., 1983).* Така можливість доведена стосовно аферентів, котрі надходять у ядро від NTS *(G. Aston-Jones та співавт., 1991, з посиланням на E. J. Van Bockstaele та співавт., 1989 а, б).* Спонтанна депривація опіатної медіації *in vitro* обумовлює PGi-залежне збільшення активності нейронів блакитного місця *(A. Kaeidi та співавт., 2015)*.

[1213] *Fig.* 2c. У J. A. Andrezik та співавторів *(1981 a, b),* а також у A. Ishikawa та співавторів *(2001)* група позначена як *nc. paragigantocellularis lateralis,* у A. J. Beitz та співавторів *(1983)* — як *nc. reticularis paragigantocellularis*. Як уже відмічалося, швидше за все, PGi щонайменше є частиною LPGi.

[1214] Повертаючись до цього питання ще раз, зазначимо, що P. G. Guyenet та B. S. Young *(1987)* окреслюють ділянку розташування C1-нейронів як *«retrofacial portion of nucleus paragigantocellularis lateralis»,* тобто як частину LPGi. Однак у цих же авторів на с. 171 прямо зазначено, що зона розташування C1-нейронів, імовірно, виходить за межі ретрофаціальної частини LPGi: *These presumably adrenergic neurons represent a small fraction of the cell population of the anterior ventrolateral medulla (VLM), and* ***they are scattered over an area of the VLM apparently in excess of retrofacial PGCL***[35] *and certainly larger than the site where medullospinal sympathoexcitatory neurons have been previously recorded*[8,15,42,43]*» (виділено нами — B. M.)*.

[1215] Англ. — *perifascicular area.*

[1216] Див. виноску 1198.

[1217] G. Aston-Jones та співавт., 1991: «*... functionally distinct subpopulations of PGi neurons may innervate the LC: 1) physiologically distinguishable subpopulations of PGi neurons are antidromically activated from the LC, and one of these subpopulations is predominantly located in the ventromedial aspect of PGi, (ii) there exist at least three distinct pathways for projections from the PGi to the LC, and (iii) projections from the PGi to the LC, and afferents to the PGi, are topographically distributed within the PGi*».

[1218] Див. с. 52 і с. 58 праці G. Aston-Jones і співавторів *(1991),* де наведено дані стосовно проєкцій фенілетаноламін-N-метилтрансфераза-позитивних нейронів PGi у блакитне місце *(21 % від усіх проєкцій PGi у блакитне місце)*.

[1219] Y.-C. Liu, B. D. Sachs, 1999; J. J. Normandin, A. Z. Murphy, 2008; J. L. Goodson, M. A. Kingsbury, 2013.

[1220] R. Vetrivelan та співавт., 2009; C. Sirieix та співавт., 2012; O. Dergacheva, 2015; J. J. Fraigne та співавт., 2015.

[1221] Вітчизняний варіант назви — прилегле ядро *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 206)*. Дослівний переклад — ядро, прилегле до ядра під'язикового нерва, що відображає основну особливість його локалізації. Розташовано у каудальній частині мосту й ростральній частині довгастого мозку; на поперечних зрізах стовбура мозку щура локалізується відразу під основою 4-го шлуночка, медіальніше прилеглого медіального вестибулярного ядра, латеральніше *fasc. longitudinalis medialis*, дорзомедіальніше внутрішнього коліна лицевого нерва; вентрально межує з DPGi, тобто розташовано дорзальніше цього ретикулярного ядра [1]. Ядро є одним із джерел мохоподібних волокон щонайменше хробака мозочка *(N. Nisimaru, 2004)*, містить великоклітинну і дрібноклітинну порції, які, окрім іншого, відрізняються складом та просторовим впорядкуванням позаклітинного матриксу *(B. Gaál та співавт., 2015).* У товщі ядра описано кілька типів нейронів *(оглянуто B. Gaál та співавт., 2015);* кількість нейронів типу А *(переважно ГАМК-ергічні)* і типу В *(здебільшого глутаматергічні, рідше — гліцин- та холінергічні)* у ядрі приблизно однакова *(Ibid.)*. Більшість ГАМК-ергічних нейронів ядра зосереджена у дрібноклітинній його частині, глутаматергічних — у великоклітинній *(оточені навколонейрональною сіткою матриксних макромолекул)*. Серед нейронів ядра наявні ГАМК/ацетилхолінергічні, володіють мультиполярною морфологією з радіарними дендритами, віддають проєкції у межах ядра і в так звану *«дорзальну шапку»* нижньої оливи [2]. За даними C. D. Balaban та G. Beryozkin *(1994),* каудальна частина *nc. prepositus hypoglossi* відсилає іпсилатеральні проєкції у медіальну додаткову оливу. **Аференти ядра у кішки** *(R. A. McCrea, R. Baker, 1985):* контрлатеральне *nc. prepositus hypoglossi,* контра- та іпсилатеральне *nc. intercalatus (розташоване поблизу nc. prepositus hypoglossi),* вестибулярні ядра *(особливо медіальне, нижнє й вентролатеральне),* парамедіанна ретикулярна формація мосту й довгастого мозку, кора мозочка *(ділянка клаптика, приклаптика і ніжки I);* меншою мірою — *nc. interstitialis (Cajali), nc. commissurae posterioris (Darkschewitschi), colliculus superior, nc. tractus optici, nc. n. abducentis, nc. n. trochlearis, nc. n. oculomotorii, nc. spinalis n. trigemini,* центральне шийне ядро [3]. **Еференти ядра у кішки** *(R. A. McCrea, R. Baker, 1985; N. Nisimaru, 2004):* кора великого мозку, кора хробака мозочка, вестибулярні ядра *(особливо медіальне, нижнє й вентролатеральне, поле/ядро X),* нижній оливний комплекс [4], присередина ретикулярна формація мосту і довгастого мозку, ретикулярна формація навколо *nc.*

parabigeminalis [5], контрлатеральний верхній горбик і переддахівка [6], контрлатеральне *nc. abducens*, іпсилатеральна передня частина *nc. n. oculomotorii* [7], *corp. geniculatum laterale (pars ventralis), nc. centralis lateralis таламуса;* менш інтенсивні проєкції ядра знайдено у контралатеральних *nc. spinalis n. trigemini,* шовних групах мосту, *nc. accessorii n. oculomotorii (Edinger – Westphal), zona incerta, nc. paracentralis* таламуса. Значна кількість проєкцій ядра забезпечується великими нейронами; малі нейрони проєктуються у нижній оливний комплекс, мультидендритні нейрони — у клаптик мозочка *(R. A. McCrea, R. Baker, 1985)*.

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_prepositus* • O. Clement та співавт., 2014; W. N. Butler, J. S. Taube, 2015.

[2] Y. Saito та співавт., 2014. Стосовно згаданої *«caudal dorsal cap of the medial accessory subdivision of the inferior olive»* — див. N. H. Barmack та співавт., 1993. Ймовірно, ця ділянка аналогічна *«caudal dorsal cap of the inferior olive in albino rabbits»,* тобто *«caudal dorsal cap of Kooy»* — C. D. Balaban, G. Beryozkin, 1994.

[3] Англ. — *central cervical nucleus*; охоплює пластину VII верхніх шийних сегментів, елемент соматосенсорної системи; *http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1648.*

[4] Контрлатеральна *«дорзальна шапка»* нижньої оливи й іпсилатеральне під'ядро "B" медіальної додаткової оливи *«subnucleus B of the medial accessory olive».*

[5] Це ядро парне, міститься у бічній частині середнього мозку одразу біля його дорзолатеральної поверхні, латеральніше і вентральніше верхнього горбика, у людини дорзомедіально прилягає до ядра прогину *(nc. saguli)* покриву середнього мозку.

[6] Варіант перекладу — передпокрівля; лат. — *pretectum*.

[7] Нейрони ядра іннервують медіальний прямий м'яз очного яблука.

[1222] S.-H. Kim та співавт., 2016, з посиланням на: R. Baker, A. Berthoz, 1975; R. McCrea, R. Baker, 1985; J. L. McFarland та співавт., 1992; R. J. Leigh, D. S. Zee, 2015; а також K. Sanchez, F. J. Rowe, 2016.

[1223] Нейрони навігаційної системи, активність яких залежить від напрямку голови тварини у просторі — J. S. Taube та співавт., 1990 а, б, 2007 *(див. с. 377)*.

[1224] Англ. — *picrotoxin;* 0.25 мг / 250 нл.

[1225] Зріз «*obex +6 mm*», *fig.* 8.23 у G. Paxinos та співавт., 2012.

[1226] Зріз «*obex +15 mm*», *fig.* 8.32 у G. Paxinos та співавт., 2012.

[1227] Зріз «*obex +16 mm*», *fig.* 8.33 за G. Paxinos та співавт., 2012
■ вентральніша ділянка — Gi — межує з *nc. reticularis pontis caudalis* на 1 мм ростральніше — зріз «*obex +17 mm*», *fig.* 8.34
■ GiA виявляють на рівні від «*obex +13 mm*» до «*obex +16 mm*»
■ GiV — на рівні від «*obex +6 mm*» до «*obex +10 mm*», Gi — на рівні від «*obex +4 mm*» до «*obex +16 mm*».

[1228] *Pars* [subnucleus] *rostrolateralis*; розташоване у покриві середнього мозку, між ніжками мозку.

[1229] Загалом, *nc. n. facialis* отримує проєкції в основному від Gi, підсклепінний орган — від каудальної частини того ж ядра, *nc. ruber* — від DPGi, *nc. interpeduncularis, pars rostrolateralis* — від ростральної частини DPGi.

[1230] Групи A1/C1, A2/C2, A5, A6 і A7.

[1231] *Nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes medianus*, а також групи B9 і B3.

[1232] Ядро горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, великоклітинне преоптичне ядро *(англ. — magnocellular preoptic nucleus), nc. septalis medialis*, задня частина *subst. innominata*, ППЯ, ЛПЯ.

[1233] Вентральна частина *nc. tuberomamillaris*.

[1234] Див. с. 174. O. Clement та співавтори *(2014),* посилаючись на R. Goutagny та співавторів *(2008)*, вважають проєкції DPGi у гіпоталамус міноритарними: «*Indeed, although a majority of the hypocretin and the histaminergic neurons located in the hypothalamus are c-FOS+ after muscimol injection in the DPGi, the DPGi provides only a very small or no projection to these neurons [5]*».

[1235] Зі слів O. Clement та співавторів *(2014),* це встановлено за даними експресії c-Fos на моделі REM-гіперсомнії *(L. Verret та співавт., 2005)* та за даними прижиттєвого електрофізіологічного моніторингу у вільних поведінкових умовах щура *(R. Goutagny та співавт., 2008)*. Серед нейронів ядра, які експресують c-Fos під час REM-сну, 80 % — ймовірно, ГАМК-ергічні *(експресують глутаматдекарбоксилазу 67; Ibid., з посиланням на E. Sapin та співавт., 2009).* Ймовірно, саме вони пригнічують нейрони блакитного місця, активні під час неспання *(Ibid., з посиланням на: M. Ennis, G. Aston-Jones, 1989; D. Gervasoni та співавт., 1998).*

[1236] *Nc. prepositus hypoglossi* вентрально межує з DPGi.

[1237] Антагоніст $ГАМК_A$-рецепторів.

[1238] O. Clement та співавт., 2014, з посиланням на: D. Gervasoni та співавт., 2000; H. S. Lee та співавт., 2005; R. Goutagny та співавт., 2008.

[1239] *Muscimol*, агоніст $ГАМК_A$.

[1240] Але не у *nc. reticularis parvocellularis (PCRt)* і *nc. prepositus hypoglossi*, де збільшення активності виявилося статистично недостовірним.

[1241] Йдеться про *subnucleus oralis nc. spinalis n. trigemini*.

[1242] *Ncc. vestibulares*.

[1243] За іншою версією — розташовується кінцем дорзальніше *(https://en.wikipedia.org/wiki/Parvocellular_reticular_nucleus)*.

[1244] G. Paxinos та співавт., 2012; P. Capelli та співавт., 2017, з посиланням на K. B. Franklin, G. Paxinos, 2007 *(бібл. опис не наводимо).*

[1245] 40 % аферентів від каудовентральної частини центрального ядра мигдалеподібного комплексу і латеральної частини BNST — речовина-P-позитивні *(Ibid.)*.

[1246] Проєктується у центральну та вентральну частину *nc. reticularis parvocellularis*, значна кількість аферентів — метіонін-енкефалін- або речовина-P-позитивні *(Ibid.)*.

[1247] Практично усі аферентів від цього ядра до *nc. reticularis parvocellularis* речовина-P- або холін-ацетилтрансферазапозитивні *(Ibid.)*.

[1248] *Colliculus superior*; невелика кількість аферентів.

[1249] Незважаючи на попередні дані, виявлено поодинокі аферентів.

[1250] Поодинокі аферентів, від великих нейронів ядра.

[1251] Переважно аферентів вентральної частини PCRt.

[1252] Дуже мало волокон: «*In all cases, only occasional CTb⁺ neurons were observed in the dorsomedial pontine tegmentum, including the laterodorsalis tegmenti and pedunculopontine nuclei, the nuclei locus coeruleus and peri-locus coeruleus alpha (Fig. 6D, E)*» *(P. Fort та співавт., 1994)*.

[1253] Джерела серотонінергічних аферентів центральної і вентральної частини PCRt; середня кількість волокон.

[1254] Аферентів центральної і вентральної частини PCRt; поодинокі волокна.

[1255] Аферентів центральної і вентральної частини PCRt; деякі з цих проєкційних нейронів — холін-ацетилтрансферазапозитивні.

[1256] Проєктується у центральну та вентральну частину *nc. reticularis parvocellularis*, певна кількість аферентів — метіонін-енкефалін- або речовина-P-позитивні *(Ibid.)*.

[1257] Аферентів вентральної частини PCRt; невелика кількість волокон.

[1258] Мічені нейрони виявлено у дорзолатеральній випуклості *(«dorsolateral protuberance»)* контралатерального *nc. medialis cerebelli (s. nc. fastigii),* у ділянках *nc. lateralis cerebelli (s. nc. dentatus)* двобічно, меншою мірою — у середній частині контрлатерального *nc. medialis cerebelli,* а також обох *nc.*

interpositus (nc. emboliformis + nc. globosus).

[1259] Ретроградне фарбування після введення у ядро 10 % розчину пероксидази хрону, *horseradish peroxidase*, HRP.

[1260] Більш виражені аферентні від контрлатеральних ділянок кори; аферентні від вторинної соматосенсорної кори — лише контрлатеральні.

[1261] Ретро- і антероградне фарбування з використанням, відповідно, пероксидази хрону аглютиніну зародків пшениці, кон'югованого з пероксидазою хрону, *wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase*, WGA-HRP.

[1262] В оригіналі — «*pontine reticular formation, magnocellular part*».

[1263] В оригіналі — «*descending vestibular nucleus*».

[1264] В оригіналі — «*dorsal reticular nucleus, ventral reticular nucleus*».

[1265] В оригіналі — «*rostroventrolateral reticular nucleus*».

[1266] В оригіналі — «*caudoventrolateral reticular nucleus*»; іпсилатеральні проєкції.

[1267] В оригіналі — «*rostral parvocellular reticular formation*» — rPCRt; у іншому місці автори розкривають цю саму абревіатуру як «*rostral parvocellular reticular nucleus*».

[1268] З'являються в основному у ростральній частині ядра, дорзальніше *nc. n. facialis*, проходять через найлатеральніші відділи ретикулярної формації мосту, між низхідним пучком волокон лицевого нерва та *nc. spinalis n. trigemini*, вентральніше *nc. motorius n. trigemini*, далі — через надтригемінальну ділянку, *nc. principalis n. trigemini* і у дорзолатеральну частину покриву мосту.

[1269] Кінцеві відділи проєкційних волокон ядра формують кошикоподібні структури навколо мотонейронів трійчастого нерва.

[1270] Волокна проходять через Gi, *fasc. longitudinalis medialis* і *nc. raphes obscurus*, менша частина волокон перетинає серединну лінію над *nc. raphes pallidus* і *nc. raphes magnus*.

[1271] У якості мітки використовували PHA-L *(phaseolus vulgaris leucoagglutinin)*.

[1272] Англ. — *Barrington's nucleus.*

[1273] Англ. — *dorsal tegmental nucleus (nucleus of Gudden)*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[1274] В оригіналі — «*dorsal and ventral nuclei of the medulla oblongata*».

[1275] Ймовірно, йдеться про DPGi і LPGi.

[1276] Дослідивши аферентні ядра, автори підсумовують, що PCRt не отримує значущих впливів від вентромедіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку і дорзомедіальної частини покриву мосту — структур, котрі беруть участь у формуванні REM-атонії.

[1277] Виходячи з представлених авторами стереотаксичних схем виконання деструктивних втручань *(fig. 2)*, у зону руйнування потрапляють частини Gi, GiV, *nc. reticularis paramedianus* [1], *nc. raphes obscurus* й *fasc. longitudinalis medialis*. За таких умов ймовірне потрапляння у зону ураження каудальної частини DPGi [2]. *Натомість,* потрапляння у зону ураження LPGi — відсутнє, GiA — малоймовірне.

[1] На рівні ростального полюса *nc. n. hypoglossi; http//:www.braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx-?ID=734.*

[2] Ростральний полюс *nc. n. hypoglossi, fig.* 2B, зріз «*bregma — 12.60 mm*».

[1278] Від рівня *nc. motorius n. trigemini* ростально до рівня *genu n. facialis* і *nc. n. abducentis* каудально.

[1279] На рівні ростральної частини *nc. n. hypoglossi*.

[1280] На рівні верхнього полюса *nc. motorius n. trigemini*.

[1281] Спостереження здійснювали наприкінці 2-го тижня після деструкції, аналізували дані спостереження протягом 9:00–12:00 години дня, проводили візуальний, електроенцефалографічний та електронейроміографічний моніторинг.

[1282] Вік тварин не вказано; процедура унеможливлює транспортування глутамату у синаптичні везикули нейронів і тим самим вимикає їхню глутаматергічну активність.

[1283] У вентролатеральних відділах якого розташована частина популяції C1-нейронів — див. с. 126–127.

[1284] З посиланням на J. B. Travers та співавт., 2005.

[1285] Першоджерело цієї інформації незрозуміле: у статті J. B. Travers та співавторів *(2005)* аферентн *nc. n. facialis* не вивчали, значущих побічних результатів, які б підтверджували думку C. Anaclet та співавторів *(2010)* щодо аферентації мотонейронів лицевого нерва вказаними ретикулярними ядрами, не наведено.

[1286] *https://en.wikipedia.org/wiki/Paramedian_reticular_nucleus.*

[1287] У літературі часто позначають як «*ventral reticular nucleus*».

[1288] Англ. — *deep mesencephalic nucleus.*

[1289] В оригіналі — «*rostroventrolateral reticular nucleus*».

[1290] Яке саме — не зазначено.

[1291] Яке саме — не зазначено.

[1292] У сучасній анатомічній номенклатурі ми не знайшли, англ. — *suprafascicular nucleus.*

[1293] У сучасній анатомічній номенклатурі ми не знайшли, англ. — *ethmoidal nucleus.*

[1294] В оригіналі — «*rostroventromedial medulla*».

[1295] Очевидно, у людини, за G. Paxinos та співавторами *(2012)* — «*medullary reticular nucleus, ventral part*» й «*medullary reticular nucleus, dorsal part*», тобто *nc. reticularis centralis, pars ventralis* і DRt.

[1296] Розташована каудальніше групи C1 *(P. G. Guyenet та співавт., 2013);* за даними G. Paxinos та співавторів *(2012),* **у людини ці дві ділянки перекриваються** *(fig. 8.9–8.18)* і перебувають у товщі проміжного ретикулярного ядра *(intermediate reticular nucleus, IRt),* вентролатеральніше *nc. ambiguus* і не відносяться до ретикулярного ядра довгастого мозку *(«medullary reticular nucleus»)*.

[1297] Ядро, на думку I. Martins та I. Tavares *(2017),* разом з ростровентромедіальними *(rostroventromedial medulla, RVM)* і каудальними вентролатеральними *(caudal ventrolateral medulla, CVLM)* групами довгастого мозку формує тріаду довгастомозкового апарату модуляції й контролю висхідної передачі ноцицептивної інформації.

[1298] A. Almeida та співавт., 2002; H. Leite-Almeida та співавт., 2006; M. Sousa та співавт., 2014; I. Martins, I. Tavares, 2017.

[1299] *https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_pontine_reticular_nucleus.*

[1300] Ретроградна ідентифікація вільною або кон'югованою з аглютиніном зародків пшениці пероксидазою хрону.

[1301] Причому, від медіальної частини іпсилатеральної префронтальної кори — проєкції середньої інтенсивності, від найімовірніше вентролатерального орбітального поля, дорзальної, вентральної і задньої агранулярної кори острівця, гранулярної кори острівця, прецентрального поля 3 *(не плутати з полем BA 3),* первинної рухової кори й первинної та вторинної соматосенсорної кори — проєкції низької інтенсивності. За даними ретроградного мічення декстран-аміном *(M.-J. Rho та співавт., 1997), nc. reticularis pontis oralis* кішки отримує проєкції від в основному іпсилатеральної префронтальної кори *(gyrus proreus)* й поля BA 6aβ премоторної кори, значно менше — від первинної рухової кори *(поле BA 4). «Proreus cortex»,* або *g. proreus* — у м'ясоїдних ростральна ділянка кори головного мозку, що у кожній з двох півкуль нагадує половину носа судна, так що полюс великого мозку в цілому нагадує ніс корабля, а латиною *«prora»* — передня частина корабля [1]. У кішки звивина охоплює фактично усю префронтальну кору; у крупніших ссавців *(собака)* — вентрально прилягає *g. subproreus,* латерально — *g. orbitalis,* медіально — *g. pregenualis;* усі разом ці звивини відповідають

топографо-анатомічному змісту поняття префронтальної кори *(J. M. Fuster, 2008, с. 21–22; джерело цього посилання ми, на жаль, втратили)*.

[1] *https://en.wiktionary.org/wiki/prora.*

1302 За даними ретроградного мічення B-субодиницею холерного токсину [1] *(однобічне введення у ядро зрілого мурчака),* нейрони центрального ядра мигдалеподібного комплексу, які проєктуються у *nc. reticularis pontis oralis,* локалізуються іпсилатерально у медіальній, латеральній і капсулярній частині, 24 % ретроградно мічених нейронів — глутаматергічні *(VGLUT2-позитивні; S. J. Fung та співавт., 2011).* Аналогічні дані автори отримали і щодо дорослого щура [2], причому більшість проєкційних глутаматергічних терміналей виявляли у дорзолатеральній порції каудальної частини ядра *(J. Zhang та співавт., 2012)*.

[1] CTB — cholera toxin B-subunit.

[2] Антероградне мічення лейкоаглютиніном квасолі звичайної — Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin, PHA-L.

1303 Ділянка мезенцефало-діенцефального з'єднання, прилягає знизу до парафасцикулярного комплексу медіальної частини таламуса.

1304 Англ. — *intertitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Medial_longitudinal_fasciculus.* Натомість, автори виокремлюють ще й «*rostral intertitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus*», від котрого, за їхніми даними, надходять іпсилатеральні проєкції низької інтенсивності.

1305 Ядро Гудена *(Gudden)*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

1306 Від *nc. lateralis cerebelli* [nc. dentatus], у тому числі від ділянки так званого дорзолатерального горба *(«dorsolateral hump»)* — двобічні слабкі проєкції; від *nc. interpositus anterior* [nc. emboliformis] — слабкі іпсилатеральні; від *nc. interpositus posterior* [nc. globosus] й *nc. medialis* [nc. fastigii] — слабкі контрлатеральні.

1307 В основному від пластинки VII, меншою мірою — від пластинки VIII й латеральної частини пластинки V, поодинокі — від пластинки X.

1308 Англ. — *dorsomedial nucleus of Åstrøm*; див. працю M. Takemura та співавт., 1987: «*The terminal fields did not invade* ***the dorsomedial nucleus of Åstrøm (dm) which was the dorsomedial part of SpVo*** *(Figs. 1b and 2b)» (виділено нами — B. M.)*.

1309 Від медіальної частини префронтальної кори і вентролатерального орбітального поля — двобічні, середньої інтенсивності; від дорзальної агранулярної кори острівця — контрлатеральні слабкої інтенсивності; від прецентрального поля 3 *(не плутати з полем BA 3),* первинної рухової кори й первинної соматосенсорної кори — двобічні слабкої інтенсивності; від вторинної соматосенсорної кори й гранулярної кори острівця — контрлатеральні низької інтенсивності. За даними ретроградного мічення декстран-аміном *(M.-J. Rho та співавт., 1997), nc. reticularis pontis caudalis* кішки отримує білатеральні проєкції від в основному премоторних ділянок BA 6αβ й BA 6αγ, ростромедіальної ділянки поля BA 4 *(первинна рухова зона кори)* й суттєво менше — від префронтальної ділянки кори *(g. proreus)*.

1310 Як уже зазначалося вище, йдеться про «*intertitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus*»; автори виокремлюють також і «*rostral intertitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus*», від котрого, за їхніми даними, надходять іпсилатеральні проєкції низької інтенсивності.

1311 Див. виноску 1305.

1312 Від *nc. lateralis cerebelli* [nc. dentatus], у тому числі від ділянки так званого дорзолатерального горба *(«dorsolateral hump»)* — слабкі іпсилатеральні та різної інтенсивності контрлатеральні, від *nc. interpositus posterior* [*nc. globosus*] й *nc. medialis* [nc. fastigii] — слабкі контрлатеральні.

1313 Довгастомозкова структура, котору важко співвіднести із котрим-небудь елементом сучасної анатомічної номенклатури, в оригіналі — «*nucleus intermedius of Cajal*».

1314 Див. виноску 1308.

1315 Довгастомозкова структура, котору важко співвіднести із котрим-небудь елементом сучасної анатомічної номенклатури, в оригіналі — «*internal basilar nucleus of Cajal*».

1316 В основному від пластинки VII, меншою мірою від пластинки VIII і латеральної частини пластинки V, поодинокі проєкції — від пластинки X.

1317 Антероградне мічення еферентних волокон шляхом введення [H^3]-лейцину у *nc. reticularis pontis oralis*.

1318 Середньої інтенсивності, більшою мірою іпсилатеральні.

1319 Здебільшого іпсилатеральні.

1320 У *nc. centralis lateralis*, *nc. precentralis* й *nc. parafascicularis* — інтенсивні, більшою мірою іпсилатеральні; у *nc. centralis medialis*, *nc. gelatinosus*, *nc. laterodorsalis*, *nc. geniculatus lateralis*, *nc. lateralis posterior*, *nc. rhomboideus* [nc. commissuralis rhomboidalis] — двобічні слабкі або середньої інтенсивності.

1321 *Nc. lateralis*, *nc. mamillaris lateralis*, *nc. supramamillaris* — інтенсивні, більше іпсилатеральні; *nc. mamillaris medialis*, *nc. posterior hypothalami* — двобічні слабкі або середньої інтенсивності.

1322 Англ. — *central tegmental field.*

1323 Використаний авторами анатомічний термін у сучасній класифікації ядер шва відсутній.

1324 Антероградне мічення еферентних аксонів здійснено завдяки введенню у ядро лейкоаглютиніну квасолі звичайної *(Phaseolus vulgaris leucoagglutinin, PHA-L)*.

1325 За даними A. Mitani та співавторів *(1988)*, отриманими при ретро-антероградному міченні пероксидазою хрону і пероксидазою хрону, кон'югованою з аглютиніном зародків пшениці, котрі цитуються у роботі K. Matsuyama та співавторів *(1993)*, зона термінального галузіння мостових ретикулоспінальних проєкцій охоплює VX пластинки, переважно іпсилатерально. K. Matsuyama та співавтори *(1993)* інколи виявляли мічені волокна у латеральній частині пластинки IX. Однак слід зазначити, що A. Mitani та співавтори *(1988)* досліджували спінальні проєкції ділянки, означеної ними як *«gigantocellular tegmental field»;* за словами авторів, ростральна *(понтинна)* і каудальна *(бульбарна)* частини цієї ділянки приблизно *(грубо)* відповідали медіальній порції *nc. reticularis pontis caudalis* і Gi.

1326 Отже, розкид терміналей однієї колатералі уздовж ростракаудальної осі не перевищує 1 мм.

1327 Антероградне мічення еферентних волокон шляхом введення [H^3]-лейцину у *nc. reticularis pontis caudalis*.

1328 У *nc. centralis lateralis* й *nc. parafascicularis* — інтенсивні двобічні; у *nc. parecentralis* — інтенсивні, більшою мірою іпсилатеральні; у *nc. centralis medialis*, *nc. gelatinosus*, *nc. geniculatus lateralis*, *nc. rhomboideus* [nc. commissuralis rhomboidalis], *nc. paraventricularis* — слабкі двобічні.

1329 У *nc. lateralis* — двобічні середньої інтенсивності; у *nc. supramamillaris* — слабкі двобічні.

1330 Використаний авторами анатомічний термін у сучасній класифікації ядер шва відсутній.

1331 *Formatio reticularis gigantocellularis*; включає, ймовірно, Gi, GiV, GiA і LPGi.

1332 Особливо від великоклітинної частини ретикулярної формації довгастого мозку.

1333 Англ. — *medial forebrain bundle*.

1334 Мала кількість волокон від *nc. reticularis pontis oralis* і ретикулярної речовини середнього мозку, середня — від бла-

китного місця.

[1335] Йдеться про *gaboxadol*, аналогічний ефект спостерігали при введенні неспецифічного агоніста ГАМК-рецепторів — мусцимолу.

[1336] Протокол втручання: загальне знеболення — внутрішньовенне введення розчину *α-chloralose* у дозі 60 мг/кг маси тіла тварини; фіксація у стереотаксичному апараті, трепанація черепа у ділянці задньої черепної ямки, часткова церебелектомія, відкриття 4-го шлуночка і формування доступу до ромбоподібної ямки у зоні *nc. reticularis pontis oralis*, встановлення внутрішньоклітинного електрода для внутрішньоклітинної реєстрації активності одного нейрона ядра і канулярного введення орексину-1 чи ГАМК у його оточення; усього досліджено 20 нейронів у 4 тваринах.

[1337] Наведено за M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: R. P. Vertes, B. Kocsis, 1997; B. H. Bland, S. D. Oddie, 1998.

[1338] За даними B. R. Aravamuthan та D. E. Angelaki *(2012)*, 72.5 % нейронів ППЯ незрілого макака змінюють електричну активність у відповідь на вестибулярну стимуляцію, 41.1 % нейронів з аналогічною властивістю реєстровано серед досліджених нервових клітин центральної ретикулярної формації середнього мозку. Див. також M. Hitier та співавт., 2014.

[1339] *Nc. tegmentalis ventralis (s. anterior, s. von Gudden).* Відомо два ядра покриву, назва котрих має епонімічну прив'язку до прізвища von Gudden — дорзальне і вентральне: «*The ventral tegmental nucleus of Gudden (VTNg) has dense, reciprocal connections with the medial mamillaris nucleus, while the dorsal tegmental nucleus of Gudden (DTNg) is densely interconnected with the lateral mamillaris nucleus» (S. D. Vann, 2009).* Не слід плутати *nc. tegmentalis ventralis* з VTA [1]. У людини *nc. tegmentalis ventralis* як окреме ядро не описано, натомість розглядається як ацетилхолінестеразопозитивна ділянка латеральної частини *nc. reticularis tegmentis pontis («reticulotegmental nucleus») (G. Paxinos та співавт., 2012, с. 308)*. Дорзальне ядро покриву неодноразово згадувалось нами вище.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_tegmental_area.*

[1340] *«Bursting rhythmic activity precedes theta activity in the hippocampus» (M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на M.-H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001).*

[1341] M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: M.-H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001; S. D. Vann, 2009.

[1342] Йдеться передусім про NTS, зокрема, про групу A2, для котрої виявлено двобічні зв'язки з ретикулярною формацією довгастого мозку, мосту і середнього мозку *(L. Rinaman, 2011, табл. 1; див. також с. 129–130).* Ймовірні також і проєкції C1-нейронів у *nc. reticularis pontis oralis (J. P. Card та співавт., 2006, fig. 7 A),* на користь чого свідчать дані стосовно аферентації ядра від Gi і *nc. reticularis magnocellularis (тобто, від GiV, GiA і, можливо, LPGi; S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1987),* а також дані стосовно співвідношення локалізації групи C1 і LPGi *(див. вище)*.

[1343] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. M. Siegel та співавт., 1979, 1991; N. Kanamori та співавт., 1980; M. H. Chase та співавт., 1984; R. Boissard та співавт., 2002; F. R. Morales та співавт., 2006; E. Sapin та співавт., 2009.

[1344] P.-H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на ряд власних досліджень; E. Arrigoni та співавт., 2016 з посиланням на: J. P. Sastre та співавт., 1981 — кішка; E. Schenkel, J. M. Siegel, 1989 — кішка; C. J. Holmes, B. E. Jones, 1994 — кішка; Y. Y. Lai, J. M. Siegel, 1997 — кішка; T. Hajnik та співавт., 2000 — щур; K. Takakusaki та співавт., 2001 — кішка; T. Habaguchi та співавт., 2002 — кішка; J. Lu та співавт., 2006 — щур; R. Vetrivelan та співавт., 2009 — щур.

[1345] Представлені авторами дані *(F. Weber та співавт., 2015)* свідчать, що ідентифіковані та досліджені у роботі 21 ГАМК-ергічні нейрони вентролатеральної ділянки довгастого мозку миші розташовані у товщі ретикулярних ядер Gi, GiV та LPGi, тобто в безпосередній близькості до місця розташування C1-нейронів *(див. с. 126–127)*.

[1346] Йдеться про оптогенетичну активацію ГАМК-ергічних нейронів вентральної частини довгастого мозку, котрі відсилають проєкції у вентролатеральну частину ЦСР; їхня активація під час NREM-сну *(але не під час неспання)* індукує REM-сон, під час REM-сну — пролонгує його *(F. Weber та співавт., 2015)*.

[1347] Ці нейрони, ймовірно, оборотно іннервують розглядувані нейрони вентролатеральної ділянки довгастого мозку.

[1348] F. Weber та співавт., 2015, останні 2 абзаци основного тексту. Припускають також, що і дорзальна частина довгастого мозку містить максимально активні під час REM-сну ГАМК-ергічні нейрони, які відсилають проєкції у блакитне місце *(Ibid., з посиланням на A. D. Loewy та співавт., 1981).*

[1349] Враховуючи, що при одночасному введенні ретроградного барвника у речовину мосту *(RetroBeads)* і спинного мозку *(FluoroGold)* лише 1.3 % нейронів досліджуваної у роботі ділянки виявилися подвійноміченими, автори стверджують, що ростральні та каудальні ГАМК-ергічні проєкції ділянки забезпечуються різними нейронами *(F. Weber та співавт., 2015)*. Цікаво, що активація глутаматергічних нейронів розглядуваної ділянки *(Extended data, fig. 3)* супроводжується активацією неспання, пригніченням NREM-сну, зменшенням середньої тривалості REM-сну.

[1350] Якщо бути лінгвістично коректним — *«препонадоливної»*. Але, щоб не травмувати слух колег такою вітчизняною адаптацією терміна, залишаємо *«проміжний варіант»* перекладу. До ділянки SOM, ймовірно, не входить LPGi, оскільки за даними R. Vetrivelan та співавторів *(2009),* які запропонували цей термін, *«... lesions in the surrounding regions that included the RVM, PcRt, rDPGi, cDPGi or LPGi altered neither the amounts of REM sleep ... nor the muscle atonia during REM sleep»,* тоді як зміни тривалості REM-сну і зміни тонусу м'язів під час REM-сну виявляли при ураженні саме нейронів SOM. Зважаючи на схему, наведену у роботі R. Vetrivelan та співавторів *(2009),* ділянка SOM розташована каудальніше LPGi, тоді як ділянка, позначена авторами як pre-SOM, розташована ростральніше SOM, тобто, повинна включати і частину LPGi. Ділянка, означена M. C. Chen і співавторами *(2017),* як *«pre-SOM»,* виходячи з даних M. Hossaini та співавторів *(2012),* містить найбільше число ГАМК-ергічних нейронів, що відсилають проєкції у вентральну частину сірої речовини поперекового відділу спинного мозку щура, причому найбільше таких нейронів виявлено у GiA *(Gi, alpha part),* дещо менше — у LPGiA *(LPGi, alpha part),* найменше — у вентральній частині Gi та у *nc. raphes magnus;* у LPGiE *(LPGi, external part)* таких нейронів не виявлено. Отже, під «*pre-SOM*» слід розуміти ділянку, яка містить ростральну частину Gi, а також частину LPGiA та LPGiE.

[1351] 5 тварин, усього — 20 нейронів; у діляці верхнього полюса основного ядра нижньої оливи: по одному нейрону у Gi та LPGi; на рівні основного ядра нижньої оливи: 2 нейрони — Gi, 5 нейронів — на межі G_i і LPGi, 6 нейронів — у LPGi, 4 нейрони — у GiV, 1 нейрон — на межі GiV та LPGi; у стані неспання ці нейрони проявляють максимальну активність під час різних видів активності *(в основному — споживання їжі та власний догляд)*, наведених на *fig.* 6 *(Extended data)*.

[1352] Вентромедіальної ділянки довгастого мозку на рівні нижньої оливи.

[1353] У випадку руйнування пресупраоливарної ділянки спостерігали суттєве посилення амплітуди і сили некоординованих міоклонічних м'язових посмикувань під час REM-сну, часто з силою, достатньою для підкидання середньої частини тіла над поверхнею сну, які, однак, дуже рідко призводили до прокидання тварини; при цьому відмічали електроміографічні спайки *(ЕНМГ-моніторинг активності у товщі дорзальних м'язів шиї),* які не завжди корелювали з міоклонічними посмикуваннями; важливо, що **зникнення м'язової атонії під час REM-сну не відмічали**, що видно з відсутності суттєвого збільшення ЕНМГ-активності у періодах між спай-

ками під час REM-сну тварин зі зруйнованими нейронами пресупраоливарної ділянки *(fig. 2 A, B).* Гостра неспецифічна щодо медіаторного фенотипу хемогенна активація нейронів пресупраоливної ділянки істотно пригнічувала загальну тривалість REM-сну лише протягом перших 6-ти год *(за рахунок зменшення кількості епізодів цього виду сну)* й не впливала на тривалість NREM-сну; аналогічна активація нейронів супраоливарної ділянки протягом перших 6-ти год супроводжувалась суттєвим збільшенням загальної тривалості неспання за рахунок зменшення кількості епізодів NREM- і REM-сну; протягом періоду у 24 год після активації спостерігали суттєве зменшення загальної тривалості NREM-сну.

[1354] Перекриття популяцій ГАМК-ергічних нейронів вказаної ділянки, які регулюють REM-сон та фазичну м'язову активність під час REM-сну, не вивчали.

[1355] E. Arrigoni та співавт., 2016 з посиланням на: D. B. Reichling, A. I. Basbaum, 1990; C. J. Holmes, B. E. Jones, 1994; M. Hossaini та співавт., 2012.

[1356] В оригіналі — *«Exaggerated muscle twitches during REM sleep».*

[1357] В оригіналі — *«Resulted in an intermittent loss of muscle atonia, taking the form of exaggerated phasic muscle twitches, during REM sleep».*

[1358] Використовували інтегральний показник, що враховував частоту та амплітуду реєстрованих спайків.

[1359] Для порівняння: *fig.* 2 у R. Vetrivelan та співавторів *(2009) — «AP-11.76»* до *«AP-13.20»* згідно з координатною системою G. Paxinos і C. Watson *(2005; повний бібл. опис джерела не знайшли).* У C. Anaclet та співавторів *(2010) — fig. 2B «Bregma-12.60 mm»* і *«Bregma-12.84 mm»* згідно з координатною системою G. Paxinos і C. Watson *(2005).* Тварини — дорослі щури-самці *(Sprague Dawley)* масою 300–350 г і 275–300 г, відповідно. Тобто, ділянка, досліджена C. Anaclet та співавторами *(2010),* уздовж рострокаудальної осі потрапляє у межі ділянки, дослідженої R. Vetrivelan та співавторами *(2009).*

[1360] *Musculus masseter,* але не м'язів шиї чи зовнішніх м'язів очного яблука.

[1361] При цьому, глутаматергічні нейрони рострального частини латеральніше розташованого PCRt *(рівень пс. n. abducentis, тобто на ~1.8 мм ростральніше зазначеної ділянки медіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку)* повністю обумовлюють виникнення таких фазичних скорочень під час REM-сну *(C. Anaclet та співавт., 2010).*

[1362] Як і у випадку сублатеродорзального ядра.

[1363] На рівні рухового ядра лицевого нерва; вірогідно — пресупраоливарна ділянка.

[1364] На рівні основного ядра нижньої оливи; вірогідно — супраоливарна ділянка.

[1365] На рівні рухового ядра лицевого нерва.

[1366] На рівні основного ядра нижньої оливи; вірогідно — супраоливарна ділянка.

[1367] На думку S. Valencia Garcia та співавторів *(2018, з посиланням на: J. Lu та співавт., 2006; R. Vetrivelan та співавт., 2009; F. Weber та співавт., 2015),* попередні дані щодо ролі клітинних популяцій цієї ділянки довгастого мозку у формуванні м'язової атонії під час REM-сну суперечливі.

[1368] Див. *fig. 4, d, e.*

[1369] Зумовлене, у першу чергу, складністю процедури вибіркового руйнування чи стимуляції нейронних груп і через це — обмеженим об'ємом накопиченого матеріалу.

[1370] І, ймовірно, супраоливарної ділянки та *nc. raphes magnus.*

[1371] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. P. Sastre та співавт., 1981; M. H. Chase та співавт., 1984, 1986; P. J. Soja та співавт., 1987; Y. Y. Lai, J. M. Siegel, 1988; J. C. Holstege, C. M. Bongers, 1991; P. Castillo та співавт., 1991 a, 6; K. Takakusaki та співавт., 2001, 2003 b; R. Boissard та співавт., 2002; T. Kodama та співавт., 2003; J. Lu та співавт., 2006; F. R. Morales та співавт., 2006; E. Sapin та співавт., 2009; R. Vetrivelan та співавт., 2009; Y. Y. Lai та співавт., 2010; J. M. Siegel, 2011; M. Hossaini та співавт., 2012; P. H. Luppi та співавт., 2012; M. H. Chase, 2013. **Див. також:** M. C. Chen та співавт., 2017; P.-H. Luppi та співавт., 2017; S. Valencia Garcia та співавт., 2018.

[1372] M. C. Chen та співавт., 2017; S. Valencia Garcia та співавт., 2018.

[1373] З посиланням на J. Kohyama та співавт., 1998.

[1374] І роль цих мереж у ініціації REM-сну важливіша, ніж, приміром, роль мереж сублатеродорзального ядра.

[1375] Ця модель *(E. Arrigoni та співавт., 2016)* ґрунтується на даних щодо недостатності сублатеродорзального ядра в ініціації REM-сну *(J. Lu та співавт., 2006),* ролі нейронів SOM у ініціації й підтриманні REM-сну *(F. Weber та співавт., 2015),* наявності опосередкованих через гальмівні премоторні інтернейрони спинного мозку проєкцій деяких нейронів Gi *(Takakusaki та співавт., 1989),* що свідчить про їх збуджувальний *(ймовірно, глутаматергічний)* фенотип і відкриває можливість реалізації механізму м'язової атонії через гальмівні інтернейрони *(R. Vetrivelan та співавт., 2009),* хоча дані S. Valencia Garcia та співавторів *(2018)* обмежують роль спінальних гальмівних інтернейронів в реалізації REM-атонії. Іншими даними, що, на думку E. Arrigoni та співавторів *(2016),* підтверджують цю модель, є клінічні спостереження, які пов'язують розвиток розладу поведінки REM-сну з ушкодженням у ділянці понтомедулярного з'єднання частіше, ніж з ушкодженням у ділянці вентральної частини довгастого мозку *(Ibid., з посиланням на ряд першоджерел).*

[1376] Згадувана вище пресупраоливна зона *(pSOM)* розташовується на рівні головного ядра [нижньої] оливи *(R. Vetrivelan та співавт., 2009),* тобто вздовж рострокаудальної осі, значною мірою співпадає з розташуванням RVLM — ділянкою розташування групи C1. Наведемо кілька свідчень, що підтверджують цю думку. Як уже зазначалося вище, A. Kaeidi та співавтори *(2015),* з посиланням на G. Aston-Jones та співавторів *(1991),* зараховують PGi до RVLM *(про семантичну близькість понять «PGi» та «LPGi» див. с. 134).* За даними S. W. Schwarzacher та співавторів *(2011), pre-BötzC* людини *(елемент RVLM; див. с. 113–114)* розташоване на рівні основного оливного ядра [1]. G. Paxinos та співавтори *(2012),* з посиланням на R. Gau та співавторів *(2009),* відмічають: *«The LPGi contains the adrenergic cell group C1 and the noradrenergic A1, A2, A4, and A5 cell groups. Studies on experimental animals have shown that activation of serotonergic cells in the LPGi triggers solitary nucleus-mediated cardiac baroreflex inhibition elicited by noxious stimuli (Gau et al., 2009). The Gi, ventral part (GiV) is an AChE-poor area above the dorsal accessory olive. It borders the LPGi and IRt laterally and the Gi dorsally. Unlike the rat, cat, and monkey, the human GiV does not have giant cells. It is succeeded rostrally by the gigantocellular alpha-part (GiA). The GiA forms a cap over the raphes magnus (Figures 8.30–8.32)».* Враховуючи, що основна частина C1-нейронів та інші нейрони RVLM розташовані одразу каудальніше рухового ядра лицевого нерва *(P. G. Guyenet та співавт., 2013, з використанням нейроанатомічних орієнтирів G. Paxinos та співавт., 1999),* ймовірність розташування ГАМК-ергічних нейронів, що беруть участь у регуляції REM-сну та REM-атонії, низька, але не нульова [2]. У роботі G. M. Stettner та співавторів *(2013)* [3] адренергічні *«REM-on»*-нейрони щура *(найбільш імовірно — C1-нейрони),* що беруть участь у регуляції симпатичної активності під час REM-сну, локалізовано каудальніше і латеральніше ділянки pre-SOM, у зоні розташування C1-нейронів [4] — згідно з G. Paxinos співавторами *(2012),* елементу проміжного ретикулярного ядра *(«intermediate reticular nucleus», IRt),* яке у людини прилягає дорзально [5] до латерального ретикулярного ядра *(nc. reticularis lateralis; LRt).* LRt розташовується дорзолатеральніше від основного ядра нижньої оливи, тоді як Gi і GiV — дорзомедіальніше, і лише на невеликому проміжку каудальна частина LPGi прилягає у дорзомедіальному напрямку до рострального частини LRt [6]. Хоча топографічні дані, які використовують C. Sirieix та співавтори *(2013),* на зрізах мозку дорослого

щура *(у проміжку –13.5...–11.5 мм від брегми)* демонструють «*intermediate reticular nucleus*» як таке, що дорзомедіально прилягає до LPGi, причому автори визнають локалізацію адренергічних та норадренергічних нейронів у LPGi *(з високою ймовірністю автори мають на увазі саме C1- та A1-нейрони)*, відносячи їх до «*REM-off*»-популяції. Чи не найретельніші дослідники групи C1, P. G. Guyenet та співавтори *(2013)* так описують локалізацію C1-нейронів вздовж рострокаудальної осі: «*The C1 neurons ... reside in the ventrolateral medulla ... from the retrotrapezoid nucleus rostrally ... to the rostral one third of the lateral reticular nucleus (LRt, a precerebellar nucleus)*». G. M. Stettner та співавтори *(2013)* аналогічно співвідносять зону розташування C1-нейронів не лише до ділянки LRt, але й до ділянки каудальної частини LPGi *(див. fig. 4)*. Аналогічна співлокалізація засвідчена G. Paxinos зі співавторами *(2012)* [7]. Цікаво, що нейрони LRt, які проєктуються у мозочок, гальмуються на тлі REM-сну *(G. M. Stettner та співавт., 2013)*; це, на думку згаданих щойно дослідників, є однією з причин дизметрії, характерної для рухів під час REM-сну: «*... suppressed transmission through the LRN contributes to the often «bizarre» perception of movements during dreams and facilitates the occurrence of phasic body movements during natural REMS that are occasionally very large...*», а також — «*... [T]his [afferent input transmitted to the cerebellum through the LRN is attenuated during REMS. — B. M.] may distort the spatial representation of body position during REMS...*» *(Ibid.)*. N. Zec та H. C. Kinney *(2001)* взагалі тяжіють до повного включення RVLM до LPGi: «*While the functionally. and neurochemically defined RVLM groups of cells do not form nuclei that are readily identifiable grossly or by conventional histologic stains such as hematoxylin and eosin, myelin stains, or Nissl stains, these cell groups are coincident with the anatomically defined area of the nucleus paragigantocellularis lateralis*». Причому у цій роботі *(fig. 3)* LPG щура на схемі поперечного зрізу довгастого мозку *(рівень нижньої оливи)* є вентролатеральним продовженням IRt, позначеного авторами як «*intermediate reticular zone*». Наведемо також і свідчення C. Sirieix та співавторів *(2012)* щодо топографічної ідентифікації LPGi: «*Recent studies have suggested that the lateral paragigantocellular nucleus (LPGi) [J. A. Andrezik та співавт., 1981],* ***otherwise defined as the rostral ventrolateral medulla and known as a sympathoexcitatory site regulating blood pressure,*** *[P. G. Guyenet та співавт., 1990; R. A. L. Dampney, 1994] could be an integral part of the network regulating PS*» *(розкрито джерела і виділено фрагмент тексту нами — B. M.; абревіатура PS — paradoxical sleep)*.

---

[1] В оригіналі — «*primary olivary nucleus*»; йдеться про *nc. olivaris principialis* — основне ядро комплексу нижньої оливи; *https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior_olivary_nucleus*.

[2] Див. *fig.* 1 у роботі S. Valencia Garcia та співавт., 2018, зріз мозку на рівні –11.4...–11.9 мм вздовж AP-осі згідно з атласом, мабуть аналогічним, використаному P. G. Guyenet та співавт., 2013, адже у частині «*Surgical procedures*» зазначено: «*according to Paxinos and Watson atlas*». У роботі M. Hossaini та співавт., 2012, виконаній на дорослих щурах, використано аналогічну координатну систему, однак, координат зрізів уздовж AP-осі не вказано.

[3] Модель REM-сон-подібного стану, індукованого введенням 10 мМ [10 нл] карбахолу у дорзомедіальну частину мосту на тлі наркотизації уретаном з глибокою міорелаксацією та штучною вентиляцією легень.

[4] «*noradrenaline cells A1 and/or adrenaline cells C1, NA1/Ad1*» — у G. Paxinos співавт., 2012.

[5] G. Paxinos співавт., 2012, *fig.* 8.12–8.16.

[6] G. Paxinos співавт., 2012, *fig.* 8.21–8.25.

[7] *fig.* 8.21: Ad1 — популяція адренергічних C1-нейронів, LRt — *nc. reticularis lateralis*, LPGi — *nc. lateralis paragigantocellularis*.

[1377] З матеріалу авторів [1] важко зрозуміти, чи є ця зона вентральною частиною *nc. reticularis pontis oralis (на рівні ростральних відділів цього ядра)*, чи частиною *nc. reticulotegmentalis* [2]. Це уточнення набуває більшого значення, враховуючи, що сублатеродорзальне ядро *(див. с. 162–164)* щура є елементом саме *nc. reticularis pontis oralis*.

---

[1] K. Takakusaki та співавт., 2016; порівняйте зі стереотаксичною схемою стовбура мозку кішки, вживаною авторами, наведеною у роботі K. Takakusaki та співавт., 2001 *(fig. 1 B b)*, та стереотаксичними даними стовбура мозку людини, наведеними G. Paxinos і співавт., 2012 *(fig. 8.37, 8.47)*.

[2] Яке у людини розташоване вентральніше *nc. reticularis pontis oralis* на рівні каудальної частини останнього; G. Paxinos і співавт., 2012, *fig.* 8.37.

[1378] Використане авторами [1] позначення дослідженої ними ділянки довгастого мозку, розташованої навколо *nc. raphes magnus (на рівні рухового ядра лицевого нерва)*, є, ймовірно, анахронічним і відповідає, судячи з наведених у цитованих роботах стереотаксичних даних, сучасному терміну GiA *(Gi, pars α)*. Варто зазначити, що у роботі F. P. Zemlan та співавторів *(1984)*, виконаної на щурах, на відміну від роботи K. Takakusaki та співавторів *(2016; серія робіт, виконана на кішках)*, на рівні основного ядра нижньої оливи вказана інша частина ретикулярної формації — «*paramedian reticular nucleus*», яка знаходиться одразу ж латеральніше *raphes obscurus* і *raphes pallidus*. Однак, виходячи зі схеми, представленої F. P. Zemlan та співавторами *(1984)* на *fig.* 4 b та прокоментованої у підрисунковому підписі, можна припускати, що каудальний полюс *nc. reticularis magnocellularis* розташовується на рівні рострального полюса основного ядра нижньої оливи. На узагальнюючій схемі *(fig. 8)* F. P. Zemlan та співавтори *(1984)* не наводять каудальну межу *nc. reticularis magnocellularis*, зображаючи континуально його каудальне продовження — «*ventral reticular nucleus*». Аналогічну картину можна спостерігати й у K. Takakusaki та співавторів *(2016)* на *fig.* 7 *(зріз P9 у координатах рострокаудальної осі): nc. reticularis magnocellularis* співпредставлено з *nc. raphes pallidus* і нижньою оливою. Нарешті, згідно з P. Capelli та співавторами *(2017)*, «*Regions include the LPGi, the alpha part of the gigantocellular nucleus (GiA), and the ventral part of the gigantocellular nucleus (GiV),* ***a trio encompassing the previously characterized magnocellular nucleus*** *(Mc)* [M. S. Esposito et al., 2014]*, the more dorsally positioned gigantocellular nucleus (Gi), and the midline-resident raphes nucleus...*» *(розкрито посилання і виділено фрагмент тексту нами — B. M.)*.

---

[1] А також іншими дослідниками: F. P. Zemlan та співавт., 1984 — щури, *fig.* 1 a, d • P.-H. Luppi та співавт., 1988 — коти, *fig.* 26 A • S. Watanabe та співавт., 2003 — щури, *fig.* 2 E, J.

[1379] Візуально, виходячи з топографії структур, позначених авторами на зрізах, — підблакитна зона, ділянка над коліном лицевого нерва або над ядром VI нерва, проміжна зона *nc. reticularis pontis caudalis* між дорзальною і вентральною його частинами.

[1380] Одразу вентральніше педункуло-понтинного ядра *(ППЯ)*, дорзальна та вентральна частини латеральної ділянки *nc. reticularis pontis caudalis*, PCRt.

[1381] *Fig. 7*, зріз «*P9*».

[1382] У авторів — дорзомедіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку.

[1383] С. 712, правий стовпчик, другий абзац.

[1384] *Fig. 15*. Однак на зрізі P2.0 на *fig. 8* зона ініціації локомоторної активності розташована у дорзальній частині клиноподібного ядра.

[1385] Йдеться про пресинаптичний механізм впливу ретикулоспінальних нейронів на пропріоцептивні терміналі.

[1386] В оригіналі — *«crouched gait».*

[1387] В оригіналі — *«some loss of interlimb coordination».*

[1388] В оригіналі — *«stance phase of locomotion»; https://www.physio-pedia.com/Gait • https://en.wikipedia.org/wiki/Bipedal_gait_cycle.*

[1389] Кількість тварин — 2; розподіл за статтю еквівалентний; вік — дорослі; стан — вільна рухова активність; кількість оцінених нейронів — 44.

[1390] Корелювала у часі з активністю згиначів або розгиначів — 41 %; 15 нейронів володіли однофазною, 11 нейронів — двофазною активністю, що співпадала у часі з активністю згиначів або розгиначів, причому двофазна активність демонструвала коваріацію з активністю іпси- і контрлатеральних флексорів.

[1391] Кут нахилу площини руху — 20°.

[1392] Автори називають цю ділянку «*the brainstem nucleus medullary reticular formation ventral part*», позначаючи як MdV, причому не ототожнюють її ані з Gi, GiA, GiV, ані з *nc. reticularis parvocellularis* чи ретикулярними ядрами мосту.

[1393] M. S. Esposito та співавт., 2014: «*Skilled motor behaviour, including accelerating rotarod and single-food-pellet reaching tasks*».

[1394] Що дисонує з ранішими даними, отриманими у контексті електричної стимуляції ретикулярної формації довгастого мозку кішки — T. Drew, S. Rossignol, 1990.

[1395] В оригіналі — *«ipsilateral head-turning».*

[1396] В оригіналі — *«midbrain locomotor region»;* за даними, наведеними на *Extended Data fig.* 2e, *Extended Data fig.* 10 d, e *(ППЯ позначено як PTg, клиноподібне ядро — як CnF),* а також на *Extended Data fig.* 9e *(ППЯ позначено як PPN, клиноподібне ядро — як CnF),* ця ділянка розташована в основному між ППЯ та клиноподібним ядром, що узгоджується з отриманими раніше результатами *(див. с. 161–162).*

[1397] В оригіналі — *«forward-directed coordinated full-body locomotion in an open field arena».*

[1398] В оригіналі — *«ipsilateral head-turning».*

[1399] vGAT — vesicular GABA transporter; GlyT2 — glycine transporter 2; переносники зазначених медіаторів у синаптичні везикули.

[1400] Glutamte decarboxylase, 65 kDa; фермент синтезу ГАМК.

[1401] В оригіналі — *«body collapse akin to behaviour observed during atonia».*

[1402] В оригіналі — *«body collapse and spasms».*

[1403] P. Capelli та співавт., 2017, з посиланням на: S. Grillner, 2006; M. Goulding, 2009; O. Kiehn, 2016.

[1404] В оригіналі — *«deep cerebellar nuclei».*

[1405] На *fig.* 4h ці нейрони позначені *«+GlyT2^{ON}»*, зеленими кружальцями; P. Capelli та співавт., 2017.

[1406] Й, очевидно, індукує власне оцінювану локомоторну активність в умовах відкритого поля.

[1407] P. Capelli та співавт., 2017: «*Cross-repressive synaptic interactions between these pathways may explain the behavioural choice of a motor program and prevent the occurrence of unwanted conflicting programs…*».

[1408] Нейрони ядра отримують входи від спіноретикулярних проєкційних нейронів *(75 % — глутаматергічні, 20 % — ГАМК-, гліцин- або ГАМК/гліцинергічні)*; 88 % нейронів LRt отримують входи від збуджувальних та гальмівних спіноретикулярних нейронів, 80 % спіноретикулярних терміналей, що синапсують з мозочково-проєкційними нейронами, збуджувальні.

[1409] Y. Luo, I. Sugihara, 2014: «*Median reticular formation in the rostrodorsal medulla (tentatively named «caudal raphes interpositus area», CRI)*».

[1410] Описують окрему вісь проєктування «*NTS – PGi – блакитне місце» (P. B. Mello-Carpes та співавт., 2016).*

[1411] Шлях проєктування нейронів NTS у блакитне місце через C1-, A2- чи PGi/LPGi-клітини не єдиний: виявлено пряме їх проєктування у блакитне місце *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013).*

[1412] *Cellulae noradrenergicae loci caerulei.*

[1413] *Nc. caeruleus* або *nc. coeruleus*; англ. — *nucleus of the locus coeruleus.*

[1414] Згідно з оглядовими даними C. W. Berridge та B. D. Waterhouse *(2003)* — 10–15 тис.

[1415] Стосовно природи нейромеланіну — *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuromelanin.* Нейромеланін — полімер 5.6-дигідроксиіндолу, утворюється з L-DOPA за участі тирозин-гідроксилази і AADC *(aromatic L-amino acid decarboxylase).* Саме ці гранули надають характерне нативне забарвлення нейронам чорної речовини мозку і, слід думати, блакитному місцю. Норадренергічні нейрони мозку загалом формують 7 груп *(A1–A7; група A3 — відсутня у приматів),* котрі розділено на 3 групи — каудальну, центральну *(медулопонтинну)* й ростральну *(понтинну);* ядро A6 формує ростральну групу і містить ~50 % усіх норадренергічних нейронів мозку. Волокна, що походять від нейронів згаданих 7 груп, розділяють на два потоки: від каудальних і центральних груп [1] і від ростральної групи [2].

---

[1] A1, A2, A5, A7; **висхідні** волокна формують вентральний норадренергічний пучок, котрий іннервує ретикулярну формацію середнього мозку, гіпоталамус і частину лімбічної кори; **низхідні** волокна формують два бульбоспінальні пучки, котрі закінчуються у передніх і бічних рогах спинного мозку *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[2] A6; **висхідні** волокна — дорзальний норадренергічний пучок, **мозочкові** волокна — до ядер і кори мозочка через верхню мозочкову ніжку, і **низхідні** волокна — до *nc. dorsalis n. vagi* й нижнього оливарного комплексу, у передні, задні та бічні роги спинного мозку *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1416] У людини статевий диморфізм строго не доведений; за деякими даними *(C. Busch та співавт., 1997; T. G. Ohm та співавт., 1997)* у мужчини кількість нейронів ядра складає ~15 700, у жінки — ~18 300.

[1417] В оригіналі — *«pericoerulear region».*

[1418] У статевозрілих щурів-самок розмір ядра більший, ніж у самців, однак у тварин породи Long-Evans диморфізм, очевидно, відсутній *(D. A. Bangasser та співавт., 2016, з посиланням на A. Garcia-Falgueras та співавт., 2005, 2006);* у статевозрілих самок дендритні стовбури навколоблакитної ділянки довші, володіють більшим числом біфуркацій і отримують більше синапсів, ніж у самців *(оглянуто у: R. J. Valentino та співавт., 2012; D. A. Bangasser та співавт., 2016);* нарешті, у тварин породи Sprague-Dawley дорзальна проєктивна зона ядра *(висхідні проєкції)* більша у самців *(D. A. Bangasser та співавт., 2016, з посиланням на D. Babstock та співавт., 1997).* Дендритний апарат навколоблакитної зони у особин жіночої статі *(щури і, ймовірно, людина)* розвинений інтенсивніше, дендрити видовженіші, сильніше розгалужені, отримують більше синапсів *(D. A. Bangasser та співавт., 2016).*

[1419] З посиланням на H. Pinos та співавторів *(2001).*

[1420] ~35 мкм, розташовані частіше вентрально.

[1421] ~20 мкм, розташовані переважно дорзально.

[1422] Локалізовані переважно центрально і дорзально.

[1423] Локалізовані переважно дорзально; можливо, існують галанін/нейропептид-Y-позитивні норадренергічні нейрони блакитного місця.

[1424] Виразніше — у задній частині ядра.

[1425] Більш виражено у передній частині ядра.

[1426] Збуджувальні впливи *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1427] Медіатор — кортиколіберин, проєкції збільшують активність нейронів групи А6, ключові у формуванні стану тривоги і тривожної поведінки *(E. Szabadi, 2013; G. A Zitnik, 2016)*. Кортиколіберин, або кортикотропін-рилізинг-фактор *(CRF)* продукується у блакитному місці терміналями центрального ядра мигдалеподібного комплексу, BNST, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, ядра Баррінгтона; діє через рецептор CRF_1; як правило, вивільняється на тлі стресу, збільшує рівень тонічної активності нейронів блакитного місця і вивільнення ними норадреналіну у ділянках їхнього *(G. A Zitnik, 2016)*. Бере участь у реалізації *«сканувального»* режиму уваги *(див. далі)*, зменшує викликані сенсорні відповіді у таламусі й корі великого мозку, а також відіграє роль у формуванні посттравматичного стресового і депресивного розладу *(Ibid.)*. Дія CRF на активність нейронів блакитного місця більш виражена у самок; можливо, це пов'язано з відсутністю *(чи низькою активністю)* механізму інтерналізації CRF_1 *(Ibid.)*. Така особливість, ймовірно, є одним із факторів більшої чутливості представниць жіночої статі до стресових ситуацій і статевої специфіки формування зазначених двох розладів *(Ibid.)*. Вплив CRF на CRF_1-позитивні нейрони інших ділянок мозку, особливо стовбура і мезолімбічних структур, розглядають важливим компонентом формування і реалізації умовно-рефлекторних тригерів аддиктивної поведінки, її рецидивів, ініціації *«сканувального»* типу уваги задля пошуку цілі потягу *(оглянуто J. A. Garcia-Carmona та співавт., 2013)*. Крім того, волокна центрального ядра мигдалеподібного комплексу у блакитному місці продукують динорфін; відповідні к-опіоїдні рецептори експресуються пресинаптично глутамат- і кортиколіберинергічними волокнами, пригнічують фазичні відповіді нейронів блакитного місця, повертають їх активність до базового рівня після припинення дії стресогенного фактора, стримують активність ядра на тлі хронічної чи повторної дії стресогенного фактора *(G. A Zitnik, 2016)*. Разом з іншими опіоїдними рецепторами беруть участь у формуванні толерантності до опіоїдів, зловживання опіоїдами на тлі посттравматичного стресового розладу *(Ibid.)*.

[1428] Сон-активувальні, ГАМК-ергічні гальмівні впливи під час NREM-сну *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1429] Йдеться про орексинергічні збуджувальні впливи на нейрони блакитного місця, передусім на ті з них, котрі проєктуються у префронтальну кору і сприяють неспанню *(див. с. 174–175)*. Нейрони блакитного місця експресують рецептори ORX-A *(orexin-A receptor)*, орексин збільшує активність нейронів блакитного місця, чинячи тонічні збуджувальні впливи, зокрема на нейрони, активні під час неспання, сприяє формуванню норадреналінзалежної довготривалої потенціації гіпокампальних синапсів, чим впливає на енграмування нової інформації у стані психологічного стресу і на залежне від мигдалеподібного комплексу запам'ятовування психотравмуючих подій *(G. A Zitnik, 2016)*. У зв'язку з цим припускають участь орексин-норадреналової ланки у розвиткові посттравматичного стресового розладу, ймовірно, інших розладів, пов'язаних зі спотворенням механізмів енграмування психотравмуючої інформації, у формуванні тригерів страху, нав'язливих думок, нічних жахів, нарколепсієподібних станів і розладів сну *(Ibid.)*. Латеральна ділянка гіпоталамуса містить також нейрони, котрі експресують меланінконцентруючий гормон, нейрони блакитного місця експресують рецептор пептиду MCH1R *(melanin concentrating hormone type 1 receptors)*; можливо, впливаючи через ГАМК-ергічну систему медіації MCH-позитивні нейрони гіпоталамуса зменшують активність нейронів блакитного місця, чим проявляють антагоністичні щодо орексину властивості: обумовлюють *«мовчання»* нейронів блакитного місця на тлі REM-сну *(Ibid.; див. також с. 175)*.

[1430] Гістамінергічні проєкції, опосередковані H_1-рецепторами; активують неспання *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1431] Кортиколіберинергічні проєкції на нейрони А6, зокрема, можливо і на ті, котрі прямо проєктуються на прегангліонари бічних рогів спинного мозку *(E. Szabadi, 2013)*. Крім того, нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса експресують соматостатин; соматостатинпозитивні проєкції, найімовірніше, володіють одним із класичних *(«швидких»)* медіаторних фенотипів, нейрони блакитного місця експресують три види соматостатинових рецепторів; соматостатиновий вплив — важливий елемент пригнічення активності А6-нейронів під час сну *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

[1432] Терміналі нейронів *nc. arcuatus hypothalami* у блакитному місці експресують нейропептид Y, котрий зменшує активність нейронів блакитного місця, бере участь у ендогенному пом'якшенні й витісненні стрес-індукуючої інформації, в анксіолітичних механізмах, у попередженні стрес-індукованого виснаження блакитного місця й формування післястресової депресії *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

[1433] Дофамінергічні збуджувальні впливи, котрі активують неспання *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1434] Обидва ядра — джерело холінергічних збуджувальних впливів на нейрони блакитного місця; описано обумовлене через нікотиновий рецептор полегшення продукції норадреналіну терміналями нейронів блакитного місця у вентролатеральному преоптичному полі і дорзальному ядрі шва; участь у регуляції циклу *«сон – неспання»* *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1435] Серотонінергічні активуючі стосовно неспання впливи *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1436] Вентролатеральна частина проєктується у вентромедіальну частину навколоблакитної зони, викликає антиноцицептивний і кардіоваскулотропний ефект; дофамінергічні проєкції від ЦСР активують неспання *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1437] Глутаматергічні збуджувальні проєкції від нейронів PGi/LPGi та C1 активують неспання; можливо C1-нейрони, за умови продукції ними адреналіну чинять α_2-опосередковані пригнічувальні впливи; ГАМК-ергічні нейрони RVLM пригнічують активність нейронів блакитного місця, частково у зв'язку з REM-сном; енкефалінергічні впливи через опіатні рецептори пригнічують нейрони блакитного місця і чинять антиноцицептивні ефекти *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1438] Глутамат- та ГАМК-ергічні волокна нейронів PGi *(pars interna)* і *nc. prepositus hypoglossi* містять також енкефалін; відповідні μ-опіоїдні рецептори інтенсивно експресуються постсинаптично у всій товщі групи А6 *(тобто блакитного (оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*. Дія опіоїдів *(енкефаліну і динорфіну, див. вище)* на нейрони групи модулююча, через μ-опіоїдні рецептори енкефалін зменшує тонічну активність нейронів, чим сприяє нормалізації функції норадренергічної системи після припинення дії стресогенного стимулу, а також на тлі повторного чи хронічного стресу. Енкефалінергічна ланка бере участь у формуванні стрес-індукованої опіоїдної залежності на тлі посттравматичного стресового розладу *(Ibid.)*.

[1439] ГАМК-ергічні, активні під час REM-сну гальмівні проєкції на нейрони блакитного місця *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1440] Ноцицептивні активуючі входи *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1441] Проекційні нейрони больової і температурної чутливості, чинять активуючий вплив *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1442] Зокрема, кортиколіберином, орексином, речовиною Р, ендогенними опіоїдами, меланінконцентруючим гормоном, соматостатином, нейропептидом Y *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*. Походження речовина-Р-позитивних терміналей у блакитному місці і навколоблакитній зоні не з'ясоване; нейропептид збільшує активність норадренергічних нейронів блакитного місця, передусім у відповідь на ноцицептивну стимуляцію, і цим самим обумовлює біль-залежну психічну активацію, а також формування низхідного α_2-залежного антиноцицептивного впливу на нейрони задніх рогів спинного мозку *(Ibid.)*.

[1443] Йдеться про групу А6; можливо, норадренергічні А5-нейрони та нейрони *nc. subcoeruleus* прямо проєктуються

в острівець, а також у NTS, гіпоталамус, мигдалеподібний комплекс, BNST, парабрахіальний комплекс, меншою мірою — у мозочок, нюхову цибулину і таламус *(S. D. Robertson та співавт., 2013).* Деякі норадренергічні нейрони, похідні ромбомера r2, ймовірно, локалізовані у блакитному місці, *nc. subcoeruleus* і групах A7 і A5, прямо проєктуються у соматосенсорну кору і мозочок *(Ibid.)*.

[1444] Прямі *(або дисинаптичні — через ацетилхолінергічні нейрони базального переднього мозку)* проєкції у всі ділянки кори; проєктивні волокна формують так званий блакитно-кірковий шлях у складі дорзального норадренергічного пучка; чинять в основному збуджувальні, α_1-опосередковані впливи; гальмівні впливи — опосередковані через ГАМК-ергічні нейрони базального переднього мозку; нейрони кори експресують також усі три підтипи β-адренорецепторів *(E. Szabadi, 2013)*. У цілому, норадренергічні терміналі превалюють у поверхневих і глибоких шарах кори *(B. Xing та співавт., 2016).* Острівець отримує прямі норадренергічні проєкції переважно від груп A1 і A2 *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

[1445] Найчисленніші проєкції — від тих нейронів блакитного місця, котрі отримують орексинергічні впливи латерального гіпоталамуса *(E. Szabadi, 2013, посиланням на E. Del Cid-Pellitero, M. Garzón, 2012).*

[1446] Загалом впливи блакитного місця на мигдалеподібний комплекс — збуджувальні, важливі для формування реакцій тривоги і страху, енграмування, відтворення й коригування елементів афективної пам'яті; β-адренорецептори латерального ядра комплексу важливі у формуванні умовного рефлексу на основі реакцій страху *(«fear-conditioning»),* базолатерального ядра — у формуванні тривоги і консолідації пам'яті про страх *(«fear memory»),* центрального ядра — у формуванні пам'яті про певний стан *(«state-dependent memory»)*; β-адренорецептори опосередковують збудження нейронів базолатерального ядра комплексу, α_2 — *гальмування (оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1447] Блакитне місце є чи не єдиним джерелом норадренергічних входів у цю ділянку алокортексу, виявлено експресію переважно α_{1A}, α_{1D}, α_{2A}, і трьох підтипів β-адренорецепторів; ефекти норадренергічних впливів — модулювальні *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1448] Густо іннервований, виявлено експресію переважно α_{1B} і слабку експресію α_{2B} *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1449] β_1-адренорецептори експресуються здебільшого у медіальному ядрі ручки *(nc. habenularis medialis)*; функція — промоція неспання, модулювання ноцицепції *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1450] Норадренергічні впливи на ГАМК-ергічні нейрони ділянки гальмівні, опосередковуються в основному через α_{2A}-адренорецептори, вимикають про-NREM-сон-активуючі впливи ділянки *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1451] Нейрони ділянки, найімовірніше, орексинергічні, слабко експресують α_{1B}, інтенсивніше — α_{2A}-адренорецептори, котрі опосередковують гальмівний зворотний вплив нейронів A6, чим, як припускають, забезпечується оперантне обмеження збудливості у підсистемі активації неспання *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1452] Характерна експресія α_{1A}, α_{1B} *(опосередковують збуджувальні впливи),* α_{2A} *(опосередковують гальмівні впливи на ГАМК-ергічні нейрони ядра)* і β_1-адренорецепторів; норадренергічні проєкції загалом модулюють вегетативну і ендокринну відповідь на стрес *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1453] Характерна експресія збуджувальних α_{1A} і β_1, гальмівних α_{2A}-адренорецепторів; норадренергічні впливи модулюють продукцію соматотропіну і пролактину *(у контексті активації неспання; оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1454] Виявлено гальмівний вплив на нейрони ділянки через α_2-адренорецептори *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1455] Виявлено експресію α_1 і, меншою мірою, — α_2-адренорецепторів; норадренергічні проєкції модулюють участь серотонінергічних нейронів у терморегуляції і антиноцицепції; враховуючи широту впливу серотонінергічної системи на мозок *(див. далі)*, ці дві функції — лише мала частина існуючих *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1456] Нейрони блакитного місця, серед котрих також виявляли *«REM-off»*-клітини, чинять збуджувальний вплив на *«REM-off»*-нейрони ядра, ймовірно, через α_1-адренорецептори *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1457] Сон-активуючі нейрони обох ядер отримують гальмівні впливи від блакитного місця, а нейрони, котрі активують неспання, — збуджувальні *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1458] Густо іннервований терміналями блакитного місця, особливо кора; найінтенсивніша — експресія α_{1A}, α_{2A} і β_1-адренорецепторів; дефіцит норадренергічної іннервації супроводжується порушеннями, щонайменше, регуляції рухових функцій *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1459] Едінгера – Вестфаля, *ncc. salivatorius superior et inferior*, *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. ambiguus*; норадренергічний вплив — гальмівний, опосередковується α_2-адренорецепторами; зокрема, пригнічується зіничний рефлекс, салівація, вагусні кардіотропні впливи; попри це, нейрони *nc. ambiguus* експресують α_{1A} і β_1-адренорецептори *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1460] *Nc. n. oculomotorii*, *nc. motorius n. trigemini*, *nc. n. facialis*, *nc. n. hypoglossi*; норадренергічні впливи в основному активуючі або модулюючі *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1461] *Nc. principalis n. trigemini*, *nc. spinalis n. trigemini*, *nc. mesencephalis n. trigemini* — пригнічення ноцицепції; *ncc. cohlearis ventralis et dorsalis* — збуджувальний та модулювальний вплив *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1462] Передні роги сірої речовини — регуляція збудливості мотонейронів, зокрема генерування плато-потенціалів *(див. с. 35, 54);* бічні роги — збуджувальні впливи на симпатичні преганглiонари, задні роги — найвідоміші антиноцицептивні впливи *(оглянуто E. Szabadi, 2013).*

[1463] G. Aston-Jones та співавт., 1991; E. J. Van Bockstaele, G. Aston-Jones, 1995; S. B. Abbott та співавт., 2012; P. G. Guyenet та співавт., 2013; B. B. Holloway та співавт., 2013. Водночас, енкефалінергічні впливи від RVLM, серед джерел котрих є C1-клітини, зменшують активність нейронів блакитного місця, впливаючи на опіатні рецептори; аналогічний ефект можуть мати і впливи, опосередковані через α_2-адренорецептори, гіпотетичним джерелом яких теж розглядають C1-нейрони *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*.

[1464] Можливо, цей момент важливий у генезі симптоматики посттравматичного стресового розладу, зокрема, психогенної амнезії та появи тригерзалежних спогадів психотравмуючої події — S. J. Sara, 2009.

[1465] D. J. Chandler та співавт., 2014: «*Because these non-LC noradrenergic cell groups receive sensory information from the viscera and are involved in homeostatic and interoceptive functions, they form an autonomic circuit and a direct route for the release of NE into prefrontal structures that affect vigilance and decision making. This pathway bypasses the LC and provides a means for asynchronous release of NE in the forebrain from multiple brainstem structures*».

[1466] Приміром, корелят сфокусованої уваги — сумісна активність дорзальних ділянок лобової та тім'яної кори або, за інших умов, — активність вентральних ділянок лобової і тім'яної часток.

[1467] Наприклад, при перцептуальній конкуренції — відомому психічному феномені, який виникає при сприйнятті об'єкта, відображення котрого у свідомості можливе двома категоріально, семантично різними образами.

[1468] При цьому слід зауважити, що введення у речовину префронтальної кори дорослих щурів-самців *(«naïve Lister Hooded rats»)* фенілефрину *(агоніст α_1-адренорецепторів),* але не гуанфацину *(агоніст α_2-адренорецепторів),* потенціює

функцію оперативної просторової пам'яті *(M. Hvoslef-Eide та співавт., 2015)*.

[1469] *Sulc. intraparietalis*; *lobus parietalis*, *pars posterior*.

[1470] За даними позитронно-емісійного томографічного плацебо-контрольованого дослідження, виконаного із залученням 13-ти добровольців.

[1471] Тривала потенціація синапсів на шипиках пірамідних нейронів III-го шару поля BA 46, ймовірно, обумовлена зміною активності шунтуючих калієвих каналів шийки *(їх Ca_2/цАМФ-залежне відкриття послаблює глутамат-залежну деполяризацію)*, а також активністю нікотинових α_7-рецепторів ацетилхоліну *(сприяють деполяризації синапсу; оглянуто A. F. T. Arnsten, L. E. Jin, 2014)*. Один із відомих синаптичних риштувальних білків DISC1 активує фосфодіестеразу PDE4A, котра, розщеплюючи цАМФ, потенціює глутаматергічну деполяризацію шипика *(Ibid.)*.

[1472] Через β-адренорецептори нейронів гіпокампа норадреналін полегшує формування відтермінованої фази синаптичної пластичності, через активацію PKA модулює активність NMDA- і AMPA-рецепторів *(останнє — шляхом взаємодії з PSD95)*, шляхом активації ERK-каскаду модулює реакції II і III стадії довготривалої потенціації, впливаючи на процеси трансляції і, ймовірно, транскрипції *(K. Tully, V. Y. Bolshakov, 2010)*. Поява у полі пізнавальної активності тварини деяких нових просторових об'єктів диференційно полегшує формування LTP чи LTD у полі CA1 гіпокампа або у зубчастій звивині *(A. Kemp, D. Manahan-Vaughn, 2008 a, b)*.

[1473] A. Kemp, D. Manahan-Vaughn, 2008 a, b; S. J. Sara, 2009; K. Tully, V. Y. Bolshakov, 2010; T. J. O'Dell та співавт., 2015.

[1474] Це обумовлено, ймовірно, α_1, α_2 і β_1-адренорецепторами, дофаміновими рецепторами D1, метаботропними рецепторами глутамату mGluR2/3 і mGluR5 *(оглянуто A.F. T. Arnsten, L. E. Jin, 2014)*.

[1475] Взагалі, патологія префронтальної кори визначальна у виникненні і перебігу шизофренії — *A. F. T. Arnsten, 2011.*

[1476] N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013; P. B. Mello-Carpes, I. Izquierdo, 2013; P. B. Mello-Carpes та співавт., 2016.

[1477] Джерела — аналогічні наведеним у попередній виносці.

[1478] Це лише невеликий фрагмент даних щодо впливу системи аферентів блукаючого нерва на активність підкіркових центрів і кори великого мозку, тобто на психічні функції; інші дані — див. с. 220–221.

[1479] «*Rats trained to drink from a spout were given a footshock (0.35 mA) on Day 5 after approaching the spout» (T. Miyashita, C. L. Williams, 2002)*.

[1480] *«an escapable footshock (0.8 mA, 1 s)» (C.L. Williams та співавт., 1998).*

[1481] Наводимо назви речовин згідно з міжнародною номенклатурою.

[1482] Один із прикладів — гальмування природної, звичної чи домінантної відповіді у контексті досягнення поставленої мети *(«inhibitory response control», «response inhibition»)*.

[1483] Англ. — *cognitive flexibility*; Загальна інформація за темою: *https://en.wikipedia.org/wiki/Cognitive_flexibility • https://en.wikipedia.org/wiki/Task_switching_(psychology)*.

[1484] Наприклад, *methylphenidate* і *amphetamine*.

[1485] Що обумовлює їх вживання при синдромі дефіциту уваги і гіперактивності.

[1486] Причина — аліментарний або провокований алкоголізмом дефіцит вітаміну B1, супроводжується загибеллю нейронів різних ділянок мозку, у тому числі блакитного місця *(S. R. Chamberlain, T. W. Robbins, 2013)*.

[1487] Англ. — *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD.

[1488] З'ясовано на тлі дегенерації нейронів блакитного місця.

[1489] Надмірна активність блакитного місця при посттравматичному стресовому розладі і пов'язаних з ним депресивному стані, стані надмірної психічної чутливості *(«hyperarousal»)*, порушенні уваги *(установка гнучкого режиму уваги)*, порушенні сну, що супроводжується невгамовністю, нетерплячістю, тривожністю, емоційним збудженням *(оглянуто D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

[1490] Збільшення експресії тирозингідроксилази і дофамін-β-гідроксилази *(оглянуто D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

[1491] Механізм: щонайменше, зниження β-арестин-2-залежної інтерналізації рецептора CRF_1 постсинаптичних мембран і у зв'язку із цим — збільшення G_s-залежної активації аденілатциклази й продукції цАМФ *(оглянуто R. J. Valentino та співавт., 2012; D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

[1492] У сенсі активності обговорюваного психічного процесу загалом.

[1493] Хоча у первиній руховій і соматосенсорній корі активація α_2-адренорецепторів призводить до пригнічення викликаних відповідей, α_1-адренорецепторів — до збільшення *(оглянуто D. J. Chandler та співавт., 2014)*.

[1494] Загальновідомі протеїнкінази — PKA *(protein kinase type A)*, Akt *(protein kinase type B)*, GSK3β *(glycogen synthase kinase 3β)* і PKC *(protein kinase type C)*, а також фосфоліпаза C *(оглянуто B. Xing та співавт., 2016)*.

[1495] Розглянуто детально на с. 426–432.

[1496] У широкому сенсі — пригнічення усіх побічних стосовно виконуваного акту процесів і стимулів.

[1497] Англ. — *reality monitoring.*

[1498] Англ. — *error prediction.*

[1499] *«Суб'єктивізація»* отримуваної ззовні інформації.

[1500] *Brachium* — плече.

[1501] Анахронічна назва — *brachium conjunctivum*, звідки й назва комплексу.

[1502] Ці обидві частини часто називають, відповідно, медіальним і латеральним парабрахіальним ядром.

[1503] Англ. — *Kölliker-Fuse nucleus, diffuse reticular nucleus*.

[1504] Англ. — *internal lateral nucleus*; проєктується у *ncc. intralaminares* таламуса, особливо у *nc. centromedianus*, а також у *nc. parafascicularis*, *nc. paracentralis*, *nc. centralis lateralis (C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1505] Англ. — *superior lateral nucleus*; проєктується у гіпоталамус, найінтенсивніше — у *nc. ventromedialis*, менш інтенсивно — у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, у латеральну частину гіпоталамуса *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1506] Англ. — *extreme lateral nucleus*; найінтенсивніше проєктується у BNST, менш інтенсивно — у *nc. dorsomedialis* і *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, у латеральну частину гіпоталамуса *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1507] Англ. — *external lateral nucleus*, проєктується *(з тенденцією до топічної організації)* у ділянку, позначувану як *subst. innominata*, і у *zona incerta (в основному від медіальних двох третин ядра)*, у латеральну частину гіпоталамуса, *nc. paraventricularis* і *nc. preopticus medianus* гіпоталамуса *(в основному від нейронів, розташованих дорзальніше, ніж ті, що проєктуються у subst. innominata)*, у центральне ядро мигдалеподібного комплексу *(більш інтенсивно від латеральних двох третин ядра) (C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1508] Англ. — *central lateral nucleus*; проєктується у *nc. preopticus medianus*, меншою мірою в інші ділянки гіпоталамуса, пришлуночкової *(паравентрикулярної)* частини таламуса та у BNST *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1509] Англ. — *ventral lateral nucleus*; проєктуються у кору головного мозку, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, *subst. innominata*, *zona incerta*, можливо, у *nc. basalis ventralis medialis* таламуса *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1510] Англ. — *dorsal lateral nucleus*; зони проєктування нагадують характерні для центрального латерального ядра, включають, передусім, *nc. preopticus medianus*, а також у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis* і у латеральну частину гі-

поталамуса, BNST, ймовірно, у вентролатеральну частину довгастого мозку *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1511] Англ. — *external medial nucleus*; преферентна зона проєктування — острівцева, латеральна лобова та інфралімбічна кора, а також *nc. basalis ventralis medialis* таламуса *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1512] Англ. — *lateral crescent parabrachial nucleus*; віддає низхідні проєкції у NTS, вентролатеральну ділянку довгастого мозку і спинний мозок • *https://en.wikipedia.org/wiki/Parabrachial_nuclei*, з посиланням на S. Yokota та співавт., 2015.

[1513] *Fig.* 1, 2.

[1514] Англ. — *waist*.

[1515] Дорзальна ділянка латеральної частини слабко експресує цей фермент.

[1516] Вказівку на обидва першоджерела знайдено у G. Paxinos та співавторів *(2012)*.

[1517] Англ. — *subpeduncular pigmented nucleus*.

[1518] Англ. — *magnocellular basal nucleus in the substantia innominata*. Про яку групу нейронів *subst. inniminata* може йтися — див. с. 177, 182–185.

[1519] За даними, цитованими C. E. Fulwiler і C. B. Saper *(1984)*, ці ділянки кори проєктуються у несмакові ділянки NTS, так що проєкції передньої кора острівця і латеральної лобної кори закінчуються у вентролатеральній частині NTS, задньої кори острівця — у каудальній та медіальній частинах NTS.

[1520] Обидві ділянки отримують входи від каудальної частини NTS.

[1521] Пов'язана зі сприйняттям смаку.

[1522] Зона закінчення первинних вісцеральних аферентів.

[1523] Від якого надходить первинно опрацьована у ядрі інформація від вісцеральних аферентів і смакових рецепторів. Смакові аференти закінчуються у ростральній частині ядра, аференти від шлунково-кишкового тракту — у проміжній, кардіоваскулярні та респіраторні — у каудальній *(E. E. Benarroch, 2016)*.

[1524] Тобто, *«смакової»*.

[1525] Із посиланням на H. Herbert, C. B. Saper, 1990.

[1526] Нейрони спинного мозку проєктуються у ядро Кьолікера – Ф'юза і дорзальну частину дорзального та центрального латерального ядра; ці ядра відсилають реципрокні низхідні проєкції *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1527] Елемент циркумвентрикулярної системи *(див. с. 305)* з підвищеною проникністю гістогематичного бар'єра щодо різноманітних гуморальних факторів; проєкції ділянки виявляють у центральному, дорзальному і дорзальній частині зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1528] Проектуються переважно у ядро Кьолікера – Ф'юза *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1529] Елемент стовбурової ситеми регуляції зовнішнього дихання респіраторної регуляції, містить хемосенситивні нейрони, які реагують у тому числі на гіперкапнію, — див. далі.

[1530] Нейрони ядра проєктуються переважно у центральне та дорзальне латеральне ядро комплексу з поширенням у прилегле зовнішнє латеральне ядро *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[1531] Гіпоталамічні аференти закінчуються переважно у ростральній частині комплексу; містять нейротензин-, кортиколіберин-, динорфін-, ангіотензин-II-, галанін-, α-меланоцитстимулювальний гормон *(α-MCH)*, енкефалін-, ГАМК- та енкефалінпозитивні волокна *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1532] За даними C. E. Fulwiler та C. B. Saper *(1984)*, найінтенсивніше проєктується у медіальне ядро, центральне, дорзальне і верхнє латеральне ядро, котрі віддають реципрокні проєкції, менш інтенсивно — у ядро Кьолікера – Ф'юза.

[1533] Найінтенсивніше проєктується у медіальне ядро, центральне, вентральне і зовнішнє латеральне ядро, а також у ділянку *«талії»*, котрі віддають зворотні проєкції *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*. Фенотип проєкцій — ГАМК-ергічні, а також кортиколіберин-, нейротензин-, соматостатин- чи енкефалінергічні *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1534] Йдеться про клітинні групи мигдалеподібного комплексу щура; англ. — *intercalated nuclei of the amygdala (див. M. M. Moga та співавт., 1990)*.

[1535] Проекції містять ГАМК-, кортиколіберин-, нейротензин, соматостатин- та енкефалінпозитивні волокна *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1536] Проекції регіоналізовані топографічно й функціонально, часто реципрокні, найбільшою мірою закінчуються у каудальній частині комплексу *(M. M. Moga та співавт., 1990; E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на ряд першоджерел)*. За даними C. E. Fulwiler та C. B. Saper *(1984)*, закінчуються у медіальній частині парабрахіального комплексу.

[1537] Прямі аференти від перелічених ділянок мозочка проєктуються у латеральну частину комплексу; M. Hashimoto та співавт., 2018, з посиланням на: W. F. Supple, B. S. Kapp, 1993, K. Sadakane та співавт., 2000; N. Nisimaru та співавт., 2013.

[1538] W. F. Supple, B. S. Kapp, 1993.

[1539] Прямі аференти проєктуються у товщі вентрального спинномозково-мозочкового шляху у медіальну частину іпсилатерального парабрахіального комплексу, стосовно часточки IX — зв'язки реципрокні; M. Hashimoto та співавт., 2018.

[1540] Зокрема, латеральна частина вузлика і язичка — K. Sadakane та співавт., 2000.

[1541] Англ. — *dorsal paramarginal nucleus*.

[1542] Про спинномозкові проєкції окремих ядер парабрахіального комплексу щура, зокрема ядра Кьолікера – Ф'юза, дорзальної частини дорзального та центрального латерального ядра, згадано у C. E. Fulwiler та C. B. Saper *(1984)*.

[1543] Англ. — *parvicellular part of the ventral posterior nucleus s. ventroposterior parvicellular nucleus*; здійснює сегреговану передачу смакової та вісцеральної інформації у задню острівцеву кору, розташоване одразу латеральніше вентромедіальне заднє ядро таламуса отрмує входи від нейронів I-ї пластини сірої речовини спинного мозку і каудальної частини спиномозкового ядра трійчастого нерва і віддає проєкції у задню острівцеву кору *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1544] Центромедіанне, центролатеральне, парацентральне, парафасцикулярне, паравентрикулярне ядро та *nc. reuniens (оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1545] Найбільша кількість проєкцій ядра, нейрони ростральних двох третин ядра *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[1546] Нейрони серединної частини ядра.

[1547] Нейрони каудальної частини ядра.

[1548] В оригіналі — «*dorsal part of medullary reticular nucleus*».

[1549] CGRP — calcitonin gene-related peptide.

[1550] Оглянуто у: D. Martelli та співавт., 2013; E. E. Benarroch, 2016; S Kaur, C. B. Saper, 2019.

[1551] *Apneusis* — патологічний тип дихання з подовженим шумним, судомним вдихом.

[1552] З посиланням на N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1994.

[1553] J. C. Geerling та співавт., 2017: «*... entrolateral portions of the Pr5 [principal trigeminal sensory nucleus] and Vi [pars interpolaris of spinal trigeminal nucleus] ... and the interface of the deep Vc [pars caudalis of spinal trigeminal nucleus] and MdD [dorsal medullary reticular nucleus]...*» *(абревіатури розкрито у квадратних дужках нами — В. М.)*.

[1554] В оригіналі — «*modulate the motor patterning of whisking*».

[1555] З посиланням на R. B. Felder, S. W. Mifflin, 1988.

[1556] З посиланням на S. Wei та співавт., 2008.

[1557] З посиланням на N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1992.

[1558] З посиланням на L. F. Hayward, 2007.

[1559] Елемент тієї ж латеральної частини комплексу.

[1560] З посиланням на N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1992.

[1561] Оглянуто N. Nisimaru та співавт., 2004, 2013.

[1562] Оглянуто N. Nisimaru та співавт., 2004.

[1563] Стимуляція передніх відділів кори хробака супроводжується, залежно від способу знеболення і стану тварини, пресорним або депресорним ефектом. Варіабельність ефекту також залежить від нейронних елементів кори мозочка, залучених до стимуляції. Можна стверджувати, що стимуляція середньої частини кори переднього хробака *(I, II, III часточки)* супроводжується пригніченням симпатичного тонусу і депресорним ефектом, що зумовлено впливом клітин Пуркіньє на ростральну частину ядра вершини *(nc. fastigii)*, так зване пресорне поле ядра. Певна частина клітин Пуркіньє передньої частини хробака проєктується на нейрони парабрахіального комплексу; клітини Пуркіньє цієї ж зони отримують проєкції від нейронів парабрахіального комплексу. Електрична стимуляція медіальної кори задньої частини хробака теж може мати як тахікардичний пресорний ефект, так і брадикардичний депресорний. Вагальні аферента собаки прямо проєктуються у медіальну ділянку VII–VIII часточок *(N. Nisimaru, 2004, з посиланням на T. Sobusiak, 1971)*, лазячі волокна *(«climbing fibers»)* несуть у VII-му часточку хробака інформацію від легеневих рецепторів розтягу та рецепторного апарату серця *(Ibid., з посиланням на M. Kondo та співавт., 1998)*; медіальна частина часточок VII–VIII разом з каудальною частиною ядра вершини, медіокаудальною частиною медіальної додаткової оливи *(включаючи β-ядро)* [1] складає інший комплекс регуляції серцево-судинної системи, одним з видів активності якого є реалізація вестибуло-симпатичних реакцій *(Ibid.)*. Стимуляція медіальної частини язичка *(часточка IXb)* супроводжується депресорним ефектом у анестезованого кроля і кішки, протилежним ефектом у децереброваних неанестезованих тварин; стимуляція аналогічної ділянки супроводжується пригніченням нейронів NTS, котрі отримують бароцептивні впливи, і пригніченням нейронів латеральної частини парабрахіального комплексу, відповідальних за пресорний ефект *(оглянуто N. Nisimaru, 2004)*. Нейрони зазначеної частини язичка беруть участь у модуляції барорефлексу під час фізичної активності, а також у зміні частоти серцевих скорочень у зв'язку з реалізацією певних видів захисної поведінки. Язичок і вузлик володіють густими реципрокними зв'язками з вестибулярними ядрами *(Ibid.)*. Іншою мозочковою ділянкою, яка бере участь у регуляції серцево-судинної системи, є латеральна частина язичка та вузлика. Найлатеральніша ділянка язичка кроля отримує лазячі волокна від ростролатеральної частини медіальної додаткової оливи і частини контрлатеральної нижньої оливи; при однобічній стимуляції блукаючого чи аортального нерва анестезованого кроля реєструють викликані потенціали у латеральних відділах вузлика і язичка на протилежному боці, котрі обумовлені, ймовірно, входами від лазячих волокон *(Ibid.)*. Зазначена ділянка кори хробака через систему мохоподібних волокон отримує двобічні проєкції від вестибулярних ядер, навколопід'язикових ядер [2] — *nc. prepositus hypoglossi*, ядра Роллера [3], *nc. intercalatus («Staderini nucleus»)*, а також від медіального поздовжнього пучка *(fasc. longitudinalis medialis; Ibid.)*. Однобічна електрична стимуляція блукаючого нерва, ймовірно, через систему мохоподібних волокон супроводжується формуванням викликаних потенціалів у латеральній частині язичка і вузлика на тому ж боці. Найбільш імовірно, зазначені ефекти стимуляції блукаючого нерва обумовлені полісинаптичними проєкціями його аферентів на кору язичка і вузлика. Можливо, серцево-судинні впливи латеральних відділів язичка і вузлика опосередковані через симпатичну систему; ймовірним посередником таких впливів є вестибулярні ядра [4] *(C. A. Ray, K. D. Monahan, 2002; B. J. Yates та співавт., 2014)* і латеральна частина парабрахіального комплексу; проєкції клітин Пуркіньє зазначеної ділянки хробака у вестибулярні ядра знаходять у товщі нижньої ніжки мозочка, їхні проєкції у парабрахіальний комплекс — у складі верхньої ніжки *(Ibid.)*. З огляду на існування перелічених анатомо-функціональних зв'язків, слід припускати існування механізму спряження функції рухової, вестибулярної і серцево-судинної системи з огляду на суттєву залежність гемодинамічних умов від положення тіла у гравітаційному полі, характерної для більшості організмів з відсутністю ростракаудальної симетрії тіла та значною диспропорцією розмірів тіла вздовж трьох анатомічних осей. Однак ще одним важливим висновком з наведеного матеріалу є фактичний зв'язок між кінематичною *(власне руховою)* та позно-тонічною складовими рухової стистеми і серцево-судинною системою. Такий смисловий ракурс ініціює багато цікавих питань, зокрема щодо впливу певних індивідуальних рухових чи позних стереотипів на формування хронічних особливостей їх перфузійного супроводу і, як наслідок, розвитку *(у тривалому висліді)* серцево-судинної патології. І навпаки, враховуючи реципрокний характер нейронних зв'язків між усіма означеними вище елементами стовбурових систем, не виключена деформація індивідуальних особливостей рухової активності і регіонарного тонусу скелетних м'язів на тлі хронічної чи гострої патології серцево-судинної системи. Тема загального спряження фізичної активності, системних параметрів кровообігу та фізичного здоров'я на даний час добре вивчена як на фізіологічному, так і на епідеміологічному рівні *(D. J. Green та співавт., 2017)*.

---

[1] Медіальна додаткова олива — частина комплексу нижньої оливи, який охоплює основне ядро оливи, β-ядро і дорзальне додаткове ядро оливи *(https://en.wikipedia.org/wiki/Olivary_body)*. Між основним і медіальним додатковим ядром розташовані волокна лицьового нерва; медіальне додаткове ядро містить кілька під'ядер *(G. Paxinos та співавт., 2012)*.

[2] *Ncc. perihypoglossales — https://en.wikipedia.org/ wiki/Perihypoglossal_nuclei.*

[3] Англ. синоніми — *sublingual nucleus, inferior central nucleus, nucleus of Roller (https://en.wikipedia.org/wiki/Sublingual_nucleus)*.

[4] Каудальна частина вестибулярного комплексу передає впливи на RVLM через нейрони ретикулярної формації або моносинаптично, є ключовим елементом нейронного ланцюга вестибуло-симпатичного рефлексу *(C. A. Ray, K. D. Monahan, 2002; B. J. Yates та співавт., 2014)*.

[1564] Ці структури відіграють важливу роль у регуляції серцево-судинної системи *(M. Hashimoto та співавт., 2018, з посиланням на: N. Nisimaru, 2004; D. Burdakov та співавт., 2013)*.

[1565] Обидві останні структури поєднані послідовно.

[1566] З посиланням на A. Silvani, R. A. L. Dampney, 2013. За даними, узагальненими у цій роботі, у регуляції функції серцево-судинної системи під час сну відіграють наступні ядра: «*KF, Kölliker-Fuse subnucleus; LPT, lateral pontine tegmentum; MnPO, median preoptic nucleus; MPO, medial preoptic area; MVe, medial vestibular nucleus; NRO and NRP, nucleus of the raphes obscurus and pallidus, respectively; PBN, parabrachial nucleus; PeF, perifornical area of the hypothalamus; PPT, pedunculopontine tegmental nucleus; PVN, paraventricular nucleus; rMR, rostral medullary raphes; RVLM and RVMM, rostral ventrolateral and ventromedial medulla, respectively; SLD, sublaterodorsal nucleus of the pons; vlPAG and lPAG, ventrolateral and lateral periaqueductal gray, respectively; VLPO and eVLPO, ventrolateral preoptic nucleus and its extended portion*» (*A. Silvani, R. A. L. Dampney, 2013*).

[1567] GLP-1 — glucagon-like peptide-1.

[1568] CGRP — calcitonin gene-related peptide.

[1569] З посиланням на J. E. Richard та співавт., 2014.

[1570] AgRP — agouti-related protein *(див. виноску 1018)*.

[1571] З посиланням на Q. Wu, R. D. Palmiter, 2011.

[1572] З посиланням на N. V. DiPatrizio, K. J. Simansky, 2008.

[1573] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: A. S. Garfield та співавт., 2014; J. N. Flak та співавт., 2014.

[1574] З посиланням на K. Tokita, J. D. Boughter, 2012.

[1575] З посиланням на A. M. Rosen та співавт., 2011.

[1576] З посиланням на K. Nakamura, S. F. Morrison, 2008; альтернативний шлях — від нейронів заднього рогу з перемиканням на нейронах навколотрійчастого ядра *(«peritrigeminal nucleus»)* у медіанну преоптичну ділянку *(A. Bratincsák та співавт., 2008)*.

[1577] Збільшує *(холодова реакція)* тонус м'язів через вплив на нейрони передніх рогів, активність клітин бурої жирової тканини через нейрони бічних рогів, тонус шкірних судин *(S. F. Morrison, 2016)*.

[1578] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на L. Almarestani та співавт., 2007.

[1579] CGRP — calcitonin gene-related peptide; PACAP — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide.

[1580] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на S. Han та співавт., 2015.

[1581] BDNF виявляють у терміналях CGRP-нейронів у речовині *nc. amygdalae centralis* — J. M. Conner та співавт., 1997; C. Salio та співавт., 2007.

[1582] З посиланням на M. Sarhan та співавт., 2013.

[1583] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на V. Coizet та співавт., 2010.

[1584] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на C. B. Saper, 1995.

[1585] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на C. Y. Liu та співавт., 2015.

[1586] В оригіналі — *«food neophobia»*.

[1587] Англ. — *arousal*; оглянуто у: D. Martelli та співавт., 2013, E. E. Benarroch, 2016; S Kaur, C. B. Saper, 2019.

[1588] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на P. M. Fuller та співавт., 2011.

[1589] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: S. Kaur та співавт., 2013; S. Yokota та співавт., 2015; див. с. 210–213.

[1590] S. Kaur та співавт., 2017, з посиланням на G. Bochorishvili та співавт., 2012.

[1591] S. Kaur та співавт., 2017, з посиланням на G. F. Buchanan, G. B. Richerson, 2010.

[1592] Наведено за: D. Martelli та співавт., 2013, E. E. Benarroch, 2016; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

[1593] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на S. Kaur та співавт., 2013.

[1594] Англ. — *delta power*.

[1595] Цікаво, що після 4-добової стимуляції не спостерігали компенсації сну, що свідчить про парадоксальну нечутливість механізму *«тиску сну» («sleep presure»)* до використаного алгоритму хемогенної нейростимуляції *(M. H. Qiu та співавт., 2016)*.

[1596] Нейрони цих груп чинять збуджувальний, передусім, глутамат- та ацетилхолінергічний вплив на префронтальну кору, завершуючи шлях психічної активації *(C. Anaclet, P. M. Fuller, 2017)*.

[1597] З більшою мірою ймовірності фенотип — глутаматергічний, відсутність холінергічного фенотипу у роботі строго не доведена *(S. Kaur та співавт., 2013)*.

[1598] Особливо часточки IX, реципрокні зв'язки *(M. Hashimoto та співавт., 2018)*.

[1599] А також нижня олива, нейрони паракохлеарної гліальної речовини *(стосовно цього утворення — див. M. R. Diño, E. Mugnaini, 2008)*, дрібноклітинної частини червоного ядра, так званого ядра X і ядра, позначуваного авторами як *«pontin nucleus» (M. Hashimoto та співавт., 2018)*. Стосовно сутності ядра X G. Paxinos та співавтори *(2012)* пишуть: *«Sadjadpour and Brodal (1968) identified nucleus X as a cell group related to the dorsal boundary of SpVe, extending from the rostral level of ECu to the caudal level of the dorsal cochlear nucleus. They describe nucleus X as a small triangular area just medial to the inferior cerebellar peduncle, featuring small, lightly stained cells. Paxinos and Watson identified nucleus X in The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates(Paxinos and Watson, 1998) as the AChE-reactive rostral continuation of ECu. We observed a similar AChE-reactive cluster of small cells in the position described by Sadjadpour and Brodal. Larger cells invade or form a boundary around nucleus X and these cells may belong to SpVe (Sadjadpour and Brodal, 1968). We believe that the ventral part (between the spinal vestibular nucleus and the inferior cerebellar peduncle) is different from SpVe, but we have not grouped it with nucleus X because of the larger cells of this area and its poorer AChE reactivity. Nucleus X can be confused with the insulae cuneati lateralis of Olszewski and Baxter (our lateral pericuneate nucleus). If we accept Sadjadpour and Brodal's view, nucleus X is unlikely to extend this far ventrally (Figures 8.26, 8.27). In addition, LPCu has large cells whereas nucleus X, according to Sadjadpour and Brodal, has small cells»*.

[1600] M. Hashimoto та співавт., 2018, з посиланням на N. Tsujino, T. Sakurai, 2013, та на ряд інших авторів.

[1601] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на J. Parvizi, A. R. Damasio, 2003.

[1602] *Ibid.*

[1603] Народився Луї Якобсон 2 березня 1863 у Бидгощі [1], вивчав медицину в університеті Берліна під наставництвом відомих учених — Вальдейєра [2], Вірхова [3], Дюбуа-Реймона [4], фон Лейдена [5] та Коха [6]. У 1899 разом з Е. Флатау [7] написав підручник з анатомії та порівняльної анатомії центральної нервової системи ссавців [8], у якому запропонував одну з перших спроб класифікації мозкових звивин та борозен людини. У 1904 разом з Е. Флатау та Л. Мінором [9] видає підручник з патологічної анатомії нервової системи [10]. Описав один з патологічних симптомів пірамідної недостатності, відомий як флексійний рефлекс Бехтєрєва — Якобсона [11]. У праці 1909 року [12] вперше означив ділянку мозку, відому на даний час як педункуло-понтинне ядро *(N. Jenkinson та співавт, 2009)*. У 1901 році одружився з Бертою Ласк [13], народженою у південнопольському місті Вадовиці [14], відомому як адміністративний центр однойменного округу Королівства Галичини та Володимирії у складі Габсбурзької монархії *(1772–1867)*, як місце розташування концентраційного табору для західних українців *(1919–1920)*, місце утримування військовополонених польсько-радянської війни 1920 р., місце дислокації окремої кінної дивізії армії УНР *(1921)* і табору інтернованих вояків Армії Української Народної Республіки у Польщі [15], а також як мала Батьківщина Папи Івана Павла II. Берта Якобсон-Ласк — німецька поетеса, драматургиня і журналістка, учасниця комуністичної партії Германії, у 1933 році емігрувала до СРСР. У шлюбі з Л. Якобсоном народила 4-х дітей, один із синів загинув у концентраційному таборі в Дахау [16]. У 1936 Л. Якобсон-Ласк з очевидних суспільно-політичних причин на запрошення Комісаріату з охорони здоров'я СРСР [17] емігрував до Радянського Союзу до дружини, яка на той час проживала у Москві; сини — німецькі комуністи Людвіг *(Лутц)* і Ернст під зміненими іменами та прізвищами [18] працювали в Інституті Маркса-Енгельса – Леніна та Інституті світової економіки, відповідно [17]. Згодом з дружиною переїжджає до Севастополя, де працює професором Державного центрального НДІ фізичних методів лікування ім. І. М. Сєченова. Подальше життя Л. Якобсона-Ласка було сповнене тяжких переживань за долю його двох репресованих з надуманих причин синів і закінчилося 17 травня 1940 року у Севастополі серцевим нападом [17]. Похований на міському кладовищі Севастополя *«з військовими почестями»*; *«могила зберігалася на старому кладовищі до середини 1960-х рр., до моменту його закриття»* [17]. На даний час місце поховання вважається втраченим [17]. Дружина протягом 1941–1944 рр. із сином Германом Ласком проживала в Архангельську, далі — до 1953-го року у Москві. Після виходу сина із заслання 1953-го року — повернулася

в НДР. Померла у 1967-му році у Берліні [16].

---

[1] Сучасна Польща *(тогочасний Bromberg — Німеччина)*. Вважається німецьким неврологом та нейроанатомом *(тут і надалі цитуємо https://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Jacobsohn-Lask)*.

[2] Heinrich Wilhelm Waldeyer.

[3] Rudolf Virchow.

[4] Emil du Bois-Reymond.

[5] Ernst Viktor von Leyden.

[6] Robert Koch.

[7] Edward Flatau.

[8] Handbuch der Anatomie und vergleichenden Anatomie des Centralnervensystems der Säugetiere. Повний бібл. опис не з'ясовували — В. М.

[9] Lazar Minor.

[10] Handbuch der pathologischen Anatomie der Nervensystems. Повний бібл. опис не з'ясовували — В. М.

[11] Рефлекс Якобсона-Ласка: при вдарянні молоточком по шилоподібному відростку дистального кінця променевої кістки спостерігають співдружнє згинання передпліччя і пальців кисті *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Пирамидные_знаки)*.

[12] Jacobsohn L. Über die Kerne des menschlichen Hirnstamms *(Medulla oblongata, Pons und Pedunculus cerebri)*. У збірнику: Abhandlungen Königlich Preussischen Akademie Der Wissenschaften. Berlin, Verlag Der Königlichen Akademie Der Wissenschaften. 1909. 215 p., P. 81–174 (*за наскрізною нумерацією у pdf-файлі збірника*), або P. 1–70 + *fig.* 1–27 (*за друкованою думерацією*). **Електронне джерело *pdf*-файла праці**: *https://archive.org/details/abhandlungenderk1909kn/page/n171/mode/2up*. Місце праці, яке вважають першим описом ППЯ — *Fig.* 22, місце тексту, де описується цей рисунок — P. 58.

[13] Berta Jacobsohn-Lask *(1878–1967)*.

[14] Польською мовою — Wadowice.

[15] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Вадовиці_(місто)*.

[16] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ласк,_Берта*.

[17] И. В. Островская, 2017.

[18] Людвиг — Ганс Ейлер; Эрнст — Франц Лозе.

1604 *Nc. tegmentalis pedunculopontinus*; англ. — *pedunculopontine nucleus* або *pedunculopontine tegmental nucleus*; український варіант — *«навколомостове покришкове ядро» (В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 217)* — ймовірно, помилковий. Напевне, вірним вітчизняним варіантом назви слід вважати *«ніжково-мостове ядро покриву»*.

1605 *Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum*.

1606 *Tr. tegmentalis centralis*; центральний покривний шлях.

1607 Наведено за: N. Jenkinson та співавт., 2009; P. Fournier-Gosselin та співіат., 2013; A. T. D. L. Alho та співавт., 2017.

1608 Анахронічна назва — *brachium conjunctivum*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_cerebellar_peduncle*.

1609 Ядро плеча нижнього горбика чотиригорбкового тіла, є одним із стовбурових ядер слухової системи *(C. K. Henkel, A. Shneiderman, 1988)*.

1610 За спостереженням L. Zrinzo та L. V. Zrinzo *(2008)*, у літературі інколи наявне помилкове вживання терміна ППЯ стосовно іншої парної симетричної структури мозку — навколоніжкового ядра *(англ. — peripeduncular nucleus, PPD)*, розташованого ростральніше, на межі середнього та проміжного мозку. Однією з диференційних ознак, окрім істотно різнорівневого розташування вздовж рострокаудальної осі, автори наводять наявність у PPD контакту з піальною оболонкою мозку. PPD розташованого у латеральній частині ростального полюса середнього мозку, покриває збоку дорзолатеральну частину ніжки мозку, на фронтальних зрізах характеризується аркоподібною формою, дорзальною частиною впирається у вентральну поверхню середнього колінчастого тіла. На відміну від ППЯ, розташовується латеральніше середньої петлі, бічна поверхня ядра формує фрагмент піальної поверхні стовбура мозку. Термінологічна схожість ілюзорна: у випадку ППЯ термін відображає локалізацію щодо верхньої ніжки мозочка, у випадку PPD — стосовно ніжки мозку; ППЯ локалізоване на рівні мосто-середньомозкового переходу, PPD — на рівні зчленування між середнім і проміжним мозком *(L. Zrinzo, L. V. Zrinzo, 2008)*.

1611 D. B. Rye та співавт., 1987; B. M. Spann, I. Grofova, 1992; B. Lavoie, A. Parent, 1994; J. Kojima та співавт., 1997; J. Mena-Segovia та співавт., 2008; E. E. Benarroch, 2013; K. Takakusaki та співавт., 2016.

1612 J. L. Elson та співавт., 2015, з посиланням на: B. Lavoie, A. Parent 1994; H. G. Jia та співавт., 2003.

1613 Тобто NeuN-позитивних клітин з характерною морфологією.

1614 За більш ранніми даними *(J. L. Elson та співавт., 2015, з посиланням на: M. M. Mesulam та співавт., 1983 b; K. F. Manaye та співавт., 1999; J. Mena-Segovia та співавт., 2009)*, холінергічні нейрони складають ~50 % нейронів ядра у щура чи у людини. За даними, які цитують J. O. Rinne та співавтори *(2008)*, серед середнього розміру та великих нейронів ППЯ близько 58 % — холінергічні. За власними та цитованими *(J. Mena-Segovia та співавт., 2009)* даними I. S. Pienaar та W. van de Berg *(2013)*, холінергічні нейрони складають лише 11 % усієї популяції нейронів ППЯ.

1615 *Rattus norvegicus domestica*, порода *Sprague Dawley*.

1616 3100 нейронів з лівого, згідно з J. L. Elson та співавторів *(2015)*, боку.

1617 Максимум концентрації вздовж осі у зрілого щура — на 1.2–1.5 мм каудальніше від ростального краю ядра.

1618 C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011, з посиланням на власні попередні дані.

1619 З посиланням на H. L. Wang, M. Morales, 2009.

1620 C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2009 *(бібл. опис не наводимо)*.

1621 В оригіналі — *«slow- and fast-firing neurons»*.

1622 J. Mena-Segovia та співавт., 2008, с. 2951, підрозділ *"Cholinergic neurons are still active during cortical slow-wave activity"*, останній абзац.

1623 В оригіналі — *«fast-firing neurons»*.

1624 В оригіналі — *«very slow firing neurons»*.

1625 В оригіналі — *«tonic firing neurons»*; ймовірно, ГАМК-ергічні.

1626 В оригіналі — *«irregular firing neurons»*.

1627 В оригіналі — *«A-current type»*.

1628 В оригіналі — *«low-threshold spikes type»*.

1629 *Tectum*.

1630 В основному, не більше двох колатералей.

1631 *Pars compacta*; «*Anatomically, neurons in the PPN are scattered such that in the pars compacta there are intermingled glutamatergic, cholinergic, and GABAergic neurons in the ratio of 5:3:2, respectively*» (*F. J. Urbano та співавт., 2014, з посиланням на H. L. Wang, M. Morales, 2009*).

1632 *Pars dissipata*.

1633 З посиланням на: J. Olszewski, D. Baxter, 1982 *(бібл. опис не наводимо)*.

1634 Нейрони рухових ділянок кори у приматів *(Macaca mulatta)* чинять прямі впливи на ППЯ *(M. Matsumura і співавт., 2000)*, причому з елементами топічної організації вздовж медіолатеральної осі для представництв м'язів орофаціальної групи і вехньої кінцівки.

1635 У мавп [1]: первинна рухова *(A4)*, премоторна і додаткова рухова кора *(A6)*, окорухова ділянка кори *(A8)*, більш виражені зв'язки з вказаними ділянками рухової кори встановлено

для передньої частини ППЯ. Серед інших ділянок кори: передня та задня частина кори острівця *(A12, A13, A16),* менш виражені для лімбічних ділянок [2]. Поле A10m [3] проєктується у дорсальну, латеральну та вентральну частини ППЯ. У людини *(магнітно-резонансна трактографія):* первинна рухова кора *(A4),* премоторна ділянка *(A6),* кора острівця та лімбічні ділянки кори — дуже слабкі зв'язки. **Матеріал цієї виноски наведено за S. B. Sébille та співавт., 2017**.

---

[1] *Macaca fascicularis, Cercopithecus aethiops*; антеро- та ретроградний маркер біотинильований декстран амін — S. B. Sébille та співавт., 2017.

[2] Підколінна ділянка, частина вентромедіальної префронтальної кори і ділянка A25.

[3] Передня префронтальна та інфралімбічна кора.

1636 ППЯ отримує ГАМК-ергічні входи від нейронів сітчастої частини чорної речовини і, ймовірно, медіального сегмента блідої кулі, через котрі опосередковується певна частина кіркових впливів на ППЯ *(навед. за C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

1637 Мезопонтинне ростромедіальне ядро покриву; англ. — *mesopontine rostromedial tegmental nucleus*, RMTg. Див. **VTA, Т.1, с. 426, виноска 4**.

1638 Рострална та каудальна частини; синапсують в основному з нехолінергічними нейронами ППЯ *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

1639 Поділ не абсолютний, відображає превалюючу частину у джерелах проєкцій зазначеного напрямку *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

1640 Наведено за C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011; перелік ядер включає: *nc. mediodorsalis, ncc. anteroventralis, ncc. ventrales laterales, ncc. ventrales mediales, nc. centromedianus, nc. parafascicularis, nc. reticularis, nc. supragenicul*atus *(в оригінал — «lateralis medialis-supragenicul*ate»), *nc. centralis lateralis, ncc. paraventriculares* таламуса, а також, ймовірно, *nc. dorsalis corporis geniculati (в оригінал — «dorsal geniculate», без вказівки про яке із колінчастих тіл йдеться)*.

1641 Нейрони цього комплексу ядер таламуса чинять збуджувальний вплив на нейрони рухової кори, стріатума і субталамічного ядра; серед нейронів ППЯ, що проєктуються у таламус і кору, наявні холінергічні, їхні впливи стосовно кори — стимулювальні *(K. Takakusaki та співавт., 2016).* Холінергічні нейрони ППЯ меншою мірою проєктуються у складі вентрального позаталамічного шляху у задній гіпоталамус, базальні ядра, стріатум, дофамінергічні нейрони стовбура *(Ibid.).* Кіркові холінергічні проєкції базальних ядер необхідні у здійсненні актів, що потребують концентрації уваги; базальні ядра відсилають холінергічні проєкції й у ППЯ *(Ibid.).* Наявність клінічно значущих розладів уваги збільшує ймовірність маніфестації постуральної нестійкості *(Ibid., з посиланням на L. M. Allcock та співавт., 2009);* увага є елементом контролю над руховими реакціями *(Ibid., з посиланням на M. Woollacott, A. Shumway-Cook, 2002),* порушення холінергічних механізмів спряження системи формування уваги та рухової системи супроводжується збільшенням постуральної нестійкості *(Ibid., з посиланням на A. Kucinski, M. Sarter, 2015)*.

1642 Із усіх зон проєктування холінергічні терміналі нейронів ППЯ у товщі чорної речовини найщільніші *(J. Mena-Segovia та співавт., 2008),* чинять збуджувальний вплив на дофамінергічні нейрони, відповідальні за дегенерацію дофамінергічних нейронів на тлі загибелі клітин ППЯ у хворих з паркінсонізмом *(K. Takakusaki та співавт., 2016, з посиланням на: E. C. Hirsch та співавт., 1987; R. M. Zweig та співавт., 1989).* Проекційні стосовно чорної речовини холінергічні нейрони розташовані переважно у ростровентральних і медіальних ділянках ППЯ *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на S. A. Oakman та співавт., 1995), у* більшості випадків — іпсилатерально *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на E. Gould та співавт., 1989).* Холінергічні волокна формують з дофамінергічними нейронами чорної речовини численні асиметричні синапси, варикозитати, галузячись і йдучи паралельно дендритам. Щільність синапсів більша на дистальних відділах дендритів *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на J. P. Bolam та співавт., 1991).* Холінергічні нейрони дорзокаудальної частини ППЯ віддають проєкції в іншу дофамінергічну ділянку — VTA *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на S. A. Oakman та співавт., 1995)*.

1643 Наприклад, джерело холінергічних входів на внутрішній і зовнішній сегменти блідої кулі — оглянуто L. Eid та M. Parent *(2016)*.

1644 Англ. — *magnocellular preoptic area.*

1645 J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на: E. Gould та співавт., 1989; S. A. Oakman та співавт., 1995.

1646 Оптогенетична стимуляція холінергічних волокон у товщі компактної частини чорної речовини, що походять з ППЯ, але не з ЛПЯ, супроводжується ініціацією крокової локомоції у контексті тестування тварин на предмет визначення механізмів позитивного підкріплення для формування просторової преференції *(C. Xiao та співавт., 2016)*.

1647 В оригіналі — *«midbrain extrapyramidal area».* M. Alam та співавт., 2011, з посиланням на: D. B. Rye та співавт., 1987; H. J. Lee та співавт., 1988; T. L. Steininger та співавт., 1992.

1648 Аналог внутрішнього сегмента блідої кулі у щура і кішки.

1649 *Tectum*.

1650 З посиланням на B. R. Aravamuthan та співавт., 2009.

1651 МЛО — мезенцефальний локомоторний центр; за сучасними уявленнями — частина стовбура, що охоплює ППЯ і клиноподібне ядро.

1652 K. Takakusaki та співавтори *(2016),* посилаючись на дані L. M. Jordan та співавторів *(2008)* і на результати власних досліджень, припускають, що нехолінергічні нейрони МЛО ініціюють локомоцію, діючи через швидкопровідні ретикулоспінальні нейрони медіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку. У такій схемі прямі холінергічні та нехолінергічні *(глутамат- та речовина-P-ергічні)* проєкції ППЯ у медіовентральну частину ретикулярної формації довгастого мозку й спинний мозок можуть мати аналогічну функцію, причому спінальні проєкції, ймовірно, нехолінергічні *(R. D. Skinner та співавт., 1990 a, b).* Глутаматергічні ретикулоспінальні нейрони, розташовані одразу медіальніше щодо ППЯ, беруть участь у регуляції локомоції *(D. Sherman та співавт., 2015 a)*.

1653 Такі просторові частини клиноподібного ядра і ППЯ було умовно обрано нами, виходячи з твердження K. Takakusaki та співавторів *(2016)*, що *«The atonia induction zone well corresponds to PPN pars compacta where abundant cholinergic neurons are located (Fig. 2)»*, і беручи до уваги інформацію, наведену на *fig.* 2, до якої відсилають нас автори цитати.

1654 Йдеться про так звані антигравітаційні групи м'язів — задні групи м'язів шиї, м'язи спини, розгиначі проксимальних відділів кінцівок.

1655 З посиланням на: Y. Y. Lai, J. M. Siegel, 1990; K. Takakusaki та співавт., 2004 a.

1656 *Nc. reticularis pontis oralis*, Gi, *nc. reticularis magnocellularis (GiV, GiA, LPGi)* і *nc. reticularis paramedianus (див. вище)*

1657 K. Takakusaki та співавт., 2006, 2016; K. Takakusaki, 2017. Згідно з ранніми даними *(М. Л. Шик, А. С. Ягодицын, 1977),* МЛО у кішки продовжується каудально у вигляді так званої локомоторної смужки, яка закінчується на рівні C1, у точці Роафа – Шеррінгтона *(H. E. Roaf, C. S. Sherrington,1910),* електричне подразнення якої у декапітованої тварини супроводжується продукцією крокових рухів *(навед. за: К. В. Баев, 1983, с. 175, бібл. описи згаданих вище двох джерел не наводимо).* Розташована вентральніше *nc. tractus spinalis n. trigemini,* на думку К. В. Баєва *(1983),* не співпадає з ходом жодного з відомих провідних шляхів стовбура; єдиним утво-

ренням, нейрони якого можна було б асоціювати зі смужкою, є блакитне місце.

[1658] Холінергічна популяція ППЯ.

[1659] Та інших моноамінергічних ділянок стовбура.

[1660] У даному випадку йдеться про зони проєктування серотонінергічних нейронів шва. Оглянуто K. Takakusaki та співавт., 2016, з посиланням на: K. Semba, 1993; T. Honda, K. Semba, 1994; C. S. Leonard, R. Llinas, 1994; K. Takakusaki та співавт., 1993 a, b; K. Takakusaki та співавт., 1994; B. Y. Mileykovskiy та співавт., 2000.

[1661] Англ. — *rostral ventral medulla,* RVM; зона розташування адрен- та норадренергічних нейронів з симпатичними функціями.

[1662] В оригіналі — *«flexible modification of behavior and error-based learning»*; порівняйте дані щодо участі у аналогічній функції ППЯ.

[1663] В оригіналі — *«reward prediction».*

[1664] В оригіналі — *«reward-based learning».*

[1665] З посиланням на E. Hoshi та співавт., 2005.

[1666] З посиланням на A. C. Bostan, P. L. Strick, 2010.

[1667] В оригіналі — *«probabilistic diffusion tractography».*

[1668] З посиланням на B. R. Aravamuthan та співавт., 2007.

[1669] F. Mori та співавт., 2016, з посиланням на дані F. Vitale та співавт., 2016.

[1670] F. Mori та співавт., 2016, з посиланням на L.-N. Hazrati, A. Parent, 1992.

[1671] Нейрони «*REM-on*».

[1672] Нейрони «*Wake/REM-on*».

[1673] Нейрони «*Wake-on*».

[1674] В оригіналі — *«profound wakefulness».*

[1675] Характерні для REM-сну.

[1676] В оригіналі — *«slow-wave sleep».*

[1677] Однак не впливає на загальну тривалість неспання.

[1678] За низької дози стимулюючої речовини.

[1679] У розумінні авторів — 30–60 Гц; J. Mena-Segovia та співавт., 2008, з посиланням на M. Steriade та співавт., 1991.

[1680] Йдеться про «*dorsal pontine subcoeruleus nucleus dorsalis (SubCD)».* Нейрони ППЯ та *nc. parafascicularis* таламуса ядра розряджаються у β/γ-частоті, ймовірно, завдяки кальцієвим каналам P/Q- і N-типу, локалізованим у дендритах нейронів зазначених двох ядер; аналогічна властивість нейронів підблакитного ядра, ймовірно, пов'язана з натрійзалежними підпороговими осциляціями мембранного потенціалу *(оглянуто F. J. Urbano та співавт., 2014, 2015).* Підтримання γ-частоти осциляцій є G-білокзалежним: тонічна стимуляція холінергічних рецепторів M2 нейронів ППЯ призводить до зв'язування G-білка, вивільнення з-під його впливу кальцієвих каналів N- та P/Q-типу, генерування за їх участю на мембрані дендритів осциляцій вказаної частоти під впливом синаптичних впливів *(входів),* ймовірно, сенсорного генезу *(Ibid.).* Активність нейронів ППЯ в контексті реакції прокидання модулюється CaMKII-шляхом сигнальної трансдукції, під час REM-сну — цАМФ-PKA-залежним шляхом *(Ibid.).* Гіпотетично, лептин діє на нейрони ППЯ, знижуючи через G-білок вхідні протонні (I_H) та натрієві струми (I_{Na}), що обумовлює патологію сну у випадку ожиріння. Модафініл [1], діючи на нейрони ППЯ через систему CaMKII, може компенсувати надмірну експресію внутрішньоклітинного кальцієвого сенсора NCS-1 *(calcium sensor protein-1)* й пригнічення γ-ритму за цих умов *(Ibid.).* Підтримання γ-осциляцій на рівні ППЯ залежить, ймовірно, і від топології нейрональної мережі ядра, а саме — можливості кластерної організації ядра на основі, передусім, ГАМК-ергічних нейронів *(Ibid.).* З моменту прокидання ППЯ-залежний вплив на інтраламінарні ядра таламуса, гіпоталамус, базальні ядра й структури переднього базального мозку забезпечує генерування β/γ-ритму *(навед. за F. J. Urbano та співавт., 2014).*

[1681] Нейрони цього ядра, ймовірно, зв'язані між собою у мережу електричними та електрохімічними синапсами, що сприяє когерентності їх активності і впливів на релейні нейрони *(оглянуто F. J. Urbano та співавт., 2015).*

[1] Діє на вивільнення різних медіаторів; *https://uk.wikipedia.org/Модафініл.*

[1682] Припускають *(навед. за F. J. Urbano та співавт., 2015),* що MPFC надсилає глутаматергічні проєкції на дофамінергічні та ГАМК-ергічні нейрони VTA та *nc. accumbens,* у тому числі полісинаптичні, через ППЯ; ППЯ відсилає й холінергічні проєкції у VTA; VTA надсилає дофамінергічні та ГАМК-ергічні проєкції у *nc. accumbens* та MPFC. Активація ППЯ за таких умов супроводжується збільшенням дофамінергічного виходу *(«dopaminergic output»)* VTA, збільшуючи рівень позаклітинного дофаміну у *nc. accumbens* та MPFC, отже, модулює процеси, пов'язані з системою мотивації та позитивного підкріплення *(Ibid.).* Глутаматергічні проєкції медіальної префронтальної кори у VTA можуть призводити й до зменшення дофамінергічного виходу цього ядра, перемикаючись через локальні ГАМК-ергічні нейрони *(Ibid.).* Ця Вказана схема пояснює роль ППЯ у формуванні різного роду хімічних залежностей, їхніх типових поведінкових проявів та змін циклу *«сон — неспання» (Ibid.).*

[1683] A. Eban-Rothschild та співавт., 2016; зазначені дофамінергічні нейрони VTA проєктуються у *nc. accumbens*.

[1684] D. Kroeger та співавт., 2017, з посиланням на D. Dautan та співавт., 2016; лібмічні впливи холінергічних нейронів ЛПЯ опосередковуються через мезолімбічні дофамінергічні нейрони VTA, які збуджуються у відповідь на аверсивну стимуляцію.

[1685] Згідно з актуальною зараз концепцією *(стосовно LPGi — G. Gatto, M. Goulding, 2018),* оглянутою на с. 142–145, холінергічні нейрони ППЯ та ЛПЯ чинять збуджувальний вплив на ретикулоспінальні нейрони Gi, GiV, GiA, LPGi і *nc. reticularis paramedianus*, які, у свою чергу, моносинаптично чи опосередковано через ГАМК-ергічні інтернейрони чинять гальмівний вплив на спінальні мотонейрони.

[1686] Норадренергічні нейрони блакитного місця пригнічують активність нейронів ППЯ, відповідальних за формування REM-сну *(M. A. Khanday та співавт., 2016).*

[1687] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: D. Nitz, J. M. Siegel, 1997 a, b; K. J. Maloney та співавт., 1999.

[1688] Глутаматергічна стимуляція латеральної частини ППЯ супроводжується апное, вентральної частини ППЯ — тахіпное *(I. Topchiy та співавт., 2010).*

[1689] Глутаматергічна стимуляція вентральної частини антеромедіальної ділянки ППЯ супроводжується артеріальною гіпертензією, найвентральнішої частини медіальної ділянки ядра поблизу *nc. reticularis pontis oralis* — синусовою тахікардією *(I. Topchiy та співавт., 2010).*

[1690] Глутаматергічна стимуляція дорзокаудальної порції ядра супроводжується появою так званих мостових хвиль *(«p-waves»; I. Topchiy та співавт., 2010).*

[1691] Глутаматергічна стимуляція медіальної частини ядра супроводжується активацією *m. genioglossus (I. Topchiy та співавт., 2010).*

[1692] У *nc. parafascicularis lateralis (K. E. Krout та співавт., 2003).*

[1693] Оглянуто у: T. Tykocki та співавт., 2011; E. E. Benarroch, 2013; H. Morita та співавт., 2014. Так, за даними C. Karachi та співавторів *(2012),* отриманими за допомогою фМРТ, активність у зоні МЛО значною мірою корелює зі швидкістю уявлюваної добровольцем ходи, причому при уявленні власної швидкої ходи активність виявляють у ділянці дорзальної частини ППЯ та вентральної частини клиноподібного ядра, у випадку уявлення швидкорухомого об'єкта — вентральніше та каудальніше ППЯ, у межах середнього мозку і з заходом у вентрокаудальний виріст ППЯ. Загалом *(наводимо за*

K. Takakusaki та співавт., 2016), в інших роботах продемонстровано від'ємну кореляцію між кількістю холінергічних нейронів ППЯ *(дані аутопсії)* та частотою падінь і рухових завмирань *(«falls and freezing»)* ступінь зменшення популяції нейронів клиноподібного ядра не корелює з наявністю в анамнезі падінь *(постуральної нестійкості)* у пацієнтів з хворобою Паркінсона, а між швидкістю ходи та мережевими електрофізіологічними проявами активності нейронів ППЯ існує додатна кореляція [1]. За даними A. Jha та співавторів *(2017),* згідно з результатами магнітно-електроенцефалографічного дослідження *(у контексті лікування методом глибинної мозкової стимуляції)* ППЯ та оточуюча ділянка стовбура у пацієнтів з хворобою Паркінсона преферентно зв'язані з іншими ділянками мосту *(«dorsal pons»)* та поясною звивиною [2] під час реєстрації α-осциляцій *(8–12 Гц),* під час реєстрації β-осциляцій *(18–33 Гц)* — з медіальними відділами кори лобної частки [3]. J. W. Wang та співавтори *(2017),* за даними метааналізу, схильні з обережністю трактувати позитивні результати клінічних досліджень ефективності хронічної електростимуляції ППЯ *(відібрано 6 досліджень схожого дизайну)* щодо постуральної нестабільності та порушень ходи при хворобі Паркінсона. Абляція холінергічних нейронів ППЯ на тлі хімічного ушкодження дофамінергічних нейронів у мавп, а також двобічна деструкція ППЯ за аналогічних супутніх умов супроводжується зменшенням гіпокінезії і погіршення DOPA-резистентного розладу ходи та рівноваги *(наведено за K. Takakusaki та співавт., 2016).* При цьому клінічні спостереження за результатами глибинної стимуляції мезенцефалічних структур, незважаючи на ранні позитивні висновки щодо ролі хронічної електричної стимуляції ППЯ у зменшенні постуральної нестійкості та порушень крокової локомоції у хворих на паркінсонізм, дозволили пов'язати зазначені позитивні ефекти з впливом на групи нейронів, розташованих позаду компактної частини ядра *(M. U. Ferraye та співавт., 2010),* ймовірно у вентральній частині клиноподібного ядра *(підклиноподібне ядро згідно з M. Alam та співавт., 2011; наведено за K. Takakusaki та співавт., 2016).* За даними Karachi та співавторів *(2012),* лікувальний вплив стосовно утруднення ініціації крокової локомоції пов'язаний з електричною стимуляцією клиноподібного ядра, стосовно постуральної нестабільності — дорсальної частини ППЯ. На думку K. Takakusaki та співавторів *(2016),* хронічна електрична стимуляція у клінічно вживаних на даний час при хворобі Паркінсона режимах не призводить до зниження м'язового тонусу, однак покращує якість крокової локомоції за ясної свідомості *(«wakefulness»)* пацієнта, що зумовлено низькою активністю у цих умовах холінергічних нейронів ППЯ та холіноцептивних нейронів ретикулярної формації моста. У стані високої збудливості вказаних популяцій нейронів аналогічні режими електричного впливу призводять до зниження постурального м'язового тонусу й сприяють формуванню сну зі швидким рухом очних яблук *(Ibid.)*. Збудливість нейронів залежить від активності їхніх аферентів, передусім моноамінергічної природи *(див. далі)*. Стосовно феномену завмирання ходьби однозначної інформації про механізми та роль ППЯ не існує; у деяких пацієнтів хронічна стимуляція ППЯ супроводжується зменшенням прояву цього феномену без покращення інших параметрів локомоції, однак точна верифікація структури, відповідальної за такий результат, у кожному з випадків утруднена *(A. H. Snijders та співавт., 2016)*. Окрім того, у пацієнтів з хворобою Паркінсона виявлено роз'єднання кіркового лобного центру зору та ППЯ у контексті формування антисакад [4], що супроводжується латентністю останніх *(C. Ewenczyk та співавт., 2017);* розлади сакадичних рухів характерні для цієї патології *(E. Pretegiani, L. M. Optican, 2017),* що узгоджується з поодинокими даними стосовно участі ППЯ та МЛО у модулюванні сакад *(Y. Kobayashi та співавт., 2001, 2004; K. Okada, Y. Kobayashi, 2014).*

---

[1] Йдеться про *«power of alpha-oscillations»* — ступінь α-осциляцій потенціалу електричного поля частотою 7–10 Гц, реєстрованих у ділянці ППЯ; оглянуто K. Takakusaki та співавт., 2016.

[2] В оригіналі — *«subgenual cingulate»*, *«posterior midcingulate»*.

[3] В оригіналі — *«posterior midcingulate»*, *«supplementary motor area (SMA)»*, ділянка ноги у первинній руховій корі.

[4] Антисакади — усвідомлені, вольові рухи очними яблуками, протилежні підсвідомим, звичайним сакадам, спрямованим у бік рухомого візуального об'єкта. Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Antisaccade_task*.

[1694] Англ. — *executive function.*

[1695] Приміром, на тлі активації ППЯ та ЛПЯ миші у стані неспання з фіксованою головою спостерігають не лише ініціацію локомоції, а й опосередковане структурами базального переднього мозку збільшення мережевої електричної активності зорової кори, причому, найімовірніше, незалежне від локомоторного сенсорного входу *(A. M. Lee та співавт., 2014).* Однак роль холінергічних нейронів у формуванні вказаних варіантів роботи мозку тригерна, не потребує конституційно підвищеної їхньої активності, проявляється в епізодичному зростанні частоти розрядження *(«firing rate»)* у відповідь на зовнішню сенсорну стимуляцію, полегшує активацію кори, однак за такої експериментальної ситуації реєструється перед викликаною зміною кіркової ЕЕГ *(Ibid.).* Ймовірно, існує механізм обмеження у часі активності холінергічних нейронів при ініціації кіркової активності, у тому числі на рівні біофізичних особливостей клітинної мембрани *(приміром, наявність трансмембранних калієвих M-струмів; Ibid.).* Активація холінергічних нейронів ППЯ чи ЛПЯ під час сну *(щури)* полегшує, однак не є необхідною умовою ініціації фаз REM-сну; під час цих фаз активність зазначених нейронів вища, ніж у стані неспання *(Ibid.).* На відміну від холінергічних, конституційний рівень активності глутаматергічних нейронів ППЯ під час неспання чи у фазі REM-сну зростає, їх активація, у тому числі під час сенсорної стимуляції тварини, призводить до тривалого розрядження та пролонгованого зростання кіркової активності під час неспання *(Ibid.).* Отже стан неспання корелює саме з підтримуючою активністю цієї популяції нейронів ППЯ; холінергічні нейрони через систему таламічних проєкцій чинять тригерний стосовно неспання та високочастотної ЕЕГ-активності вплив *(йдеться, ймовірно, про γ-осциляційну активність, яка, однак, не є однозначним корелятом притомності людини — C. H. Vanderwolf, 2000).*

[1696] Підтверджено дослідженнями впливу екзайтотоксичної деструкції ядра на виконання водного тесту Морріса із зануреною платформою, тестів уникнення негативного чинника й ряду інших навчальних тестів: «*externally cued reinforced bar pressing*», «*delayed spatial win-shift task in an eight-arm radial maze*», «*spatial delayed matching and non-matching-to-position in a T-maze*» *(F. J. Urbano та співавт. 2014)*. Подаємо мовою оригіналу через відсутність адаптованих варіантів перекладу.

[1697] Англ. — *salience.*

[1698] J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на: H. J. Yau та співавт., 2016, S. Steidl та співавт., 2017.

[1699] Модуляція дофамінергічних проєкцій у стріатум і таламостріарних проєкцій здійснюється через *nc. parafascicularis* та *nc. centromedianus* таламуса — обидва є зонами проєктування ППЯ *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017).* Таламостріарні проєкції, у свою чергу, закінчуються на холінергічних нейронах та — прямо чи опосередковано — на середніх шипоподібних нейронах стріатума. Руйнування цього ланцюга зв'язків супроводжується дефіцитом, подібним на порушення при ушкодженні ППЯ: обмежується функція адаптації, корекції чи оновлення поточної поведінкової активності, пов'язані з таламо-стріарно-кірковою взаємодією. Активація таламостріарних проєкцій супроводжується збудженням холінергічних інтернейронів стріатума і тимчасовою пресинаптич-

ною супресією інформаційних входів у кору — необхідної передумови перелаштування уваги на новий стимул чи на оцінку нового результату поведінкової реакції. Інактивація таламостріарних проєкцій унеможливлює перелаштування поведінкової активності, тобто перенавчання й формування нової палітри очікувань результатів тих чи інших дій *(джерело викладеної у останніх 4-х реченнях інформації — Ibid., з посиланням на: J. B. Ding та співавт., 2010; L. A. Bradfield та співавт., 2013)*.

[1700] В оригіналі — *«a basal ganglia output station» (N. K. Gut, P. Winn, 2016);* йдеться про те, що ППЯ отримує інформацію від тих базальних ядер, які формують основні еферентні цієї системи, співвідносить її з поточною сенсорною інформацією, блокує чи повертає назад на кортикостріарний рівень для оптимізації.

[1701] У такій схемі ППЯ відіграє роль стовбурового центру реалізації доволі складних, питомо залежних від кори та базальних ядер функцій — оцінки успішності поведінкової активності, формування поведінкових преференцій та контролю їх реалізації з огляду на актуальну мотивацію та мету, формування пильності та уваги, оцінка сили стимулів підкріплення, контроль якості передбачення помилки чи очікування винагороди, швидку корекцію поведінкової активності зважаючи на поточний результат тощо. Можливо, отримуючи прямі входи від кори головного мозку, ППЯ являє собою першу, найпростішу інстанцію реалізації цієї категорії завдань у *«автоматичному», «напівусвідомленому»* режимі.

[1702] *Fig.* 7A, 7E, 7G, p. 854.

[1703] Порівняйте локалізацію двох зазначених ядер з атласною: M. Alam та співавт., 2011, *fig.* 3, p. 18, з посиланням на G. Paxinos і C. Watson *(1998; бібл. опис не наводимо)*. На жаль, у цитованій роботі J. P. Card та співавторів *(2006)* відсутнє позначення топографії вказаних поперечних зрізів мозку згідно із загальновживаним стереотаксичним атласом мозку щура *(G. Paxinos, C. Watson, 1998)*. Натомість, зрізи стовбура, де наведено локалізацію C1-нейронів, супроводжено такою інформацією, однак з посиланням на стереотаксичний атлас L. W. Swanson *(1998; бібл. опис не наводимо)*, що ускладнює інтерпретацію отриманих даних.

[1704] Англ. — *arousal.*

[1705] Впливи блакитного місця опосередковуються α_1-адренорецепторами; з посиланням на: Y. P. Hou та співавт., 2002.

[1706] ЛПЯ; латеродорзальне ядро покриву; англ. — *laterodorsal tegmental nucleus*, у деяких джерелах, ймовірно, *dorsolateral tegmental nucleus*; лат. — *nc. laterodorsalis tegmenti, nc. tegmentalis posterolateralis*. Можливо, це ядро відповідає також «*dorsolateral tegmental nucleus of Castaldi*», котре фігурує у деяких працях стосовно улаштування мозку щура *(R. P. Vertes, 1984, 1988)*.

[1707] Англ. — *dorsal tegmental nucleus of Gudden*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[1708] Йдеться, зокрема, про групи Ch5 та Ch6.

[1709] МЛО; проєкції від центральної частини ЛПЯ.

[1710] Загалом, холінергічна популяція ростральної частини ППЯ преферентно іннервує дорзолатеральну частину стріатума, ЛПЯ — дорзомедіальну та вентральну частину *(J. Mena-Segovia, 2016)*.

[1711] *Nc. cuneiformis* середнього мозку; не плутати з клиноподібним ядром довгастого мозку — *nc. cuneatus*.

[1712] Мезенцефальна [середньомозкова] локомоторна ділянка; англ. — *mesencephalic locomotor region*, MLR • *https://en.wikipedia.org/wiki/Mesencephalic_locomotor_region.* Огляд функції у відношенні до LPGi як довгастомозкового центру перемикання низхідних локомоторних проєкцій — G. Gatto, M. Goulding, 2018.

[1713] Наприклад, з припучковим ядром — *nc. parafascicularis*.

[1714] Первинною руховою і премоторною зонами кори.

[1715] З посиланням на A.-S. Rolland та співавт., 2011.

[1716] Як уже зазначалося, N. Josset та співавтори *(2018)* повідомляють, що лише тривала активація глутаматергічних нейронів клиноподібного ядра ініціює локомоцію або перезапускає наявний локомоторний патерн та індукує бігову ходу; короткотривала активація глутаматергічних нейронів клиноподібного ядра і ППЯ модифікує актуальний локомоторний патерн. Загалом, на думку S. B. Sébille та співавторів *(2017)*, клиноподібне ядро не є окремим локомоцію-генерувальним центром: «*... it does not appear to be a strictly locomotion generating centre — it also integrates contextual information*».

[1717] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на L. F. Allen та співавт., 1996.

[1718] В оригіналі — *«threatening».*

[1719] В оригіналі — *«orientation/attention».*

[1720] В оригіналі — *«freezing behavior».*

[1721] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на L. F. Allen та співавт., 1996.

[1722] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[1723] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: P. Redgrave та співавт., 1987; S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[1724] В оригіналі — *«unexpected threatening events»*; S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: L. F. Allen та співавт., 1996; S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[1725] Такий висновок спростовують M. N. Shafei та співавтори *(2012),* припускаючи роль ядра лише у зміні роботи серцево-судинної системи у контексті стресової стимуляції, що досягається глутаматергічними впливами ядра на парабрахіальний комплекс *(M. N. Shafei та співавтори, 2011; A. Nasimi та співавт., 2012)*; окрім опосередкованих парабрахіальним комплексом кардіотропних впливів, можливі низхідні проєкції на Gi, *nc. dorsalis n. vagi* і NTS *(S. M. Korte та співавт., 1992).* Вплив на системний артеріальний тиск здійснюється холінергічними нейронами ядра *(M. N. Shafei та співавтори, 2013)*.

[1726] Англ. — *parafacial zone*. Як варіант українського перекладу — *«прилицева зона»*, чи *«приоблична зона»*.

[1727] Аналогічна роль ГАМК-ергічних нейронів парафаціальної зони у розвитку довгохвильового сну у миші поки що не підтвердилася *(K. Sakai, 2017)*.

[1728] Англ. — *deep mesencephalic* [reticular] *nucleus*.

[1729] Англ. — *intermediate reticular nucleus*, очевидно, йдеться про *nc. reticularis intermedius (IRt)*.

[1730] Дрібноклітинної частини.

[1731] Стосовно сучасного статусу цього анатомічного терміна — див. с. 177.

[1732] Йдеться про так звану ділянку «*raphes cap*».

[1733] Англ. — *peritrigeminal zone*.

[1734] В оригіналі — peri-locus coeruleus α, peri-LCα; E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на K. Sakai та співавт., 1979, 2001.

[1735] *Sub-locus coeruleus*, subLC; E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: M. S. Pollock, R. E. Mistlberger, 2003; R. E. Brownet та співавт., 2006.

[1736] Англ. — *sublaterodorsal nucleus,* SLD; E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: R. Boissard та співавт., 2002; J. Lu та співавт., 2006; O. Clement та співавт., 2011.

[1737] «*The first of these cell groups spans the SLD, caudal LDT and adjacent precoeruleus (PC) and promotes cortical activation through ascending inputs to the parabrachial nucleus and forebrain» (E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: P. M. Fuller та співавт., 2011; M. Krenzer та співавт., 2011).*

[1738] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: R. Boissard та співавт., 2002; J. Lu та співавт., 2006; F. R. Morales та співавт., 2006.

[1739] Агоніст мускаринових та нікотинових рецепторів карбахол чинить збуджувальний вплив на нейрони ядра *(F. J. Weng та співавт., 2014),* що проєктуються у спинний мозок, діючи

через M_1- і M_3-рецептори на Na^+-Ca^{2+}-обмінник, а також підсилюючи глутаматергічний вплив через аналогічні рецептори пресинаптичних терміналей; введення карбахолу у дорзомедіальну ділянку моста супроводжується REM-подібними змінами ЕЕГ-картини і м'язовою атонією *(F. J. Weng та співавт., 2014, з посиланням на: H. A. Baghdoyan, 1997, бібл. опис не наводимо; L. Kubin, 2001)*.

1740 Через мускаринові рецептори.

1741 Дорзальна і α-частина.

1742 D-AP5

1743 Muscimol.

1744 Так, згідно з даними, оглянутими K. P. Grace та R. L. Horner *(2015),* збуджувальний неспання вплив карбахолу на навколоблакитну зону α / дорзальну ділянку *nc. reticularis pontis oralis* кішки описують M. M. Mitler та W. C. Dement *(1974),* потенціювання атонії при введенні карбахолу у схожу ділянку стовбура мозку кішки виявлено P. A. van Dongen та співавторами *(1978 — на тлі неспання; 1980);* введення карбахолу у навколоблакитну зону *α / nc. reticularis pontis oralis et caudalis* кішки у деяких випадках потенціює REM-сон *(G. Vanni-Mercier та співавт., 1989);* введення карбахолу у навколоблакитну зону *α nc. reticularis pontis oralis* кішки потенціює REM-сон *(K. Yamamoto та співавт., 1990);* введення карбахолу у підблакитну ділянку *(«subcoeruleus nucleus including alpha»)* щура потенціює неспання-подібний ефект *(R. Boissard та співавт., 2002)*.

1745 Тобто, полегшує перехід до REM-сну, зменшує ймовірність неспроможності реалізації механізму такого переходу (*K. P. Grace, R. L. Horner, 2015)*.

1746 Від глибокого [ретикулярного] середньомозкового ядра — «*deep mesencephalic reticular nucleus*».

1747 За словами E. Arrigoni та співавторів *(2016),* це припущення спирається на результати робіт K. J. Maloney та співавторів *(1999),* J. Lu та співавторів *(2006),* торпедується результатами E. Sapin та співавторів *(2009)*, котрі показали, що ГАМК-ергічні «*REM-on*»-нейрони локалізовані у вентролатеральній частині ЦСР і одразу вентральніше дорзальної частини глибокого мезенцефального ретикулярного ядра, натомість серед «*REM-on*»-нейронів сублатеродорзального ядра немає значущого числа ГАМК-ергічних клітин.

1748 Наявність значущих для генерування REM-сну ГАМК-ергічних впливів у вказаних трьох ділянках мозку поставлено під сумнів, виходячи з результатів M. Krenzer і співавторів *(2011).* У роботі F. Weber та співавторів *(2015)* доведено роль ГАМК-ергічного впливу нейронів вентролатеральної частини ЦСР на пригнічення REM-сну, однак не описано нейрони, через які реалізується цей ефект.

1749 З посиланням на P. H. Luppi та співавт., 2012, 2013 b.

1750 Англ. — *deep mesencephalic reticular nucleus*.

1751 За даними P. Torterolo та співавторів *(2013),* близько 1 % орексинергічних нейронів туберальної зони гіпоталамуса кішки проєктується у *nc. pontis oralis (включає у тому числі й сублатеродорзальну зону),* зокрема у зону, при введенні в яку холіноміметика карбахолу спостерігають розвиток REM-сну. При цьому близько 6 % усіх нейронів туберальної гіпоталамічної ділянки, які проєктуються *у nc. reticularis pontis oralis,* є орексинергічними *(проєкції двобічні; Ibid.).* Більша частина нейронів туберальної зони гіпоталамуса, що проєктуються у зазначену ділянку *nc. pontis oralis,* не експресують ні орексин, ані MCH, володіють малою сомою, віддають переважно іпсилатеральні проєкції, медіаторний фенотип не встановлено *(Ibid.).*

1752 З посиланням на M. Xi, M. H. Chase, 2010.

1753 Хоча інші складові системи продукції REM-сну під час ізольованих нападів каталексії не залучаються, у випадку класичної нарколепсії — активуються; E. Arrigoni та співавт., 2016.

1754 E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. C. Bittencourt та співавт., 1992; O. Clement та співавт., 2012; Y. S. Yoon, H. S. Lee, 2013.

1755 E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: O. Clement та співавт., 2012, P. H. Luppi та співавт., 2013, і на ряд інших першоджерел.

1756 У якості можливих механізмів розглядають пряму дію ГАМК, MCH чи глутамату, опосередкований через локальні ГАМК-ергічні нейрони ефект *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*. E. Del Cid-Pellitero та B. E. Jones *(2012)* виявляли ГАМК-ергічні MCH-позитивні закінчення у блакитному місці; імунонейтралізація MCH у дорзальному ядрі шва щура збільшує тривалість неспання, зменшує тривалість REM-сну *(J. M. Monti та співавт., 2013).* MCH/ГАМК-ергічні нейрони латерального гіпоталамуса гальмують ГАМК-ергічні *«REM-off»*-нейрони вентролатеральної частини ЦСР *(P. H. Luppi та співавт., 2013 a, з посиланням на ряд першоджерел).* Введення MCH у дорзальне ядро шва щура *(P. Lagos та співавт., 2009)* збільшує добову тривалість та кількість епізодів REM-сну, меншою мірою — тривалість NREM-сну; введення MCH, поміченого родаміном, у бічний шлуночок щура чи кішки супроводжується його інтерналізацією серотонін- та несеротонінергічними нейронами дорзального ядра шва *(A. Devera та співавт., 2015).* У щура аналогічне введення MCH обумовлює суттєве зменшення частоти ПД-генеруючої активності у 59 % досліджених нейронів дорзального ядра шва, навколоклітинне введення MCH *(у речовину цього ядра)* супроводжується подібними змінами активності 80 % резидентних нейронів, причому деякі з цих нейронів, зважаючи на їх електрофізіологічні та фармакологічні властивості, є серотонінергічними *(A. Devera та співавт., 2015).* Введення 200 нг MCH у речовину правого блакитного місця щура збільшує тривалість REM-сну протягом щонайменше наступних 6 год, аналогічне введення 10 нг MCH супроводжується збільшенням тривалості REM-сну протягом перших 2-х годин *(J. M. Monti та співавт., 2015).* Дані оптогенетичного дослідження ефектів стимуляції закінчень MCH-нейронів у товщі латерального ядра перегородки свідчать на користь їх глутаматергічного фенотипу, причому у межах цього ядра вплив моносинаптичних глутаматергічних проєкцій MCH-нейронів опосередковується через локальні ГАМК-ергічні нейрони *(M.J. S. Chee та співавт., 2015)*.

1757 Йдеться про MCH-позитивні проєкції у *nc. pontis oralis*. Введення MCH у цю ділянку супроводжується суттєвим збільшенням частоти епізодів та загальної тривалості REM-сну протягом 1–5 год після введення *(P. Torterolo та співавт., 2009)*.

1758 Досліджена у цитованій роботі ділянка характеризується також тим, що при введенні у неї холіноміметика карбахолу спостерігають розвиток REM-сну *(P. Torterolo та співавт., 2013)*.

1759 В обох випадках проєкції двобічні; P. Torterolo та співавт., 2013; E. Arrigoni та співавт., 2016.

1760 Верифіковано дослідженнями з електричною стимуляцією імплантованим електродом в умовах хронічного експерименту *(T. Hajnik та співавт., 2000),* деструктивними втручаннями, а також аналізом активності нейронів під час REM-сну *(експресія c-Fos; оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

1761 Під час REM-сну спостерігають максимальний рівень їхньої ПД-генеруючої активності, при настанні довгохвильового сну чи неспання їхня активність зникає, при стимуляції їхньої активності агоністами рецепторів глутамату чи антагоністами ГАМК-рецепторів спостерігають швидкий розвиток тривалого REM-сну; нарешті, клінічні спостереження поодиноких наслідків інфекційного, ішемічного чи мікроваскулопатичного ураження зони підтверджують отримані експериментальні дані *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

1762 Ймовірно, вентральна частина групи; діють через активацію гальмівних премоторних нейронів вентромедіальної ділянки довгастого мозку та спинного мозку *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*.

1763 Десинхронізація ЕЕГ, характерна для REM-сну.

[1764] *Ncc. intralaminares thalami.*

[1765] Однак не чинить відчутного впливу на його індукцію.

[1766] Англ. — *REM sleep behaviour disorder.*

[1767] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. Lu та співавт., 2006; O. Clement та співавт., 2011; M. Krenzer та співавт., 2011.

[1768] Розташовані у пластинці VIII сірої речовини спинного мозку, відносяться до онтогенетичної групи V1, див. с. 21, 40.

[1769] E. Arrigoni та співавт., 2016 та P. M. Fuller і співавт., 2007, з посиланням на J. Lu та співавт., 2006. Стосовно медіаторного фенотипу зазначених спінальних інтернейронів — E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: W. Taal, J. C. Holstege, 1994, F. J. Alvarez та співавт., 2005.

[1770] Див. с. 142–145. E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: R. Boissard та співавт., 2002; F. R. Morales та співавт., 2006; E. Sapin та співавт., 2009.

[1771] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на C. S. Sherrington, 1898 *(бібл. опис не наводимо).*

[1772] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на A. D. Keller, 1945 *(бібл. опис не наводимо)*. Оглянуті E. Arrigoni та співавторами *(2016)* клініко-експериментальні дані можна спробувати узгодити з існуючими на даний час уявленнями, якщо припустити наступну архітектуру системи контролю тонусу аксіальних і постуральних м'язів: на рівні каудальної частини середнього мозку або ростральної частини мосту *(але ростральніше сублатеродорзальної зони)* існують нейрони, які чинять гальмівний вплив на нейрони сублатеродорзального ядра, що активують атонію, і отримують більшою мірою гальмівні *(аніж збуджувальні)* впливи від ростральних ділянок мозку і локальні збуджувальні впливи [1]. Тоді при перетині вище зони розташування цих нейронів *(децеребрація на рівні середнього мозку і вище)* вимикається гальмівний вплив на них; їх розгальмування призводить до гальмування глутаматергічних нейронів сублатеродорзального ядра, відповідальних за розвиток м'язової атонії, як результат — розвивається децеребраційна ригідність. У випадку перетину мозку на рівні ростральної частини мосту між ГАМК-ергічними «*REM-off*»-нейронами і нейронами сублатеродорзального ядра, які відповідають за розвиток атонії, за наявності локальних збуджувальних впливів на останні, вони активуються, обумовлюючи м'язову атонію.

[1] Більш імовірно, що такими є ГАМК-ергічні «REM-off»-нейрони глибокого мезенцефального ядра, менш імовірно — розташовані ростральніше від сублатеродорзального ядра ГАМК-ергічні нейрони оральної частини покриву мосту.

[1773] Особливо її каудальної частини.

[1774] Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну чи серотоніну і трициклічні антидепресанти.

[1775] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: S. Nishino, E. Mignot, 1997; C. R. Gowda, L. P. Lundt, 2014.

[1776] Ніяк не співвідноситься з *zona incerta* — частиною субталамічної ділянки проміжного мозку.

[1777] Цитуємо за P. J. Ryan і співавторами *(2011).*

[1778] *Pars compacta nc. incerti.*

[1779] *Pars dissipata nc. incerti.*

[1780] Англ. — *posterior dorsal tegmental nucleus*; вентральніше розташована *pars dissipata nc. incerti.*

[1781] Так розташована *pars compacta nc. incerti.*

[1782] Relaxin-3.

[1783] Neuromedin B.

[1784] Metabotropic glutamate receptor 3.

[1785] Relaxin/insulin like family peptide receptor 3.

[1786] Corticotropin-releasing factor receptor 1 і corticotropin-releasing factor-binding protein.

[1787] Neuromedin B receptor.

[1788] Nicotinic receptor α polypeptide 7 subunit.

[1789] Orexin receptor 1 і 2.

[1790] Melanin concentrating hormone receptor 1.

[1791] Oxytocin receptor.

[1792] Growth hormone receptor.

[1793] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan та співавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[1794] Від інфралімбічної, орбітальної і прелімбічної.

[1795] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[1796] В оригіналі — «*lateral preoptic area*».

[1797] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan та співавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[1798] Інфралімбічна, орбітальна, прелімбічна.

[1799] Англ. — *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST.

[1800] В оригіналі — «*paraventricular nucleus*».

[1801] В оригіналі — «*rhomboid nucleus*».

[1802] В оригіналі — «*lateral hypothalamic area*».

[1803] В оригіналі — «*medial and lateral preoptic area*».

[1804] В оригіналі — «*pontine reticular nucleus*».

[1805] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan та співавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[1806] Перелічені функції можуть здійснюватися, зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на *nc. reticularis pontis oralis, nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes medianus,* на ЦСР, на *nc. interpeduncularis* і на *corp. geniculatum laterale (точніше, на його частину — folium intergeniculatum, в оригіналі — «intergeniculate leaflet»),* на структури *lamina quadrigemina* і на латеральне передзорове поле *(в оригіналі — «lateral preoptic area»; навед. за C. M. Smith та співавт., 2014).*

[1807] Зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на поясну і ретроспленіальну кору *(орфографію терміна розглянуто у виносці 45),* на зубчасту звивину й інші ділянки кори великого мозку *(C. M. Smith та співавт., 2014).*

[1808] Участь ядра у формуванні θ-ритму, запам'ятовуванні нової інформації та у функції навчання може здійснюватися, зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на *nc. raphes medianus*, *nc. reticularis pontis oralis*, *nc. interpeduncularis*, *nc. supramamillaris*, перегородковий комплекс, гіпокамп і діагональну смугу Брока *(C. M. Smith та співавт., 2014).*

[1809] Зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на мигдалеподібний комплекс, BNST, ЦСР, *ncc. paraventriculares* таламуса *(в оригіналі — «paraventricular thalamic area»), nc. paraventricularis гіпоталамуса (C. M. Smith та співавт., 2014).*

[1810] Зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. arcuatus* гіпоталамуса і його латеральну частину *(C. M. Smith та співавт., 2014).*

[1811] Оглянуто у: P. J. Ryan та співавт., 2011; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014; J. R. Kumar та співавт., 2017.

[1812] Дволанцюговий пептид [1], загалом містить 51 амінокислотний залишок, тобто 2 ланцюги по 24 і 29 амінокислотних залишків кожен *(T. C. D. Burazin та співавт., 2002; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013),* член сімейства релаксину — гормоноподібного фактора периферичної крові, вперше описаного F. Hisaw у 1926 р. *(D. Bani, 1997)* у якості можливої причини передпологового розм'якшення *(релаксації)* зв'язкового апарату таза *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014).* Гени представників сімейства схожі з генами інсуліну й інсуліноподібних білків *(R.A.D. Bathgate та співавт., 2013),* через що релаксини включено до суперсімейства інсуліну [2]. У людини, крім аналога релаксину, виявленого F. Hisaw у крові мурчака *(Кавії свійської),* кроля і свині *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013, с. 413),* — релаксину-2, описано релаксин-1 і релаксин-3, а також ряд інсуліноподібних білків *(L. J. Chan та співавт., 2011).* Релаксин-3 у людини продукується переважно у тканині мозку і яєчка; у миші значну експресію мРНК білка виявляють у певних ділянках

великого мозку, середньої інтенсивності — у тимусі, нирці і селезінці, найслабшу — у серці і печінці *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013)*. Експресія інших представників сімейства релаксину ширша, включає стінки судин, молочні залози, легені, шкіру, кістки, передміхурову залозу, яєчка, жовте тіло, плаценту *(Ibid.)*. У речовині мозку у гризунів релаксин-3 експресується у *nc. incertus* і у речовині стовбура, прилеглій до дна 4-го шлуночка, у вентромедіальній частині дорзального ядра покриву *(англ. — dorsal tegmental nucleus)*, а також у *nc. recessus pontis medialis*, у шовних групах мосту, у передній, латеральній і вентролатеральній частині ЦСР, а також у ділянці, розташованій дорзальніше чорної речовини і медіальніше *nc. peripeduncularis (Ibid.)*. Картина експресії релаксину-3 у мозку приматів схожа, у людини інтенсивність експресії у мозку вища, ніж у гризунів *(Ibid.)*. Експресію релаксину-2 у людини не вивчено; експресію його аналога *(власне релаксину)* у нижчих ссавців, наприклад, у щура, виявляють у *nc. olfactorius anterior, tenia tecta (стрічка даху)*, у грушоподібній і орбітальній корі, у полі CA1 і CA2 гіпокампа, у зубчастій звивині, у новій корі, у передній поясній корі, у *nc. arcuatus гіпоталамуса*, а також у NTS *(Ibid.)*. У миші, крім кори великого мозку *(разом із гіпокампом)* і гіпоталамуса, експресію релаксину виявляють у таламусі, у речовині мосту, довгастого мозку і мозочка *(Ibid.)*. Аксони релаксин-3-позитивних нейронів, за узагальненими даними *(M. Goto та співавт., 2001; P. J. Ryan та співавт., 2011; R.A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014)*, у щура розповсюджуються рострально; на рівні чорної речовини дорзально і каудально відгалужується пучок, що іннервує чотиригорбкову пластинку; на рівні гіпоталамуса волокна розділяються на два спрямовані дорзально шляхи, котрі огинають третій шлуночок — у товщі перегородки *(сягаючи каудально гіпокампа і задніх ділянок кори)* і у речовині плаща великих півкуль *(сягаючи задніх відділів кори)*. Специфічну тропність до ділянок релаксину-3 проявляє RXFP3 [3], а також RXFP1 [4] і RXFP4 [5] *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013)*. Функція релаксину-2 *(аналога власне релаксину)* — багатогранна, визначається передусім його впливами на стан міжклітинного матриксу загалом, регуляцією функції репродуктивної і серцево-судинної систем *(Ibid.)*. Функція релаксину-1 досліджена фрагментарно *(Ibid.)*.

---

[1] Білком називають амінокислотну послідовність з кількістю залишків понад 50; *https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide#Length*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxin*.

[3] Relaxin/insulin like family peptide receptor 3; преферентний рецептор; *https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxin-3*.

[4] Relaxin/insulin like family peptide receptor 1.

[5] Relaxin/insulin like family peptide receptor 4.

[1813] Оглянуто у: P. J. Ryan та співавт., 2011; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014; J. R. Kumar та співавт., 2017.

[1814] В оригіналі — «*paraventricular thalamic area*».

[1815] Точніше, його частина — *folium intergeniculatum*, в оригіналі — «*intergeniculate leaflet*».

[1816] В оригіналі — «*lateral preoptic area*».

[1817] Англ. — *septohypothalamic nucleus*; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013.

[1818] *Lamina quadrigemina*.

[1819] Англ. — *dorsal tenia tecta*; у людини *tenia tecta*, на думку деяких авторів, відповідає всій або частині *g. paraterminalis (http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1870)*, тобто прикінцевій звивині, яку ми згадуємо на с. 182 і на рис. 22.

[1820] *Nc. peripeduncularis*; англ. — *peripeduncular nucleus*; містить ацетилхолінестеразопозитивні нейрони, у щура бере участь у регуляції статевої поведінки і лактації — S. Hansen, C. Kohler, 1984; не слід плутати це ядро з ППЯ — L. Zrinzo та співавт., 2007; L. Zrinzo, L. V. Zrinzo, 2008.

[1821] Оглянуто у: P. J. Ryan та співавт., 2011; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014.

[1822] Англ. — *dorsal tegmental nucleus*; ймовірно, йдеться про ядро, назване на честь von Gudden*; https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus*.

[1823] В оригіналі — «*medial preoptic area*».

[1824] Верифікацію здійснено методом деструкції зон A1 і A2 *(тобто частково й групи C2)* з наступним обліком концентрації норадреналіну у зазначеному ядрі шва.

[1825] J. P. Card та співавт., 2006; P. G. Guyenet та співавт., 2013; S. B. Abbott та співавт., 2013 a.

[1826] Розраховано нами, виходячи з кількості нейронів головного мозку у ~86 млрд *(R. Lent та співавт., 2012; S. Herculano-Houzel, 2014)*.

[1827] На жаль, джерело запозичення цього посилання нами втрачено. Усі процитовані цифрові дані наведено у вільнодоступному резюме праці.

[1828] Посилання на A. Dahlstroem і K. Fuxe *(1964)* наводимо згідно з *https://en.wikipedia.org/wiki/Raphe_nuclei*. Джерело запозичення нами посилання на A. Dahlstroem і K. Fuxe *(1965)*, на жаль, втрачено.

[1829] Ранній варіант класифікації означував лише верхню і нижню групи *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992)*, причому до верхньої частини включали ядра, розташовані у мостовій і ніжковій частині стовбура.

[1830] Ядра середнього мозку і рострального мосту; проєктуються в основному рострально *(J. P. Hornung, 2003)*.

[1831] Ядра каудальної частини мосту і довгастого мозку; проєктуються в основному локально і у спинний мозок *(J. P. Hornung, 2003)*.

[1832] Наводимо за: B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992; J.-P. Hornung, 2003; M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011.

[1833] Англ. — *caudal linear nucleus*; *http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?type=a&ID=190*.

[1834] Серотонінергічні нейрони ядра описано у щура; вони розташовані у апікальному і вентролатеральному під'ядрах міжніжкового ядра; серотонінергічні нейрони ядра складають непарну групу, яка, містить ~400 клітин грушоподібної форми, ростракаудальної орієнтації, щільного розташування, з вентрально орієнтованими дендритами *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. Аферента: нейронні групи перегородки, ядер вертикальної і горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, нейменної речовини і наявного у ній основного ядра Мейнерта *(nc. basalis Meynerti)*, великоклітинної частини преоптичного поля *(англ. — magnocellular preoptic area)*, надсосочкових ядер, ЛПЯ, ППЯ і *nc. raphes medianus (Ibid.)*. Напрямки проєктування: *nc. raphes medianus, nc. raphes dorsalis;* апікальне під'ядро проєктується у базальний передній мозок і гіпокамп *(не менше третини проєкцій — серотонінергічні)*, у надсосочкову ділянку, медіальну і латеральну частини гіпоталамуса, у ядра вертикальної і горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, у ядра перегородки; основний фенотип проєкцій — відмінний від серотонінергічного *(Ibid.)*. Функція: модулювання афективної сфери, роль у механізмах навчання і пам'яті, у тому числі афективної, підтримання базової активності стовбурових центрів регуляції циклу «*сон – неспання*» *(Ibid.)*.

[1835] Попередня назва — *nc. centralis superior*; включає клітинні групи B8 і B5 *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992)*.

[1836] Можливо, йдеться про *nc. reticularis pontis oralis*, у роботах фігурує «*pontine raphe nucleus*» *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1837] Так звана надпетльова *(супралемніскарна)* група; у щура містить ~4 570 нейронів; парна, розташована у ростральній половині мосту, латеральніше серединної лінії *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1838] Англ. — *dorsal raphes nucleus*; включає клітини груп B7 і B6

(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992).

[1839] Наводимо за: B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992; J.-P. Hornung, 2003; M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011; E. E. Benarroch, 2014.

[1840] Група B2.

[1841] Групи B1 і B4.

[1842] Група B3.

[1843] Частини груп B1 і B3. Сюди ж включають парапірамідну ділянку, розташовану латеральніше пірамід *(P. Mason, 2001)*, а також *nc. reticularis lateralis, nc. subtrigeminalis (H. C. Kinney та співавт., 2011)*.

[1844] Перелічені щойно кількості серотонінергічних нейронів становлять, відповідно, 25 %, 70 %, 35 %, 15 %, 50 % і 35 % від загальної кількості нейронів кожного згаданого ядра кішки *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992)*.

[1845] Включаючи речовина P- і тиротропін-рилізинг-гормон-позитивні фенотипи, причому значна частина нейронів колокалізує серотонін і нейропептиди *(J.-P. Hornung, 2003)*.

[1846] Для *nc. raphes magnus*, дорзолатеральний шлях проєктування *(J.-P. Hornung, 2003)*.

[1847] Для *nc. raphes pallidus*, *nc. raphes obscurus*; вентромедіальний шлях проєктування *(J.-P. Hornung, 2003)*.

[1848] Нейрони рострального відділу *nc. raphes pallidus* під дією аферентів NTS беруть участь у механізмах теплопродукції, опосередкованої симпатичними впливами на клітини бурої жирової тканини *(C. J. Madden та співавт., 2017)*.

[1849] При цьому руйнування групи B9 не призводить до суттєвого зменшення кількості серотонінергічних волокон *(активності триптофангідроксилази)* у стріатумі, таламусі, корі великого мозку, гіпоталамусі, ядрах перегородки і гіпокампі *(оглянуто у M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1850] У щура містить ~2000 нейронів *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1851] M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011, з посиланням на J. J. Walker та співавт., 1988.

[1852] В оригіналі — *«behavioral state»*.

[1853] В оригіналі — *«goal-directed behavior»*.

[1854] Англ. — *tail of the VTA*, або *rostromedial tegmental nucleus (RMTg)*.

[1855] Ймовірно, йдеться про *nc. linearis inferioris*.

[1856] Інтраламінарні.

[1857] Встановлено для нейронів каудального лінійного ядра, котрі експресують вазоактивний інтестинальний пептид; експресія ними серотоніну не вивчена *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1858] Ростральна частина відділена від *nc. raphes dorsalis* волокнами верхніх ніжок мозочка *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1859] Ймовірно, ці два дифузні скупчення серотонінергічних нейронів мосту M. W. Hale й C. A. Lowry *(2011)* об'єднують під назвою *«мостового ядра шва» — «pontine raphes nucleus»*.

[1860] В оригіналі — *«resting-state networks»*.

[1861] У ростральній частині виявлено дофамінергічні нейрони *(у щура — ~1000)* — так звана група *«A10dc»* або *«вентральна/вентролатеральна частина ЦСР» (J. R. Cho та співавт., 2017)*.

[1862] VGLUT1-позитивні терміналі.

[1863] VGLUT1-позитивні терміналі.

[1864] VGLUT3-позитивні терміналі.

[1865] Англ. — *rostromedial tegmental nucleus, RMTg*.

[1866] Синоніми: водопровід середнього мозку, водопровід мозку, *aqueductus mesencephali*, *aqueductus cerebri (https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebral_aqueduct)*.

[1867] Відомо, що періодична регламентована бігова активність щура, повторювана протягом 6 міс, може зменшувати поведінкову відповідь на стрес та індукує активність серотонінергічних нейронів ділянки *(оглянуто M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[1868] *Area hypothalamica lateralis*; у праці M. W. Hale і C. A. Lowry *(2011)* — *«lateral hypothalamic nucleus(i)»*, однак у нейроанатомічній літературі ядра з такою назвою нема, натомість є відома ділянка бічного гіпоталамуса, або бічного гіпоталамічного поля, англ. — *lateral hypothalamus*.

[1869] В оригіналі — *«complex cognitive tasks»*.

[1870] Ці аференти *(ймовірно, двобічні)* походять від гангліонарних нейронів сітківки; у гризунів ~80 % гангліонарних нейронів сітківки, котрі проєктуються у *nc. raphes dorsalis,* володіють так званою α-подібною формою *(X. Li та співавт., 2015; T. Zhang та співавт., 2016);* описаною для сітківки кішки — велика сома, 3–4 прямих радіарних дендрити, з великим полем галуження і обмеженою площею перекриття *(G. E. Pickard та співавт., 2015, з посиланням на B. B. Boycott, H. Wassle, 1974)*. За електрофізіологічними властивостями ці нейрони відносять до Y-гангліонарних клітин — найбільших за розмірами гангліонарів сітківки, котрі складають 5 % усієї популяції, володіють дуже широким дендритним полем і активністю, що корелює зі швидкими рухами ока або різкими змінами інтенсивності світлового потоку [1]. Серед аферентних щодо *nc. raphes dorsalis* гангліонарів сітківки виявляють *«ON»*-нейрони — відповідають на збільшення інтенсивності світлового подразнення у межах рецептивного поля деполяризацією і збудженням, і *«OFF»*-нейрони, котрі на збільшення світлового подразнення відповідають гіперполяризацією, на зменшення — деполяризацією і збудженням *(X. Li та співавт., 2015; T. Zhang та співавт., 2016)*. Співвідношення між *«ON» і «OFF»* α/Y-гангліонарами, котрі проєктуються у *nc. raphes dorsalis* — 4 : 1 *(T. Zhang та співавт., 2016),* причому *«ON»*-гангліонари надають збуджувальні синапси в основному ГАМК-ергічним нейронам *nc. raphes dorsalis,* котрі, у свою чергу, гальмують серотонінергічні нейрони ядра; прямих проєкцій *«ON»*-α/Y-гангліонарів на серотонінергічні нейрони ядра — мало. *«OFF»*-α/Y-гангліонари, навпаки, віддають збуджувальні синапси в основному серотонінергічним нейронам і подекуди — ГАМК-ергічним *(гризуни; T. Zhang та співавт., 2016)*. Близько 10 % гангліонарів сітківки, котрі проєктуються у *nc. raphes dorsalis,* меланопсинпозитивні, належать до так званих питомо світлочутливих гангліонарів сітківки *(ipRGC — intrinsically photosensitive retinal ganglion cells)* — третього типу світлочутливих клітин сітківки, котрі експресують фоторецепторний протеїн меланопсин, проєктуються у *nc. suprachiasmaticus* гіпоталамуса й беруть участь у регуляції циркадного ритму; інша ділянка проєктування ipRGC — бічне колінчасте тіло, де синапсують з нейронами, котрі через ядро Едінгера – Вестфаля забезпечують зіничний рефлекс; серед таких ipRGC більшість — M1-субтипу *(X. Li та співавт., 2015)*. Колатералі аксонів α/Y-гангліонарів сітківки закінчуються, ймовірно, також у *nc. intralaminaris (centralis medialis або centromedianus)* таламуса, *ncc. pretectales,* у верхньому горбку *(colliculus superior),* що забезпечує синхронну передачу зорових стимулів на зазначені структури під час виконання за їхньої участі поведінкових реакцій. Оскільки, як зазначалося вище, загальний результат впливу α/Y-гангліонарів на серотонінергічну популяцію *nc. raphes dorsalis* — гальмівний, цей механізм може виявитися ключовим в обмеженні рухової активності у відповідь на різко виниклий новий, потенційно небезпечний зоровий стимул з метою подовження періоду його візуальної оцінки, адже *nc. raphes dorsalis* сприяє збільшенню збудливості мотонейронів *(«alerting/escape response»; G. E. Pickard та співавт., 2015)*. За даними A. Delwing та співавторів *(2016)* меланопсинпозитивні гангліонари сітківки *(підтип гангліонарів не вказано)* миші проєктуються у горизонтальну ніжку діагональної смуги Брока, *nc. preopticus lateralis, nc. preopticus medialis, nc. preopticus ventrolateralis, nc. supraopticus, area retrochiasmatica* й *area hypothalamica lateralis,* передні і центральні ділянки мигдалеподібного комплексу, BNST, центральне медіальне, латеродорзальне, центральне латеральне і заднє латеральне ядра таламуса, *ncc. dorsalis et ventralis corporis geniculati*

lateralis, folium intergeniculatum («intergeniculate leaflet»), zona incerta, ЦСР, *ncc. pretectalis olivaris, anterior, medialis et posterior, nc. tractus optici,* додаткові зорові ядра [2], верхні горбики. Структури, розташовані присерединно, отримують двобічну іннервацію, латеральніше — з протилежного боку. На думку авторів, проєкції меланопсинпозитивних гангліонарів у *zona incerta* свідчать про можливість їхньої участі у регуляції харчової і статевої поведінки, функції серцево-судинної системи, ноцицепції, у контролі сакадичного руху очних яблук. Зазначимо, що описано 5 підтипів ipRGC — M1–M5 *(T. M. Schmidt та співавт., 2011).* Дендрити M1-підтипу розгалужені у площині зовнішньої частини внутрішнього *str. plexiforme anternum,* M2, M4 і M5 — у внутрішній частині цього шару, M3 — в обох частинах. Відповідно, M1-спідтип отримує синапси від інтернейронів *«OFF»*-шляху *(див. вище),* M2, M4 і M5 — від інтернейронів *«ON»*-шляху, M3 — від інтернейронів обох шляхів *(T. M. Schmidt та співавт., 2011).* M1-нейрони проєктуються переважно у центри, не пов'язані з формуванням зображення, — *nc. pretectalis olivaris (контроль зіничного рефлексу)* і *nc. suprachiasmaticus (регуляція циркадного ритму).* Проекції M3-підтипу невідомі. Проекції M2, M4 і M5 охоплюють бічне колінчасте тіло, верхні горбики і *nc. pretectalis olivaris (T. M. Schmidt та співавт., 2011).* Клітини M2 проєктуються у *nc. pretectalis olivaris, мінімально — у nc. suprachiasmaticus (T. M. Schmidt та співавт., 2011).* Ймовірно, усі види меланопсинпозитивних гангліонарів беруть участь у регуляції афективної сфери *(«mood»; T. M. Schmidt та співавт., 2011).* Згідно з S. Hughes та співавторами *(2016),* у відповідь на світлову стимуляцію реєструють збудження нейронів сітківки генетично модифікованої миші, позбавленої експресії усіх відомих на даний час фоточутливих рецепторних білків світлових рецепторів *(Gnat$^{-/-}$, Cnga3$^{-/-}$, Opn4$^{-/-}$).* Роль опсину-5 у цьому феномені вкрай обмежена. Джерелом реєстрованого збудження за таких умов автори розглядають невелику популяцію амакринових клітин, позитивних щодо експресії Dab1 *(disabled-1),* однак негативних стосовно експресії GlyT-1 *(glycine transporter-1).*

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/ Retinal_ganglion_cell* • B. B. Boycott, H. Wassle, 1974.

[2] Англ. — *accessory optic nuclei*: *dorsal, lateral, and medial terminal nuclei.*

1871 Ці серотонінергічні нейрони віддають одночасно проєкції і на преганглiонари бічних рогів *(наприклад, тих, що іннервують наднирники),* і на мотонейрони передніх рогів *(наприклад, на ті, що іннервують musc. gastrocnemius; I. A. Kerman та співавт., 1996)*, спряжуючи рухову функцію, вісцеральну регуляцію і афективну сферу у контексті стресу.

1872 В оригіналі — *«fight-or-flight»;* бере участь в її пригніченні у випадку прикладання безпечних стимулів. Див. також виноску 1904. Ця частина комплексу шва бере участь також у механізмах опосередкованої опіоїдами анальгезії, у формуванні мережевих корелятів оперантного спокою, гіпотензії, брадикардії, гіпорефлексії *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011).*

1873 Група B7, попередньо відома як *nc. centralis superior (pars dorsalis)* і *nc. annularis;* згідно з M. W. Hale й C. A. Lowry *(2011)* каудально продовжується у так зване *«мостове ядро шва» — pontine raphes nucleus.*

1874 Хоча у каудальних відділах складається з двох білатеральних стовпів веретеноподібних нейронів *(оглянуто M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011).*

1875 З посиланням на L. J. Porrino, P. S. Goldman-Rakic, 1982.

1876 C. A. Lowry та співавт., 2007.

1877 Охоплює вентрально нижній жолоб стінки водогону *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011).*

1878 Можливо, йдеться про *nc. reticularis pontis oralis*, у роботах фігурує «*pontine raphe nucleus» (M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011).*

1879 Англ. — *executive function.*

1880 Обов'язковими інструментами функції виконавчого контролю є увага і процесуальна пам'ять *(відмічають зворотний зв'язок між активністю 5-HT$_{2A}$-залежної сигналізації у DLPFC і реалізацією обох цих аспектів психічного процесу),* а також консолідація пам'яті, пригнічення мимовільних внутрішніх тригерів чи реакцій на зовнішні подразники, аберантних стосовно досягнення мети *(«response inhibition»),* когнітивна гнучкість і зворотне навчання [1], оцінка можливостей *(«choice evaluation»)* і прийняття рішення [2], просторове пізнання *(оглянуто S. Aznar, A. B. Klein, 2013; G. Zhang, R. W. Stackman Jr., 2015; S. Aznar, Mel.-S. Hervig, 2016).* Всі ці елементи психічної функції модулюються не лише серотонінергічною, але й дофамінергічною, норадренергічною й ацетилхолінергічною системами мозку *(S. F. Logue, T. J. Gould, 2014; див. у відповідних пунктах тексту)*, з котрими прямо чи опосередковано пов'язані елементи розглядуваної стовбурової системи вісцероцепції — NTS, C1-, A2-нейрони, LPGi/PGi тощо.

---

[1] Англ. — *reversal learning*: усвідомлене нівелювання раніш сформованого навику; відмічено додатну кореляцію між обома зазначеними аспектами когнітивної функції і активністю 5-HT$_{2A}$-сигналізації у вентромедіальних ділянках орбітофронтальної кори *(посилання — у відповідній частині тексту виноски).*

[2] Англ. — *decision-making*; префронтальна кора за участі таламуса — оцінка рівня пильності і уваги, за участі гіпокампа — залучення попереднього досвіду, за участі стріатума — оцінка підкріплення, за участі мигдалеподібного комплексу — оцінка ризиків тощо *(посилання — у відповідній частині тексту виноски).*

1881 За узагальненими даними *(G. Zhang, R. W. Stackman Jr., 2015)* рецептори 5-HT$_{2A}$ найінтенсивніше експресуються у ділянках головного мозку, активність котрих важлива для реалізації когнітивних функцій, зокрема, навчання і пам'яті. Рецептори 5-HT$_1$ найінтенсивніше експресуються у тканинах судинного сплетення великого мозку, інтенсивно — у речовині бічного перегородкового комплексу і вентрального палідуму, у зубчастій звивині, у гіпокампі, дорзальній частині підставки й енторінальній корі, *nc. pretectalis olivaris*, у чорній речовині, у деяких ядрах мигдалеподібного комплексу, у ядрах гіпоталамуса і у *nc. raphes dorsalis (J. M. Palacios та співавт., 1981, 1986, J. M. Palacios, 2016).* Причому, у зубчастій звивині і у нейронних групах перегородки переважає експресія 5-HT$_{1A}$, у вентральному палідумі, дорзальній частині підставки, чорній речовині *і nc. pretectalis olivaris* — 5-HT$_{1B}$, у тканинах судинного сплетення — 5-HT$_{1C}$ *(Ibid.).* Середню інтенсивність експресії виявляли в огорожі *(claustrum),* нюховому горбку, *nc. accumbens,* ЦСР і у зубчастому ядрі мозочка *(nc. dentatus, nc. lateralis cerebelli)*; на рівні нижче середнього й низькому — експресію 5-HT$_1$ виявляли у структурах неостріатума і в корі великого мозку, низьку експресію виявляли у речовині мосту, довгастого і спинного мозку *(Ibid.).* Крім того, у реалізації різних аспектів функції пам'яті доведено роль серотонінергічних рецепторів 5-HT$_{1A}$, 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_{1F}$, 5-HT$_{2A}$, 5-HT$_{2C}$, 5-HT$_3$, 5-HT$_4$, 5-HT$_{5A}$, 5-HT$_6$ і 5-HT$_7$ *(A. Meneses, 2013, 2014).*

1882 В оригіналі — *«stress coping».*

1883 В оригіналі — *«spatial cognition».*

1884 Йдеться про речовини, котрі викликають зорові галюцинації.

1885 G. D'Andrea та співавт., 2015; M. Deen та співавт., 2017; C. F. Gasparini та співавт., 2017; R. Noseda та співавт., 2017; H. W. Schytz та співавт., 2017.

1886 Аференти внутрішньочерепної васкулатури.

1887 Зокрема, участь у їх формуванні NTS, блакитного місця, ЦСР, VTA, ряду ядер гіпоталамуса *(P. J. Goadsby та співавт., 2017).*

1888 Приміром, нейрони NTS несуть у ЦСР прямі вісцерогенні входи, у тому числі й від холецистокінінчутливих аферентів

органів травної системи *(O. Viltart та співавт., 2006)*.

[1889] *Subst. grisea centralis,* англ. — *periaqueductal grey (PAG), central grey.*

[1890] NADPHd — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase.

[1891] У тому числі й проєкції у чорну речовину і VTA; беруть участь у механізмах позитивного підкріплення.

[1892] Проектуються переважно у вентролатеральну і медіальну частину ЦСР.

[1893] Проектуються переважно у дорзолатеральну частину ЦСР.

[1894] Мостовий центр сечовипускання; описаний F. J. F. Barrington у 1925 р.; *https://en.wikipedia.org/wiki/Pontine_micturition_center.*

[1895] Віддає низхідні впливи на симпатичні преганглiонари бічних рогів спинного мозку.

[1896] Англ. — *lateral tegmental field.*

[1897] «*NRA* [nucleus retroambiguus — В. М.] *is a relatively small cell group, but rostrocaudally it extends several millimeters from the level just rostral to the obex caudally into the most rostral part of the first cervical spinal segment» (G. Holstege, 2014).* За даними V. G. J. M. Vanderhorst та співавторів *(2000),* компактна група нейронів медіальної ділянки латеральної частини ЦСР мавпи *(Macaca mulatta)* віддає численні двобічні проєкції у *nc. retroambiguus*, серед котрих переважають іпсилатеральні. Поміж нейронів *nc. retroambiguus*, котрі отримують впливи ЦСР, наявні ті, що іннервують інтернейрони і мотонейрони попереково-крижового відділу спинного мозку, чим забезпечується механізм копулятивної активності.

[1898] Глутаматергічні проєкції. У B. Myers та співавторів *(2016)* читаємо: «*Generally, the PVN is divided into magnocellular and parvocellular regions For instance, the anterior, medial, and posteriormagnocellular portions of the PVN contain neurons that synthesize oxytocin and vasopressin for release from neurosecretory terminals in the posterior pituitary (van Leeuwen et al., 1979). Within parvocellular regions, the lateral, dorsal, and ventromedial areas give rise to central projections that target the basal forebrain, brainstem, and spinal cord (Swanson and Sawchenko, 1983). These central circuits regulate numerous autonomic and behavioral processes through the release of oxytocin, vasopressin, and other transmitters (Knobloch and Grinevich, 2014)».* Таким чином здійснюється вплив ЦСР на ряд нейромодуляторних систем — вазопресинової, окситоцинової, кортиколіберинової; остання — ключова у механізмах психологічного стресу *(див. вище)*.

[1899] Найменша кількість проєкцій.

[1900] Відома також роль ЦСР у формуванні хронічних больових синдромів. Приміром, у пацієнтів з хронічним больовим синдромом на тлі шийного остеохондрозу відзначають кореляцію активності ЦСР і кори правої очноямкової звивини *(орбітофронтальної кори), g. supramarginalis,* лушпини, а також ACC ліворуч *(C. X. Yu та співавт., 2017).* На моделі мігренозного болю у щура спостерігають зменшення функціональної зв'язності між ЦСР і базальними гангліями, дорзальною латеральною частиною таламуса, прелімбічною корою, збільшення зв'язності — з префронтальною, поясною і руховою корою *(Z. Jia та співавт., 2017).* При фіброміалгії відмічають збільшення функціональної зв'язності між ЦСР і корою язикової звивини, гіпокампом, зменшення зв'язності — між ЦСР і додатковою руховою корою, PCC, корою кутової звивини, бічною потиличною корою, DMPFC, DLPFC і VLPFC *(M.-A. Coulombe та співавт., 2017)*.

[1901] ЦСР розглядають як центральний генератор стандартних звукових патернів, підпорядкований афективній частині рухової системи *(G. Holstege, 2016),* що бере участь у мовній продукції, можливо, у формуванні її емоційного забарвлення. Вокалізацію ініціюють впливи вищих відділів рухової системи; ланцюг виконавчої ланки за будь-яких варіантів вокалізації починається у ЦСР, нейрони котрої відсилають проєкції у *nc. retroambiguus,* де розташовані премоторні нейрони, котрі, у свою чергу, іннервують мотонейрони ключових для вокалізації м'язів *(оглянуто V. G. J. M. Vanderhorst та співавт., 2000)*.

[1902] Регуляція сечовипускання здійснюється за участю ЦСР, мостового центру сечовипускання *(«pontine micturition center, Barrington's nucleus»),* парабрахіального комплексу *(поведінкова мотивація випорожнення),* лобової кори [1], лобово-тім'яної і тім'яної ділянок кори *(преклин),* ACC і острівця *(особливо правого)* [2], PCC, а також неостріатума, гіпокампального і мигдалеподібного комплексу, мозочка й гіпоталамуса *(M. J. Drake та співавт., 2010).* Коротко, відомо *(оглянуто G. Holstege, 1998)*, що нейрони мостового центру сечовипускання віддають моносинаптичні глутаматергічні проєкції на парасимпатичні нейрони крижового відділу спинного мозку і таким чином опосередковано активують *m. detrusor vesicae.* Ці ж низхідні волокна формують синапси з ГАМК-ергічними нейронами *nc. commissuralis (на рівні крижових сегментів S_2–S_3),* котрі чинять гальмівний вплив на нейрони ядра Онуфа *(«nucleus of Onuf»; G. Holstege, 1998),* які, у свою чергу, активують *m. sphincter vesicae (Ibid.).* Так забезпечується координація функції обох ключових м'язів сечового міхура під час сечовипускання. Нейрони ЦСР, котрі іннервують мостовий центр сечовипускання, отримують, окрім іншого, впливи від гіпоталамічних нейронів передзорового поля, котрі відсилають також і прямі проєкції у поле Баррінгтона *(Ibid.).*

---

[1] Йдеться про роль MPFC у прийнятті рішення про випорожнення з урахуванням соціального та емоційного контексту *(посилання у кінці відповідного речення виноски)*.

[2] Відповідає за координацію з функціями автономної активації *(«autonomic arousal»)* та вісцероцепції на тлі стану психоемоційного стресу чи конфлікту *(посилання у кінці відповідного речення виноски)*.

[1903] Описано участь ЦСР у формуванні мозкових корелятів функціональної диспепсії, для котрої характерно збільшення функціональної зв'язності ЦСР з острівцем, зменшення — з орбітофронтальною корою, DLPFC, гіпокампом та парагіпокампальною корою *(P. Liu та співавт., 2017).* При цьому виявлено позитивну кореляцію між тривалістю захворювання і силою функціональної зв'язності ЦСР з лушпиною та додатковою руховою зоною кори, а також між тяжкістю симптоматики і зв'язністю ЦСР з острівцем *(Ibid.).* У пацієнтів з функціональною диспепсією та симптоматикою депресивного чи тривожного розладу виявляють порушення функціональної зв'язності між ЦСР і ACC, корою преклину, DLPFC та хвостатим ядром *(Ibid.)*.

[1904] Англ. — *«fight-or-flight»* (*K. Roelofs, 2017*); проявом реакції на рівні рухової системи у людини є нетривале заціпеніння у відповідь на потужний різкий негативний стимул, котре продукується за участі вентролатеральної частини ЦСР, дорзолатеральна ж частина пов'язана з реалізацією наступної фази реакції — власне відсічі, спротиву джерелу стимулу чи втечі від нього, тобто у реалізації захисної поведінки *(Ibid.).* У стадії заціпеніння відмічають брадикардію, гальмування усіх рухових реакцій шляхом вибіркового пригнічення фазичної, але не тонічної активності м'язів, що опосередковується, найімовірніше, через нейрони ростровентральної ділянки довгастого мозку *(RVM — rostral ventral medulla)* і, стосовно генезу брадикардії — через *nc. dorsalis n. vagi (Ibid.).* Анальгезія під час заціпеніння формується завдяки впливам вентролатеральної частини ЦСР на опіоїдпродукуючі нейрони рострального вентромедіальної частини довгастого мозку *(RVMM; Ibid.).* Впливи на ЦСР на тлі загрозливих стимулів надходять передусім від VMPFC і ACC, котрі проєктуються також і у мигдалеподібний комплекс *(у базолатеральну частину і центральне ядро)* й у гіпоталамус *(Ibid.)*. Мигдалеподібний комплекс відсилає впливи у гіпоталамус і ЦСР; гіпоталамус — у стовбурові відділи рухової системи і у

ЦСР *(S. Koutsikou та співавт., 2017; K. Roelofs, 2017).* Вентролатеральна частина ЦСР, ймовірно, модулює сенсорні входи у кору мозочка *(N. L. Cerminara та співавт., 2009),* пригнічує передачу ноцицептивної інформації і потенціює передачу пропріоцептивної *(S. Koutsikou та співавт., 2015; див. також дані J. Mehnert та співавт., 2017);* ця ж частина ЦСР модулює активність медіального ядра мозочка *(nc. medialis cerebelli s. nc. fastigii, ядро вершини)* і у залежний від піраміди мозочка *(pyramis)* і нижньої оливи спосіб обумовлює збільшення збудливості спинномозкових α-мотонейронів *(S. Koutsikou та співавт., 2014, 2015).* Медіальне ядро мозочка віддає проєкції у стовбурові групи, котрі мають прямий стосунок до регуляції рухів голови, шиї та верхніх кінцівок, регуляції постави і постуральних антигравітаційних реакцій *(S. Koutsikou та співавт., 2015)*. Цікаво, що активація вентролатеральної частини ЦСР супроводжується зменшенням активності нейронів медіального ядра мозочка, котрі беруть участь у обробці ноцицептивних стимулів і розташовані у тій частині ядра, з якої надходять проєкції у присінкові ядра, ядра медіальної частини ретикулярної формації стовбура і у верхні горбики.

[1905] В оригіналі — *«social defeat».* На тлі такого стану у мишей спостерігають зменшення функціональної зв'язності між MPFC і дорзальною частиною ЦСР, причому важливі для адаптації до соціальної травми проєкції у дорзальну частину ЦСР формуються аксонами глутаматергічних пірамідних нейронів V-го шару MPFC *(T. B. Franklin та співавт., 2017)*.

[1906] Завдяки проєкціям ЦСР у чорну речовину і VTA *(S. K. Suckow та співавт., 2013)*.

[1907] Англ. — *arousal.*

[1908] Англ. — *executive network;* йдеться про полюс лобової частки й ряд ділянок кори мозочка.

[1909] Англ. — *salience network.*

[1910] Англ. — *paracingulate gyrus.*

[1911] Англ. — *default mode network*.

[1912] Англ. — *deep mesencephalic reticular nucleus*.

[1913] Термін «*sleep pressure*», на жаль, не має вдалого українського відповідника; в цитованій роботі зворот звучить як «*accumulation and dissipation of REM sleep pressure*» *(F. Weber та співавт., 2018)*, тут «*REM sleep pressure*» слід розуміти як тенденцію до або ймовірність виникнення REM-сну, яка виражається рядом квантифікованих показників — частота настання епізодів REM-сну, їх тривалість тощо. Наприклад: «*Such a correlation suggests that the inter-REM interval is under homeostatic regulation, in which REM sleep pressure accumulated during inter-REM intervals is partially dissipated by each REM sleep episode[33, 34]; a longer episode causes stronger dissipation of the pressure and thus requires a longer interval for accumulation before the next REM episode» (Ibid.).* Або: *«These findings support the notion that the ultradian timing of REM sleep is strongly regulated by a homeostatic pressure that accumulates on a time scale of minutes and is partially dissipated by each REM sleep episode[33, 34, 39]» (Ibid.).* У більш загальному розумінні словосполучення «*sleep pressure*» може означати ендогенний, обумовлений передусім біохімічними, метаболічними чинниками *«потяг до сну»*, тобто невідворотність ініціації сну, часто означувану як «*homeostatic sleep pressure*». Стосовно результатів, отриманих F. Weber та співавторами *(2018)*, важливо, що активність ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР у період між фазами REM-сну знижується поступово, градуально, відновлюється протягом кожного наступного епізоду REM-сну, причому до величини, яка залежить від тривалості епізоду, що, на думку авторів і відображає *«накопичення та розсіювання» («accumulation and dissipation»)* такої характеристики, як *«REM sleep pressure».* Автори зазначають, що депривація тварин щодо REM-сну протягом кількох годин зменшує активність *«REM-off»*-нейронів, збільшує активність *«REM-on»*-нейронів та експресію BDNF у речовині мозку; можливо, тривалі зміни йонної проникності мембран ГАМК-ергічних нейронів vlЦСР, їх електрофізіологічних властивостей є виразником циркадних гомеостатичних процесів *(«regulated by homeostatic need for REM sleep»)*.

[1914] Англ. — *ventral tegmental area*, VTA.

[1915] Отримує проєкції також і від ЦСР — O. Menant та співавт., 2016.

[1916] Найбільшу кількість проєкцій C1-нейронів виявлено у ретрорубральному полі, A2-нейронів — у ретрорубральному полі та *ncc. linearis rostralis et centralis (C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009)*

[1917] Звідки й номенклатурне позначення груп цих нейронів — літерою «A»; A. Dahlstroem, K. Fuxe, 1964.

[1918] **Точне джерело** наведеної інформації: *https://en.wikipedia.org/wiki/Norepinephrine#Central_nervous_system,* з посиланням на A. Dahlstroem, K. Fuxe, 1964.

[1919] Групу A8 у миші співлокалізують з ретрорубральним полем, розташована дорзолатеральніше чорної речовини на рівні червоного ядра і каудальніше; група A9 у більшості об'єму співпадає з компактною частиною чорної речовини [1]. Сукупність дофамінергічних нейронів ростральної частини *nc. raphes dorsalis (у щура — ~1 000 клітин)* позначають як групу *«A10 dc»* або як *«вентральна/вентролатеральна частина ЦСР» (J. R. Cho та співавт., 2017).* Дофамінергічні нейрони чорної речовини надзвичайно інтенсивно інервують стріатум, формуючи у щура в середньому по 300 000 терміналей на кожен аксон, сумарна довжина котрих для одного нейрона складає 0.5 м, а зона охоплення — ~3 % об'єму речовини стріатума *(L.-E. Trudeau та співавт., 2014).* Однак частка варикозитатів, котрі входять до складу синапсів, низька — 20–50 %, тобто більша частина медіатора вивільнюється несинаптичним чином *(Ibid.).* Інші анатомічні структури, з котрими співлокалізовані домамінергічні групи: *nc. periventricularis (A11)* і *nc. arcuatus (A12)* гіпоталамуса, *zona incerta (A13),* а також *nc. periventricularis* преоптичної ділянки гіпоталамуса [1].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Dopaminergic_cell_groups.*

[1920] Згідно з даними, цитованими Y. H. Fu та співавторами *(2016)*, у компактній частині чорної речовини дорослої людини двобічно нараховують 200 000–420 000 тирозингідроксилазапозитивних нейронів, у VTA — 60 000–65 000.

[1921] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_tegmental_area.*

[1922] Англ. — *parafasciculus retroflexus area*; ймовірно, поняття «*parafasciculus retroflexus area*» об'єднує *nc. interfascicularis* і *ncc. linearis rostralis et caudalis*.

[1923] Англ. — *rostromedial tegmental nucleus,* RMTg; *«The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), also known as the tail of the ventral tegmental area (tVTA), is a GABAergic nucleus which functions as a «master brake» for the midbrain dopamine system.[1][2] It is poorly differentiated from the rest of the ventral tegmental area (VTA) and possesses robust functional and structural links to the dopamine pathways.[1][2]»* **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Rostromedial_tegmental_nucleus.*

[1924] Фенотип нейронів цього ядра переважно ГАМК-ергічний *(див. попередню виноску).*

[1925] Конкретніше, йдеться про серединні частини VTA миші *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017, з посиланням на T. Yamaguchi та співавт., 2015)*.

[1926] Vesicular monoamine transporter 2.

[1927] Англ. — *aromatic acid decarboxylase*, AADC.

[1928] Dopamine transporter.

[1929] D. J. Barker та співавт., 2016; Y. H. Fu та співавт., 2016; M. Morales, E. B. Margolis, 2017.

[1930] O. Arias-Carrión та співавт., 2014; C. Baimel та співавт., 2014; E. Del Cid-Pellitero, M. Garzón, 2014.

[1931] Аналогічну властивість описано *(наводимо за D. J. Barker та співавт., 2016)*: **1)** для гранулярних нейронів зубчастої звивини — глутамат/ГАМК-ергічні мохоподібні волокна гіпокампа виявляють на тлі епілептичного процесу, під час он-

тогенезу, можливо, у нормі *(A. Münster-Wandowski та співавт., 2013; R. Gutierrez, 2016);* **2)** для нейронів *nc. olivaris superior lateralis* новонароджених *(P1–12)* щурят — ГАМК/глутаматергічні терміналі у трапецієподібному тілі; **3)** для нейронів ентопедункулярного ядра миші *(гомолог внутрішнього сегмента блідої кулі)* — ГАМК/глутаматергічні проєкції у латеральній частині повідця; **4)** для нейронів кори великого мозку щура — коекспресія VGLUT1 і VGAT у зрілих тварин, копродукція ГАМК і глутамату терміналями нейронів незрілої кори *(E18) in vitro (G. Fattorini та співавт., 2015);* **5)** для нейронів компактної частини чорної речовини дорослих мишей — дофамін/ГАМК-ергічні терміналі у прижиттєвих парасагітальних зрізах мозку *(N. X. Tritsch та співавт., 2012);* **6)** для амакринових клітин сітківки ока миші *(дофамін/ГАМК-ергічний фенотип)* [1], щура та кроля *(ГАМК/ацетилхолінергічний фенотип; A. J. Granger та співавт., 2016);* **7)** для нейронів *nc. accumbens* гризунів, серед котрих виявляють дофамін/глутаматергічні *(D. J. Barker та співавт., 2016);* **8)** для перігломерулярних нейронів нюхової цибулини *(B. J. Maher, G. L. Westbrook, 2008);* **9)** для нейронів *nc. tuberomamillaris миші,* котрі відсилають ГАМК/гістамінергічні проєкції у неостріатум і кору великого мозку *(X. Yu та співавт., 2015);* **10)** для стріарних інтернейронів зрілої миші, серед котрих виявляють ацетилхолін/глутаматергічні або ацетилхолін/ГАМК-ергічні *(прижиттєві зрізи; M. J. Higley та співавт., 2011; A. B. Nelson та співавт., 2014);* **11)** для нейронів медіальної частини комплексу повідця миші, котрі відсилають ацетилхолін/глутаматергічні проєкції у *nc. interpeduncularis (J. Ren та співавт., 2011);* **12)** для кіркових інтернейронів, нейронів зовнішнього сегмента блідої кулі і *nc. basalis* зрілої миші *(ацетилхолін/ГАМК-ергічний фенотип; A. Saunders та співавт., 2015 a, b)*.

[1] Для ізольованих перикаріонів цих клітин виявлено продукцію дофаміну і ГАМК — H. Hirasawa та співавт., 2012.

[1932] У межах однієї терміналі, у котрій виявляють ГАМК- і глутаматвмісні везикули.

[1933] Глутамат — аксональними терміналями, дофамін — варикозитатами.

[1934] В межах однієї терміналі, котра містить *«двомедіаторні»* везикули.

[1935] GAD — glutamate decarboxylase.

[1936] Англ. — *extended amygdala*; син.: розширений мигдалеподібний комплекс; див. с. 193, виноску 2433.

[1937] Англ. — *interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure.*

[1938] Невелика кількість аферентів.

[1939] Згідно з даними, узагальненими D. J. Barker та співавт., 2016, з посиланням на S. R. Taylor та співавт., 2014, а також згідно з M. Morales, E. B. Margolis, 2017.

[1940] Оглянуто у: D. J. Barker та співавт., 2016; M. Morales, E. B. Margolis, 2017.

[1941] Мотиваційні аспекти психічної діяльності мають мозкові мережеві кореляти, сформовані за участю VTA, *nc. accumbens*, мигдалеподібного комплексу, вентральної частини гіпокампа і MPFC *(A. Lüthi, C. Lüscher, 2014);* описують підсистему, центром якої є мигдалеподібний комплекс *(мережеві кореляти впливу аверсивних стимулів, реакції страху, реакцій психічного стресу)* і так звану мезолімбічну підсистему, у якій ключове значення належить VTA і *nc. accumbens*.

[1942] Йдеться про *«салієнтність»*. На думку E. S. Bromberg-Martin та співавторів *(2010),* серед дофамінергічних нейронів VTA присутні такі, що кодують власне значущі, салієнтні стимули, а також нейрони, котрі кодують рівень *(«value»)* значущості. Нейрони першої категорії також беруть участь у підтримці орієнтувального, пізнавального і мотиваційного процесу, розташовані переважно у чорній речовині, невелика кількість — у VTA; у контексті формування відповіді на салієнтні стимули отримують впливи від *nc. amygdalae centralis* й віддають проєкції у серцевину *nc. accumbens,* у дорзальну частину стріатума і префронтальної кори *(Ibid.)*. Нейрони другої категорії, окрім кодування рівня значущості стимулу, беруть участь у механізмах пошукової поведінки, у оцінці й навчанні; вони зосереджені у VTA і чорній речовині, отримують важливі для формування кореляту значущості впливи від межової ділянки блідої кулі *(«globus pallidus border»)* через ділянку хвоста VTA і латеральну частину повідця; проєктуються у зовнішню частину *nc. accumbens*, дорзальну частину стріатума і у латеральні ділянки префронтальної кори *(Ibid.)*. Найімовірніше, реалізація обох категорій функції залежить від нейронів VTA, котрі проєктуються у різні частини префронтальної кори — у DLPFC і VMPFC *(Ibid.)*.

[1943] За однією зі схем *(D. J. Chandler та співавт., 2014)* глутаматергічні впливи ЛПЯ активують нейрони VTA, котрі проєктуються у *nc. accumbens,* і тим самим беруть участь у механізмах підкріплення; нейрони ж латеральної частини повідця синапсують на тих нейронах VTA, котрі проєктуються у префронтальну кору і беруть участь у механізмах відрази. Механізм реакції на винагороду включає *(оглянуто M. Morales, E. B. Margolis, 2017)* глутаматергічні впливи на дофамінергічні нейрони VTA від ЛПЯ, *nc. raphes dorsalis,* передніх відділів кори великого мозку і власних нейронів VTA; дофамінергічні нейрони VTA, у свою чергу, ймовірно, впливають на периферичну частину *nc. accumbens.* Інші варіанти: ГАМК-ергічні впливи латерального гіпоталамуса *(чи проєкції BNST нез'ясованого фенотипу)* на ГАМК-ергічні нейрони VTA, котрі синапсують з дофамінергічними нейронами VTA; впливи дофамін/ГАМК-ергічних нейронів VTA на латеральні групи повідця, котрі супроводжуються впливами *nc. accumbens (Ibid.).* Механізм реакції відрази схожі і включають глутаматергічні впливи на дофамінергічні нейрони VTA від латеральної частини повідця, впливи VTA на MPFC, впливи нез'ясованого фенотипу на нейрони VTA від BNST, а також глутаматергічні проєкції VTA на глутаматергічні нейрони латеральної частини повідця й ГАМК-ергічні нейрони *nc. accumbens*, которі, у свою чергу, віддають проєкції на суміжні ГАМК-ергічні шипуваті нейрони ядра *(Ibid.).* Дофамінергічні нейрони VTA під час формування навику активуються у відповідь на експозицію несподіваного, нового варіанта винагороди, змінюють характер активації при повторних епізодах його експозиції і, нарешті, тимчасово зменшують активність у відповідь на експозицію уже вповні очікуваної винагороди *(оглянуто E. S. Bromberg-Martin та співавт., 2010).* Крім того, дофамінергічні нейрони VTA реагують зміною активності у відповідь на експонування передвісника негативного результату; збільшення активності спостерігають при поданні передвісника винагороди, отриманні великої чи несподівано великої винагороди; зменшення активності корелює у часі з відсутністю інформації про можливість отримання винагороди або із надходженням інформації, котра свідчить про можливість отримання винагороди, меншої за очікувану *(Ibid.)*.

[1944] Здійснюється шляхом дофамінергічного впливу на синаптичні механізми енграмування інформації в гіпокампі, а також шляхом модулювання θ-ритму *(J. Orzeł-Gryglewska та співавт., 2015, с. 553, 555–558).*

[1945] Інформація про сигнали такого виду потрапляє у чорну речовину і VTA від верхніх горбиків і ППЯ.

[1946] Імовірно; на даний час такі ефекти виявлено для дофамінергічних нейронів рострального частини *nc. raphes dorsalis*.

[1947] C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009: «*The identification of medullary noradrenergic and adrenergic afferents to DA neuron areas indicates new pathways for visceral-related inputs to reward-related areas in the midbrain*».

[1948] Англ. — *glucagon-like peptide-1*, GLP.

[1949] Блокада сигнальної трансдукції через рецептор зазначеного пептиду *(GLP-1R)* у межах VTA і у серцевині *nc. accumbens* обумовлює суттєве збільшення споживання їжі

(A. L. Alhadeff та співавт., 2012). Активація GLP-1-позитивних нейронів NTS істотно зменшує вжиток кокаїну у щурів. Збільшена активація нейронів цього виду досягається кортикостероном, що може слугувати аутогенним механізмом обмеження кокаїнової залежності *(H. D. Schmidt та співавт., 2015).* Поряд з цим, тривала активація рецептора лептину у NTS, на відміну від аналогічної активації у VTA, не супроводжується збільшенням споживання їжі і маси тіла *(M. Matheny та співавт., 2013)*.

[1950] Для рутинного психічного процесу, метою якого є життєзабезпечення, відповідь на це питання вповні очевидна, оскільки формування вдалої стратегії виживання, напевне, неможливе без інформації про внутрішній стан організму, точніше, без *«відчуття»* його внутрішнього стану, які б форми воно не мало. Однак промоцією рутинного психічного процесу мотивація не обмежується; вона рухає найскладнішими проявами психіки, такими як творчість, вищі почуття, складний розмисел і пізнання тощо.

[1951] Про що йдеться, стане зрозуміло у пункті, присвяченому таламусу.

[1952] Англ. — *reward-seeking*.

[1953] Значна фракція, якщо не всі MCH-позитивні нейрони — глюкозочутливі.

[1954] Орексин *(orexin; син.: hypocretin)* — назва нейропептиду *(відомого у двох ізоформах — орексин A і орексин B),* котра походить від давньогрецького *ὄρεξις* — апетит *(https://en.wiktionary.org/wiki/orexin),* оскільки первинні ефекти обох ізоформ пептиду відомі ефектом збільшення споживання їжі *(T. Sakurai та співавт., 1998).* Альтернативна назва — гіпокретин 1 і 2, тобто *«hypothalamic member of the incretin family»* 1 та 2 *(L. de Lecea та співавт., 1998; оглянуто S. B. Li та співавт., 2016).* Пептиди довжиною 33 і 28 амінокислот, утворюються шляхом протеолітичної деградації пре-прооректину; взаємодіють з двома, пов'язаними з G-білком рецепторами *(OX1R — orexin type 1 receptor, і OX2R),* причому орексин B преферентно взаємодіє з OX2R, орексин A — з обома видами рецепторів *(A. Flores та співавт., 2015)*. Сигнальна трансдукція здійснюється в основному завдяки залученню Gq-субодиниці і активації фосфоліпаза-C-залежного шляху *(з активацією у протеїнкінази C; Ibid.).* Орексинергічні нейрони у ссавців розташовані у вентролатеральному гіпоталамусі *(кластер зорового шляху),* дорзомедіальній частині гіпоталамуса *(кластер у zona incerta)* та у перифорнікальній ділянці *(наведено за: L.-A. Dell та співавт., 2013; A. Flores та співавт., 2015)*.

[1955] В оригіналі — *«extinction of fear memories»*.

[1956] Наприклад, введення орексину-A у ділянку середньомозкового локомоторного центру *(МЛО)* обумовлює рухову активність, тоді як при введенні лише у ППЯ чи у сітчасту частину чорної речовини відмічають пригнічення ППЯ-залежної гіпотонії *(оглянуто K. Takakusaki і співавт., 2005)*.

[1957] Приміром, через спинномозкові вегетативні мережі — P. Carrive, 2013. Причому орексинергічні нейрони самі по собі, як і гістамінергічні нейрони гіпоталамуса, є pH-чутливими, збуджуються при закисленні *(pH 7.4–7.0)*, чим, ймовірно, провокують ацидоззалежну психічну активацію *(оглянуто A. Kernder та співавт., 2014)*.

[1958] Активність орексинергічних нейронов збільшується у стані неспання і зменшується при переході у фазу REM-сну *(оглянуто K. Takakusaki та співавт., 2006).* На тлі REM-сну позаклітинна концентрація орексину у латеральному гіпоталамусі та базальному передньому мозку суттєво вища, ніж під час NREM-сну *(однак очікувано нижча, ніж під час неспання; L. I. Kiyashchenko та співавт., 2002)*.

[1959] Цікаво, що у щура виявлено вікове зменшення кількості орексинергічних нейронів *(B. A. Kessler та співавт., 2011)*.

[1960] C. Peyron та співавт., 1998; T. Nambu та співавт., 1999, C. B. Saper та співавт., 2001.

[1961] Активація рецептора супроводжується деполяризацією нейронів — J. Kim та співавт., 2009 b.

[1962] У людини описано щонайменше 2 ядра цієї локалізації — переднє і заднє *(nc. paraventricularis* [thalami] *anterior et posterior; див. В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 225).*

[1963] У щура щільність орексинергічних терміналей та інтенсивність експресії орексинового рецептора OX1R у медіальній PFC збільшується від ростральної до каудальної частини *(J. Jin та співавт., 2016)*.

[1964] У тому числі на «*REM-on*»-нейрони.

[1965] Меланінконцентрувальний гормон, англ. — *melanin-concentrating hormone*, MCH. Стосовно сну — функціональний антагоніст орексину, котрий продукується інтенсивніше під час стану неспання [1]. Популяція MCH-позитивних нейронів мозку статево диморфна; вперше описаний у риб; у ссавців нейрони локалізовані в основному у латеральному гіпоталамусі та в ділянці навколо межі *nc. incertus* і гіпоталамуса *(«incertohypothalamic areas»),* MCH-позитивні нейрони цих ділянок коекспресують нейропептид EI і нейропептид GE — два пептиди, котрі утворюються з пре-пропептиду MCH *(оглянуто J. G. P. Ferreira та співавт., 2017).* Невелику кількість MCH-нейронів виявлено у ділянці нюхового горбка і присередниної *(«paramedian»)* ретикулярної формації моста *(Ibid.).* Функції MCH: обмеження витрат енергії, участь у реалізації функції пам'яті, навчання, у модуляції уваги, у реалізації реакції стресу, тривоги, у функції репродуктивної системи, а також у контролі циклу *«сон – неспання» (Ibid.).* Діє через пов'язані з G-білком рецептори MCHR1 *(у цілому пригнічувальний вплив)* і MCHR2 *(уявлення про функції обмежені; Ibid.).* Зони експресії включають гіпокамп, підставку, базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens, nc. ventromedialis і nc. arcuatus* гіпоталамуса*, zona incerta (Ibid.)*.

[1966] Дані оптогенетичного дослідження ефектів стимуляції закінчень MCH-нейронів у товщі латерального ядра перегородки свідчать на користь їх глутаматергічного фенотипу *(M. J. S. Chee та співавт., 2015)*.

[1967] E. Del Cid-Pellitero, B. E. Jones *(2012)* описують ГАМК-ергічні MCH-позитивні закінчення у блакитному місці; ГАМК-ергічний фенотип MCH-нейронів латерального гіпоталамуса з посиланням на ряд першоджерел описується в оглядовій роботі P. H. Luppi та співавторів *(2013 a).* Попри це, ГАМК-ергічний фенотип MCH-нейронів залишається предметом дискусій *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*: оптогенетична активація волокон MCH-нейронів у ділянці *nc. tuberomamillaris* на прижиттєвих зрізах мозку миші обумовлює $ГАМК_A$-залежні гальмівні постсинаптичні потенціали на поверхні гістамінергічних нейронів, котрі тригерують неспання *(S. Jego та співавт., 2013),* оптогенетична стимуляція закінчень MCH-нейронів у товщі бічного перегородкового комплексу на прижиттєвих зрізах мозку миші супроводжується глутаматзалежним пригніченням резидентних нейронів, опосередкованим, ймовірно, локальними ГАМК-ергічними нейронами *(M. J. S. Chee та співавт., 2015).* Дія MCH включає пре- і постсинаптичні механізми, причому пресинаптичні вважають більш поширеними *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

[1968] Оглянуто у: J. G. P. Ferreira та співавт., 2017; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

[1969] *Cre*-залежний аденоасоційований вірусний вектор, що містить ДНК-послідовність стимулювального рецептора hM3Dq, введено у геном модифікованої миші; генетична модифікація лінії тварин полягала в асоціації гена *Cre*-рекомбінази з промотером гена *MCH* й отриманні організму з наявним конструктом у всіх клітинах; таким чином, *Cre*-рекомбіназу експресували лише ті клітини, які експресували *MCH* — відповідні нейрони латерального гіпоталамічного поля; специфічним агоністом білка hM3Dq, ген якого уміщали «під регуляцію» промотора гена *MHC*, був clozapine-N-oxide, який вводили інтраперітонеально *(R. Vetrivelan та співавт., 2016)*. hM3Dq — Gq-coupled human M_3 muscarinic DREADD [designer receptors exclusively activated by designer drug] *(G. M. Alexander та співавт., 2009)*.

[1970] Дифтерійний токсин, тип не вказано.

[1971] Йдеться про структуру діурнального ритму — «*diurnal rhythm*»; *https://en.wikipedia.org/wiki/Circadian_rhythm.*

[1972] E. Arrigoni та співавт., 2016 з посиланням на: R. R. Konadhode та співавт., 2013 і B. E. Jones, O. K. Hassani, 2013.

[1973] *Nc. raphes dorsalis* і блакитного місця.

[1974] Вентролатеральна частина гіпоталамуса.

[1975] Англ. — *parvafox nucleus*: містить Parv- і Foxb1-позитивні нейрони, звідки й назва *(G. Alvarez-Bolado, M. R. Celio, 2016)*.

[1976] 10 % нейронів ядра.

[1977] В оригіналі — «*cuneiform nucleus*», отже, йдеться про середньомозкове *nc. cuneiformis*, елемент МЛО.

[1978] Відома передусім як ділянка, описана C. von Economo у якості ключової стосовно виникнення постенцефалітичної інсомнії. C. B. Saper та співавтори *(2010)* пишуть: «*During the epidemic of encephalitis lethargica around the time of the World War I, Von Economo (1930) reported that patients with lesions in the preoptic region around the rostral end of the third ventricle demonstrated profound insomnia. Experimental lesions of the preoptic-basal forebrain region reduced sleep in rats and cats (McGinty and Sterman, 1968; Nauta, 1946), but the exact population of sleep-promoting neurons was unknown*».

[1979] Імовірно, йдеться про *area preoptica, pars ventrolateralis*; англ. — *ventrolateral preoptic* [VLPO] *area*.

[1980] Англ. — *median preoptic nucleus*, MnPn.

[1981] Коротко [1], галанін — нейропептид, що містить 30 амінокислотних залишків *(H. sapience sapience)*, активна форма утворюється з препрогаланіну *(129 амінокислотних залишків, кодується геном GAL)*, внаслідок чого утворюється й інший пептид — GMAP *(galanin message-associated protein; 59–60-амінокислотних залишків)*. Інший ген, структурно близький до *GAL*, — кодує галаніно-подібний пептид *(galanin-like peptide, GALP; 60 амінокислот, утворюється з препропептиду довжиною 115–120 амінокислотних залишків)* і алярин *(25 амінокислот)*, мРНК котрих виникають внаслідок альтернативного сплайсингу транскрипту гена *GALP*. Галанін виявлено V. Mutt та співавторами у 1978 році, названо шляхом додавання першої літери N-кінцевої амінокислоти *(гліцин)* і назви C-кінцевої амінокислоти *(аланін)*. У ссавців первинна структура, в основному C-кінцева частина, варіює *(не менше 25 % амінокислотної послідовності)*. Виявляють в основному у ЦНС, найінтенсивніша експресія — у преоптичному, перівентрикулярному і дорзомедіальному ядрах гіпоталамуса, у BNST, у медіальній і латеральній частинах мигдалеподібного комплексу, у блакитному місці, NTS; найменш інтенсивна — у нюховій цибулині, групах перегородки, у таламусі, парабрахіальному комплексі, *nc. spinalis n. trigemini*. Опосередковує впливи через три класи G-білокзв'язувальних рецепторів — GALR1, GALR2, GALR3, експресія котрих найбільша у речовині мозку і підшлункової залози; ефект — активація цАМФ-, PBK/Akt-, MAPK- и Ca^{2+}-залежних шляхів сигнальної трансдукції з впливом на всі етапи біосинтезу білка, модуляція збудливості нейрона, модуляція впливів швидких нейромедіаторів. Бере участь у регуляції ряду важливих функцій: у формуванні апетиту і харчової поведінки, у забезпеченні енергетичного гомеостазу, у метаболізмі глюкози, у підтриманні водно-осмотичного балансу, у модуляції больового сприйняття, багатогранній регуляції статевої сфери, у регуляції реакцій локального запалення, у механізмах вродженого імунітету, у формуванні корелятів ряду психічних станів — тривоги та депресії. Виявлено кореляції носійства поліморфізмів генів галанінових рецепторів і аддиктивними розладами *(алкогольною, наркотичною, тютюновою залежностями)*, великим депресивним і тривожним розладом, а також хворобою Альцгеймера, епілепсією й епілептоїдними станами, варіантами перебігу інфаркту мозку і церебральної ішемії. Вивчається участь галаніну у функціонуванні системи мезенхімальних, нейрогенних та інших видів стовбурових клітин. Припускають участь галаніну у регуляції циклу *«сон – неспання»*. GALP синтезується нейронами *nc. arcuatus* гіпоталамуса і в ділянці нейрогіпофіза, бере участь у формуванні корелятів апетиту, у регуляції статевої сфери, у механізмах стресу та запалення [2].

[1] Матеріал виноски, за виключенням останнього речення, наведено за: *www.en.wikipedia.org/wiki/Galanin* • R. Lang та співавт., 2015.

[2] Джерело інформації, наведеної у останньому реченні виноски — *www.en.wikipedia.org/wiki/Galanin-like_peptide.*

[1982] P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на: J. E. Sherin та співавт., 1996, 1998; T. Gallopin та співавт., 2000.

[1983] Йдеться про ділянку, позначувану як *«extended VLPO» (P. H. Luppi та співавт., 2017).*

[1984] P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на: R. Szymusiak та співавт., 1998; J. Lu та співавт., 2000, 2002.

[1985] 80 % нейронів VLPO, які проєктуються у туберомамілярне ядро, експресують галанін та глутаматдекарбоксилазу; останнє свідчить на користь їхнього ГАМК-ергічного фенотипу *(J. E. Sherin та співавт., 1998)*.

[1986] Так звані T2-нейрони; ці нейрони також активуються агоністом аденозинового рецептора A_{2A}; активація цього аденозинового рецептора підпавутинним уведенням *(ростральніше VLPO)* агоніста супроводжується збільшенням добової тривалості NREM-сну й активацією ГАМК-ергічних нейронів VLPO; вимкнення експресії рецептора A_{2A} унеможливлює неспання-провокувальний ефект кофеїну *(збільшенням експресії c-fos; навед. за P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на ряд першоджерел, у тому числі на: T. E. Scammell та співавт., 2001; T. Gallopin та співавт., 2005; Z. L. Huang та співавт., 2005)*.

[1987] Перелік наводимо згідно з оглядовою статтею у Wikipedia [1]. За іншими уявленнями *(C. Yang та співавт., 2017 b)*, в котрих не знайшлося місця для прилеглого ядра, ростральна частина комплексу містить присередине ядро перегородки й вертикальну ніжку діагональної смуги Брока, їхні нейрони відсилають проєкції у гіпокамп та пов'язані ділянки алокортексу. Проміжна частина містить великоклітинне передзорове ядро, горизонтальну ніжку діагональної смуги Брока, вентральний палідум і нейменну речовину; нейрони цієї частини проєктуються у нову кору. Каудальна частина представлена *nc. basalis Meynerti*. Цікаво, що L. Heimer *(1995)* розглядає каудальну частину нейменної речовини як елемент вентрального палідума, ростральну — як елемент вентрального стріатума [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Basal_forebrain.*

[2] *http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=274.*

[1988] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_pallidum.*

[1989] У чинній анатомічній неоменклатурі *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 238) — «безіменна»*.

[1990] Епонім — ядро Мейнерта, див. далі.

[1991] Часто вживаний збірний термін *«medial septum»* охоплює *nc. septalis medialis* та ядро *(тобто, обидва ядра)* діагональної смуги Брока *(M. Tsanov, 2018; Y. Takeuchi та співавт., 2021)*.

[1992] Базальний передній мозок містить чотири (*Ch1–Ch4*) з шести популяцій ацетилхолінергічних нейронів мозку (*M.-M. Mesulam та співавт., 1983; G. A. Reid та співавт., 2018; G. He та співавт., 2023; див. далі*). Про інші дві (*M. M. Mesulam та співавт., 1989*) — повідомлялося у цій книзі раніше, у частинах, присвячених ППЯ (*просторовий пік популяції Ch5*) і латеродорзальному ядру покриву (*ЛПЯ; просторовий пік популяції Ch6*). M. M. Mesulam та співавтори (*1989*) згадують також про стовбурову групу Ch8 у ділянці парабігемінального ядра (*англ. — parabigeminal nucleus*).

[1993] E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, с. 325, 326; L. Heimer та співавт., 1997; L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007, с. 143; A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528. Див. також C. Serra та співавт., 2019 a, табл. 2 і с. 8.

[1994] Стосовно розташування *subst. innominata* у секторі мозку, відповідного передній пронизаній речовині — див. [1], а також репліку A. K. L. Liu та співавторів *(2015, с. 528)*, щодо нейменної речовини у розумінні K. B. Reichert. Однак, за даними L. Heimer та співавторів *(1997, с. 958)*, нюховий горбок *(чи передня пронизана речовина)*, ядро горизонтальної ніжки діагональної смуги і область перегородки не відносяться до subst. innominata, а лише є структурами з якими вона межує. Погляд S. Vattoth та S. Mariya *(2023, розділ "Basal forebrain", 2-й абзац, 1-ше і 2-ге речення)* з точки зору актуальних даних щодо розташування основного ядра Мейнерта *(див. далі)* — незрозумілий і аналізується нами у майбутній монографії, присвяченій нейрогістологічній спадщині Володимира Беца. Стосовно розташування *subst. innominata* нижче від *nc. lentiformis* — див. A. K. L. Liu та співавт., 2015, *fig*. 1; C. Serra та співавт., 2019 a, табл. 2.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Substantia_innominata.*

[1995] T. Meynert, 1872, с. 734 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Substantia_innominata.*

[1996] **Стосовно визнання авторства J. C. Reil** — див. T. Meynert, 1872, с. 734; L. Heimer та співавт., 1997, с. 958; A.K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528. **Стосовно визнання авторства K. B. Reichert** — див. L. Heimer та співавт., 1997, с. 958; A.K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528. **Див. також** E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, с. 326. З нез'ясованих нами причин A. Koelliker *(1896, с. 456)*, називає нейменну речовину як *«substantia innominata (Reil) Forel»*.

[1997] L. Heimer та співавт., 1997, с. 958 • A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528.

[1998] L. Heimer та співавт., 1997 • L.T. Grinberg, H. Heinsen, 2007, с. 143 • E. Engelhardt, 2013, с. 437–438 • A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528.

[1999] A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528. На думку L. Heimer та співавторів *(1997, с. 958)*, термін через анахронічність вартує вилучення з анатомічної номенклатури. Див. також C. Serra та співавт., 2019 a, с. 8.

[2000] J. C. Hedreen та співавт., 1984, *"Abstract"*, перше речення *"Introduction"*, а також с. 8 • R. H. Perry та співавт., 1984; N. Ulfig, 1989, *"Abstract"*, підпис до *fig*. 2 *(щоправда, у "Introduction" автори пишуть, що нейменна речовина оточує основне ядро)* • S. J. Teipel та співавт., 2005; A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528 • C. Serra та співавт., 2019 a, табл. 2 • E. K. Miyawaki та співавт., 2023, *"Abstract"* • S. Vattoth, S. Mariya, 2023, *"Abstract"*, *"Introduction"*, *"Basal forebrain"*. J. Tosevski та співавтори (1993) диференціюють основне ядро і нейменну речовину і не зазначають, у чому саме полягає різниця між цими двома поняттями. Стосовно некоректності синонімічного використання термінів *«нейменна речовина»* і *«основне ядро Мейнерта»* — L. Heimer та співавт., 1997, *"Abstract"*, 1-й абзац, останнє речення.

[2001] Базальної.

[2002] M. Yamaguchi, 2017.

[2003] Наступні 6 структур перелічено згідно з *https://en.wikipedia.org/wiki/Primary_olfactory_cortex*. Детальніший перелік структур, які зараховують до нюхової кори — див. Y. J. Zhang та співавт., 2024.

[2004] Англ. — *anterior olfactory nucleus*.

[2005] *Cortex piriformis*; англ. — *piriform cortex*.

[2006] *Cortex periamygdaloideus;* стосовно цієї частини мозку — див., наприклад, F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2015.

[2007] M. Yamaguchi, 2017; у цього автора йдеться про «*nucleus of LOT*»; найімовірніше, LOT — *lateral olfactory tract* (*див. G. De Cannière, 2023*).

[2008] A. Xiong, D. W. Wesson, 2016; G. A. Reid та співавт., 2018.

[2009] A. Xiong, D. W. Wesson, 2016; H. L. Cansler та співавт., 2020; K. Murata та співавт., 2024; M. Yamaguchi, 2024.

[2010] G. Meyer та співавт., 1989, с. 426, правий стовпчик, 2-й абзац зверху, з посиланням на I. N. Filimonov, 1964 *(бібл. опис джерела не наводимо)* • N. Sakamoto та співавт., 1999, підрозділ 2.3, другий абзац зверху, с. 3, а також *fig*. 1. **Див. також**: E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, підрозділ *"Tuberculum olfactorium"*, с. 320–323.

[2011] *Substantia perforata anterior*; A. C. Allison, 1954, *plate* 1, *fig*. 2.

[2012] E.C. Crosby, T. Humphrey, 1941, підрозділ *"Tuberculum olfactorium"*, с. 320–323 • C. von Economo, 2009, с. 60, правий стовпчик, останній абзац • N. Sakamoto *та співавт*., 1999, підрозділ 2.3, другий абзац зверху, с. 3. **Англомовні синоніми** терміну «*нюховий шлях*» — *olfactory stalk*, *olfactory tract*, *olfactory peduncle*.

[2013] M. Yamaguchi, 2024.

[2014] H. L. Cansler та співавт., 2020.

[2015] A. Xiong, D. W. Wesson, 2016.

[2016] *Ibid*.

[2017] Оглянуто M. Yamaguchi, 2017.

[2018] В оригіналі — «*cap compartments*».

[2019] Англ. — *principal neurons*.

[2020] M. Yamaguchi, 2024.

[2021] Наведено за H. L. Cansler та співавт., 2020.

[2022] Англ. — *vasoactive intestinal peptide*, VIP.

[2023] Англ. — *neuropeptide Y*.

[2024] Англ. — *reelin*.

[2025] Оглянуто у: H. L. Cansler та співавт., 2020; M. Yamaguchi, 2024 (*джерело даних про експресію ацетилхолінестерази*).

[2026] GABA transporter 1; **син**. solute carrier family 6 member 1.

[2027] GABA transporter 3.

[2028] N-methyl-D-aspartate receptor.

[2029] α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor.

[2030] 5-HT_{1-7}.

[2031] Йдеться про *serotonin transporter* (***син***. *solute carrier family 6 member 4*).

[2032] Йдеться про *vesicular monoamine transporter 2* (***син***. *solute carrier family 18 member 2*) і *plasma membrane monoamine transporter* (***син***. *solute carrier family 29 member 4*).

[2033] D_1, D_2 і D_3.

[2034] Dopamine transporter, DAT.

[2035] M_1, M_2, M_4.

[2036] α2, α4, α5, α6 і β2.

[2037] Йдеться про *high-affinity choline transporter* (***син***. *solute carrier family 5 member 7*).

[2038] Англ. — *preprodynorphin*.

[2039] Англ. — *preproenkephalin*.

[2040] Йдеться про «*estrogen receptor α*».

[2041] Англ. — *nitric oxide synthase.*

[2042] Англ. — *soluble guanylyl cyclase.*

[2043] L. B. Haberly, J. L. Price, 1978; M. Yamaguchi, 2024.

[2044] Йдеться про «*lateral hypothalamus*».

[2045] Йдеться про «*mediodorsal thalamus*».

[2046] Йдеться про «*paraventricular thalamus*».

[2047] Англ. — *ventral tegmental area*.

[2048] M. Yamaguchi, 2024.

[2049] Англ. — *ventral pallidum*; наведено за M. Yamaguchi, 2024.

[2050] S. Ikemoto, 2007; M. Yamaguchi, 2017; K. Murata, 2020; K. Murata та співавт., 2024; M. Yamaguchi, 2024.

[2051] В оригіналі — «*goal-directed behaviors*»; A. Xiong, D. W. Wesson, 2016, з посиланням на D. W. Wesson, D. A. Wilson, 2011.

[2052] K. Murata, 2020.
[2053] S. Ikemoto, 2007.
[2054] Йдеться про «*learning behavior*»; M. Yamaguchi, 2024.
[2055] *Ibid*.
[2056] K. Murata та співавт., 2024.
[2057] Йдеться про «*dementia with Lewy bodies*», «*Lewy body disease*».
[2058] Оглянуто H. L. Cansler та співавт., 2020.
[2059] H. C. Murray та співавт., 2020.
[2060] S. Ikemoto, 2003, 2007.
[2061] S. Ikemoto, 2007.
[2062] K. Murata та співавт., 2024.
[2063] *Insulae olfactoriae s. insula callejae*; англ. — *islands of Calleja*.
[2064] Оглянуто Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013, з посиланням на G. Meyer та співавт., 1989: **1)** великий острів Калеха *(«insula magna of Calleja»)* — найбільше скупчення гранулярних клітин, розташоване поміж (*«at the interface»*) *nc. accumbens*, латеральними ядрами перегородки (*у оригіналі — однина)* і діагональною смугою (*«diagonal band», найімовірніше, йдеться про діагональну смугу Брока*); **2)** так звані типові острови Калеха (*«typical islands of Calleja»*) — залягають у нюховому горбку і демонструють значну варіативність кількості, розміру і форми у межах виду; **3)** особливо помітні у людини — дрібні кластери гранулярних клітин, розкидані *(«scattered»)* по інших ділянках переднього мозку, включаючи *nc. accumbens*, *substantia innominata* та вентральний палідум.
[2065] Оглянуто Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013.
[2066] Англ. — *small granule cells*; максимальний діаметр соми 6-10 мкм *(G. Meyer та співавт., 1989)*. Те, що ці клітини складають основу островів добре видно із праці G. Meyer та співавторів *(1989)*, які називають острови Калеха як *«aggregations of granule cells in the basal forebrain»* чи як *«granule cell islands in the olfactory tubercle»*. Про це також свідчить той факт, що два інші морфологічні види клітин островів Y. C. Hsieh та A. C. Puche *(2013)* позначають як додаткові клітини оточуючого нейропілю. G. Meyer та співавтори *(1989, с. 410)* описують клітини середніх розмірів *(15–25 мкм)* у центральних, бідних на клітини зонах більших островів і великого острова Калеха *(див. fig. 7 A — B. M.)*.
[2067] Діаметр соми — 10–20 мкм.
[2068] Діаметр соми — 20–35 мкм.
[2069] Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013, с. 53, лівий стовпчик, третій абзац зверху, передостаннє речення. Це суперечить попереднім уявленням — E. S. Creps, 1974; див. також J. C. Bisconte, R. Marty, 1975; S. A. Bayer, 1985.
[2070] Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013.
[2071] *Ibid*.
[2072] Англ. — *ventral migratory mass*.
[2073] Англ. — *rostral migratory stream*; Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013; S. De Marchis та співавт., 2004.
[2074] Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2015.
[2075] *Macaca fuscata*.
[2076] K. Takahashi *та співавт*., 2008.
[2077] Forkhead Box P1.
[2078] pre-B-cell leukemia transcription factor 3, або PBX homeobox 3.
[2079] Meis homeobox 2.
[2080] D.-J. Saaltink та співавт., 2012.
[2081] Doublecortin-like.
[2082] Англ. — *bromodeoxyuridine,* BrdU.
[2083] Doublecortin; думки щодо етимології абревіатури різні.
[2084] L. A. Shapiro та співавт., 2009.
[2085] T. H. Ahern та співавт., 2013.
[2086] D. Inta та співавт., 2011, 2012, 2016; C. Weissleder та співавт., 2019; M. Direktor та співавт., 2024 *(з посиланням на дані N. Haruyama та співавт., 2019, отримані для генетично модифікованих мишей)*.
[2087] N. R. Krieger та співавт., 1983; Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013; Y.-F. Zhang та співавт., 2021; **див. також** C. Köhler, V. Chan-Palay, 1983.
[2088] J. H. Fallon та співавт., 1983; K. Talbot та співавт., 1988; L. L. Butcher та співавт., 1992; J. D. Oh та співавт., 1992; M. K. Schäfer та співавт., 1998; **див. також** P. E. Phelps, J. E. Vaughn, 1986.
[2089] S. Bischoff та співавт., 1997.
[2090] R. Shigemoto та співавт., 1992; M. Fotuhi та співавт., 1993.
[2091] A. Kinoshita та співавт., 1998.
[2092] J. G. Richards та співавт., 1987.
[2093] $GABA_A$ receptor alpha 1 subunit — A. Riedel та співавт., 1998.
[2094] $GABA_A$ receptor gamma 2 subunit — D. Benke та співавт., 1991.
[2095] D. A. Morilak та співавт., 1993; $5\text{-}HT_{2A}$ — S. W. Watts та співавт., 1994.
[2096] C. Waeber та співавт., 1994, 1996; зокрема, $5\text{-}HT_{4(a)}$ — B. Suwa та співавт., 2014.
[2097] J. C. Roberts та співавт., 2002.
[2098] C. L. Boyajian та співавт., 1987; A. P. Nicholas та співавт., 1993.
[2099] U. H. Winzer-Serhan та співавт., 1997; O. Dossin та співавт., 2000.
[2100] T. C. Rainbow та співавт., 1984.
[2101] J.-P. Gong та співавт., 2006; **див. також** J. C. Arnold та співавт., 2001.
[2102] J. K. Wamsley та співавт., 1989; G. Mengod та співавт., 1991; S. Ridray та співавт., 1998.
[2103] G. Mengod та співавт., 1992; B. Landwehrmeyer та співавт., 1993 a, b; A. M. Murray та співавт., 1994; M. J. Hurley та співавт., 1996; B. Levant, 1998; M. Suzuki та співавт., 1998; S. Ridray та співавт., 1998; E. V. Gurevich та співавт., 1999; J. Diaz та співавт., 2000; N. Davoodi та співавт., 2014; A. Stößel та співавт., 2017.
[2104] B. J. Ciliax та співавт., 2000.
[2105] C. Charuchinda та співавт., 1987; A. M. Murray та співавт., 1994; але див. L. D. Loopuijt, 1989; J. K. Wamsley та співавт., 1989, B. Landwehrmeyer та співавт., 1993 a; S. Barik, R. de Beaurepaire, 1998, G. A. Hargreaves та співавт., 2007, с. 771, лівий стовпчик, другий абзац зверху.
[2106] A. I. Levey та співавт., 1991; D. Wirtshafter, C. V. Osborn 2004.
[2107] M. L. Bouthenet та співавт., 1988.
[2108] Neurotensin receptor 3, NTS3 — P. Sarret та співавт., 2003; див. також H. Boudin та співавт., 1996.
[2109] J. Elands та співавт., 1988; K. D. Broad та співавт., 1999.
[2110] Vasopressin receptor 1A, V1AR — P. Szot та співавт., 1994.
[2111] Melatonin receptor 1, MT1 — B. Lacoste та співавт., 2015.
[2112] Somatostatin receptor 3, SSTR-3 — J. Pérez та співавт., 1994; somatostatin receptor 5, SSTR-5 — T. Stroh та співавт., 1999.
[2113] Galanin receptor 3, GALR3 — L. F. Jr. Kolakowski та співавт., 1998.
[2114] Neuropeptide Y receptor Y1, NPY1R — Y. Dumont та співавт., 1996.
[2115] Neuregulin receptor ErbB4 — J. Neddens, A. Buonanno, 2011.
[2116] J. H. Fallon та співавт., 1983; E. J. Mufson та співавт., 1999 a; J. R. Stevens, 2002; E. Brailoiu та співавт., 2007.
[2117] A. Fernández-Guasti та співавт., 2000; J. R. Stevens, 2002.
[2118] Vesicular acetylcholine transporter, VAChT — A. Roghani та співавт., 1998; M. K. Schäfer та співавт., 1998.
[2119] Vesicular monoamine transporter, VMAT, якого саме типу на момент дослідження не зазначено; F. Darchen та співавт., 1989.
[2120] Serotonin transporter, SERT — C. Sur та співавт., 1996.

[2121] Organic cation transporter 3 *(OCT3)*, або solute carrier family 22 member 3 *(SLC22A3)* — P. J. Gasser та співавт., 2009.
[2122] Neurotrophin-3 — X. F. Zhou, R. A. Rush, 1994.
[2123] Insulin-like growth factor 1, IGF-1 — L. M. García-Segura та співавт., 1991.
[2124] Epidermal growth factor, EGF — J. H. Fallon та співавт., 1984.
[2125] R. M. Beckstead, K. S. Kersey, 1985; S. Ridray та співавт., 1998.
[2126] Luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH — J. H. Fallon та співавт., 1983; J. R. Stevens, 2002.
[2127] Prokineticin-2, PK2 — M. Y. Cheng та співавт., 2006.
[2128] R. E. Harlan та співавт., 1989; Y. L. Hurd та співавт., 1999.
[2129] I. Merchenthaler та співавт., 1997.
[2130] D. C. Whitcomb та співавт., 1997.
[2131] Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 8 — K. Sedaghat та співавт., 2008.
[2132] G protein-coupled receptor 149 — S. Wyler та співавт., 2024.
[2133] Peripheral benzodiazepine receptor-associated protein 1 — P. Chardenot та співавт., 2002.
[2134] Regulator of G protein signaling 4 — S. Nomoto та співавт., 1997.
[2135] Syntrophin-associated serine/threonine kinase — R. Yano та співавт., 2003.
[2136] Protein kinase C α — A. Ito та співавт., 1990.
[2137] Protein kinase C ε — N. Saito та співавт., 1993.
[2138] GAIP [GTPase activator protein for Gαi/Gαq] interacting protein, C terminus — F. Jeanneteau та співавт., 2004.
[2139] Aryl hydrocarbon receptor, AhR — E. Kimura та співавт., 2021.
[2140] R. Day та співавт., 1993; M. K. Schäfer та співавт., 1993.
[2141] M. K. Schäfer та співавт., 1993.
[2142] cAMP-specific phosphodiesterase 7B, PDE7B — E. Reyes-Irisarri та співавт., 2005.
[2143] Сімейство не зазначено — A. Nógrádi та співавт., 1989; A. Nógrádi, A. Mihály, 1991.
[2144] K. Shinoda та співавт., 1989.
[2145] G. Meyer та співавт., 1994; J. Rodrigo та співавт., 1994; K. Sugaya, M. McKinney, 1994; E. J. Kidd та співавт., 1995; K. Iwase та співавт., 1998; M. V. Shapoval, 1999; J. de Vente та співавт., 2001; О. В. Довгань та співавт., 2007; P. S. Chong та співавт., 2019.
[2146] A. Riedel та співавт., 1998.
[2147] B-cell lymphoma 2 — P. J. Bernier, A. Parent, 1998; J. L. Fudge, S. N. Haber, 2002
[2148] Uncoupling protein 2; в оригіналі йдеться про «*uncoupling protein 2-like immunoreactivity (uncoupling protein 2/3 immunoreactivity)*» — A. Rivera та співавт., 2006.
[2149] P. E. Micevych, L. Abelson, 1991.
[2150] M. Sato та співавт., 2011.
[2151] Оглянуто J. R. Stevens, 2002.
[2152] J. M. Hill, R. C. Switzer 3rd, 1984.
[2153] J. H. Fallon та співавт., 1978; J. H. Fallon, 1983; оглянуто D. Inta та співавт., 2011; Y. C. Hsieh, A. C. Puche, 2013; **див. також:** I. Ubeda-Banon та співавт., 2007, 2008; A. Novejarque та співавт., 2011; N. Gutiérrez-Castellanos та співавт., 2014.
[2154] Англ. — *piriform cortex*.
[2155] Англ. — *ventral tegmental area*.
[2156] За даними J. H. Fallon, 1983.
[2157] *Cortex periamygdaloideus*.
[2158] Англ. — *ventral endopiriform nucleus*.
[2159] Англ. — *lateral hypothalamic area*.
[2160] Англ. — *Forel's field H*.
[2161] В оригіналі — «*supramammillary complex*».
[2162] Англ. — *nuclei gemini of the hypothalamus*; ймовірно, йдеться про ядра, описані P. O. Lundberg, 1962.
[2163] В оригіналі позначені одним словом «*midline*».
[2164] Англ. — *intralaminar and medial thalamic nuclei*.
[2165] В оригіналі — *lateral habenula*; J. H. Fallon, 1983.
[2166] В оригіналі — *dorsal raphe*; J. H. Fallon, 1983.
[2167] Англ. — *nucleus of the lateral olfactory tract*; M. B. Luskin, J. L. Price, 1983.
[2168] G. W. van Hoesen та співавт., 1976; D. Inta та співавт., 2011.
[2169] J. Rodrigo та співавт., 2002.
[2170] K. Ono, K. Niimi, 1986.
[2171] J. R. Stevens, 2002.
[2172] J. H. Fallon та співавт., 1983; J. Rodrigo та співавт., 2002.
[2173] J. Rodrigo та співавт., 2002.
[2174] K. Talbot та співавт., 1988; див. також A. Parent, J. O'Reilly-Fromentin, 1982.
[2175] J. H. Fallon та співавт., 1983.
[2176] Які містять «*leu-enkephalin, met-enkephalin, substance P, cholecystokinin, luteinizing hormone-releasing hormone*».
[2177] S. Adjei та співавт., 2013.
[2178] *Ibid*.
[2179] S. De Marchis та співавт., 2004; A. Novejarque та співавт., 2011; **див. також:** S. Ikemoto, 2007.
[2180] Y.-F. Zhang та співавт., 2023.
[2181] J. C. Arnold та співавт., 2001; J.-P. Gong та співавт., 2006.
[2182] S. Prokop та співавт., 2021; Y.-F. Zhang та співавт., 2023.
[2183] Оглянуто G. Meyer та співавт., 1994, N. J. Dun та співавт., 1995, J. Rodrigo та співавт., 2002; **див. також:** T. L. Krukoff та співавт., 1992; D. J. McKitrick та співавт., 1992; F. R. Calaresu та співавт., 1994; J. C. Graham та співавт., 1995; **однак:** див. дані G. J. Kirouac, Q. J. Pittman, 1999.
[2184] G. Meyer та співавт., 1994; M. V. Shapoval, 1999; J. Rodrigo та співавт., 2002; О. В. Довгань та співавт., 2007; D. Inta та співавт., 2011.
[2185] J. de Vente та співавт., 2001.
[2186] L. Engström та співавт., 2003.
[2187] J. Rodrigo та співавт., 2002; J. R. Stevens, 2002; C. Agustín-Pavón та співавт., 2014.
[2188] Оглянуто E. Lanuza та співавт., 2008.
[2189] Англ. — *self-grooming*; Y.-F. Zhang та співавт., 2021, 2023.
[2190] Y.-F. Zhang та співавт., 2022.
[2191] Йдеться про «*reward*»; A. Novejarque та співавт., 2011.
[2192] S. De Marchis та співавт., 2004.
[2193] Див. також R. P. Jr. Hammer та співавт., 1993; M. E. Singh та співавт., 2006; A. Betourne та співавт., 2008.
[2194] Оглянуто J. Rodrigo та співавт., 2002.
[2195] D. Inta та співавт., 2011, 2012, 2016; C. Weissleder та співавт., 2019; M. Direktor та співавт., 2024
[2196] J. R. Stevens, 2002.
[2197] Оскільки експресують їхні внурішньоклітинний рецептор — aryl hydrocarbon receptor, AHR; E. Kimura та співавт., 2021.
[2198] Наприклад, через довгастомозкові центри, зокрема, через NTS; активність нейронів островів чутлива до змін артеріального тиску — G. Meyer та співавт., 1994, з посиланням на D. J. McKitrick та співавт., 1992.
[2199] W. Betz, 1881, N. 13, с. 232.
[2200] Він його називає «*нюхове підвищення*», або «*tuber olfactorium*».
[2201] «*15 ноября 1880 г.*» — В. А. Бец, 1882.
[2202] 26 березня 1881; W. Betz, 1881, N. 13.
[2203] Йдеться про щонайменше дві ключові праці, присвячені обговорюваній темі: H. Stephan, 1975, с. 310; O. E. Millhouse, L. Heimer, 1984. S. J. M. Ganser (*1853-1931*) — німецький психіатр *(https://en.wikipedia.org/wiki/Sigbert_Josef_Maria_Ganser)*.
[2204] S. Ganser, 1882, с. 645-647.

[2205] Звертаємо увагу читача, що у попередніх двох виданнях книги ми припустилися обумовленої предметом пошуку, але не навмисної, помилки: набираючи власноруч цитату з фотокопії праці Беца 1882-го року, присвячену розглядуваній далі «*плямці*» у ділянці нюхового горбка, ми замість словосполучення «*без отростков*» надрукували слово «*островков*», що спонукало нас до невірних висновків про пріоритет автора у описанні островів Калеха. Ми припускали, що описана Бецом «*плямка*» могла отримати відповідне забарвлення через щільне приповерхневе розташування у її межах клітин, і це наштовхнуло нас на думку про острови Калеха. Далі ми наводимо виправлену інтерпретацію природи цієї структури.

[2206] C. Calleja, 1893. Чому у цій праці автор використовує ініціал «C.», а не «J.» — нам невідомо. Саме цю працю і з таким ініціалом автора цитують J. H. Fallon та співавтори (*1978*), O. E. Millhouse та L. Heimer (*1984*), O. E. Millhouse (*1987*) і S. Adjei та D. W. Wesson (*2015*). І саме про Julián Calleja y Sánchez (*01.12.1836–13.04.1913*) йдеться у зв'язку із цими структурами: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja*.

[2207] O. E. Millhouse, 1987: «*The granule cell clusters are frequently identified as the islands of Calleja. A comparison of the structure of granule cells with that of the cells Calleja ... described in the "islotes olfativos," or islands of Calleja, indicates that he was pointing to the thickened, ruffled portions of the dense cell layer and not to the granule cell clusters. Since the time of their original description, the islands of Calleja have been defined in different ways, have been divided into various types, and have not been consistently identified with a specific cell type or cell group. Consequently, the term has little descriptive value*».

[2208] J. H. Fallon та співавт., 1978; O. E. Millhouse, L. Heimer, 1984; S. Adjei, D. W. Wesson, 2015.

[2209] O. E. Millhouse, 1987: «*Finally, as mentioned above, it is usually the clusters of granule cells in the multiform layer that are labeled as the islands of Calleja; but even this definition has been expanded recently to include many of the large to-medium-size neurons in the multiform layer (Ribak and Fallon, '82). Since the term "islands of Calleja" has not been applied in a consistent manner and has lost what usefulness it might have as a descriptive term, it should probably be abandoned*».

[2210] *Stria olfactoria medialis*; S. L. Echevarria-Cooper та співавт., 2022; G. De Cannière, 2024.

[2211] L. P. Mark та співавт., 1994; A. K. L. Liu та співавт., 2018; C. Serra та співавт., 2019 a; L. Barany та співавт., 2024.

[2212] G. De Cannière, 2024.

[2213] Вона переходить у підмозолисту ділянку (*L. P. Mark та співавт., 1994*) і тому, мабуть, у розташовану там підмозолисту звивину.

[2214] Англ. — *anterior olfactory nucleus*; S. Berendsen та співавт., 2016; G. De Cannière, 2024. Однак, це ядро містить невеликі нейрони пірамідної форми, у людини найбільші з них розміром 14-18 мкм (*S. Berendsen та співавт., 2016, підрозділ "Localization ...", перший абзац*). Чи є серед цього ядра більші нейрони іншого морфологічного виду — невідомо. Також, не зрозуміло, чи містить медіальна нюхова смуга елементи цього чи інших ядер нюхового аналізатора. Розміри нейронів діагональної смуги людини — 6–23 мкм *(O. J. Andy, H. Stephan, 1968, с. 388)* або, згідно з даними J. Tosevski та співавторів *(1993, с. 405)*, ширина — до 40 мкм (*різні морфологічні типи нейронів*), а довжина — до 100 (*веретеноподібні нейрони*). Розміри найбільших нейронів основного ядра Мейнерта повинні бути не меншими *(див. далі)*.

[2215] H. J. Fontana та співавт., 2023, *fig*. 19. Див. також C. Serra та співавт., 2019 a *(табл. 2)*, опис діагональної смуги з вказівкою, що вона проходить через передню пронизану речовину *(«passing through the APS»)*. І ще: C. von Economo, 2009, *fig*. 21, структури, позначені як ***str. pro. hip***. [hippocampal parolfactory stria] та ***styl. spt***. [septal stylum (diagonal band)], на наш погляд, обидві відносяться до діагональної смуги, оскільки вона охоплює комплекс волокон між ділянками гіпокампу і мозолистого тіла *(див. далі)*. Крім того, на с. 57 *(лівий стовпчик, 2-й абзац зверху)* автор, припускаючи під розташованими під товстим першим шаром клітинами ділянки F_N нейрони основного ядра Мейнерта, локалізує його у присерединно-задній частині передньої пронизаної речовини, вкритій діагональною смугою Брока.

[2216] Це добре видно на усіх оглядових мікрофото чи схемах ділянки передньої пронизаної речовини: A. C. Allison, 1954, *plate* 1, *fig*. 2 [1] • L. P. Mark та співавт., 1994, *fig*. 2 B, *fig*. 3 B • H. M. Duvernoy, 1999, *fig*. 21–23 • N. Sakamoto *та співавт*., 1999, *fig*. 1 C, *fig*. 2 • C. von Economo, 2009, *fig*. 1 d, *fig*. 21.

[1] Медіальна нюхова смуга автором не позначена, розташована ліворуч, під прямою звивиною [gyr. rect.] і безпосередньо під переднім гіпокампальним ядром [n. hipp. ant.] *(у нашій інтерпретації; ця абревіатура автором у статті не розкрита)*. Стосовно поняття *«переднє гіпокампальне ядро»* — див. G. De Cannière, 2024, с. 174.

[2217] G. De Cannière, 2023, розділ 4, "*Description of the olfac tory striae*", с. 172.

[2218] A. C. Allison, 1954, *plate* 1, *fig*. 2 • L. P. Mark та співавт., 1994, *fig*. 2, *fig*. 3 • H. M. Duvernoy, 1999, *fig*. 21–23 • N. Sakamoto та співавт., 1999, *fig*. 1 C, *fig*. 2 • C. von Economo, 2009, *fig*. 1 d і *fig*. 21 — ділянка F_N (*precommissural area*), а також с. 57 (*лівий стовпчик, 2-й абзац зверху*) • H. J. Fontana та співавт., 2023, *fig*. 19 • A. K. L. Liu та співавт., 2018 • C. Serra та співавт., 2019 a • L. Barany та співавт., 2024.

[2219] C. von Economo, 2009, *fig*. 1 d і *fig*. 21 — ділянка F_N (*precommissural area*), а також с. 57 (*лівий стовпчик, 2-й абзац зверху*): «*Rather, they represent cells of the so-called nucleus basalis (ganglion basale of Meynert [1872a]), which is located dorsally and anteriorly to the optic tract at the base of the entire (smaller)* ***medioposterior part of the anterior substantia perforata, which is covered by the diagonal band of Broca*** *(fig. 21)*» (*виділено нами — В. М.*).

[2220] H. J. ten Donkelaar та співавт., 2018, "*Basal surface of the cerebral hemisphere*", с. 13.

[2221] L. P. Mark та співавт., 1994, *fig*. 2B.

[2222] *G. paraterminalis*.

[2223] L. P. Mark та співавт., 1994, *fig*. 2B • L. Barany та співавт., 2024, *fig*. 1 • S. Vattoth, S. Mariya, 2023, *fig*. 8, підрисунковий підпис, другий абзац розділу *"Basal forebrain"*. Співвідношення між підмозолистою і прикінцевою звивиною, а також використання цих термінів у літературі — G. D. Spasojević та співавт., 2010, с. 317. Стосовно прикінцевої звивини у контексті анатомії звивин і борозен усього мозку — див. H. J. ten Donkelaar та співавт., 2018.

[2224] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 648, правий стовпчик, другий абзац зверху; S. Vattoth, S. Mariya, 2023, *fig*. 8, підрисунковий підпис.

[2225] L. P. Mark та співавт., 1994; A. K. L. Liu та співавт., 2018; C. Serra та співавт., 2019 a; L. Barany та співавт., 2024.

[2226] Розташованого латеральніше і трохи назад від її латерально-заднього її початку.

[2227] Так звані мигдале-перегородкові волокна, англ. — *amygdalo-septal fibers*; S. Vattoth, S. Mariya, 2023; **див. також** G. Не та співавт., 2023, *fig*. 2 і с. 2183, лівий стовпчик, "*Vertical Branch of Diagonal Band — Hippocampal Cholinergic Loop*", перший абзац.

[2228] *Fornix (cerebri)*.

[2229] G. Не та співавт., 2023.

[2230] Ch — cholinergic *(див. М.-М. Mesulam та співавт., 1983)*; 70 % нейронів цієї ділянки мозку *(яку називають вертикальним ядром діагональної смуги)* у макака *(Ibid.)*. Інша назва ядра — ядро вертикальної ніжки діагональної смуги Брока *(G. A. Reid та співавт., 2018)*.

[2231] A. K. L. Liu та співавт., 2018, табл. 1, рядок *"Visibility of diagonal band"*, а також с. 652, правий стовпчик, другий аб-

зац зверху. Це саме стосується і нейронів горизонтальної ніжки див. далі матеріал, присвячений розподілу білої і сірої речовини по ходу діагональної смуги *(A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 651).*

[2232] У макака складають лише 1 % нейронів цієї ділянки мозку *(яку називають горизонтальним ядром діагональної смуги; M.-M. Mesulam та співавт., 1983)*. Інша назва ядра — ядро горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока (*G. A. Reid та співавт., 2018*).

[2233] O. J. Andy, H. Stephan, *1968*, с. 387 — "*General division of septum verum*", с. 388 — "*Nucleus of the diagonal band of Broca*".

[2234] G. He та співавт., 2023.

[2235] M.-M. Mesulam та співавт., 1983; G. A. Reid та співавт., 2018.

[2236] Холінергічними є 10 % нейронів цього ядра макака; M.-M. Mesulam та співавт., 1983.

[2237] Щонайменше 90 % цього ядра макака — холінергічні; M.-M. Mesulam та співавт., 1983.

[2238] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 647 правий стовпчик, з посиланням на ряд першоджерел.

[2239] J. Białowąs, 1976.

[2240] При різних видах забарвлення крупні нейрони виявляють у *nc. septalis medialis (поодинокі клітини)*, у ядрі діагональної смуги Брока і у основному ядрі Мейнерта *(де їх кількість найбільша)*, причому, розміри більшості таких нейронів складають 8.75–41/20.5–55.5 мкм *(J. C. Hedreen та співавт., 1984)* або 30–50 мкм *(R. H. Perry та співавт., 1984)*. За даними, отриманими при забарвленні різними методами, розмір соми нейронів ядра діагональної смуги людини коливається від 6–23 мкм *(O. J. Andy, H. Stephan, 1968)* до 25-40/40-100 мкм *(J. Tosevski та співавт., 1993).* За результатами оглядових нейрогістологічних забарвлень — розмір соми нейронів підлушпинного ядра *(мабуть, людини)* складає 40–50 мкм *(G. Ayala, 1915)* або 25–55/35–75 мкм *(G. Simić та співавт., 1999)* і, можливо, переважає розміри нейронів основного ядра *(G. Ayala, 1915; G. Simić та співавт., 1999; однак, див. L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007)*.

[2241] Загальна тенденція — M.-M. Mesulam та співавт., 1983, підпис до *fig*. 1. Нейрони Ch2 вважаються найбільшими у всій перегородковій ділянці — M.-M. Mesulam та співавт., 1983, с. 173, підрозділ *"The Ch2 group..."*.

[2242] Відомо, наприклад, що домінантний морфологічний тип групи Ch3 — середнього розміру веретеноподібні, гіпохромні нейрони — менші за розміром, ніж гіперхромні нейрони Ch2 і Ch4 *(M.-M. Mesulam та співавт., 1983, с. 177, підрозділ "The Ch3 cell group...")*. У той же час, за даними O. J. Andy та H. Stephan (*1968, с. 388, пункт "Nucleus of the diagonal band of Broca"*), нейрони горбкової частини ядра смуги, які анатомічно повинні відповідати групі Ch3, як правило більші, ніж нейрони перегородкової частини ядра смуги, які повинні відповідати групі Ch2.

[2243] Так, за результатами оглядового нейрогістологічного забарвлення *(N. Ulfig, H. Braak, 1989)*, усі великоклітинні групи переднього базального мозку людини містять приблизно однакову пропорцію форм: великі мультиполярні нейрони *(~74 %)*, великі веретеноподібні нейрони *(~9 %)* і дрібні, розкидані між крупними нейронами *(~18 %)*. При такого ж типу забарвленнях форма нейронів діагональної смуги у людини різноманітна *(O. J. Andy, H. Stephan, 1968),* а у макака переважно веретеноподібна або веретеноподібна-овальна *(M.-M. Mesulam та співавт., 1983)*. При забарвленні за Ґольджі форма нейронів діагональної смуги у людини мультиполярна, веретеноподібна, трикутна і веретеноподібна мультиполярна *(J. Tosevski та співавт., 1993).* При оглядових нейрогістологічних забарвленнях форма нейронів основного ядра людини біполярна видовжена або сплющена дископодібна, чи близька до овальної і грушоподібної *(J. C. Hedreen та співавт., 1984)*, у макака *(і можливо у людини)* веретеноподібна, піраміда, куляста і мультиполярна *(M.-M. Mesulam та співавт., 1983)*. При такого ж типу забарвленнях форма соми нейронів підлушпинного ядра *(мабуть, людини)* овальна, грушоподібна й інколи веретеноподібна, а нейронів основного ядра мультиполярна чи поліморфна *(G. Ayala, 1915)*. За такого ж типу забарвлень передня, ростролатеральна великоклітинна частина підлушпинного ядра людини, не описана Ayala, містить нейрони здебільшого веретеноподібної форми, проміжна і каудальна частина, як і групи основного ядра мультиполярні нейрони, схожі на описані Ulfig та Braak *(1989; G. Simić та співавт., 1999).*

[2244] Стосовно передньої частини групи Ch4 макака, яка розташовується відразу позаду нюхового горбка, — див. M.-M. Mesulam та співавт., 1983 (*с. 177, правий стовпчик, 2-й абзац зверху, перше речення*).

[2245] У макака M.-M. Mesulam та співавт., 1983, *fig*. 3 A, 4 B, 5 A, 5 B, 6 A, 9 A, а також с. 177, правий стовпчик, 2-й і 3-й абзац зверху, останнє речення. У людини M.-M. Mesulam та співавт., 1983, *fig*. 11 B • C. B. Saper, T. C. Chelimsky, 1984, *fig*. 1, 2 • N. Ulfig, 1989, *fig*. 2.

[2246] L. Zaborszky та співавт., 2008, *fig*. 16 A-D, кластер "a". У N. Sakamoto та співавторів (*1999, fig. K1-B7*) медіо-латеральна відстань між ядром горизонтальної ніжки діагональної смуги і базальним ядром Мейнерта на коронарному зрізі мозку людини дуже велика, що можна пояснити невеликим розміром ділянки співрозташування цих двох структур, як це видно у L. Zaborszky та співавт., 2008, *fig*. 16 A-D, кластер "a".

[2247] C. Von Economo, 2009, с. 57, лівий стовпчик, другий абзац. Стосовно наявності у цій же ділянці F_N «*великих зірчастих клітин основного ядра*», «*організованих у групи*» і «*покритих товстим шаром I*» автор, уже без пом'якшувального способу, повідомляє на с. 60, *(правий стовпчик, другий абзац знизу).*

[2248] C. Von Economo, 2009, с. 60, правий стовпчик, останній абзац.

[2249] За словами автора, ця ділянка розташована між проєкцією основного ядра на поверхню мозку і бічною нюховою звивиною (*C. Von Economo, 2009, с. 60, правий стовпчик, останній абзац, перше речення*).

[2250] C. Von Economo, 2009, с. 60, правий стовпчик, останній абзац.

[2251] Англ. — *hippocampal parolfactory stria*, на *fig*. 21 — *str. pro. hip.*

[2252] На думку A. K. L. Liu та співавторів (*2018*), ця ділянка смуги найкраще відповідає *nc. diagonalis angularis*, описаному H. Brockhaus у 1942-му році.

[2253] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 651, правий стовпчик, перший абзац зверху.

[2254] L. Zaborszky та співавт., 2008, *fig*. 16 A-D.

[2255] O. J. Andy, H. Stephan, 1968, *fig*. 19, *fig*. 22, *fig*. 23 • C. B. Saper, T. C. Chelimsky, 1984, *fig*. 1 • L. Zaborszky та співавт., 2008, *fig*. 16 A-D.

[2256] У порівнянні з нейронними групами діагональної смуги, але відносно розглядуваної поверхні мозку; O. J. Andy, H. Stephan, 1968, *fig*. 19, *fig*. 22, *fig*. 23.

[2257] C. von Economo, 2009, с. 60, правий стовпчик, останній абзац • E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, *fig*. 5. Мабуть, у зв'язку із цим G. Meyer та співавтори *(1989)* пишуть, що *«According to Economo and Koskinas ('25), the striatum in man extends to the ventral surface» (праця, яку згадано у цій цитаті, не є джерелом цитованого нами перевидання 2009-го року).*

[2258] Див. C. Serra та співавт., 2019 a, *fig*. 4 C.

[2259] Paul Broca; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Поль_Брока*.

[2260] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 648, підрозділ "*Coining the term diagonal band (of Broca)*", перший абзац.

[2261] H. J. Fontana та співавт., 2023; бібл. опис праці Брока не наводимо. У доступній нам праці 1888-го року ця структура згадується щонайменше на с. 430–432 і на *fig*. 59.

[2262] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 649, лівий стовпчик, верх-

ній абзац, з посиланням на L. Swanson, 2014 (*бібл. опис не наводимо*).

[2263] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 649, лівий стовпчик, верхній абзац (*бібл. опис праці G. E. Smith не наводимо*).

[2264] P. Broca 1888 *(p. 430)*: «*Ajoutons, enfin, que c'est là que viennent aboutir, en bas et en avant, la racine olfactive interne, en bas et en arrière, la bandelette diagonale de l'espace quadrilatère, qui s'étend, comme on l'a vu plus haut, du lobule de l'hippocampe à l'origine du lobe du corps calleux (voy. p. 401 et fig. 45, d, p. 403)*». Наш переклад: «*Додамо, нарешті, що саме тут закінчується внутрішній нюховий корінець, знизу та попереду, а також знизу та позаду діагональна смуга чотирикутного простору, яка простягається, як ми бачили вище, від часточки гіпокампу до початку частки мозолистого тіла (див. с. 401 та рис. 45, d, с. 403)*». Див. також A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 649, лівий стовпчик, верхній абзац.

[2265] Д. Назаренко 2024 *(с. 50–51)*: «*... у серпні 1879 р. до Києва з метою ознайомлення з препаратами В.О. Беца завітав французький професор Брока, який був гостем московської Антропологічної виставки. Повернувшись до Парижа, він надіслав Володимиру Олексійовичу своє дослідження про анатомію нюхової долі у тварин. Ця доля, майже не розвинута у людини, складає чи не головну частину кіркової маси мозкової півкулі тварини. Бец захопився ідеєю довести чи, навпаки, спростувати наявність зв'язку рудиментарної нюхової долі людини з іншою масою звивин. ... Свої дослідження Бец оприлюднив 1881 р.*».

[2266] Згідно із датування у кінці статті 1882-го року (*В. А. Бец, 1882*).

[2267] W. Betz, 1881, N. 13.

[2268] Йдеться про особливості мозку Мотея, що мав, за словами Беца, «*нерозвинутий мозок*» і відносився до категорії «*ідіотів*».

[2269] У російському варіанті *(В. А. Бец, 1882)* — «*Скажу ще кілька слів про початок нюхової часточки, т. б. про так званий нюховий нерв (nervus olfactorius)*», у німецькому варіанті (*W. Betz, 1881, N. 13, s. 232*) — «*Einige Worte möchte ich noch über das Anfangsstück des Riechlappens, den sogenannten Riechnerven (Nervus olfactorius) hinzufügen*»; наш переклад — «*Хотілося б додати кілька слів про початкову частину нюхової частки, так званий нюховий нерв (Nervus olfactorius)*».

[2270] W. Betz, 1881, N. 12, с. 210.

[2271] Переклад наведено за російським варіантом статті — В. А. Бец, 1882; німецький варіант дуже схожий (*W. Betz, 1881, N. 12, s. 210*).

[2272] Поле BA 25; *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_25.*

[2273] C. B. Saper, T. C. Chelimsky, 1984; N. Ulfig, 1989; C. Von Economo, 2009, с. 57; A. K. L. Liu та співавт., 2015.

[2274] Theodor Hermann Meynert *(1833–1892)* — німецько-австрійський психіатр, невропатолог і анатом *(https://en.wikipedia.org/wiki/Theodor_Meynert).*

[2275] За участю J. C. Reil — A. K. L. Liu та співавт., 2015; бібл. опис праці J. C. Reil 1809-го року не наводимо.

[2276] T. Meynert, 1872, с. 732, пункт 3. Див. також с. 728, *fig.* 245 і с. 734, п. 1, а також аналіз цих місць у E. Engelhardt, 2013, с. 436. Стосовно «*anse pedunculare*» *(Gratiolet)*, у якій Мейнерт описує цей вузол — див. с. 729 його праці. Чи відповідає семантичне наповнення терміну *ansa peduncularis* у праці Мейнерта сучасному *(C. Serra та співавт., 2019 a, с. 5, правий стовпчик, табл. 2, fig. 4)* — нам невідомо.

[2277] Англ. — *ganglion of the ansa peduncularis,* нім. — *ganglion der Hirnschenkelschlinge*; A. K. L. Liu та співавт., 2015. Чи відповідає семантичне наповнення терміну *ansa peduncularis* у праці Мейнерта сучасному *(C. Serra та співавт., 2019 a, с. 5, правий стовпчик, табл. 2, fig. 4*) — нам невідомо.

[2278] A. K. L. Liu та співавт., 2015, розділ «*Defining a "nucleus"*».

[2279] Зі згадкою про «*веретеноподібні клітини довжиною 50 мкм і шириною 15 мкм*», розташовані поміж волокнами *(T. Meynert, 1872, с. 732)*. Важко сказати чи йдеться про клітини саме «*вузла ніжкової петлі*», а не асоційованих із цим вузлом пучків за його межами. E. K. Miyawaki та співавт., 2023: «*Although Meynert did not illustrate NB neurons in his writing, he described them as 50 microns in length and 15 microns in width — measurements that put one in mind of a subsequent characterization (Ramón-Moliner 1962): a cylindrical neuron (along with its dendritic arbor) whose length is much greater than its diameter*» *(NB — nc. basalis; бібл. опис праці E. Ramón-Moliner не наводимо — В. М.)*. Зважаючи на все це, важко не погодитись із G. Simić та співавторами *(1999)*, які стверджують: «*The well-known eponym "nucleus basalis of Meynert" was given by Kölliker[53], although Meynert's work does not exactly show this cell group[78,79].*».

[2280] A. K. L. Liu та співавт., 2015, розділ «*Defining a "nucleus"*», а також E. Engelhardt, 2013, с. 437–438. На думку A. K. L. Liu та співавторів *(2015)*, розглядувана сукупність нейронів ближче відповідала «*nucleus of the septal plane (Nucleo del piano settale) by Beccari [43] and nucleus of the ansa lenticularis by Ayala [8]*». Мабуть, згадана тут праця Beccari — 1911 р. *(згідно з G. Ayala, 1915*); праця G. Ayala — 1915 р. До речі, E. C. Crosby, T. Humphrey, 1941, описуючи ділянку нюхового горбка (*підрозділ "Tuberculum olfactorium", с. 320–323*) взагалі не згадують основне ядро Мейнерта, а термін «*ansa lenticularis*» використовують лише один раз (*с. 325–326*), у контексті опису у ділянці горбка «*substantia innominata of Reichert*».

[2281] G. Ayala *(1915, с. 438, перший абзац зверху)* перераховує 4 найменування, J. C. Hedreen та співавтори *(1984, p. 8, "Discussion")* — 7 найменувань, а A. K. L. Liu та співавтори *(2015, с. 528–529)* — щонайменше 6 найменувань того, що зараз можна розуміти як основне ядро. Різноманіття термінології ядра згадує також N. Ulfig *(1989, с. 103, розділ «Discussion», перше речення).*

[2282] A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 529, розділ "*nbM: the cholinergic nucleus*".

[2283] A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528, лівий стовпчик, 2-й абзац зверху, перше речення, с. 529, розділ «*Subdividing the "nucleus"*», перше речення. Схожу думку знаходимо у Y. Wang та співавт., 2022 b, розділ 6, перший абзац.

[2284] A. K. L. Liu та співавт., 2015, розділ «*Defining a "nucleus"*» • E. Engelhardt, 2013, *"Abstract"* і с. 437, лівий стовпчик, перший абзац знизу.

[2285] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 657, лівий стовпчик, перший абзац зверху.

[2286] Від групи Ch4 — A. K. L. Liu та співавт., 2015, з посиланням на M.-M. Mesulam та співавт., 1983.

[2287] H. T. Ghashghaei, H. Barbas, 2001; B. Barabás та співавт., 2024.

[2288] Від групи Ch4 — M.-M. Mesulam та співавт., 1983.

[2289] Загалом — L. Pancotti, L. Topolnik, 2022; від груп Ch1 і Ch2 — A. K. L. Liu та співавт., 2015, з посиланням на M.-M. Mesulam та співавт., 1983; **див. також:** R. Yuan та співавт., 2019, G. He та співавт., 2023.

[2290] Від групи Ch3; A. K. L. Liu та співавт., 2015, з посиланням на M.-M. Mesulam та співавт., 1983; **див. також:** R. Yuan та співавт., 2019; G. He та співавт., 2023.

[2291] A. K. L. Liu та співавт., 2018, с. 657, лівий стовпчик, перший абзац зверху.

[2292] A. Nuñez, W. Buño, 2021. Див. також с. 417–420.

[2293] L. Pancotti, L. Topolnik, 2022.

[2294] A. K. L. Liu та співавт., 2018; K. Okada та співавт., 2022.

[2295] Англ. — *Lewy body dementias*.

[2296] A. K. L. Liu та співавт., 2019; оглянуто у: A. K. L. Liu та співавт., 2018; G. He та співавт., 2023.

[2297] Оглянуто L. Jiao та співавт., 2024.

[2298] Оглянуто X. Liu та співавт., 2025.

[2299] Відносяться до сукупності так званих ізодендритних нейронів, або до «*ізодендритного ядра*» мозку — «*isodendritic*

core». E. Ramon-Moliner, W. J. Nauta, 1966 — піонерська стосовно цього поняття праця, цитована E. K. Miyawaki та співавт., *2023*. «*Ізодендритне ядро*» включає *nc raphes dorsalis*, блакитне місце, чорну речовину і основне ядро Мейнерта (*L. T. Grinberg та співавт., 2011, fig. 3*).

2300 Див. с. 209–210.

2301 В оригіналі — «*telencephalic extension of the ascending reticular activating formation*».

2302 Стосовно патології основного ядра Мейнерта — наведено за оглядом A. K. L. Liu та співавт., 2015. Стосовно підлушпинного ядра Аяли відомо, що найкраще розвинена у людини передня і проміжна його частина має лівобічну перевагу [1], віддає проєкції у напрямку поясної і нижньої лобової звивини, а все ядро демонструє найтриваліший онтогенетичний розвиток серед крупноклітинних груп базального переднього мозку і за сумою цих ознак може відігравати значну роль у функції мовлення *(G. Simić та співавт., 1999; M. Boban та співавт., 2006)* і тому — у формуванні **первинної прогресуючої афазії** *(G. Simić та співавт., 1999; M. Boban та співавт., 2006; S. J. Teipel та співавт., 2014, 2016; H. Hamodat та співавт., 2019)* і **повільно прогресуючої анартрії** *(G. Simić та співавт., 1999)*.

[1] Однак, див. дані L. T. Grinberg, H. Heinsen, 2007, а також S. J. Teipel та співавт., 2016.

2303 A. K. L. Liu та співавт., 2015, с. 528, лівий стовпчик, 2-й абзац зверху, перше речення, с. 529, розділ «*Subdividing the "nucleus"*», перше речення. Схожу думку знаходимо у Y. Wang та співавт., 2022 b, розділ 6, перший абзац.

2304 Y. Wang та співавт., 2022.

2305 Залежно від частини переднього базального мозку — 10–20 % *(C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2306 Ті, що не експресують p75, проєктуються у мигдалеподібний комплекс, деякі ще й експресують *vesicular glutamate transporter, subtype 3 (оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2307 Модулювання активності кіркових мереж холінергічними входами здійснюється у залежний від шарів кори спосіб *(J. Obermayer та співавт., 2017)*.

2308 Найінтенсивніші — від іпсилатеральних орбітофронтальних відділів, кори острівця, первинної рухової кори, медіальної префронтальної кори *(R. Hu та співавт., 2016)*.

2309 У порядку зменшення інтенсивності входів — від нюхового горбка, грушоподібної кори, переднього нюхового ядра, нюхової цибулини *(R. Hu та співавт., 2016)*.

2310 Неостріатум, меншою мірою *nc. accumbens (R. Hu та співавт., 2016)*.

2311 Також описана невелика кількість входів від базолатерального та медіального ядер мигдалеподібного комплексу.

2312 Максимально — від латеральної частини, невелика кількість — від супраоптичного та паравентрикулярного ядер *(R. Hu та співавт., 2016)*.

2313 Оглянуто у: R. Hu та співавт., 2016; M. B. Verhoog та співавт., 2016; C. Yang та співавт., 2017 b.

2314 Відповідальні за прокидання та неспання *(короткотерміново, контекстуально, залежить від локальних нейронів базального переднього мозку іншого фенотипу)*, за збільшення кортикальної θ-активності й пригнічення δ-активності, загалом — модулюють цикл, загальнодобову тривалість його елементів, відіграють суттєву роль у формуванні гомеостатичного механізму сну *(«тиску сну», «homeostatic sleep response», див. с. 195; оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2315 Зменшують споживання їжі, впливаючи на гіпоталамічні мережі *(A. M. Herman та співавт., 2016)*.

2316 C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на I. Gritti та співавт., 2006.

2317 Парвальбумінпозитивні, складають ~25 % великих ГАМК-ергічних нейронів переднього базального мозку *(C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2318 60 % великих ГАМК-ергічних нейронів *(C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2319 Складають ~25 % з оглядуваних ГАМК-ергічних нейронів *(C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2320 Англ. — *nitric oxide synthase*.

2321 І лише деякі з них активні впродовж власне NREM-сну; M. Xu та співавт., 2015.

2322 Парвальбумінпозитивні нейрони переважно посилюють кортикальну γ-активність у незалежний від холінергічних нейронів спосіб, спричиняють короткотривале прокидання, збільшують загальнодобову тривалість неспання; популяція соматостатинпозитивних нейронів гетерогенна — частина активна під час REM-сну та неспання, інша — під час не-REM-сну, загалом їх активація збільшує тривалість не-REM-сну, зменшує тривалість неспання *(оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

2323 Vesicular glutamate transporter, subtype 2.

2324 Гонадотропін-рилізинг-гормон.

2325 Оглянуто F. Fuhrmann та співавт., 2015; T. C. Harrison та співавт., 2016; C. Yang та співавт., 2017 b.

2326 Поряд з холін- та ГАМК-ергічними нейронами базального переднього мозку — T. C. Harrison та співавт., 2016; C. Yang та співавт., 2017 b.

2327 J. C. Zant та співавт., 2016 з посиланням на: Y. Han та співавт., 2014; S. O. Irmak, L. de Lecea, 2014; Y. F. Shi та співавт., 2015.

2328 Або склад цієї нейронної популяції неоднорідний.

2329 Тобто, ймовірно, глутаматергічні нейрони базального переднього мозку.

2330 Активація ГАМК-ергічних нейронів базального переднього мозку загалом — провокує прокидання, асоціюється зі збільшенням частоти ЕЕГ *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017, с. 187)*.

2331 Йдеться про «*decreased the EEG delta power spectrum*» — характеристику, котру обраховують у контексті Фур'є-аналізу даних ЕЕГ *(https://en.wikipedia.org/wiki/Quantitative_electroencephalography)*.

2332 Йдеться про «*increased EEG delta power spectrum*».

2333 Кофеїн спричиняє антисомнічний ефект, сприяє психічній активації *(«arousal»)*, є антагоністом усіх чотирьох типів аденозинових рецепторів, у тому числі A_{2A}; субодиниці A_{2A} та дофамінового рецептора D_2 формують гетеротетрамер — основну мішень дії кофеїну *(https://en.wikipedia.org/wiki/Caffeine)*.

2334 В оригіналі — «*shell*».

2335 C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на: M. M. Halassa та співавт., 2009; T. Kim та співавт., 2015.

2336 Див. також: D. G. Amaral, J. Kurz, 1985, с. 39; с. 182–184 цієї монографії.

2337 Характерна преферентна експресія мРНК нейротензину і енкефаліну, але не соматостатину *(M. Tsanov, 2018)*.

2338 Характерна преферентна експресія мРНК соматостатину, але не енкефаліну чи нейротензину *(M. Tsanov, 2018)*.

2339 Характерна преферентна експресія мРНК естрогенових рецепторів, але не нейротензину, енкефаліну чи соматостатину *(M. Tsanov, 2018)*.

2340 GAD65 — glutamate decarboxylase, молекулярна маса 65 кДа.

2341 GAD65 — glutamate decarboxylase, молекулярна маса 67 кДа.

2342 R. P. Vertes *(1988)* досліджує проєкції у «*medial septal nucleus and vertical limb of the diagonal band nucleus*» разом; O. Lindvall та U. Stenevi (1978) розглядають проєкції у «*medial septal nucleus*» та у загальне «*nucleus of the diagonal band*» — окремо.

2343 А також від ядра, позначеного R. P. Vertes *(1988)* як «*dorsolateral tegmental nucleus of Castaldi*», котре, можливо, від-

повідає ЛПЯ.

[2344] P. Y. Risold, L. W. Swanson, 1997; F. Khakpai та співавт., 2013; M. Tsanov, 2017.

[2345] P. Y. Risold, L. W. Swanson, 1997; F. Khakpai та співавт., 2013; M. Tsanov, 2017.

[2346] В оригіналі — «*medial and lateral preoptic areas*».

[2347] *Area hypothalamica lateralis*.

[2348] В оригіналі — «*lateral preoptic area*».

[2349] В оригіналі — «*lateral preoptic area*».

[2350] В оригіналі — «*lateral preoptic area*».

[2351] В оригіналі — «*medial preoptic area*».

[2352] В оригіналі — «*perifornical region of the lateral hypothalamic area*».

[2353] В оригіналі — «*periventricular zone*».

[2354] В оригіналі — «*medial preoptic area*».

[2355] В оригіналі — «*periventricular zone*».

[2356] У тому числі у формуванні і відтворенні поведінкових реакцій, наприклад, пасивної реакції уникнення — «*passive avoidance response*».

[2357] А також у формуванні важливого для енграмування феномену довготривалої потенціації.

[2358] Англ. — *arousal*, див. с. 210–213.

[2359] Участь бічної частини комплексу у реакціях спровокованої періпубертальним стресом тривожності і агресії *(M. I. Cordero та співавт., 2015);* разом з ACC, MCC, переднім острівцем, DMPFC, DLPFC, TPJ, корою верхньої і середньої скроневих звивин, веретеноподібної звивини, хвостатим ядром, VTA і чорною речовиною — формування мережевого кореляту помилки прогнозування під час соціального навчання й розуміння іншого *(англ. — theory of mind; A. O. Diaconescu та співавт., 2017)*.

[2360] Чим керувався Гален, коли ділянку мозку, у якій зникали кінці зорових нервів *(шляхів)*, назвав *thalamus nervorum opticorum,* незрозуміло. Свіжа версія *(C. Serra та співавт., 2019 b)*, відсилає нас до гомерівської *«Одіссеї»,* у котрій, напевне, найщемливішим епізодом є момент упізнання Пенелопою Одіссея, причому ключовим аргументом засвідчення виявляється розповідь Одіссея про особливості виготовлених ним особисто шлюбної палати й шлюбного ложа, змайстрованого так, що перенести його в інше місце було б дуже важко [1]. Саме шлюбне ложе або шлюбну палату *(англ. — bridal chamber or bed)* Гомер позначує словом *θάλαμος*. За замовчуванням визнається, що Гален не міг не знати *«Одіссею»,* отже, описав структуру на віттях стовбура мозку саме як алюзію на *«шлюбну палату»* Одісея, змайстровану ним на пні оливкового дерева [2]. Відомі й інші версії. Приміром, один із класиків вивчення питання — E. G. Jones *(2007, бібл. опис не наводимо)* — за словами C. Serra та співавторів *(2019 b)*, розглядає вжиток Галеном слова *«thalamus»* у сенсі *«a sort of storeroom for the vital spirit (the pneuma)».* Механістичний підхід пропонує для вибору Галена ще простіший мотив: *«According to Walker[71], Galen's intention was probably to link nomenclature with function, in that he identified the thalamus as a sort of chamber, or anteroom, for the optic nerves» (Ibid.).* Проте, продовжують *«інтимну»* версію C. Serra та співавтори *(2019 b),* ймовірно, не випадково *«відкривач»* таламуса нового часу, Бурдах назвав одну з його частин подушкою, наполягаючи на тому, що Гален не міг оглянути таламус у цілому і тим більше використовувати щодо позначення цієї солідної частини мозку лексему у ємнісному сенсі: *«In 1822, Burdach[5] vehemently stated that Galen did not see the thalamus at all, since he could not have given the name "chamber" to a solid mass like that of the thalamus. However, the choice of Burdach to give the name "pulvinar" (Latin for "pillow") to the most posterior part of the thalamus is at least ironic;* ***in classic Greco-Roman literature, the term "thalamus" means also, if not mostly, "room for the bridal couple" or even "bridal bed"»*** *(виділено нами — В. М.).* До речі, *«ложни́ця»* — один із вітчизняних варіантів слова *«спальня»* [3].

---

[1] Пісня 23, вірші/рядки 175–210; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Одіссея • https://litarchive.in.ua/odisseia-homer#ниспя-двадцять-третя.*

[2] Для повного ознайомлення з гіпотезою див. працю C. Serra та співавт., 2019 b, с. 13.

[3] *http://sum.in.ua/s/lozhnycja.*

[2361] C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017; T. C. Gent та співавт., 2018; N. Takata, 2020 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Thalamocortical_radiations#Function*.

[2362] Ймовірно, шляхом синхронізованого періодичного гальмівного впливу на таламокортикальні нейрони.

[2363] З посиланням на: J. R. Huguenard та співавт., 2007; M. M. Halassa, J. H. Siegle та співавт., 2014; M. M. Halassa, Z. Chen та співавт., 2014 та ряд інших джерел.

[2364] У якості джерела аферентів згадують також «*nc. reticularis pontis ventralis*».

[2365] Англ. — *central tegmental field*; у якості джерела аферентів згадують також «*subnucleus reticularis dorsalis*» — можливо, йдеться про аналог людського «*medullary reticular nucleus, dorsal part*» *(G. Paxinos та співавт., 2012)*, тобто про *nc. reticularis centralis, pars dorsalis*.

[2366] Наводимо за A. Ilyas та співавт., 2019.

[2367] До 1 см у діаметрі — A. Ilyas та співавт., 2019.

[2368] Англ. — *internal medullary lamin*a. Ймовірно, йдеться про *lamina medullaris medialis*.

[2369] В оригіналі — *«rim»*.

[2370] *https://en.wikipedia.org/wiki/Tourette_syndrome.*

[2371] У тому числі вегетативного стану.

[2372] Див. виноску 1962.

[2373] В оригіналі — *«deep mesencephalic nucleus»*; ця структура, ймовірно, відповідає ядру, позначуваному у англомовній літературі схожим терміном — *«deep mesencephalic reticular nucleus»*.

[2374] В оригіналі — *«drug-seeking»*.

[2375] *Nc. reuniens*.

[2376] *Nc. commissuralis rhomboidalis*.

[2377] *https://en.wikipedia.org/wiki/Agranular_cortex.*

[2378] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[2379] В оригіналі — від «*lateral geniculate nucleus*».

[2380] *Colliculus superior*.

[2381] В оригіналі — «*medial and lateral preoptic are*».

[2382] В оригіналі — «*premamillaris and supramamillaris nuclei*».

[2383] В оригіналі — «*laterodorsal tegmental nucleus*».

[2384] *Nc. cuneatus*, ядро довгастого мозку; не плутати з *nc. cuneiformis* середнього мозку.

[2385] Англ. — *dorsal tenia tecta*; у людини *tenia tecta*, на думку деяких авторів, відповідає всій або частині *g. paraterminalis (http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1870),* тобто прикінцевій звивині, яку ми згадуємо на с. 182 і на рис. 22.

[2386] *Claustrum*.

[2387] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[2388] Але не поля CA2, CA3 чи зубчастої звивини.

[2389] У тому числі кальретинінпозитивні волокна *nc. reuniens (J. C. Cassel та співавт., 2013)*.

[2390] «*The term ectorhinal area refers to a cytoarchitecturally defined cortical area on the lateral surface of the cerebral hemisphere of the mouse (Paxinos-2001) and the rat (Swanson-1998)*» [1]. Розташована поблизу перірінальної кори миші, термін використовується рідко: *«Thus the term, perirhinal cortex is commonly used, but the term «ectorhinal» is no longer in use for nonhuman primates and rarely used for rodents except in stereotaxic atlases» (S. A. Beaudin та співавт., 2013)*.

[1] *http://braininfo.rprc.washington.edu/CentralDirectory.aspx?ID=1795&questID=41.*

2391 В оригіналі — «*lateral dorsal tegmental nucleus*».

2392 Англ. — *corticotropin-releasing hormone,* або corticotropin-*releasing factor*, або *corticoliberin.*

2393 Особливо оперативної просторової пам'яті і консолідації пам'яті.

2394 Наводимо за L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на J. B. Savitz та співавт., 2011.

2395 L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на T. Watanabe та співавт., 2006.

2396 Експресують трансмембранний глікопротеїн *synaptic vesicle 2*.

2397 E. Diaz та співавт., 2011; H. Aizawa та співавт., 2012; L.-J. Boulos та співавт., 2016. Кількість під'ядер, описуваних у нейроморфологічних роботах, варіює; наприклад, у кішки деякі автори нараховують п'ять під'ядер медіального ядра і десять під'ядер латерального *(N. Iwahori, 1977)*. **Джерело**: *https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula#cite_note-2.*

2398 D. S. Zahm, D. H. Root, 2017, з посиланням на K. H. Andres та співавт., 1999.

2399 *https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula.*

2400 E. Diaz та співавт., 2011; F. J. Meye та співавт., 2013; L. J. Boulos та співавт., 2016.

2401 Хоча припускають експресію й кальційнепроникних форм AMPA-рецепторів *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

2402 Нещодавні дослідження *(D. H. Root та співавт., 2015 a)* виявили, що дофамінергічні проєкції VTA у латеральне ядро повідця реалізують вплив через норадреналін, котрий взаємодіє з рецепторами D4; можливо, це пов'язано з нефункціональністю дофамінергічного компонента аферентів — відсутністю білка VMAT2 *(vesicular monoamine transporter 2),* ключового для транспорту дофаміну у синаптичні везикули *(P. M. Baker та співавт., 2016)*.

2403 Англ. — *rostromedial tegmental nucleus*, RMTg, хвостова частина VTA.

2404 Щонайменше на закінченнях проєкцій медіального сегмента блідої кулі.

2405 У англомовній літературі відомий як *«habenulo-interpeduncular tract».*

2406 *https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula.*

2407 Англ. — *supracommissural septum*; нейрони цієї ділянки отримують входи від гіпокампа, підставки й ряду інших ділянок мозку. Тим не менш, у сучасній анатомічній номенклатурі описано лише *nc. septalis precommissuralis (В. Г. Черкасов та співавт., 2010)*. Стосовно перегородкового комплексу загалом — див. с. 187–188.

2408 Щур; I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008, з посиланням на M. Herkenham та W. J. Nauta, 1977. Майже кожен нейрон зазначених ядер перегородки проєктується на медіальне ядро.

2409 L. Lecourtier, P. H. Kelly, 2007; I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; B. Antolin-Fontes та співавт., 2015.

2410 Йдеться про холінергічні нейрони вентральних двох третин ядра і речовину-P-синтезувальні нейрони дорзальної частини ядра щура; обидва види нейронів отримують проєкції від *nc. septofimbrialis* і *nc. triangularis* перегородкового комплексу; міжніжкове ядро відсилає проєкції у VTA і, можливо, у ядра шва. Джерела інформації — у наступній виносці.

2411 I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; D. S. Zahm, D. H. Root, 2017.

2412 Див. виноску 2403.

2413 I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; D. S. Zahm, D. H. Root, 2017.

2414 L. J. Boulos та співавт., 2016.

2415 L. Lecourtier, P. H. Kelly, 2007; B. Antolin-Fontes та співавт., 2015.

2416 L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на U. Kim та S. Y. Chang, 2005.

2417 У щура — від ентопедункулярного ядра, аналога внутрішнього сегмента блідої кулі; ймовірно, кожен ентопедункулярний нейрон відсилає пряму чи колатеральну проєкцію *(від власної палідоталамічної проєкції)* у латеральне ядро повідця; шлях аферентації виявлено також у кішки і у приматів; у мавпи, ймовірно, популяція аферентних нейронів внутрішнього сегмента блідої кулі відмітна від тих, що проєктуються у таламус і ядра стовбура *(оглянуто I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008)*.

2418 Одні з найчисленніших проєкцій, переважно від медіальної частини ядра; в основному гальмівні, або такі, що активують гальмівні ГАМК-ергічні нейрони шва *(M. Metzger та співавт., 2017)*.

2419 Виявлено як прямі *(власне у VTA),* так і непрямі проєкції *(переважно у ГАМК-ергічну хвостову частину VTA)*; проєкції у VTA і ядра шва у більшості випадків походять від різних нейронів латерального ядра повідця; невелика кількість нейронів ядра проєктується в обидві стовбурові ділянки; тип проєкцій — збуджувальні *(оглянуто L. J. Boulos та співавт., 2016)*.

2420 В обох випадках — чинять гальмівний вплив стосовно дофамінергічних нейронів, замикають петлі зворотних зв'язків між цими структурами й *nc. accumbens*, дорзальним стріатумом, блідою кулею і повідцем, котрі обумовлюють регуляцію активності дофамінергічних нейронів *(оглянуто I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008)*.

2421 Абревіатура — див. виноску 2403. Ці проєкції, в основному, глутаматергічні, здійснюються через зовнішню частину *fasc. retroflexus (M. Fakhoury, 2017)*.

2422 Проєкції RMTg на VTA, в основному — ГАМК-ергічні *(P. M. Baker та співавт., 2016)*.

2423 Центромедіальне, медіодорзальне, вентромедіальне і парафасцикулярне ядро. Джерела інформації — у наступній виносці.

2424 I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008, з посиланням на: M. Herkenham та W. J. Nauta, 1979, а також S. Geisler та M. Trimble, 2008.

2425 Зокрема, у формуванні статевої специфіки циркадного ритму — M. Bailey, R. Silver, 2014.

2426 R. J. Sutherland, 1982; R. P. Lawson та співавт., 2014; S. Fore та співавт., 2017.

2427 L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; S. Fore та співавт., 2017.

2428 Разом з GLP-1-позитивними нейронами NTS *(glucagon-like peptide-1),* від яких нейрони медіальної частини комплексу отримують проєкції, і з нейронами міжніжкового ядра, на котрі нейрони повідця проєктуються *(L. M. Tuesta та співавт., 2017)*.

2429 Деякі нейрони латеральної частини комплексу активуються стимулами, пов'язаними з непередбачувано отриманим негативним досвідом, відсутністю винагороди чи покаранням *(M. Matsumoto, O. Hikosaka, 2009)*.

2430 Або стрічки; *nc. striae terminalis*; англ. — *bed nucleus of stria terminalis (BNST)*.

2431 Мабуть, нейронні групи ядра розташовуються вздовж усієї смуги, формуючи суцільну кільцеву структуру. Наприклад, L. J. Martin та співавтори *(1991, fig. 26)* саме так зображають BNST у мозку людини, причому частина ядра припадає на ділянку нейменної речовини. У той же час, J. A. Oler та співавтори *(2017, fig. 1 A, B)* зображають BNST у мозку макака лише навколо ростральної частини смуги.

2432 Джерело інформації і посилання — C. C. Crestani та співавт., 2013; бібл. опис праці J. B. Johnston не наводимо.

2433 Англ. — *extended amygdala (оглянуто C. C. Crestani та співавт., 2013)*. Див. також номенклатуру, використану A. S. Fox та A. J. Shackman *(2019)*.

[2434] Йдеться саме про передню, або ростральну частину комплексу.

[2435] Англ. — *interfascicular*, або внутрішньопучкове *(«intrafascicular»)*.

[2436] Англ. — *transverse*.

[2437] Йдеться про *«negative valence»*.

[2438] Corticotrophin-releasing factor; щонайменше, від центрального ядра мигдалеподібного комплексу *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2439] Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

[2440] Від VTA і дорзальної частини шва *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2441] Від блідої кулі *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2442] В оригіналі — *«shell»*.

[2443] В оригіналі — *«parabrachial pigmented nucleus»*.

[2444] Рецептори статевих гормонів експресуються переважно у дорзальній частині ядра *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2445] CRF receptor type 1.

[2446] Dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein 32; часта колокалізація DARP32, VIP *(vasoactive intestinal peptide)*, тирозин-гідроксилази і CGRP *(calcitonin gene-related peptide) (M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2447] Зокрема статевих зносин *(«mating»)*; див. роботи щодо регуляції функції статевих зносин медіальними преоптичними нейронними групами у тварин чоловічої статі — J. Wang, J. M. Swann, 2006, 2014.

[2448] Регуляція больової чутливості *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2449] Аспект регуляції уваги *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2450] Ймовірно, йдеться про *area preoptica (M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2451] Каудальна вентролатеральна частина довгастого мозку *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2452] Ділянка NTS *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2453] У гризунів отримує входи від острівцевої та інфралімбічної кори, широкого спектра ядер базального переднього мозку, у тому числі від *org. vasculorum lamina terminalis*, дорзальної частини BNST, мигдалеподібного комплексу, паравентрикулярного, центрального медіального, інтермедіодорзального ядер таламуса, *nc. runiens* таламуса, ряду ядер гіпоталамуса, ЦСР, ядер шва, парабрахіального комплексу, пре-блакитного ядра, NTS *(у тому числі нейронів групи A2 — J.-W. Shin та співавт., 2008, і альдостерончутливих нейронів — J. C. Geerling, A. D. Loewy, 2006; J. M. Resch та співавт., 2016)*, вентролатеральної частини довгастого мозку, у тому числі клітинних груп A1 і A2 *(детальніше — J.-W. Shin та співавт., 2008)*, для котрих, разом з нейронами блакитного місця, з'ясовано функціональні проєкції щонайменше у вентральну частину BNST щура *(M. E. Fox та співавт., 2016)*.

[2454] Потягу до їжі, солі чи води.

[2455] Зокрема, у центральне ядро.

[2456] Зокрема, у пришлуночкове ядро.

[2457] Англ. — *Barrington's nucleus*; можливо, непрямо, через *nc. paraventricularis* гіпоталамуса.

[2458] Англ. — *"fight-or-flight" behavior*; див. виноску 1904.

[2459] Проекції, в основному ГАМК-ергічні, торкаються великої дрібноклітинної фракції; деякі з цих нейронів проєктуються у ядро Баррінгтона і спинний мозок, іннервуючи товсту кишку і сечовий міхур *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2460] Можливо, йдеться про *nc. supraopticus (M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2461] Великоклітинне і дорзомедіальне ядро *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2462] Пряме першоджерело такого твердження у M. A. Lebow та A. Chen *(2016)* не наведено.

[2463] Медіальна преоптична ділянка, пресосочкові ядра, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса і вентромедіальна частина гіпоталамуса *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

[2464] В оригіналі — *«anterior olfactory bulb»*.

[2465] Див. також дані R. J. Ni та співавторів *(2016)*, отримані для землерийки.

[2466] Приміром, пам'ять на негативні події чи емоції — аверсивна пам'ять.

[2467] Англ. — *valence*.

[2468] Англ. — *valence surveillance*; тобто, у формуванні відчуття про те, чи поточний стан оточення загалом позитивний, чи негативний для суб'єкта.

[2469] Приміром, оптогенетична стимуляція ГАМК-ергічних нейронів BNST миші на тлі NREM-сну призводить до незалежного від орексину прокидання *(S. Kodani та співавт., 2017)*.

[2470] В оригіналі — *«social attachment disorders: social anxiety and motivation of bond formation»*.

[2471] В оригіналі — *«inadequate parental attachment and offspring care»*.

[2472] Corticotropin releasing factor.

[2473] Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

[2474] *Nociceptin*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Nociceptin*.

[2475] Поясна кора, рухова кора, соматосенсорна кора, острівцева кора, грушоподібна кора, енторінальна кора, зорова кора, а також ділянка кори, позначена D. Gerashchenko та співавторами *(2008)* як «*TA cortex*» без розшифрування абревіатури.

[2476] В оригіналі — *«with increased δ power»*.

[2477] Загальновідомо, що смугасте тіло *(corp. striatum) складається з хвостатого ядра (nc. caudatus)* і сочевицеподібного ядра *(nc. lentiformis)*, котре, у свою чергу, включає лушпину *(putamen)* і бліду кулю *(globus pallidus)*. У структурі блідої кулі виокремлюють медіальну *(globus pallidus medialis)* і латеральну *(globus pallidus lateralis)* частини. Хвостате ядро і лушпину часто об'єднують під терміном *«неостріатум»*.

[2478] Y. Kawaguchi та співавт., 1995; J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004; S. Grillner та співавт., 2005.

[2479] Отримують збуджувальні аференти від кори великого мозку, відмінні від кіркових аферентів шипуватих клітин *(S. Ramanathan та співавт., 2002)*, а також холінергічні впливи, ймовірно, стріарного походження *(H. T. Chang, H. Kita, 1992)*. Проектуються на еферентні нейрони неостріатума *(навед. за J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004)*.

[2480] Не експресують парвальбумін і володіють низькопороговими кальцієвими спайками *(PLTS-нейрони — persistent and low-threshold spike neurons)*; отримують холінергічні і дофамінергічні входи, проєктуються на шипуваті нейрони, обумовлюють NO-залежну синаптичну пластичність *(J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004, з посиланням на: J. P. Bolam, B. D. Bennett, 1995; D. Centonze та співавт., 2003)*.

[2481] За електрофізіологічними характеристиками нагадують попередні, напрямок проєктування — шипуваті нейрони *(J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004)*.

[2482] Найбільші *(діаметр соми 40 мкм)*, без шипуватих відростків; отримують збуджувальні входи від кори і ядер таламуса, гальмівні — від шипуватих нейронів стріатума, модулювальні — від дофамінергічних нейронів компактної частини чорної речовини; віддають проєкції на середні шипуваті нейрони і, ймовірно, модулюють глутаматергічні входи на них *(S. Grillner та співавт., 2005)*.

[2483] Вміст дофаміну у неостріатумі у 6 разів більший, ніж у блідій кулі і передній частині півкуль великого мозку, і в 19 разів більший, ніж у речовині мозочка *(B. A. Черкес, 1983, з посиланням на O. Hornykiewicz, 1966)*. Неостріарні ядра також багаті на серотонінергічні та норадренергічні волокна *(Р. Шмидт, М. Визенданггер, 1996, с. 116)*.

[2484] В. А. Черкес, 1983.

[2485] Неостріатум і сітчаста частина чорної речовини формують двобічні взаємогальмівні ГАМК-ергічні зв'язки, при-

чому ГАМК-ергічні волокна неостріатума закінчуються на ГАМК-ергічних нейронах сітчастої частини чорної речовини *(В. А. Черкес, 1983, с. 387; К. Takakusaki та співавт., 2004 с)*.

[2486] Частота генерування спайків активності цими нейронами блідої кулі у стані оперантного спокою складає ~90 Гц *(S. Grillner та співавт., 2005)*.

[2487] В. А. Черкес, 1983, с. 395.

[2488] Як і еференти блідої кулі, вони моносинаптично пригнічуються ГАМК-ергічними нейронами неостріатума.

[2489] Оглянуто у: Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 114.

[2490] S. Grillner та співавт., 2005; M. Rivin-Etzion та співавт., 2006; M. D. Bevan та співавт., 2006.

[2491] Дорзомедіальної/ростролатеральної його частини.

[2492] Ростральної ділянки.

[2493] Оглянуто у: Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 113–116; A. M. Graybiel, 2005; M. Rivin-Etzion та співавт., 2006.

[2494] C. R. Gerfen, 1992; K. R. Brimblecombe, S. J. Cragg, 2016; E. M. Prager, J. L. Plotkin, 2019.

[2495] Оглянуто у: Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 113–116.

[2496] **Крім підкріпленої посиланням на конкретне джерело, тут і надалі наводимо інформацію, узагальнену за даними таких оглядових праць: В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983; Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 107–112; Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 384–387; M. Ito, 2006; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 31–40.**

[2497] **Стосовно джерел інформації, наведеної у цій главі — див. попередню виноску.**

[2498] Мохоподібні волокна, які закінчуються у гранулярному шарі вестибулярної частини кори мозочка, часто виявляються холінергічними *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

[2499] Мохоподібні волокна галузяться і закінчуються великою кількістю розеткоподібних структур, кожна з яких виповнює клубочок, складає його основний об'єм. Із терміналлю мохоподібного волокна у товщі клубочка контактують кінцеві розгалуження дендритів клітин-зерен — *«пташині лапки»*, дендрити та аксони *(аксо-аксональні синапси)* клітин Ґольджі. Кожен клубочок оточений гліальною капсулою та скупченнями клітин-зерен *(навед. за: Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 385–386)*.

[2500] Англ. — *unipolar brush cells.*

[2501] Йдеться про так званий *vestibulocerebellum*, який отримує проєкції від вестибулярних ядер і відповідає клаптико-вузликовій частці мозочка. Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Flocculonodular_lobe.*

[2502] Граніни — специфічний вид внутрішньоклітинних протеїнів, що беруть участь у формуванні та секреції великих пухирців зі щільним осердям *(«large dense-core vesicle»)* — внутрішньоклітинної форми утримання та секреції гормонів, пептидів і нейромедіаторів. Включають три групи протеїнів: хромогранін А, хромогранін В та секретограніни, а також пептиди, що утворюються під час їх розщеплення, та суміжні протеїни 7В2, NESP55, proSAAS, VGF *(A. Bartolomucci та співавт., 2011)*. Беруть участь у внутрішньоклітинному обігу іонів кальцію, регуляції динаміки цитоскелета, а також, що головне, після ендопротеолітичного розщеплення формують регуляторні пептиди, які за допомогою не встановлених на сьогодні механізмів модулюють вивільнення нейромедіаторів синаптичними закінченнями, впливають на тонус судин *(зумовлюють вазодилатацію)*, ангіогенез *(M. G. Nunzi, E. Mugnaini, 2009; H. Koshimizu та співавт., 2010)*. Щіткоподібні нейрони експресують обидва хромограніни *(А і В)*, а також секретогранін II; у меншій мірі секретогранін II експресують клітини Ґольджі та Люгаро; клітини Пуркіньє слабо експресують, а зірчасті та корзинчасті клітини — зовсім не експресують секретогранін II. Цей протеїн також виявляють у деяких мохоподібних, ліаноподібних та варикозно потовщених волокнах кори мозочка *(англ. — varicose fibers; в корі мозочка такими є пептид- та серотонінергічні волокна; M. G. Nunzi, E. Mugnaini, 2009)*.

[2503] Чи не найменші *(I. Delvendahl та півавт., 2015)*, з діаметром соми у недрібних ссавців лише 5-8 мкм *(M. Ito, 2006; H. Jörntell, C. F. Ekerot, 2006)*, однак найчисельніші нейрони мозку людини, кількість яких [у людини] складає ~50 млрд *(M. Wright та співавт., 2016, з посиланням на R. R. Llinás та співавт., 2004)* або ~60 млрд *(M. J. Wagner та співаавт., 2017, з посиланням на S. Herculano-Houzel, 2010)*.

[2504] V. Gallo та співавт., 1982; M. Yamamoto та співавт., 2003; M. Ito, 2006 *(с. 287, правий стовпчик, перше речення)*.

[2505] Відстань між кінцями двох гілок одного Т-подібного відростка.

[2506] В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983; Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 110; M. Ito, 2006. Проте у кожен момент часу лише 7 % синаптичних контактів однієї клітини-зерна з грушоподібними нейронами функціонально активні, решта перебуває у стані спокою *(«silent synapses»)*, що, ймовірно, пов'язано з генеруванням довготривалої депресії *(M. Ito, 2006)*. Крім того, синапси з грушоподібними нейронами формують не лише паралельні волокна, а й висхідні сегменти аксонів клітин-зерен *(до Т-подібного розгалуження)*, причому такі синапси складають майже 20 % усіх електрохімічних контактів між клітинами-зернами та грушоподібними нейронами. Відмінності електрофізіологічних характеристик цих синапсів дозволяють стверджувати, що вони відіграють іншу роль у функції клітин Пуркіньє *(M. Ito, 2006)*.

[2507] Під час передачі збудження у синапсі між паралельним волокном і дендритом грушоподібного нейрона *(у більшості спостережень постсинаптичною є поверхня одного з великої кількості специфічних виростів дендрита — дендритного шипика)* реєструють два варіанти електричної відповіді постсинаптичної мембрани: швидкі збуджувальні постсинаптичні потенціали *(ЗПСП)* та повільні ЗПСП. Перші виникають внаслідок активації виключно AMPA-рецепторів, другі — метаботропних рецепторів глутамату mGluR1. Генерування кожної з цих постсинаптичних відповідей визначається параметрами збудження Т-подібних волокон: одноразове інтенсивне збудження зумовлює виникнення швидкого ЗПСП, 10-разове збудження з частотою 100 Гц — формування обох варіантів ЗПСП. Утилізація глутамату з синаптичної щілини здійснюється механізмами, до яких залучені клітини бергманівської глії, що експресують два типи трансмембранних переносників глутамату: GLT1 та GLAST. На мембрані дендритного шипика грушоподібного нейрона навколо постсинаптичної поверхні експресується інший переносник глутамату — EAAT4, активність якого mGluR-залежна. Площинна концентрація молекул AMPA-рецепторів на плазматичній мембрані тіла бергманівського гліоцита у 17 разів вища, ніж у ділянці відростків; стимуляція паралельних волокон зумовлює пряму швидку AMPA-залежну відповідь гліоцитів, яка ініціюється позасинаптичним вивільненням глутамату і доповнюється повільними трансмембранними струмами. За межами постсинаптичної частини плазмолеми дендритного дерева грушоподібного нейрона виявлено експресію метаботропних рецепторів ГАМКВ, активація яких спричиняє збільшення mGluR1-залежної передачі збудження від паралельних волокон. Крім того, активація постсинаптичних mGluR1 внаслідок тетанічної стимуляції паралельних волокон сприяє продукції шипиком ендогенних канабіноїдів, які за цієї ситуації виконують роль ретроградних месенджерів і через CB1-рецептори пресинаптичної терміналі пригнічують синаптичну передачу. На цьому, очевидно, ґрунтується механізм впливу хімічних складників коноплі *(канабіноїдів)* на статокоординаторну сферу. **Інформація у цій виносці наведена за M. Ito *(2006)*.**

[2508] Англ. — *long-term potentiation.*

[2509] Англ. — *long-term depression.*

[2510] Більше 60 % гілок аксона одного грушоподібного нейрона формують по 160–200 терміналей кожна. Загальна кількість

таких терміналей в усіх ядрах мозочка становить 5.7×10^8, причому на кожен нейрон ядра припадає близько 11 600 терміналей, що зумовлює конвергенцію закінчень близько 860 грушоподібних нейронів; один грушоподібний нейрон охоплює синапсами 26–39 нейронів ядер мозочка; аксони грушоподібних нейронів загалом формують 60 % аферентів і 73 % усіх синапсів ядер мозочка *(оглянуто у: В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983; M. Ito, 2006)*. На постсинаптичних поверхнях нейронів ядра за прямої участі аксональних терміналей грушоподібних нейронів можливе формування не лише гальмівних постсинаптичних потенціалів *(ГПСП)*, але й ГАМК-незалежної довготривалої депресії та рикошетної потенціації *(«rebound potentiation», «rebound depolarization»)*, що є основним механізмом пластичності у цій ділянці нейрональної мережі мозочка *(M. Ito, 2006)*.

[2511] В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983; Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 109–112.

[2512] Англ. — *climbing fibers*.

[2513] За сучасною анатомічною термінологією *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 201, 204)*, комплекс ядер, який маємо на увазі під терміном *«нижня олива»*, означає нижній оливарний комплекс, або нижні ядра оливи. Анатомічне утворення на поверхні довгастого мозку, що йому відповідає, визначають терміном *«олива»*. Надалі використовуватимемо термін *«нижня олива»* як найпоширеніший у фізіологічній літературі.

[2514] У щура число таких синапсів сягає 26 тис. на один грушоподібний нейрон *(M. Ito, 2006, з посиланням на M. P. Nieto-Bona та співавт., 1997)*.

[2515] Одна клітина Ґольджі отримує майже 4800 збуджувальних синаптичних входів на дендрити, розташовані у молекулярному шарі. Джерело цих синапсів — паралельні волокна. Крім того, на низхідних дендритах клітини Ґольджі закінчуються близько 228 терміналей мохоподібних волокон. Постсинаптичні поверхні глутаматергічних синапсів між паралельними волокнами та клітинами Ґольджі експресують AMPA, NMDA та mGluR2, причому активація останніх зумовлює K^+-залежну гіперполяризацію мембрани. Джерелом гальмівних входів на клітини Ґольджі є також клітини Люґаро, проте ні грушоподібні нейрони, ані інші клітини Ґольджі. Поле розгалуження аксона клітини Ґольджі покриває близько 5700 клітин-зерен. Аксональні терміналі клітин Ґольджі формують синаптичні контакти у складі клубочків, тому ГАМК, виходячи за межі синаптичної щілини, діє на всі елементи цих утворень зернистого шару. Більшість авторів, інтерпретуючи наявність зворотних гальмівних входів на клітини-зерна, виходять з припущення, що така структура нейрональної мережі є основою формування осциляцій активності, фазного фільтрування інформації, що надходить по мохоподібних волокнах. Висловлюється припущення, що така структура нейрональної мережі є основою внутрішнього метронома мозочка; аналогічне значення вбачають у фазній активності нейрональних мереж нижньої оливи. **Інформація у цій виносці наведена за M. Ito *(2006)***.

[2516] Отримали таку назву через характерну форму термінальних розгалужень їхніх аксонів, які формують *«корзини»* навколо тіл грушоподібних нейронів.

[2517] Нейрити корзинчастих нейронів закінчуються синапсами на початковій, пляшкоподібній шийці соми, поблизу місця відходження аксона *(ця частина соми названа «пером»)*; нейрити зірчастих клітин закінчуються на дендритах грушоподібних нейронів. За фізіологічними властивостями ці два види гальмівних нейронів не диференційовані. Є підстави вважати, що рецептивні поля дендритів корзинчастих/зірчастих нейронів значною мірою співпадають з аналогічними полями грушоподібних нейронів. Синаптична передача між паралельними волокнами та дендритами корзинчастих/зірчастих нейронів глутаматергічна і здійснюється AMPA-, NMDA- та mGluR1-залежними механізмами. При цьому за формування повільних ЗПСП у відповідь на високочастотну стимуляцію паралельних волокон відповідають mGluR1; швидкі ЗПСП виникають при низькочастотній стимуляції паралельних волокон і є AMPA-залежними. Аксони корзинчастих клітин розташовані паралельно поверхні кори мозочка і перпендикулярно паралельним волокнам, вкриваючи зоною розгалуження площу 7 × 10 тіл грушоподібних нейронів. Одна корзинчаста клітина віддає синапси близько 50 клітинам Пуркіньє, синапси від 20–30 корзинчастих клітин конвергують на одному грушоподібному нейроні. Корзинчасті/зірчасті нейрони отримують синапси також від ліаноподібних волокон та колатералей аксонів грушоподібних нейронів, причому одна корзинчаста клітина отримує соматичні синапси від однієї клітини Пуркіньє. Збудження корзинчастих/зірчастих нейронів зумовлює генерування виражених ГПСП на поверхні грушоподібних нейронів. Стимуляція паралельних волокон, не поєднана з активністю ліаноподібних волокон, зумовлює зменшення рецептивного поля гальмівних нейронів молекулярного шару і розширення рецептивного поля грушоподібних нейронів. Натомість, при поєднанні активності обох каналів стимуляції корзинчастих/зірчастих нейронів виникає їх потенціація, що супроводжується розширенням їхніх рецептивних полів і, навпаки, звуженням рецептивних полів відповідних грушоподібних нейронів. Глутаматзалежна довготривала потенціація зірчастих клітин включає активацію mGluR2 постсинаптичної поверхні, екстрасинаптичних NMDA-рецепторів, PKC та фактора PICK. ГАМК-ергічні аксональні терміналі цих клітин у вказаних умовах збільшують продукцію гальмівного медіатора у NMDA-залежний спосіб. З боку постсинаптичної мембрани грушоподібного нейрона активація корзинчастих/зірчастих нейронів ліаноподібними волокнами супроводжується потенціацією $ГАМК_A$-залежних ГПСП — рикошетною потенціацією *(«rebound potentiation»)*. В основі її появи лежить тривале підвищення активності рецепторного апарату за участю протеїнфосфатаз 1 і 2B, CaKMII, PKA, DARPP-32. Цей вид потенціації, на відміну від довготривалої депресії грушоподібних нейронів, не залежить від характеристик активації синапса *(«input-non-specific»)*. **Інформація у цій виносці наведена за: M. Ito, 2006; S. J. Liu та співавт., 2008.**

[2518] До популяції клітин Люґаро відносять також клітини гранулярного шару з аналогічним фенотипом *(M. Ito, 2006)*.

[2519] Співвідношення кількості клітин Люґаро, Ґольджі та грушоподібних нейронів 1:1:15 *(M. Ito, 2006)*. З однією клітиною Ґольджі контактують аксони понад 10 клітин Люґаро; аксон однієї клітини Люґаро контактує зі 150 клітинами Ґольджі *(Ibid.)*.

[2520] Особливо від нейронів *raphes obscurus*.

[2521] Ймовірно, йдеться про *nc. reticularis tegmentis pontis*.

[2522] Ймовірно, йдеться про клітинну групу каудальної частини мосту й ростральної частини довгастого мозку, описану J. A. Buttner-Ennever та співавт., 1988.

[2523] В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983.

[2524] **Стосовно джерел інформації, наведеної у цій главі — див. виноску 2496.**

[2525] Від кори хробака.

[2526] Від кори біляхробакової зони.

[2527] Від кори більшої частини півкуль мозочка. У класичному викладі присередину зону кори мозочка пов'язують з антигравітаційними позними реакціями, підтриманням рівноваги тіла, проміжну — з точною і чіткою реалізацією мимовільних рухових реакцій, бічну — з плануванням, запам'ятовуванням та здійсненням довільних рухів, реалізацією вищої нервової діяльності *(Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 110)*. Згідно з іншими даними [1], **клаптиково-вузликова** частина кори мозочка *(vestibulocerebellum, або archicerebellum)* бере участь у регуляції тонусу та антигравітаційної активності м'язів, регуляції рухів, ходи і постави, у регуляції рухів очей; хробак і прихробакова зона *(spinocerebellum, або paleocerebellum)* — у руховій регуляції, у функції емоційно-афективної сфери, супроводі мовної активності, у простих видах процесуальної рухової та вербальної пам'яті; **бічні відділи кори мозочка**

(cerebrocerebellum, або neocerebellum, або pontocerebellum) — у плануванні рухів, у оцінці сенсорної інформації у руховому контексті, у вищій нервовій діяльності, найскладніших психічних і когнітивних процесах.

[1] S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Anatomy_of_the_cerebellum#Phylogenetic_and_functional_divisions.*

2528 Англ. — *pre-supplementary motor area*, pre-SMA; дорзальні відділи медіальної поверхні кори, дозаду від поля ВА 9.

2529 Розташоване дещо нижче і попереду, у нижньому кінці внутрішньотім'яної борозни так зване *«переднє внутрішньотім'яне поле»* отримує проєкції від набагато ширшої частини зубчастого ядра *(D. M. Clower та співавт., 2005)*.

2530 А саме: між полем ВА 46 кори півкуль великого мозку і грушоподібними нейронами ніжки II петлеподібної часточки *(англ. — ansiform lobule, лат. — lobulus semilunaris inferior, продовження в обох латеральних напрямках lobulus VIIAt хробака)*.

2531 Так, **зубчасте ядро**, дві групи його зон, асоційовані з виконанням відповідно рухових та когнітивних функцій, через нейрони таламуса проєктують впливи на нейрони неостріатума; **субталамічне ядро**, дві групи його зон, асоційовані, аналогічно, з виконанням відповідно рухових та когнітивних функцій, через нейрони ядер моста віддають впливи на нейрони кори мозочка. Дисфункція цієї петлі зв'язків між корою мозочка та базальними ядрами спостерігається при шизофренії, синдромі Тюретта *(англ. — Tourette's syndrome)*, аутизмі, синдромі дефіциту уваги та підвищеної збудливості, патологічної залежності. **Інформація у цій виносці наведена за A. C. Bostan, P. L. Strick, 2010**.

2532 *Nc. interpositus anterior*, або *nc. emboliformis (кіркоподібне) et posterior,* або *nc. globosus (кулясте)*; очевидно, автори мали на увазі саме це останнє парне ядро, яке відповідає за здійснення модулюючої корекції досліджуваних у роботі автоматичних рухових реакцій.

2533 Тобто, кора хробака.

2534 В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983, с. 144; Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 111.

2535 **У цьому абзаці наводимо інформацію, узагальнену за даними таких оглядових праць: В. В. Фанарджян, Р. А. Григорян, 1983; Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996, с. 107–112; Гистология ... под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева, 1997, с. 384–387; M. Ito, 2006; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 31–40. Також, див. с. 37–38 цієї книги.**

2536 У першому наближенні руховий акт можна розглядати як сукупність сегментів, у межах яких траєкторія руху доволі проста, швидкість або перша її похідна, а також поєднання активних м'язів — сталі. Поява кожного нового сегмента означає зміну зазначених характеристик, тобто зміною чи формуванням прискорення, зміною активності м'язів. Далі відбувається корекція нового вектора руху шляхом обмеження активності нового поєднання м'язів. Отже, перша фаза сегмента у цій моделі потребує більшої активності м'язів і меншої точності, друга — меншої активності і більшої точності. Реалізація такої фазної активності м'язового апарату можлива у рамках описаної моделі функціональної організації кірково-ядерних взаємодій у мозочку. План рухового акту має корелят в корі мозочка *(внутрішня модель)*. Отже, момент ініціації кожного наступного сегмента визначається мозочком. Проте в реальних умовах відбувається корекція траєкторії за участю кори великого мозку та стріатума. Міркування, викладені у цій виносці, сформовано на основі джерел, перелічених у попередній виносці.

2537 Англ. — *fear freezing behavior.*

2538 Англ. — *'fight or flight'.*

2539 Ця частина ЦСР, ймовірно, модулює сенсорні входи на рівень кори мозочка, котрі виникають при електричній стимуляції іпсилатеральної передньої і задньої кінцівок щура *(N. L. Cerminara та співавт., 2009),* причому, хоча б частково — на супраспінальному рівні. Виявилося, що ЦСР впливає на передачу збудження по спинномозково-оливарному шляху, пригнічуючи передачу ноцицептивної і потенціюючи передачу пропріоцептивної інформації у мозочок *(S. Koutsikou та співавт., 2015).* Можливий також зв'язок мозочка з ЦСР в обробці больової інформації *(від трійчастого нерва)* на шляху її передачі у кіркові відділи *(J. Mehnert та співавт., 2017).* Активація вентролатеральної частини ЦСР супроводжується змінами активності нейронів медіального ядра мозочка *(інша назва — nc. fastigii; P. Angaut, D. Bowsher, 1970)* і збільшенням збудливості спинномозкових α-мотонейронів *(S. Koutsikou та співавт., 2015).* Останнє нівелюється введенням нейротоксину *(CTb-saporin)* у поверхневі відділи часточки VIII хробака *(pyramis)* і вимкненням нейронів нижньої оливи, котрі віддають ліаноподібні *(лазячі)* волокна у кору мозочка *(S. Koutsikou та співавт., 2014),* тобто ЦСР-мозочкові зв'язки, необхідні для реалізації реакції заціпеніння і пов'язаним з нею збільшенням м'язового тонусу, опосередковуються через нижню оливу. *Nc. fastigius* віддає проєкції у стовбурові структури, котрі мають прямий стосунок до регуляції рухів голови, шиї і верхніх кінцівок, регуляції постави і здійснення постуральних реакцій *(S. Koutsikou та співавт., 2015, з посиланням на T. M. Teune та співавт., 2000).* Активація вентролатеральної частини ЦСР супроводжується зменшенням кількості *c-Fos*-позитивних, тобто активованих нейронів *nc. fastigii,* котрі відповідають на ноцицептивну стимуляцію і розташовані у частині ядра, яка віддає проєкції у вестибулярні ядра, ядра медіальної частини сітчастої речовини стовбура і у верхні горбки *(colliculus superior; Ibid.).* На думку S. Koutsikou та співавторів *(2015),* доцільність ЦСР-залежної анальгезії полягає у проспективному зменшенні впливу больової стимуляції на формування і здійснення рухової відповіді на негативні стимули, котрі викликають переляк і заціпеніння. Слід також зазначити, що стимуляція аферентів *nc. fastiguus* супроводжується збільшенням постурального тонусу у децереброваної на преколікулярному — постмамілярному рівні кішки *(M. Asanome та співавт., 1998),* що пов'язано зі збуджувальними проєкціями вказаного мозочкового ядра на понтомедулярні ділянки ретикулярної формації *(вентральне поле покриву у каудальній ділянці мосту по середній лінії; VTA),* а також на вестибулярні ядра та у VII і VIII пластини сірої речовини шийного відділу спинного мозку *(Ibid.)* і активацією збуджувальних ретикуло-, вестибуло- та фастигіоспінальних проєкцій. У цьому ж ядрі розташований один з локомоторних центрів, стимуляція якого у високо децереброваної кішки супроводжується добре координованими локомоторними рухами передніх та задніх кінцівок на тредбані, аналогічними тим, що викликаються при стимуляції мезенцефалічної локомоторної зони *(S. Mori та співавт., 2000).* У цьому відношенні слід також нагадати, що давно відомим емпіричним фактом є ефективність дентатотомії у лікуванні спастичності й інших дистоній з підвищеним тонусом *(В. И. Цымбалюк, 1985; M. J. Teixeira та співавт., 2015; F. A. Villegas-López та співавт., 2021).* При тому, що існують дані щодо прямих проєкцій клітин Пуркіньє на вестибулярні ядра — важливі елементи системи антигравітаційного постурального тонусу *(M. Asanome та співавт., 1998)*.

2540 Латеральної і задньої ділянки, дорзомедіального і перівентрикулярного гіпоталамічного ядра, від волокон склепіння.

2541 Через вестибуло- і ретикулоспинномозкові шляхи — впливає на спинний мозок.

2542 *Ncc. perihypoglossales* [1]; група ядер містить *nc. intercalatus (Staderini)* [2], *nc. prepositus hypoglossi* [3] і *nc. sublingualis* [4].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Perihypoglossal_nuclei.*
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Intercalated_nucleus.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_prepositus.*

[4] Англ. — *sublingual nucleus, inferior central nucleus, nucleus of Roller*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Sublingual_nucleus.*

[2543] Англ. — *rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus* [1]*;* ймовірно, йдеться про *nc. interstitialis (Cajali)* або про його ростральну частину.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Rostral_interstitial_nucleus_of_medial_longitudinal_fasciculus.*

[2544] Через це ядро впливає на первинну рухову кору.

[2545] Відчуття голоду та ситості, харчова поведінка, див. виноску 1018.

[2546] Впливи на RVLM через *nc. reticularis paramedialis*.

[2547] Насамперед, у зв'язку з переліченими вище руховими та вісцеральними функціями.

[2548] Безсонням, надмірною сонливістю у денний час, розладом поведінки у фазі REM-сну.

[2549] З посиланням на: J. L. Pedroso та співавт., 2011; L. M. DelRosso, R. Hoque, 2014; C. B. Canto та співавт., 2017.

[2550] З посиланням на: I. de Andrés та F. Reinoso-Suarez, 1979 *(бібл. опис не наводимо)*; I. de Andrés, співавт., 2011.

[2551] З посиланням на J. D. Cunchillos, I. De Andres, 1982.

[2552] Хронічне безсоння, фатальне спадкове безсоння, обструктивне апное сну з денною сонливістю *(C. B. Canto та співавт., 2017, розділ "Sleep Disorders Can Lead to ...").*

[2553] З посиланням на: M. Desseilles та співавт., 2008; P. M. Macey та співавт., 2008; L. M. Del Rosso, R. Hoque, 2014.

[2554] Описані особливості активності мозочка виявлено за допомогою ПЕТ і фМРТ у часточках IV–VII *(C. B. Canto та співавт., 2017)*.

[2555] Позитронна емісійна томографія.

[2556] Йдеться про так звані «*cerebellar up-states and down-states*».

[2557] Йдеться про соматосенсорну, рухову й острівцеву кору, надкрайову звивину, лобну та тім'яну кору, таламус *(C. B. Canto та співавт., 2017)*.

[2558] Так в оригіналі — «*flow of information*».

[2559] З посиланням на: S. Honma та співавт., 1998; M. F. Rath та співавт., 2014.

[2560] З посиланням на M. F. Rath та співавт., 2012, 2014.

[2561] Йдеться про «*molecular chaperones*» — білки теплового шоку тощо.

[2562] Його властивостей. Одна з точок зору на зазначену проблему — зв'язок між формуванням рухової активності та становленням мислення і функції мови — викладена у роботі L. F. Koziol та співавторів *(2012)*.

[2563] За даними D. Timmann та співавторів *(2010),* мозочок людини задіяний у реалізації основних видів асоціативного навчання: його бічні відділи — когнітивного, проміжні — рухового, медіальні — емоційного *(афективного)*.

[2564] Цей останній сегмент припущення практично у такому самому вигляді сформульований A. J. Bastian *(2011, с. 601),* стосовно первинної сенсорної кори — J. Lagarde та співавторами *(2009, с. 364)*.

[2565] Разом з гіпокампом, корою верхніх відділів лобової та тім'яної часток.

[2566] Збільшення активності кори мозочка у відповідь на підвищення уваги під час виконання завдання.

[2567] Разом з лівою префронтальною корою, дорзолатеральними її відділами.

[2568] Рахунок «*про себе*», рахунок в умі, обчислення в умі; разом з покришковою зоною лобової частки, корою верхньої передцентральної борозни, задніх відділів кори тім'яної частки, включно з корою внутрішньотім'яної звивини, передніми відділами поясної звивини.

[2569] Разом з префронтальною корою, передніми відділами поясної звивини, премоторною ділянкою кори лобної частки, корою тім'яної та потиличної часток.

[2570] Йдеться про «*Tower of London task*», «*Wisconsin card sorting task, stroop task*».

[2571] Шахи, Го; разом з премоторними ділянками кори лобових часток, корою тім'яної та потиличної часток, латеральними відділами префронтальної кори *(поля BA 45 та BA 46)*.

[2572] Разом з медіальним відділами префронтальної кори *(поле BA 10)*, задніми відділами поясної звивини і медіальними відділами кори скроневої частки, премоторною ділянкою кори лівої півкулі, корою лівої передклинової ділянки потиличної частки.

[2573] Оглянуто у: J. D. Schmahmann, J. C. Sherman, 1998; J. D. Schmahmann та співавт., 1999; J. D. Schmahmann, 2004, 2019; J. Lagarde та співавт., 2009.

[2574] Аномія.

[2575] Порушення можливості вільного маніпулювання вербальною інформацією, як правило, асоційоване з ураженням правої півкулі мозочка; ураження лівої частини — корелюють з розладами процедурного навчання за участю лівої верхньої кінцівки, вираженість таких порушень зменшується при гальмуванні активності правої частини мозочка і лівої префронтальної кори.

[2576] Депресивні та тривожні стани.

[2577] Ймовірно, участь мозочка у функції емоційної сфери є основою позитивного, антидепресивного впливу рухової реабілітації інвалідизованих хворих.

[2578] Інша назва мозочкового когнітивного афективного синдрому — «*дизметрія думки*» *(англ. — dysmetria of thought; S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[2579] Румінації; від англ. *rumination*, *ruminativeness* — нав'язливі, обсесивні, виникаючі періодично розмисли про негативну подію із власного минулого, причин її настання.

[2580] *Anhedonia*; нездатність до відчуття задоволеності, втрата зацікавленості до всіх видів діяльності, що зазвичай приносять відчуття задоволення.

[2581] При спинномозково-мозочковій, або спіноцеребелярній атаксії 3 і 6 типу — P. Garrard та співавт., 2008.

[2582] Розлади зорової пам'яті, просторової організації сфери свідомості та мислительного процесу.

[2583] Диспрозодія — порушення ритміки, смислових наголосів, емоційного забарвлення мови; аграматизм, легка аномія.

[2584] Найбільш стійкими морфологічними ознаками зазначеної групи захворювань є дегенерація мозочка, зменшення популяції грушоподібних нейронів, порушення розвитку великого мозку *(«cerebral dysgenesis»; E. DiCicco-Bloom та співавт., 2006)*; за даними метааналізу результатів МРТ головного мозку, у пацієнтів різного віку доведене збільшення загального об'єму мозочка у поєднанні з гіпоплазією часточок VI та VII хробака, що корелює з заміщенням дослідницької поведінки стереотипною, збільшенням об'єму лобових часток *(A. C. Stanfield та співавт., 2007).* Можливо, при аутизмі виникає дефіцит гальмування певних груп нейронів зубчастого ядра, які відсилають збуджувальні проєкції у ядра таламуса, пов'язані з певними ділянками кори великого мозку; загалом вважають, що при аутизмі порушуються зв'язки між лобовою часткою та іншими ділянками кори, мозочком *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[2585] Виявляють зменшення об'єму мозочка загалом, його **лівої півкулі** та правої частини хробака; ступінь атрофії корелює з вираженістю симптомів захворювання *(P. Yeganeh-Doost та співавт., 2011).* У тканині кори мозочка виявлений дефіцит глутаматергічної передачі, який може бути пов'язаний як з низькою активністю аферентів *(на нашу думку — М. В.),* так і зменшенням експресії субодиниці NR2C NMDA-рецептора, виявленим у молекулярному шарі правої частини хробака

і **правої півкулі мозочка** *(P. Yeganeh-Doost та співавт., 2011).* Незрозумілою є причина такого стану; можливо, він є наслідком первинної надмірної активності збуджувальних впливів на ГАМК- та глутаматергічні нейрони кори правої частини мозочка, що спричиняє їх екзайтацію та загибель. При цьому у корі передньої частини правої **півкулі мозочка** та хробака, а також префронтальної зони кори лівої півкулі великого мозку спостерігають підвищення експресії субодиниці NR2D NMDA-рецептора *(Ibid.)*. Інтеграція саме цієї форми субодиниці NR2 у структуру NMDA-рецептора зумовлює порушення його функції: реєструють подовження періоду затухання глутаматзалежної катіонної проникності постсинаптичної мембрани на тлі зниження порогу усунення магнієвого блоку *(Ibid.)*. Ймовірно, це зумовлює специфічну надмірну подразливість постсинаптичних мембран, пов'язану з полегшенням ініціації вхідних кальцієвих струмів, яка не супроводжується значною деполяризацією та активацією електричної відповіді клітини. На думку P. Yeganeh-Doost та співавторів *(2011)*, надмірна експресія NR2D є наслідком компенсації гіпоактивності глутаматергічної передачі. Інтерпретуючи ці дані і міркування, можна припускати, що значне викривлення кальцієвої проникності постсинаптичних мембран може бути причиною кальційзалежної дегенерації клітини. Якщо такий механізм реалізується на ГАМК-ергічних інтернейронах кори мозочка *(клітинах Ґольджі, корзинчастих та зірчастих нейронах)*, виникають дисфункція і подальше зниження гальмівних впливів у системі передачі збудження від мохоподібних волокон на грушоподібні нейрони. За відсутності аналогічного порушення у системі ліаноподібних волокон слід очікувати певну компенсацію стимуляції деяких ГАМК-ергічних інтернейронів кори мозочка, проте стає неможливим розвиток LTD грушоподібних нейронів. Це може зумовлювати надмірне збудження грушоподібних нейронів, порушення механізму контролю та обмеження рухової і поведінкової активності. Згодом такі хронічно екзайтовані грушоподібні нейрони з високою ймовірністю можуть дегенерувати, що зумовлює наступну фазу патологічного процесу — гіпопродуктивну. Існують також дані про зменшення гальмівного впливу популяції грушоподібних нейронів на нейрони зубчастого ядра — джерело збуджувальних проєкцій у кору лобових часток. При цьому, у хворих на шизофренію виявляють збільшення дофамінергічної активності у лобових відділах кори великого мозку *(G. Mittleman та співавт., 2008)*.

2586 Визначають зменшення об'єму V2- та V3-часточок хробака, збільшення об'єму тканини мозочка білатерально, об'єму лівого таламуса, кори передньої частини поясної звивини, лівої скроневої частки *(у деяких пацієнтів)*, а також порушення в межах функціонального комплексу, що включає префронтальну кору, таламус, елементи лімбічної системи, мозочок *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Ураження мозочка за тривалого вживання алкоголю чи наркотичних речовин на тлі біполярного психозу, ймовірно, вторинне, пов'язане з їхнім токсичним впливом *(Ibid.)*.

2587 За даними МРТ виявляють зменшення об'єму хробака, стовбурових відділів загалом, I і III часточок хробака, проте білатеральне збільшення об'єму мозочка загалом *(N. P. Mills та співавт., 2005; C. M. Adler та співавт., 2007)*. За даними метааналізу функціональної активності кори головного мозку, у пацієнтів виявляли щонайменше два патологічні функціональні комплекси кіркових та підкіркових структур: дорзальну та приколінну частину передніх відділів поясної звивини, дорзолатеральну частину префронтальної кори, острівцеву зону та кору верхньої скроневої звивини; медіальні та базальні відділи кори лобової частки, базальні гангліїї, мигдалеподібний комплекс, таламічні ядра *(P. B. Fitzgerald та співавт., 2008)*. При цьому відзначали збільшення активності передніх і зниження активності задніх відділів мозочка у спокої.

2588 Відзначають зменшення об'єму кіркових відділів правої півкулі великого мозку, мозочка, валика мозолистого тіла *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Важливе значення має порушення норадренергічної та дофамінергічної передачі у системі *«мозочок — кора лобової частки» (Ibid.)*. Ймовірне зниження активності передніх відділів кори поясної звивини, премоторної зони кори, хвостатого ядра, таламуса та мозочка *(Ibid.)*.

2589 Характерне ураження мозочково-вестибулярного комплексу, що проявляється порушенням статокоординаторної сфери, пропріоцепції *(H. N. Levinson, 1989)*.

2590 У деяких випадках виявляють зменшення загального об'єму тканини мозочка *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

2591 Характерне зменшення об'єму сірої речовини середньої лобової звивини, орбітофронтальної та острівцево-оперкулярної зони кори на тлі збільшення об'єму сірої речовини шкаралупи, передніх відділів мозочка, зменшення об'єму сірої речовини лівих відділів мозочка та лівого клина *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

2592 Відзначають двобічне підвищення функціональної активності у мигдалеподібному комплексі, гіпокампі, таламусі, структурах середнього мозку, каудальних відділів моста, довгастого мозку, а також мозочка *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

2593 Вважають *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*, що під час транскраніальної магнітної стимуляції обраної зони кори мозочка активуються грушоподібні нейрони, які гальмують нейрони зубчастого ядра — одне з основних джерел збуджувальних проєкцій у таламус. Внаслідок цього зменшується збуджувальний вхід у кору лобових часток. Для лікування шизофренії це має важливе значення, оскільки у пацієнтів визначають суттєве зменшення гальмівного впливу кори мозочка на цей канал впливу на кору лобових часток. Специфічна стимуляція кори хробака зумовлює формування θ-ритму інтегральної електричної активності кори лобової частки, що, ймовірно, є основою позитивного впливу на лімбіко-гіпокампальний комплекс. Це, у свою чергу, зумовлює зменшення тривожності, коригує поведінкову активність *(S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Позитивний вплив транскраніальної магнітної стимуляції на перебіг аутизму незрозумілий.

2594 Один з аспектів функції ACC полягає у поточному моніторингу ситуації на предмет відповідності об'єкта нагляду внутрішнім уявленням чи очікуванням *(C. S. Carter та співавт., 1998; M. Botvinick та співавт., 1999, 2001; див. також с. 236–239)*. На основі такого моніторингу коригується функція когнітивної сфери, рухової системи, що корелює з активністю DLPFC *(T. Melcher та співавт., 2008, з нашими змінами)*. **Для афективних розладів** характерне зниження реактивності ACC на тлі підвищення реактивності DLPFC, **для шизофренії** — зниження реактивності обох зазначених відділів кори лобової частки, **для обсесивно-компульсивних розладів** — зниження реактивності ACC *(T. Melcher та співавт., 2008)*.

2595 Оглянуто у: S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008; J. Lagarde та співавт., 2009.

2596 Хробак, ядро шатра.

2597 Півкулі, зубчасте ядро.

2598 Часточки IV та V.

2599 Часточки VI та ніжки I.

2600 Часточка VIII.

2601 Автор пропонує визнати, що під час мислення модель його об'єкта *(«mental model»)*, як елемент свідомості, що має кореляти у вигляді активності ділянок тім'яно-скроневої кори, *«копіюється»* у кору мозочка як форвардна модель. У деяких випадках **виконавчий контролер** акту мислення, що має кореляти у вигляді активності ділянок префронтальної кори, також *«копіюється»* у кору мозочка як інверсивна модель. Початок акту мислення асоціюється з моментом постановки проблеми **інструктором**, що має корелят у вигляді активності DLPFC і ACC. Постановка проблеми аксіоматично включає уявлення про ціль: тобто, критерії *«вирішеності»* проблеми. Отже, на рівні інструктора формується корелят цілі. Власне

кінцем акту мислення має бути ситуація, коли ментальна модель, її функціонально-топологічний корелят максимально повно покриває корелят цілі з мінімальним виходом за його межі. Під час мислення у мозочку формується форвардна модель, яка під дією усвідомлених активуючих впливів контролера, що передаються в кору мозочка від моторної та премоторної кори *(при вирішенні проблеми з залученням переважно наочно-дійового та наочно-образного способів мислення)* або від дорзолатеральних ділянок префронтальної кори *(при вирішенні проблеми з переважним залученням мовного апарату та абстрактного способу мислення)*, а також під впливом входів від нижньої оливи *(неусвідомлена компарація)* змінюється до того моменту, поки вона не задовольнятиме умови інструктора. Як тільки задовільний рівень співпадіння досягнутий, знімається блок *«вивантаження»* отриманого варіанта форвардної моделі у сферу свідомості, і вона стає основою видозміненого варіанта ментальної моделі. При цьому протягом усього описаного процесу людина відчуває, що вона думає, усвідомлено перебираючи можливі варіанти трансформації ментальної моделі, що супроводжується підсвідомим пошуком правильної трансформації форвардної моделі на рівні мозочка, момент досягнення результату людина асоціює з провидінням, інтуїтивним передбаченням тощо. Якщо процес мислення протягом тривалого часу залишається безрезультатним, він переводиться у пролонговану, більшою мірою підсвідому форму, що *(як натякає M. Ito на с. 308, з посиланням на E. K. Miller та співавт., 1996)* корелює з підтриманням низької активності певних нейронів префронтальної кори. Це супроводжується формуванням у корі мозочка ще й інверсивної моделі. Фактично, у мозочок, тобто у позасвідомість, *«вивантажується»* не лише об'єкт мислення *(форвардна модель)*, а й контролер *(інверсивна модель)*, так що процес мислення стає повністю позасвідомим. Яким чином він відбувається, який механізм зміни моделі, незрозуміло. Проте у певний момент, при досягненні позитивного результату, стає можливим його *«вивантаження»* у сферу свідомості. На перший погляд, механізм підсвідомого провадження процесу мислення нічого іншого, крім асоціацій з якоюсь *«чарівною мислительною скринькою»*, що продукує вирішення інтелектуальних проблем, не викликає. Однак інтуїція M. Ito щодо ірраціональності мислення, на нашу думку, цілком слушна. Автор висловлює її, дотримуючись доктрини агностицизму, хоча цілком виправданим у цьому випадку може бути будь-яке ідеалістичне пояснення, як прямий наслідок визнання сутнісної ірраціональності інтелектуального процесу.

[2602] M. Watson, J. G. McElligott, 1984; E. Szabadi, 2013; A. H. Song та співавт., 2017.

[2603] Мозочок, у свою чергу, віддає проєкції на ядра шва — M. Weiss, J. Pellet, 1982.

[2604] M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011.

[2605] Оглянуто — A. De Sousa, 2013. Етимологія терміна: «*The word «conciousness» is derived from Latin, having its roots in conscio formed by the coalescence of cum meaning «with» and scio meaning «know». In its original sense, to be conscious of something was to share the knowledge of it with someone else or with oneself (Zeman, 2001[243]; Koch, 2012[111]). All three senses, that is, knowledge shared with others, knowledge shared with the self and simply knowledge entered the English language as «conscience», the first equivalent of conscientia (Zeeman, 2001[243]). The words conscious and consciousness first appeared in the seventeenth century followed by the term self-conscious and self-consciousness (Lewis, 1960[129])» (A. De Sousa, 2013).*

[2606] Власне внутрішній світ людини.

[2607] Наповненість внутрішнього світу людини образами.

[2608] Тобто, можливість бути оглянутою, видимість, *«освітленість»*.

[2609] Колись — внутрішня таємнича *«людинка»*, або *«гомункулус»*.

[2610] Тобто *«суб'єктність»*, *«персоноцентричність»* свідомості.

[2611] Оглянуто у інших розділах.

[2612] *«Просторовості/темпоральності»*, *«наповненості»* і *«оглядуваності»*, тобто *«освітленості»*.

[2613] Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Consciousness.*

[2614] Див. с. 471–473, а також *https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_mind.*

[2615] Designed receptors activated by artificial ligands; H.-K. Wigren, T. Porkka-Heiskanen, 2018.

[2616] Наприклад, консолідації пам'яті — B. Rasch, J. Born, 2013.

[2617] R. E. Brown та співавт., 2012; B. Rasch, J. Born, 2013; I. Navarro-Lobato, L. Genzel, 2019; M. DiNuzzo, M. Nedergaard, 2017; A. Eban-Rothschild та співавт., 2017; A. R. Hammerschlag та співавт., 2017.

[2618] Наводимо за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep#Historical_development_of_the_stages_model.* Бібл. опис праці — у зазначеному джерелі.

[2619] Англ. — *rapid eye movement sleep (https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_eye_movement_sleep)*.

[2620] Англ. — *non-rapid eye movement sleep (https://en.wikipedia.org/wiki/Non-rapid_eye_movement_sleep)*.

[2621] *https://en.wikipedia.org/wiki/Non-rapid_eye_movement_sleep;* подальший матеріал наведено за *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep.*

[2622] Складає 5–10 % загальної тривалості сну, описується як стан легкого сну, сомноленції, спостерігається при засинанні, а також інколи між NREM- і REM-сном; скелетні м'язи активні, рухи очних яблук повільні, очна щілина відкривається і закривається не повністю *(«moderately»);* ЕЕГ-активність змінюється з α-форми *(8–13 Гц)* до θ-форми *(4–7 Гц);* спостерігають несподівані посмикування і гіпнагогічний ривок — специфічне разове сіпання, котре часто супроводжується провалювання [1], а також гіпнагогічні галюцинації; тонус м'язів у цій стадії зменшується порівняно з неспанням.

[1] Син.: гіпнагогічне сіпання; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Гіпнагогічний_ривок.*

[2623] Складає 45–55 % усієї тривалості сну, характерна виразніша θ-активність, пробудження з цієї стадії відбувається важче, α-хвильова активність перемішана з сонними веретенами [1] і K-комплексами — одноколивними ЕЕГ-феноменами [2], назва котрих, за однією з версій, походить від слова *«knocks»* — звукових тригерів, що використовував A. L. Loomis для отримання відповідного ЕЕГ-феномену *(I. M. Colrain, 2005)*. Частота ЕЕГ-коливань під час сонного веретена — ~11–16 [1]. М'язова активність у цій стадії NREM-сну зменшується, усвідомлена увага стосовно зовнішнього середовища зникає [3].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sleep_spindle.*
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/K-complex.*
[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep#N-REM_2.*

[2624] Складає 15–25 % загального часу сну; констатують довгохвильовий, або глибокий сон, характерна ЕЕГ-δ-активність *(високоамплітудні низькочастотні коливання, 0.5–2 Гц)*; реакції на оточення зменшені або відсутні; є найбільш значущою для відпочинку частиною сну, найсприятливішою для маніфестації парасомній *(сновидності, тобто сноходіння, нічних жахів, нічного енурезу, розмов уві сні)*. **У стадії 3** виокремлюють 2 підстадії: **власне стадію 3** *(20–50 % ЕЕГ-активності припадає на δ-активність)* і **стадію 4** *(>50 % ЕЕГ-активності припадає на δ-активність)*. **Джерело інформації:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep#NREM_3.*

[2625] Вар. — *«повільнохвильовий сон»*, *«глибокий сон»*, англ. — *slowwave sleep (SWS)*, *deep sleep*.

[2626] *https://en.wikipedia.org/wiki/Slow-wave_sleep,* з посиланням на A. Rechtschaffen, A. Kales, 1968 *(бібл. опис не наво-*

димо).

2627 *https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_eye_movement_sleep.* Вважають, що більша, але не вся частина сновидінь пов'язана з цією фазою сну *(див. S. B. Saper та співавт., 2010, с. 1023)*.

2628 У гризунів — θ-активність над корою *(5–8 Гц)*; у людини θ-активність реєструють над гіпокампом, однак над корою частота ЕЕГ-активності у цій фазі сну вища, амплітуда нижча (*S. B. Saper та співавт., 2010)*.

2629 Організм компенсує депривацію шляхом подовження REM-сну за першої ж сприятливої умови.

2630 Англ. — *REM sleep behaviour disorder*; характерний для ряду нейродегенеративних захворювань, передусім, для хвороби Паркінсона, у випадку якої він може використовуватися як ранній клінічний передвісник *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

2631 Стан, що передує повному засинанню або повному пробудженню і супроводжується атонією скелетних м'язів, жахливими видіннями й примарами, глибоким страхом через неможливість реалізації будь-якої захисної поведінки чи втечі; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Сонний_параліч*.

2632 Гіперсомнія, що характеризується денними нападами непереборної сонливості, миттєвого засинання тощо; пов'язана з дефіцитом продукції орексину; *https://en.wikipedia.org/wiki/Narcolepsy*.

2633 Миттєва втрата тонусу скелетних м'язів під час стану ясної свідомості без видимих тригерів *(при нарколепсії)* або внаслідок раптових різких негативних чи позитивних емоцій, сміху; виявляють у 70 % хворих на нарколепсію; може супроводжуватися регіонарною втратою тонусу, приміром, лише м'язів шиї і обличчя; *https://en.wikipedia.org/wiki/Cataplexy*.

2634 Вдавана смерть; *https://en.wikipedia.org/wiki/Apparent_death*.

2635 Не плутати з щойно згадуваним фонетично близьким терміном *«каталепсія»*.

2636 Будь-яка поза, надана тілу пацієнта, залишається незмінною тривалий час.

2637 Яку пацієнти утримують тривалий час.

2638 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Каталепсія*.

2639 *https://en.wikipedia.org/wiki/Catalepsy*.

2640 C. B. Canto та співавт., 2017, K. A. Wilckens та співавт., 2018, S. Diekelmann, 2014.

2641 У тому числі C. von Economo; оглянуто у: C. B. Saper та співавт., 2010; P.-H. Luppi та співавт., 2017.

2642 Наявний лише англомовний варіант — *ventrolateral preoptic nucleus*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventrolateral_preoptic_nucleus*.

2643 Центральна сіра речовина (див. с. 169–171).

2644 C. Varin та співавт., 2015.

2645 На даний час вважається *(P.-H. Luppi та співавт., 2017)*, що нейрони, розташовані у ній, є сон-провокувальними, гальмують перелічені клітинні групи стовбура та, ймовірно, орексинергічні нейрони латерального гіпоталамуса. Цікаво, що ця ж ділянка містить популяцію нейронів, активних під час неспання *(оглянуто у: C. B. Saper та співавт., 2010; R. E. Brown та співавт., 2012; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*.

2646 Ширше — загального рівня свідомості у фізіологічному контексті.

2647 Педункуло-понтинне ядро (див. с. 159–160).

2648 Латеродорзальне покривне ядро (див. с. 161).

2649 Наявний англомовний варіант — *deep mesencephalic nucleus*.

2650 Преоптична та латеральна преоптична ділянка, *nc. suprachiasmaticus*, дорзомедіальна ділянка, задня частина, *nc. perifornicalis*, *nc. tuberomamillaris*, *nc. supramammillaris*, *tuber mammillaris*.

2651 *https://en.wikipedia.org/wiki/Slow-wave_sleep*.

2652 ГАМК-ергічні нейрони.

2653 ГАМК-ергічні нейрони, що експресують дофаміновий D_2-рецептор та аденозиновий A_2-рецептор; Y. Oishi та співавт., 2017; X.-S. Yuan та співавт., 2017.

2654 Нейрони, що продукують меланінконцентрувальний гормон [1]; стосовно сну цей нейропептид — функціональний антагоніст орексину, який продукується інтенсивніше під час стану неспання [2].

---

[1] Англ. — *melanin-concentrating hormone,* MCH.

[2] Див.: P. Torterolo та співавт., 2011; J. M. Monti та співавт., 2013; P. Torterolo та співавт., 2015 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Melanin-concentrating_hormone*.

2655 Преоптична ділянка гіпоталамуса відіграє значну роль в ініціації та підтриманні довгохвильового сну, її вентролатеральне та серединне ядра містять щільні кластери сон-активуючих ГАМК-ергічних нейронів, які проєктуються у різноманітні центри регуляції психічної активації, визначальними щодо довгохвильового сну є саме ГАМК-ергічні нейрони вентролатерального преоптичного ядра *(оглянуто C. Anaclet, P. M. Fuller, 2017)*.

2656 Ймовірно, йдеться про дорзальну частину *nc. reticularis centralis (див. далі)*.

2657 A. B. Satpute та співавтори *(2019)* виокремлюють різні види психічної активації, найважливішими вважають звичайні еквіваленти активації в умовах неспання або рівні свідомості *(«wakeful arousal»)*, на рівні вісцеральних систем *(«autonomic arousal»)* і на психоемоційно-інтероспективному рівні *(«affective arousal»)*.

2658 Ділянки медіальної префронтальної кори щура, у людини приблизно еквівалентні полю BA 25 та BA 32, відповідно *(J. T. Gass, L. J. Chandler, 2013)*.

2659 Оглянуто у: C. B. Saper та співавт., 2010: R. E. Brown та співавт., 2012; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

2660 H. L. Haas та співавт., 2008.

2661 Англ. — *ventral tegmental area*, VTA.

2662 Оглянуто у: R. E. Brown, J. T. McKenna, 2015, C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

2663 Англ. — *delta sleep-inducing peptide*.

2664 Англ. — *muramyl peptide*; фактор S.

2665 Англ. — *growth hormone-releasing hormone*.

2666 Ймовірно, IL-1 чинить прямий гальмівний вплив на нейрони, що відповідають за прокидання і, навпаки, збільшує активність сон-продукуючих нейронів мозку *(L. Imeri, M. R. Opp, 2009)*. IL-1 стимулює синтез і/або вивільнення інших *«факторів сну»*: аденозину, простагландину D_2, GHRH і NO. У той же час IL-1 збільшує активність амінергічних нейронів стовбура *(норадрен-, дофамін- і гістамінергічних)*, які стимулюють нейронні групи, відповідальні за прокидання та неспання *(Ibid.)*. Також IL-1 гальмує серотонінергічні нейрони дорзального ядра шва, підсилюючи ГАМК-ергічні впливи на них. IL-1 бере участь у фрагментації NREM-сну і в дуже великих концентраціях чинить сон-супресивний ефект *(Ibid.)*. Роль TNF в регуляції сну нагадує роль IL-1 *(Ibid.)*.

2667 Macrophage inhibitory protein 1β, або CCL4.

2668 Оглянуто у *https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular_formation*.

2669 Про автора: *https://en.wikipedia.org/wiki/Otto_Deiters*.

2670 Англ. — *ascending reticular activating system*, ARAS.

2671 Репринт 1995-го року.

2672 Йдеться про *«waking state»*.

2673 *https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular_formation#Ascending_reticular_activating_system*.

2674 ППЯ, парабрахіальний комплекс, преблакитне ядро *(nc. precoeruleus)*, надсосочкове ядро *(nc. supramammillaris)*.

2675 VTA і компактна частина чорної речовини.

2676 *Nc. tuberomammillaris*.

[2677] ППЯ, ЛПЯ, групи базального переднього мозку.

[2678] B. L. Edlow та співавт., 2012, с. 531–532; див. також A. B. Satpute та співавт., 2019, с. 20.

[2679] Йдеться про «*paraventricular, parataenial, intermediodorsal, centrolateral, paracentral, centromedial, rhomboid, reuniens, centromedian and parafascicular thalamic nuclei*» *(R. E. Brown та співавт., 2012, с. 1099–1100)*.

[2680] Англ. — *medial forebrain bundle*; V. A. Coenen та співавт., 2018.

[2681] Англ. — *high angular resolution diffusion imaging,* HARDI.

[2682] n = 3, причому 2 спостереження — аутопсичні.

[2683] У цьому дослідженні, за словами B. L. Edlow та співавторів *(2012)*, ними, підтверджено наявність двобічних коротких та довгих рострального проєкцій клиноподібного ядра, підклиноподібної ділянки і *nc. reticularis pontis oralis* у таламус, гіпоталамус та базальний передній мозок. Автори стверджують, що ними було вперше описано наявність у рострального частині середнього мозку людини вентрального та дорзального шляхів покриву тобто, *«ventral tegmental tract» (VTT)* і *«dorsal tegmental tract» (DTT),* їх частин *(рострального та каудальної частин VTT, латеральної та медіальної частин DTT),* походження та зони проєктування. У тварин VTT містить волокна, що проєктуються у гіпоталамус і таламічне ретикулярне ядро, *zona incerta* й поля Фореля *(Ibid.)*. У людини VTT, на відміну від тварин, містить дві частини; каудальна несе проєкції у гіпоталамус, *zona incerta*, поля Фореля, базальний передній мозок та бліду кулю, рострального — у паравентрикулярну ділянку таламуса *(Ibid.)*. Аналогічно, DTT людини розділений на два пучки; латеральний містить волокна, що з'єднують ARAS з ретикулярним ядром таламуса, меншою мірою базальний передній мозок, подушку таламуса та бічне колінчасте ядро; медіальний пучок містить проєкції у внутрішньопластинкові ядра таламуса *(центральне бічне ядро, центромедіанний/парафасцикулярний ядерний комплекс)*, а також, меншою мірою, в ретикулярне ядро *(Ibid.)*. Проективні волокна медіальної частини DTT у внутрішньопластинкові ядра, на думку авторів, — головний шлях прямого активуючого впливу ARAS на таламокортикальну мережу *(Ibid.)*. У той же час латеральна частина DTT, продовжують автори, забезпечує вплив ARAS на ретикулярне ядро таламуса, яке, як відомо, гальмує збуджувальні проєкції внутрішньопластинкових ядер у кору під час ініціації сну *(Ibid.)*.

[2684] Англ. — *arousal*. У той же час, у щура роль ретикуло-таламо-кортикального шляху, що починається з моноамінергічних та холінергічних нейронних груп мосто-середньомозкового з'єднання, у формуванні корелятів психічної активації обмежена; роль глутаматергічних проєкцій нейронів парабрахіального ядерного комплексу та преблакитної ділянки у базальний передній мозок і через нього — у вищі відділи кори може виявитись критичною *(P. M. Fuller та співавт., 2011)*.

[2685] Її варіанта — «*diffusion tensor image*», 26 добровольців у стані фізичного здоров'я, індукція магнітного поля — 1.5 Тл.

[2686] 26 добровольців, — S. S. Yeo та співавт., 2013; 31 доброволець — S. H. Jang, H. G. Kwon, 2015; індукція магнітного поля установки в обох дослідженнях — 1.5 Тл.

[2687] Чоловік 57-ми років, метод МР-трактографії, збільшення рівня свідомості за шкалою ком Глазго від 7-ми до 15-ти балів у період між 4-м та 40-м місяцями після перенесеної черепно-мозкової травми.

[2688] На рівні, ймовірно, нижньої частини середнього мозку і на рівні довгастого мозку.

[2689] Тією чи іншою мірою, що доводять електроенцефалографічно.

[2690] Такий клінічний стан потребує диференційної діагностики зі станом стовбурової смерті — незворотним ураженням ретикулярної формації стовбура *(особливо вищих його відділів)* з відсутністю здатності до відновлення свідомості.

[2691] В оригіналі — *«rostral dorsolateral pontine tegmentum»*, зона розташування парабрахіального комплексу.

[2692] *«Arousal is the physiological and psychological state of being awoken or of sense organs stimulated to a point of perception. It involves activation of the ascending reticular activating system (ARAS) in the brain, which mediates wakefulness, the autonomic nervous system, and the endocrine system, leading to increased heart rate and blood pressure and a condition of sensory alertness, desire, mobility, and reactivity»* [1]. Згідно з A. Alamia та співавторами *(2019), «Arousal is a global brain state associated with increased responsivity to stimulation (McGinley et al., 2015), larger learning rate (Nassar et al., 2012; Eldar et al., 2013), less influence of prior beliefs on inference and decisions (de Gee et al., 2014; Krishnamurthy et al., 2017; Urai et al., 2017), and exploratory behavior (Aston-Jones and Cohen, 2005; Gilzenrat et al., 2010; Jepma et al., 2010)»*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Arousal.*

[2693] Рос. — бдительность.

[2694] Англ. — *wakefullness*, рос. — бодрствование.

[2695] Англ. — *awareness.*

[2696] Порівняйте: *«Психическая активность состоит в постоянном анализе значимости поступающей информации и нахождении адекватного поведенческого ответа на них. Бодрствование — состояние активного психического взаимодействия индивида со средой» (http://www.grandars.ru/college/psihologiya/psihicheskaya-aktivnost.html).*

[2697] *https://psychology.academic.ru/активация_психологическая.*

[2698] Так, дані A. Alamia та співавторів *(2019)* свідчать, що психічна активація, навіть пов'язана зі збільшенням активності ACC і зміною розміру зіниці, спровокована неочікуваною зміною візуальних характеристик об'єктів у полі зору людини, попри це не є усвідомленою, не пов'язана з функцією уваги і, ймовірно, осмислюється із затримкою. У всякому випадку, автори ставлять питання, чи не є ця реакція одним із механізмів доусвідомленого розширення і обробки інформації щодо несподіваного стимулу.

[2699] Збільшення частоти та зменшення амплітуди ЕЕГ-хвиль, зникнення δ- і θ-хвиль, К-комплексів та епізодів σ-ритму, або *«сонних веретен»;* у межах такого підходу поняття *«EEG arousal»* та *«cortical arousal»* є синонімічними *(A. Silvani та співавт., 2015)*.

[2700] Поява спонтанних високоамплітудних електричних потенціалів у скелетних м'язах *(A. Silvani та співавт., 2015)*.

[2701] Вегетативний компонент психічної активації під час сну включає наступну послідовність: зростання частоти серцевих скорочень *(ЧСС),* зростання системного артеріального тиску *(АТ),* зниження ЧСС до початкового рівня *(чи нижче),* зниження АТ до початкового рівня *(A. Silvani та співавт., 2015)*.

[2702] American Sleep Disorders Association.

[2703] Англ. — *arousal.*

[2704] Спонтанні, не пов'язані з реєстрованими стимулами, церебральні події на тлі сну, котрі супроводжуються корелятами психічної активації, позначають як *«cyclic alternating patterns»*; вони супроводжуються збільшенням частоти К-комплексів та епізодів σ-ритму, або *«сонних веретен»,* і не характерні для REM-сну [1]. До структури таких патернів входять зміни ЕЕГ, зміни системного та легеневого АТ, ЧСС, легеневої вентиляції *(A. Silvani та співавт., 2015).* Для таких патернів виокремлюють **А-фазу** *(«pseudo-periodic arousal-related intervals shorter than 1 min», тобто власне «спонтанну» активацію)* та **В-фазу** *(«tonic theta/delta activities of non-REM sleep»)*; за особливістю ЕЕГ-картини виокремлюють 3 види перебігу А-фази; періодичні спонтанні рухи кінцівками характерні для А-фази; найбільш вираженим є руховий та вегетативний компонент третього виду фази А *(Ibid.).* Ключовим невирішеним питанням, на наш погляд, є генеза таких патернів: вони є результатом стимулів, не зареєстрованих у силу технічних обмежень *(наприклад, вісцеральних, інте-*

роцептивних), чи є проявом певного внутрішньомозкового механізму.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclic_alternating_pattern.*

2705 Англ. — *cortical microarousal.*

2706 Англ. — *subcortical arousal.*

2707 A. Silvani та співавт., 2015: «*These cardiovascular changes are not solely caused by the movement or the cortical activation, despite being potentiated by the co-occurrence of cortical arousals [12–15]*».

2708 D. W. Pfaff та співавт., 2012: «*Why does any vertebrate animal do anything at all? We argue here that there are primitive mechanisms in all vertebrate brains that are important for initiating the activation of all behaviors*».

2709 Англ. — *general arousal*.

2710 D. W. Pfaff та співавт., 2012: «*We assert that there exists a primitive function in the vertebrate brain, GA [general arousal], thought of as the most powerful and essential force in the nervous system for the activation of behavioral responses [D. Pfaff, 2006]» (абревіатуру і джерело розкрито нами — В. М.)*.

2711 У людини — довільна рухова активність, англ. — *voluntary motor activity*.

2712 В оригіналі — *«more reactive emotionally»*.

2713 Оскільки «*Survival of the organism depends on adequate CNS arousal» (D.W. Pfaff та співавт., 2012).*

2714 Англ. — *gap junctions*.

2715 A. Silvani та співавт., 2015, з посиланням на: M. Bonvallet та співавт., 1954 *(бібл. опис не наводимо)*; S. L. Bridgers та співавт., 1985.

2716 Больова стимуляція кінчика середнього пальця лівої руки.

2717 У цій роботі автори, посилаючись на ряд першоджерел, перераховують ідентифіковані на той час *«некласичні»* ефекти стимуляції [1] барорецепторного входу у мозкові структури: *«... stimulation of the baroreceptors produces less known, but clearly documented, general inhibition of central nervous processes: ... decrease somatic muscle tone (1, 2), inhibit spinal somatic sensory pathways (3) and sham rage (4), induce synchronization of the electroencephalogram (5), increase cortical positivity (6), blunt pain sensations (7), reduce anxiety (8, 9), and induce sleep (10) or even clinically significant syncope (11)» (B. R. Dworkin та співавт., 1994)*.

[1] Стимуляцію виконували *«by electrical nerve stimulation, mechanical stretch, or elevation of blood pressure» (Ibid.)*.

2718 На думку H. Rau та T. Elbert *(2001)*, виявлений протибольовий і антистресовий ефект схожий з впливом барбітуратів, у зв'язку з чим виникає підґрунтя для реалізації мозкових механізмів негативного підкріплення на тлі стану гіпертензії, тобто стан гіпертензії сприймається у силу тих чи інших обставин як такий, що має ряд позитивних — протибольових, антистресових — атрибутів і помилково конституюється нервовою системою, що означає зміну центральних механізмів регуляції АТ у бік збільшення *(«model of learned hypertension» — H. Rau, T. Elbert, 2001)*.

2719 A. Silvani та співавт., 2015, с. 213 • B. Myers та співавт., 2017, розділ 5.

2720 Детекція рівня парціального тиску кисню та вуглекислого газу здійснюється також рядом центральних хемочутливих клітин: нейронами ретротрапеціеподібного тіла *(P. G. Guyenet та співавт., 2013; P. G. Guyenet, 2014)*, деякими серотонінергічними нейронами шва *(P. G. Guyenet, D.A Bayliss, 2015)*, нейронами блакитного місця *(P. G. Guyenet, 2014)*, деякими нейронами NTS *(N. L. Nichols та співавт., 2008)*, очевидно, ASIC-позитивними *(R. Huda та співавт., 2012)*, орексинергічними нейронами латерального гіпоталамуса *(N. Song та співавт., 2012)*, вентролатеральної частини довгастого мозку *(N. Song та співавт., 2016)*, а також астроцитами головного мозку, зокрема стовбурових відділів *(P. G. Guyenet, 2014; T. S. Moreira та співавт., 2015; N. Marina та співавт., 2017)*. Окреслення семантичної бази терміна *«хеморецептор»*, особливо стосовно центральних нейронів та клітин глії — проблематичне *(P. G. Guyenet, 2014)*, оскільки зміна параметрів активності нейрона на тлі метаболічних змін у контексті гіпоксії чи гіперкапнії спостерігається для значної кількості клітин, що потенційно здатні трансформувати мережеву активність мозку, тобто формувати *«центральний»* патерн такого роду метаболічних станів, а отже, й спричинити еферентні зміни. Щоб уникнути такої надмірно широкої інтерпретації поняття *«хеморецепторної»* клітини, слід звузити і визначити зміни електричної активності нейрона чи зміни інших клітин речовини мозку *(які спричиняють ті чи інші зміни активності центральних нейронів)*, котрі слід було б розглядати у контексті центральної ланки гомеостазування значень детектованих метаболічних параметрів.

2721 Йдеться про так звану «*medullary cerebral vasodilator area*».

2722 Оглянуто A. Silvani та співавт., 2015, з посиланням на: C. Batini та співавт., 1958, J. P. Cordeau, M. Mancia, 1959, P. Dell, A. Marillaud, 1966; K. Eguchi, T. Satoh, 1980; R. Laguzzi та співавт., 1984; E. V. Golanov, D. J. Reis, 2001 *(бібл. описи праць не наводимо)*.

2723 Йдеться про групу C1 *(див. с. 126–129)*.

2724 Конкретніше — *«baroreceptor unloading»*.

2725 PBN — parabrachial nucleus, йдеться про парабрахіальний комплекс.

2726 Стимуляція каротидних барорецепторів шляхом вакуумного відтягування ділянки стінки сонної артерії назовні спеціальним комірцевим пристроєм.

2727 Отже, у тому числі й обумовлена проєкціями нейронів NTS на це ядро — В. М.

2728 В оригіналі: *«... baroreceptor-based sensory signals are directly associated with insula cortex activation and inversely associated with MPFC activation» (J. K. Shoemaker та співавт., 2012)*.

2729 *Felis silvestris catus, masculinum*; біполярний стальний електрод; окрім NTS електроди двобічно імплантовано у латеральне колінчасте тіло, мигдалеподібний комплекс і гіпокамп *(D. Martínez-Vargas та співавт., 2017)*. Методику експерименто детально не наводимо.

2730 Йдеться про *«freely moving cats»*.

2731 Цьому, на думку M. A. Daulatzai *(2012)*, сприяє ряд особливостей NTS: підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра у контексті хемосенситивної функції деяких нейронів ядра *(звідси проникність тригерів нейротропного запалення, у тому числі цитокінів);* можливість трансферу нейротропних вірусів через аферентні блукаючого нерва; імуномодулююча функція системи блукаючого нерва; широта зв'язків з ділянками мозку, відповідальними за вищі психічні функції; ймовірність зміни якості синаптичної передачі *(зміненої)* електричної активності нейронами, що перебувають у вогнищі запального процесу.

2732 Йдеться про «*... nucleus ambiguus, dorsal motor nucleus of vagus, hypoglossal, parabrachial, locus coeruleus and many key nuclei in the brainstem, and the hippocampus, entorhinal cortex, prefrontal cortex, amygdala, insula, and basal forebrain in the neocortex*».

2733 M. A. Daulatzai, 2012: «*The neuronal and synaptic dysfunction emanating from the inflamed NTS may affect its interconnected pathways impacting almost the entire CNS — which is already primed by neuroinflammation, thus promoting cognitive and neuropsychiatric symptoms» (M. A. Daulatzai, 2012)*.

2734 Англ. — *carotid dissection.*

2735 Англ. — *Groll-Hirschowitz syndrome*; орфанне захворювання, описують прогресуючу сенсорну нейропатію *(у тому числі дисфункція нерва каротидного синуса)*, зменшення моторики шлунку, виявляють дивертикул дванадцятипалої кишки,

характерна кахексія, хронічна діарея, виразка дванадцятипалої кишки, електронейроміографічні аномалії, геміплегія *(І. Potasman та співавт., 1985)*.

[2736] Англ. — *Leigh syndrome*; підгостра некротизуюча енцефаломіопатія, група спадкових орфанних захворювань з ознаками незапального ураження ЦНС та скелетних м'язів етіологія — мутації мітохондріальної та ядерної *(понад 30 локусів)* ДНК *Джерела інформації для ознайомлення: https://en.wikipedia.org/wiki/Leigh_disease • https://uk.wikipedia.org/wiki/Синдром_Лея*.

[2737] Тобто, при ідіопатичному безсонні. Загальна інформація про патофізіологію безсоння — *https://uk.wikipedia.org/wiki/Безсоння • https://en.wikipedia.org/wiki/Insomnia.*

[2738] Англ. — *rapid-eye-movement-sleep behaviour disorder*.

[2739] Передусім, сонних клубочків — *glomus caroticum.*

[2740] Стимуляція каротидних барорецепторів шляхом вакуумного відтягування ділянки стінки сонної артерії назовні спеціальним комірцевим пристроєм — «*automated neck suction device*» *(B. Basile та співавт., 2012; E. Makovac та співавт., 2017)*; визначення змін активності кори здійснено за допомогою фМРТ.

[2741] Англ. — *visuo-spatial attention task*.

[2742] Тест на виявлення кольорової дискримінації.

[2743] Йдеться про показник, позначений авторами як *«reaction time»*.

[2744] *Operculum.*

[2745] На користь лівого острівця.

[2746] В оригіналі — *«fearful face».*

[2747] В оригіналі — *«attenuated the perceived intensity of fear».*

[2748] Оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали, методологію не деталізуємо.

[2749] Англ. — *heart rate variability (HRV)*.

[2750] Отже, у тому числі й обумовлена входом від нейронів NTS на це ядро — В. М.

[2751] Англ. — *posterior cingulate cortex*, PCC.

[2752] Тест Крепеліна [1], тест D2 стосовно рівня уваги щодо візуальних стимулів [2].

[1] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Счёт_по_Крепелину.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/D2_Test_of_Attention.*

[2753] Й поведінкової активності загалом.

[2754] B. Basile та співавт., 2013: *«Thus, human mental processes influence the physiological state of the body and changes in the body's physiology influence thoughts, feelings, and motivational behavior»*.

[2755] Приміром, у роботі M. Saint Martin та співавторів *(2015)* знаходимо: *«Overall, these data support the hypothesis[11–18] that areas of the brain relevant to cognition, such as the prefrontal area, amygdala, hippocampus, and insular areas, are linked to the brainstem autonomic pathways regulating cardiac and vascular function».*

[2756] Це поняття об'ємніше, ніж вісцероцепція; *https://en.wikipedia.org/wiki/Interoception*.

[2757] Реєстровані за допомогою транскраніальної ЕЕГ, інтракраніальної ЕЕГ чи магнітної енцефалографії.

[2758] Йдеться про потенціали, викликані серцебиттям, англ. — *heartbeat-evoked potential*, HEP.

[2759] Точніше, з основними елементами електрокардіограми.

[2760] Англ. — *heartbeat awareness*.

[2761] H. D. Park, O. Blanke, 2019 b: *«Throughout life, the heart continuously and cyclically sends afferent signals to the brain. Although knowledge about neural communication between the heart and the brain is still limited, previous theories and research have proposed that interplay between visceral afferent signals and the associated cortical processing might play an important role in cognitive and emotional processes. Already Aristotle had proposed that «the seat of our sensation is the heart» (recited from Clarke and Stannard, 1963).* ***Although we now know that such speculation is wrong, the statement still implies people's intuitive thinking that heart-related processes may play a role in cognition and emotion, a notion perpetuated by subsequent philosophers including Spinoza, Merleau-Ponty, and James.*** *Influenced by such thinking, the field of embodied cognition suggested that bodily processes, including both sensorimotor and visceral systems, are of fundamental importance for cognition and consciousness (Varela et al., 1991; Thompson, 2007), although following empirical research has been mostly focused on sensorimotor interactions (O'Regan and NOE, 2001; Legrand and Ruby, 2009; Christoff et al., 2011) and multisensory processing (Blanke et al., 2015). Furthermore, recent neuroscientific research is progressively targeting interoceptive processing as an important source of sensory input and proposed that cortical processing associated with internal visceral organs underlies emotional and cognitive brain processes (Damasio, 1999, 2010; Craig, 2003, 2009; Critchley and Harrison, 2013; Damasio and Carvalho, 2013; Park and Tallon-Baudry, 2014). For instance, it was proposed that continuously updated cortical maps of internal organs might be important for self-consciousness (Damasio, 2003b, 2010; Damasio and Carvalho, 2013). More recently, this idea has been extended to perceptual consciousness beyond self-consciousness and emotion, and it has been proposed that cortical processing of visceral signals might underlie the subjective characteristics of perceptual conscious experiences (Park and Tallon-Baudry, 2014, Park and Blanke, 2019).* ***Although these converging ideas have suggested that visceral signals and related cortical or subcortical processing could play an important role for mental processes, notably conscious experiences including self-consciousness, emotion, and perceptual consciousness, these proposals remained rather speculative and lacked direct experimental support until recently»*** *(виділено нами — В. М.).*

[2762] H. D. Park, O. Blanke, 2019 b: *«Although the HEP has been introduced more than 30 years ago (Schandry et al., 1986), the literature is still in its infancy and several challenges have to be met. For instance, concrete evidence of the underlying mechanisms (e.g., physiological, neural) is still missing. Most of HEP studies have analyzed and compared HEPs between experimental conditions (Park et al., 2014; Babo-Rebelo et al., 2016a; Sel et al., 2016) or groups (Pollatos and Schandry, 2004; Canales-Johnson et al., 2015; Muller et al., 2015; Schulz et al., 2015), rather than investigating the basic properties of the HEP itself, such as their neural sources and mechanisms. Furthermore, most electrophysiological researchers considered cardiac-related signals as artifacts and endeavored to remove them from other cortical signals (Viola et al., 2009). Indeed one of the most crucial intrinsic limitations of the HEP is that when using scalp EEG or MEG (but not intracranial EEG; see next section), it is heavily contaminated by ECG activity itself, as strong electrical activity generated by the heart itself can be measured on the entire body including the cortical surface. Thus, the question of whether the HEP exists and can be measured at the cortical level has remained unanswered until recently. In spite of these limitations, researchers are increasingly employing the HEP as a neural marker reflecting cortical processing of the heartbeat or visceral processing more generally (Kern et al., 2013;Park et al., 2014, 2016, 2018; Babo-Rebelo et al., 2016a, 2016b; Sel et al., 2016). Furthermore, recent studies overcame some of the abovementioned methodological limitations, in particular by using intracranial recordings (Kern et al., 2013; Park et al., 2018)».*

[2763] J. Fagius, B. G. Wallin, 1980; M. A. Gray та співавт., 2007.

[2764] H. D. Park та співавт., 2014, 2016; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a.

[2765] H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; P. Tahsili-Fahadan, R. G. Geocadin, 2017.

[2766] І пропріоцептори міжреберних і діафрагмального м'язів.

[2767] H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; S. N. Garfinkel, H. D. Critchley, 2016. На жаль, дані щодо можливих прямих

проєкцій інтероцептивного представництва NTS *(тобто, не лише барогенного, а й інших входів, приміром, від дихальної і травної систем)* на ядра проміжного мозку, мигдалеподібний комплекс, острівець і ACC *(див. с. 123)* — H. D. Critchley та N. A. Harrison *(2013)* не наводять, про групу нейронів C1 RVLM у рострального проєктуванні впливів NTS — не згадують; у їхній схемі парабрахіальний комплекс проєктується у ЦСР і, можливо, у блакитне місце, а також у гіпоталамус, таламус і у ACC, тоді як ЦСР і, ймовірно, нейрони блакитного місця проєктуються у мигдалеподібний комплекс і ACC, причому таламус розглядається як важливий релейний центр проєктування цих впливів на ACC. Дані S. N. Garfinkel і H. D. Critchley *(2016)* узагальнено у контексті розгляду механізмів *«ампліфікації»* відповіді на лячну інформацію: вторинне підсилення у такій моделі відбувається через зовнішній стосовно мозку контур — серце.

[2768] В оригіналі — *«ventromedial posterior thalamus»*.

[2769] Англ. — *anterior cingulate cortex,* ACC; тобто, передня поясна кора.

[2770] Преферентний стосовно сигналізації про ушкодження того чи іншого органа.

[2771] Ймовірно, не лише хімічні, а й нейромедіаторні й інші периферичні впливи, характерні, приміром, для активації ноцицепторів *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 b).*.

[2772] ~0.1 Гц.

[2773] Передусім, периферичних відростків механочутливих нейронів спинномозкових вузлів, а також чутливих нейронів блукаючого нерва *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 b).*.

[2774] З посиланням на D. Li та співавт., 2015.

[2775] З посиланням на S. S. Khalsa та співавт., 2009.

[2776] З посиланням на M. Kern та співавт., 2013.

[2777] З посиланням на O. Pollatos та співавт., 2016.

[2778] Іншими словами — модуляція амплітуди чи модуляція фази активності нейронів, котрі залучені до мережі потенціалів, викликаних серцебиттям.

[2779] З посиланням на H. D. Park та співавт., 2018.

[2780] З посилання на S. J. Luck, 2014 *(бібл. опис не наводимо).*

[2781] З посиланням на: K. J. Kim та співавт., 2016; P. O'Herron та співавт., 2016.

[2782] Йдеться про працю H. D. Park і O. Blanke *(2019 b).*

[2783] Див. с. 310–321, с. 335–339. При цьому H. D. Park та O. Blanke *(2019 b)* цитують C. I. Moore та R. Cao *(2008),* у котрих, на жаль, схожа гіпотеза обмежена лише вторинним впливом локальної функціональної гіперемії речовини мозку на локальну ж активність мозкових мереж. Однак фазне наповнення кров'ю судин мозку на тлі серцевого циклу неможливо назвати *«функціональною гіперемією»,* оскільки така реакція на даний час розглядається як результат функціональної активації нейронних мереж механізмом нейроваскулярного єднання *(див. с. 313–316).*

[2784] Оглянуто у: H.-D. Park, O. Blanke, 2019 b; J. Brener, C. Ring, 2019.

[2785] З посиланням на G. Dirlich та співавт., 1997.

[2786] ЕЕГ, магнітоенцефалографія.

[2787] A. Canales-Johnson та співавт., 2015; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a; H. D. Park та співавт., 2016; Y. Wei та співавт., 2016; A. Gentsch та співавт., 2018.

[2788] P. Montoya та співавт., 1993; S. Shao та співавт., 2011; F. H. Petzschner та співавт., 2019.

[2789] M. Kern та співавт., 2013; A. Canales-Johnson та співавт., 2015; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 b; H.-D. Park та співавт., 2018; J. Parvizi, S. Kastner, 2018.

[2790] Ймовірно, *operculum frontalis*.

[2791] В оригіналі — *«slow temporal resolution»*.

[2792] H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a; A. Canales-Johnson та співавт., 2015; H. D. Park та співавт., 2016.

[2793] *Operculum*.

[2794] H. D. Park та співавт., 2014, 2016; A. Canales-Johnson та співавт., 2015; M. Babo-Rebelo et al., 2016 a, b.

[2795] S. W. Wong та співавт., 2007; A. B. L. Tort та співавт., 2018; I. Rebollo та співавт., 2018.

[2796] Вентральна ACC, PCC, VMPFC, і кора преклина — H. D. Park та співавт., 2014, 2016; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a.

[2797] Схожі думки озвучувались і іншими дослідниками: G. Northoff, F. Bermpohl, 2004; G. Northoff та співавт., 2006; P. Qin, G. Northoff, 2011.

[2798] Див., наприклад, S. W. Wong та співавт., 2007; E. Shokri-Kojori та співавт., 2018.

[2799] Див., наприклад, A. B. L. Tort та співавт., 2018, а також N. H. Nakamura та співавт., 2023. Щодо впливу системи зовнішнього дихання на психічний процес існує значна кількість даних *(оглянуто у: A. B. L. Tort та співавт., 2018, 2025; S. Chan та співавт., 2024).* **1.** Описано вплив респіраторного, найімовірніше рецепторного впливу на вищі мозкові центри загалом *(K. C. Evans, 2010; J. M. Ramirez, 2014; O. K. Faull, K. T. Pattinson, 2017).* **2.** Виявлено вплив періодичних зітхань на підтримання психічної активації *(J. M. Ramirez, 2014),* як і вплив назальної респірації на осциляційну активність у структурах лімбічної системи і на деякі когнітивні функції *(C. Zelano та співавт., 2016).* **3.** Описано вплив респіраторної стимуляції повітроносних шляхів на низькочастотну *(менше 1.5 Гц)* осциляційну мережеву активність у гіпокампі щура і формування відмінної від θ-ритму активності *(J. Viczko та співавт., 2014; Y. Yanovsky та співавт., 2014; A. L. V. Lockmann та співавт., 2016).* Звичайне зовнішнє дихання у миші під час неспання [1] обумовлює чіткий мережевий електрофізіологічний ритм з частотними характеристиками, котрі у гіпокампальній формації схожі до θ-ритму *(V. N. Chi та співавт., 2016).* Найімовірнішим джерелом такого виду активності є нюхова цибулина *(V. N. Chi та співавт., 2016).* Вплив потокової стимуляції нюхової зони слизової носа дорослих здорових осіб позбавленим запахів повітрям [2] призводить до збільшення ЕЕГ δ- і θ-активності над усією корою, особливо над елементами лімбічної системи і елементами мережі оперантного контролю, змінює напрям інформаційного потоку у глобальній мозковій мережі з задньо-переднього, характерного для неспання, на передньо-задній, характерний для NREM-сну, формує відчуття суттєвої зміни у сфері свідомості *(A. Piarulli та співавт., 2018).* Дихальний ритм, мабуть таки відіграє роль у γ-коливній синхронізації електричної активності медіальної префронтальної кори, медіального таламуса *(за словами авторів — nc. reuniens)* і гіпокампа кішки *(D. Basha та співавт., 2023),* у синхронізації низькочастотного ритму електричної активності гіпокампа і префронтальної кори щура за уже згадуваної нерозкритої ролі нюхової цибулини *(R. Mofleh, B. Kocsis, 2021),* у модулюванні електричної активності на тлі сну *(у оригіналі — «offline brain states»)* між медіальною префронтальною корою, гіпокампом, базолатеральною частиною мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens,* зоровою корою і таламічними ядрами миші, зокрема, у формуванні так званих *«бриж гострих хвиль» («sharp-wave ripples», див. виноску 5398; N. Karalis, A. Sirota, 2022).* **4.** Виявлено прямий або опосередкований [3] вплив нейронів пре-бьотцінгерівського комплексу на психічну активацію, афективну і когнітивну сферу, приміром, у контексті занять йогою чи інших форм медитативної практики зі спеціальним дихальним алгоритмом *(C. A. Del Negro та співавт., 2018).* Хоча б у миші нормальний ритм як такий мабуть, впливає на динаміку нейронних ансамблів гіпокампа і, найголовніше — на запам'ятовування *(N. H. Nakamura та співавт., 2023).* **5.** В усвідомленій регуляції зовнішнього дихання беруть участь каудальні та медіальні ділянки префронтальної кори, премоторна і первинна рухова, орбітофронтальна кора, острівець, кора верхньої скроневої звивини, мигдалеподібний комплекс, а в реалізації респіраторної інтероцепції — ACC, премоторна кора, острівець і гіпокамп *(J. L. Herrero та співавт., 2017).* Також,

з'являються дані щодо модулювання респіраторним входом потенціалів, викликаних серцебиттям *(N. A. Stoupi та співавт., 2024)*.

[1] І пов'язана з нею стимуляція нюхового та, ймовірно, інших сенсорних входів — від слизової носа, пропріоцептивного від структур стінки грудної клітки та черевної порожнини, вісцероцептивного від тканини легень, екстероцептивного від шкіри грудної клітки та ділянки живота тощо *(див. V. N. Chi та співавт., 2016)*.

[2] Частота — 0.05 Гц, тривалість дії потоку — 8 с, тривалість паузи — 12 с *(A. Piarulli та співавт., 2018)*.

[3] Опосередкований, як вважають, через нейрони блакитного місця, парабрахіального комплексу, ЦСР, ядро Кьолікера-Ф'юза, гіпоталамуса, zona incerta, таламуса, верхніх і нижніх горбків тощо *(C. F. Yang, J. L. Feldman, 2018; C. A. Del Negro та співавт., 2018)*.

[2800] Див., наприклад, I. Rebollo та співавт., 2018; йдеться про сенсорні впливи на мозок, котрі виникають у зв'язку з пропульсивною активністю шлунка. Стосовно цієї частини інтероцептивної системи певну додаткову інформацію можна знайти на с. 221–222.

[2801] H. D. Park та співавт., 2014; H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; J. S. Winston, G. Rees, 2014; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a; **див. далі.**

[2802] R. Schandry, 1981; R. Schandry та співавт., 1986; R. Schandry, R. Weitkunat, 1990; P. Montoya та співавт., 1993; R. Schandry, P. Montoya, 1996; O. Pollatos, R. Schandry, 2004; O. Pollatos та співавт., 2005; S. N. Garfinkel та співавт., 2015; F. H. Petzschner та співавт., 2019. В основі методології лежить тест підрахунку власних ударів серця — *«heartbeat counting task»* і вплив його виконання на ЕЕГ *(теоретично — на рисунок активності мозку, отриманий будь-якими засобами — В. М.)*; валідність тесту підточена тим, що його реалізація потребує концентрації уваги, тобто залучення, щонайменше, мережі виконавчого контролю й мережі уваги, що обумовлює суттєвий додатковий вклад у отримувані різними засобами реєстрації дані *(C. Ring та співавт., 2015; J. Brener, C. Ring, 2016; G. Zamariola та співавт., 2018; S. S. Khalsa та співавт., 2018; F. H. Petzschner та співавт., 2019)*.

[2803] Англ. — *perceptual awareness and self-consciousness*; інтероцептивний вхід на мозок континуальний і суттєвий для здійснення цих вищих психічних функцій, зокрема для функції самоусвідомлення *(A. Damasio, 1999, 2003 a, b, 2010; B. Lenggenhager та співавт., 2007; O. Blanke, T. Metzinger, 2009; A. D. Craig, 2009; O. Blanke, 2012; A. Damasio, G. B. Carvalho, 2013; H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; H. D. Park та співавт., 2014, 2016; H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; O. Blanke та співавт., 2015; R. Salomon et al., 2016, 2018; A. Sel та співавт., 2016; M. Babo-Rebelo та співавт., 2016 a, 2019; H. D. Park та співавт., 2018; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a — наведено за H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*; функцію перцептивного самоусвідомлення і активність мозку у стані оперантного спокою досліджено у ряді праць: G. Northoff, F. Bermpohl, 2004; G. Northoff та співавт., 2006; S. Arzy та співавт., 2010; P. Qin, G. Northoff, 2011; Z. Huang та співавт., 2016; A. Wolff та співавт., 2019 *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*.

[2804] Ключове значення у цій функції має кора передньої частини острівця в асоціації із зацентральною, соматосенсорною корою *(X. Wang, Q. Wu та співавт., 2019)*.

[2805] H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; C. Tallon-Baudry та співавт., 2017; H. D. Park та співавт., 2014; передбачається, що феномен серцевих викликаних потенціалів пов'язаний і впливає саме на усвідомлені зорові відчуття, тобто на візуальне сприйняття.

[2806] Наприклад, впізнання зображення власного обличчя поміж двох схожих *(A. Sel та співавт., 2016)*.

[2807] Інші дані у цьому контексті: інтероцептивна кардіопетальна увага знижує чутливість до конкурентних зорових стимулів *(M. Villena-Gonzalez та співавт., 2017)*; зорове сприйняття — оцінка загального виразу демонстрованого обличчя — у залежний від емоційної компоненти оцінюваного зображення спосіб модулює величину серцевих викликаних потенціалів і відбувається у взаємозалежний від них спосіб *(A. C. Marshall та співавт., 2017, 2019)*; інтероцептивна сигналізація на тлі зорового сприйняття додає усвідомленій зоровій інформації відчуття суб'єктованості, присвоєності суб'єкту — *«суб'єктивізує»* її *(C. Tallon-Baudry та співавт., 2018)*.

[2808] S. Shao та співавт., 2011.

[2809] H. D. Critchley, S. N. Garfinkel, 2015; E. Ai та співавт., 2020.

[2810] Англ. — *emotional feelings* • H. D. Park, O. Blanke, 2019 b: *«Since William James's influential proposal that "emotion is the feeling of bodily changes" (James, 1890), interoceptive processing, in particular the heart, has been associated with the emotional process»*. Зокрема, досліджують кореляти якості *(а не потужності)* емоційного процесу на рівні кіркових викликаних потенціалів *(H. Fukushima та співавт., 2011; S. Shao та співавт., 2011; C. D. Luft, J. Bhattacharya, 2015; B. Couto та співавт., 2015; A. C. Marshall та співавт., 2017; A. Gentsch та співавт., 2018; J. Kim та співавт., 2019)* і залежність результативності емоційного судження від фази серцевого циклу *(оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b)*. Останнє корелює зі змінами активності у ЦСР і у мигдалеподібному комплексі *(Ibid., з посиланням на: M. A. Gray та співавт., 2012; S. N. Garfinkel та співавт., 2014)*.

[2811] H. Fukushima та співавт., 2011.

[2812] Споглядання фото облич з виразом страху — S. N. Garfinkel та співавт., 2014; H. D. Critchley, S. N. Garfinkel, 2015; S. N. Garfinkel, H. D. Critchley, 2016.

[2813] A. K. Seth, 2013; A. K. Seth, H. D. Critchley, 2013; L. F. Barrett, W. K. Simmons, 2015; V. Ainley та співавт., 2016; M. Allen та співавт., 2016; F. H. Petzschner та співавт., 2017; M. Allen, K. J. Friston, 2018; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a. **Оглянуто H. D. Park, O. Blanke, 2019 b**. Детальніше — див. далі.

[2814] Йдеться про потенціали, викликані серцебиттям, котрі реєструють на тлі підрахунку добровольцем кількості власних ударів серця *(J. Terhaar та співавт., 2012)* або на тлі REM-сну *(L. Perogamvros та співавт., 2019)*.

[2815] Йдеться про депресивний розлад і розлад кошмарних сновидінь *(розлад нічних жахів; https://en.wikipedia.org/wiki/Nightmare_disorder)*.

[2816] Йдеться передусім про деперсоналізацію на тлі межового розладу особистості, або емоційно нестабільного розладу особистості [1]. Перелік психічних розладів, для котрих характерна вісцеральна дисфункція і пов'язані з нею інтероцептивні кореляти, включає [2]: **панічний розлад** — збільшене серцебиття і/або артеріальний тиск, біль у грудях, задишка, задуха, нудота, запаморочення, відчуття *«приливів»*, тремтіння, деяка симптоматика деперсоналізації/дереалізації [3]; **депресивний розлад** — збільшення або зменшення апетиту, втома, млявість [4]; **розлади харчової поведінки** [5] — нечутливість до голоду, харчова тривога, скарги з боку травної системи; **соматоформні розлади** [6] — різноманітна суб'єктивна вісцеротропна симптоматика, пов'язувана пацієнтом з наявністю певної серйозної патології, не підтверджуваної, однак, об'єктивними дослідженнями; **розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин** [7] — поліморфна вегетативна і вісцеротропна симптоматика на тлі фази потягу, інтоксикації чи абстиненції; **посттравматичний стресовий розлад** — підвищена вегетативна пильність *(«autonomic hypervigilance»)*, деяка симптоматика деперсоналізації/дереалізації; **генералізований тривожний розлад** [8] — тремтливе напруження м'язів, пітливість, головний біль, втома, нудота й інші скарги з боку травної системи, больова симптоматика; **синдром деперсоналізації/дереалізації** [3] — відчуття відокремленості голови чи інших частин від тіла, відокремленості суб'єкта від його власного тіла *(відчуття позатілесності)*, складніші варіанти порушення

функції самореференції, тілесної самоідентифікації, а також втрата відчуття реалістичності переживаної дійсності *(дереалізація);* **розлади спектра аутизму** — шкірна надчутливість і пов'язана з цим одежна перебірливість; розлади сну [9].

[1] A. Schulz та співавт., 2015 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Borderline_personality_disorder.*

[2] Оглянуто у: J. Murphy та співавт., 2017; P. Duquette, 2017; S. S. Khalsa та співавт., 2018; див. також: D. Di Lernia та співавт., 2018; X. Gu та співавт., 2019.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Depersonalization-derealization_disorder.*

[4] До речі, зниження вираженості фізіологічної дихальної синусової аритмії — важливий корелят і біологічний предиктор пізньоманіфестованого депресивного розладу *(M. Yaptangco та співавт., 2015)*.

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Eating_disorder* • W. K. Simmons, D. C. DeVille, 2017. У тому числі *bulimia nervosa* — M. Klabunde та співавт., 2017. Відмічають порушення обробки кардіопетальної інформації у мозку на тлі *anorexia nervosa (S. Cambi та співавт., 2024)*.

[6] Англ. — *somatic symptom disorders*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Somatic_symptom_disorder.*

[7] Англ. — *substance use disorders*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Substance_use_disorder.*

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Generalized_anxiety_disorder* • J. Pang та співавт., 2019.

[9] Розлад нічних жахів • *https://en.wikipedia.org/wiki/Nightmare_disorder* • L. Perogamvros та співавт., 2019.

2817 В оригіналі — *«offline brain states»*; до цих станів автори відносять і сон, що видно із такого речення: *«During offline brain states (such as sleep), the cortex is sensory disconnected from the environment».*

2818 Англ. — *sharp-wave ripples*, див. виноску 5398.

2819 Англ. — *bodily self-consciousness*.

2820 Англ. — *bodily self awareness.*

2821 Чи аспектів.

2822 Можна сказати, екстероцептивний і соматосенситивний у сенсі пропріоцепції, а також зоровий, слуховий, нюховий, смаковий входи.

2823 J. K. Shoemaker та співавт., 2012; доведено у тому числі й клінічно — L. Heydrich, O. Blanke, 2013; Z. A. Al-Qudah та співавт., 2015; R. Ronchi та співавт., 2015.

2824 K. Suzuki та співавт., 2013; D. Adler та співавт., 2014; M. L. Filippetti, M. Tsakiris, 2017; L. Heydrich та співавт., 2018.

2825 Йдеться про *«medial wall motor regions» (див. N. Picard, P. L. Strick, 1996),* котра включає праву додаткову рухову ділянку *(«supplementary motor area», SMA),* і дві розташовані поблизу ділянки поясної борозни — каудальну *(«caudate cingulate motor zone»)* та задню ростральну *(«posterior rostral cingulate motor zone»)*.

2826 Включає екстрастріарні ділянки.

2827 Вентральну і дорзальну порції.

2828 З посиланням на: S. Oppenheimer, D. Cechetto, 2016; K. Shivkumar та співавт., 2016.

2829 Ті, що стосуються функції зовнішнього дихання; S. S. Khalsa та співавт., 2018, з посиланням на A. von Leupoldt та співавт., 2013.

2830 З посиланням на: E. A. Mayer та співавт., 2006; W. H. Kaye та співавт., 2009.

2831 З посиланням на: L. P. Solano-Flores та співавт., 1997; M. J. Drake та співавт., 2010. Приміром, за даними L. P. Solano-Flores та співавторів *(1997),* електрична стимуляція аферентного ниркового нерва щура супроводжується збільшенням експресії *Fos* [1] уздовж зовнішнього краю судинного органа кінцевої пластинки *(organum vasculosum laminae terminalis),* у медіальних ділянках підсклепінного органа *(organum subfornicale)*, у *nc. preopticus medianus,* у вентральній частині ядра ложа кінцевої смуги, вздовж бічної частини центрального ядра мигдалеподібного комплексу, у глибоких шарах дизгранулярної кори острівця, у дрібноклітинній частині *nc. paraventricularis* гіпоталамуса і таламуса. Невелику кількість клітин, що експресують *Fos*, виявлено *у nc. supraopticus* і у великоклітинній частині *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, вздовж бічної межі *nc. arcuatus (Ibid.).* На рівні стовбура найбільшу активність експресії спостерігали у спайковому *(комісуральному)* і медіальному під'ядрах NTS, у зовнішньому під'ядрі бічного парабрахіального ядра; менш інтенсивну — у каудальному полюсі блакитного місця і розпорошено поміж вентролатеральною довгастомозковою і мостовою частинами ретикулярної формації, тобто у ділянках клітинних груп A1, C1 і A5 *(Ibid.).* У спинному мозку експресію *Fos* за цих експериментальних умов виявляли на рівні T_9–L_1 у 3 пластинках I–V сірої речовини іпсилатерально до місця стимуляції, а також у бічному розі двобічно, з іпсилатеральною перевагою *(Ibid.)*. На рівні головного мозку розподіл нейронів, котрі експресують Fos, двобічний з контрлатеральною перевагою *(Ibid.)*.

[1] Експресія цього гена ранньої відповіді свідчить про збільшення функціональної активності клітини загалом.

2832 Вісцеральні; з посиланням на W. Janig, 1996.

2833 S. S. Khalsa та співавт., 2018, з посиланням на: B. R. Dworkin, 2000 *(бібл. опис не наводимо)*; H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013.

2834 Функція мозку суттєво залежить від метаболічного забезпечення; осмо-, хемо- і терморегуляція здійснюються завдяки сприйняттю відповідних параметрів широкою мережею нейронів мозку *(див. с. 305),* периферичне запалення, як і мікробіом товстої кишки, чинять впливи на вищі психічні функції, опосередковані цитокінами й імуноцитами *(див. далі).* Отже, межа між системністю, диференційованістю функції інтероцепції і чутливістю мозку до типових інтероцептивних подразників у силу його метаболічної залежності — відносна. Приміром [1], **апарат сприйняття артеріального тиску** — барорецепторні поля дуги аорти і сонні клубочки — містить також рецептори, чутливі до метаболітів, цитокінів, елементів ренін-ангіотензинової системи тощо *(див. вище)*; **вісцеральні *(й соматичні)* ноцицептори** реагують на гаму хімічних атрибутів тканинного ураження — механічний стрес, локальне закислення *(зниження pH),* гіпоксію, гіперкапнію, зменшення рівня глюкози чи осмотичного тиску, збільшення концентрації АТФ і глутамату, на фактори запалення *(ейкозаноїди, брадикінін, серотонін, гістамін, цитокіни),* збільшення температури тощо *(див. В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 445–456);* **нейрони циркумвентрикулярних органів** реагують на зміни концентрації великої гами гуморальних факторів, таких як температура внутрішнього середовища, рівень глюкози, інсуліну тощо *(див. с. 305);* **нейрони NTS, гіпоталамуса й ряду інших ділянок мозку** чутливі до вмісту типових гуморальних факторів *(рівень глюкози й інші еквіваленти ситості — див. див., щонайменше, с. 123, виноска 999);* **мікроглія** розглядається як одне з полів гуморальної рецепції — вмісту патогенів, цитокінів, циркулюючих прозапальних та інших патологічних факторів *(див., наприклад, C. L. Mitaw та співавт., 2016),* факторів, котрі розповсюджуються у речовині мозку на тлі його патології *(див., наприклад, В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 508–511, 520–523),* нейромедіаторів і нейромодуляторів. **Ліквор-контактувальні нейрони** можуть становити внутрішньомозкову квазі-ноцицептивну, термо- і механоцептивну систему *(див. с. 298–302, 306),* тоді як ЦСР може чинити глобальний, маловивчений хімічний вплив на активність мереж мозку. Принцип поєднаної, периферичної і центральної, опосередкованої глією та нейронами різноманітних ділянок мозку, ре-

цепції парціального тиску кисню та вуглекислого газу у крові описаний у контексті механізму регуляції функції зовнішнього дихання *(P. G. Guyenet, 2014)*. Усі ці метаболічні хімічні фактори і впливи не можуть не відображатись на функції мозку і вищої психічної сфери [1]. Питання полягає у тому, наскільки системними є реакції мозку на такого роду впливи: про наявність *«системи»* перцепції цих впливів можна говорити лише у випадку наявності менш-більш чіткої функціональної її архітектури. У цьому сенсі перераховані вище складові інтероцепції є нетиповими, межовими, тобто такими, що не володіють типовою, чіткою архітектурою механізмів перцепції і генерування відповіді.

[1] Наводимо за: H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; L. Quadt та співавт., 2018; схожу інформацію можна знайти і у інших оглядах.

[2] Частково оглянуто у: D. F. Cechetto, J. K. Shoemaker, 2009; H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; L. Quadt та співавт., 2018.

2835 З посиланням на L. Capuron, A. H. Miller, 2011; M. R. Irwin, S. W. Cole, 2011.

2836 З посиланням на L. E. Simons та співавт., 2014.

2837 З посиланням на E. Nattie, A. Li, 2012.

2838 З посиланням на R. J. Stevenson та співавт., 2015.

2839 З посиланням на R. D. Fealey, 2013.

2840 Згідно з узагальненням S. S. Khalsa та співавторів *(2018)*, до переліку інтероцептивних відносять стимули, котрі надходять від елементів серцево-судинної, дихальної, травної і сечової систем, ті, що формують відчуття голоду, спраги чи втоми, метаболічні показники крові *(pH, осмоляльність, рівень глюкози)*, а також ті, що формують відчуття температури тіла, жадоби повітря *(«air hunger»)*, м'язового напруження, тремтіння *(«shudder»)*, свербежу *(«itch»)*, лоскоту *(«tickle»)*, прояви вазомоторної реактивності *(«vasomotor flush»)*, стимули від статевих органів *(«genital sensation»)*, легкі екстероцептивні стимули — чуттєві дотики *(«sensual touch»)*. Ці ж автори у якості больових інтероцептивних подразників розглядають: **вісцеральні** — ниркові, кісткові, внутрішньогрудні *(при патології легень, плеври і серця)*, кишкові, тазові, «*вазооклюзійні*» *(при малярії — «sickle cell crisis»)* тощо; **соматичні** — локальні *(при абсцесах і фурункулах, синцях, при міалгії)* і загальні *(головний біль як системний прояв запального процесу)*; **скелетні** — при переломах і гострих запальних захворюваннях кісток, при травмах, при запальних та інших захворюваннях зв'язок тощо.

2841 Приміром, відрізняється для серцево-судинної і дихальної інтероцепції *(S. N. Garfinkel та співавт, 2016)*, для зазначених двох модальностей супроводжується активацією різних ділянок мозку *(E. R. Stern та співавт., 2017)*.

2842 Жінки демонструють вищі показники інтероцептивної уваги, однак нижчу здатність до усвідомленої кардіоцепції у частині відчуття серцебиття *(A. Grabauskaite та співавт., 2017)*.

2843 W. Mehling, 2016; M. Baranauskas та співавт., 2017; E. R. Stern та співавт., 2017; V. Ainley та співавт., 2018. Приміром, у балерин відзначають підвищену усвідомлену інтероцептивну *(кардіопетальну)* чутливість, котра позитивно корелює із загальним мистецьким досвідом *(J. F. Christensen та співавт, 2017)*; підвищена здатність до усвідомленого контролю і регуляції власної рухової активності позитивно корелює із точністю інтероцепції та інтероцептивного висновування *(інтероцептивної інференції; J. D. Kruschwitz та співавт., 2019)*; індивідуальні показники динаміки пульсової хвилі на тлі оперантного спокою, ймовірно, корелюють з особливостями мережевої активності мозку у цьому стані та індивідуальними психологічними особливостями суб'єкта *(E. Shokri-Kojori та співавт., 2018)*.

2844 Йдеться, наприклад, про значення системи окситоцину — S. Yao та співавт., 2018.

2845 H. D. Critchley та співавт., 2000; D. F. Cechetto, J. K. Shoemaker, 2009; M. Nagai та співавт., 2010; R. Goswami та співавт., 2012; J. K. Shoemaker та співавт., 2012; D. F. Cechetto, 2014; C. Wiebking та співавт., 2014; M. S. Hassanpour та співавт., 2016; I. A. Strigo та співавт., 2016; S. S. Khalsa та співавт., 2018; L. Quadt та співавт., 2018.

2846 При поділі острівця на передню і задню частину — задні дорзальні відділи.

2847 Згідно з лапідарною версією L. Quadt та співавторів *(2018)*, нейрони NTS відсилають проєкції у вентролатеральну ділянку довгастого мозку, парабрахіальні ядра, ЦСР, гіпоталамус і таламус; від таламуса, ЦСР і парабрахіального комплексу *(гіпоталамус у цій іпостасі чомусь на fig. 2 не фігурує)* інформація передається у мигдалеподібний комплекс *(від ЦСР)*, острівець *(від таламуса)* і ACC *(від парабрахіального комплексу, ЦСР і таламуса)*. Ядра таламуса, у котрі тим чи іншим шляхом надходить інформація від аферентів блукаючого нерва — задня і основна *(базальна)* порції комплексу *ncc. ventrales mediales;* нейрони цих ядер у мавпи вибірково проєктуються у задню частину острівця і нижню частину прецентральної звивини *(оглянуто I. A. Strigo та співавт., 2016)*. I. A. Strigo та співавт., 2016: *«Physiological evidence indicates clearly that visceral and cardiorespiratory vagal inputs activate insular cortex in rat, monkey and human, but whether a direct ascending vagal-activated pathway from NTS to interoceptive cortex exists in primates is unknown [58–60]»*.

2848 Її дорзальними ділянками — H. D. Critchley та співавт., 2000; R. Goswami та співавт., 2012; K. Kanbara, M. Fukunaga, 2016.

2849 Dorsomedial prefrontal cortex; O. Pollatos та співавт., 2007.

2850 *Vermis*.

2851 *Uvula*.

2852 *Nodulus*.

2853 N. Nisimaru, 2004.

2854 H. D. Critchley та співавт., 2000; R. Goswami та співавт., 2012; S. S. Khalsa та співавт., 2018; L. Quadt та співавт., 2018.

2855 Ventromedial prefrontal cortex.

2856 *Fig.* 4.

2857 Приміром, орієнтованої на роботу власного серця.

2858 Англ. — *supplementary motor area (SMA)*.

2859 Англ. — *interoceptive awareness*.

2860 З посиланням на: A. D. Craig та співавт., 2000.

2861 Англ. — *time perception*; з посиланням на A. C. Livesey та співавт., 2007.

2862 В оригіналі — «*emotional feelings*»; з посиланням на T. Johnstone та співавт., 2006.

2863 Йдеться про «*self-recognition*»; з посиланням на C. Devue та співавт., 2007.

2864 З посиланням на G. Modinos та співавт., 2009.

2865 Йдеться про «*personal relevance*»; з посиланням на B. Enzi та співавт., 2009.

2866 З посиланням на A. D. Craig, 2003, 2009.

2867 Оглянуто у: H. D. Critchley та співавт., 2011, 2013; A. Silvani та співавт., 2016; P. Taggart та співавт., 2016.

2868 Medial prefrontal cortex.

2869 J. F. Thayer, R. D. Lane, 2009.

2870 Medial cingulate cortex.

2871 Паравентрикулярну.

2872 Відома важлива ділянка вегетативної системи; отримує проєкції від NTS та групи A1/C1 RVLM *(P. E. Sawchenko, L. W. Swanson, 1982)*; нейрони ділянки синтезують кортикотропін-рилізинг-гормон, котрий, окрім регуляції продукції адренокортикотропного гормону гіпофізом, через відповідний рецептор *(CRH receptor-1)* впливає на активність нейронних мереж мозку у контексті формування корелятів тривоги і тривожної поведінки *(R. Lalonde, C. Strazielle, 2017; R. Zhang*

та співавт., 2017), стресу *(B. Myers та співавт., 2017)*.

[2873] Див., наприклад: J. F. Thayer, R. D. Lane, 2009; J. F. Thayer та співавт., 2009; H. D. Critchley та співавт., 2013; E. J. Hermans та співавт., 2013.

[2874] Caudal ventrolateral medulla.

[2875] Rostral ventrolateral medulla.

[2876] Rostral ventromedial medulla.

[2877] Двобічно, з іпсилатеральною перевагою.

[2878] А також, і це головний результат цитованого дослідження, на нейрони каудальної ділянки *nc. spinalis n. trigemini*, ростродорзомедіальної частини її I/II-ї пластини.

[2879] Хронічна серцева недостатність має МР-томографічні кореляти у вигляді збільшення середньої дифузійності *(«diffusion tensor imaging-based mean diffusivity»)* речовини острівця, гіпоталамуса, кори і ядер мозочка, а також лімбічних ділянок, базальних ядер, таламуса, ділянки NTS і лобової кори *(M. A. Woo та співавт., 2015)*.

[2880] На тлі функціональної диспепсії відмічають зміни реактивності ACC, MCC, острівця і медіальної частини лобової кори *(J. Nan та співавт., 2015);* за іншими даними *(I. S. Lee та співавт., 2016)* за таких умов характерні стійкі зміни реактивності острівця, ACC, префронтальної й орбітофронтальної кори, первинної і вторинної соматосенсорної кори, мигдалеподібного і гіпокампального комплексу, таламуса, можливо, й ряду інших ділянок. На тлі функціональної диспепсії також відмічають збільшення зв'язності ЦСР з острівцем, зменшення зв'язності ЦСР з орбітофронтальною корою, з DLPFC *(dorsolateral prefrontal cortex),* з гіпокампом і парагіпокампальною корою *(P. Liu та співавт., 2017);* характерна позитивна кореляція між тривалістю захворювання і зв'язністю ЦСР з лушпиною та додатковою руховою ділянкою, а також між тяжкістю проявів і зв'язністю ЦСР з острівцем *(Ibid.);* у випадку поєднання функціональної диспепсії і депресивного чи тривожного розладу виявляють порушення зв'язності між ЦСР і ACC, корою преклина, DLPFC, хвостатим ядром *(Ibid.).* У пацієнтів з гастроезофагорефлюксною хворобою, ймовірно, порушена активність вегетативної системи зі збільшенням її парасимпатичної ланки *(M. Floria та співавт., 2017);* виникнення додаткової респіраторної симптоматики при ГЕРХ пов'язують з активацією вагальних і спінальних рефлексів *(M. Duricek та співавт., 2018).* Порушення пропульсивної активності шлунка *(«gastric dysmotility»)* є одним із супутніх симптомів при хворобі Паркінсона, вона не пов'язана зі змінами пейсмейкерної функції відповідних клітин шлункової стінки *(K. G. Heimrich та співавт., 2019).* Шлунково-кишкова коморбідність хвороби Паркінсона пов'язана, щонайменше, з патологією ентеральної нервової мережі і *nc. dorsalis n. vagi (C. Bove, R. A. Travagli, 2019);* мережа іннервації шлунка розгалуженими терміналями блукаючого нерва — складна *(T. L. Powley та співавт., 2019)* і, думаємо, ще занадто слабко вивчена. Нарешті, у патогенезі синдрому подразненої товстої кишки важлива роль належить системі блукаючого нерва *(B. Bonaz та співавт., 2017, 2018);* хронічні неспецифічні запальні захворювання товстої кишки, ожиріння, хронічна нудота та гастропарез, а також колоректальні дисфункції *(закрепи чи нетримання калу)* лікуються у тому числі методом електричного модулюючого впливу на периферичні елементи вегетативної нервової системи *(S. C. Payne та співавт., 2019)*.

[2881] J. F. Thayer, R. D. Lane, 2009; J. F. Thayer та співавт., 2009; A. B. Segarra та співавт., 2013.

[2882] Англ. — *heart rate variability (HRV)*; включає щонайменше два компоненти — дихальну синусову аритмію *(J. B. Hinnant та співавт., 2013; A. J. Garcia III та співавт., 2013; M. A. Patriquin та співавт., 2013; T. J. M. Overbeek та співавт., 2014)* і низькочастотні коливання ЧСС [1]. За пошуковим запитом *«heart rate variability HRV»* ресурс PubMed відображає трохи більше 15 тис. посилань на наукові статті.

[1] Йдеться про *«low-frequency oscillations»; https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_rate_variability.*

[2883] J. F. Thayer та співавт., 2009; J. F. Thayer, R. D. Lane, 2009.

[2884] A. C. Nugent та співавт., 2011.

[2885] Наприклад, HRV корелює з функцією виконавчого контролю, підтримання уваги і робочої пам'яті, психічної активації *(J. F. Thayer та співавт., 2009);* підвищена HRV і знижена правобічна ЕЕГ-активність тім'яної кори у β-2-діапазоні *(20–30 Гц)* корелює зі збільшеною здатністю до контролю уваги *(M. Balle та співавт., 2013);* HRV корелює з деякими прикладними аспектами функції зорової уваги на тлі емоційно навантаженого візуального контенту *(точність розрізнення літер, нанесених поверх зображення нейтральних чи переляканих облич; G. Park та співавт., 2013).* Особливості HRV дозволяють передбачати деякі види емоційної гнучкості особи *(T. Fujimura, K. Okanoya, 2012);* зміни HRV відображають особливості динаміки гіпнотичного стану *(R. Yüksel таспівавт., 2013).* Суттєві зміни HRV виявляють при великому депресивному розладі *(M. Kidwell, B. A. Ellenbroek, 2018; C. Schiweck та співавт., 2019),* при біполярному розладі *(J. Gruber та співавт., 2015, O. Carr та співавт., 2018),* при інших афективних *(J. S. Mulcahy та співавт., 2019)* чи когнітивних *(G. Forte та співавт., 2019)* розладах, на тлі алкогольної залежності *(Y. C. Cheng та сніавт., 2019),* ідіопатичних розладів сну *(J. Zitser та співавт., 2019),* психологічного стресу *(H. G. Kim та співавт., 2019),* емоційно-нестабільного розладу особистості *(O. Carr та співавт., 2018),* посттравматичного стресового розладу *(P. A. Dennis та співавт., 2014; F. Ge та співавт., 2020),* на тлі тривожних станів *(E. Ramírez та співавт., 2015),* і на тлі синдрому дефіциту уваги і гіперактивності *(J. A. Rash, A. Aguirre-Camacho, 2012).* Крім того, HRV розглядають у якості ймовірного біомаркера інфаркту міокарда, діабетичної нейропатії, міокардіальної дисфункції, цирозу печінки, сепсису, стану післятравматичної спінальної тетраплегії, а також як один із корелятів ризику несподіваної серцевої смерті *(F. Sessa та співавт., 2018; J. A. Hernesniemi та співавт., 2024)* і як один із можливих прогностичних критеріїв для деяких видів онкологічної патології *(M. De Couck та співавт., 2019).*

[2886] Йдеться про так звану інтероцептивну інференцію, тобто *«висновування»*, англ. — *«interoceptive inference»* та *«embodied predictive interoception coding model»*; L. F. Barrett, W. K. Simmons, 2015; L. F. Barrett та співавт., 2016; A. K. Seth, K. J. Friston, 2016; V. Ainley та співавт., 2018; S. S. Khalsa та співавт., 2018; L. Quadt та співавт., 2018; A. Gentsch та співавт., 2018; A. C. Marshall та співавт., 2018; A. P. Owens та співавт., 2018 a, b; H. A. Young та співавт., 2019; **див. також:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Predictive_coding.*

[2887] A. Gentsch та співавт., 2018; A. C. Marshall та співавт., 2018.

[2888] Ventromedial prefrontal cortex.

[2889] Оглянуто у: L. F. Barrett, W. K. Simmons, 2015; L. F. Barrett та співавт., 2016; A. K. Seth, K. J. Friston, 2016; V. Ainley та співавт., 2018; S. S. Khalsa та співавт., 2018; L. Quadt та співавт., 2018; A. Gentsch та співавт., 2018; A. C. Marshall та співавт., 2018; A. P. Owens та співавт., 2018 a; H. A. Young та співавт., 2019.

[2890] *«Запитів»* на параметри гомеостазування.

[2891] Найімовірніше, відповідає терміну *«prediction error signal»* — сигнал помилки передбачення.

[2892] В оригіналі — *«noisy afferent interoceptive inputs».*

[2893] Оглянуто у: S. Ionta та співавт., 2011, 2014; H. D. Park та співавт., 2014; H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; A. Guterstam та співавт., 2015; C. Tallon-Baudry та співавт., 2017; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a.

[2894] Сказати б, *«засвоєння», «присвоєння»* суб'єктом.

[2895] Ймовірно, йдеться про болі, відмінні від вісцеральних; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a, з посиланням на: J. R. Augustine, 1996; G. Liberati та співавт., 2016; L. Mazzola та співавт., 2014;

2017; *H. D. Park* та співавт., 2018. Виключення регіонарних соматичних впливів на мозок від грудної клітки суттєво нівелює формування потенціалів, викликаних серцебиттям; іншим доказом асоціації інтероцептивної й торзоцентричної соматосенсорної підсистем є відомі у клініці приклади відображених болів при вісцеральній патології: зв'язку між патологічним *(альгогенним)* вісцеральним ураженням і болючістю певних ділянок тіла *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*. Йдеться про так звані відображені болі у зонах Захар'їна-*Геда (англ. — Head's zones; Ibid.)*. Нарешті, комплексне відчуття сили тяжіння, тобто, *«гравіцепція»*, забезпечується у тому числі обробкою тулубової сенсорної інформації, передусім, ниркової *(Ibid., з посиланням на H. Mittelstaedt, 1998; див. також H. Mittelstaedt, 1996)*.

[2896] З посиланням на A. Sel та співавт., 2016.

[2897] Тобто, відмінності від оточення; «*holistic and distinct entity*»; H. D. Park, O. Blanke, 2019 a, з посиланням на: T. Metzinger, 2003 *(бібл. опис не наводимо)*; O. Blanke, T. Metzinger, 2009.

[2898] З посиланням на M. Tsakiris, 2017.

[2899] В оригіналі — *«torso-centered multisensory* [bodily self-consciousness] *signals»*.

[2900] Йдеться про *«full visual field stimuli, i.e. spatial scenes, optic flow stimuli»*.

[2901] Тобто, *«hand, fingers, or other visual stimuli around a person's limb»*.

[2902] З посиланням на J. Limanowski, H. Hecht, 2011.

[2903] Найімовірніше, йдеться про цілісний образ власного тіла, а не його частин; див., наприклад, частину праці G. Zamariola та співавторів *(2017)*, присвячену описанню *«Body Image Revealer (BIR) task»*.

[2904] Серцеві впливи — 60–100 уд/хв, дихальні — 12–20 подихів/хв, шлункові — ~3 хвилі/хв, сечовивідні — 4–10 разів/добу; або в іншому представленні: ЧСС — 0.5–3.3 Гц, частота дихальних рухів — 0.08–1 Гц, частота хвильового скорочення шлункової стінки — 0.05–0.1 Гц, частота кліренсової функції елементів сечової системи — 0.000 045–0.000 12 Гц *(S. S. Khalsa та співавт., 2018)*.

[2905] Очевидно, що потік тактильної, зорової, слухової сигналізації неперервний; він, можливо, змінний за своїми характеристиками, однак і кардіореспіраторний вхід навряд чи володіє абсолютною стабільністю. Проте автори підкріплюють своє припущення тим, що інтероцептивний вхід залежить від гомеостатичної функції мозку, тобто внутрішні органи, на відміну від зовнішніх тригерів, перебувають у петлі життєво важливої гомеостатичної регуляції, отже, їхня активність і сигналізація про цю активність цілком може і навіть повинна бути континуальною, виходячи з ваги функції життєзабезпечення *(H. D. Park, O. Blanke, 2019 a)*.

[2906] В оригіналі — «*rostral dorsolateral pontine tegmentum*».

[2907] Саме в цих ділянках у людини розташовуються гігантські веретеноподібні нейрони, описані B. Бецом, з існуванням котрих пов'язують реалізацію найвищих психічних функцій *(див. далі)*. Якщо ці нейрони є проєкційними *(див. далі)*, забезпечують широкі зв'язки ACC і передньої острівцевої кори з іншими ділянками мозку — система інтероцепції за їхнього посередництва дійсно є важливим учасником феномену свідомості.

[2908] O. Pollatos та співавт., 2006; H. D. Critchley, 2009; H. D. Critchley, N. A. Harrison, 2013; N. S. Werner та співавт., 2014; S. N. Garfinkel та співавт., 2014; R. Smith, R. D. Lane, 2015; A. Sel та співавт., 2016; A. K. Seth, K. J. Friston, 2016; I. A. Strigo та співавт., 2016; M. Tsakiris, H. Critchley, 2016; S. Umeda та співавт., 2016; K. Muir та співавт, 2017; C. Tallon-Baudry та співавт., 2018; T. Waselius та співавт., 2018; H. A. Young та співавт., 2019.

[2909] Російською — *«авось, небось да как-нибудь»*.

[2910] M. E. Mangoni, J. Nargeot, 2008; T. M. Vinogradova, E. G. Lakatta, 2009; I. R. Efimov та співавт., 2010; E. G. Lakatta та співавт., 2010; T. A. Quinn, P. Kohl, 2012; Y. Wu, M. E. Anderson, 2014; P. Mesirca та співавт., 2014, 2015; B. Joung та співавт., 2015; Y. K. Ju та співавт., 2015; R. A. Capel, D. A. Terrar, 2015; N. Herring, 2015; C. Murphy, R. Lazzara, 2016; D. Weisbrod та співавт., 2016; Q. Aziz та співавт., 2018; A. Kalyanasundaram та співавт., 2018; D. Lang, A. V. Glukhov, 2018; H. M. Vetulli та співавт., 2018; J. Billette, R. Tadros, 2019.

[2911] В усякому випадку, наявність ще й такої складової робить наші уявлення про формування і оформлення серцевого ритму ще заплутанішими, а можливість раціонального, точного прорахунку кардіогенного впливу на мозок — примарнішою.

[2912] Див. с. 115–117.

[2913] V. M. Christoffels та співавт., 2010; A. J. Waardenberg та співавт., 2014; D. Weisbrod та співавт., 2016; X. Liang та співавт., 2017; R. A. Mohan та співавт., 2018.

[2914] Y. Yaniv, E. G. Lakatta, 2015; D. Lang, A. V. Glukhov, 2018; L. Fedele, T. Brand, 2020; P. Hanna та співавт., 2021; V. C. De Giusti та співавт., 2022; A. Lother, P. Kohl, 2023; J. A. Palmer та співавт., 2024.

[2915] Англ. — *resident cardiac progenitor cells*; M. Gherghiceanu, L. M. Popescu, 2015; A. Mauretti та співавт., 2017; N. Witman, M.Sahara, 2018.

[2916] Y. Bei та співавт., 2015. Деякі з телоцитів вповні можуть відноситись до лімфатичних ендотеліоцитів серця — M. C. Rusu, S. Hostiuc, 2019.

[2917] A. Mauretti та співавт., 2017, *fig. 3*.

[2918] A. M. Smits та співавт., 2018.

[2919] Наприклад, здатності мігрувати у вогнище інфаркту міокарда; A. M. Smits та співавт., 2018.

[2920] Оглянуто у: A. M. Smits та співавт., 2018; J. N. Blom, Q. Fen, 2018; E. Cianflone та співавт., 2018.

[2921] Дискусія — C. L. Cai, J. D. Molkentin, 2017; O. Kanisicak та співавт., 2017; R. J. Vagnozzi та співавт., 2018. Заперечення наявності стовбурових клітин для значущого відновлення популяції кардіоміоцитів у дорослих ссавців — B. D. Maliken і J. D. Molkentin *(2019)*, з посиланням на дані Y. Li та співавторів *(2018)*; автори, вслід за P. W. Marks та співавторами *(2017)*, цитують Управління продовольства та медикаментів Сполучених Штатів Америки *(англ. — Food and Drug Administration)*: *«Outside the setting of hematopoietic reconstitution and a few other well-established indications, the assertion that stem cells are intrinsically able to sense the environment into which they are introduced and address whatever functions require replacement or repair — whether injured knee cartilage or a neurologic deficit — is not based on scientific evidence»*. Натомість, C. L. Cai і J. D. Molkentin *(2017)* припускають можливість нечастого мітотичного поділу кардіоміоцитів.

[2922] Серед неміоцитарної популяції клітин серця зрілої миші ~9 % припадає на клітини кістковомозкового походження і лише ~2 % — на T- і B-лімфоцити й інші форми лейкоцитів *(A. R. Pinto та співавтори, 2016)*. Отже, серед клітин серця можуть існувати й незрілі клітини кістковомозкового походження. Чи можливий обмін між резидентними серцевими прогеніторами, їх мезенхімальними формами і МСК чи ендотеліальними прогеніторами крові — невідомо. Терапевтичний потенціал МСК при серцевій патології, котрий пов'язують, окрім іншого, із диференціюванням у клітини серця, є предметом значного числа досліджень. Свіжіші огляди — Y. Guo та співавт., 2020; M. L. Chang та співавт., 2020; критичний аналіз теми — B. D. Maliken, J. D. Molkentin, 2019; H. Peng, A. Abdel-Latif, 2019.

[2923] У поки що гіпотетичний «*пертурбативний*» спосіб *(див. с. 332–333)*.

[2924] А також нирок, передусім ендотеліоцитів судин наднирників, плаценти, селезінки і вилочкової залози, нижніх кінцівок, легень *(B. Ross та співавт., 2010, з посиланням на Y. H. Chen та співавт., 2009)*; пре-про-уротензин II також синтезується у мотонейронах спинного та довгастого мозку, меншою мірою — у лобовій частці *(https://en.wikipedia.org/*

wiki/Urotensin-II, з посиланням на T. Sugo та співавт., 2003).

2925 Збільшує її.

2926 Сприяє маніфестації стрес-, тривога- і депресія-подібних станів, потенціює харчову поведінку.

2927 Зменшує тривалість епізодів REM-сну.

2928 Збільшує середній артеріальний тиск; *https://en.wikipedia.org/wiki/Urotensin-II*; Див. також: H. P. Nothacker, S. Clark, 2005; J. C. do Rego та співавт., 2008; L. de Lecea, P. Bourgin, 2008.

2929 А також чи експресується він пейсмейкерними клітинами серця.

2930 На даний час виразної відповіді на ці питання не існує: чи не єдина робота, котра привідкриває завісу цієї таємниці, — C. Z. Chiu та співавт., 2014.

2931 **Загалом** — E. Duron, O. Hanon, 2010; H. Muqtadar та співавт., 2012; L. H. P. Eggermont та співавт., 2014; **фібриляція передсердь** — E. C. Деревнина та співавт., 2012, 2013; A. Maryniak та співавт., 2013; E. L. Thacker та співавт., 2013; T. B. Ануфриева та співавт., 2014; Ф. И. Белялов, 2014*;* **серцева недостатність** — A. M. Hajduk та співавт., 2013; M. L. Alosco та співавт., 2014; M. Madhavan та співавт., 2018; D. S. Silva та співавт., 2019; D. Zeng та співавт., 2019.

2932 S. A. Hollander, E. Callus, 2014.

2933 A. Haavisto та співавт., 2010; M. L. Stein та співав., 2013.

2934 Розвиток післяопераційного делірію — S. Koster та співавт., 2011; Y. Lin та співавт., 2012; A. N. C. Gosselt та співавт., 2015; J. Wen та співавт., 2018; таке ускладнення характерне і для інших видів хірургічних втручань — H. Pan та співавт., 2019.

2935 Основні патофізіологічні чинники: **гіпоперфузія мозку кров'ю й ішемія певних ділянок мозкової речовини з формуванням нейрозапальних реакцій** *(J. Ampadu, J. E. Morley, 2015; M. Madhavan та співавт., 2018; V. A Parfenov та співавт., 2019),* **внутрішньомозкові мікрогеморагії** *(M. Madhavan та співавт., 2018; D. S. Silva та співавт., 2019),* **тромбування дрібних судин мозку** *(«silent cerebral ischemia»; N. Stroobant, G. Vingerhoets, 2009; F. Gaita та співавт., 2013; S. Shea та співавт., 2013; E. Ammirati та співавт., 2014; M. L. Alosco та співавт., 2014; D. S. Hui та співавт., 2015; N. Mavaddat та співавт., 2015; M. Madhavan та співавт., 2018; D. S. Silva та співавт., 2019; D. Zeng та співавт., 2019),* **амілоїдоз судинної стінки і ураження мозкової речовини пульсовою хвилею** *(див. с. 311–313)* тощо.

2936 Тобто регіонарної перфузії.

2937 З посиланням на S. D. Rosen та співавт., 1996.

2938 З посиланням на H. D. Critchley та співавт., 2005.

2939 Тобто над середньою і задньою частиною острівця.

2940 З посиланням на M. A. Gray та співавт., 2007.

2941 Типові інтероцептивні симптоми за S. S. Khalsa та співавт., 2018.

2942 Йдеться про аназогнозію при постінсультній геміплегії *(«anosognosia for hemiplegia»; T. A. Klein та співавт., 2013)*.

2943 Лобово-скроневе слабоумство.

2944 Йдеться про м'язову слабкість, тремор і дистонію.

2945 M. J. Luesma та співавт., 2025; див. також два наступні пункти цієї книги і дві свіжі праці, присвячені зв'язкам кишкової мікробіоти з патологією мозку і психіки, — C. Barrio та співавт., 2022; M. M. Nakhal та співавт., 2024. А стосовно фізіології ентеральної частини вегетативної нервової системи і механізмів генерування спонтанної електричної активності у ній *(задля забезпечення перестальтики)* — N. J. Spencer, H. Hu, 2020; N. J. Spencer, 2021; N. J. Spencer, M. Costa, 2022; V. Salazar та співавт., 2023; L. B. Dershowitz та співавт., 2024; M. E. Frith та співавт., 2024.

2946 Пряма стимуляція загального стовбура *(F. Giordano та співавт., 2017)* або черезшкірна стимуляція вушної гілки блукаючого нерва *(B. W. Badran та співавт., 2018; J. Redgrave та співавт., 2018; E. Kaniusas та співавт., 2019)*.

2947 Полегшення перебігу.

2948 Див., наприклад, M. S. George та співавт., 2000; B. Bonaz та співавт., 2013; F. Capone та співавт., 2014; R. S. Fisher та співавт., 2014; P. Shiozawa та співавт., 2014; J. W. Wheless та співавт., 2018; P. Boon та співавт., 2019.

2949 M. S. George та співавт., 2000; P. Boon та співавт., 2006; C. B. Nemeroff та співавт., 2006; A. Wani та співавт., 2013; A. Grimonprez та співавт., 2015; C. L. Cimpianu та співавт., 2017; S. T. Aaronson, C. R. Conway, 2018; S. Breit та співавт., 2018; C. Wu та співавт., 2018; H. Lv та співавт., 2019.

2950 Ефективність, ймовірно, не поступається методу глибинної мозкової стимуляції і електроконвульсивної терапії — I. O. Bergfeld та співавт., 2018.

2951 C. L. Cimpianu та співавт., 2017.

2952 P. Boon та співавт., 2006; S. K. Kar, S. Sarkar, 2016.

2953 S. M. Perez та співавт., 2014; J. Smucny та співавт., 2015; C. L. Cimpianu та співавт., 2017; F. M. G. Corsi-Zuelli та співавт., 2017; C. Osoegawa та співавт., 2018; C. T. Maley та співавт., 2019.

2954 N. A. Pelot, W. M. Grill, 2018.

2955 S. A. Hays та співавт., 2013; S. A. Hays, 2016; S. Breit та співавт., 2018; R. J. Koek та співавт., 2019; D. Zilles, 2019.

2956 C. T. Maley та співавт., 2019.

2957 P. Boon та співавт., 2006; C. L. Cimpianu та співавт., 2017; C. H. Chang та співавт., 2018.

2958 A. Y. Liu та співавт., 2014.

2959 A. van Hoorn та співавт., 2019; випадки, коморбідні епілепсії — M. M. Hull та співавт., 2015; A. van Hoorn та співавт., 2019.

2960 C. Shi та співавт., 2013; M. Corazzol та співавт., 2017, обговорення — P. Bourdillon та співавт., 2019.

2961 *https://en.wikipedia.org/wiki/Tinnitus* • S. A. Hays та співавт., 2013; N. Peter, T. Kleinjung, 2019.

2962 H. Yuan, S. D. Silberstein, 2016 a, b; H. Yuan, S. D. Silberstein, 2017; B. Simon, J. Blake, 2017.

2963 H. Yuan, S. D. Silberstein, 2017; U. Reuter та співавт., 2019.

2964 D. Y. Wei, R. H. Jensen, 2018.

2965 Тригемінальна алодинія, фіброміалгія, тазові болі тощо; K. Chakravarthy та співавт., 2015; E. Kaniusas та співавт., 2019.

2966 Ішемічних і геморагічних.

2967 Йдеться про черепно-мозкову травму.

2968 S. A. Hays та співавт., 2013; S. A. Hays, 2016.

2969 Ibid.

2970 P. Boon та співавт., 2006.

2971 Зокрема на полегшення усвідомленого гальмування сакадичного руху очей при різкій зміні візуального завдання *(«response selection»; L. Steenbergen та співавт., 2015)* або вольове гальмування відповідей на аберантні щодо поточного завдання впливи *(«response inhibition»; H. Schevernels та співавт., 2016)*.

2972 M. S. George та співавт., 2000; P. Boon та співавт., 2006; S. A. Hays та співавт., 2013; A. f. Liu та співавт., 2016.

2973 Ймовірно, один із механізмів оцінки причин помилки і перелаштування поточної парадигми виконання когнітивного завдання; R. Sellaro та співавт., 2015 b.

2974 Ефект, суголосний психічній активації; спостерігають зменшення тривалості денного сну і REM-сну у пацієнтів з епілепсією після перенесеної черепно-мозкової травми *(X. Y. Dong, Z. Feng, 2019)*.

2975 Прямий і непрямий через LPGi/PGi і *nc. prepositus hipoglossi*.

2976 *Operculum*.

2977 Щонайменше на орексинергічні нейрони — X. Y. Dong, Z. Feng, 2019.

2978 На даний час такого роду ефекти пов'язують з впливом на систему BDNF-залежної сигналізації і на систему глутама-

тергічної NMDA-залежної трансдукції *(оглянуто у: S. A. Hays та співавт., 2013; S. A. Hays, 2016)*, а також із впливом на холінергічну систему мозку *(D. R. Hulsey та співавт., 2015)*.

[2979] Оглянуто T. F. Yuan та співавт., 2016.

[2980] Серотонін-, норадреналін-, ГАМК- і глутамат- та холінергічної — D. R. Hulsey та співавт., 2015.

[2981] Для якого припускають суттєве сповільнення гіпокампального нейрогенезу: S. Yun та співавт., 2016; S. C. Park, 2019; J. Kornhuber, E. Gulbins, 2021; A. Nieto-Quero та співавт., 2021; H. Han та співавт., 2025.

[2982] Аж до виникнення нового фармакологічного напрямку — розробки так званих «*психобіотиків*».

[2983] Оглянуто у: T. G. Dinan, J. Cryan, 2017; S. Misra, D. Mohanty, 2017; A. Bambury та співавт., 2018; M. I. Butler та співавт., 2019. Пошуковий запит у ресурсі PubMed «*microbiota brain*» надає понад 13 тис. посилань.

[2984] Для порівняння: в одному грамі вмісту тонкої кишки — 10–1000 бактерійних клітин *(J. R. Kelly та співавт., 2015, з посиланням на ряд першоджерел)*.

[2985] Ця цифра подана B. Bonaz та співавторами *(2018)* без посилання на першоджерела; згідно з більш достовірними даними, людське тіло містить 3.8×10^{13} бактерійних клітин, переважна більшість яких зосереджена у товстій кишці *(R. Sender та співавт., 2016)*. Кількість власних клітин людського тіла — ~$3.6–3.7 \times 10^{13}$ *(E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023)*.

[2986] R. Sender та співавт., 2016. Мається на увазі, що основна маса бактерійних клітин зосереджена у товстій кишці. Згідно з цими ж розрахунками, суха маса бактерій товстої кишки становить 50–100 г. Інші цікаві кількісні дані щодо мікробіоти товстої кишки можна знайти у *https://en.wikipedia.org/wiki/Gut_microbiota*.

[2987] Тобто, поділивши на кількість генів людського геному *(умовно — 23 000)* [1], отримуємо різницю у ~400 разів. Щоправда, інша група подає цифру 100-разової різниці *(X. Yang та співавт., 2009, з посиланням на F. Backhed та співавт., 2005)* і слід переконатися, чи дійсно цифра X. Yang та співавторів *(2009)* торкається індивідуального мікробіому, тобто мікробіоти однієї людини; в останній фразі статті автори використовують зворот *'total number of genes in an individual human gut'*.

[1] Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/Геном_людини*.

[2988] E. M. M. Quigley, 2017; M. S. Kim та співавт., 2019; V. D'Argenio, D. Sarnataro, 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019; Q. Ma та співавт., 2019; C. Osorio та співавт., 2019; M. Sochocka та співавт., 2019.

[2989] V. D'Argenio, D. Sarnataro, 2019.

[2990] E. M. M. Quigley, 2017; M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019; Q. Ma та співавт., 2019.

[2991] J. F. Cryan та співавт., 2019.

[2992] E. M. M. Quigley, 2017; J. F. Cryan та співавт., 2019; Q. Ma та співавт., 2019.

[2993] E. M. M. Quigley, 2017.

[2994] J. F. Cryan та співавт., 2019.

[2995] T. G. Dinan, J. Cryan, 2017; M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019; T. T. Huang та співавт., 2019.

[2996] T. T. Nguyen та співавт., 2018; M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019; T. T. Huang та співавт., 2019.

[2997] T. G. Dinan, J. Cryan, 2017; M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019.

[2998] M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019.

[2999] T. G. Dinan, J. Cryan, 2017; F. M. G. Corsi-Zuelli та співавт., 2017; T. T. Nguyen та співавт., 2018; M. I. Butler та співавт., 2019.

[3000] J. F. Cryan та співавт., 2019.

[3001] M. I. Butler та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019.

[3002] T. G. Dinan, J. Cryan, 2017; M. I. Butler та співавт., 2019.

[3003] J. F. Cryan та співавт., 2019.

[3004] Ibid.

[3005] Ibid.

[3006] J. F. Cryan та співавт., 2019.

[3007] J. R. Kelly та співавт., 2015; J. F. Cryan та співавт., 2019.

[3008] R. Guo та співавт., 2019; J. F. Cryan та співавт., 2019; M. Defaye та співавт., 2019; припускають, що мікробіота, через фактори, перераховані нижче, модулює матрицю болю, змінює активність ноцицепторів і нейронів центральних ноцицептивних мереж, тобто впливає на сприйняття болю — вісцерального, запального, нейропатичного і головного *(J. F. Cryan та співавт., 2019; R. Guo та співавт., 2019)*.

[3009] Ibid.

[3010] Q. Ma та співавт., 2019.

[3011] Наведено з використанням наступних оглядових праць: K. J. Tracey, 2009; D. Martelli та співавт., 2014; B. Bonaz та співавт., 2018; C. Reardon та співавт., 2018; J. F. Cryan та співавт., 2019; Q. Ma та співавт., 2019. Цікаво, що у цій патогенетичній мережі певне місце належить хронічним запальним ураженням періодонта *(оглянуто у: M. Sochocka та співавт., 2019; C. Osorio та співавт., 2019)*.

[3012] У випадку патології — основа *circulus vitiousus*, у нормі — основа гомеостатичної самоурівноважувальної системи.

[3013] Протизапальну ацетилхолінергічну систему блукаючого нерва описано у: K. J. Tracey, 2009; D. Martelli та співавт., 2014; K. N. Browning та співавт., 2017; C. Reardon та співавт., 2018; D. J. Brinkman та співавт., 2019; протизапальну систему симпатичної ланки — у G. S. Bassi та співавт., 2018.

[3014] До цих факторів відносять *(оглянуто C. Reardon та співавт., 2018)* так звані патоген-асоційовані молекулярні патерни — ліпополісахарид [1], неметильовані динуклеотиди цитозин-фосфат-гуанін [2], фактори бактерій, котрі діють на рецептори гіркого смаку, убіквіторно експресовані клітинами периферичних тканин організму [3] тощо; фактори, асоційовані з локальним руйнуванням власних клітин організму, або алярміни [4].

[1] Рецептори — TLR3 *(toll like receptor 3)* і TRPV1 *(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)*.

[2] *«Unmethylated cytosine-phosphate-guanine dinucleotides» (CpG)*, рецептор — TLR9 *(toll like receptor 9)*.

[3] Рецептори — T2R, або TAS2R *(taste receptor type 2)*; сімейство рецепторів гіркого смаку; у людини — ~25 генів; *https://en.wikipedia.org/wiki/Taste_receptor • https://en.wikipedia.org/wiki/TAS2R1*.

[4] До алярмінів відносять *(C. Reardon та співавт., 2018)*: **АТФ** *(рецептори — P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X7)*, **HMGB1** *(high mobility group box 1, рецептор — RAGE, receptor for advanced glycation end-products)*, **IL-33** *(рецептор — ST2/IL-1RAcP, suppression of tumorigenicity 2 / IL-1 receptor accessory protein)*, **TNFα** *(tumor necrosis factor α, рецептор — TNF-a receptor 1/2)*. Перелік алярмінів — *https://en.wikipedia.org/wiki/Damage-associated_molecular_pattern*. Секретований багатьма периферичними клітинами IL-1β не відноситься до алярмінів, однак через відповідний рецептор теж впливає на аференти блукаючого нерва *(C. Reardon та співавт., 2018)*. Стосовно TNFα у ролі алярміну — F. Pinci та співавт., 2022. Можливо, дволанцюгові РНК *(рецептор — TLR3, toll like receptor 3)* і одноланцюгові РНК *(рецептор — TLR7, toll like receptor 7)* теж слід відносити до алярмінів *(спеціально не уточнювали)*.

[3015] IL-1β-залежне — *C. Osorio* та співавт., 2019.

[3016] Йдеться про наступні речовини. **I** — пептидоглікани, або муреїни: унікальні елементи бактерійних стінок мікробіоти,

наявні у крові починаючи від часу онтогенезу, регулюють розвиток мозку, гематоенцефалічного бар'єра, вважаються одним із важливих складників позагенетичного впливу матері на плід *(P. Tognini, 2017; G. Caspani, J. Swann, 2019)* аж до формування соціальних особливостей поведінки дитини *(S. A. Buffington та співававт., 2016)* [1]. Діють на нейрони і глію, ймовірно, забезпечують один із каналів впливу мікробіоти на мозок і його функції за нормальних умов; їхні рецептори [2] і переносники у нейронах та гліоцитах на даний час активно вивчаються *(G. Tosoni та співавт., 2019)*. **II** — коротколанцюгові жирні кислоти: ацетат, бутират, пропіонат; впливають на нейроендокринні клітини, стимулюючи продукцію ними анорексигенних пептидів — GLP-1 *(glucagon-like peptide-1)*, YY і лептину. Жовчні кислоти — холева *(«cholic acid»)* і хенодеоксихолева кислота *(«chenodeoxycholic acid»)* — метаболізуються мікробіотою до деоксихолевої і урсодеоксихолевої *(«ursodeoxycholic acid»)*, котрі потрапляють у кров і, окрім зворотного надходження у печінку, змінюють проникність гематоенцефалічного бар'єра, модифікуючи щільні міжклітинні контакти *(оглянуто у: J. R. Kelly та співавт., 2015; G. Caspani, J. Swann, 2019)*. **III** — нейромедіатори бактерійного походження: серотонін, дофамін, ацетилхолін, ГАМК, гістамін; їх потрапляння у системний кровообіг на даний час строго не доведено, однак локальна дія — незаперечна; ймовірно, розглядувані тут механізми впливають на локальний метаболізм тирозину і триптофану — попередників багатьох нейромедіаторів *(оглянуто у: J. R. Kelly та співавт., 2015; G. Caspani, J. Swann, 2019)*. **IV** — ендотоксини: ліпополісахариди і гліколіпіди, метаболіти холіну *(J. R. Kelly та співавт., 2015; G. Caspani, J. Swann, 2019)*. **V** — лактат, вітаміни B_2, B_9 і B_{12} *(G. Caspani, J. Swann, 2019)*.

---

[1] Цей фактор діє разом з іншими механізмами впливу матері на плід *(інформацію про які читач може знайти самостійно)*: **епігенетичними** *(РНК сперматозоїда чи яйцеклітини)*, **генетично-мозаїчними** *(трансфер хромосом в окремі клітини внаслідок спонтанного злиття клітин, котрі потрапили в організм плода від матері; див. явище мікрохимеризму)*, **везикулярними** *(трансфер РНК, ДНК, елементи протеому)*.

[2] Йдеться, перш за все, про **PGLYRP1-4** *(peptidoglycan recognition proteins 1, 2, 3, 4)*, **TLR-2** *(toll-like receptor 2)* і, мабуть, **NLRs** *(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors)*.

[3017] Ліпополісахариди і гліколіпіди.

[3018] IL-18, каспаза-1 — C. Osorio та співавт., 2019.

[3019] IL-1, IL-6, IL-10 *(T. G. Dinan, J. Cryan, 2017)*, IL-18 *(C. Osorio та співавт., 2019)*.

[3020] G. Caspani, J. Swann, 2019.

[3021] IL-1β-залежне — C. Osorio та співавт., 2019.

[3022] Мікроорганізми, рештки мікроорганізмів, у тому числі ліпополісахарид; IL-18, каспаза-1 *(Q. Ma та співавт., 2019; C. Osorio та співавт., 2019)*.

[3023] A. Ntranos, P. Casaccia, 2018.

[3024] Імуноцити не лише отримують, а й опосередковують чи ампліфікують відцентрові ацетилхолінергічні впливи: деякі види Т- і В-лімфоцитів продукують ацетилхолін, дофамін, деякі лімфоцити продукують ГАМК і VIP; ацетилхолінергічні лімфоцити, приміром, селезінки можуть формувати синапсоподібні структури з резидентними тирозингідроксилазапозитивними аксонами вегетативних нейронів; Т- і В-лімфоцити, дендритні клітини, нейтрофіли і макрофаги експресують різноманітні види мускаринових і нікотинових рецепторів, через які опосередковуються ацетилхолінергічні впливи еферентної ланки вегетативної нервової системи ***(оглянуто C. Reardon та співавт., 2018)***.

[3025] Оглянуто у: J. F. Cryan та співавт., 2019; P. Liu та співавт., 2019.

[3026] Опосередкований певними моноцитами крові *(L. Möhle та співавт., 2016)* або блукаючим нервом і гіпокампальним BDNF *(O. F. O'Leary та співавт., 2018)*.

[3027] Протизапальні периферичні ефекти, наприклад, при неспецифічному виразковому коліті і хворобі Крона *(S. Breit та співавт., 2018; D. J. Brinkman та співавт., 2019)*; ймовірно, саме у цьому ключі доцільно обговорювати позитивний вплив стимуляції блукаючого нерва при сепсисі, серцевій патології, вентиляційній травмі легень, діабеті II-го типу і метаболічному синдромі, ревматоїдному артриті *(R. L. Johnson, C. G. Wilson, 2018; E. Kaniusas та співавт., 2019)*.

[3028] **Написано В. Медведєвим.**

[3029] Термін, попри його формальну, фонетичну неологічність, у смисловому плані повністю відповідає транскрипційно запозиченому з англомовного середовища терміну *«сексуальність»* [1]. У людини поняття *«статевість»* включає кілька смислових складових, компонент, чи атрибутів: **1)** біологічну стать, або власне стать [2]; **2)** усвідомлення своєї статевості загалом — гендерну ідентичність, або соціальну *(психічну)* стать [3] і, пов'язану з нею гендерну соціальну роль [4]; **3)** статеву орієнтацію [5] і її усвідомлення — так звану статеву самоідентифікацію [6].

---

[1] Англ. — *sexuality*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_sexuality*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex*.

[3] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Гендер*.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Gender_role*.

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_orientation*.

[6] На наш погляд, інше і мабуть вужче поняття, ніж гендерна самоідентифікація, оскільки відображає усвідомлення особою лише одного з компонентів статевості — статевої орієнтації; *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_identity* • *https://ru.wikipedia.org/wiki/Сексуальная_самоидентификация*. На жаль, україномовна Вікіпедія не відображає це нюансування.

[3030] Йдеться про явище біологічної, або власне статі [1]. Стосовно репродуктивно значущої складової феномену статевості — міжіндивідуального перерозподілу генетичної інформації і, у зв'язку із цим, злиття клітин, що містять цю інформацію чи виконують функцію переносу її частини, — констатують чи не абсолютну бінарність. Ймовірно, похідним є феномен превалюючого у біосфері статевого диморфізму [1].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex*.

[3031] Фундаментальність цієї властивості, однак, не означає, що міжвидова варіативність реалізації її морфогенетичної [1] чи поведінкової складової може розглядатися підставою для плюралізації атрибутів статевості у будь-якого біологічного виду, наприклад, у *Homo sapiens sapiens*. Так, у дикій природі існують приклади примусової копуляції [2], педофілії [3], міжвидової копулятивності [4], статевого канібалізму [5], промискуїтету [6], полігамії [7], популяційної статевої ієрархізації, або ієрархії домінування [8], як і дотичних до статевого розмноження явищ — філіального інфантициду [9] і канібалізму [10], внутрішньоутробного канібалізму [11], матрифагії [12]. Міжвидове етологічне різноманіття не обумовлює внутрішньовидове, тим більше внутрішньолюдське, внутрішньосоціальне. Етологічний аналіз гомосексуальної копулятивної поведінки у ссавців свідчить про її соціомотивований, а не гомофільний характер: *«Naturally occurring same-sex interactions involving genital arousal have been reported in hundreds of animal species, however they often appear to be motivated by purposes other than sex and may serve to facilitate other social goals» (C. E. Roselli, 2018, з посиланням на: B. Bagemihl, 1999; A. Poiani, 2010)*. Наявність ряду нерепродуктивних, квазістатевих варіантів біологічного іс-

нування особин певних видів не рівноцінно плюральності людської статевої поведінки, оскільки зазначені особини не володіють копулятивністю, тоді як більшість варіантів соціальної статі *(гендерної ідентичності)* чи статевої орієнтації лише урізноманітнюють варіативність копулятивної *(чи квазікопулятивної)* поведінки. Нарешті, слід зазначити, що статевість, її атрибути, як і будь-яке біологічне явище, не може перебувати виключно у межах голонормності; не існує жодного біологічного явища, для якого, на основі тієї чи іншої аргументації, формується ряд виключно нормальних варіацій. Критерії нормальності — предмет триваючих дискусій, що виходять за межі філософського дискурсу [13].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex.*

[2] Різні класи тварин; Д. Мак-Фарленд, 1988, с. 137–154.

[3] Різні класи тварин; F. B. M. de Waal, 1990.

[4] Оглянуто у: В. Г. Лысов, 2019, с. 37–98.

[5] Деякі павукоподібні, комахи, ракоподібні, черевоногі, а також деякі представники підряду змії; *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_cannibalism.*

[6] Різні класи тварин; *https://en.wikipedia.org/wiki/Promiscuity#Other_animals.*

[7] Різні класи тварин; *https://en.wikipedia.org/wiki/Animal_sexual_behaviour#Polygamy* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Animal_sexual_behaviour#Polygamy.*

[8] Різні класи тварин; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dominance_hierarchy.*

[9] Поїдання власного новонародженого потомства; різні класи тварин; *https://en.wikipedia.org/wiki/Infanticide_(zoology).*

[10] Поїдання власного молодого потомства; *https://en.wikipedia.org/wiki/Filial_cannibalism.*

[11] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cannibalism#Intrauterine_cannibalism.*

[12] Поїдання молодою особиною материнської особини; комахи; *https://en.wikipedia.org/wiki/Matriphagy.*

[13] *https://en.wikipedia.org/wiki/Social_norm* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Norm_(philosophy)* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Normality_(behavior).*

[3032] Об'єкти довкілля, які, окрім іншого, здатні зберігати в універсальній матеріальній формі *(дезоксирибонуклеїнова кислота, рибонуклеїнова кислота та білки)*, передавати і транслювати необхідну для власного існування інформацію; *https://en.wikipedia.org/wiki/Life.*

[3033] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_reproduction#Animals.*

[3034] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_reproduction#Plants.*

[3035] *https://en.wikipedia.org/wiki/Fungus#Sexual_reproduction.*

[3036] Хромісти — поліфілетична група організмів, об'єдних у царство у наявному таксономічному консенсусі *(https://en.wikipedia.org/wiki/Chromista)*. Стосовно статевого розмноження представників царства — S. Parthasarathy та співавт., 2023.

[3037] *https://en.wikipedia.org/wiki/Protist#Sexual_reproduction.*

[3038] Незважаючи на констатування відсутності статевого розмноження у археїв [1], вони володіють апаратом, що бере участь у статевому розмноженні одноклітинних [2] і у злитті гамет [3, 4].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Archaea#Reproduction.*

[2] J. P. Gratia, 2017, останній абзац підрозділу *"Spontaneous zygogenesis versus conjugation in E. coli"* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Archaea#Gene_transfer_and_genetic_exchange.*

[3] Йдеться про гомологи білків fusexins; D. Moi та співавт., 2022.

[4] Див. також: J. Gross, D. Bhattacharya, 2010; A. V. Markov, I. S. Kaznacheev, 2016 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_reproduction#Bacteria_and_archaea.*

[3039] Йдеться про кон'югацію, трансформацію й інші види обміну генетичною інформацією, що нагадують характерний для статевого розмноження механізм рекомбінації *(https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_reproduction#Bacteria_and_archaea* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Bacterial_conjugation).*

[3040] Загальний таксономічний статус вірусів на даний час є предметом дискусій [1]. Наявність у них механізму симетричного обміну генетичною інформацією, подібного до статевого розмноження, могло б бути вагомим аргументом на користь аутохтонності, відтак — їх статусу як представників живого. Для вірусів, що містять сегментовані геноми, виявлено явище, близьке до статево-обумовленої рекомбінації — реасортмент [2], яке забезпечує диверсифікацію вірусних геномів у випадку їх потрапляння в одну клітину, а також сприяє іншим ефектам, характерним для статевого розмноження: *«By analogy to sexual reproduction in eukaryotes, reassortment within a viral population is expected to accelerate adaptive change by combinatorial shuffling of beneficial and deleterious mutations [32, 33]» (A. C. Lowen, 2018).* Так, вірус грипу містить 8 сегментів РНК; при потраплянні у клітину різних штамів вірусу грипу А можливе змішування їхніх РНК-сегментів з формуванням нового штаму [3]. Можливо, аналогічне явище має місце і для сегментованих РНК-геномів буньявірусів *(Bunyavirales; B. Klempa, 2018; A. C. Lowen, 2018).* Паралелі між явищем статевого розмноження і реасортментом РНК-вмісних вірусів відмічали раніше *(H. Bernstein та співавт., 1987);* прямо співвідносять обидва явища *(у контексті вивчення мінливості РНК-вмісних вірусів)* S. L. Díaz-Muñoz та співавтори *(2013),* допускаючи можливість не лише реасортменту, а й рекомбінації РНК-вірусних геномів *(з посиланням на M. Worobey, E. C. Holmes, 1999).* У цьому контексті важливо зазначити, що капсиди деяких вірусів містять гомологи білка HAP2 — важливого еукаріотичного фактора фертилізації, тобто злиття гамет *(J. Fedry та співавт., 2017).* Водночас, статево-обумовлена специфікація механізмів дії вірусів — добре відомий факт. Приміром, описано феномен стать-специфічної вірулентності; це стосується вірусу папіломи людини, грипу, вірусів гепатиту, вірусу Епштейна – Барр, Т-лімфотропного вірусу людини 1-го типу [4], вірус імунодефіциту людини 1-го типу *(HIV-1; R. A. Siddiqui та співавт., 2009; S. L. Klein, 2012; J. van Lunzen, M. Altfeld, 2014; F. Ubeda, V. A. A. Jansen, 2016; D. N. Krementsov та співавт., 2017)* тощо. Реплікація HIV-1 на культурах моноцитів негативно залежить від концентрації естрогенів і прогестерону у середовищі, чим пояснюють статеву специфіку вірулентності та перебігу патологічного процесу за участю цього вірусу *(K. Devadas та співавт., 2018).* Аналогічна особливість характерна для бактеріальних, грибкових і паразитарних *(Protozoa)* інфекцій [5]. У випадку реактивації вірусу Епштейна – Барр на тлі розсіяного склерозу характерна статева специфікація молекулярних каскадів патогенезу *(H. Irizar та співавт., 2014).* Стать-залежна диференціація експресії генів на тлі вакцинації проти сезонного серотипу вірусу грипу обумовлює напруженість сформованого імунітету й актуалізує розробку так званих *«стать-специфічних»* вакцин *(F. Wen та співавт., 2018).* Поліморфізми гену TLR-9 *(toll-like receptor 9)* обумовлюють статьспецифічну активність цього молекулярного засобу проти вірусу гепатиту С *(J. Fischer та співавт., 2017).*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Virus#Life_properties* • M. Yolles, R. Frieden, 2022.

[2] Англ. — *reassortment*; виявлено для вірусу грипу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Reassortment).*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Reassortment* • A. Pinsent та співавт., 2016.

[4] Англ. — *Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1.*

[5] *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sex-specific+*

virulence.

[3041] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_dimorphism.*

[3042] Йдеться про детермінацію, тобто напередвизначення статі кожного конкретного організму і її молекулярно-генетичні механізми: *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex-determination_system* • S. O. Gunes та співавт., 2016; D. Santos та співавт., 2017; S. Kuroki, M. Tachibana, 2018.

[3043] Див., наприклад: *https://en.wikipedia.org/wiki/Environmental_sex_determination#Mechanisms* • D. Santos та співавт., 2017.

[3044] D. Santos та співавт., 2017; C. M. O. Reisser та співавт., 2017.

[3045] Формування морфофункціональних відмінностей у осіб різної біологічної статі у контексті реалізації простатевої інформації чи впливів, тобто детермінуючої інформації; *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_differentiation.*

[3046] Детермінація, або напередвизначення статі *(та інших компонентів статевості)* може бути сталою — генетично чи факторно обумовленою, а також змінною; диференціація стосовно приналежності до статі фактично є реалізацією детермінації*: «Sex determination is often distinct from sex differentiation. Sex determination is the designation for the development stage towards either male or female, while sex differentiation is the pathway towards the development of the phenotype [L. W. Beukeboom, N. Perrin, 2014]» (https://en.wikipedia.org/wiki/Sex-#Sex-determination_systems; посилання розкрито нами, бібл. опис не наводимо — В. М.).*

[3047] A. Runemark та співавт., 2018.

[3048] S. J. Murphy та співавт., 2014; S. Grath, J. Parsch, 2016; N. Engel, 2018; G. Kaidonis та співавт., 2018; A. Bezler та співавт., 2019; T. B. Opstad та співавт., 2019; S. A. Rowson та співавт., 2019.

[3049] *K. Shah* та співавт., 2014.

[3050] *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sex+differences* • J. Tower, 2017; B. Brie та співавт., 2019; R. E. Tremblay, S. M. Côté, 2019.

[3051] *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sex+differences* • S. Pace та співавт., 2017; K. Chella Krishnan та співавт., 2018; G. Kaidonis та співавт., 2018; H. I. Kim та співавт., 2018; A. Labaka та співавт., 2018; E. R. Vázquez-Martínez та співавт., 2018. Це має важливі методологічні наслідки — M. J. Justice, 2024.

[3052] J. Marrocco, B. S. McEwen, 2016; A. Fisher та співавт., 2018; J. Seitz та співавт., 2019; D. Brennan та співавт., 2021 • також, див. матеріал, наведений у виносках 3091 та 3092.

[3053] N. G. Forger та співавт., 2018.

[3054] U. S. Tran та співавт., 2019.

[3055] A. G. Lee та співавт., 2017.

[3056] A. M. Bao, D. F. Swaab, 2011; H. Irizar та співавт., 2014; T. Green та співавт., 2019; D. Ostatníková та співавт., 2020; L. Dion-Albert та співавт., 2022; P. N. Pallier та співавт., 2022; P. Shobeiri та співавт., 2022; T. Zalewska та співавт., 2022; M. Ziemka-Nalecz та сівавт., 2023; L. V. Hiscox та співавт., 2023; I. Moniem, V. Kafetzopoulos, 2025.

[3057] C. D. Wohltmann та співавт., 2001; R. MacQueen та співавт., 2018; K. O'Reilly та співавт., 2018.

[3058] A. P. Arnold, 2017: *«The differential representation of X and Y genetic material is the sole source of all subsequent sex differences during development and adulthood, because all other factors (autosomal genes, cytoplasmic material, prenatal environment of the zygote) are thought to be equivalent, on average, between males and female zygotes»*.

[3059] Йдеться про статевий диморфізм.

[3060] Й поведінкової.

[3061] A. P. Arnold та співавт., 2012; A. Kopp та співавт., 2012; A. Quinn, P. Koopman, 2012; S. J. Murphy та співавт., 2014; A. Herpin, M. Schartl, 2015; M. A. L. Picard та співавт., 2015; R. H. Rastetter та співавт., 2015; A. V. Trukhina та співавт., 2015; A. Bashamboo, K. McElreavey, 2015; S. Grath, J. Parsch, 2016; B. Capel, 2017; N. Engel, 2018; N. G. Forger та співавт., 2018; G. Kaidonis та співавт., 2018; A. Runemark та співавт., 2018; A. Bezler та співавт., 2019; T. B. Opstad та співавт., 2019; S. A. Rowson та співавт., 2019.

[3062] Від моменту запліднення яйцеклітини до формування біпотентної гонади.

[3063] Ймовірно, цей каскад — не єдиний у процесі статевої диференціації: *«In mammals, a new sex-etermining gene has recently been reported to activate Sox9 without SRY expression» (T. Otake, A. Kuroiwa, 2016).*

[3064] Наводимо лише основні, з'ясовані на даний час, ланки; насправді каскад містить набагато ширшу палітру білкових факторів *(B. Capel, 2017).*

[3065] Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1; фактор транскрипції, ядерний рецептор; *https://en.wikipedia.org/wiki/Steroidogenic_factor_1.*

[3066] GATA binding protein 4; фактор транскрипції сімейства *«цинкового пальця» — «zinc finger», https://en.wikipedia.org/wiki/GATA4 • https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_finger.*

[3067] Wilms tumor 1; фактор транскрипції сімейства «*цинкового пальця*»; *https://en.wikipedia.org/wiki/Wilms_tumor_protein.*

[3068] Sex determining region Y; фактор транскрипції з структурного сімейства HMG-box [1], функціонального сімейства SOX [2]; ключовий регулятор формування яєчок, звідки альтернативна назва — *«testis-determining factor»;* відсутність його експресії — необхідна умова формування яєчників [3]; інший регулятор експресії та активності SRY — CBX2 [4].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Highmobility_group.*

[2] SOX — SRY[sex-determining region Y]-related HMG[high mobility group box]-box.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sex-determining_region_Y_protein#SRY_disorders'_influence_on_sex_expression.*

[4] CBX2 — chromobox protein homolog 2 • *https://en.wikipedia.org/wiki/CBX2_(gene).*

[3069] Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4 • *https://en.wikipedia.org/wiki/MAP3K4.*

[3070] Insulin-like growth factor 1 receptor • *https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin-like_growth_factor_1_receptor.*

[3071] Growth arrest and DNA-damage-inducible protein GADD45 gamma • *https://en.wikipedia.org/wiki/GADD45G.*

[3072] *https://en.wikipedia.org/wiki/SOX_gene_family.*

[3073] Friend of GATA2, або zinc finger protein, FOG family member 2; фактор транскрипції сімейства «*цинкового пальця*»; *https://en.wikipedia.org/wiki/ZFPM2.*

[3074] Anti-Mullerian hormone; глікопротеїн; *https://en.wikipedia.org/wiki/Anti-Müllerian_hormone.*

[3075] S. O. Gunes та співавт., 2016.

[3076] S. O. Gunes та співавт., 2016.

[3077] J. Marrocco, B. S. McEwen, 2016; A. P. Arnold, 2017; J. Bakker, 2018.

[3078] Білки, що визначають просторове укладання ДНК, доступність її ділянок для апарату транскрипції тощо; *https://en.wikipedia.org/wiki/Histone.*

[3079] Дезоксирибонуклеїнова кислота — носій генетичної інформації; *https://en.wikipedia.org/wiki/DNA.*

[3080] Рибонуклеїнова кислота, у більшості випадків — продукт транскрипції *(переписування)* генетичної інформації з ДНК; *https://en.wikipedia.org/wiki/RNA.*

[3081] До виникнення SRY-залежних змін.

[3082] A. P. Arnold та співавт., 2012; R. H. Rastetter та співавт., 2015; A. V. Trukhina та співавт., 2015; S. O. Gunes та співавт., 2016; S. Kuroki, M. Tachibana, 2018.

[3083] A. P. Arnold, 2017; S. Kuroki, M. Tachibana, 2018; N. G. Forger

та співавт., 2018. У цьому контексті у A. P. Arnold *(2017)* знаходимо наступне: наступне: «*In mammals and birds, sex differences originate in the genome, at the time of conception. However, beginning at birth, the human infant is placed into a highly gendered social and physical environment. Boys and girls are expected and required to behave differently. They choose different occupations and life paths, on average, with differences in physical and emotional stress, diet, and much more (Kishi et al., 2002; Lippa, 2005). The large sex differences in environment no doubt contribute to sex differences in function of the brain, and in incidence and progression of diseases. For example, occupations chosen more often by one sex may create specific types of stress that make that sex more susceptible to certain maladies. Moreover, it is likely that different environments experienced by females and males interact with the biological sex differences in individuals. The social and biological factors can augment each other (e.g., both favoring disease in one sex) or cancel each other out (e.g., when the disease is reduced in one sex by biological factors but increased by social factors). Specific environments may cancel out sex-biasing effects of gonadal hormones more in some brain regions than in others, reducing sex differences in a brain region-specific manner (Joel et al., 2015). At this point in history, however, this is as much a reasoned statement of belief as a well-documented phenomenon. It is possible to perform studies of humans that show both the effects of biological factors and social / environmental factors, but it is often difficult or impossible to decide, especially for neural and behavioral phenotypes, the relative importance of the two factors. One reason is that biological factors typical of one sex co-vary with social factors typical of that sex, so that it can be impossible to gauge their relative importance or even independent effects on a trait. Another reason is that biological and environmental factors change each other.... One way or another, the effects of the environment on an individual are mediated by changes in the person's biology, making it difficult to disentangle the two sources of variation. Much of the argument, about whether social or biological factors cause sex differences in physiology and disease, may be based as much on which factors a specific author finds to be interesting or preferable, rather than on any evidence that effects of one factor can be dissociated from effects of others and found to be more important. The environmentalist and biologist are both susceptible to the mistake of overgeneralizing the importance of factors that they are trained to study or prefer. The theory of sexual differentiation, presented below, focuses exclusively on the biological factors that make females and males different from each other. This focus comes with the acknowledgement that sex-biasing factors are also found in the social and physical environments*».

[3084] S. Huang та співавт., 2017: «*Thus, adult gonad maintenance in addition to fetal sex determination may both be important for the fertility*»; ключовим елементом цієї системи є, на думку авторів, фактори DMRT1 і FOXL2.

[3085] У тому числі, продукції і сприйняття статево-обумовлених прозодичних характеристик — A. Casado та співавт., 2018.

[3086] S. M. Corsello та співавт., 2011; V. A. Arboleda та співавт., 2014; F. Maekawa та співавт., 2014; A. Fisher та співавт., 2017; C. E. Roselli, 2018.

[3087] J. Marrocco, B. S. McEwen, 2016; O. B. Akinola, M. O. Gabriel, 2018; J. Bakker, 2018; A. Fisher та співавт., 2018; C. E. Roselli, 2018; A. Turano та співавт., 2019.

[3088] C. Corre та співавт., 2016; A. Raznahan та співавт., 2016; A. P. Arnold, 2017; A. Meyfour та співавт., 2017; F. Printzlau та співавт., 2017; T. Green та співавт., 2019.

[3089] C. S. Rosenfeld, 2017; M. T. Ortega, 2019.

[3090] T. C. Ngun, E. Vilain, 2014; E. Y. Shen та співавт., 2015.

[3091] **МРТ-опосередковані дослідження** *(оглянуто й проаналізовано у: G. Gong та співавт., 2011; A. N. V. Ruigrok та співавт., 2014; B. P. C. Kreukels, A. Guillamon, 2016; J. Bakker, 2018; C. E. Roselli, 2018).* Виявляють суттєві статеві відмінності об'єму і структурної зв'язності деяких ділянок мозку: у чоловіків двобічне переважання об'єму сірої речовини у ділянці мигдалеподібного комплексу, гіпокампа, парагіпокампальної та поясної звивин, полюса скроневої частки, передклина *(precuneus)* [1], лушпини *(putamen)* та мозочка; у жінок — двобічне переважання об'єму у ділянках таламуса і передклина [2], правобічне — у ділянці скроневої площини *(planum temporale)* і тім'яної покришки *(operculum parietale)*, острівця, звивин Гешля *(gyri temporales transversi)*, передньої частини поясної звивини, деяких частин кори лобової частки, лівобічне — у ділянці парагіпокампальної звивини і бічної поверхні потиличної частки. Перелічені відмінності, однак, не пояснюють виявну суттєву статеву відмінність загального об'єму головного мозку *(J. Bakker, 2018; див. також виноску 3484)*. Уявлення щодо механізмів формування виявлених відмінностей суперечливі *(J. Bakker, 2018)*, дослідження на експериментальних ссавцях *(Mus musculus)* дозволяють припускати роль статевих гормонів та інших, не встановлених на даний час факторів *(C. Corre та співавт., 2016)*. У трансгендерних осіб активність кори острівця на тлі сприйняття голосових стимулів близька до її проявів під час аналогічних досліджень у гендер-конгруентних осіб, причому тієї біологічної статі, з якою асоціює себе трансгендерна особа *(E. Smith та співавт., 2018)*. **Патоморфологічні дослідження.** Для типових *(чоловіча, жіноча)* варіантів гендерної ідентичності характерна певна, не завжди відтворювана паралельними дослідженнями, кореляція з морфометричними показниками наступних частин мозку *(оглянуто у: A. Fisher та співавт., 2017; C. E. Roselli, 2018):* для чоловіків характерний більший загальний об'єм мозку *(у середньому на 11 %; J. Bakker, 2018)*, при цьому для ряду ділянок кори великого мозку виявляють переважання її товщини у жінок; середній об'єм мигдалеподібного комплексу більший у чоловіків, гіпокампа — у жінок; об'єм ядра [ложа] кінцевої смуги [3] — менший у жінок і транссексуалів з жіночою гендерною ідентичністю. Однак, як зазначають A. Fisher та співавтори *(2017)*, дані щодо об'єму BNST, наведені J. N. Zhou та співавторами *(1995)*, ґрунтуються на невеликих вибірках транссексуальних осіб [4], які отримували гормональну терапію, за доведеної відсутності диференціації морфометричних показників ядра до звершення статевого дозрівання і можливості маніфестації транссексуальності до пубертату. У зв'язку з цим, виявлену диференціацію схильні пов'язувати з набутим життєвим досвідом *(M. Hines, 2010)* чи супутньою гормональною терапією *(A. A. Lawrence, 2009)* [5]. На думку деяких авторів *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*, BNST відіграє ключову роль у генезі психічної патології, що заслуговує особливої уваги у контексті широкого масиву даних щодо кореляції гендерної інконгруентності та міноритарних варіантів статевої орієнтації і невротико-психіатричних розладів *(див. виноску 3097 та 3127)*. Іншими ймовірними виразниками статевої диморфності мозку є переднє проміжне ядро гіпоталамуса З [6], а також окремі нейрональні фенотипи у ділянці гіпоталамічної лійки — нейрони, що експресують білок kisspeptin *(M. Taziaux та співавт., 2016)* та нейрони, що експресують пептид нейрокінін В *(M. Taziaux та співавт., 2012)*. За узагальненими даними A. Turano та співавторів *(2019)*, перелік статево-диморфних ділянок мозку у ссавців включає: *nc. bulbocavernosus* спинного мозку щура, *nc. ventromedialis hypothalami* [7], а також інші дві нейронні групи преоптичної зони гіпоталамуса — *nc. periventricularis anteroventralis hypothalami* [8] і *nc. preopticus medialis magnocellularis* [9]. За версією S. M. Corsello та співавторів *(2011)*, перелік структур мозку, які можуть бути залучені до функціональної статевої диференціації, включає також вентральне премамілярне ядро, медіальне ядро мигдалеподібного комплексу, вомероназальний орган і додаткову нюхову цибулину [10] — більші за розміром у осіб чоловічої статі, а також ядро блакитного місця — більше за розміром у осіб жіночої статі.

---

[1] Об'єм оцінено разом із задньою частиною поясної звивини; A. N. V. Ruigrok та співавт., 2014, табл. 4.

[2] Розмір оцінено окремо від інших структур; A. N. V. Ruigrok та співавт., 2014, табл. 4.

[3] Англ. — *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST.

[4] Вибірка: 6 біологічних чоловіків-транссексуалів і 1 біологічна жінка-транссексуалка.

[5] Аналіз деяких праць з цієї теми: *https://en.wikipedia.org/wiki/Biology_and_sexual_orientation#Sexually_dimorphic_ nuclei_in_the_anterior_hypothalamus.*

[6] Є одним із 4 нейронних груп гіпоталамуса, названих *«interstitial nuclei of the anterior hypothalamus» (W. Byne та співавт., 2000)* менший за об'ємом та кількістю нейронів у жінок *(Ibid.)* і біологічних чоловіків-транссексуалів порівняно зі звичайними чоловіками-гетеросексуалами *(A. Garcia-Falgueras, D. F. Swaab, 2008).* Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/INAH_3.*

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventromedial_nucleus_of_the_hypothalamus*; статева відмінність у кількості дендритних шипиків основних нейронів *(A. Turano та співавт., 2019).*

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Anteroventral_periventricular_nucleus.*

[9] Англ. — [magnocellular] *medial preoptic nucleus*; відіграє ключову роль у регуляції статевої поведінки, отримує проєкції від базальних ядер, мигдалеподібного комплексу, ядер проміжного, середнього і заднього мозку *(J. Wang, J. M. Swann, 2006),* володіє широким спектром проєктування у різноманітні ділянки стовбура мозку, підкіркових ядер і мигдалеподібного комплексу *(J. Wang, J. M. Swann, 2014).*

[10] Вомероназальний орган і додаткова нюхова цибулина для людини не значущі: *https://en.wikipedia.org/wiki/Vomeronasal_organ* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Olfactory_bulb#Accessory_olfactory_bulb.*

[3092] **Дослідження за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії** *(фМРТ; оглянуто у: J. Bakker, 2018; C. E. Roselli, 2018)* опосередковано демонструють відмінності патернів активності головного мозку при візуально-тригерованому статевому збудженні, сприйнятті емоційно значущих стимулів, виконанні просторових завдань в уяві [1]. N. M. Nota та співавтори *(2017)* описують суттєві статеві відмінності в активності кіркових центрів — учасників системи процесуальної пам'яті праворуч [2]; вираженість відмінностей менша при порівнянні між двома групами *(по біологічній статі)* трансгендерних осіб. M. Ingalhalikar та співавтори *(2014)* за допомогою методу дифузної тензорної магнітно-резонансної томографії відмічають суттєву статеву специфіку конектому мозку *(сукупності зв'язків між його структурними частинами),* яка свідчить про значний розвиток зв'язків між системами чутливості і координованої рухової активності — у чоловіків, та між системами аналітичної й інтуїтивної обробки інформації — у жінок. За даними ряду досліджень *(J. Ponseti та співавт., 2018),* педофільні інтенції у мужчин можуть корелювати зі змінами патернів активності кори острівця, зокрема, передньої його частини ліворуч. **Дослідження на експериментальних організмах** класу ссавців свідчать про суттєві статеві відмінності функції, цитоархітектоніки, морфології й активності окремих нейронів та міжнейронних синапсів гіпокампа, гіпокампального нейрогенезу *(J. Marrocco, B. S. McEwen, 2016; E. Choleris та співавт., 2017; H. E. Scharfman, N. J. MacLusky, 2017)* — ділянки мозку, ключової для реалізації контекстуального енграмування *(процесуальної пам'яті)* й відтворення комплексної просторової, часової і, певною мірою, афективної інформації; обумовлені статтю відмінності виявляють і стосовно структури префронтальної кори, мозочка, елементів дофамінергічної системи, а також щодо функції ноцицептивної системи й системи формування емпатичних почуттів тощо *(J. Marrocco, B. S. McEwen, 2016).*

---

[1] Англ. — *three-dimensional mental rotation task* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Mental_rotation*; повідомляють про більшу активацію ділянок кори тім'яної частки мозку у мужчин, лобової і скроневої — у жінок, що свідчить про виконання тесту чоловіками більшою мірою в *«автоматичному»* режимі, жінками — з використанням послідовного й аналітичного підходу *(оглянуто J. Bakker, 2018).*

[2] Йдеться про нижню і верхню тім'яну часточки, передклин, верхню і середню лобову звивини, перед- і зацентральну звивину, кутову звивину, надкрайову звивину, верхню і середню скроневі звивини, поясну звивину, острівець, лівий схил мозочка і хвостате ядро.

[3093] A. Fisher та співавт., 2017; J. Bakker, 2018; C. E. Roselli, 2018; A. Turano та співавт., 2019.

[3094] A. Fisher та співавт., 2017; J. Bakker, 2018; C. E. Roselli, 2018. Кореляцію з варіантами статевої орієнтації людини виявляють *(оглянуто у: D. F. Swaab, 2008; A. Fisher та співавт., 2017; C. E. Roselli, 2018)* для морфометричних показників наступних ділянок мозку: надперехресне ядро гіпоталамуса [1], надоптичне ядро гіпоталамуса [2], пришлуночкове ядро гіпоталамуса [3], переднє проміжне ядро гіпоталамуса 3 [4]; передня спайка [5]. Статевою диморфністю володіють ядра преоптичної зони і передньої частини гіпоталамуса вівці, преоптичної зони щура, переднє ядро гіпоталамуса макака, медіальне преоптичне ядро перепела [6], популяція прогестерон-рецептор-позитивних нейронів вентромедіального гіпоталамуса миші *(C. F. Yang та співавт., 2013).* Нарешті, за даними A. M. Bao й D. F. Swaab *(2011)* так зване *«sexually dimorphic nucleus of the preoptic area» (швидше за все, збірне поняття)* у 2.5 разів об'ємніше і містить у 2.2 разів більше нейронів у біологічного мужчини порівняно з аналогічною ділянкою у біологічної жінки. Зазначимо також, що за даними метааналітичного дослідження результатів фМРТ та позитронної емісійної томографії T. B. Poeppl та співавтори *(2016)* описують 4 ділянки мозку, відповідальні за формування типу статевих преференцій [7] передня преоптична зона гіпоталамуса, передня медіодорзальна частина таламуса, ділянка перегородки і перірінальної парагіпокампальної ділянки, включаючи зубчасту звивину, а також нейронні групи у ділянці нейменної речовини, тобто, *subst. innominata (регулює «sexual non-preference»).* Ці дані увиразнюють необхідність вивчення гіпоталамічного й гіпокампального нейроногенезу у контексті формування гендерної інконгруентності й міноритарних варіантів статевої орієнтації, локалізованого, виходячи з сучасних даних, відповідно, у преоптичній ділянці гіпоталамуса й зубчастій звивині гіпокампальної формації *(див. далі).*

---

[1] *Nc. suprachiasmaticus hypothalami;* більше у мужчин-гомосексуалів порівняно з мужчинами-гетеросексуалами *(джерела інформації наведено у тексті виноски вище).*

[2] *Nc. supraopticus hypothalami*; розташоване між *ncc. preoptici hypothalami* і *nc. suprachiasmaticus hypothalami;* розміри соми аргінін-вазопресинпозитивних нейронів у чоловіків більші, ніж у жінок *(джерела інформації наведено у тексті виноски вище).*

[3] *Nc. paraventricularis hypothalami*; розміри соми аргінін-вазопресинпозитивних нейронів у чоловіків більші, ніж у жінок *(джерела інформації наведено у тексті виноски вище).*

[4] Є одним із 4 нейронних груп гіпоталамуса, названих *«interstitial nuclei of the anterior hypothalamus» (W. Byne та співавт., 2000)* • *https://en.wikipedia. org/wiki/INAH_3*; менше у мужчин-гомосексуалів порівняно з мужчинами-гетеросексуалами й схоже за розмірами з аналогічним ядром гетеросексуальних жінок *(джерела інформації наведено у тексті виноски вище).*

[5] *Commissura anterior*; менша у мужчин-гомосексуалів порівняно з мужчинами й жінками-гетеросексуалами *(джерела інформації наведено у тексті виноски вище).*

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexually_dimorphic_nucleus.*

[7] Тобто, певних атракцій щодо потенційного чи бажаного партнера у контексті реалізації статевого потягу; поняття загалом відрізняється від поняття *«статева орієнтація»*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_orientation • https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_attraction.*

[3095] Див. виноску 3029.

[3096] A. Burri, 2017; K. D. Suschinsky та співавт., 2017; C. E. Roselli, 2018.

[3097] Найвагомішим і, сказати б, очевидним аргументом на користь наведеного твердження є жорстко прив'язана до біологічної статі співреалізація найпоширеніших варіантів обох зазначених атрибутів статевості на індивідуальному рівні. На лексико-термінологічному рівні фундаментальна близькість плюралізації форм обох зазначених атрибутів статевості опосередковано констатується існуванням комплексного соціологічного, демографічного й культурологічного терміна *«статеві* [сексуальні] *меншини»* — котрий, у сучасному розумінні, охоплює носіїв міноритарних варіантів статевої орієнтації, статевої ідентичності й гендерної ідентичності [1], а також існуванням єдиного абревіатурного позначення таких спільнот — LGBTQ [2]. Стосовно епідеміологічних корелятів розглядуваних відомо, що у спільнотах осіб з альтернативними формами статевої орієнтації/гендерної ідентичності *(СОГІ)* виявлено більшу, ніж у людській популяції загалом чи ніж у гетеросексуальній більшості, поширеність і ризики розвитку для наступних захворювань: **1)** інфекцій, що передаються статевим шляхом [3], зокрема — синдрому набутого імунодефіциту *(СНІД)* [4], гепатиту С [5], гепатиту В [6], віспи мавп [7], папіломавірусного носійства [8]; **2)** низки психотичних і невротичних розладів [9] — депресивних і тривожних розладів [10], біполярного афективного розладу [11], суїцидальної поведінки та суїцидів [12], несуїцидальної самопошкоджувальної поведінки [13], шизофренії [14] і параноїдальної симптоматики [15], синдрому порушення активності та уваги [16], посттравматичного стресового розладу [17], розладів аутистичного спектру [18], розладів особистості [19], зловживання психоактивними речовинами [20], у тому числі алкоголем [21], паління [22], безсоння [23], харчових розладів [24] і ожиріння [25], фіброміалгії [26], хронічного тазового болю [27]; **3)** захворювань серцево-судинної системи [28], бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень [29]; **4)** низки онкологічних захворювань [30] — раку анального каналу [31], раку товстої і прямої кишки [32], раку легень [33] та раку шкіри [34]. Патологія, котра може виявитися більш поширеною у спільнотах з альтернативними формами СОГІ: лудоманія [35], епілепсія і мігрень [36], рак молочної залози [37], рак шийки матки [38], рак передміхурової залози [39] і інші види онкологічних захворювань чоловічої статевої системи [40]. У спільнотах з альтернативними формами СОГІ, щонайменше у розвинених країнах, спостерігають підвищений рівень загальної смертності [41] і підвищений ризик смертності [42] у порівнянні з цисгендерною, гетересексуальною популяцією, а вплив стигматизації на рівень смертності у таких спільнотах залишається предметом дискусії і досліджень [43]. Ці дані свідчать про ймовірність збільшення навантаження на систему охорони здоров'я і державу загалом у зв'язку зі зростанням чисельності ЛГБТК+-спільноти, що є високоймовірним на тлі лібералізації законодавства і суспільно-комунікативного поля, враховуючи приклади інших країн [44]. Серед вірогідних шляхів можливого збільшення величини ЛГБТК+-спільноти у цих країнах, окрім вимушеної імміграції осіб з альтернативними формами СОГІ, доцільно розглядати і залучення нових осіб, передусім, молодого віку, з використанням різноманітних суспільних, педагогічних і комунікативних інструментів. На даний час демографічні, соціо-економічні і політичні наслідки регіонарного зростання ЛГБТ+-спільнот залишаються практично невивченими через надмірну ідеологізацію цього питання, а для України — вкрай актуальними, враховуючи наявні катастрофічні депопуляційні тенденції [45] і високу ймовірність збільшення ЛГБТ+-спільнот у комфортних суспільних умовах [46].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexual_minority • https://uk.wikipedia.org/wiki/Сексуальні_меншини.*

[2] Англ. — *lesbian, gay, bisexual, transgender, queer or are questioning their sexual identity (https://en.wikipedia.org/wiki/LGBTQ_people)* • укр. — ЛГБТК *(https://uk.wikipedia.org/wiki/ЛГБТ).*

[3] S. M. Wood та співавт., 2016; H. Yeung та співавт., 2019; P. E. McCleskey, 2020; P. Diana, S. Esposito, 2022.

[4] C. Beyrer та співавт., 2013; Y. Cai та співавт., 2016; J.D. Billings та співавт., 2016; T. Poteat та співавт., 2016, 2017; S. M. Wood та співавт., 2016; S. Moayedi-Nia та співавт., 2019; S. E. Stutterheim та співавт., 2021; J. Brown та співавт., 2023; V. Chakrapani та співавт., 2023; UNAIDS data 2019 [*https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data*] — p. 9; UNAIDS data 2022 [*https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/2022_unaids_data*] — p. 4–5, *fig.* 1.2–1.3, p. 58–59, *fig.* 2.2–2.3, p. 120–121, *fig.* 3.2–3.3, p. 196–197, *fig.* 4.2–4.3, p. 242–243, *fig.* 5.2–5.3, p. 282–283, *fig.* 6.2–6.3, p. 324–325, *fig.* 7.2–7.3, p. 364–365, *fig.* 8.2–8.3.

[5] A. A. Mahony та співавт., 2013; D.P.C. Chan та співавт., 2016; G. Moradi та співавт., 2022; J. Brown та співавт., 2023.

[6] G. Moradi та співавт., 2022.

[7] M. R. Islam та співавт., 2023; J.W. März та співавт., 2023.

[8] D. A. Machalek та співавт., 2012; E.M. King та співавт., 2015; G. Loverro та співавт., 2016; J.J. Ong та співавт., 2016; B. Brown та співавт., 2017; L.A. Fein та співавт., 2018; I.K.A. Somia та співавт., 2018; E. Meites та співавт., 2022; F. Wei та співавт., 2023.

[9] Загалом — M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; S. Kidd та співавт., 2016; S. T. Russell, J. N. Fish, 2016; B. C. Yarns та співавт., 2016; C. N. Dragon та співавт., 2017; S. E. Valentinea, J. C. Shipherd, 2018; N. Beckwith та співавт., 2019; F. Pinna та співавт., 2022; C. Wittgens та співавт., 2022; N. K. Tran та співавт., 2023; S. Huo та співавт., 2024; J. E. Lewis та співавт., 2025.

[10] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; B. C. Yarns та співавт., 2016; C. N. Dragon та співавт., 2017; M. F. Lucassen та співавт., 2017; N. Beckwith та співавт., 2019; R. Rentería та співавт., 2021; C. Agardh та співавт., 2022; M. Källström та співавт., 2023.

[11] оглянуто у: M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; перелік і аналіз усіх неоднозначних даних стосовно поширеності цієї патології серед осіб з альтернативними формами СОГІ — S.A. Kidd та співавт., 2016. Див. також: C. N. Dragon та співавт., 2017; N. A. Livingston та співавт., 2022.

[12] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; T. S. Hottes та співавт., 2016; E. Marshall та співавт., 2016; S. Swannell та співавт., 2016; A. Miranda-Mendizabal та співавт., 2017; E. di Giacomo та співавт., 2018; E. Yıldız, 2018; N. Beckwith та співавт., 2019; T. Salway та співавт., 2019; R. T. Liu та співавт., 2020; J. Raifman та співавт., 2020; D. Garcia Nuñez та співавт., 2022; K.L. Lovero та співавт., 2023.

[13] K. Jackman та співавт., 2016; S. Swannell та співавт., 2016; R.T. Liu та співавт., 2019.

[14] Див. [11].

[15] R. Qi та співавт., 2020.

[16] Оглянуто у: M. Plöderl, P. Tremblay, 2015*;* для осіб із гендерною дисфорією — E. Thrower та співавт., 2020.

[17] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015*;* C.N. Dragon та співавт.,

2017; N. Beckwith та співавт., 2019; M. Marchi та співавт., 2023.

[18] C. N. Dragon та співавт., 2017; для осіб із гендерною дисфорією — E. Thrower та співавт., 2020; A. Kallitsounaki та співавт., 2023.

[19] Для окремих підгруп осіб з альтернативними формами СОГІ — M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; для осіб із гендерною дисфорією — Y. Furlong, A. Janca, 2022. Див. також: C. Rodriguez-Seijas та співавт., 2021 a, b; F. Pinna та співавт., 2022.

[20] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; B. A. Caceres та співавт., 2017; C. N. Dragon та співавт., 2017; T.L. Hughes та співавт., 2020; E. A. Krueger та співавт., 2022; J. Ma та співавт., 2022; M. M. Paschen-Wolff та співавт., 2023; N. K. Tran та співавт., 2023 • *https://nida.nih.gov/research-topics/substance-use-suds-in-lgbtq-populations (04.08.2023).*

[21] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; J. L. Allen, O. Mowbray, 2016; A. E. Talley та співавт., 2016; B. A. Caceres та співавт., 2017; C. Emslie та співавт., 2017; N. Beckwith та співавт., 2019; T. L. Hughes та співавт., 2020; J. R. Scheer та співавт., 2022 • *https://nida.nih.gov/research-topics/substance-use-suds-in-lgbtq-populations (04.08.2023).* Причому, не лише наркотична, але й алкогольна залежність *(зі споживанням алкоголю більше 100 г/тиж)* є одним із суттєвих факторів ризику розвитку гами захворювань і скорочення тривалості життя — A. M. Wood та співавт., 2018.

[22] B. A. Caceres та співавт., 2017; M. E. Cornelius та співавт., 2020; M. L. Hutchcraft та співавт., 2021; C. Duangchan та співавт., 2022; J. Brown та співавт., 2023; A. M. Carvalho та співавт., 2023; N. K. Tran та співавт., 2023.

[23] J. C. Levenson та співавт., 2021; A. E. Bowen та співавт., 2021; K. A. Christensen та співавт., 2023.

[24] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; Z. McClain, R. Peebles, 2016; J. P. Calzo та співавт., 2017; J.C. Rainey та співавт., 2018; R.C. Kamody та співавт., 2020; J.M. Nagata та співавт., 2020; É. Breton та співавт., 2023; J. Brown та співавт., 2023.

[25] Щонайменше у США *(S. Azagba et al., 2019)* і у Великій Британії *(J. Semlyen et al., 2020)* шанси і ризики мати надмірну вагу і ожиріння вищі для жінок-лесбійок і жінок-бісексуалок, тоді як для геїв — нижчі. Див. також: B. A. Caceres et al., 2017; C. N. Dragon та et al., 2017; N. K. Tran et al., 2023.

[26] C. N. Dragon та співавт., 2017; D. Levit та співавт., 2021.

[27] У молодих осіб жіночої статі з альтернативними формами СОГІ *(переважно гетеросексуалки, а також бісексуалки, лесбійки)* — A. R. Tabaac та співавт., 2022.

[28] Передусім, для осіб жіночої статі — B. A. Caceres та співавт., 2017, 2020, 2022; C. Meads та співавт., 2018 *(за виключенням артеріальної гіпертензії)*; M. L. Hutchcraft та співавт., 2021; O. Deraz та співавт., 2023. Однак, див. дані C. N. Dragon та співавт., 2017, а також N. K. Tran та співавт., 2023.

[29] C. N. Dragon та співавт., 2017; C. Meads та співавт., 2018; C. W. Curry та співавт., 2021; M. L. Hutchcraft та співавт., 2021; C.B. Veldhuis та співавт., 2021; D. Adzrago та співавт., 2022; N. K. Tran та співавт., 2023; оглянуто у: A. C. Arroyo та співавт., 2022.

[30] G. P. Quinn та співавт., 2015.

[31] D. A. Machalek та співавт., 2012; K. C. Duncan та співавт., 2015; L. A. Fein та співавт., 2018; G. M. Clifford та співавт., 2021; E. Meites та співавт., 2022; I. K. J. Wong та співавт., 2022; A. G. Leone та співавт., 2023. Світові та регіонарні епідеміологічні тренди захворюваності цією патологією: F. Islami та співавт., 2017; Y. J. Kang та співавт., 2018; A. A. Deshmukh та співавт., 2023.

[32] Більша популяційна щільність осіб чоловічої і жіночої статі з альтернативними формами СОГІ корелює зі збільшеною захворюваністю на колоректальний рак, а смертність для цього виду патології більша у популяціях з більшою щільністю чоловіків з альтернативними формами СОГІ *(U. Boehmer, A. Ozonoff, X. Miao, 2011).* У Каліфорнії у чоловіків, котрі ідентифікують себе як бісексуали, а також у жінок, котрі ідентифікують себе як бісексуалки, фіксують збільшену захворюваність на цей вид раку, натомість серед лесбійок захворюваність на колоректальний рак менша *(U. Boehmer та співавт., 2014)*. У Британії не виявлено асоціації між носійством деяких альтернативних форм СОГІ — *йдеться про жінок, котрі мають статеві стосунки з чоловіками і жінками, а також про чоловіків, котрі мають статеві стосунки з жінками і чоловіками* — і захворюваністю на колоректальний рак *(S. Underwood та співавт., 2023).*

[33] У Каліфорнії у жінок-бісексуалок спостерігали збільшену захворюваність на рак легень, натомість серед чоловіків-бісексуалів і серед жінок-лесбійок спостерігали зменшену захворюваність на цю патологію *(U. Boehmer та співавт., 2014)*. У Великій Британії з урахуванням поправки на вік захворюваність на рак легень більша у жінок, котрі мають статеві стосунки з чоловіками і жінками, у порівнянні з жінками, котрі мають статеві стосунки виключно з чоловіками, а також у чоловіків, котрі мають статеві стосунки з жінками і чоловіками, у порівнянні з чоловіками, котрі мають статеві стосунки виключно з жінками *(S. Underwood та співавт., 2023).* Мабуть, це пов'язано з фактором більшої схильності до паління у зазначених двох групах *(Ibid.)*. Іншим можливим поясненням вищої ймовірності раку легень серед деяких груп з альтернативними формами СОГІ є істотна кореляція між цими формами і ВІЛ-носійством *(див. вище)*, адже захворюваність на рак легень поміж ВІЛ-інфікованими особами вища, ніж середньопопуляційна *(M.B. Schabath, M.L.Cote, 2019, з посиланням на W. Hou та співавт., 2013).*

[34] йдеться про мужчин з альтернативними формами СОГІ, для котрих, як виявилося, характерне частіше відвідування соляріїв — H. Yeung та співавт., 2019; S. Singer та співавт., 2020.

[35] J. E. Grant, S. R. Chamberlain, 2023; для жінок з альтернативними формами СОГІ — N. Broman та співавт., 2022; критичні висновки — див. B. N. Lee, J. B. Grubbs, 2023.

[36] C. N. Dragon та співавт., 2017.

[37] У Каліфорнії серед жінок-лесбійок спостерігали збільшену захворюваність на рак молочної залози, натомість у жінок-бісексуалок спостерігали зменшену захворюваність *(U. Boehmer та співавт., 2014).* Поміж жінок, віком старших 40 років, занесених до бази медичних даних США *(National Health Interview Survey),* котрі ідентифікують власну СОГІ як традиційну і котрі володіють альтернативними формами СОГІ, істотних відмінностей у поширеності раку молочної залози не виявлено *(A. D. Williams та співавт., 2020).*

[38] Можливий рівень ризику для осіб з альтернативними формами СОГІ оглянуто у: G. P. Quinn та співавт., 2015; G. Bustamante та співавт., 2021; A. E. Stenzel та співавт., 2022.

[39] **Деякі дослідження свідчать про істотно меншу поширеність цього виду раку серед геїв у порівнянні з чоловіками-гетеросексуалами і чоловіками-бісексуалами** *(G. P. Quinn та співавт., 2015, з посиланням на U. Boehmer, X. Miao, A. Ozonoff, 2011)*, **про менший ризик цього виду раку серед чоловіків, хворих на ВІЛ/СНІД** *(G.P. Quinn та співавт., 2015, з посиланням на M. S. Shiels та співавт., 2010; F. Crocetto та співавт., 2021, з посиланням на D. Sun та співавт., 2021; однак*

див. і інші дані, проаналізовані у F. Crocetto та співавт., 2021, з посиланням на N.F. Crum та співавт., 2004, і на N.A. Hessol та співавт., 2007), **а також про меншу частоту раку передміхурової залози та агресивних його форм у чоловіків, у яких протягом життя було більше 20 сексуальних партнерів і більше 21 еякуляції на місяць** *(F. Crocetto та співавт., 2021, з посиланням на A. R. Spence та співавт., 2014, і на J. R. Rider та співавт., 2016; схожий висновок отримуємо із праці M. Lozano-Lorca та співавт., 2023, хоча менш-більш істотну зворотну залежність між кількістю еякуляцій за тиждень і ризиком агресивного раку простати доведено лише для четвертого десятку життя людини, тобто для вікового інтервалу 30–39 рр. — N. P. Papa та співавт., 2017)*. Однак, такого роду результати щодо поширеності раку передміхурової залози серед осіб з альтернативними формами СОГІ можуть бути пов'язані з нижчими показниками тестування на цей вид раку у такій категорії осіб *(див. B. R. Simon Rosser та співавт., 2016)*, а поширеність раку передміхурової залози у чоловіків з альтернативними формами СОГІ, мабуть, аналогічний середньому популяційному *(B. R. Simon Rosser та співавт., 2016, 2019)*. Це підтверджують і деякі новіші дослідження *(S. Underwood та співавт., 2023)*. Слід також враховувати, що багаторазові та тривалі епізоди інфекцій, котрі передаються статевим шляхом *(приміром, гонореї, папіломавірусної інфекції)*, можуть бути істотним фактором ризику розвитку раку передміхурової залози *(оглянуто F. Crocetto та співавт., 2021)*.

[40] Такі припущення пов'язані із ймовірною важливою роллю папіломавірусного носійства у розвитку раку статевого члена, а також віруса папіломи людини, віруса Епштейна – Бара, цитомегаловіруса, парвовіруса B-19 і ВІЛ у розвитку раку яєчка *(F. Crocetto та співавт., 2021)*.

[41] S. D. Cochran та співавт., 2016; M. Lindström, M. Rosvall, 2020; T. Salway та співавт., 2022; A. Erlangsen та співавт., 2023; S. S. Jackson та співавт., 2023.

[42] Виявлено лише для жінок із альтернативними формами СОГІ при порівнянні із жінками-гетеросексуалками; для чоловіків з альтернативними формами СОГІ така особливість відсутня — C.I. Laughney та співавт., 2022.

[43] M. L. Hatzenbuehler та співавт., 2014; M. Regnerus, 2017; M. L. Hatzenbuehler та співавт., 2018; M.L. Hatzenbuehler та співавт., 2020; M. Regnerus, 2020; B.G. Everett та співавт., 2021; W.R. Schumm, D.W. Crawford, 2023.

[44] *https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_sexual_orientation (06.08.2024).*

[45] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Демографічні_прогнози_для_ України (06.08.2024).*

[46] *https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_sexual_orientation.*

[3098] A. De Loof, 2018 • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Стать_і_гендер* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexgender_distinction.*

[3099] A. De Loof, 2018, підрозділи 7.1, 7.2. У той же час автор позиціонує власну, сказати б, *«гендерно-адаптовану»* картину біологічної даності, будуючи її на функціональній винятковості систем кальцієвого гомеостазу організму. Див. також: *https://uk.wikipedia.org/wiki/Стать_і_гендер* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Sexgender_distinction.*

[3100] *https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_sexual_orientation.*

[3101] Навіть феномен мови лише у деяких нюансах і при розгляді у окремих наукових доктринах віддалено нагадує характерні для психічних атрибутів статевості яскраві особливості трансляції детермінантної інформації. Йдеться про гіпотези генетично обумовленого існування феномену мовлення й мови, формалізовані й розвинуті N. Chomsky й рядом інших лінгвістів, ширше — про теорію універсальної граматики та її нейропсихологічних і спадкових передумов *https://en.wikipedia.org/wiki/Language* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Principles_and_parameters* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Universal_grammar* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Noam_Chomsky.*

[3102] A. M. Bao та D. F. Swaab *(2011)* використовують для конгруентного варіанта гендерної ідентичності *(тобто тієї, яка відповідає біологічній статі людини)*, термін «*programmed gender identity*» і підкреслюють її незмінність.

[3103] Йдеться про гіпотезу епігенетичної каналізації статевої диференціації — *«epigenetically canalized sexual development» (W. R. Rice, 2012; W. R. Rice та співавт., 2013, 2016).* Див. також T. C. Ngun, E. Vilain, 2014.

[3104] Загальний стан обумовлених біологічною статтю систем кальцієвої сигналізації *(A. De Loof, 2018)*.

[3105] A. Fisher та співавт., 2017; C. E. Roselli, 2018.

[3106] E. A. Jannini та співавт., 2010; A. M. Bao, D. F. Swaab, 2011; G. Csaba, 2017; A. Fisher та співавт., 2017; J. Bakker, 2018; C. E. Roselli, 2018.

[3107] E. A. Jannini та співавт., 2010; A. P. Arnold, 2017; M. R. Mohammadi, A. Khaleghi, 2018. Останні з перелічених факторів, як видається, розглядаються визначальними у формуванні гендерної ідентичності прихильниками гіпотези соціального конструювання *(на відміну від гіпотези біологічного детермінізму)* [1]. Наведемо лише один з прикладів висловлювання, що вповні характеризує концепцію біологічного детермінізму: *«The fetal brain develops during the intrauterine period in the male direction through a direct action of testosterone on the developing nerve cells, or in the female direction through the absence of this hormone surge. In this way, our gender identity (the conviction of belonging to the male or female gender) and sexual orientation are programmed or organized into our brain structures when we are still in the womb.... There is no indication that social environment after birth has an effect on gender identity or sexual orientation» (A. Garcia-Falgueras, D. F. Swaab, 2010).*

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Gender#Social_construction_of_sex_hypotheses* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Social_constructivism* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Environment_and_sexual_orientation.*

[3108] G. Csaba, 2017: *«Sexuality is influenced by perinatal faulty hormonal imprinting at the receptor and behavioral levels. Because faulty imprintingis an epigenetic process, it is transmitted to the members of cell line and to progeny. In the modern age, the amount of artificial (industrial, communal, and medical) imprinters and their effects on the human organism are increasing enormously. This is likely to change human sexuality now and in the future»*.

[3109] Йдеться про верифікацію в умовах експерименту; навіть за наявності такої повна трансляція отриманих даних на людину, з очевидних причин, неможлива.

[3110] Йдеться про спекулятивні заключення щодо ролі варіацій нуклеотидної структури тих чи інших генів у розвитку певних видів гендерної ідентичності чи статевої орієнтації, здійснені на основі кореляції носійства цих варіацій і статевого фенотипу осіб та аналізу реалізації статевого фенотипу у однояйцевих близнюків [1]. У A. Fisher та співавторів *(2017)* знаходимо наступне: *«Even if several research studies have documented the possible role (and interaction) of neuroanatomic, hormonal and genetic factors in their development, many questions remain and need to be addressed»*. C. E. Roselli *(2018)* з цього приводу зазначає: «*All of these mechanisms rely on correlations and our current understanding suffer from many limitations in the data, such as: reliance on retrospective clinical studies of individuals with rare conditions, small study populations sizes, biases in recruiting subjects, too much reliance on studies of male homosexuals and the assumption that sexuality is easily categorized and binary. Moreover, none of the biological*

factors identified so far can explain all variances in sexual identity or orientation, nor is it known whether or how these factors may interact. Despite these limitations, the existing empirical evidence makes it clear that there is a significant biological contribution to the development of an individual's sexual identity and sexual orientation». Значущість генетичного фактора у формуванні альтернативних форм статевої поведінки, за результатами дослідження A. Ganna та співавторів *(2019),* низька, якщо взагалі ймовірна: *«In aggregate, all tested genetic variants accounted for 8 to 25 % of variation in same-sex sexual behavior, only partially overlapped between males and females,* ***and do not allow meaningful prediction of an individual's sexual behavior.*** *Comparing these GWAS results with those for the proportion of same-sex to total number of sexual partners among nonheterosexuals suggests that there is no single continuum from opposite-sex to same-sex sexual behavior» (виділено нами — B. M.).* Цей висновок комплементарний думкам коментаторів зазначеної праці: *«When using a different technique called SNP-heritability — comparing the genetic similarity of all unrelated individuals in the sample with their phenotypic similarity of same-sex sexual behavior — Ganna et al. found that genetics could eventually account for an upper limit of 8 to 25 % of same-sex sexual behavior of the population. However, when all of the SNPs they identified from the GWAS are considered together in a combined score, they explain less than 1 %.* ***Thus, although they did find particular genetic loci associated with same-sex behavior, when they combine the effects of these loci together into one comprehensive score, the effects are so small (under 1 %) that this genetic score cannot in any way be used to predict same-sex sexual behavior of an individual.*** *... Because Ganna et al. found that the genetic loci they isolated predict less than 1 % of same-sex behavior of individuals, using these results for prediction, intervention, or a supposed «cure» is wholly and unreservedly impossible. Rather, by calculating the ceiling of what is potentially attributed to genetics with a SNP-heritability of 8 to 25 % and isolating specific loci, this study serves as a guide to the potential magnitude of genetic effects we may eventually measure and a sign that complex behaviors continue to have small, likely polygenic, influences. Future work should investigate how genetic predispositions are altered by environmental factors, with this study highlighting the need for a multidisciplinary sociogenomic approach» (M. C. Mills, 2019; виділено нами — B. M.)* [2].

---

[1] Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Homosexuality#Biological_vs_environmental_determinants • https://en.wikipedia.org/wiki/Biology_and_sexual_orientation • https://en.wikipedia.org/wiki/Environment_and_sexual_orientation.*

[2] Інші коментарі зібрано за посиланням: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467194/.*

3111 *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroplasticity.*

3112 D. A. Lim, A. Alvarez-Buylla. 2016; Z. Chaker та співавт., 2016; H. M. Jahn, M. Bergami, 2018; J. P. Andreotti та співавт., 2019. Загальний стан справ у проблемі ідентифікації нейроногенезу у зрілому людському мозку: G. Kempermann та співавт., 2018; M. F. Paredes та співавт., 2018; S. Gandhi та співавт., 2019; G. Zanirati та співавт., 2023. Див. також L. Bonfanti та співавт., 2024, та с. 353–354, виноски 5120, 5125.

3113 C. D. Fowler та співавт., 2008; T. Goodman, M. K. Hajihosseini, 2015; R. Maggi та співавт., 2015; M. Migaud та співавт., 2015; M. Batailler та співавт., 2016; A. Paul та співавт., 2017; S. Yoo, S. Blackshaw, 2018; K. Bartkowska та співавт., 2023; E. A. Makrygianni, G. P. Chrousos, 2023; M. Bedos та співавт., 2025. Залежність гіпоталамічного нейроногенезу у вівці від активності світлової стимуляції нейронів епіфіза розкрито M. Batailler та співавторами *(2018)*; сезонні зміни гіпоталамічної нейрогенної ніші у вівці досліджено тією ж групою авторів *(L. Butruille та співавт., 2018).* У контексті нашої роботи важливе наступне свідчення M. Migaud та співавторів *(2016)*: *«The identification of adult hypothalamic neurogenesis has rapidly elicited questions about the involvement of adult born neurons in hypothalamic functions... and several lines of evidence suggest that the newly generated hypothalamic neurons may contribute to metabolism, energy balance and weight regulations»*; ***«... we illustrate the functional relevance of adult-born neurons of each neurogenic niche in the reproductive physiology. More specifically we highlight the effect of reproductive social stimuli on the neurogenic processes and conversely, the contributions of adult-born neurons to the reproductive physiology and behavior.*** *We next review the recent discovery of a novel neurogenic niche located in the hypothalamus and the median eminence (ME) and the compelling evidence of the link existing between the newborn hypothalamic neurons and the regulation of metabolism. Additionally, new perspectives on the possible involvement of hypothalamic neurogenesis in the control of photoperiodic reproductive physiology in seasonal mammals are discussed. Altogether the studies highlighted* ***in this review demonstrate the potential role of neurogenesis in reproductive function and emphasize the importance of increasing our knowledge on the regulation processes and the physiological relevance of these adult-born neurons. This constitutes a necessary step towards a potential manipulation of these plasticity mechanisms»*** *(виділено нами — B. M.).* Також, радимо звернути увагу на результати C. D. Fowler та співавторів *(2008)* і M. Bedos та співавторів *(2025)* щодо зв'язків між статевою сферою і гіпоталамічним нейроногенезом *(і нейроногенезом у мигдалеподібному комплексі).* Роль нейрогенних стовбурових клітин у гіпоталамусі, ймовірно, відіграють певні види таніцитів — унікальних гліальних клітин з драматично широким спектром функцій *(K. Rizzoti, R. Lovell-Badge, 2017; V. Prevot та співавт., 2018),* наявність яких констатовано і для гіпоталамуса зрілої людини *(A. C. M. Koopman та співавт., 2017).*

3114 D. I. Lutterschmidt та співавт., 2018.

3115 J. Song та співавт., 2016.

3116 P. Duarte-Guterman та співавт., 2015; R. Mahmoud та співавт., 2016.

3117 Приміром, спільне перебування у клітці статевозрілих самок супроводжується суттєвим пригніченням нейрогенної активності в гіпокампі та змінами активності нейрогенезу у базолатеральній частині мигдалеподібного комплексу, співперебування у обмеженій території різностатевих осіб *(пара «самець — самка»)* супроводжується потенціюванням гіпокампального нейроногенезу та пластичності *(D. E. Peragine та співавт., 2016).* Під час утримування у клітці двох статевозрілих самців моногамних біпарентальних каліфорнійських мишей *(Peromyscus californicus)* через 4 доби виявляли нижчі показники нейроногенезу у зубчастій звивині *(гіпокампальна зона)* порівняно з самцями, утримуваними ізольовано. У самок аналогічний результат за такого експериментального дизайну виявляли через 24 доби. У цьому контексті M. M. Holmes *(2016)* зазначає: *«The social environment sculpts the mammalian brain throughout life. Adult neurogenesis, the birth of new neurons in the mature brain, can be up- or down-regulated by various social manipulations. These include social isolation, social conflict, social status, socio-sexual interactions, and parent/offspring interactions. However, socially-mediated changes in neuron production are often species-, sex-, and/or region-specific. In order to reconcile the variability of social effects on neurogenesis, we need to consider species-specific social adaptations and other contextual variables (e.g. age, social status, reproductive status, etc.) that shift the valence of social stimuli. Using a comparative approach to understand how adult-generated neurons in turn influence social behaviors will shed light on how adult neurogenesis contributes to survival and reproduction in diverse species».* Див. також: M. G. Ruscio та співавт., 2015; D. B. McKim та співавт., 2016.

3118 Як правило, усі перелічені варіанти статевої поведінки та репродуктивного статусу супроводжуються збільшенням активності прогеніторів зазначених ділянок та інтеграції новоутворених нейронів, що пов'язують із репродуктивною

пластичністю функцій мозку *(P. Peretto та співавт., 2014)*. Слід мати на увазі, що існування та роль феромонів людини залишається відкритим *(Ibid., Chapter 19, R. L. Doty)*.

[3119] M. M. Holmes, 2016; M. Opendak та співавт., 2016; M. Faykoo-Martinez та співавт., 2017.

[3120] P. Duarte-Guterman та співавт., 2015; R. Mahmoud та співавт., 2016; M. Bedos та співавт., 2018; G. Ponti та співавт., 2018; S. Yagi, L. A. M. Galea, 2019.

[3121] Див. матеріал виноски 3091.

[3122] T. B. Poeppl та співавт., 2016.

[3123] Ймовірність нейроногенезу у гіпоталамусі зрілої людини продемонстровано рядом релевантних імуногістохімічних досліджень. У гіпоталамусі зрілої людини виявляють таніцити *(A. C. M. Koopman та співавт., 2017)* — ймовірні нейрогенні стовбурові клітини цієї ділянки мозку *(див. виноску 3113)*. Так, M. Batailler та співавтори *(2018)* виявили у тканині гіпоталамуса зрілої людини експресію маркера незрілих нейронів *(нейробластів)* — фактора транскрипції doublecortin (DCX), причому серед DCX-позитивних клітин виявляли як морфологічно зрілі нейрони, так і клітини з типовою нейробластною морфологією та ознаками міграційної активності. G. Pellegrino та співавтори *(2019)* описали у гіпоталамусі дорослої людини 4 види клітин, які експресують маркери нейрогенних стовбурових клітин [1]: **(a)** — стрічкоподібну сукупність дрібних зічастих клітин, розташовану вздовж поверхні III-го шлуночка під шаром епендимоцитів *(«behind a hypocellular gap»)*, схожу на аналогічні стрічкоподібні структури стінки бічних шлуночків людини, **(b)** — клітини епендими, **(c)** — таніцити і **(d)** — популяцію дрібних зірчастих клітин надперехресного ядра [2]. У миші, щура і у лемура популяція нейрогенних стовбурових клітин зрілого гіпоталамуса обмежена таніцитами. D. H. Beligala та співавтори *(2018)* у контексті дослідження регуляції циркадного ритму виявили серед клітин надперехресного ядра гіпоталамуса так звані *«частково диференційовані»* нейрони, які експресують ряд факторів, характерних для нейрогенних стовбурових клітин, причому більшість з цих факторів у зазначеному ядрі гіпоталамуса експресуються інтенсивніше, ніж в інших ділянках гіпоталамуса й зубчастій звивині. Стосовно можливості нейроногенезу у зубчастій звивині дорослої людини — див. с. 354. Слід враховувати, що нейрогенна активність у зрілому мозку людини суттєво слабша, ніж у дрібніших ссавців *(A. Alunni, L. Bally-Cuif, 2016; R. Parolisi та співавт., 2018)*, дані щодо її існування до цього часу залишаються суперечливими [3]. Можливо також, що у мозку людини, як і у мозку вівці *(M. Piumatti та співавт., 2018)*, містяться нейрони, які зберігають статус певної *«незрілості» (експресія DCX)* протягом тривалих періодів після народження.

---

[1] **Sox2** *(SRY*[sex-determining region Y]*-related HMG*[high mobility group box]*-box)*, **nestin**, **vimentin**, **GLAST** *(glutamate aspartate transporter)*, **GFAP** *(glial fibrillary acidic protein)*.

[2] Одне із статеводиморфних ядер гіпоталамуса; див. виноску 3091 та 3094.

[3] Див., наприклад, результати досліджень гіпокампального нейрогенезу у зрілої людини, отримані S. F. Sorrells та співавторами *(2018)*, і M. Boldrini та співавторами *(2018)*, а також J. Liu та співавторами *(2017)*.

[3124] Йдеться про відомий феномен вікового зменшення частки осіб з міноритарними формами статевої поведінки — *https://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_sexual_orientation*.

[3125] D. Dennie та співавт., 2016.

[3126] Див. матеріал виноски 3097.

[3127] M. Plöderl, P. Tremblay, 2015; K. Tsirigotis та співавт., 2015; S. Kidd та співавт., 2016; Z. McClain, R. Peebles, 2016; S. T. Russell, J. N. Fish, 2016; S. Swannell та співавт., 2016; B. C. Yarns та співавт., 2016; A. Miranda-Mendizabal та співавт., 2017; K. McDonald, 2018; B. L. McGeough, P. R. Sterzing, 2018; S. E. Valentinea, J. C. Shipherd, 2018; N. Beckwith та співавт., 2019; T. Salway та співавт., 2019.

[3128] Див. виноску 3097.

[3129] B. R. Miller, R. Hen, 2015; E. Kang та співавт., 2016; A. Rubio-Casillas, A. Fernández-Guasti, 2016; D. M. Apple та співавт., 2017; C. Navarro-Sanchis та співавт., 2017; Y. Hayashi та співавт., 2018; T. Toda, 2019. Слід також мати на увазі дані, підсумовані K. Y. Liu та R. Howard *(2018)*. У цьому контексті цікаві також дані щодо ролі пролактину — одного з найважливіших білкових факторів, що ув'язує репродуктивну і, можливо, статеву поведінку з нейрогенезом у зрілому мозку *(L. Torner, 2016)*; цитований автор констатує ширший зв'язок, зараховуючи до переліку функцій та станів, які регулюються цим гормоном, стрес, депресивний розлад і післяродову депресію. Секреція пролактину на системному рівні суттєво регулюється гіпоталамічними впливами *(D. R. Grattan, 2015)*.

[3130] *https://en.wikipedia.org/wiki/Positivism#Natural_sciences* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Reductionism#In_science* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_realism* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Materialism*. Див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Constructive_empiricism* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_skepticism*.

[3131] Тобто, гендерної ідентичності, гендерної соціальної ролі.

[3132] Йдеться передусім про існування статевих хромосом *(https://en.wikipedia.org/wiki/Sex_chromosome)*.

[3133] Див. матеріал виноски 3107.

[3134] Повторимо, що значущість генетичного фактора у формуванні альтернативних форм статевої поведінки, за результатами новітнього дослідження A. Ganna та співавторів *(2019)*, мала *(див. виноску 3110)*.

[3135] Іншими словами, генетичні передумови альтернативних видів статевої поведінки, якщо вони дійсно існують, вповні можна розглядати лиш як підґрунтя *«пластичності»* чи *«плюральності»* психічних атрибутів статевості, котрі *(атрибути)*, у межах такого підходу, мають соціально-конструювальний фундамент з обмеженою роллю генетичного фактора.

[3136] Див. посилання, наведені у виносці 3130.

[3137] *https://en.wikipedia.org/wiki/Idealism*.

[3138] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mind-body_problem*.

[3139] У тому числі — у формуванні відчуття власного *«я»*, а також у *«суб'єктивізації»*, *«засвоєння»* екстероцептивного входу *(C. Tallon-Baudry та співавт., 2018)*. Наприклад, можна запропонувати таку гіпотетичну архітектуру *«інтерцептуалізації»* зовнішніх щодо організму впливів: екстероцептивна стимуляція — зміна мозкової активності — викликаний цими змінами вплив мозку на стан внутрішніх органів — вторинний щодо екстероцепції інтероцептивний вхід від органів, що змінили функцію.

[3140] Тобто, чи не є вони окремою машинерією формування і буття корелятів суб'єктності, зокрема елементів, атрибутів чи особливостей улаштування внутрішнього світу? Чи не існують інші, відмінні від нейромережевих, форми обробки того, що ми окреслюємо терміном *«інформація»* — наприклад, у межах імунних мереж, у площині системи крові й кровообігу зі складною і флуктуативною топологією її русла? Чи не є судинне русло й інші тканини топологічними машинами, не менш складними, але менш пластичними у динамічному й системному плані, ніж нейронні мережі мозку? Чи не додають вони певної надскладності *(для цього не потрібна складність їхнього улаштування)*, точніше, атопологічності, додаткової, вищої атопологічної асоціативності усьому нейромережевому апарату? Якщо так, вони є інструментом *«тканинного осяяння»*, або *«тканиним інструментом»* осяяння й інших вищих психічних функцій, можливо, непомітним через рідкісність таких вищих психічних станів. Тим більше, чи не можуть чужорідні стосовно організму — неорганічні, органічні чи біологічні — елементи бути носіями не лише відомих нам, а й квазіінформаційних впливів, тобто чи мо-

жуть ці фактори спричиняти в організмі реакції, котрі таким чи іншим чином матимуть специфічний вплив на сферу свідомості, і який ступінь специфічності такого впливу? Адже, фактично, молекулярно-просторові властивості антигенів енграмуються засобами імунної системи на досить тривалий час; із гносеологічної точки зору ці механізми цілком пізнавані, описувані вербально, отже, можуть відповідати рангу *«інформаційних»* і так чи інакше впливати на інформаційні ж нейромережеві процеси у мозку. Доказом реальності таких сценаріїв є психотропні впливи мікробіому товстої кишки. Питання у *«виразності», «специфічності»* психічних корелятів таких впливів.

3141 Хоча б для мереж мозку; див. с. 219–220, а також с. 332–333.

3142 Див. с. 475–480.

3143 А також чи входить в ідіотетичну інформацію, використовувану для функції навігаційної системи *(див. с. 388–390)*, вісцеральний компонент.

3144 Із останнього: A. Criscuolo та співавт., 2022; D. Candia-Rivera та співавт., 2024; C. Magnon, 2024; M. Sammons та співавт., 2024. Крім розглянутих нами у цій книзі кардіогенних, респіраторних і ентеральних впливів на мозок і психічну сферу, згадаємо також і гуморальні міогенні впливи, опосередковувані міокінами — сполуками білкової *(зазвичай, відомі цитокіни)* чи пептидної природи, котрі продукуються функціонуючими скелетними м'язами [1]. Ось праці, де оглянуто гуморальні впливи скелетних м'язів (*і кісткової та жирової тканини)* на мозок і когнітивні функції: J. Delezie, C. Handschin, 2018; M. Rai, F. Demontis, 2022; X. Gao та співавт., 2024; M. Kostka та співавт., 2024; A. S. Sá Filho та співавт., 2024; Q. Yu та співавт., 2025. Крім того, активність скелетних м'язів впливає на кишкову мікробіоту *(М. М. Nakhal та співавт., 2024, підрозділ 4.2; F. Saponaro та співавт., 2024)*, що може бути ще одною ланкою впливу на мозок.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Myokine.*

3145 **За участю В. Черкасова і В. Васлович**.

3146 Передня поясна кора — англ. *anterior cingulate cortex (ACC)*; терімн *"giant fusiform cells"* для цих клітин вжив одного разу S. Ramon y Cajal *(Cajal on the cerebral cortex..., 1988, с. 347).*

3147 Наводимо за: В. Бец, 1882.

3148 E. Nimchinsky та співавт. 1995: *«In his 1881 series of articles on the cytoarchitecture of the human cerebral cortex, Betz described a distinctive neuron in the human cingulate gyrus (Betz, 1881). What was so striking was not merely its shape — vertical (spindle-shaped neurons can readily be encountered in layer VI of most cortical areas; Tombol, 1984) — but its size, its abundance, and especially its location in layer V. Almost two decades later, Cajal, who credited both Betz and Hammarberg with the initial descriptions (Betz, 1881; Hammarberg, 1895), reported these neurons in the insular cortex of a newborn human and mentioned their presence in the cingulate gyrus, referring to their location as the "layer of spindle cells" (Cajal, 1899)».* Дослідивши усі на наш погляд місця у анотованій збірці праць S. Ramon y Cajal *(Cajal on the cerebral cortex..., 1988, с. 252, 280, 346–348)* і працю S. Ramon y Cajal, на яку посилаються E. Nimchinsky та співавтори *(у її виданні 1904-го року),* ми дійшли висновку про відсутність рецепції S. Ramon y Cajal спостереження В. Беца стосовно гігантських веретен. Детальніше про це — див. V. V. Medvediev та співавт., 2024.

3149 Коротко викладаючи історію питання, E. Nimchinsky та співавтори *(1999)* означують цитовану статтю В. Беца першою в переліку тих, що містили опис гігантських веретен: *«An exception is the spindle neuron, found in the anterior cingulate cortex. It has been described in the human (3–10) and reported in the common chimpanzee (6)».* **Перелік посилань згідно зі списком літератури авторів** *(номера і бібл. описи збережено):* 3. Betz, W. *(1881)* Zentralbl. Med. Wiss.19, 193–195, 209–213, 231–234 • 4. Hammarberg, C. *(1895)* Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie nebst Untersuchungen über die normale Anatomie des Hirnrinde *(Berling, Uppsala)* • 5. Ramón y Cajal, S. *(1899)* Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados, Tomo II *(Nicolás Moya, Madrid)* • 6. Rose, M. *(1927)* J. Psychol. Neurol. 35,5–217 • 7. De Crinis, M. *(1933)* J. Psychol. Neurol. 45,439–449 • 8. Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J. & Hof, P. R. *(1995)* J. Comp. Neurol. 359,490–506 • 9. Von Economo, C. *(1926)* Zschr. Ges. Neurol. Psychiat. 100, 706–712.

3150 *«The spindle cells, or Von Economo neurons, were originally observed by Betz in the human cingulate cortex and were fully described by Von Economo (1926), in addition to a number of early reports (Nimchinsky et al., 1995)».*

3151 *«In their comprehensive study of the cytoarchitecture of the human cerebral cortex, von Economo and Koskinas (1925) and von Economo (2009) described large bipolar neurons in frontoinsular (FI) cortex and in the limbic anterior (LA) area of anterior cingulate cortex. Von Economo (1926) called these specialized neurons the rod and corkscrew cells, referring to the straight and twisted variants of this distinct class of neurons.* ***These unusual cells had previously been observed by many classical neuroanatomists including Betz (1881), Hammarberg (1895), and Ramón y Cajal (1899), but von Economo (1926) made a more complete description of their morphology and mapped their specific locations in human cortex.*** *Rose (1927) additionally described cells of this type in anterior cingulate cortex of a chimpanzee brain.* ***They have often been termed "spindle cells" (Nimchinsky et al. 1995; 1999), but because of possible confusion with other uses of this term, we have opted to call then von Economo neurons or VENs»*** *(виділено нами — В. М.).*

3152 *«von Economo neurons were first described by Betz[11] but were later described in detail by von Economo et al.[1]».*

3153 Подаючи ранню історію описання гігантських веретен, історичний пріоритет традиційно надають В. Бецу, причому, мабуть помилково згадуючи ще і його першу працю — 1874-го року: *«The human anterior cingulate and frontoinsular cortices are agranular, peri-allocortical regions united by the conspicuous presence of large, slender, bipolar neurons located primarily in layer 5b.* ***Among the early anatomists to notice and depict these cells (Betz 1874, 1881****; Ramón y Cajal 1900, 1904), none took such an interest as did Constantin von Economo, who provided the first comprehensive description of these neurons, referring to them as "Stäbzellen" (rod cells) and "Korkzieherzellen" (corkscrew cells) as part of his celebrated cytoarchitectural atlas with George Koskinas (von Economo and Koskinas 1925)...» (виділено нами — В. М.).* І в іншому місці: *«Although von Economo was the first to provide a comprehensive description of VEN morphology, distribution, and possible functional significance, it should be noted that these cells had been observed earlier by others,* ***including Betz (1874, 1881)*** *and Ramón y Cajal (1900, 1904)» (W. W. Seeley та співавт., 2012; виділено нами — В. М.).*

3154 *«Von Economo neurons (VENs) have been sporadically described and graphically documented in the literature for more than a century.* ***First, Wladimir A. Betz (1881) described their morphology as follows: "These spindle-shaped cells of the cingulate gyrus are remarkably larger (twice or even three times as large), as the other [neurons] of the fifth layer"****. Later, Carl Hammarberg (1895) mentioned the presence of "spindle cells" in layer V of the Gyrus centralis anterior (the frontal gyrus) in the frontal lobe, and named it Spindelzellenschicht (the spindle cells layer). Spindle-shaped cells in layer V of the cingulate gyrus were then mentioned by Santiago Ramón y Cajal (1901–1902, 1904) who referred to them as "giant fusiform cells" in his histological study of the cortex. Interestingly, Ramón y Cajal (1901–1902, 1904) noted that the presence of such neuronal morphology was not common throughout the human cortex but was rather specific to the cingulate and insular cortices. In his description of the gyrus cinguli, he reported: "In the inferior layer some long and robust fusiform cells are scattered irregularly which reminds one of the cells characteristic of the insular cortex". During the first part of the 20th century, several authors briefly mentioned the presence*

of such spindle-shaped cells either in the human anterior cingulate or insular cortices (De Crinis, 1933; Flechsig, 1897, 1920; Goldstein, 1913; Juba, 1934; Marinesco and Goldstein, 1927; Ngowyang, 1932, 1936; Nikitin, 1909; Vogt and Vogt, 1919; Vogt, 1903; von Economo and Koskinas, 1925). In 1926 Constantin von Economo provided the only detailed description of the morphology and cortical distribution of these neurons (von Economo, 1926; for a modern translation of this paper see Seeley et al., in press) and was also the first to show that such cells are a specialized neuronal type of layer Vb of two well-defined cortical regions, the anterior cingulate cortex (ACC) and the frontoinsular (FI) cortex; (Fig. 1)» (виділено нами — В. М.).

[3155] ***«The great anatomists of the 19th and 20th century — Vladimir Betz (1881), Carl Hammarberg (1895), Santiago Ramón y Cajal (1896) and Constantin von Economo (1925)*** *— were intrigued by the odd-looking "spindle-shaped» brain cells of the cerebral cortex recently renamed "von Economo neurons» (VENs), after von Economo and Koskinas (1925) who carried out a detailed cytoarchitectonic study of these cells[1]» (виділено нами — В. М.).* У цій цитаті посилання під номером *"1"* таке: *«Von Economo, C., Koskinas, G. Die Cytoarchitectonik der Hirnrinde des erwachsenen. Menschen: Springer; 1925»*.

[3156] ***«Von Economo neurons (VENs) were first observed by Betz in the human anterior cingulate cortex (ACC) as remarkably large spindle-shaped neurons (Betz, 1881)****. This observation was followed by Von Economo's detailed description of their elongated soma shape and regional distribution using Nissl and Bielschowsky silver staining methods (von Economo, 1926). By systematically analyzing all cortical areas of the human brain, von Economo found VENs only in the ACC and fronto-insular cortex (FI). Von Economo first noted VENs in 'diseased brains', andinitially concluded that, due to their peculiar shape and size, they represented a pathological alteration of pyramidal neurons (von Economo, 1918). He later realized that these cells were a unique neuron subtype with specific regional distribution, and referred to them as 'rod cells' or 'corkscrew cells' (von Economo, 1926; Seeley et al. 2012). Cajal gave the first description of VEN morphology using Golgi staining. He demonstrated VENs in the FI of a 1-month-old girl, and stated that these neurons had a distinctive dendritic morphology (Cajal, 1899, 1995)» (виділено нами — В. М.).*

[3157] *«Von Economo's neurons (VENs), occasionally observed by Betz (1874, 1881) and Ramon y Cajal (1900, 1904), were first described in detail by Von Economo and Koskinas ...» (автори цитують працю C. von Economo та G. Koskinas 1925-го року, її бібл. опис не наводимо).*

[3158] Von Economo C. 1926. Eine neue Art Spezialzellen des Lobus cinguli und Lobus insulae. Z Ges Neurol Psychiatr. 100:706–12. Цитований нами англ. переклад наведено у праці W. W. Seeley та співавторів *(2012)* на с. 248–250.

[3159] Бібл. опис джерела наведено у попередній виносці.

[3160] Слід думати, що йдеться саме про нейрони кори головного мозку. *«In the same chapter we describe the neurons of the cortex, which differ a great deal from each other, in regard to both their external and internal structure, i.e. shape, size, nucleus, nucleolus, Nissl bodies, filaments, and finally contents. The cells are classified into the following five categories: (1) pyramidal cells; (2) spindle cells; (3) granule cells; (4) Cajal cells; and (5) special cells. ... (6) Under the name special cells we combined most diverse cellular shapes, each of which is only found in certain areas of the cortex. In chapter 2 [Economo and Koskinas, 1925] we describe the following main cell types, according to shape, size and position: the giant cells of Betz, the giant stellate or solitary cells of Meynert, the acoustic cells of Cajal, the tufted cells (Quastenzellen) of Kölliker and Calleja,* ***and lastly the cells that we observed and described for the first time, which we named from their shape 'rod' and 'corkscrew cells' (Stäbchen and Korkzieherzellen); we describe exactly the form, composition, size and position where they are found in utmost detail and with precision****» (C. von Economo, 2009, c. 201, 203).* Виділена нами частина свідчить про те, що автор(и) мисли(я)ть останню форму як описану вперше саме ними.

[3161] Англомовні відповідники: *frontoinsular cortex, frontal insular cortex*, рідше — *frontal insula.* Фактично, йдеться про передні відділи кори острівця.

[3162] 68.0 ± 1.8 %; щільність розташування на поперечному зрізі — 19.6 ± 9.9 мм^2.

[3163] 19.0 ± 5.8 %; щільність розташування на поперечному зрізі — 5.9 ± 3.1 мм^2.

[3164] 13.0 ± 4.4 %; щільність розташування на поперечному зрізі — 1.4 ± 0.7 мм^2.

[3165] Збільшення у передньому напрямку.

[3166] Згідно з термінологією, використаною авторами, тобто між полями BA 24 і BA 23.

[3167] Англ. — *corkscrew cells*, нім. — *Korkzieherzellen*.

[3168] *«In addition, lipofuscin deposits were common and were occasionally so large that they distorted the shape of an otherwise very slender neuron. «Corkscrew» cells, as described by Von Economo (Von Economo, 1926), were not encountered in the control brains».*

[3169] В оригіналі — *«slender».*

[3170] Як правило. поодинокий, інколи роздвоєний; подекуди зустрічали третій дендрит, що окремо відходив від соми.

[3171] Антитіла SMI32 до нефосфорильованого епітопу трьох основних нейрофіламентних протеїнів; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Neurofilament#Neurofilament_proteins.*

[3172] Коливалася у межах 28–80 % без чіткого тренду вздовж передньо-задньої осі.

[3173] В оригіналі — *«cingulum bundle».*

[3174] Таке порівняння, за словами авторів, здійснено з огляду на те, що ACC, передня частина кори острівця і первинна рухова кора є прикладами агранулярної кори.

[3175] *Forebrain embryonic zinc finger-like protein 2.*

[3176] *COUP-TF-interacting protein 2*, син.: *B-cell lymphoma/leukaemia 11B — BCL11B*.

[3177] Матеріал отримано у 23-річного мужчини після смерті через раптову серцеву недостатність.

[3178] Арборизації.

[3179] Слід думати, тієї ж ділянки кори.

[3180] В оригіналі — *«brushlike».*

[3181] Певною мірою корелює з площею соми: *Pearson correlation test*, r = 0.44.

[3182] Пікова загальна довжина дендритних стовбурів, відповідно, ≈ 1.5–2.5 мм і ≈ 5–6 мм.

[3183] Англ. — Golgi-Cox.

[3184] Відноситься до DLPFC і MPFC; *https://uk.m.wikipedia.org/wiki/Поле_Бродмана_9*. Стосовно ідентифікації у цій цитоархітектонічній частині кори людини гігантських веретен — див. далі.

[3185] Великі мавпи *(«great apes»; https://en.wikipedia.org/wiki/Hominidae),* або гомініди *(https://uk.wikipedia.org/Гомініди)*.

[3186] В оригіналі — *«rare».*

[3187] В оригіналі — *«frequent».*

[3188] В оригіналі — *«abundant».*

[3189] В оригіналі — *Homo sapiens*.

[3190] В оригіналі — *«abundant».*

[3191] Для пірамід V-го шару — 1951 ± 913 мкм^3, для дрібних веретен VI-го шару — 1425 ± 445 мкм^3.

[3192] Для пірамід V-го шару — 3298 ± 1,295 мкм^3, для дрібних веретен VI-го шару — 1402 ± 648 мкм^3.

[3193] Для пірамід V-го шару — 2786 ± 1,198 мкм^3, для дрібних веретен VI-го шару — 1061 ± 462 мкм^3.

[3194] Для пірамід V-го шару — 3891 ± 1,859 мкм^3, для дрібних веретен VI-го шару — 1306 ± 476 мкм^3.

[3195] Для пірамід V-го шару — 4553 ± 2,295 мкм^3, для дрібних веретен VI-го шару — 1677 ± 777 мкм^3.

[3196] Горбатий кит; екземпляр чоловічого роду.

[3197] Екземпляр чоловічого роду.

[3198] *https://en.wikipedia.org/wiki/Encephalization_quotient*. *«Spindle cells are prevalent in species with the largest brains in primates and in cetaceans, but not in the cetaceans with the highest encephalization levels, as they were never seen in smaller-bodied, yet relatively larger-brained delphinids such as the bottlenose dolphin, the Pacific white-sided dolphin, or the tucuxi» (P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007)*.

[3199] Слід думати, що автори досліджували саме ACC.

[3200] Для пірамід того ж шару — 3323 ± 310 мкм^3, для малих веретен VI-го шару — 1436 ± 175 мкм^3.

[3201] Для пірамід того ж шару — 2923 ± 298 мкм^3, для малих веретен VI-го шару — 1460 ± 158 мкм^3.

[3202] Для пірамід того ж шару — 2710 ± 347 мкм^3, для малих веретен VI-го шару — 1248 ± 150 мкм^3.

[3203] Для пірамід того ж шару — 3,558 ± 393 мкм^3, для малих веретен VI-го шару — 1662 ± 231 мкм^3.

[3204] E. A. Nimchinsky та співавт., 1995, 1999.

[3205] *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*; передня острівцева кора; H. C. Evrard та співавт., 2012.

[3206] *Megaptera novaeangliae*; P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007; M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса мозку у представників виду — 3.6–6.4 кг, приблизна маса тіла для маси мозку 6.4 кг — 39 295 кг.

[3207] *Balaenoptera physalus*; P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007; M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса мозку у представників виду — 5.2 кг.

[3208] *Balaena mysticetus*; M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса мозку у представників виду — 2.1–2.3 кг.

[3209] *Balaenoptera acutorostrata*; C. Butti, P. R. Hof, 2010; C. Butti та співавт., 2014; M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса мозку представників виду — 1.8–2.2 кг.

[3210] M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса мозку у представників виду — 4.3 кг.

[3211] *Orcinus orca*; P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007; C. Butti та співавт., 2014. Приблизна маса тіла представників виду — 5.6 кг.

[3212] *Delphinapterus leucas*; C. Butti та співавт., 2009, 2014; C. Butti, P. R. Hof, 2010. Приблизна маса мозку у представників виду — 1.9–2.1 кг, приблизна маса тіла — 636 кг.

[3213] *Grampus griseus*; C. Butti та співавт., 2009. Приблизна маса мозку у представників виду — 2.4 кг, приблизна маса тіла — 328 кг.

[3214] *Tursiops truncatus*; C. Butti та співавт., 2009, 2014. Приблизна маса мозку у представників виду — 1.5–1.8 кг, приблизна маса тіла — 210 кг. Ці дані C. Butti та співавторів *(2009)* суперечать попереднім *(P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007)*, згідно з якими нейрони з ознаками гігантських веретен у мозку афалін відсутні.

[3215] A. Y. Hakeem та співавт., 2009. Відповідно, *Loxodonta africana (n = 2; ~42 і 16–17 років, обидві — самиці)* та *Elephas maximus (n = 1, доросла самка, вік і причини смерті невідомі);* найчисленніше представництво клітин — у лобово-острівцевій корі *(двобічно),* менш численне — у підколінній частині ACC *(щонайменше праворуч)*; інші ділянки розташування цих клітин — кора дорзолатеральної (двобічно) і дорзомедіальної *(щонайменше праворуч)* частини, а також полюса лобової частки. За цими ж даними, кількість розглядуваних клітин у африканського слона становить 19 310, що суттєво менше, ніж у людини *(середня загальна кількість — 193 000),* однак більше, ніж середня кількість для вищих мавп *(6 950; J. M. Allman та співавт., 2005);* серед загальної популяції нейронів III-го і V-го шару правої лобово-острівцевої кори на клітини з морфологією гігантських веретен припадає до 0.78 %, у лівій півкулі — 2.6 %. Це ж дослідження не виявило розглядувані клітини у дамана жовто-плямистого *(Heterohyrax brucei),* у стрибунців, або слонових землерийок *(Macroscelididae; англ. — giant elephant shrew),* у кількох видів надряду неповнозубих *(Xenarthra),* у бубала біломордого *(Damaliscus pygargus),* у пацюка сірого *(Rattus norvegicus)* і у паки низинної *(Cuniculus paca)*.

[3216] *Hexaprotodon liberiensis*; C. Butti, P. R. Hof, 2010; C. Butti та співавт., 2014. Приблизна маса мозку у представників виду — 0.26 кг. За словами C. Butti та співавт., 2013, у цього виду нейрони з ознаками гігантських веретен виявляють повсюдно у корі головного мозку, як у деяких вусатих китів, приміром, у горбача *(M. A. Raghanti та співавт., 2019)*.

[3217] *Trichechus manatus latirostris*. За даними C. Butti і P. R. Hof *(2010)* — загалом виявлена нечисленна популяція клітин з цитоархітектонічними ознаками гігантських веретен. A. Y. Hakeem та співавтори *(2009)* виявляли поодинокі нейрони розглядуваного фенотипу, однак не виявляли значної популяції цих клітин у ACC та лобово-острівцевій корі *(«occasional isolated VEN-like cell can be observed, but without significant VEN populations in either FI or ACC»)*.

[3218] *Equus burchellii*; C. Butti, P. R. Hof, 2010. Виявляють щонайменше у корі острівця; автори не зустрічали розглядувані клітини в острівцевій корі антилопи бонго *(Tragelaphus eurycerus)*.

[3219] *Odobenus rosmarus rosmarus*; C. Butti, P. R. Hof, 2010.

[3220] *Diceros bicornis michaeli*; C. Butti та співавт., 2011.

[3221] M. A. Raghanti та співавт., 2015.

[3222] *Sus scrofa domesticus;* C. Butti та співавт., 2014. Приблизна маса мозку у представників виду — 95 г.

[3223] *Ovis aries*.

[3224] *Bos taurus*, корова; C. Butti та співавт., 2014. Приблизна маса мозку для *Bos taurus indicus* — 474 г.

[3225] *Equus ferus caballus*.

[3226] *Odocoileus virginianus*.

[3227] *Procavia capensis*; M. A. Raghanti та співавт., 2019. Приблизна маса тіла — 1.4–5 кг; *https://en.wikipedia.org/wiki/Rock_hyrax.*

[3228] Цит. за C. Butti та співавт., 2013, бібл. опис праці не наводимо.

[3229] 3 % від усіх *NeuN*-позитивних нейронів V-го шару.

[3230] C. Fajardo та співавт., 2008; складають 0.5 % від усіх *NeuN*-позитивних нейронів V-го шару; поле розташовано дорзальніше над полем BA 10 з медіальної і латеральної поверхні, на латеральній поверхні відповідає DLPFC, на медіальній — формує частину MPFC *(https://uk.m.wikipedia.org/wiki/Поле_Бродмана_9)*.

[3231] Середня площа сом на зрізі — 536.3 ± 161.5 мкм^2 *(BA 24)* та 627.5 ± 96.92 мкм^2 *(BA 9)*; C. Fajardo та співавт., 2008.

[3232] Елемент так званої медіальної лобової звивини — нижньої частини верхньої лобової звивини.

[3233] *Megaptera novaeangliae*.

[3234] *Balaena mysticetus*.

[3235] *Hexaprotodon liberiensis*.

[3236] Без посилання на першоджерело.

[3237] Причому у вівці свійської і бика свійського ці клітини у II-му шарі розташовуються кластерами.

[3238] На жаль, нейрони візуалізували лише методом оглядового забарвлення за Нісслем.

[3239] Для 215 з них експресія преферентно збільшена, для 129 — зменшена.

[3240] Йдеться про розлади спектра аутизму, шизофренію, лобово-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, розлади мовлення, депресивний та тривожний розлад, алкогольну, наркотичну й тютюнову залежність тощо *(оглянуто L. Yang та співавт., 2019)*.

[3241] *Vesicle amine transport 1 like*.

[3242] *Carbohydrate sulfotransferase 8*.

[3243] *LY6/PLAUR domain containing 1*.

[3244] *Sulfatase 2*.

[3245] Забарвлення за Нісслем.

[3246] *Vesicular monoamine transporter 2*.

[3247] *γ-aminobutyric acid receptor subunit* θ.

[3248] *Adrenoreceptor* α*-1A, (ADRA1A).*

[3249] Тирозингідроксилази, триптофангідроксилази 1 і 2, декарбоксилази амінокислот AADC *(amino-acid decarboxylase)* і гістидиндекарбоксилази *(histidine decarboxylase, HDC)*.

[3250] *Dopamine reuptake transporter (DAT), noradrenaline reuptake transporter (NET), serotonin reuptake transporter (SERT)*.

[3251] Статус даних — однобічний чи двобічний — авторами, на жаль, не зазначено; зважаючи на наведені вище значення, слід підозрювати гомолатеральний характер цифр.

[3252] Цікавим також є порівняльні дані щодо показника частки клітин з ознаками гігантських веретен серед нейронів V-го шару *(M. A. Raghanti та співавт., 2015)*. Для ACC: у гренландського кита — 21 %, у свині свійської — 8 %, у вівці свійської — 7 %, у людини — 13 %, у бика свійського — 6 %, у коня свійського — 15 %, у оленя білохвостого — 5 %. Аналогічний показник для кори полюса лобової частки: у гренландського кита — 24 %, у свині свійської — 6 %, у вівці свійської — 7 %, у бика свійського — 9 %, у коня свійського — 11 %, у оленя білохвостого — 5 %. Для передньої острівцевої кори: у гренландського кита — 14 %, у людини — 11 %, у свині свійської — 3 %, у вівці свійської — 4 %, у бика свійського — 8 %, у коня свійського — 5 %, у оленя білохвостого — 2 %. Для кори полюса потиличної частки: у гренландського кита — 3 %, у свині свійської — 1 %, у вівці свійської — 0.4 %, у бика свійського — 3 %, у коня свійського — 2 %, у оленя білохвостого — 0.5 %.

[3253] Слід думати, обох півкуль.

[3254] Із суттєвою правобічною перевагою.

[3255] Кількість спостережень — n = 4.

[3256] Кількість спостережень — n = 1.

[3257] Кількість спостережень — n = 3.

[3258] З обох боків — майже 150 тис., що складає 1.1 % від нейронів усіх шарів.

[3259] 0.8 % від нейронів усіх шарів досліджуваної ділянки кори.

[3260] Це означає, що графічна інтерпретація *(fig. 5)* авторами цифрових даних цитованої ними роботи J. M. Allman та співавторів *(2011)* потребує перевірки.

[3261] Тобто насамперед ACC.

[3262] З посиланням на: C. S. Weickert та співавт., 2000.

[3263] Нам не вдалося з'ясувати форму подання авторами часових точок: приміром, 4-й місяць життя чи станом на момент завершення 4-го місяця життя.

[3264] Відповідно, ~190 тис. і ~215 тис. — C. Butti та співавт., 2013.

[3265] Із посиланням на: C. S. Weickert та співавт., 2000.

[3266] У бік зменшення; віковий інтервал спостереження — від 20-ти до понад 65-ти років.

[3267] Англ. — «density».

[3268] Йдеться про осіб старших 80-ти років з категорії так званих «*super agers*».

[3269] «*Greater levels of positive social relationships*».

[3270] З посиланням на: L. I. Benowitz та співавт., 1983; L. X. Blonder та співавт., 1993.

[3271] З посиланням на: K. E. Watkins та співавт., 2001.

[3272] Так чи інакше, можна констатувати зміну відношення до феномену гігантських пірамід від «*нейронів, що роблять нас людьми*» [1] до «*частини специфічних для таксону спеціалізованих мереж, функціональне значення яких залежить від їх розподілу в корі*» *(C. Butti та співавт., 2013)*. Стосовно проблеми «*людино-специфічних*» ознак на рівні кори головного мозку і її нейронних популяцій — див. матеріал A. A. Galakhova та співавторів *(2022)*.

[1] C. Butti та співавт., 2013; F. Cauda та співавт., 2014. Див. також *https://www.newscientist.com/article/dn10661-whales-boast-the-braincells-that-make-us-human/*.

[3273] T. M. Preuss, 2011; D. Butler, T. Suddendorf, 2014; C. Koch та співавт., 2016.

[3274] Наводимо за R. Pauc і A. Young *(2010)*.

[3275] Гоміниди, у тому числі людина.

[3276] З посиланням на B. A. Vogt та співавт., 1995.

[3277] *Posterior cingulate cortex*.

[3278] В оригіналі — «*posterior inferior parietal lobule*».

[3279] *Supplementary motor area*, SMA.

[3280] Англ. — mentalizing or theory of mind network.

[3281] *'Action observation network'*; включає вентральну премоторну кору і прилегле поле BA 44, передню і нижню тім'яну ділянки кори. Ця система є елементом ширшої мережі, що відповідає за реалізацію функції споглядання власних дій як з власної перспективи, так і з точки зору третьої особи, й містить дзеркальні нейрони *(«mirror neurons»; S. Ge та співавт., 2018)*. Режим самоспоглядання від першої особи корелює з двобічною активністю зорової кори *(кори середньої і нижньої потиличної звивини, кори клина)*, додаткової рухової кори *(SMA)*, кори середньої і нижньої лобових звивин, середньої скроневої звивини, нижньої тім'яної часточки, острівця, лушпини *(Ibid.)*. Режим споглядання з перспективи третьої особи включає двобічну активацію аналогічних ділянок зорової кори, додаткової рухової кори, кори середньої і нижньої лобових звивин, середньої скроневої звивини, нижньої тім'яної часточки, лушпини, гіпокампа *(Ibid.)*. Різниця у патернах полягає у вищій активності кори середньої скроневої звивини, нижньої тім'яної часточки і острівця *(двобічно)*, правої нижньої і середньої лобових звивин, правої нижньої і верхньої скроневих звивин, а також кори середньої потиличної звивини і клина *(двобічно)* — при самоспогляданні з точки зору першої особи порівняно зі самоспогляданням з точки зору третьої особи *(Ibid.)*. Ці дані співзвучні з низкою попередніх результатів стосовно складу й функції мережі актуального споглядання власних дій *(оглянуто S. Ge та співавт., 2018)*. Обидва режими ментального самоспоглядання корелюють з активацією основних зон системи дзеркальних нейронів, котра включає дорзальну і вентральну премоторну кору, SMA, первинну соматосенсорну кору, кору нижньої тім'яної часточки [1]. За узагальненими даними H. Jeon і S.-H. Lee *(2018)*, мережа дзеркальних нейронів включає додаткову *(SMA)* і вторинну рухову кору *(поле BA 6)*, премоторну кору *(поле BA 6)*, первинну рухову кору *(поле BA 4)*, *pars opercularis* і *pars triangularis* нижньої лобової звивини *(частини зони Брока, поле BA 44 і BA 45, відповідно)*, ділянку PF/PFt нижньої тім'яної часточки [1], ділянку надкрайової звивини *(ростральна частина поля BA 40)*, кору внутрішньотім'яної борозни у межах 3-ї однойменної ділянки людини, первинну соматосенсорну кору *(поле BA 2)*, зорову екстрастріарну кору *(V5; середня скронева зорова ділянка, поле BA 19* [частково]*)*, веретеноподібну ділянку розпізнавання обличчя *(«fusiform face area»)* і веретеноподібну ділянку зорового сприйняття тіла *(«fusiform body area»; поле BA 37* [частково]*)*, задню частину середньої скроневої звивини *(pMTG, каудальна частина поля BA 21)*, а також острівець *(передня частина поля BA 13)*. У макака виокремлюють *(P. F. Ferrari та співавт., 2017)* сенсомоторну *(наприклад, віддзеркалювання руху руки іншої особини)* і лімбічну, або емоційну мережу дзеркальних нейронів *(віддзеркалювання обличчя іншої особини, отримання візуальної інформації не від тім'яних відділів, а від VLPFC)*; остання має важливе значення у соціальній поведінці, вона пов'язана з ACC, передньою і середньодорзальною частинами острівця, орбітофронтальною корою і базолатеральною частиною мигдалеподібного комплексу *(Ibid.)*. Система дзеркальних нейронів містить кілька різноманітних видів клітин, котрі генерують ПД високої частоти як на тлі виконання певної дії суб'єктом, так і на тлі споглядання аналогічної дії іншим суб'єктом *(оглянуто S. Ge та співавт., 2018)*. *Звідси слідує* припущення щодо участі системи

дзеркальних нейронів у розумінні намірів і вчинків іншого, у фаціальному розпізнаванні емоцій та емпатії, в імітуванні дій інших, у самопізнанні, самоусвідомленні і самосприйнятті мови, а також у навчанні мовленню під час фізіологічного розвитку дитини *(Ibid.)*. Система дзеркальних нейронів трансформує сенсорну інформацію, котра описує дію іншого, в рухову репрезентацію, тобто у кіркову репрезентацію рухових патернів, що нагадує процес формування відображення власної реальної чи уявлюваної дії *(Ibid.)*. Співставне виринання з пам'яті власних дій, аналогічних споглядуваним, обумовлює входження суб'єкта у стан споглядуваного з усіма асоційованими у пам'яті суб'єкта емоційними складовими і мотивацією намірів *(Ibid.)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mirror_neuron,* з посиланням на P. Molenberghs та співавт., 2009; C. Keysers та співавт., 2018.

[2] Ці абревіатурні позначення адаптовано S. Caspers та співавторами *(2006)* із праці C. von Economo і G. Koskinas *(1925, бібл. опис не наводимо)* без розкриття етимології.

3282 В оригіналі — *«network involved in affective and value-based processing»*; включає мигдалеподібний комплекс, VMPFC, передню частину острівця *(оглянуто M. A. J. Apps та співавт., 2016)*.

3283 Англ. — *self-awareness.*

3284 Корекція власних уявлень задля комплементаризації з переважаючими уявленнями в суспільстві.

3285 *«Activation correlated with affective changes indicates that the dACC and caudate nucleus were associated with the attitude to prefer accordance over non-accordance with others»*.

3286 В оригіналі — *«learning the reward values of task contexts»*.

3287 Англ. — *supplemental motor area* (SMA).

3288 Попри це, нагадаємо, що за результатами порівняльного статистичного аналізу у межах цитованої роботи — активація цієї ділянки кори не є корелятом сприйняття візуальної краси як такої.

3289 А також на тлі когнітивного процесу.

3290 J. Decety, K. J. Yoder, 2017; G. Sevinc та співавт., 2017; O. Zinchenko, M. Arsalidou, 2018; див. с. 426–432.

3291 *«Higher rates of schizophrenia are typically observed in males, immigrants, and individuals brought up in larger cities[5, 8–10]. To illustrate, the incidence rate ratio of schizophrenia for male:female is about 1.4:1[11], while the ratio for migrant: nonmigrant ranges between 2:1 and 5:1[8,11,12]»*.

3292 Встановлено для мужчин з досвідом міграції.

3293 L. Garcia-Larrea, H. Bastuji, 2017; M. Tsuda та співавт., 2017; R. Galhardoni та співавт., 2019.

3294 У щура — так звана пре- й інфралімбічна частини MPFC.

3295 Це може бути основою катарсису чи іншої зміни свідомості на тлі хронічного або фатального больового синдрому, а також на тлі передсмертного фізичного стану людини — важливого моменту переосмислення власного життя й світогляду. Такий аргумент важливий у суперечках навколо доцільності евтаназії. Його вага увиразнюється з урахуванням даних щодо зв'язку хронічного больового синдрому і нейрозапальних мікрогліальних реакцій у певних ділянках головного мозку *(Y. Huh та співавт., 2017; J. P. Segal та співавт., 2018; Z. Hore, F. Denk, 2019),* стосовно зв'язку між хронічним болем та депресивними й іншими афективно-когнітивними розладами *(L. Knudsen та співавт., 2011; A. Malfliet та співавт., 2017; L. Garcia-Larrea, H. Bastuji, 2018; M. Humo та співавт., 2019; J. M. Thompson, V. Neugebauer, 2019),* між хронічним болем і розладом функції виконавчого контролю *(L. Solberg Nes та співавт., 2009),* а також між нейрозапальним процесом і депресивними розладами *(D. Brites, A. Fernandes, 2015),* між центральними *(R. S. Klein та співавт., 2017)* чи периферичними запальними процесами, активацією мікроглії та її впливом на нейрогенез у гіпокампі й поведінкові зміни *(R. A. Kohman, J. S. Rhodes, 2013; V. Chesnokova та співавт., 2017)*. Наприклад, на тлі пов'язаних з запальним процесом депресивних станів відмічають збільшення активності базальних ядер, гіпоталамуса, гіпокампа, VMPFC, орбітофронтальної кори і острівця, зменшення активності DLPFC і стріатума, бімодальні зміни активності ACC і мигдалеподібного комплексу *(M. L. Byrne та співавт., 2016)*. На тлі периферичного запалення *(вісцерального чи соматичного)* спостерігають преферентні зміни активності мигдалеподібного комплексу, гіпокампа, гіпоталамуса, смугастого тіла, острівця, стовбура *(середнього, заднього і довгастого мозку),* префронтальної *(DMPFC, VMPFC)* і скроневої кори *(T. E. Kraynak та співавт., 2018)*. Матриця хронічного болю включає зміни на рівні MPFC, ACC, гіпокампа, *nc. accumbens* і мигдалеподібного комплексу *(J. M. Thompson, V. Neugebauer, 2019);* згідно з повнішими даними *(M. F. DosSantos та співавт., 2017)* вона охоплює первинну і вторинну соматосенсорну кору, острівець, префронтальну кору *(в тому числі DLPFC — див. A. Malfliet та співавт., 2017, A. Galambos та співавт., 2019 і полюса лобової частки — K. Peng та співавт., 2018),* ACC, PCC *(див. A. Galambos та співавт., 2019),* SMA *(див. A. Galambos та співавт., 2019),* кору преклина і нижньої тім'яної часточки, медіальну скроневу кору *(хронічний больовий синдром у нижній частині спини — S. K. Ng та співавт., 2018),* мигдалеподібний комплекс, *nc. accumbens,* таламус *(A. Galambos та співавт., 2019)*, VTA, латеральні і медіальні групи повідця. Очевидно, що для станів, котрі обумовлюють актуалізацію питання евтаназії, характерні виражені запальні й інші, пов'язані з імунною системою, процеси.

3296 Йдеться про оглянуті D. A. Seminowicz і M. Moayedi *(2017)* численні спостереження щодо збільшення активності цієї ділянки кори у осіб із хронічним больовим синдромом, про оборотне *(у випадку вдалого лікування хронічного больового синдрому)* зменшення об'єму сірої речовини DLPFC ліворуч, про атенуацію больового синдрому на тлі транскраніальної стимуляції лівої DLPFC, що у різних ситуаціях досягається впливом на мережу когнітивного контролю *(через передню частину острівця),* перемиканням активності між мережею забезпечення когнітивної обробки зовнішньої інформації *(«extrinsic mode network»)* і мережею оперантного спокою, впливом на мережу формування позитивного підкріплення чи страху *(відповідно, через задню тім'яну кору і вентральну премоторну кору та через MPFC, PCC і кору преклина),* зменшенням емоційної складової больового відчуття *(MPFC, VLPFC, мигдалеподібний комплекс, вентральний стріатум),* впливом на низхідну систему модулювання больового входу *(навколоколінна частина ACC, таламус, ЦСР; див. с. 442–443)*. Разом з VMPFC, латеральною орбітофронтальною корою, передніми відділами MCC і переднім острівцем DLPFC бере участь у реалізації концептуально-семантичної складової антиноцицептивного ефекту плацебо *(див. S. Geuter та співавт., 2017, а також с. 442–443).*

3297 Medial cingulate cortex.

3298 Англ. — *pain catastrophizing.*

3299 Йдеться про *«feedback-mediated decision making model»*.

3300 Прогресуючий над'ядерний параліч [англ. progressive supranuclear palsy] і *tau*-позитивна форма фронтотемпоральної [лобово-скроневої] деменції.

3301 *Cingulum*.

3302 Обсесивно-компульсивний розлад, депресивний розлад, шизофренія, розлади спектра аутизму, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, посттравматичного стресового розладу.

3303 Йдеться про *«mild cognitive impairment»* при хворобі Альцгеймера.

3304 n = 313, середній вік вибірки — 11.2 р.

3305 Гігантські веретена експресують два типові для проєкційних нейронів кори фактори транскрипції — FEZF2 і CTIP2

(I. Cobos, W. W. Seeley, 2015); за даними R. D. Hodge та співавторів *(2020),* транскриптомний профіль гігантських веретен дорослої людини свідчить про їх належність до проєкційних нейронів, котрі відсилають аксони за межі кінцевого мозку. У цьому сенсі C. Butti та співавтори *(2013, підрозділ 5.3, перший абзац)* вбачають паралелі між гігантськими веретенами і гігантськими пірамідами Беца *(основні довгопроєктивні еферентипервинної рухової кори)* та клітинами Мейнерта — специфічними збуджувальними еферентами зорової кори, котрі проєктуються у підкіркові структури *(див. S. Ramaswamy, H. Markram, 2018).* Цікаво, що згідно з M. A. Raghanti та співавторами *(2019)* сам C. von Economo припускав специфічну роль гігантських веретен у якості проєкційних нейронів на підкіркові центри вегетативної регуляції, тобто у якості *«верхній рухових нейронів»* автономної нервової системи, на кшталт клітин Беца у руховій системі.

3306 Один з видів мутизму.

3307 В оригіналі — *«social bonds».*

3308 З VTA у ролі джерела дофамінергічних впливів.

3309 Йдеться, ймовірно, про TPJ.

3310 В оригіналі — *«theory of mind».*

3311 У тварин, як приклад — стадна поведінка.

3312 В оригіналі — *«error monitoring».*

3313 В оригіналі — *«evaluation of unexpected stimuli».*

3314 В оригіналі — *«uncertain situations».*

3315 *«Соціальне гомеостазування».*

3316 В оригіналі — *«theory of mind».*

3317 J. M. Allman та співавт., 2010; C. Butti та співавт., 2011, 2013; C. Stimpson та співавт., 2011; F. Cauda та співавт., 2014.

3318 *Neuromedin B*.

3319 *Gastrin-releasing peptide*.

3320 *Activating-transcription factor 3*.

3321 *Interleukin 4 receptor, α chain*, IL4Rα.

3322 *Disrupted in schizophrenia 1*; важливий регулятор проліферації нейрогенних клітин, диференціації та міграції нейронів тощо *(https://en.wikipedia.org/wiki/DISC1#Function)*.

3323 В оригіналі — *«social bonding».*

3324 Особливо нейромідину B та GRP.

3325 З посиланням на: C. Stimpson та співавт., 2011.

3326 Такого типу клітини виявлено також і в суміжному з BA 10 полі BA 9 людини *(C. Fajardo та співавт., 2008)*, однак там їх розмір суттєво менший.

3327 *Megaptera novaeangliae*; екземпляр чоловічого роду.

3328 *Balaenoptera physalus*.

3329 *Procavia capensis*.

3330 *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_10 (18.08.2020 р.).*

3331 Для порівняння: у бонобо *(шимпанзе карликового; Pan paniscus)* ця частка складає 0.74 % *(https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_10#Size, з посиланням на K. Semendeferi та співавт., 2001)*.

3332 Джерело — див. попередню виноску.

3333 ACC — поля BA 24 і BA 32; PCC — поля BA 23, BA 30 і BA 31.

3334 Передня частина острівця, поля BA 13 і BA 14.

3335 Передусім з *nc. mediodorsalis*, *nc. ventralis anterior* і *ncc. intralaminares*.

3336 Ділянки Ts2, Ts3 і paAlt.

3337 Ділянки IPa, TAa і TPO.

3338 В оригіналі — *«theory of mind».*

3339 Ділянка нижньої тім'яної часточки.

3340 Поряд з ACC, острівцем, DLPFC, VLPFC, орбітофронтальною корою, корою верхньої і середньої скроневих звивин, гіпокампом і парагіпокампальною звивиною, стріатумом і мозочком.

3341 Активація.

3342 Деактивація.

3343 Епонімічна назва — *«Island of Reil»*, навколоострівцева борозна — *«sulcus of Reil» (D. K. Binder та співавт., 2007; https://en.wikipedia.org/wiki/Insular_cortex)*.

3344 З посиланням на: I. N. Mavridis, 2014 *(бібл. опис не наводимо).*

3345 Містить 5 шарів.

3346 Передня частина острівця цитоархітектонічно дизгранулярна, задня — гранулярна; точніше — дві гранулярні ділянки кори *(Ig1 і Ig2)* розташовані у дорзальній частині заднього острівця людини, тоді як вентральна ділянка заднього острівця — дизгранулярна *(Id1).* Повторимось, що згідно із актуальною цитоархітектонічною схемою *(R. Nieuwenhuys, 2012),* острівець приматів містить ростровентральну агранулярну зону, каудодорзальну гранулярну і проміжну дизгранулярну зону; внутрішній гранулярний шар *(шар IV)* є визначником такого розподілу; дизгранулярна кора містить проміжний варіант IV-го шару, з малою кількістю ламінарно слабко диференційованих гранулярних нейронів. Передня частина острівця приматів *(в основному агранулярна)* містить 5 шарів нейронів, причому 5-й шар, крім пірамідних нейронів, містить гігантські веретена.

3347 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Острівцева_кора#Цитоархітектоніка.*

3348 M. F. Glasser та співавтори *(2016, Neuroanat. Suppl. Results, p. 40)* описують 13 функціонально відмінних ділянок кори острівця і прилеглої *operculum frontale*.

3349 Йдеться про те, що передня частина сірої речовини спинного мозку — рухова, задня — чуттєва. R. Nieuwenhuys *(2012)* свідчить: *«This concept goes in fact back to Betz (1874), who claimed that the human cerebral cortex is divided by the plane of the central sulcus (fissure of Rolando) into an anterior domain in which pyramidal cells predominate, and a posterior domain where granule cells prevail. ... Concluding this discussion of the "anteriorposterior" concept, it may be stated that (1) because the insular region situated posterior to the central sulcus, subserves somatosensory and viscerosensory functions, it may be characterized as "sensory"; (2) although the insular region, situated anterior to the central sulcus, harbors a somatomotor area, the well-known fact that it subserves a multitude of other nonsomatomotor functions renders it incorrect to characterize the entire region as "motor"».*

3350 *A. cerebri media*.

3351 Оглянуто у: L. Q. Uddin та співавт., 2017; H. C. Evrard, 2019; S. W. Han та співавт., 2019. Див. с. 217.

3352 Первинне кіркове сприйняття болю — соматосенсорна кора і задня частина острівця; L. M. Chen, 2017.

3353 Задня частина острівця; R. Nieuwenhuys, 2012.

3354 Первинний кірковий центр смаку разом з лобовою частиною *operculum*.

3355 Ймовірно, саме так слід інтерпретувати дані щодо впливу кардіоцептивного входу на обробку зорової інформації — H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; H. D. Park та співавт., 2014; C. Tallon-Baudry та співавт., 2018.

3356 Припускають участь у цій функції задньої частини острівця разом із задньою частиною *operculum parietalis* і ретроспленіальною корою.

3357 H. D. Park, C. Tallon-Baudry, 2014; H. D. Park та співавт., 2014; L. Q. Uddin та співавт., 2017; C. Tallon-Baudry та співавт., 2018.

3358 R. Nieuwenhuys, 2012.

3359 X. Gu та співавт., 2013.

3360 H. D. Park, O. Blanke, 2019 a, з посиланням на: A. Thielscher, L. Pessoa, 2007.

3361 Салієнтності; L. Q. Uddin та співавт., 2015.

3362 Англ. — *error awareness*; T. A. Klein та співавт., 2013. Розлад цієї функції може лежати в основі розвитку шизофренії, синдрому порушення активності та уваги, розладів спектра аутизму *(T. A. Klein та співавт., 2013).* На цій основі, ймовірно,

реалізується активність суб'єкта у контексті методології нейро-зворотного зв'язку, або нейротренінгу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Neurofeedback • K. Emmert та співавт., 2016)*.

[3363] Див. с. 421–453.

[3364] H. C. Evrard, 2019; S. W. Han та співавт., 2019.

[3365] Англ. — *addictive behavior.*

[3366] H. C. Evrard, 2019; S. W. Han та співавт., 2019.

[3367] *«According to this scheme, the signal from AI would be communicated — either directly or indirectly — to the dACC* ***for altering internal models of the environment and/or behavior****, to the TPJ for facilitating the cognitive evaluation of the event, to the mSPL for enacting a switch in behavior task set to in response to the event, and to the lateral prefrontal cortex (IFJ) for implementing an appropriate behavioral response if needed. It is thus this alerting function of the AI that could underlie this region's association with a wide variety of cognitive and affective processes» (S. W. Han та співавт., 2019; виділено нами — В. М.)*.

[3368] H. Critchley, A. Seth, 2012; див. с. 216, 218–219.

[3369] Йдеться про *«motor awareness»*.

[3370] Йдеться про *«sense of knowing»*, *«feeling of knowing»;* оглянуто F. Cauda та співавт., 2014.

[3371] J. Allman та співавт., 2011, з посиланням на: C. Devue та співавт., 2007.

[3372] Оглянуто J. M. Allman та співавт., 2011.

[3373] J. Allman та співавт., 2011, з посиланням на: L. Aziz-Zadeh та співавт., 2009; йдеться про психологічний феномен, що у деяких напрямках отримав назву *«insight»*; значущий значущий значущий значущий значущий. також виноску 7485.

[3374] Такі припущення не єдині. Як уже відмічалось, існує кілька моделей феномену свідомості, у котрих гігантським веретенам відводять центральне місце, як ключовим довгопроєкційним асоціативним нейронам, залученим до функції тілесного самоусвідомлення *(оглянуто J. Manuello та співавт., 2016)*.

[3375] Йдеться про «*conduct disorder*»: *https://en.wikipedia.org/wiki/Conduct_disorder.*

[3376] «*Internet gaming disorder*»; *https://en.wikipedia.org/wiki/Video_game_addiction.*

[3377] Значною широтою зв'язків, часто відмінних від зв'язків острівця, володіє і його кіркова тричасткова облямівка — *operculum (M. D. Mălîia та співавт., 2018)*.

[3378] F. Cauda та співавт., 2011; R. Nieuwenhuys, 2012; J. Ghaziri та співавт., 2017, 2018; M. F. Glasser та співавт., 2016 *(Neuroanat. Suppl. Results, p. 40);* L. Q. Uddin та співавт., 2017; H. C. Evrard, 2019.

[3379] *«The human insular cortex forms a distinct, but entirely hidden lobe, situated in the depth of the Sylvian fissure» (R. Nieuwenhuys, 2012)*.

[3380] Оглянуто у: W. W. Seeley та співавт., 2006, 2008; C. Butti та співавт., 2013; F. Cauda та співавт., 2014.

[3381] Хвороба Альцгеймера, ряд форм лобово-скроневої *[фронтотемпоральної]* деменції, хвороба Піка, ймовірно, деменція з тільцями Леві.

[3382] Оглянуто у: C. Butti та співавт., 2013; F. Cauda та співавт., 2014.

[3383] Оглянуто у: C. Butti та співавт., 2013.

[3384] Зменшення популяції гігантських веретен ACC, виявленої забарвленням крезилом фіолетовим, на 60 %.

[3385] Накопичнення скупчень α-синуклеїну.

[3386] Накопичення агрегатів білка TDP-43 *(transactive response DNA-binding protein)* у випадках тривалої маніфестації клінічної картини захворювання.

[3387] Кількість гігантських веретен у правій ACC осіб з шизофренією чи біполярним розладом, котрі вчинили самогубство, виявилася більшою, ніж у осіб з цією ж патологією, однак померлих з інших причин.

[3388] E. A. Nimchinsky та співавт., 1995; T. Gefen та співавт., 2018.

[3389] 4 пацієнти, середній вік — 73.5 ± 10.6 років, вікові межі вибірки — 60–89 років; E. A. Nimchinsky та співавт., 1995.

[3390] До 74 % популяції гігантських веретен лівої ACC; W. W. Seeley та співавт., 2006.

[3391] W. W. Seeley та співавт., 2006, 2008; E. J. Kim та співавт., 2012; A. F. Santillo та співавт., 2013; A. F. Santillo, E. Englund, 2014; R. H. Tan та співавт., 2014; Y. Yang та співавт., 2017; A. L. Nana та співавт., 2018; P. Gami-Patel та співавт., 2019; L. C. Lin та співавт., 2019.

[3392] L. C. Lin та співавт., 2019.

[3393] R. H. Tan та співавт., 2019.

[3394] E. A. Nimchinsky та співавт., 1995; J. Allman та співавт., 2005; M. L. Simms та співавт., 2009. Причому зменшення популяції розглядуваних нейронів виявлено і для передньої частини MCC — N. Uppal та співавт., 2014.

[3395] E. A. Nimchinsky та співавт., 1995; J. Allman та співавт., 2005; M. Brüne та співавт., 2010.

[3396] M. Krause та співавт., 2017.

[3397] У 2-х із 4-х досліджених пацієнтів — M. Santos та співавт., 2011.

[3398] Зважаючи на можливу роль гігантських веретен в інтероцепції *(J. Allman та співавт., 2005)* та егоцентричний характер сприйняття оточуючого світу пацієнтами з аутизмом.

[3399] Йдеться про різні форми усної традиції *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Усна_традиція)*.

[3400] Як видно з доступної анотації і змісту, цей аспект ґрунтовно оглянуто у монографії M. Frampton *(2008)*. Див. також критичний огляд книги, виконаний V. Nutton *(2010)*.

[3401] 1) китайський досвід — N. Yu, 2009; 2) давньогрецька філософія та природознавча традиція *(Арістотель, Діокл Каристський, Праксагор і також Гіппократ)* — E. Crivellato, D. Ribatti 2007; 3) український вимір *(Г. Сковорода, П. Юркевич, Т. Шевченко)* — К. О. Дубровіна, 2006; Я. С. Гнатюк, 2010; А. М. Сокирко, 2010; І. Шинкар, 2014; 4) у культурах і релігіях загалом — M. N. Baig та співавт., 2007, G. Santoro та співавт., 2009, C. U. M. Smith, 2013 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Heart#Symbolism.*

[3402] Серцебиття.

[3403] Протягом 70–90-х років з'явилась ще одна версія *«анатомічного кардіоцентризму»* — радянського дослідника А. И. Гончаренко *(2004),* з уявленнями про диференційований, адресний викид крові сукупністю виштовхувальних ділянок лівого шлуночка й регуляцію через оркестрування їхньої функції активності органів, у тому числі — різних частин мозку [1].

[1] *https://docplayer.ru/34975319-Neizvestnoe-serdce-aleksandr-goncharenko.html; див. також: http://rusnauka.narod.ru/lib/author/goncharenko_a/2/index.html.*

[3404] Архиепископ Лука *(Войно-Ясенецкий)*, 1978.

[3405] Незважаючи на рік видання цитованого друкованого джерела, написання праці слід відносити до кінця першої половини XX століття; джерельна база праці належить в основному до кінця XIX — початку XX століття.

[3406] Тобто совісті.

[3407] І, ймовірно, стосовно деяких фундаментальних його атрибутів — визначальну.

[3408] Питання з кишені позитивістського світогляду — навіщо? Навіщо *«суто мозкову»* функцію узалежнювати від *«зовнішнього»* стосовно мозку контуру — серця, вісцери й соми? Деякі міркування на цю тему ми виклали наприкінці попередньої глави.

[3409] Назва відповідної праці H. Cushing *«The third circulation and its channels» (1925; наводимо за G. Mantovani та співавт., 2018).* Виходячи з інформації W. J. Gardner *(1977),* йдеться про систему циркуляції у межах черепа, причому третьою вона вважає після кровоносної та інтерстеційної: *«In 1925,*

Cushing[3] described the cerebrospinal fluid as the brain's «third circulation», the first being blood plasma and the second the protein-containing filtrate of plasma known as interstitial fluid». W. J. Gardner *(1977)* виступає проти використання терміну *«інтерстицій»* та *«інтерстиційний»* стосовно мозку, оскільки відносить їх до сполучнотканинного стромального компоненту, якого у речовині мозку нема. До речі, у іншому місці, автор позначає підпавутинний простір *«філогенетичним артефактом» (але ж "артефактність" немислима поза суб'єктністю джерела): «Phylogenetic in that it is not present in early vertebrates and artifactual in that it constitutes an escape passage that is not preformed but is dissected open in the surrounding mesenchyme by the hydrodynamic pressure of ventricular fluid escaping through the embryonic rhombic roof».*

[3410] Варіант назви — ліквор, спинномозкова рідина, номенклатурна назва — *liquor cerebrospinalis.*

[3411] Йдеться про констатацію ролі ~LCS~ у маніфестації й розвитку травм голови й іншої патології.

[3412] Шлуночки рядом авторів розглядалися як місце перебування душі чи духу, розуму, розумової сили; приміром, припускалося, що *«ефірний дух» («ethereal spirit»)* формується у мозку *(як варіант — у шлуночках чи у порожнині черепа загалом, тобто «у голові»; цілком очевидно, що топічна конкретизація таких уявлень вкрай важка)*, асоціюється з *«живильною рідиною» (liquor vitalis)*, котра через спинний мозок і нерви розноситься по усьому тілу *(й таким чином надає життєвості, рухомості тілу; Galenus of Pergamon, 130–201 AD; N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на H. J. Bauer, 1993, бібл. опис праці не наводимо).*

[3413] З посиланням на: F. Deisenhammer, 2015 *(бібл. описи праці не наводимо).*

[3414] Англ. — Edwin Smith surgical papyrus, Edwin Smith papyrus; ~1700 р. до н.е. *(https://en.wikipedia.org/wiki/Edwin_Smith_Papyrus).*

[3415] Й, очевидно, апоневрозу — В. М.

[3416] Йдеться про ТМО. Випадок 6 — відкрита проникна поєднана черепно-мозкова травма зі втиснутим переломом черепа й розривом ТМО *(G. M. Sanchez та співавт., 2007).*

[3417] M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують, що серед праць представників шкіл Гіппократа, Герофіла, пізніше — у Галена, да Вінчі, Везалія, Варолія, В'єсена, Рюйша, Пахіоні, Монро, Сільвія, фон Люшка — зустрічаються описи шлуночкових порожнин мозку, підпавутинного простору, однак пряма констатація наявності у них ~LCS~ відсутня, що пояснюється аутоптичним характером переважної більшості спостережень, тобто суттєвим спорожненням зазначених анатомічних просторів post mortem згідно з часовими умовами чи під час виконання процедури аутопсії *(M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на A. Di Ieva, M. G. Yaşargil, 2008).*

[3418] З посиланням на C. A. Ballance, 1922 *(бібл. опис праці не наводимо).*

[3419] З посиланням на P. Brain, 1986 *(бібл. опис праці не наводимо).*

[3420] З посиланням на: L. H. Weed, 1935; J. E. A. Connell, 1943; G. W. Pickering, 1948 *(бібл. описи праць не наводимо).*

[3421] Чи душ — *«animal spirits».*

[3422] Стосовно історії формування теорії *«трьох живильних сил»*, локалізованих у трьох *«комірках»*-шлуночках *(«three-cell theory»),* а також її модифіковані варіанти — наївні теорії просторово-функціональної специфікації *«шлуночково-пневматичної»* системи — див. T. Manzoni *(1998, доступне лише розширене резюме)* та E. Engelhardt *(2018).*

[3423] Написання праці E. Swedenborg відносять до періоду між 1741 й 1744 рр.; видання — 1882 р.; бібл. опис праці 1882-го року наведено у M. Matsumae та співавт., 2016.

[3424] Із посиланням на F. Deisenhammer, 2015 *(бібл. опис праці не наводимо).*

[3425] Із посиланням на H. McConnell, 1994 *(бібл. опис праці не наводимо).*

[3426] Йдеться про наступну схему: ~LCS~ утворюється в основному у бічних шлуночках, через отвори Монро потрапляє у третій шлуночок, далі — через сільвіїв водогін — у четвертий, через отвори Люшка й Мажанді — у велику потиличну цистерну і у канал хребта, через сільвієву щілину ~LCS~ потрапляє у підпавутинний простір конвекситальної поверхні мозку; всмоктування ~LCS~ відбувається у венозну кров пазух ТМО через ворсини пахіонових грануляцій *(див. далі).*

[3427] Приміром, експериментів Денді; див. далі.

[3428] Оглянуто у: D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017; G. Mantovani та співавт., 2018; M. Matsumae та співавт., 2019.

[3429] Продукція ~LCS~ має циркадну чи діурнальну фазність *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Di Rocco та співавт., 1975)*; у здорових дорослих осіб *(25–32 роки, n = 6)* максимум розрахункової продукції ~LCS~ *(42 ± 2 мл/год)* припадає на 02:00 доби, посередині циклу сну, мінімум *(12 ± 7 мл/год)* — на 18:00 *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Nilsson та співавт., 1992).* За таких показників добова продукція ~LCS~ повинна становити 300–1000 мл. Діурнальну фазність спостерігають й для проникності гематоенцефалічного бар'єра *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням, ймовірно, на L. Kervezee та співавт., 2014).*

[3430] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Circulation*, з посиланням на B. L. Wright та співавт., 2012.

[3431] У низьких концентраціях— 200–700 мг/мл.

[3432] Ймовірно, саме ця обставина спонукає деяких авторів до позначення процедури забору ~LCS~ терміном *«рідинна біопсія» (D. Chiasserini та співавт., 2014).* Цим терміном *(вар.: «liquid biopsy», «fluid phase biopsy»)* також позначають забір біологічних рідин з клітинним компонентом *(наприклад, крові)* у контексті цитоонкологічного дослідження *(https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_biopsy).*

[3433] Судинні сплетення шлуночків виконують ряд важливих функцій: продукція ~LCS~, транспорт й підтримання балансу нутрієнтів, функціональних білків, гормонів і вітамінів у ЦНС, участь у метаболічному гомеостазуванні й детоксикації речовини ЦНС, медіація імунних та запальних відповідей, продукція нейротрофінів і, можливо, інших факторів росту, а також TNFα і IL-1β, продукція регуляторів нейрогенезу у зрілому чи незрілому мозку [1], а також, ймовірно, CNTF, LIF, сфінгозин-1-фосфату і простагландину D2 [2]. Через судинні сплетення з крові у ~LCS~ потрапляє ряд гормонів чи гормоноподібних речовин — лептин, пролактин, тироксин *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015).* Аналіз протеому судинного сплетення бічного шлуночка дорослої миші *(V. Silva-Vargas та співавт., 2016; розшифрування абревіатур не наводимо)* виявив ряд нових факторів, що експресуються і потенційно можуть секретуватися речовиною сплетення: лімфокіни *(CSF-1, CCL2/JE, CXCL16, CX3CL1, CXCL12)*, інтерлейкіни *(IL1β)*, фактори росту *(TGFβ2, PLGF, VEGF-A)*, переносники *(fetuin-A, RBP4)*, ферменти *(PD-ECGF)*, гормони *(adiponectin)*, елементи позаклітинного матриксу і його змінювачі *(endocan, SPP1, SERPINE1, MMP-3, MMP-8, TIMP-1)*, інші білки *(lipocalin-2, IGFBP-2, IGFBP-3).*

[1] TGF-α, amphiregulin, IGF2 і FGF2, члени сімейства TGF-β, Slit1/2.

[2] Оглянуто у: K. C. S. Roballo та співавт., 2016; L. F. Bátiz та співавт., 2016.

[3434] В іншій інтерпретації A. Bjorefeldt та співавторів *(2018)* концентрація білка у ~LCS~ складає ~1% від аналогічного показника крові, концентрація солей — понад 150 ммоль/л.

[3435] Фактично — шляхом трансцитозу.

[3436] Йдеться про сироватку крові.

[3437] IgG — менше 40 мг/л, IgA — менше 6 мг/л, IgM — менше 1 мг/л.

[3438] Glial fibrillary acidic protein.

[3439] Myelin basic protein.

[3440] Мелатонін, вазопресин, гонадоліберин *(gonadotropin releasing hormone; L. Djenoune, C. Wyart, 2017; N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: W. J. Schwartz, S. M. Reppert, 1985; J. Seckl, S. Lightman, 1988)*, а також, ймовірно, тироксин, пролактин, лептин *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015)*. Мелатонін — секретується пінеалоцитами у порожнину III-го шлуночка, концентрація зменшується у шлуночковій системі, у вівці дифундує з ~LCS~ у речовину мозку на глибину 8–10 мм *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: R. J. Reiter та співавт., 2014; D. C. Skinner, B. Malpaux, 1999; H. Tricoire та співавт., 2002)*.

[3441] Спондин підспайкового органа *(SCO-spondin; може впливати на нейрогенез, у тому числі через похідні поліпептиди і взаємодію з β_1-інтегрином)*, bFGF, мелатонін, транстиретин *(transthyretin, TTR)* і комплекси TTR-T4 та TTR-T3, NGF, TGFβ, VEGF, трансферин *(transferrin)*, вазопресин; більшість перерахованих факторів можуть впливати на нейрогенез *(M. M. Guerra та співавт., 2015)*.

[3442] ЛКН секретують у ~LCS~ щонайменше серотонін, вазопресин, окситоцин і соматостатин *(M. M. Guerra та співавт., 2015 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[3443] H. Davson та співавт., 1962; R. Di Terlizzi, S. Platt, 2006; J. J. Iliff та співавт., 2012 • *https://simple.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid.*

[3444] I. A. Ferguson та співавт., 1991; L. F. Agnati та співавт., 1995; E. J. Mufson та співавт., 1999 b; C. Nicholson, 1999.

[3445] Вплив ~LCS~ звичного складу на активність нейронних мереж доведена багатьма експериментами in vitro, у яких, зокрема, продемонстровано, що ~LCS~ людини містить фізіологічно активні нейромодулятори, котрі можуть збільшувати збудливість, насамперед, пірамідних нейронів, а також, меншою мірою, ГАМК-ергічних інтернейронів *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018)*; вплив деяких із них клітиноспецифічний і опосередковується G-білок-зв'язаними рецепторами *(GPCRs)*, причому, і це найцікавіше, на думку авторів, наявність таких нейромодуляторів у ~LCS~ *(і тому — у міжклітинній рідині мозку)* може пояснити різницю між рівнем спонтанної електричної активності нейронів, реєстрованої in vivo та у прижиттєвих зрізах мозку *(Ibid.)*. Більш того, у дослідах на прижиттєвих зрізах гіпокампа ссавців встановлено, що ~LCS~ людини збільшує активність нейронів та є фактором її мережевої синхронізації *(Ibid.)*. На даний час у складі ~LCS~ знайдено у значущих концентраціях наступні нейромедіатори і нейромодулятори: глутамат, ГАМК, ацетилхолін, дофамін, гістамін, норадреналін і серотонін; нейропептиди — холецистокінін, нейропептид Y, орексин, окситоцин, соматостатин, речовину P, вазоактивний інтестинальний пептид *(vasoactive intestinal peptide)*, вазопресин; нейростероїди, що модулюють активність ГАМКА і NMDA-рецепторів, — алопрегнанолон [1], дегідроепіандростеронсульфат [2] і прегненолону сульфат [3]; пурини — аденозин і АТФ; ендоканабіноїди — 2-арахідоноїлгліцерол *(2-arachidonoylglycerol)* і анандамід *(anandamide)*; монооксид азоту *(NO; Ibid.)*. Розмірковуючи над питанням трансляції отриманих у експериментальних умовах даних щодо нейромодулюючої ролі елементів ~LCS~, A. Bjorefeldt та співавтори *(2018)* припускають її доцільність, згадуючи роботи на кшталт N. Schwarz та співавторів *(2017)*.

[1] allopregnanolone; *https://en.wikipedia.org/wiki/Allopregnanolone.*

[2] dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dehydroepiandrosterone_sulfate.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Pregnenolone_sulfate.*

[3446] Специфічний переносник — sodium vitamin C transporter 2 *(SVCT2)*, solute carrier family Slc23a1 — експресується лише клітинами судинних сплетень шлуночків, але не гемато-енцефалічного бар'єра.

[3447] N. J. Abbott та співавт., 2018, із посиланням на: R. Spector, 2014; R. Spector, C. E. Johanson, 2014.

[3448] Transthyretin, IGF-II, NGF *(N. J. Abbott та співавт., 2018 з посиланням на: C. V. Borlongan та співавт., 2004; R. L. Chen та співавт., 2005, 2008)*.

[3449] Транспорт мелатоніну, орексину і олеаміду *(cis-9,10-octadecenoamide)*; останній через взаємодію з канабіноїдними рецепторами CB1, рецепторами ГАМК і серотоніну модулює цикл *«сон – неспання»*; існує також ряд нез'ясованих факторів супрахіазмального ядра гіпоталамуса, що регулюють циркадний цикл і розповсюджуються через ~LCS~; TGF-α і кардіотропін-подібний цитокін *(ймовірно, йдеться про cardiotrophin-like cytokine factor, CLCF1)* модулюють цикл *«сон – неспання» (оглянуто M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012)*. ~LCS~ є середовищем розповсюдження й інших регуляторів циклу *«сон – неспання»* — катехоламінів *(X. Zhang та співавт., 2018)* і орексину *(S. Nishino та співавт., 2001)*.

[3450] Повний спектр регуляторів харчової поведінки у ~LCS~ не з'ясовано; відомими кандидатами є інсулін і лептин *(оглянуто M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012)*.

[3451] Окрім транспорту найрізноманітніших регуляторів нейрогенезу і створення градієнтів хеморепелентних *(і хемоатрактивних?)* речовин *(див. далі)*, рух ~LCS~ прямо впливає на активність НСК, про що свідчать результати D. Petrik та співавторів *(2018)*: на тканинних екстерпатак, екстирпат субепендимарної зони латеральної стінки бічного шлуночка дорослої миші *(F. Ortega та співавт., 2011)* вони встановили, що рух рідини навколоапікального середовища *(але не його швидкість — N. Kaneko, K. Sawamoto, 2018)* детектується первинною війкою *(«primary cilium»)* апікального виростка резидентних НСК за участю епітеліального натрієвого каналу *(epithelial sodium channel, ENaC)*, внаслідок чого збільшується натрієва проникність клітинної мембрани, виникає її деполяризація, котра, ймовірно, стимулює активність кальцієвих обмінників і каналів та разом з інозитол-3-фосфатзалежним механізмом збільшує цитоплазматичну концентрацію кальцію. Це обумовлює, як вважають автори, повторюване спорожнення цитоплазматичних депо кальцію на тлі активації кальцієвих каналів CRAC *(calcium-release-activated channel)*, тобто збільшення частоти реєстрованих і поза потоковою стимуляцією коливань цитоплазматичної концентрації кальцію. Останнє обумовлює *(нез'ясованим на даний час механізмом)* збільшення рівня фосфорильованої *(активної)* форми протеїнкінази ERK *(extracellular signal-regulated kinase; автори не уточнюють, який саме вид цієї протеїнкінази мають на увазі)* і сприяє проліферативній активності НСК *(D. Petrik та співавт., 2018)*.

[3452] Один із механізмів — апікальна секреція осмотично активних речовин нейроепітеліоцитами у ~LCS~, активність йонних каналів і аквапоринів, що у комплексі зумовлює підтримання тиску ~LCS~ і нез'ясованим чином стимулює збільшення об'єму мозкових міхурів *(A. Gato, M. E. Desmond, 2009)*. Разом із обумовленими серцебиттям чи локомоцією рухами ~LCS~, залежний від війок епендимоцитів локальний потік ~LCS~ є необхідним фактором нейроонтогенезу, формування шлуночкової системи *(E. W. Olstad та співавтори, 2019)*.

[3453] Наприклад, у зв'язаній з ліпопротеїновими частками формі у ~LCS~ зародків миші знаходять значущий для онтогенезу заднього мозку фактор Wnt5A *(K. Kaiser та співавт., 2019)*.

[3454] Екзосоми можуть бути факторами регуляції нейрогенезу у зрілому мозку ссавців, причому й за опосередкованого ~LCS~ механізму розповсюдження *(L. F. Bátiz та співавт., 2016)*. Аналіз протеому ~LCS~ виявив у її складі 1315 білків, причому 760 з них — як у рідинній фракції ~LCS~, так і у позаклітинних везикулах ~LCS~; концентрації понад 30 % ідентифікованих білків суттєво вищі у позаклітинних везикулах ~LCS~ *(D. Chiasserini та співавт., 2014)*. Інше дослідження *(A. G. Thompson та співавт., 2018)* виявило у позаклітинних везикулах ~LCS~ більший вміст типових внутрішньо-

клітинних білків, аніж у рідинній фракції ~LCS~. За даними D. M. Feliciano та співавторів *(2014)*, ~LCS~ зародків миші містить наночастки *(77 нм у діаметрі)* у концентрації 10^{12} у 1 мл, деякі з цих часток — екзосоми — містять білки і мікро-РНК, що регулюють каскад сигнальної трансдукції IGF і у mTORC1-залежний спосіб сприяють проліферації нейрогенних стовбурових клітин. Серед кандидатів у регулятори нейрогенезу, що переносяться екзосомами ~LCS~, розглядають ряд мікро-РНК — miR-let7b, miR-9, miR-34a, miR-124, miR-128, miR-137, miR-125b, miR-9, miR-let7b *(оглянуто L. F. Bátiz та співавт., 2016)*. На думку Y. Zhang та співавторів *(2017)*, нейрогенні стовбурові/прогеніторні клітини гіпоталамуса миші [1] продукують вміщені в екзосоми мікро-РНК, котрі мають ключове значення у сповільненні старіння; введення у шлуночкову систему *(через 3 шлуночок)* екзосом, зібраних з культури гіпоталамічних нейрогенних стовбурових/прогеніторних клітин новонароджених мишенят *(3 рази на тиждень, протягом 3–4 міс)*, уповільнює старіння [2]. Білкові регулятори нейрогенезу, котрі можуть міститися в екзосомах ~LCS~ — TGF-β, Ephrin-B2, VEGF, PEDF, IGFBP6, EGF, FGF-2, Hedgehog, Notch, білки Wnt-шляху сигнальної трансдукції *(L. F. Bátiz та співавт., 2016 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[1] Sox2- й Bmi1-позитивні; постанатальний період життя, у тому числі у дорослих тварин.

[2] Тобто, запобігає віковому регресу різноманітних показників, виявлюваних у поведінкових тестах.

3455 Перелік факторів наведено за: A. Gato та співавт., 2005; K. Martin, A. K. Groves, 2006; J. A. Miyan та співавт., 2006; I. Bachy та співавт., 2008; M. K. Lehtinen та співавт., 2011; M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012; A. E. Ayala-Sarmiento та співавт., 2016; L. F. Bátiz та співавт., 2016; M. I. Alonso та співавт., 2017; M. I. Alonso, A. Gato, 2018; A. Planques та співавт., 2019.

3456 *Glypican-2* — маркерний мембраноасоційований *(глікофосфатидилінозитол-зв'язаний мембранний гепарансульфат — протеоглікан)* або секретований маркер незрілих нейронів, приєднується до FGF2 й пригнічує його проліферативний вплив на нейрогенні прогенітори *(S. Lugert та співавт., 2018)*.

3457 *Pigment epithelial derived factor.*

3458 *Orthodenticle homeobox 2*; гомеопротеїновий фактор транскрипції, у зрілої миші секретується судинними сплетеннями, діє на підтримувальні клітини нейрогенних ніш *(найімовірніше, астроцити)* вентральної частини субвентрикулярної зони і ростального міграторного потоку, розповсюджується ~LCS~, діючи на продукцію астроцитами елементів міжклітинного матриксу і сигнальних факторів підтримує нейрогенез *(A. Planques та співавт., 2019)*.

3459 Growth arrest specific 1; глікофосфатидилінозитол-заякорений білок *(англ. — glycosylphosphatidylinositol-anchored protein)* зовнішньої поверхні клітинної мембрани, масою 37 кДа, може функціонувати й у вільній формі; первинно пов'язували зі здатністю зупиняти клітинний цикл, однак виявили й промітотичні властивості; пригнічує впливи факторів з сімейства GDNF, проявляючи схожість з їхніми рецепторами GFRαs і гальмуючи їх сигнальну трансдукцію; у той же час в онтогенезі виступає промотером клітинної проліферації, діючи на систему SHH-залежної сигналізації *(A. E. Ayala-Sarmiento та співавт., 2016 з посиланням на ряд першоджерел)*.

3460 Приміром, BMP.

3461 *Amyloid β A4 protein precursor.*

3462 *Amphiregulin*.

3463 *Sphingosine-1-phosphate,* S1P.

3464 Йдеться про так звані хеморепеленти. Наприклад, обумовлений биттям війок епендимоцитів рух ліквору у бічному шлуночку зрілої миші створює градієнт хеморепелентного фактора Sit1/2 вздовж шляху міграції нейробластів із субвентрикулярної зони у паренхімі ростального міграторного потоку і попереджає їхній вихід за його межі чи рекурсію *(K. Sawamoto та співавт., 2006)*. Нещодавно для нейробластів ростального міграторного потоку плода людини було повідомлено про роль Robo-1 у реалізації Slit2-залежного репелентного сигналу *(H. Guerrero-Cazares та співавт., 2017)*. Можливо, саме війковий рух ~LCS~ обумовлює латералізацію мозкових функцій, порушення якої характерне для ряду психопатологічних станів *(шизофренія, біполярні розлади, розлади спектра аутизму, дизлексії)*; про це свідчить спектр генетичних причин циліопатій — Disc1 *(disrupted in schizophrenia 1)*, PCM-1 *(pericentriolar material 1)*, PCNT *(pericentrin)*, AHI1 *(Abelson helper integration site 1)*, TSC1 *(hamartin, tuberous sclerosis 1)*, DCDC2 *(doublecortin domain containing 2)*, DYX1C1 *(dyslexia susceptibility 1 candidate gene 1 protein; оглянуто A. Trulioff та співавт., 2017)*, серед яких, імовірно, найвідомішою є асоційована з шизофренією мутація гена Disc1 *(https://en.wikipedia.org/wiki/DISC1)*.

3465 Йдеться про існування між дочірніми клітинами так званого *«міжклітинного моста» («intercellular bridge»)*, який визначає подальшу долю і потентний статус дочірніх клітин *(наприклад, чи тригеруватиметься у них каскад диференціювання)*; існування цієї структури регулюється сигнальним каскадом «RGS3 [regulator of G protein signaling] — ефрин-B» у взаємодії з мітотичним кінезином *(KIF20A/MKLP2; A. Geng та співавт., 2018)*.

3466 У субгранулярній зоні зубчастої звивини *(якщо у дорослої людини нейроногенез тут узагалі має місце — див. с. 354)* наявні окремі попередники нейронів і гліоцитів *(L. Clarke, D. van der Kooy, 2011)*, а також, можливо, повноцінні НСК *(див. с. 353–354)* і ця клітинна популяція розташована досить близько до бічного шлуночка, хоча й сепарована від нього власне нейронним і поверхневим шарами зубчастої звивини.

3467 Йдеться про плюрипотентні ембріональні стовбурові клітини, наприклад, отримувані з внутрішньої маси бластоцисти *(https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic_stem_cell)*.

3468 Кістковомозкового чи пуповинного походження.

3469 Наприклад, на тлі фіброміалгії чи ревматоїдного артриту. На тлі ревматоїдного артриту у ~LCS~ виявляють зміни концентрації прозапальних факторів, а також контактин-1 *(CNTN1)*, γ-ланцюги фібриногену, гемопексин *(hemopexin)*, CADM3 *(cell adhesion molecule 3)*, α-1B-глікопротеїн *(A1BG)*, фактор комплементу B, β_2-мікроглобулін *(J. Estelius та співавт., 2019)*. Роль ~LCS~ у формуванні клінічної картини раннього і віддаленого періодів ХСМТ, у патогенезі хронічного больового синдрому, синдрому спастичності і синдрому вегетативної дисфункції при цьому виді травми ще не з'ясовано.

3470 До цього класу позаклітинних мембранних елементів відносять апоптотичні тільця, мікровезикули й екзосоми *(S. E. L. Andaloussi та співавт., 2013; H. Kawahara, R. Hanayama, 2018)*.

3471 A. M. Zagrean та співавт., 2018; S. Bruno та співавт., 2019; S. Gurunathan та співавт., 2019; P. D. Stahl, G. Raposo, 2019; J. Saint-Pol та співавт., 2020.

3472 Щонайменше мітохондріального походження *(A. Picca та співавт., 2019)*, а також мітохондріального і хромосомного походження при утворенні з пухлинних клітин *(J. Cai та співавт., 2016; Y. Kawamura та співавт., 2017; A. Németh та співавт., 2017; M. R. Fernando та співавт., 2017; M. Varela-Eirin та співавт., 2017 — твердження про наявність механізму транспорту ДНК у позаклітинних везикулах)*. Попри це, D. K. Jeppesen та співавтори *(2019)* виявили, що малі позаклітинні везикули, у тому числі екзосоми, не можуть вважатися переносниками ДНК.

3473 *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Contents*.

3474 Йдеться про швидке зменшення кількості клітин із часом після забору ~LCS~, можливість гематогенної контамінації під час забору тощо *(M. T. de Graaf та співавт., 2011)*.

3475 $CD4^+$- і $CD8^+$-Т-лімфоцити, природні кілерні Т-клітини *(natural killer T (NKT) cells)*, природні кілери *(natural killer (NK)*

cells), В-лімфоцити *(M. T. de Graaf та співавт., 2011).*

[3476] Мієлоїдні і плазмоцитоїдні.

[3477] *«20 preterm infants at ~27 weeks estimated gestational age»*, з яких 15 — з наявністю постгеморагічної гідроцефалії, 5 — без інтракраніальної патології *(група порівняння; R. C. Krueger та співавт., 2006).*

[3478] Експресія нестину й GFAP; формування колоній in vitro; ознаки непостійні, співпадіння експресії обох маркерів не абсолютне; у контрольних зразках проточну цитометрію здійснити не вдалося через низьку концентрацію клітин.

[3479] НСК — нестин, PAX6, SOX2, EMX2, Notch; нейрональні маркери — нейрофіламент, doublecortin, нейронспецифічна енолаза; астроцитарні маркери — S100, GFAP; олігодендроцитарні маркери — *myelin proteolipid protein (DM20/PLP);* маркер епендимоцитів і гліальних попередників — віментин; хондроїтинсульфатні протеоглікани тенасцин, фосфакан, декорин; лектикани — нейрокан, бревікан, версикан, агрекан; фактор росту TGF-β2.

[3480] n = 6; 20–26 тиж. гестації; ~LCS~ забирали із порожнини кісти під час внутрішньоутробного видалення спинномозкової грижі.

[3481] У нейрональному *(експресія βIII-тубуліну),* астроцитарному *(експресія GFAP)* та олігодендроцитарному *(експресія CNP — 2',3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase, й oligo-O1).*

[3482] Йдеться про біомаркери нормальних чи патологічних станів — *https://en.wikipedia.org/wiki/Biomarker.*

[3483] Англ. buoyancy — плавучість, buoy — буй.

[3484] Наводимо за: С. М. Блинков, И. И. Глезер *(1964)*, табл. 102 — середня маса мозку за різними авторами коливається у межах 1269–1445 г *(чоловіки)* або 1170–1320 г *(жінки)*; табл. 121: середнє арифметичне значення маси мозку за И. Бухштаб *(1884)* — 1375,5 г *(чоловіки)* або 1226,2 г *(жінки)*, середнє арифметичне значення об'єму всього мозку — 1329 $см^3$ *(чоловіки)* або 1185 $см^3$ *(жінки)*; с. 9 — узагальнена густина речовини мозку [1] складає 1.036–1.037 г/$см^3$, тобто у міжнародній системі одиниць *(SI)* — 1037 кг/$м^3$, середнє арифметичне значення *(серед ряду існуючих даних різних авторів)* об'єму мозку чоловіка в цій же системі — 1.329×10^{-3} $м^3$; густина ~LCS~ — 1006–1007 кг/$м^3$ [2]; прискорення вільного падіння на поверхні землі — 9.8 м/$с^2$.

[1] В оригіналі — *«специфический вес мозга»*, *«удельный вес»*; ймовірно, йдеться про мозок людини.

[2] Точніше, густина вентрикулярної рідини — 1002–1004 кг/$м^3$, люмбальної рідини — 1006–1007 кг/$м^3$; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Спинномозкова_рідина.*

[3485] Беремо середню у популяції масу мозку чоловіка; див. попередню виноску.

[3486] Від сили його дії за звичайного, безрідинного позиціювання на основі черепа.

[3487] Хорвати D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016, 2017 a, b, а також італійці G. Mantovani та співавт., 2018.

[3488] H. H. Damkier та співавт., 2013, 2016; R. Spector та співавт., 2015.

[3489] D. Oreskovic та співавтори *(2017 a)* називають її *«гіпотезою Weed-Dandy-Cushing».*

[3490] Підсумовано у: D. Oreskovic і M. Klarica, 2011; H. H. Damkier та співавт., 2013; R. Spector та співавт., 2015, 2016 a, 2016 b, 2017.

[3491] Таке співвідношення лише певною мірою сприяє інтерпретації факту катастрофічно низького значення площі ендотелію судинних сплетень мозку порівняно з загальною площею гематоенцефалічного бар'єра. Стосовно цього очевидного факту H. H. Damkier та співавтори *(2013)* зазначають наступне: *«Most recent estimates indicate that 80 % of the CSF is secreted by the choroid plexuses, with the remaining 20 % coming from the interstitial fluid of the brain which is generated by the blood-brain barrier (BBB) (262). In humans, the reported surface area of the BBB is 20 m^2 (19), while the surface area estimate of the choroid plexus is only 0.021 m^2, or 0.1 % of the BBB (77). In rats, however, the best estimate of luminal surface area is 75 cm^2 (157), with a brain capillaries surface area of 155 cm^2, or only twice the area of the choroid plexus. One reason for the discrepancy between the estimates is the possible underestimation of the surface area in the human CPE. The calculations did not take into account the surface extension of the luminal microvilli in CPE. However, even with a maximal 50-fold surface extension by microvilli, there is still ample space for other explanations of the discrepancy. Another reason for the discrepancy could be that a much larger relative BBB surface area is required in the much more complex human brain. In any case, the secretory capacity of the choroid plexus per surface area is far greater than for the BBB, and this may well be a main reason the large contribution to CSF secretion by the CPE».*

[3492] *«Ультрафільтрують».*

[3493] Або чистий, *«підсумковий»* потік *(«net flow»)* у новітній концепції розуміння руху ~LCS~ у шлуночковій системі як пульсового, маятникового й пертурбативного процесу *(«to-and-fro movements»; D. Oreskovic і M. Klarica, 2011; див. далі).*

[3494] Сільвіїв водогін.

[3495] *Cisterna magna s. cisterna cerebello-medullaris posterior.*

[3496] D. Oreskovic і M. Klarica, 2011, з посиланням на G. Di Chiro, 1966.

[3497] D. Oreskovic і M. Klarica, 2011, з посиланням на першоджерела.

[3498] Синоніми — арахноїдальних, пахіонових.

[3499] Оглянуто у: D. Oreskovic, Klarica, 2011; T. Brinker та співавт, 2014.

[3500] У зв'язку з численними даними, котрі підважують класичну концепцію, автори пишуть: *«Based on everything that has been presented so far, we can only wonder: how is it possible to understand and explain the development of hydrocephalus in light of the classical hypothesis and elaborated results?» (D. Oreškovic та M. Klarica, 2011).*

[3501] Цей висновок автори обґрунтовують також калькуляційно, демонструючи суттєву невідповідність об'єму й ваги судинних сплетень і показників лікворопродукції за їх участі: *«... the weight of the choroid plexuses in human beings is estimated to be between 2 and 3 g in total. It is truly amazing to think that an anatomical structure with that total mass can produce 500 ml CSF per day. It can be calculated that the volume of the blood which perfuses the choroid plexuses is approximately 4–5 ml/min/g of the plexus tissue. The choroid plexus is highly vascular, but nevertheless, this amount of blood still seems extraordinarily large».* В іншому місці: *«... surface of the choroid plexus is about 5000 times smaller than the surface of cerebral capillaries (Crone, 1963; Raichle, 1983), this and all of the above suggests that the «'formation» and «absorption» of CSF mainly take place at the cerebral capillaries» (D. Oreškovic та M. Klarica, 2011).*

[3502] *«By monitoring the behavior of different substances in the CSF of some patients, it was also concluded that CSF is formed everywhere and absorbed everywhere inside the CSF cavities (Di Chiro, 1964, 1966). Hakim et al. (1976) presented the brain as a submicroscopic sponge of viscoselastic material, provided by the venous capillaries, extracellular spaces, and other factors. Serving homeostatic functions in the central nervous system, the exchange of fluid and solute between the CSF and ISF of the brain plays important role in CSF movement» (D. Oreškovic та M. Klarica, 2011).* Додамо, що регіонарна специфіка продукції і всмоктування ~LCS~, через різницю структури, васкуляризації, метаболічної активності різних частин мозку, все ж повинна мати місце.

[3503] Інтерстиційної.

[3504] Автори цитують ряд робіт, котрі спростовують уявлення щодо визначальної ролі стенозування шляхів ліквороводу у генезі оклюзійної гідроцефалії і підсумовують: *«Now, when it is shown that in many cases the stenosis of the aqueduct is not*

the cause of hydrocephalus, but rather a consequence, and that hydrocephalus could develop without the obstruction, let us return again to the analysis of the experimental models of hydrocephalus» (D. Oreškovic та M. Klarica, 2011). Однак, підважуючи усталене уявлення про механізми ефективності ліквороншунтуючих втручань при оклюзійній гідроцефалії, вони не пропонують жодної альтернативи, схиляючись до припущень щодо впливу оклюзуючого процесу не на відтікання ~LCS~, а на баланс між його локальною продукцією та всмоктуванням, можливо, через зміни регіонарної гемоперфузії ушкоджених ділянок мозку й у зв'язку з цим — локальне збільшення осмотичності ліквору *(див. D. Orešković та співавт., 2017).* В основі такої інтерпретації автори бачать у тому числі й прозапальні механізми, які можуть обумовлювати зміну складу й осмотичності продукованої локально ~LCS~, зміну осмотичності тканини мозку, регіонарну зміну гемоперфузії мозку тощо. При цьому автори визнають роль оклюзії лікворних шляхів як фактора посилення, увиразнення гідроцефалії, а не її виникнення. У G. Mantovani та співавторів *(2018)* схожі думки мають такий вигляд: *(i) Hydrocephalus is not an imbalance between CSF production and resorption, but an imbalance between IF (decreased) and ventricular fuid (increased), while benign intracranial hypertension is an opposite imbalance (increased IF and decreased ventricular fuid). (ii) Hydrocephalus caused by tumoral aqueduct obstruction could be due to an increased osmolarity. (iii) Post-SAH hydrocephalus could be caused by an obstruction of IF and/or a hyperosmolar intraventricular/subarachnoid fuid».*

[3505] Dandy WE. Experimental hydrocephalus. Ann. Surg. 1919; 70:129–42.

[3506] В якості експериментальної тварини використано собаку. Внаслідок втручання бічний шлуночок на боці екстирпації й обтурації колапсував, на протилежному боці *(лише обтурація)* — дилатував. У контексті альтернативної гіпотези можна було б пояснити отримані ефекти змінами регіонарного балансу продукції і всмоктування ліквору через різне хірургічне травмування тканини мозку у кожній з півкуль. D. Oreškovic та M. Klarica *(2011)*: *«Let us return to Dandy (1919) and his historical experiment. At this point we will not discuss the scientific foundation of this experiment (which was performed on a single dog) nor the unsuccessful attempts of scientists to reproduce the experimental results (Hassin, 1924; Milhorat, 1969)».* І в іншому місці: *«After all of this, we must comment that it is strange that the results obtained from an experiment on a single dog were transferred to people, and were then used to create a treatment for hydrocephalus, which remained in clinical practice for so long».* Наводимо перелік робіт Денді, присвячених вивченню ліквородинаміки, котрі цитуються у переглянутих нами сучасних джерелах: Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus: experimental, clinical and pathological study. Am. J. Dis. Child. 1914;8:406-82 • Dandy WE, Blackfan KD. An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. J. Am. Med. Assoc. 1913;61:2216-7 • Dandy WE. Experimental hydrocephalus. Ann. Surg. 1919;70:129-42 • Dandy WE. Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. Ann. Surg. 1918;68:659-97 • Dandy WE. Diagnosis and treatment of structures of the aqueduct of Sylvius (causing hydrocephalus). Arch. Surg. 1945;51:1-14 • Dandy WE. Where is cerebrospinal fluid absorbed? JAMA. 1929;92:2012-4 • Dandy WE. The Brain (A Classic Reprint). Harper and Row, New York, Evanston, London. 1969. Цитуються також і знакові роботи Г. Кушинга: Cushing H. Studies on the cerebrospinal fluid. J. Med. Res. 1914;31:1-19 • Cushing H. The third circulation and its channels. Lancet. 1925;2:851-7. T. Brinker та співавтори *(2014)* теж звертають увагу на означену особливість експерименту Денді: *«Interestingly, the experiments of Dandy were based upon observations from only a single dog [1]. Furthermore, the experiments could not be reproduced by others [15–17]»*, посилаючись при цьому на роботу T. H. Milhorat *(1975)*, а також на ряд робіт, що заперечують результат Денді: Hassin GB, Oldberg E, Tinsley M: Changes in the brain in plexectomized dogs with commentson the cerebrospinal fluid. Arch Neurol Psychiatry. 1937;38:1224-39 • Oreskovic D, Klarica M, Vukic M. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? Neurosci Lett. 2002;327:103-6 • Milhorat TH. Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus. Surg Gynecol Obstet. 1974;139:505-8.

[3507] Див. також Ic. Нав. 3:11–17.

[3508] Але не строго емпірично з точки зору гепарансульфат-протеоглікан.

[3509] *https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_rivers_that_have_reversed_direction • http://www.geograf.com.ua/interesting-facts/338-chi-mozhut-richki-tekti-v-zvorotnomu-napryamku.*

[3510] Або *«море».*

[3511] Насправді, тектонічне безстічне озеро; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Мертве_море.*

[3512] Дифузійний тензорний аналіз *(T. Taoka та співавт., 2017)*, візуалізація руху поверхні мозку *(T. Taoka та співавт., 2017)*, метод подвійного дифузійного кодування коливного градієнта обертання *(J. S. Nielsen та співавт., 2018)*; мікроскопічна дифузійна візуалізація з ексцентричним подвійним дифузійним кодуванням EPI *(Y. Ji та співавт., 2019)*; q-просторова візуалізація *(M. D. King та співавт., 1994; V. Mohanty та співавт., 2018; M. E. Komlosh та співавт., 2019)*; надшвидка МР-енцефалографія *(V. Kiviniemi та співавт., 2016).*

[3513] Підтверджується свіжими даними Z. Rajna та співавторів *(2019)*. Див. також: V. Kiviniemi та співавт., 2015; N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: S. Dreha-Kulaczewski та співавт., 2015; R. Spector та співавт., 2015.

[3514] *«Кліренс» («очищення»)* речовини мозку, регуляція метаболізму і активності нейронів, рецепція метаболічних показників, імунні реляції тощо.

[3515] Стінка нервової трубки — двовимірний простір, площина; упорядкування НСК у ній — площинне.

[3516] *https://en.wikipedia.org/wiki/Blastocoel.* Бластоцельна рідина містить елементи геному, транскриптому і протеому *(оглянуто A. Lal та співавт., 2020)*.

[3517] Маємо на увазі топологію взаємодій усіх відомих на даний час елементів організму — загалом або під час виконання певної функції чи у певний доволі вузький період часу. Стосовно останнього — не вдаватимемось у квантово-механічні інтерпретації чи обмеження поняття *«миттєвість»*.

[3518] ~LCS~ прямо чи в опосередкований спосіб охоплює й пронизує усю анатомічну повноту мозку.

[3519] Новизна у сенсі змінності, пластичності є необхідною вимогою вдалого перебігу найрізноманітніших видів поведінкової і психічної активності, охоплює не лише когнітивні чи естетичні страти людської психіки.

[3520] Див. D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017.

[3521] Разом із *«рутинною»* правдивістю людини критичність є засадою наукової доброчесності.

[3522] Обидва терміни виражають рідину: ліквор [1] — рідина, лімфа *(лат. lympha, від давн. грецьк νύμφη — багатозначне слово, окрім іншого, означає весну, воду [2])* — чиста, весняна вода, волога.

[1] Лат. — *liquor • https://en.wiktionary.org/wiki/liquor#Latin.*

[2] *https://en.wiktionary.org/wiki/lympha • https://en.wiktionary.org/wiki/νύμφη#Ancient_Greek.*

[3523] Так ми називатимемо організовану сукупність лімфатичних елементів певної розглядуваної частини організму.

[3524] A. Louveau та співавт., 2015 b: *«We identified a potentially similar structure in human dura (Lyve-1⁺ podoplanin⁺ CD68⁻; Extended Data Fig. 4), but further studies will be necessary to fully assess and characterize the location and organization of meningeal lymphatic vessels in the human central nervous system».*

[3525] LYVE-1 — lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor

1, VEGFR3 — vascular endothelial growth factor receptor 3, PROX-1 — prospero homeobox 1, трансмембранний О-глікопротеїн подопланін *(podoplanin, PDPN, gp38, ідентифікується моноклональним антитілом D2–40),* а також PECAM-1 *(CD31)* — platelet/endothelial cell adhesion molecule.

[3526] Chemokine (C-C motif) ligand 21.

[3527] Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C *(PTPRC)*.

[3528] *«Exhibit a punctate expression pattern» (A. Louveau та співавт., 2015 b).*

[3529] Claudin-5.

[3530] Vascular endothelial *(VE)*-cadherin.

[3531] *«Compared to the diaphragm, the meningeal lymphatic network covers less of the tissue and forms a less complex network composed of narrower vessels» (A. Louveau та співавт., 2015 b).*

[3532] *«... start from both eyes and track above the olfactory bulb before aligning adjacent to the sinuses ...» (A. Louveau та співавт., 2015 b).*

[3533] Ця *«історична довідка»* на тлі масиву інформації за темою має анекдотичний вигляд. У вільному доступі медико-біологічних баз даних існує не менше 50-ти англомовних робіт на тему лімфатичного дренажу ~LCS~ у ссавців *(див. далі)* і навіть численні тематичні огляди літератури безпосередньо з цього ж питання. Скидається на те, що ні автори роботи, ані рецензенти й редактори шанованого періодичного видання *(Nature)* не виконали хоча б побіжного огляду літератури за проблемою, якої торкнулася розглядувана публікація. Як таке можливо з точки зору класичної побудови наукового процесу *(огляд літературної навколо тієї чи іншої проблеми, визначення нез'ясованих аспектів, їх розробка тощо)* і отримання грантового фінансування *(заявлено авторами)* — незрозуміло. Ситуація видається ще менш привабливою, з огляду на довжину списку можливих попередників у царині досліджень лімфатичної мережі ТМО, наведеного авторами: він містить 2 (!) роботи і поданий навздогін основній публікації у рубриці *Corrigendum* з таким поясненням: «*We would like to correct this Letter, which demonstrated the molecular characteristics and functional nature of lymphatics serving the central nervous system (CNS), by adding two reference citations, of which we became aware after publication*». Спонукає ніяковіти й інший ляп видавничої команди: з незрозумілих причин було проігноровано фактичне віднесення авторами ТМО до структур центральної нервової системи, причому саме у назві роботи: «*Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels*». Уточнюємо: автори вивчали лімфатичний апарат саме і тільки ТМО. На цю обставину швидко звернули увагу F. Bucchieri та співавтори *(2015)*: «*In fact, dura mater is not a component of the neuraxis but covers, along with the other meningeal layers, both the brain and the spinal cord*». Також на ній педалюють O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018)*: «*Following Mascagni's data, Aspelung et al. [21] and Louveau et al. [22] showed the lymphatic vessels lining the dural sinuses in the subarachnoid space but not in the brain tissues. In this aspect, it seems wrong to use the term «cerebral or brain lymphatics», as used in many related publications [7, 20, 22, 28, 63] because lymphatic system in the brain parenchyma is not identified yet*». У цьому сенсі цікава думка M. Matsumae та співавторів *(2016)*: «*However, because the dura mater arises to direct and guide the skull, some may consider it no wonder if the lymphatic system exists in the dura mater*».

[3534] Йдеться про віднесення A. Louveau та співавторами у оригінальній *(A. Louveau та співавт., 2015 b)* та оглядовій *(A. Louveau та співавт., 2015 a)* праці ТМО до структур ЦНС *(див. виноску 3533).*

[3535] Уже буквально за місяць в одному з наступних номерів Nature опубліковано допис É. Mezey та M. Palkovits *(2015)*: статтю A. Louveau та співавторів *(2015 b)* знаходимо у номері журналу за 16 липня 2015 р., допис É. Mezey та M. Palkovits *(2015)* — у номері за 27 серпня 2015 р.

[3536] Повідомлення носить назву *«Forgotten findings of brain lymphatics»* і закінчується таким пасажем: *«Perhaps old papers that are not available as online PDFs are easily overlooked in today's literature searches, depriving many of our scientific predecessors of the recognition they deserve».* Знову ж таки, правомірність віднесення описаної у цитованих публікаціях лімфеми до речовини мозку у конкретному, анатомічному сенсі — невиправдане.

[3537] У нашому контексті слушна така думка авторів: *«Perhaps old papers that are not available as online PDFs are easily overlooked in today's literature searches, depriving many of our scientific predecessors of the recognition they deserve» (É. Mezey, M. Palkovits, 2015).*

[3538] Бібл. опис праці, який наводять F. Bucchieri та співавтори *(2015)*: *«Mascagni P (ed.) (1787) De lymphaticis profundis capitis et colli. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Pars Prima Section VII, Art. VI. Siena: Pazzini Carli».*

[3539] F. Bucchieri та співавт., 2015: *«... he concluded that these lymphatics probably developed in the dura mater of these subjects for functional reasons, independently of the age of the subjects».*

[3540] Останнім автором, тобто, слід думати, керівником групи і в цій статті, і у статті A. Louveau та співавторів *(2015 b)* вказано J. Kipnis.

[3541] *«The existence of lymphatic vessels in the brain meninges was first mentioned toward the end of the 18th century by Paolo Mascagni, an Italian physician known for his unparalleled anatomical knowledge (Bucchieri et al., 2015). Despite the exceptional anatomical precision of Mascagni's wax models of human body parts and organs (on display at the Josephinum Medical Museum in Vienna), his claim that lymphatic vessels are present in the brain meninges was discredited and evidentlyforgotten (Luki c et al., 2003). Almost two centuries later, another Italian scientist reported Mascagni's «discovery» of lymphatic vessels after inspecting samples of human dura (Lecco, 1953), and in the 1960s, Csanda and colleagues (Földi et al., 1966) described the existence of a lymphatic connection between the CNS and the periphery that was actually involved in drainage of CNS molecules. Those works were also met with skepticism by their contemporaries. At the end of the last century, Jicheng Li and colleagues, using the more robust scientific technique of scanning electron microscopy, claimed discovery of meningeal lymphatic vessels, which they named cerebral meningeal stomata, and suggested to be part of the cerebral prelymphatic capillary system (Li et al., 1996). However, given the available methodology, they could not be certain whether the round to oval stomata, which were localized between the mesothelial cells of the cerebral meninges (Li et al., 1996), were in fact lymphatic vessels» (S. Da Mesquita та співавт., 2018 a, оглядова стаття).* Завершують цю ретроспекцію автори модним революційним рефреном: *«It thus took more than 200 years, and the eventual application of state-of-the-art techniques, for Mascagni's initial observations to be confirmed by a sufficiently detailed structural and functional characterization of meningeal lymphatic vessels (Louveau et al., 2015b).* ***This odyssey serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit the prevailing dogma — which, in the present case, was based on the universally held conception of the CNS as an «immune-privileged» organ having no direct communication or interaction with the immune system, at least under healthy conditions. Parenthetically, this begs an intriguing question: how many other rejected discoveries are awaiting «rebirth»?»*** *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 a; найбільш емоційно рельєфне місце виділене нами — В. М.).* Коментатори реактуалізації проблеми лімфатичного апарату ТМО огортають власне відношення до ситуації, що склалася, в опосередковано стигматизуючу лексику *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 a)*: *«This odyssey serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit the prevailing dogma ...».* Однак без значного рівня консерватизму неможливе накопичення якісного знання *(йдеться про «парадигмальний період» циклу наукового пізнання за T. Куном* [1]*),* загострення пізнавального процесу.

Зрештою, основа консерватизму, як і революціонізму, та сама — скептицизм, який є фундаментальною рушійною силою неупередженого наукового пізнання. Нарешті, спираючись на методологію історіографії науки [2], підкреслимо, що встановлення пріоритету запропонованого вперше знання включає не лише з'ясування дати його першої документально фіксованої публічної вербалізації, а й ступінь її осмислення, усвідомлення її справжнього значення автором, а також науковий, світоглядний і соціально-політичний контекст [1] і, найголовніше, ступінь доказовості представлених даних, у тому числі на момент їх оприлюднення. Лише володіючи повним околом окреслених додаткових історичних свідчень, можна виносити судження щодо революційності відкриття й аргументованості скептицизму його опонентів. Напевне, почувши порив вітру інтелектуальної свободи, так соковито й розчуливо озвучений S. Da Mesquita та співавторами *(2018 a)*, реактуалізацію питання лімфатичної системи ТМО підхопила спільнота *«остеопатичної медицини»*, натякаючи, що предмет їхнього пізнавального зацікавлення відноситься до отих *«many other rejected discoveries are awaiting «rebirth»» (S. Da Mesquita та співавт., 2018 a)*. Як наслідок, мала місце дискусія стосовно значущості сучасних уявлень про лімфему ТМО для обґрунтування певних видів остеопатичної практики *(C. Hoegerl, 2016; V. L Heemstra, 2016; C. Hoegerl, 2016; H. H. King, 2015, 2018; див. також: K. Hitscherich та співавт., 2016)*.

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Томас_Кун.*
[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Історія_науки* • *https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_science.*

[3542] Шляхом реєстрації поширення барвника.

[3543] L. Koh та співавт., 2005; Я. А. Хорошевская та співавт., 2008; І. Й. Каган та співавт., 2013; M. Matsumae та співавт., 2016.

[3544] *«Первые сведения о том, что введенные в субарахноидальное пространство головного и спинного мозга красители обнаруживались в лимфатических узлах и сосудах, относятся ко второй половине XIX века: G. Schwalbe (1869) и H. Quincke (1872)».* З огляду на фундаментальну історіографічну працю L. Koh та співавторів *(2005)*, а також на менш ретельну в історіографічному вимірі роботу M. Matsumae та співавторів *(2016)*, очевидно, що йдеться про Gustav Albert Schwalbe *(1844–1916* [1]*)*, який шляхом уведення берлінського синього у підпавутинний простір кроля і собаки виявляв барвник у шийних лімфатичних вузлах, що описано в його праці: *Schwalbe G. Die Arachnoidalraum ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit den Perichorioidalraum. Zbl med Wiss Zentralblatt fur die medizinischen Wissenschaften. 1869;7:465-7.* Іншим згаданим автором є, безсумнівно, Heinrich Irenaeus Quincke *(1842–1922* [2]*)*, котрий аналогічним чином показав показав поширення сульфіду ртуті у підверхньощелепні і шийні лімфатичні вузли собаки: *Quincke H. Zur Physiologie der Cerebrospinalflussigkeit. Arch Anat Physiol. 1872:153-77.* Обидва бібл. описи наводимо за L. Koh та співавторами *(2005)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Gustav_Schwalbe.*
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Quincke.*

[3545] M. C. Спиров, 1939; L. Koh та співавт., 2005; І. Й. Каган та співавт., 2013; M. Matsumae та співавт., 2016 тощо.

[3546] Gustaf Retzius *(1842–1919)*; за життя не менше 11 разів номінувався на Нобелівську премію *(G. Grant, 2011)*; чи не найвідоміший епонім на його честь — клітини Кахаля – Ретціуса. Існує ще ряд праць авторства A. Key і G. Retzius, у яких можуть міститися результати цих чи дотичних досліджень *(див. G. Grant, 1999)* І попри це, вважається, що Ретціус є одим із засновників так званого *«наукового расизму»*, зокрема певною мірою долучився до глорифікації печально відомої лексеми *«нордичної раси»* [1]. Щоправда, серед мислителів і науковців, які в різний час доклались до становлення й розвою проблематики *«наукового расизму»*, фігурують також К. Лінней, Дж. Блюменбах, Т. Джеферсон, А. Шопенгауер, Ч. Дарвін, Е. Геккель і багато інших [2].

[1] Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Gustaf_Retzius.*
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_racism.*

[3547] У багатьох фондах ц праця фігурує як праця 1875–1876 р. [1]. У нас у наявності є електронна форма праці 1876-го року, яку ми і подаємо у загальному переліку літератури.

[1] *https://hagstromerlibrary.ki.se/books/292* • *https://www.donaldheald.com/pages/books/39543/axel-key-magnus-gustaf-retzius/studien-in-der-anatomie-des-nervensystems-und-des-bindegewebes* • *https://www.milestone-books.de/pages/books/003957/axel-key-magnus-gustaf-retzius/studien-in-der-anatomie-des-nervensystems-und-des-bindegewebes-erste-halfte-zweite-halfte-erste.*

[3548] Згідно з даними L. Koh та співавторів (2005), у якості барвника використано Richardson's blue. Цей барвник, ймовірно, містить: *«1 % methylene blue and 1 % azure II in 1 % borax 1:1 (this stain should actually be called Mallory's methylene blueazure II stain[9]» (J. L. Ubels та співавт., 1982, з посиланням на F. A. Putt, 1972, бібл. опис праці не наводимо).* Хоча M. Matsumae та співавтори *(2016)* у якості барвника, використаного A. Key і G. Retzius для верифікації факту дренування ліквору у лімфатичні структури, зазначають *«soluble Berlin blue»*.

[3549] Згідно з даними L. Koh та співавторів *(2005)* — людини, дані отримано, ймовірно, post mortem.

[3550] На думку M. Matsumae та співавторів *(2016)*.

[3551] Яке здійснюється через відомі зараз непарний отвір Magendie і парний отвір Luschkae.

[3552] *Granulationes arachnoideae*; англ. — *arachnoid granulations, arachnoid villi.* Причому, виходячи з рисунку A. Key та G. Retzius *(M. Matsumae та співавт., 2016, fig. 4)*, павутинні зернистості вони спостерігали не лише у порожнині верхнього сагітального синуса, а й у його латеральних лакунах.

[3553] Позаочноямблукова, ретробульбарна.

[3554] Останні з перерахованих спостережень, на думку M. Matsumae та співавторів *(2016)*, є сумнівними через нефізіологічність умов уведення барвника, здійсненого під високим тиском — 60 мм рт. ст. *(за нормальних значень внутрішньочерепного тиску — 8–15 мм рт. ст.; https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Pressure).*

[3555] Причому цитує автора як *«E. H. Рекклингаузен (Recklinghausen, 1862)»*; рік і назва цитованої праці співпадає з працею Ф. Д. фон Реклінґгаузена *«Die Lymphgefäße und ihre Beziehungen zum Bindegewebe* [Лімфатичні судини і їх зв'язок зі сполучною тканиною] *(1862)»* [1]. Згідно з М. С. Спіровим *(1939)*, Реклінґгаузен *«выявил импрегнацией во внутреннем слое твердой мозговой оболочки под мезотелием ее внутренней поверхности лимфатические сосуды и неправильную систему «соковых» канальцев и в наружном слое твердой оболочки — «соковые» канальцы, распределенные среди тонких венозных сплетений. «Соковые» канальцы расположены между коллагеновыми и эластическими волокнами твердой мозговой оболочки».*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Daniel_von_Recklinghausen.*

[3556] Стосовно повідомлення у фундаментальній праці A. Key і G. Retzius *(1875)* у контексті розглядуваної проблеми М. С. Спіров *(1939)* зазначає: *«В соединительнотканной строме твердой оболочки головного мозга, преимущественно в области верхнего сагиттального синуса, в его крыше и боковых стенках имеются выстланные эндотелием полости (лакуны), проходящие между соединительнотканными пучками твердой*

оболочки и представляющие систему ее абсорбирующих сосудов, сообщающихся с субдуральным пространством и лимфатической системой». Примітно, що автор, цитуючи зазначену працю A. Key і G. Retzius *(1875)*, у контексті формування уявлень щодо лімфатичного русла ТМО не наводить їхнього головного спостереження — поширення барвника у шийні лімфатичні вузли *(див. вище)*; натомість наведений М. С. Спіровим *(1939)* опис вкритих ендотелієм парасагітальних утворів ТМО, асоційованих з верхнім сагітальним синусом, гранично близький до світлооптичної структури описаних А. А. Архиповичем *(1973)* венозних пазухоподібних мікроканалів ТМО, які автор підкреслено відносить саме до венозних, а не до лімфатичних структур *(див. с. 294–295)*. Тут і надалі цитуємо дисертацію А. А. Архиповича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, написану і захищену у 1973 році: *«Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование)»*, виконану на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти: проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі.

[3557] Наводимо цю частину статті повністю: *«В твердой мозговой оболочке имеется наружный слой, содержащий крупные кровеносные сосуды, средний рыхлый слой с лимфатическими сосудами и внутренний слой с тонкими кровеносными сосудами и эндотелиальным покровом (мезотелием) (Мельников-Разведеников). ... Полости и лимфатические капилляры твердой мозговой оболочки находятся в связи со стороны ее внутренней поверхности с субдуральным или надарахноидальным пространством. Они продолжаются с другой стороны в лимфатические сосуды, начинающиеся на наружной поверхности твердой оболочки, и достигают соседних лимфатических узлов [Рувьер (Rouviere), 1932]. В веществе твердой мозговой оболочки вокруг артерий и вен располагаются перiваскулярные лимфатические пространства (Смирнов, 1935). В. Иосифов (1934) проследил проникновение инъицированных {саме у такому варіанті усюди далі по тексту В. М.} в субдуральное пространство головного мозга масс в каналы твердой мозговой оболочки, имеющие характер лимфатических пространств сухожильного центра диафрагмы. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки, как полагает Иосифов, не связаны с лимфатическими узлами (! — В. М.). Радецкий (1917) инъицировал из подпаутинного пространства лимфатический сосуд твердой оболочки головного мозга, выходивший из полости черепа через овальное отверстие и вливавшийся в подчелюстной лимфатический узел. Иванов (3) выявил лимфатические лакуны твердой мозговой оболочки прижизненной импрегнацией ее азотнокислым серебром. Также Магнус (Magnus), Сысганов и Якоби (Jacobi), применяя метод введения в вещество твердой мозговой оболочки перекиси водорода, обнаружили в твердой оболочке межтканевые щели и связанные с ними лимфатические капилляры. Однако Саппей (Sappey) раньше и Ошкадеров (1936) в настоящее время отрицают существование лимфатических сосудов в твердой мозговой оболочке».*

[3558] Anatomie des Lymphatiques de l'Homme. [Masson et Cie: Paris, 1932. viii, 489, 129 text figs]. Частина бібл. опису, подана у дужках, відтворена нами із доступних джерел у електронній мережі [1]. На честь автора названо найбільш верхні з латеральної групи ретрофарингеальні лімфатичні вузли, розташовані ззовні на основі черепа — вузли Рув'є [2]. Ймовірно, саме про них йдеться в цьому місці праці М. С. Спірова.

[1] Див., наприклад, *https://www.worldcat.org/title/anatomie-des-lymphatiques-de-lhomme/oclc/423499008 • https://www.biblio.com/book/anatomie-lymphatiques-lhomme-rouviere-h/d/520517686; 19.06.2021 р.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Henri_Rouvière.*

[3559] Найімовірніше, йдеться про відомого нейроморфолога і нейропатолога Смірнова Леоніда Йосиповича *(1889–1955)*, сина новомученика й сповідника віри настоятеля Собору Різдва Пресвятої Богородиці у м. Солігалич Йосипа Сергійовича Смірнова. Л. Й. Смірнов — випускник Костромської духовної семінарії *(1905)*, згодом — фізико-математичного *(1910)* і медичного *(1915)* факультету Московського університету; ординатор Університетської клініки нервових хвороб. У подальшому — завідувач відділення нервових хвороб і прозектор Курської психіатричної лікарні *(1920–1925)*, доцент Київського медичного інституту, завідувач гістопатологічної лабораторії клініки нервових хвороб Інституту удосконалення лікарів і прозектор психіатричної лікарні м. Києва *(1925–1932)*, завідувач лабораторії спеціальної гістопатології і прозектури Української психоневрологічної академії й кафедри патологічної анатомії Харківського психоневрологічного інституту *(1932–1938)*. Завідувач морфологічного сектора Центрального нейрохірургічного інституту *(1938–1955)*. Доктор медичних наук *(без захисту дисертації, за клопотанням академіка Н. Н. Бурденка)*, професор *(1940)*, член-кореспондент АМН СРСР [1]. Н. Н. Бурденко, характеризуючи Л. Й. Смірнова в контексті його обрання у члени-кореспонденти АМН СРСР, зазначав: *«У нас в Союзе нет равного ему специалиста по патологической анатомии, нет равного ему исследователя патологического процесса и за рубежом»* [2]. За побутову дивакуватість і невимогливість [3] Н. Н. Бурденко іронічно називав Леоніда Йосифовича *«ходячою смертю»*. Л. Й. Смірнов відомий у науковому середовищі як творець вчення про травматичну хворобу мозку, піонер нейроонкопатоморфології, використання методу культивування пухлинних тканин, творець вчення про дифузні пухлини головного мозку. Л. Б. Ліхтерман *(2017)* зазначає: *«Применительно к опухолям центральной нервной системы вклад Л. И. Смирнова в их изучение соизмерим с вкладом таких ученых с мировым именем, как П. Бейли и Г. Кушинг, С. Геншен, Б. Остертаг, У. Пенфильд»*. Л. Й. Смірнов був поліглотом *(володів французькою, німецькою, англійською, меншою мірою — італійською та іспанською мовами)*. Був благородною людиною; за аргументованим припущенням Л. Б. Ліхтермана [4], став жертвою наклепу власного амбітного учня. Канва тієї драматичної історії має такий вигляд. Л. Й. Смірнов свого часу надав місце проживання у власному кабінеті демобілізованому з армії молодому аспіранту, котрий, найімовірніше, під його керівництвом успішно захистив кандидатську дисертацію, однак плани написання докторської дисертації не розкрив. Після виносу дисертації на обговорення *(1953)* Леонід Йосипович дав різко негативний відгук, унеможливлюючи подальший її захист. Як наслідок — отримав у відповідь наклепницький донос, у якому стверджувалося, що професор *«продає американцям мізки померлих радянських солдатів і офіцерів»*. Після цього Л. Й. Смірнов тяжко захворів, звільнився з Інституту нейрохірургії; клопотанням керівництва АМН СРСР для нього було організовано окремий підрозділ у структурі Інституту неврології — лабораторію патоморфології нервової системи, оскільки авторитет Л. Й. Смірнова на той час вважався достойним світового визнання. Однак у 1955 році Л. Й. Смірнов помер. Причиною безініціативної, сказати б, прострацій-ної поведінки Л. Й. Смірнова після появи анонімного листа із зазначеними, без сумніву, надуманими твердженнями, Л. Б. Ліхтерман *(2017)* вбачає страх фігуранта за можливе розкриття долі його батька — розстріляного комуністичною владою як неблагонадійного *«служителя згубного в усіх відношеннях культу»*: *«Вступая в 1940 г. в партию, Леонид Иосифович сообщил, что он сын священника, учился в духовном училище и духовной семинарии, но, вполне понятно, скрыл, что его отец расстрелян как враг Советской власти. И когда появилась гнусная анонимка, то, несмотря на всю её очевидную нелепость и свое высокое положение, побоялся, что в ходе расследования сокрытое им вскроется с тяжелыми последствиями того времени»*. М. С. Спіров, цитуючи зазначену працю Л. Й. Смірнова [5] — може помилятися у представленні її повної назви; так, авторству Л. Й. Смірнова приписують монографію *«Морфология нервной системы. Глия*

и мезодерма» 1935-го року випуску; чи є обидві праці аналогічними — незрозуміло.

[1] Наведено за: *https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/СМИРНОВ_Леонид_Иосифович • http://www.psychiatry.ua/books/history/paper07.htm • http://soligalich.prihod.ru/2015/03/08/v-a-dudin-nashi-zemlyaki-l-i-smirnov/*

[2] *Л. Б. Лихтерман, 2017 • https://snob.ru/profile/30043/print/120114.*

[3] *«в одной авоське он возил кастрюльку с кашей и фиксированные в формалине мозги, завернутые в тряпку и газету»; Л. Б. Лихтерман, 2017 • https://snob.ru/profile/30043/print/120114.*

[4] Лихтерман ЛБ. Нейроморфолог Леонид Смирнов: превратности судьбы. Мед Газета. 2017, №6, с. 15.

[5] Смирнов ЛИ. Морфология нервной системы. Т. I. Госмедиздат УССР, 1935, 360 с.

[3560] Иосифов ВГ. К вопросу о всасывании лимфатическими путями диафрагмы и твердой мозговой оболочки. Рус Архив Анат, Гистол Эмбриол. 1928;7(2):219-27 *(повний бібл. опис наводимо за: Н. А. Пахтусова, 2005)*.

[3561] *«К вопросу о связи подпаутинного пространства головного и спинного мозга с лимфатической системой тела у человека»*. Русский врач. 1917.

[3562] Посилання, яке подає М. С. Спіров: *«О движении цереброспинальной жидкости в мозге и его подоболочечных пространствах. Архив биологических наук»*; ймовірне точне посилання таке: Иванов Г. Ф. О движении цереброспинальной жидкости в мозгу и его подоболочечных щелях. Архив биологических наук. 1935. Т.39. С. 31–37 *(наводимо за: Н. А. Пахтусова, 2005)*. Інша, раніша робота Г. Ф. Іванова на цю ж тему — [1]. Бібл. опис праці К. В. Ромодановського — [2]. Найцікавіше, що в одному номері журналу разом з працею Г. Ф. Іванова і К. В. Ромодановського *(1927)* надруковано і працю М. С. Спірова *(1927)*, яку И. И. Каган та співавтори *(2013)* відносять до лімфологічних, хоча сам автор — не цитує у власній роботі 1939-го року.

[1] Иванов ГФ, Ромодановский КВ. Об анатомических связях подоболочечных пространств головного и спинного мозга с лимфатической системой. Рус Архив Анат, Гистол Эмбриол. 1927;6(2):217-28 *(бібл. опис згідно з: И. И. Каган та співавт., 2013)*.

[2] Ромодановский КВ. Об анатомической связи подоболочечных пространств головного и спинного мозга с лимфатической системой. Омский Мед Журн. 1929;12:16-22 *(бібл. опис згідно з: И. И. Каган та співавт., 2013)*.

[3563] Наведено без посилання на першоджерело; примітно, що автори, за свідченням М. С. Спірова, використовували для візуалізації лімфатичного русла ТМО перекис водню; схожа методика використана значно пізніше у роботі й І. Й. Каганом та співавторами *(2013)*.

[3564] Наведено без ініціалів і посилання на першоджерело.

[3565] Стосовно автора під прізвищем *«Sappey»* М. С. Спіров, на жаль, не зазначає рік і не наводить бібліографічний опис відповідної праці; стосовно автора, позначеного у тексті як *«Ошкадеров (1936)»*, М. С. Спіров наводить таку бібліографічну інформацію: *«Ошкадеров. 1936. Beitrage zur Frage der Abfluswege der cerebrospinalen Flussigkeit des Gehirns und des Ruckenmarks. Anatomischer Anzeiger. Bd. 82»*. Можливо, у випадку цього, другого автора йдеться про завідувача кафедри нормальної анатомії 1-го Ленінградського медичного інституту професора Василя Івановича Ошкадерова, попередника професора Михайла Григоровича Прівеса [1, 2]. У всякому випадку, він досліджував лімфатичне русло кісток і суглобів людини і тварин.

[1] *https://www.vsmu.by/nir/68-departments/kafedra-anatomii-cheloveka/1604-istoriya-kafedry-anatomiicheloveka.html.*

[2] *http://www.1spbgmu.ru/ru/obrazovanie/kafedry/274-universitet/structura/kafedry/teoreticheskie/kafedra-anatomii-cheloveka-imeni-professora-m-g-privesa/2045-istoricheskaya-spravka-o-kafedre-klinicheskoj-anatomii-i-operativnoj-khirurgii-im-prof-m-g-privesa-kurs-normalnoj-anatomii.*

[3566] *«Г. Иванов (1936) в работе о циркуляции цереброспинальной жидкости в мозге устанавливает пути ее оттока на периферию в лимфатическую и кровеносную системы через щели мягкой мозговой оболочки, зубовидные связки спинного мозга, ворсинки и грануляции паутинной оболочки и лимфатические пути твердой мозговой оболочки».*

[3567] Аналогічний висновок напрошується, виходячи з роботи А. А. Архиповича *(1973)*, уявлення про лімфатичну природу деяких судинних утворів ТМО щонайменше у першій — на початку другої половини минулого століття було панівним.

[3568] Обидві поряд цитовані роботи надруковано в одному випуску журналу. Примітно, що автори не цитують згадувану нами вище працю М. С. Спірова *(1939)*, натомість у питанні ідентифікації лімфатичних капілярів ТМО і лімфатичних судин, котрі пов'язують лімфему ТМО з регіонарними лімфатичними колекторами, цитують, поміж інших, ранішу працю М. С. Спірова *(1927)*. Найцікавіше, що цю працю не цитує у контексті розгляду проблеми лімфовідтоку ТМО сам М. С. Спіров у власній роботі 1939-го року.

[3569] Це дослідження E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, а також S. Sandrone та співавтори *(2019)* розглядають як пріоритетне в історичному плані щодо опису лімфатичного апарату ТМО *(щура)* у прилеглих до венозних пазух зонах.

[3570] М. С. Спиров, 1939; M. Földi та співавт., 1968; А. А. Архипович, 1973; M. Földi, 1999; L. Koh та співавт., 2005; P. J. Fard та співавт., 2007; И. И. Каган та співавт., 2013; F. Bucchieri та співавт., 2015; M. Matsumae та співавт., 2016; J. A. Coles та співавт., 2017; M. Pizzo та співавт., 2018 і перенести після G. Dupont та співавт., 2018, G. Dupont та співавт., 2018; Q. Ma та співавт., 2019.

[3571] Оглядові роботи у цей перелік прагнули не включати; серед робіт останніх 5-ти років наведено лише найбільш вагомі з нашої точки зору; усі праці, цитовані нами раніше, наводимо без додаткових уточнень і пояснень.

[3572] Цит. за F. Bucchieri та співавт., 2015.

[3573] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3574] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3575] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3576] Цит. за J. A. Coles та співавт., 2017: «However, many authors have pointed out that the perivascular spaces may serve similar functions *(His, 1865; Kölliker, 1867; Schwalbe, 1869; Zwillinger, 1912; Prineas, 1979; Iliff et al., 2012; see Section 6.4)*».

[3577] É. Mezey та M. Palkovits *(2015)* і вслід за ними B. Engelhardt та співавтори *(2017)* віддають пріоритет в описові лімфатичних судин ТМО саме цьому автору.

[3578] У ряді електронних фондів рік видання цієї монографії зазначено як 1875–1876 [1]. У нас у наявності є електронна форма праці 1876-го року, бібл. опис якої ми і подаємо у загальному переліку літератури.

[1] *https://hagstromerlibrary.ki.se/books/292 • https://www.donaldheald.com/pages/books/39543/axel-key-magnus-gustaf-retzius/studien-in-der-anatomie-des-nervensystems-und-des-bindegewebes • https://www.milestone-books.de/pages/books/003957/axel-key-magnus-gustaf-retzius/studien-in-der-anatomie-des-nervensystems-und-des-bindegewebes-erste-halfte-zweite-halfte-erste.*

[3579] Цитуємо за А. А. Архиповичем *(А. А. Архипович, 1973)*, як джерело, що підтверджує можливість відтоку ліквору че-

рез лімфатичну систему. Ймовірно, ідеться про таку працю: *Trolard P. Les granulations de pacchioni les lacunes veineuses de la dure-mère. J. de l'anat et de la physiol. 1892;28:177–210 (бібл. опис наводимо за R. S. Tubbs та співавт., 2019, с. 12).* Автор — Jean Baptiste Paulin Trolard *(1842–1910)* [1]. Не виключено, що у цій праці автор виклав власні уявлення щодо шляхів відтоку ліквору, опираючись на роботи інших, цитованих ним дослідників.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Baptiste_Paulin_Trolard* • M. Loukas та співавт., 2010.

3580 Цит. за M. Földi та співавт., 1968. Сучасний бібл. опис цитованої праці: Tuke JB. Morison Lectures on Insanity. Edinb Med J. 1894 Feb;39(8):673-83; *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286133/.*

3581 Цит. за G. Dupont та співавторами *(2018)*, котрі вважають автора першим, хто висловив думку про дренажну функцію періваскулярних просторів, аналогічну тій, яку здійснює лімфатична система в інших органах.

3582 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3583 Цит. за G. Dupont та співавторами *(2018)*, котрі вважають авторів першими, хто сформулював думку про можливість лімфодренажу паренхіми спинного мозку.

3584 Цит. за J. A. Coles та співавт., 2017: *«Then Zwillinger (1912) injected lipophilic dye in the subarachnoid space close to the cribriform plate of human cadavers and, after 24h, found the dye had labeled a network of vessels within the meninges, as well as in the nasal mucosa, and he identified these as lymph vessels».*

3585 Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013.

3586 На думку И. И. Каган та співавторів *(2013)*, з посиланням на И. Русньяк *(1957)* [1], L. H. Weed *(1914)* вперше *(насправді, найімовірніше, після A. Key і G. Retzius, 1875 — B. M.)* продемонстровано розповсюдження барвника [2] по періневральних просторах нюхових ниток.

[1] Русньяк И, Фёльди М, Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения. Будапешт, Академия наук Венгрии, 1957. 856 с.

[2] Йдеться про *«ferrocyanide-iron solution»* — L. Koh та співавт., 2005.

3587 Цит. за: М. С. Спиров *(1939)*.

3588 *Сперанский АД. О роли цереброспинальной жидкости в течении физиологических и патологических процессов в мозгу. Журн Эксперимент Биол Мед. 1926;(7):22–31.* Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005; характер роботи *(оглядова чи експериментальна)* і наявність у ній первинних емпіричних даних щодо означуваного питання ми не з'ясовували.

3589 Цит. за А. А. Архипович, 1973.

3590 Цит. за М. С. Спиров, 1939.

3591 Цит. за J. A. Coles та співавт., 2017: *«When [dural] lymph vessels were not fully visualized, stomata, like those in peripheral lymph capillaries, were sometimes taken as indicative of their presence (Iwanow and Romodanowsky, 1928)».*

3592 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3593 *Uljanow PN. Zur Frage der Verbindungenzwischen den subarachnoidalen Räumen des Gehirns und dem Lymphsystem des Körpers. Res Exp Med. 1929;65(1):S.621-6.* Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013.

3594 *Galkin WS. Zur Methodik der Injektion des Lymph-sistems von Sub-arachnoidalraumaus. Res Exp Med. 1930;74(1):S.482-9.* Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013.

3595 Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

3596 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3597 Цит. за L. Koh та співавторами *(2005)* і M. Matsumae та співавторами *(2016)*: *Mortensen OA, Sullivan WE. The cerebrospinal fluid and the cervical lymph nodes. Anat Rec. 1933;56:359-63.* У цій праці чи не вперше використано для ідентифікації лімфатичного дренажу ліквору з підпавутинного простору зрілої *(стать використаних тварин, ймовірно, — жіноча)* собаки Х-промені й *«рентгенконтрастні»* речовини — *«brominized oil» («brominol, light»)*, яку виявляли у верхніх глибоких шийних лімфатичних вузлах через 5 год, а також діоксид торію *(«thorotrast»)*, який виявляли у підверньощелепних та інших шийних лімфатичних вузлах через 90 хв.

3598 Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

3599 Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

3600 Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

3601 Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

3602 Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

3603 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Faber WM. The nasal mucosa and the subarachnoid space. Am J Anat. 1937; 62:121-48.*

3604 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Yoffey JM, Drinker CK. Some observations on the lymphatics of the nasal mucous membrane in the cat and monkey. J Anat. 1939;74:45-54.*

3605 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3606 Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

3607 Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Brierley JB, Field EJ. The injections of the spinal subarachnoid space with the lymphatic system. J Anat. 1948;82(3):153-66.*

3608 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3609 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Brierley JB. The penetration of particulate matter from the cerebrospinal fluid into the spinal ganglia, peripheral nerves and perivascular spaces of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1950;13:203-15.*

3610 *Варгин ВС. О движении жидкости в периневральном пространстве седалищного нерва и связи его с лимфатической системой. Труды VI Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Харьков, 1961. 189-90.* Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005.

3611 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Courtice FC, Simmonds WJ. The removal of protein from the subarachnoid space. Aust J Exp Biol Med Sci. 1951;29:255-63.*

3612 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3613 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Simmonds WJ. The absorption of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Aust J Exp Biol Med Sci. 1952;30:261-70.*

3614 Цит. за F. Bucchieri та співавт., 2015; *Lecco V. Di una probabile modificazione delle fissure linfatiche della della parte dei seni venosi della dura madre. Arch Ital Otol Rinol Laringol. 1953;64:287-96.*

3615 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Schurr PH, McLaurin RL, Ingraham FD. Experimental studies on the circulation of the cerebrospinal fluid and methods of producing communicating hydrocephalus in the dog. J Neurosurg. 1953;10:515-25.*

3616 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Woollam DH, Millen JW. An anatomical approach to poliomyelitis. Lancet. 1953;1:364-7.*

3617 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3618 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3619 Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Bowsher D. Pathways of absorption ofprotein from the cerebrospinal fluid: An autoradiographic study in the cat. Anat Rec. 1957;128:23-39.*

3620 *Бородин ЮИ. Об оттоке жидкости из подпаутинного пространства собаки. Проблемы морфологии, Новосибирск, 1958. С. 136-42.* Цитату наведено за: Н. А. Пахтусова, 2005; характер роботи *(оглядова чи експериментальна)* і наявність у ній первинних емпіричних даних щодо означуваного питання ми не з'ясовували.

3621 Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Svane-Knudsen V. Resorption of the cerebro-spinal fluid in guinea-pig; an experimental study. Acta Otolaryngol. 1958;49(3):240–51.*

3622 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3623 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

3624 Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3625] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3626] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Di Chiro G, Stein SC, Harrington T. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea in normal dogs. Radioisotope studies of an alternate pathway of CSF drainage. J Neuropathol Exp Neurol. 1972;31(3):447-53.* Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Di Chiro G. Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. Nature. 1964;204:290-1 • Di Chiro G, Girton ME, Frank JA, Dietz MJ, Gansow OA, Wright DC, Dwyer AJ. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: depiction with MR cisternography in dogs. Radiology. 1986;160(1):221–2.*

[3627] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3628] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3629] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[3630] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[3631] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Foldi M, Gellert A, Kozma M, Poberai M, Zoltan OT, Csanda E. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. Acta Anat (Basel). 1966;64:498-505.*

[3632] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Foldi M. Lymphogenous encephalopathy. In: Lymph and the lymphatic system (Proceedings of the Conference on Lymph and the Lymphatic System, 1965, New Orleans). Springfield, Ill., Thomas, 1968. 392 p., P. 169-98.* Інші 3 джерела — цит. за M. Földi, 1999.

[3633] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[3634] Цит. за J. A. Coles та співавт., 2017: *«In the cortical dura, «blood vessels, lymphatics and nerve fasciculi ..... grouped in focal aggregates» were observed in rat by Waggener and Beggs (1967)...».* Бібл. опис джерела: *Waggener JD, Beggs J. The membranous coverings of neural tissues: an electron microscopy study. J Neuropathol Exp Neurol. 1967;26(3):412-26.*

[3635] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Potts DG, Deonarine V, Welton W. Perfusion studies of the cerebrospinal fluid absorptive pathways in the dog. Radiology. 1972;104(2):321-5.*

[3636] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Cserr HF. Relationship between cerebrospinal fluid and interstitial fluid of brain. Fed Proc. 1974;33(9):2075-8.*

[3637] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000. Exp Neurol. 1974;45(1):50-60.*

[3638] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Casley-Smith JR, Földi-Börsök E, Földi M. The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles. Br J Exp Pathol. 1976;57(2):179-88 • Casley-Smith JR, Clodius L, Földi-Börcsök E, Grüntzig J, Földi M. The effects of chronic cervical lymphostasis on regions drained by lymphatics and by prelymphatics. J Pathol. 1978;124(1):13-7.*

[3639] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Bradbury MW. Proportion of cerebrospinal fluid draining into jugular lymphatic trunks of the cat [proceedings]. J Physiol. 1978;276:67P-68P.*

[3640] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Борисов АВ, Решетилов ВИ. Анатомическое обоснование резорбции ликвора структурами микроциркуляторного русла твердой оболочки спинного мозга человека. Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1979;(11):26-31.* Див. також: *Решетилов ВИ. О некоторых функциональных особенностях микроциркуляторного русла твердой оболочки спинного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1979;(5):31-6 (цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005).*

[3641] Цит. за L. Koh та співавт., 2005.

[3642] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Bradbury MW, Deane R, Segal MB, Westrop RJ: Recovery of [125I] albumin in deep cervical lymph of the sheep after intraventricular injection. J Physiol. 1980;305:52P.* Бібл. опис праці M. W. Bradbury та співавторів *(1981)* подаємо у загальному списку літератури *(fons fontium)*.

[3643] Цит. за L. Koh та співавт., 2005.

[3644] Цит. за S. Sandrone та співавторами *(2019)*, котрі вважають це дослідження першим, у якому засвідчено функціонально значущий лімфатичний дренаж рідини з порожнини черепа щура: *Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, Patlak CS. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. Am J Physiol. 1981;240(4):F319-28 (бібл. опис подаємо із бази даних PubMed).*

[3645] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Asano Y, Hasuo M, Teraoka M, Furuse M, Kageyama N. [Cerebrospinal fluid absorption into lymphatic system in condition of increased intracranial pressure (author's transl)]. No To Shinkei. 1981;33(7):673-8. Japanese (бібл. опис подаємо із бази даних PubMed).*

[3646] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *McComb JG, Davson H, Hyman S, Weiss MH. Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. J Neurosurg. 1982;56(6):790-7.*

[3647] Цит. за M. Pizzo та співавт., 2018: *Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. J Neurosurg. 1982;56(4):475-81.*

[3648] Цит. за L. Koh та співавт., 2005.

[3649] Цит. за И. И. Каган та співавт., 2013: *Cserr H. F. Flow of brain interstitial fluid and lymph. Intracranial Pressure. Berlin. 1983;(5):618-21.*

[3650] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Hasuo M, Asano Y, Teraoka M, Ikeyama A, Kageyama N. Cerebrospinal Fluid Absorption into the Lymphatic System in Increased Intracranial Pressure. In: S. Ishii, H. Nagai, M. Brock (eds), Intracranial Pressure V. Springer, Berlin, Heidelberg, 1983. 916 p., P. 611–617.*

[3651] Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *Love JA, Leslie RA. The effects of raised ICP on lymph flow in the cervical lymphatic trunks in cats. J Neurosurg. 1984;60(3):577-81.*

[3652] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *McComb JG, Hyman S, Weiss MH. Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the cat. In: K. Shapiro, A. Marmarou, H. Portnoy (eds), Hydrocephalus. New York, Raven Press, 1984. 416 p., P. 83–98 (бібл. опис виправлено нами).*

[3653] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Pile-Spellman JM, McKusick KA, Strauss HW, Cooney J, Taveras JM. Experimental in vivo imaging of the cranial perineural lymphatic pathway. AJNR Am J Neuroradiol. 1984;5(5):539-45.*

[3654] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Szentistványi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. Am J Physiol. 1984;246(6 Pt 2):F835-44.*

[3655] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Gomez DG, Fenstermacher JD, Manzo RP, Johnson D, Potts DG. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: olfactory pathways. Acta Otolaryngol. 1985;100(5-6):429-36.*

[3656] Цит. за Q. Ma та співавтор., 2019: *Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. Brain Res. 1985;326(1):47-63.*

[3657] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Erlich SS, McComb JG, Hyman S, Weiss MH. Ultrastructural morphology of the olfactory pathway for cerebrospinal fluid drainage in the rabbit. J Neurosurg. 1986;64(3):466-73.*

[3658] Цит. за B. L. Sun та співавт., 2018: *Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. Anat Embryol (Berl). 1987;175(3):289-301.* Це дослідження E.N.T.P. Bakker та співавтори *(2016)*, а також S. Sandrone та співавтори *(2019)* цитують як пріоритетне у історичному плані щодо опису лімфеми ТМО *(щура)* у прилеглих до пазух зонах.

[3659] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Атчабаров БА, Абеуов БА, Сыдыков УС, Джамаева ГЕ. Участие лимфатической системы в оттоке спинномозговой жидкости при внутричерепной гипертензии. Вопр. Нейрохирургии. 1988;(5):45-7.*

[3660] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Насырова ИИ. Экспериментальные данные о связях лимфатического русла шеи с циркуляторными системами головного мозга. Материалы II Всерос.*

съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. 1988. С. 88.

[3661] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Harling-Berg C, Knopf PM, Merriam J, Cserr HF. Role of cervical lymph nodes in the systemic humoral immune response to human serum albumin microinfused into rat cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol. 1989;25(2-3):185-93.*

[3662] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Leeds SE, Kong AK, Wise BL. Alternative pathways for drainage of cerebrospinal fluid in the canine brain. Lymphology. 1989;22(3):144-6.*

[3663] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Wang HJ, Casley-Smith JR. Drainage of the prelymphatics of the brain via the adventitia of the vertebral artery. Acta Anat (Basel). 1989;134(1):67-71.*

[3664] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Yamazumi H. [Infiltration of India ink from subarachnoid space to nasal mucosa along olfactory nerves in rabbits]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1989;92(4):608-16. Japanese (бібл. опис взято із бази даних PubMed).*

[3665] Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Manzo RP, Gomez DG, Potts DG. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Inner ear pathways. Acta Otolaryngol. 1990;109(5-6):389-96.*

[3666] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *McComb GJ, Hyman S. Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the primate. In: B.B. Johansson, H. Widner (eds), Pathophysiology of the blood-brain barrier. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1990. P. 421-437 (бібл. опис перевірити не вдалося).*

[3667] Цит. за R. J. Fox та співавт., 1996: *Picard JD, Felgeres A, Hartl C. A la recherche du système lymphatique du névraxe [In search of the lymphatic system of the central nervous system]. J Mal Vasc. 1990;15(1):5-13. French (бібл. опис взято із бази даних PubMed).*

[3668] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Yamada S, DePasquale M, Patlak CS, Cserr HF. Albumin outflow into deep cervical lymph from different regions of rabbit brain. Am J Physiol. 1991;261(4 Pt 2):H1197-204.*

[3669] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Tsay TT, Lin JD. Changes of deep cervical lymph flow following the infusion of isotonic, hypotonic, and hypertonic NaCl in rabbit. Life Sci. 1992;50(13):979-86.*

[3670] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Zhang ET, Richards HK, Kida S, Weller RO. Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. Acta Neuropathol. 1992;83(3):233-9.*

[3671] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Kida S, Okamoto Y, Higashi S, Futami K, Yamashima T, Yamashita J, Weller RO. Morphological Aspects of Interstitial fluid drainage from the rat brain. In: H. Nagai, K. Kamiya, K. Ishii (eds), Intracranial pressure IX. Tokyo, Springer, 1994. 685 p., P. 136-139 (бібл. опис виправлено нами).*

[3672] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Botel C, Brinker T, Walter GF, Becker H, Dietz H, Hedrich H. A species comparing study of lymphatic absorption of cerebrospinal fluid. In: M.H. Witte, C.L. Witte (eds), Progress in Lymphology XIV. Zurich, International Society of Lymphology, 1994. P. 688–691 (повний бібл. опис знайти не вдалося).*

[3673] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Brinker T, Botel C, Samii M. A species comparing radiological study on the absorption of cerebrospinal fluid into the cervical lymphatic system. In: H. Nagai, K. Kamiya, K. Ishii (eds), Intracranial pressure IX. Tokyo, Springer, 1994. 685 p., P. 559-560 (бібл. опис виправлено нами).*

[3674] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013: *Демин АВ, Ким ВИ, Насырова ИИ. Морфологические изменения лимфатических узлов при экспериментальных кровоизлияниях в ЦНС. Анатомо-хирургическое обоснование оперативных вмешательств. Межвузовский сборник научных работ. Саратов, Издательство СГМУ, 1996. С. 13–14 (бібл. опис не уточнено).*

[3675] Цит. за F. Bucchieri та співавт., 2015: бібл. опис наводимо у загальному списку літератури *(fons fontium)*. S. Sandrone та співавтори *(2019)* вважають це дослідження першим, у якому описано отвори *(стомати)* між мезотеліальними клітинами ТМО людини, котрі можна трактувати як прелімфатичні елементи менінгеальної дренажної системи *(див. далі)*.

[3676] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Slusarczyk K, Slusarczyk R, Kiwic G. Lymphatic outflow of the cerebrospinal fluid in rats. Folia Morphol (Warsz). 1996;55(4):453-4.*

[3677] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013: *Каган ИИ, Демин АВ, Насырова ИИ, Ким ВИ, Чемезов СВ. Экспериментальные и клинико-секционные данные о внечерепных лимфатических путях компенсации мозговых кровоизлияний. Вопросы клинической, экспериментальной хирургии и прикладной анатомии (сб. научн. раб.), СПб., 1998. С. 61–63.*

[3678] Чи не перше якісне експериментальне дослідження, присвячене верифікації популярного на даний час концепту щодо можливої ролі дренажних систем мозку у кліренсі β-амілоїду і патогенезі хвороби Альцгеймера.

[3679] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013: *Демин АВ. Внечерепные лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний. Автореф. дис. канд. мед. наук. Оренбург, 1999, 19 с. • Демин АВ. Внечерепные лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний. Морфология. 1999;116(5):14-7 • Демин АВ. Лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний и анатомоэкспериментальное обоснование эндоназального введения вазоактивных лекарственных средств. Рос Морф Вед. 1999;(1–2):11.*

[3680] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Каган ИИ. Внечерепные пути оттока ликвора из полости черепа и их участие в компенсации мозговых кровоизлияний. Рос Морф Вед. 1999;(3–4):53 • Каган ИИ. Ликворо-лимфатические связи как проблема сосудистой неврологии. Морфология. 2004;126(4):55.*

[3681] Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005; *Тугунтаева АЮ. Анатомо-клиническое обоснование лимфотропной терапии в комплексном лечении черепно-мозговой травмы у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2003. 20 с.*

[3682] Цит. за M. Pizzo та співавт., 2018.

[3683] Бібл. опис перенесено у загальний список літератури *(fons fontium)*.

[3684] Бібл. опис перенесено у загальний список літератури *(fons fontium)*.

[3685] Ще раз наголошуємо, що демонстровані муляжі виготовляли шляхом точного копіювання аналогічних анатомічних препаратів, під час створення яких анатом міг використовувати ті чи інші методи візуалізації певних структур, у даному випадку — лімфатичних судин. Не виключено, що під час виготовлення замовлення *(муляжу)* як навчально-демонстраційного засобу, модельєри користувалися рисунками, наявними на той час анатомічними атласами, які часто схематично відображали пануючі анатомічні уявлення, або й взагалі, у деяких питаннях візуалізації могли спиратися на усні вказівки чи повідомлення замовників-анатомів. Так, при виготовленні експонатів для Жозефінума [1], P. Mascagni — куратор проєкту, здійсненого на замовлення Імператора Священної Римської Імперії Йосифа II *(який мав у тому числі й дарований Папою Римським титул Короля Галичини та Володимирії* [2]) — не оминув увагою й відображення у муляжах структурних корелятів досліджуваної ним лімфатичної системи *(I. K. Lukic та співавт., 2003)*.

---

[1] *Josephinum*, Відень, Австрія; *http://www.josephinum.ac.at/*.

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Король_Русі*.

[3686] Англ. — *overinterpretation*.

[3687] *«The model showing lymphatic vessels covering the surface of the brain is an obvious example of overinterpretation in anatomy (model 251; fig. 1). The lymphatic system was the focus of Paolo Mascagni's scientific interest, and the Josephinum collection was the first to include his findings[9–11]. He made 28 models dealing with lymphatic drainage, including three full-size body models. He also developed mercury injections as a new technique to visualise lymph vessels[9]. **Mascagni was probably so impressed with the***

***lymphatic system that he saw lymph vessels even where they did not exist — in the brain[12]**. The lack of lymphatic circulation in the brain was first described in detail in the late 19th century[13]. Mascagni could have been seduced by the appearance of the **arachnoid, whose thread-like structures resemble lymph vessels**. Also, he could have extended his finding of lymphatic drainage in every body organ to the conclusion that the brain should not be an exception. His preparations of the lymphatic vessels were so intricate and rich that they confused restorers: on a full-body model currently on display, the deferent duct connects to the inguinal lymph vessels» (виділено нами — В. М.).*

3688 Цю помилкову ідентифікацію I. K. Lukic та співавтори *(2003)* схильні розглядати як наслідок порушення нативної анатомічної структури у ході виготовлення корозійного препарату без виявлення помилки на наступних етапах: *«This erroneous visualisation of the arteries of the brain is difficult to explain. The branching pattern of the carotid arteries is accurately shown on another 18 models, suggesting that the Florence anatomists were familiar with the vascular anatomy of the head and neck. They also mastered the corrosion technique — two corrosion preparations, coronary arteries and the venous drainage of the brain, are accurate. It is thus possible that the model was damaged or changed during the restoration process. Unfortunately, the original water painting of the model is missing. **We believe that the model contains a factual error — a corrosion preparation that went wrong and the mistake was not recognised**. The reason for this error might have been the irrelevance of brain vascularisation in the 18th century. Although rapid progress of neuroscience started in 1664, when Thomas Willis published his crude technique for fixation of nervous tissue[14], the exact knowledge of the deep-brain arteries would not become clinically relevant until neurosurgery and neuroradiography developed at the end of the 19th century[15]» (виділено нами — В. М.).*

3689 Розглядається авторами як явне перебільшення значущості й величини анастомозів великого вушного нерва з лицевим нервом: *«Such visualisation is an obvious exaggeration. The facial branches of the greater auricular nerve are very few in number and tiny. They anastomosise with the stem of the facial nerve and its collateral branches and supply a part of the parotid region[12]. Such a mistake is surprising, especially if we have in mind that Mascagni and the founder of the Florence school of wax modelling, Felice Fontana, had comprehensive knowledge of the peripheral nerves[3]. Fontana was the first to publish an accurate description of the peripheral nervous system[3]».*

3690 Про що свідчить також випадок 4 із серії, виявленої I. K. Lukic та співавторами *(2003)* — аномалія позиціювання додаткового нерва або атеросклеротичне ураження хребтової артерії чи кальцифікація тяжа ТМО; автори не без очевидної іронії зазначають, що *«Флорентійські майстри, ймовірно, були першими, хто зіткнувся з варіацією “один-на-мільйон”»*: *«To the best of our knowledge, such an anomaly has not been described previously. The Florentine masters were possibly the first to run into a one-in-a-million variation. They might also have been confused by an unrecognised pathological finding, such as an atherosclerotic plaque of the vertebral artery or calcification of the dural ligaments».*

3691 Сучасними прикладами *«применшення»* чи, навпаки, *«гіперболізації»* певних анатомічних структур і структурних особливостей ілюструються I. K. Lukic та співавторами *(2003)* прикладами піднебінно-піхвового каналу *(canalis palatovaginalis)* і дублікації каналу зорового нерва.

3692 *«We seem to be overconfident in the power of technology, forgetting that it is us who have to make the final interpretation of the images and make the best clinical decision».*

3693 Як це роблять, зокрема, O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018)*, вважаючи позицію I. K. Lukic та співавторів (2003) щодо опису П. Масканьї лімфеми мозку помилковою.

3694 Хоча середній *(tunica media)* та адвентиційний *(tunica adventitia)* шар судинної стінки, як буде продемонстровано далі, є шляхами відтоку міжклітинної рідини від мозку у позачерепні лімфатичні судини шиї *(R. O. Weller та співавтори, 2009 b)*.

3695 Про ідентифікацію лімфоїдних елементів мозку, розташованих пері- чи параваскулярно, існують лише поодинокі повідомлення *(J. W. Prineas, 1979; M. Lohrberg і J. Wilting, 2016; див. с. 289–290)*, їхню валідність станом на даний час оцінити важко, однак зазначимо, що, по-перше, вони стосуються судин, занурених у мозкову речовину, отже, припускати наявність аналогічних утворів у магістральних екстрацеребральних стовбурах і в такому об’ємі, як це продемонстровано на препараті школи П. Масканьї, важко. По-друге, уся наукова спільнота, що визнає вагомість результатів П. Масканьї стосовно лімфатичних судин ТМО, фактично ігнорує роботи J. W. Prineas *(1979)* та M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)*, котрі можна було б розглядати як підтвердження ще однієї групи спостережень П. Масканьї. Це важко пояснити якимись раціональними міркуваннями.

3696 *«Case XIII modele; Male head and neck showing the surface of the encephalon with the convolutions and superficial vessels of the brain, divisions of the trigeminal nerve, and hypoglossal nerve» (A. Riva та співавт., 2010).*

3697 *Cagliari Citadel of Museums*, Сардинія, Італія. Є найменшою порівняно з флорентійською, віденською і болонською колекціями, містить лише 23 демонстраційні анатомічні муляжі *(«models», «moulage»)*. Найімовірніше, авторство належить зрілому Clemente Michelangelo Susini *(1754–1814)* — головному скульптору флорентійського музею La Specola [1], час виготовлення — 1803–1805 рр *(A. Riva та співавт., 2010)*. Колекцію замовлено сардинійським анатомом Francesco Antonio Boi під час його перебування на кафедрі хірургічної анатомії при госпіталі *Santa Maria Novella*, доставлено у Кальярі у 1806 році *(Ibid.)*. A. Riva та співавтори *(2010)*, з посиланням на працю P. Meloni Satta *(1877)*, зазначають, що автором анатомічних препаратів, з яких C. M. Susini виготовляв воскові муляжі, був сам F. A. Boi; муляжі виявилися напрочуд стійкими — проіснували 2 століття без потреби у реставраційних роботах. Важливо, що і C. M. Susini, і F. A. Boi були, фактично, учнями П. Масканьї [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/La_Specola* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Clemente_Susini.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations.*

3698 Експонати цієї колекції виготовлені, за словами A. Riva та співавтори *(2010)*, у 1810 р.

3699 *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations.*

3700 Зверніть увагу, що досягнення природної, значущої для навчання хірургів реалістичності препарату означало його відображення як такого, що містить не мертві, а живі тканини — у цьому полягає сенс будь-якого навчального муляжа *(дидактичну обумовленість створення муляжів і анатомічних препаратів важко заперечити)*. Більш того, муляжі *«повинні»* володіти елементами схематизації, що розширює можливості модельєра, дозволяє жертвувати візуальною точністю задля демонстративності. За таких умов відсутність візуалізації лімфатичних судин на комплексних препаратах мозку у C. M. Susini свідчить про те, що автор і його консультант-анатом вважали ці судини *«невидимими»* не лише в умовах нативного анатомічного препарату, а й у живій тканині; більше того, вони не виявили бажання відобразити їх навіть із схематично-навчальною метою. Отже, є сенс припускати існування вагомої причини їх байдужого ставлення до *idée fixe* наукового доробку P. Mascagni — лімфатичної системи мозку, причому ще за життя самого автора [1]. Важлива деталь: повторимось, що C. M. Susini і F. A. Boi були, фактично, учнями П. Масканьї [2].

[1] 25.01.1755 – 19.10.1815 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations.*

3701 *«The so-called bloodbrain barrier ... prevents the formation of transudate ... As transudate does not form in the CNS, it is not necessary to have any lymphatic vessel in this part of the human body».*

3702 Це видно із відповідного фрагменту праці P. Mascagni *(1787)*, цитованої F. Bucchieri та співавторами *(2015)*, переклад якої здійснили S. Sandrone та співавтори *(2019)*. Так, після опису власних спостережень лімфатичних судин, розташованих вздовж ТМО, і деяких технічних деталей візуалізації судин за допомогою зафарбованого і безколірного бджолиного воску, автор повідомляє: *«I saw that the lymphatics at the surface of the brain were similarly filled with colorless beeswax. Although in cadavers sometimes efusions of blood were found, I saw certain small vessels flled up which so much resembled lymphatics because of [their] nodes, course and other characteristics, that, through long experience, it was impossible to doubt they were of the same kind. But since these very tiny vessels for the most part merge with veins carrying blood, between the layers of the hard membrane [and] near to the channel of the longitudinal sinus, they eventually drop out of sight. The same happens to the [vessels] bending down from the hemispheres to the base of the brain, when they join the circumference of the carotid arteries. However, these are so extremely tiny that I never succeeded to inject them with quicksilver. But I injected other small vessels located in the arachnoid, wide enough to fnd them filled with air or beeswax, afer injection of the blood vessels. They simulated the aspect of lymphatics; quicksilver quite easily went from the trunk to its sprigs, like in the liver, but owing to the delicacy of the wall they tend to rupture soon, so that up to now I have tried in vain to get as far as the glands with the injection [method]. Certainly mercury appears sharply defined in some canal, branches seem to go of from the trunks, but because their size is too small, I am still undecided about their nature. The vertebral and carotid arteries are surrounded by very tiny filaments, which in all respects resemble lymphatics, although they are devoid of fuid. After the more successful injections, they are filled with colorless beeswax, and in all respects they are like lymphatics. Finally, I filled lymphatics with mercury in the carotid canal itself and at the site where the jugular vein has its exit; these run towards glands at the inside of the internal carotid, close to the beginning of the carotid canal and adjoining the larger straight internal muscle of the head, or [they run to the glands] lying in the division of the internal jugular vein. These trunks clearly show that lymphatics emerge from the cranial cavity; nobody will deny that their branches and origins are present in the organ and in the [other] structures of that same cavity. Although what has been said about the existence of lymphatics in the brain still has to be amended and completed, one thing at any rate remains to be accomplished: that the continuity of twigs and branches with its trunks may extend to the glands of the eye. This joy is still a wish of mine (Translation by Jan van Gijn)» (S. Sandrone та співавт., 2019).*

3703 Періваскулярно.

3704 Періваскулярного простору.

3705 У розглядуваному випадку — можливо й артефактних.

3706 ЦНС — системне поняття, що об'єднує певні анатомічні структури насамперед за функціональним принципом.

3707 Приміром, S. Sandrone та співавтори *(2019)*, полишаючи будь-які двозначності, описані лімфатичні структури ТМО і поверхневі судини мозку в аналізованій ними роботі P. Mascagni *(1787)* розглядають саме як елементи *«лімфатичної системи у мозку»*: *«To give the scientific community direct access to Mascagni's texts, here we provide the English translation of his very first account of lymphatic system within the brain ...»*. Закінчення цитованої роботи S. Sandrone та співавторів *(2019)* засмучує демагогічністю: *«The myth that the CNS has no interaction with peripheral immunity, in part due to the lack of lymphatic vessels, can definitively no longer be supported. As the contemporary description of lymphatics within the CNS marks a milestone in the history of neurology, learning and studying the history of medicine, especially through the direct exploration of the original texts, will help the scientific community to further appreciate modern discoveries as well as to pave the way to future biomedical breakthroughs».* Концептуальне положення, над якими іронізують автори *(на початку роботи — «a long-lasting dogma that the brain was an «immune-privileged site»»)*, спеціалістами навряд чи коли-небудь розглядався у догматичному ключі, однак, залишається, за певними міноритарними винятками, не дезавуйованим *(див. с. 285–287)*. Більше того, щонайменше посмішки заслуговують гучні заяви про *«повалення догми про імунологічну привілейованість мозку»* віднайденням позамозкового лімфатичного апарату у порожнині черепа. Ні до чого іншого, як до нової догматизації й стигматизації, такі заяви призвести не можуть. Ось як це відбувається: *«Swedish anatomist Magnus Gustaf Retzius (1842–1919), son of the anatomist Anders Retzius (1796–1860),* ***probably became a major impediment to research progress in neuroimmunology****. In his Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes, which was compiled in German with the pathologist Axel Key and published by Norstedt and Söner in Stockholm in 1875, a detailed description of the lack of lymphatic circulation in the brain was provided. This work, which certainly* ***betrayed Mascagni's original intention****, may have been misleading many scientists for almost 150 years, perhaps leading to the widespread, but wrong, belief that Mascagni «was probably so impressed with the lymphatic system that he saw lymph vessels even where they did not exist — in the brain»[9] (but see also the 38th edition of the medical textbook Gray's Anatomy)» (виділено нами — B. M.)*. Шкода, що такі поважні видання, як «*Nature Medicine*», стають майданчиком історіографічного дискурсу сумнівної якості.

3708 O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018)* пишуть: *«... Mascagni's discovery of the meningeal lymphatics was forgotten for two centuries because no one could repeat his experiments due to technical problems».*

3709 *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni.*

3710 *Https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations: «In 1781, Mascagni began advising sculptor Clemente Susini, who was working on a collection of human anatomical waxes. The collection was completed in 1786 and consisted of approximately 800 pieces* [4]» ■ *Https://en.wikipedia.org/wiki/Clemente_Susini: «In 1771 Felice Fontana asked Leopold, Grand Duke of Tuscany to provide financial support for a workshop to prepare wax models for use in teaching anatomy. The workshop was part of the Natural History Museum, and later was called La Specola. The first modeler was Giuseppe Ferrini.* [2] *Susini joined the wax-modelling workshop in 1773.* [3] *He was given medical direction by Fontana.* [4] *Susini had become the chief modeller at the workshop by 1782. ... In 1780 Joseph II, Holy Roman Emperor, brother of the Grand Duke of Tuscany, visited the museum. He was profoundly impressed by the models, perceiving the value they would provide to students of medicine, and ordered a set of models.* [3] *The work was undertaken between 1781 and 1786, and consisted of about 1000 wax sculptures. The models were based in part on anatomical drawings, and in part on corpses dissected by anatomists such as Felice Fontana and Paolo Mascagni».*

3711 *Josephinum*, Відень, Австрія.

3712 Схематичність скульптурної фіксації ми вже обговорювали; рисунки з праці П. Масканьї 1787-го року, наведені вище *(S. Sandrone та співавт., 2019)*, виконані, найімовірніше, у техніці монохромної графіки, котра навряд чи може задовільно відтворити усі важливі з точки зору сучасності структурні нюанси.

3713 Хоча цей факт був щонайменше двічі опублікований набагато раніше: *«Almost two centuries later, another Italian scientist reported Mascagni's «discovery» of lymphatic vessels after inspecting samples of human dura (Lecco, 1953) ...» (S. Da Mesquita та співавт., 2018 a)* і *«More recent reports (Lecco, 1953; Li et al. 1996) have also confirmed this historic observation»*

(F. Bucchieri та співавт., 2015). Останнє твердження авторів важко перевірити: у роботі J. Li та співавторів *(1996)* згадок про вклад P. Mascagni чи V. Leccо ми не знайшли.

[3714] Ось свідчення непростої ситуації щодо фіксації описаних ad oculus лімфатичних макроструктур у працях піонерів дослідження морфології нервової системи: *«Dural lymph vessels were described in humans by Mascagni in 1787 (reproduced in Bucchieri et al., 2015), and by von Recklinghausen (1862). But dural lymph vessels are not normally conspicuous and, although Boehm (1869), for example,* ***discussed them, neither he nor Key & Retsius (1875) indicate them in heir figures****; despite searching for them,* ***von Recklinghausen did not find them in the guinea pig****» (J. A. Coles та співавт., 2017; виділено нами — В. М.)*. B. Engelhardt та співавтори *(2016)* теж демонструють обережне ставлення у цьому питанні: *«Lymph vessels of the dura mater* ***were probably described first*** *by Mascagni in 1787 in his study «De lymphaticis profundis capitis et colli» [21], and since then, functional drainage by this route has been demonstrated by Schwalbe et al. [121], Andres et al. [9], Cserr and Knopf [34], Kida et al. [69], and more recently by Aspelund et al. [11] and by Louveau et al. [81]» (виділено нами — В. М.)*. У наступній роботі B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, незважаючи на визнання у попередній роботі пріоритету P. Mascagni у ідентифікації лімфатичних структур ТМО, фактично віддають пріоритет у цьому питанні G. Schwalbe, цитуючи повідомлення É. Mezey та M. Palkovits *(2015)*: *«... rediscovery of lymphatic vessels in the dura mater, which were first described in the 18th century[17]...»* і обходячи увагою добре відоме їм повідомлення F. Bucchieri та співавторів *(2015)* [1]. Цікаво, що згадувана B. Engelhardt та співавторами *(2017)* праця G. Schwalbe була опублікована у 1869-му році; отже, автори чинять рутинну помилку, відносячи її до 18-го століття *(слід було зазначати 19-те століття)*, натомість саме робота P. Mascagni відноситься до 18-го століття.

[1] Посилання на цю працю у B. Engelhardt та співавторів *(2016)* наявне під номером [21].

[3715] Нині — Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

[3716] Агіографія *(від грец. ἅγιος — «святий», і γράφω — «пишу»)* — жанр християнської літератури, присвячений опису життя святих, а також наукова дисципліна, що вивчає історію виникнення життєписів святих [1]. Юродство *(заради Христа)* — чи не найтяжча форма християнської аскези, котра полягає у показовому зреченні власного раціонального розуму, вдаваному божевіллі задля посоромлення *«лукавства розуму світу цього»* перед лицем Істини. При цьому юродивий залишається вповні притомним, однак старанно приховує це, відкриваючись одиницям. *«Юродство (стцерк.-слов. оуродъ, юродь [1] — «дурень, безумний» [2]) — культурно-історичний і соціально-психологічний феномен, граничне самопринижения людини, що виявляється у формі гротесково-трагічної самоіронії.[3]. ... Парадоксальна природа подвигу юродства Христа ради (уявне божевілля з метою викриття зовнішніх мирських цінностей, приховування власних чеснот і привертання на себе зневаги й образ) визначає традиційний набір мотивів житій юродивих використання цитат з 1-го Послання до Коринтян ап. Павла (1 Кор. 1:25–27; 3:18–19; 4:10) та ін., які слугують свого роду виправданням цього подвигу...»* [2]. Образ юродивого, зазвичай ширший, аніж класичний *«безумний чоловік у лахмітті»*; загальновідомий приклад *«інтелігентного юродивого»* — князь Мишкін Ф. Достоєвського [3].

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Аріографія.*

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Юродство.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Foolishness_for_ Christ.*

[3717] Спіров Михайло Сергійович *(1892–1973)* — народився у с. Вишегорському Сергацького повіту Нижегородської губернії у сім'ї священика. У 1917 р. закінчив медичний факультет Московського університету, працював помічником прозектора анатомії Вищої Московської медичної школи, Київського медичного інституту, старшим прозектором анатомії Ленінградської військово-медичної академії і старшим асистентом кафедри анатомії Ленінградського педагогічного інституту імені О. І. Герцена. Завідувач кафедри анатомії Київського медичного інституту *(1930)*, професор *(1932)*. Заслужений діяч науки і техніки України *(1943)*. За свідченням очевидців — глибоко релігійна, урівноважена, доброзичлива й порядна людина. Досліджував будову міжниркових тіл, ембріогенез мозкових оболон людини, шляхи циркуляції ~LCS~, деякі вади розвитку людини, морфологію легень у порівняльному аспекті, лімфатичну систему, зокрема тонкої кишки, черевної порожнини, гортані, щитоподібної залози, трахеї і ТМО *(навед. за: В. Г. Черкасов, http://nmuofficial.com/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-anatomyy-cheloveka/istoriya-kafedri-7/)*.

[3718] Кількість спостережень, вік, стать і причини смерті не вказано, їх можливий вплив на стан ТМО не аналізовано.

[3719] Посилання, яке подає М. С. Спіров: *«О движении цереброспинальной жидкости в мозге и его подоболочечных пространствах. Архив биологических наук»*; ймовірне точне посилання таке: *Иванов ГФ. О движении цереброспинальной жидкости в мозгу и его подоболочечных щелях. Арх. Биол. Наук. 1935;39:31-7.*

[3720] *«Лимфатические сети твердой оболочки головного мозга весьма похожи на венозные, и только по некоторым отдельным признакам (замкнутость сети, образование местных утолщений и большое выступание сетей) и особенностям топографического расположения удается с несомненностью дифференцировать лимфатические сети от венозных сплетений. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки вследствие особенностей ее строения имеют особенную форму и расположение и отличаются от таковых других соединительнотканных образований» (М. С. Спиров, 1939).*

[3721] Див. наступну виноску.

[3722] Що було встановлено для інших органів — А. Сушко, 1937 *(цит. за: М. С. Спиров, 1939; Сушко А. Морфологія відтікання легеневої лімфи в людини. Лімфатичні судини легені поверхневі, глибокі й відвідні. Експер. Медицина. 1937:(1))*; *«Нужно думать, что в рыхлых соединительнотканных структурах perivascula, окружающих ствол, ветви средней артерии твердой мозговой оболочки и вены, происходит распространение инъекционной массы и проникновение ее в систему тонких лимфатических ходов (рис. 2, 8, 9, 12 и 13). ... Совершенно очевидно, что разрыхленные участки твердой мозговой оболочки, окружающие кровеносные сосуды, содержат пространства, дисперсно инъицировавшиеся в моих случаях и дающие начало лимфатическим сосудам (препараты № 1, 5, 7 и 8). Периваскулярные пространства твердой мозговой оболочки инъицируются, как пространства, как система ходов в адвентиции сосудов или en masse выполняются инъекционной массой. ...* ***В твердой оболочке головного мозга периваскулярные пространства сообщаются, нужно думать, с системой тонких ходов, пронизывающих твердую оболочку и представляющих вставочное звено абсорбирующей лимфатической системы твердой мозговой оболочки, — системой, связывающей ее периваскулярные пространства с оформленными лимфатическими путями.*** *Я не мог установить продолжение этих тонких ходов твердой мозговой оболочки в вены, от которых они отличаются и своей формой и положением в другом структурном слое твердой оболочки, и трактую их, как принадлежащие к структурам лимфатической системы. Они содержатся как в наружном (препарат № 3), так и во внутреннем слое твердой мозговой оболочки (препараты № 2 и 9). ... Система тонких ходов твердой оболочки головного мозга человека, связанная с периваскулярными пространствами, принадлежит к структурам лимфатической системы и представляет ее добавочное звено. ... Выявляемые в условиях инъекции пути, соединяющие твердую оболочку головного мозга с паутинной и мягкой оболочками,*

проходимы для цереброспинальной жидкости в ее оттоке на периферию» (М. С. Спиров, 1939; виділено нами — В. М.).

[3723] М. С. Спиров *(1939)*: *«Система тонких лимфатических ходов, пронизывающих внутренний слой твердой мозговой оболочки, может способствовать абсорбции цереброспинальной жидкости, проникшей в субдуральное пространство головного мозга. Данные инъекции твердой оболочки головного мозга соответствуют ее оформленным каналам, и на основании их можно постулировать отток цереброспинальной жидкости на периферию* ***через пути, соединяющие твердую оболочку с периваскулярными пространствами мягкой оболочки головного мозга****, хотя эти данные и не слагают полной картины отводящих лимфатических путей, прослеженных от их истоков в мозговых оболочках до соответственных регионарных лимфатических узлов.* ***На основании вышеприведенных исследований связь между периваскулярными и лимфатическими сосудами мыслится через вставочное звено лимфатической системы, представляющее системы тонких ходов твердой оболочки головного мозга****. Лимфатическая система* [ймовірно, йдеться про сукупність чітко морфологічно відмінних лімфатичних судин — В. М.] *не представляется таким образом открывающейся в періваскулярные пространства открытой системой в смысле проф. Иванова, а связанной с ними оформленными путями. Инъекция позволяет установить новые лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга, и очень желательно в условиях эксперимента изучить продвижение инъекционной массы в лимфатических пространствах твердой мозговой оболочки, а также в адвентиции и связанной с ней мышечной оболочке кровеносных сосудов мозговых оболочек».* Виділені нами частини тексту свідчать про ще один важливий висновок, який на даний час вважається загальновизнаним *(нам важко стверджувати про пріоритет такого передбачення)*: періваскулярні простори на рівні мозкових капілярів і судин разом з їхньою адвентицією є шляхом дренування інтерстиційної рідини мозку у шийне лімфатичне русло.

[3724] Рис. 2 і рис. 13 у статті: М. С. Спиров, 1939.

[3725] A. Aspelund та співавт., 2015 — експресія PROX-1, LYVE-1 або їх коекспресія; R. M. Izen та співавт., 2018 — коекспресія LYVE-1 і PROX-1 або PROX-1 і podoplanin.

[3726] A. Aspelund та співавт., 2015 — *fig.* 1 A, C; R. M. Izen та співавт., 2018 — *fig.* 4, *fig.* 7, *fig.* 8.

[3727] Наприклад, у A. Louveau та співавторів *(2017)* читаємо: *«Lymphatic vessels located alongside the arteries, major venous sinuses, and cranial nerves appear to provide a pathway of drainage out from the cranium along these anatomical structures via the various foramina at the base of the skull (45, 46). Furthermore, lymphatic vessels under the olfactory bulb crossed the cribriform plate, where olfactory nerves travel through bone into the nasal mucosa».*

[3728] Йдеться, передусім, про речовину мозку.

[3729] Розташованих, як і у гризунів, паралельно верхній сагітальній пазусі.

[3730] Англ. — *gadobutrol*; дослідження виконується у перші хвилини після внутрішньовенного введення підсилювача у режимі *«T2-FLAIR».*

[3731] S. K. На та співавт., 2018: *«Within the dura mater, lymphatic and blood vessels can be differentiated using double staining for PROX1 (a transcription factor involved in lymphangiogenesis, nuclear staining) and CD31 (a vascular endothelial cell marker). E, F and G. Similarly, lymphatic and blood vessels can be differentiated using double staining for D2–40 (endothelial membrane staining) and CD31».*

[3732] Див., наприклад, Z. Lokmic, 2016, а також N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на A. Aspelund та співавт., 2014; D. Y. Park та співавт., 2014; J. G. M. van Beek та співавт., 2019.

[3733] A. Louveau та співавт., 2015 b — *Extended Data, fig.* 4.

[3734] A. Louveau та співавт., 2015 b — *Extended Data, fig. 10;* R. M. Izen та співавт., 2018 — *fig. 1 F, G; fig. 2 B–D.*

[3735] A. Louveau та співавт., 2015 b — *fig.* 1 j, k.

[3736] A. Louveau та співавт., 2015 b — *fig. 1 i, m, Extended Data, fig. 4, Extended Data, Fig. 10;* R. M. Izen та співавт., 2018 — *fig. 5, fig. 6, fig. 8.*

[3737] A. Louveau та співавт., 2015 b — *Extended Data, fig. 5 h; R. M. Izen та співавт., 2018 — fig. 3 G.*

[3738] Вздовж *a. meningea media*; R. M. Izen та співавт., 2018 — *fig.* 4, *fig.* 7.

[3739] Важливо: більшість, якщо не всі зазначені вище ілюстрації, які характеризують розташування лімфатичних судин у навколосагітальній зоні, тобто стосовно верхньої сагітальної пазухи, зроблено у режимі верифікації експресії лише одного лімфоцитарного маркера — трансмембранного адгезивного рецепторного білка лімфатичних ендотеліоцитів LYVE-1 [1]; коекспресія LYVE-1 з іншими маркерними для лімфатичних ендотеліоцитів білками продемонстрована авторами в основному *(якщо не виключно)* для інших ділянок ТМО. Дані R. M. Izen та співавторів *(2018)* отримано на основі вивчення коекспресії LYVE-1 і PROX-1.

[1] Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, рецептор гіалуронової кислоти *(гіалуронану)*, гомолог CD44; *https://en.wikipedia.org/wiki/LYVE1.*

[3740] LYVE-1 — див. попередню виноску, PDPN — podoplanin, PECAM-1 *(CD31)* — platelet/endothelial cell adhesion molecule.

[3741] Z. Lokmic, 2016; див. також A. Louveau та співавт., 2017.

[3742] В оригіналі — *«irregular endothelial border».*

[3743] Згідно зі схемою авторів, наведеною на *fig.* 2 B.

[3744] У цьому відношенні, ймовірно, має місце невідповідність або й помилковість графічного і текстуального окреслення локалізації виявлених двох типів лімфатичних судин ТМО: *«A second vessel type, termed «Type 2», was observed that exhibited an irregular endothelial border and material within the lumen, resembling the lymphatic vessels described in human autopsy samples by Louveau and colleagues (Louveau et al., 2015) (Figure 1C). ...* ***Type 1 and 2 lymphatic vessels exhibited specific distributions within the dural tissue, with Type 1 vessels distributing within the periosteal and meningeal layers of the dura mater, and Type 2 vessels distributed between the SSS and periosteal layer of the dura*** *(Fig. 1B)» (виділено нами — В. М.).* Зі схеми випливає протилежне: за межами верхньої сагітальної пазухи — зона розташування саме судин типу 2, а у ТМО верхньої сагітальної пазухи *(періостального і внутрішнього її шарів)* — судин типу 1.

[3745] І, відповідно, лімфатичного русла.

[3746] N. Escobedo, G. Oliver, 2016; J. Kazenwadel, N. L. Harvey, 2016; Z. Hu та співавт., 2024. Щодо джерел *«невенозного»* походження лімфатичних ендотеліоцитів і їх значущості у лімфангіогенезі питання залишається неясним *(N. Escobedo, G. Oliver, 2016);* така генеалогія має значення для локальних, внутрішньоорганних ділянок лімфатичної системи. Приміром, лімфатичні ендотеліоцити серця і кишки формуються зі специфічних ендотеліоцитів, які дають початок гемопоетичним клітинам, у зв'язку з чим отримали назву гемогенних ендотеліоцитів *(J. Kazenwadel, N. L. Harvey, 2016).* Ця клітинна популяція є похідною так званих гемангіобластів, котрі, у свою чергу, утворюються з клітин первинної мезодерми *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hemogenic_endothelium).*

[3747] COUP-TFII — chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 2; Sox — SRY-related HMG-box genes, Sry — sex-determining region Y, HMG-box — high mobility group box.

[3748] Prospero homeobox 1.

[3749] Ділянки так званих лімфо-венозних стулок, місця влиття лімфатичних судин у вени.

[3750] *PROX-1$^+$/FOXC2$^+$/ITGA9$^+$/VEGFR-3$^-$/Podoplanin$^-$;* FOXC2 — Forkhead box C2; ITGA9 — Integrin subunit alpha 9.

[3751] Оглянуто у: Y. Yang, G. Oliver, 2014; N. Escobedo, G. Oliver, 2016; порушення специфікації лімфатичних ендотеліоци-

тів спостерігають при відсутності функції *(розшифрування абревіатур не наводимо)* COUP-TFII, Notch1, PROX-1, Sox18; порушення утворення лімфатичних бутонів *(виселення лімфатичних ендотеліоцитів)* і формування лімфатичної мережі спостерігають при відсутності функції адреномедуліну *(adrenomedullin)*, продуктів експресії генів *Calcrl, Ccbe1, Gata2, Nfatc1, PU.1, Ramp2, Tie1, Vegfc, Vegfr3*; дозрівання лімфатичних судин залежить від експресії *Akt1, Bmp9, Celsr1, Cnb1, Cx37, Cx43, Cx47, Emilin1, Ephrin B2, Fn1, Foxc2, Integrin-α9, Nrp1, Plxna1, Reelin* і *Sema3a*; сегрегація лімфатичних і кровоносних судин порушується при вимкненні експресії *Clec2, Fiaf, Plcg2, Pdpn, Rac1, SLP76, Syk*; ріст лімфатичних судин порушується при вимкненні експресії *Afadin, Ang2, Aspp1, Cxadr, Cx26, Integrin-β1, Nrp2, Ptpn14, Rasa1, Tbx1, TGFBRI чи TGFBRII, Vezf1*. За версією S.K. Jha та співавторів *(2018)* перелік білкових факторів, що відіграють ключову роль у лімфангіогенезі, включає фактори транскрипції SOX18, COUP-TFII, PROX-1 і FOXC2, найвпливовіший стосовно лімфендотеліоцитів промітогенний рецептор VEGFR-3 *(а також характерний для лімфатичних і кровоносних ендотеліоцитів рецептор VEGFR-2)*, найважливіший пролімфогенний фактор VEGF-C *(і також VEGF-D)*, фактори протеолітичної активації про-VEGF-C *(металопротеїназа ADAMTS3 — a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3, та її кофактор CCBE1 — collagen- and calcium-binding EGF domains 1)*, корецептори VEGF-C нейропілін-1 і нейропілін-2, сигнальна ангіогенетична система ангіопоетин-2 і його рецептори TIE-1 і TIE-2, LYVE-1 і PDPN *(podoplanin)*. За даними, оглянутими S. K. Jha та співавторами *(2018),* LYVE-1 експресується також ендотеліоцитами кровоносних судин печінки та деякими макрофагами. PDPN *(podoplanin)* — важливий фактор лімфогенезу на стадії сепарації від кровоносних судин і патернізації лімфатичних судин *(S. K. Jha та співавт., 2018)*.

[3752] Йдеться про семафорин 3A і його рецептори Nrp1 та плексин A1, а також про ефрин B2.

[3753] Експресується переважно гладкими міоцитами судинних стінок.

[3754] Експресується переважно лімфатичними ендотеліоцитами.

[3755] Шляхом уведення тамоксифену генетично модифікованій миші *Vegfr3:YFP (YFP — yellow fluorescent protein; особливості генно-інженерної процедури див. у цитованій праці C. F. Calvo та співавт., 2011)*, котра експресує *Cre*-рекомбіназу, з'єднану з естрогеновим рецептором і ген *Vegfr3* якої оточено *(фланковано)* ідентифікаційними для *Cre*-рекомбінази послідовностями *loxP (активна Cre-рекомбіназа вирізає нуклеотидну послідовність між двома loxP-ділянками)*. Тамоксифен, будучи лігандом-антагоністом естрогенових рецепторів, з'єднується зі специфічним лігандзв'язуючим доменом генерованого білкового конструкту *«Cre-рекомбіназа + ліганд-зв'язуючий домен естрогенового рецептора»*, конформує цей домен і таким чином відкриває можливість транслокації усього комплексу в ядро. Потрапивши у ядро, *Cre*-рекомбіназа, незважаючи на специфічний стан *(зв'язаність із лігандспецифічним доменом естрогенового рецептора)*, вирізає з геному клітини ділянку, попередньо *(на стадії фертилізованого ооцита миші; від такого нового організму у зрілому віці отримують необхідне лінійне потомство)* фланковану *loxP*, тобто ген *Vegfr3*. Таким чином експресія рецептора VEGFR3 після введення тамоксифену зникає. За необхідності цього *(теоретично)* можна досягнути у певних клітинах, приміром, якщо у протоколі фланкування гена послідовностями *loxP* враховано клітинну специфічність. Схему переказано з урахуванням даних D. E. Kohan *(2008)*.

[3756] Нативний варіант експресії.

[3757] Ген *eGFP* уміщено під промотер гена *PROX-1*.

[3758] Prospero homeobox-1.

[3759] PDPN, gp38.

[3760] Vascular endothelial growth factor receptor 3, син.: Flt4 — Fms related tyrosine kinase 4.

[3761] Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1.

[3762] Автори зазначають: *«One of the most important problems in research with lymphatic markers is that to date a single exclusive lymphatic marker is not yet available[20,22,23], and, therefore, only the combination of several lymphatic markers allows for reliable conclusions to be drawn. This fact led to a Consensus Statement[24] on how to proceed with lymphatic research in the inner eye when applying immunohistochemistry, moreover since recently published data regarding human choroidal lymphatics are contradictory» (F. Schrodl та співавт., 2015)*.

[3763] Посилання на C. Cursiefen та співавт., 2002, 2006.

[3764] Посилання на L. M. Heindl та співавт., 2009, 2010.

[3765] У цьому випадку лімфангіогенез виявляли у товщі війчастого тіла, причому наявність навколопухлинних лімфатичних судин, як виявилося, не є надійним прогностичним маркером подальшого перебігу захворювання; A. M. Khan та співавт., 2013.

[3766] Посилання на J. M. Wessel та співавт., 2012.

[3767] Приміром, стосовно верифікаційної ваги LYVE-1 автори зазначають: *«Other surface markers comprise podoplanin and LYVE-1, however, podoplanin, originally discovered in renal podocytes[39], also is expressed in various cell types other than lymphatic endothelium, as isLYVE-119. This highlights an important problem in lymphatic research: a single exclusive lymphatic marker is not available to date[23,40]; thus, making it difficult to unequivocally determine the presence/absence of lymphatics by applying a single-marker strategy, especially in an hitherto alymphatic organ, as it is the case in the inner eye and also choroid»*.

[3768] Ідентифікується моноклональним антитілом D2-40.

[3769] *Uvea*, син.: *tunica vasculosa bulbi*.

[3770] Щодо валідності верифікації лімфатичних елементів за експресією LYVE-1 автори *(J.G.M. van Beek та співавт., 2019)* зазначають наступне: *«Two samples of the 16 uveal melanomas showed focal positive intraocular vascular staining for LYVE-1 and co-expression of CD31 and CD34. Due to the lack of Prox-1 and D2-40, and positive expression of CD34, these cannot be classified as lymphatic vessels. In one case recruitment of an extraocular, intratumoral lymphatic vascular structure was observed in the periphery of the subconjunctival extrascleral extension. Intraocular lymphatic vessels are absent in uveal melanomas with extrascleral extension; however, we provide proof for recruitment of intratumoral lymphatics by uveal melanomas with extraocular extension from subconjunctival lymphatics that may explain the rare cases of regional lymphatic spread. A panel of antibodies is necessary to detect lymphatic vessels with high specificity»*.

[3771] Йдеться про поширення пухлини за межі *bulbus oculi*.

[3772] Ось що з цього приводу пишуть Y. H. Yucel та співавтори *(2013)*, відповідаючи на зауваження L. M. Heindl та співавторів *(2013)* щодо їхньої роботи *(A. M. Khan та співавт., 2013)*: *«Heindl et al were unable to find ciliary body lymphatics in tumor cases without extraocular extension and based on this, suggested that lymphatic detection is a prognostic indicator[4]. However, we observed ciliary body lymphatics in all tumor cases, regardless of extraocular extension and recommend that their absolute detection not be used for prognostic purposes. We agree with Heindl et al that future studies to quantify lymphatics with multiple lymphatic markers and proliferation markers may help to study intraocular lymphatics and lymphangiogenesis in ciliary body melanoma. With or without extraocular extension, the potential role of the lymphatic circulation in ciliary body melanoma spread, and its relationship to the immune system, deserve further attention»*.

[3773] Йдеться про ідентифікацію саме парасагітальних судин ТМО; для лімфоїдних судин ТМО іншої локалізації автори начебто виконують вимоги полімаркерної ідентифікації.

[3774] Інші дослідження аналогічного напрямку: D. D. Sherman та співавт., 1993; R. E. Gausas та співавт., 1999. Нагадуємо, що D2-40 — моноклональне антитіло до podoplanin.

[3775] Відповідник так званих *«соковик канальців Реклінґгаузена»*, про які йшлося вище (див. с. 253, виноску 3555).

«Possible outflow channels were so-called «pre-lymphatic channels» («prelymphatics»), for which the terminus technicus «tissue channels» has recently been preferred (E. Brenner, 2015)» (J. Grüntzig, F. Hollmann, 2018).

[3776] В оригіналі — *«finger-like vessel».*

[3777] Порівняно зі звичайними прогалинами між волокнистими структурами матриксу.

[3778] У цій роботі добре представлена дискусія останніх років щодо лімфографічних досліджень ока. Автори також повторюють рекомендацію щодо використання багатомаркерного підходу до верифікації лімфатичного фенотипу ендотеліоцитів. Також, автори зазначають, що виявлення лімфатичних судин кон'юнктиви є істотно легшим і розкривають застереження щодо трансляції на приматів і людину даних про механізми відтоку рідини від структур ока, отриманих на кролях.

[3779] Grüntzig J, Schicha H, Huth F, Auge und Lymphdrainage [Eye and lymph drainage]. Z Lymphol. 1979;3(1):35-45 • Попов ВА. О путях оттока цереброспинальной жидкости из глазницы в лимфатическую систему в норме и при системном венозном застое. У книзі: Диагностика и лечение заболеваний периферических сосудов. Томск, 1988, С. 71-2 • Killer HE, Laeng HR, Groscurth P. Lymphatic capillaries in the meninges of the human optic nerve. J Neuroophthalmol. 1999;19(4):222-8 *(бібл. описи відредаговано нами — В. М.).*

[3780] *Sinus venosus sclerae*, шлеммів канал.

[3781] N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на: A. Aspelund та співавт., 2014; D. Y. Park та співавт., 2014. Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Schlemm%27s_canal#Lymphatic-like_identity.*

[3782] *https://en.wikipedia.org/wiki/Glaucoma#Pathophysiology* • V. Andres-Guerrero та співавт., 2017.

[3783] Оглянуто, приміром, у: А. А. Архипович, 1973.

[3784] M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують: *«The successful discovery of the meningeal lymphatic vessel in 2015 is a major accomplishment. However, the pathway in which CSF in the subarachnoid space reaches this meningeal lymphatic vessel is unknown, and further analysis including its mechanism is anticipated in the future».*

[3785] Цікаво, що, виходячи з інформації у технічній частині статті A. Louveau та співавтори *(2015 b)*, автори мали дискусію з V. Engelhard з питання імуногістохімічної ідентифікації лімфатичних ендотеліоцитів: *«Acknowledgements. We thank S. Smith for editing the manuscript; V. Engelhard for initial discussions and suggestions on lymphatic endothelial cell specific markers».*

[3786] Усі мембрани — з тригліцеридів.

[3787] *https://en.wikipedia.org/wiki/Transcytosis* • ендоцитозні й екзоцитозні міхурці *(ендо- і екзосоми)*, безсумнівно, містять воду • *https://en.wikipedia.org/wiki/Endosome* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Exosome_(vesicle).*

[3788] Див. три типи капілярів — суцільні *(неперервні)*, фенестровані і синусоїдальні; *https://en.wikipedia.org/wiki/Capillary#Types.*

[3789] У середньому на артеріальному кінці пересічного капіляра тіла людини тиск крові становить 30–35 мм рт. ст., у середній ділянці — 20–25 мм рт. ст., на венозному кінці — 15–20 мм рт. ст. *(Э. Вицлеб, 1996, с. 511, табл. 20.4)*.

[3790] І в цьому — ще одна дивовижа улаштування живого.

[3791] Без продуктів хімічної промисловості.

[3792] Йдеться і про *«суху каналізацію»* — систему вивезення й утилізації сміття.

[3793] Тобто, схожість була б вищою, якби у нас через водогінний кран вивалювалися продукти і всілякий крам, сама ж вода забиралася б у каналізацію, а твердо-м'які рештки виверталися б через вікно назовні.

[3794] Артерії, вени, капіляри і різноманітні похідні.

[3795] Рідина, матрикс, сполучнотканинний компонент матриксу, лімфатичний компонент.

[3796] Тобто, власне основних функціональних клітинних елементів.

[3797] І капіляри поміж ними у топологічному *(у послідовності між артеріальним і венозним компонентами)* чи геометричному *(між цими компонентами у тканині — лімфатичні капіляри і прелімфатика)* сенсі.

[3798] Потужний гематоенцефалічний бар'єр суттєво утруднює вихід рідини за межі судинного русла.

[3799] Тобто гематоліквoрний бар'єр.

[3800] А ще такий підхід унікальний тим, що лімфодренаж уміщено між кров'ю і міжклітинною рідиною мозку, тоді як у більшості інших органів між кров'ю і лімфою розташовано паренхіму. Це якщо суміжсудинний дренаж — унікальний саме для мозку, у чому ми, щоправда, сумніваємось. В усякому випадку, такий стан справ значно ускладнює структуру і без того непростого гематоенцефалічного бар'єра, адже на шляху між кров'ю і міжклітинною рідиною мозку постає ще й рухоме рідинне середовище дренажного простору базальної мембрани. Тобто, з'являється ще одна складова просторової регуляції проникності. Крім того, таке улаштування, напевне, зм'якшує різницю концентрацій речовин по обидва боки glia limatans, адже після потрапляння у базальну мембрану речовина, завдяки рухомості рідини, стає надбанням більшого її об'єму. Водночас, ця ж особливість може зумовлювати депонування речовин: те, що не встигло у достатній кількості вийти за межі крові при проходженні капілярної ланки, континуально поповнюється новими порціями. Словом, наявність рухомого рідинного компартменту у межах гематоенцефалічного бар'єра змушує корегувати обрахункові моделі переносу речовин із крові у паренхіму мозку.

[3801] J. J. Illif та співавт., 2012, 2013; L. Xie та співавт., 2013 й ряду інших.

[3802] Авторський колектив цієї програмної оглядової праці включає представників обох груп, їхніх керівників: M. Nedergaard і J. Kipnis.

[3803] S. Da Mesquita та співавт., 2018 a.

[3804] Фактично, на думку авторів, своєрідної *«кліренсопатії»* — S. Da Mesquita та співавт., 2018 b.

[3805] Забезпечують зміни діаметра артерій у відповідь на гідростатичні, електричні, хімічні і гормональні впливи; P. Lacolley та співавт., 2012.

[3806] Фактично, у паренхімі мозку.

[3807] В оригіналі — *«fused».*

[3808] C. M. Peppiatt та співавт., 2006; R. D. Bell та співавт., 2010; E. A. Winkler та співавт., 2011.

[3809] Приміром, B. Engelhardt та співавт., 2016.

[3810] Дослівно — *«навколосудинний».*

[3811] Дослівно — *«присудинний».* N. J. Abbott та співавтори *(2018)* дають наступні визначення обом термінам: *«'Peri» is enclosing or surrounding (as in pericardial, perimeter); «Para» has many, less specifc meanings, along or beside, e.g. parathyroid — but this does not really apply to circumferential structures. In common terms, «para» is alongside (as in paramedic) or relating to, not the structure enveloping something closely. So here we have chosen to use the term «perivascular» for the small spaces surrounding vessels in which tracer can move, and this is also its most common usage for the BBB/NVU» (BBB — blood-brain barrier; NVU — neurovascular unit, i.e. «pericytes and astrocyte foot processes (endfeet), together with their basal laminae»).* При цьому вони використовують саме термін *«періваскулярний»* для позначення надто загально окресленого ними *«невеликого простору, що оточує судини і є проникним для трейсерів».* Як можна бачити із подальшого тексту, автори не схильні диференціювати обидві системи транспорту: *«... glial components (astrocyte foot processes) that provide the outer boundary of the PVS [perivascular spaces] within the parenchyma have been proposed to serve a special function for CNS clearance and waste turnover, forming the basis for a so-called «glymphatic» circulation [91, 124] that may potentially allow a more com-*

plete exchange of CSF and ISF at both superfcial and deep sites spanning the entire neural axis. ... PVS is a real compartment within the vascular connective tissue space of the adventitia [63, 97, 108, 137, 158, 194, 200] and possibly also the tunica media BM of large vessels [24, 137, 189] as well as a potential compartment within the basal lamina of capillaries [74, 91, 137, 148]. ... It must be noted that the group of Weller and Carare have interpreted a number of their own more recent studies injecting tracers into the brain parenchyma as suggesting outwarddirected fow of ISF/solutes primarily confned to the capillary basal lamina and the smooth muscle basement membrane (tunica media) of arterioles/arteries [24, 120], a process they have termed an «intramural peri-arterial drainage» pathway [48, 58]. Nevertheless, most experimental work and modelling to date has been interpreted as supporting some type of inward transport process from the CSF to the brain within the vascular connective tissue space of the tunica adventitia of arteries and arterioles (see [1, 77, 137] for more discussion)». Ймовірно, схожих позицій притримуються M. Pizzo та співавтори *(2018)*: *«The PVS (Fig. 1) is a compartment surrounding both leptomeningeal blood vessels and parenchymal blood vessels typically described as being filled with fluid, connective tissue, scattered cells, and possibly basement membranes (BM); it is thought to be analogous to the vessel adventitia (Frederickson & Low, 1969; Jones, 1970; Krisch et al., 1984; Zhang et al., 1990; Sixt et al., 2001; Wu et al., 2009) and possibly also the BM of the tunica media (Carare et al., 2008; Weller et al., 2008)».*

[3812] Див. все ту ж працю B. Engelhardt та співавт., 2016.

[3813] Йдеться про базальну мембрану ендотеліоцитів на рівні капілярів і про середній шар стінки артеріол і артерій. Більш ранні роботи *(T. Brinker та співавт., 2014)* розглядають цей шлях як приклад *«прелімфеми» («prelymphatics»)*: *«... a «prelymphatic» pathway along the arterioles and arteries of the brain (see discussion below, reviewed by [R. O. Weller та співавт., 2010])».*

[3814] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016.

[3815] У судин базальних ядер муфта піального епітелію двошарова.

[3816] Як можна довідатись з будь-якої роботи щодо *«ґлімфатичної»* системи, етимологія терміна проста: він покликаний відобразити лімфатичні, передусім дренажні функції простору, створеного гліальною *(glia limitans)* муфтою навколо судин мозку.

[3817] Від робіт B. Engelhardt та співавторів *(2016, 2017)*.

[3818] *«... the concept of intramural, periarterial clearance ...» (A. Louveau та співавт., 2017)*.

[3819] R. O. Weller та співавт., 2010; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017.

[3820] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Bacyinski та співавт., 2017.

[3821] Тим не менш, A. Bacyinski та співавтори *(2017)*, залишають питання морфологічної і функціональної сегрегації обох шляхів відкритим: *«Obviously, many questions concerning the two pathways require further elucidation. Are they distinct compartments in humans or anatomically and functionally continuous? Does normal interstitial solute clearance follow a periarterial route, a paravenous route, or both? Does this process change with disease? What are the driving forces behind these pathways? Further research and clarification is highly anticipated».*

[3822] Вони, посилаючись на S. B. Hladky й M. A. Barrand *(2014)*, стверджують, що існують два паралельні шляхи дренування паренхіми мозку — періартеріальний *(інтрамуральний, періваскулярний* [1]*)*, паравенозний *(параваскулярний, ґлімфатичний* [2]*)*. Автори розглядають ~LCS~ як *«центральну транспортну станцію»* для інтерстиційних антигенів мозку та імуноцитів, з якого через лімфему ТМО і трансетмоїдально *(через lamina cribrosa)* вони потрапляють у шийні лімфатичні вузли. Незважаючи на очевидне просторове співпадіння морфологічного субстрату обох дренажних шляхів на рівні капілярів, автори вважають їх незалежними, причому параваскулярний шлях розглядають як низькоопірний шлях потрапляння ~LCS~ у паренхіму мозку, яким не лише транспортуються метаболіти, а й регулюється перфузія мозку, а також як структурну ланку для здійснення реакцій вродженого імунітету й розгортання набряку мозку. У світлі викладених у цій главі проблемних сторін сучасного уявлення про механізми й шляхи дренування паренхіми мозку, представлення схем, на зразок наведеної B.-L. Sun та співавторами *(2017, fig. 3)*, вважаємо передчасним.

[1] На думку B.-L. Sun та співавторів (2017), дренування цим шляхом здійснюється у ~LCS~.

[2] На думку B.-L. Sun та співавторів (2017), ним здійснюється дренування міксту ~LCS~ й інтерстиційної рідини у венозну кров і назад у ~LCS~.

[3823] До речі, стосовно традиційного шляху *«поповнення»* міжклітинної рідини мозку E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, посилаючись на S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014)*, зауважують, що гематоенцефалічний бар'єр суттєво обмежує фільтрацію плазми крові у тканину мозку, а транспорт більшості речовин через нього зумовлений складними енергозатратними молекулярними механізмами; після проходження бар'єра молекули дифундують на відстань 8–25 мкм, причому ендотеліоцити капілярів володіють механізмами зворотного транспорту метаболічних решток, токсинів, у тому числі β-амілоїду.

[3824] J. J. Iliff та співавт., 2012, *fig.* 5 B; B.-L. Sun та співавт., 2018. N. Jessen та співавтори *(2015)* зазначають, що базальна мембрана ендотеліоцитів мозкових капілярів є прямим продовженням *«ґлімфатичного»* простору, у їхній термінології — періваскулярного, періартеріального: *«Pial arteries in the subarachnoid space bathed in CSF become penetrating arteries upon diving into the brain parenchyma. The perivascular space around penetrating arteries is termed the Virchow – Robin space. As the penetrating arteries branch into arterioles and capillaries, the CSF-containing Virchow – Robin spaces narrow and finally disappear. CSF from the Virchow – Robin spaces continues its flow into the perivascular spaces around arterioles, capillaries and venules* ***where the extracellular matrix of the basal lamina provides a continuity of the fluid space.*** *Astrocytic vascular endfeet expressing aquaporin-4 (AQP4) surround the entire vasculature and form the boundary of the perivascular spaces» (виділено нами — B. M.)*. Так чи інакше, вживаючи без спеціальних застережень лексику опонентів *(котрі запропонували для широкого вжитку терміни «параваскулярний» і «періваскулярний» — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*, хоч і відносячи її до елементів альтернативної моделі, A. Louveau та співавтори *(2017)* фактично погоджуються з існуванням обох суміжсудинних шляхів руху рідини, розглядаючи періваскулярну модель такою, котра доповнює їхню власну концепцію.

[3825] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; B. Engelhardt та співавт., 2016; A. W. Morris та співавт., 2016.

[3826] Оглянуто у: A. Bacyinski та співавт., 2017.

[3827] Тобто фактично йдеться про параваскулярний простір, що добре видно зі схеми, наведеної у межах *fig.* 1; на рівні капілярів він описується авторами як щілиноподібний циркулярний *(на поперечному зрізі)*, між ніжками астроцитів і зовнішньою поверхнею капіляра, тобто базальної мембрани ендотеліоцитів.

[3828] T. Brinker та співавт., 2014: підпис до *fig.* 1, 6-те речення; с. 4 *(останній абзац)*, 5 *(перших 2 речення)*, 6 *(лівий стовпчик, перші 5 речень 2-го абзацу зверху)*.

[3829] B. Engelhardt та співавт., 2017; три наступні літературні посилання у основному тексті взято у цій праці. За версією авторів, будь-яка пенетруюча мозкова артерія з підпавутинного простору потрапляє у так званий субпіальний простір, одразу вкриваючись у ньому муфтою м'якої оболони *(з одношаровим її епітелієм і елементами фібрилярного матриксу —*

спільною базальною мембраною піального епітелію й glia limitans). Щонайменше у людини і гризунів *glia limitans*, *pia mater* і стінка артерії у місці її входження в речовину мозку компактифіковані, так що у нормі *«простір Вірхова – Робіна»* відсутній.

3830 Фактично, щілиноподібний простір між такою муфтою і *glia limatans* слід співвідносити з параваскулярним, він сформований базальною мембраною, спідльною для *glia limatans* і піальних епітеліоцитів, що заходять муфтою навколо артерії — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, *fig*. 4. Епітеліальної муфти піального походження, ймовірно, немає навколо венозних судин, котрі виходять із кори мозку *(Ibid.)*.

3831 E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, "*Perivascular Spaces*", перший абзац.

3832 *«Recent evidence suggests that, in rodent models, no pial sheath is found at the internal boundary of the paravascular space (Bedussi et al., 2017), and this space forms a continuous fluid compartment with the subarachnoid space (Bedussi et al., 2015). However, as reviewed by Brinker et al. (2014) there may be structural differences between rodents and humans regarding the continuity of the paravascular and subarachnoid spaces».*

3833 Взаємодіють з ламінінами і фібронектином базальної мембрани.

3834 Взаємодіє з ламінінами, агрином і перлеканом базальної мембрани.

3835 Зокрема, наявність у складі базальної мембрани різних форм ламініну.

3836 Тобто, по різні боки підпавутинного простору.

3837 За термінологією B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; тобто інтрамуральні простори шару гладких міоцитів, а також між шаром гладких міоцитів і базальною мембраною піальної оболони, яка муфтоподібно супроводжує артерії паренхіми мозку.

3838 Англ. — *interstitial fluid*.

3839 N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: E. Syková, C. Nicholson, 2008; R. G. Thorne, C. Nicholson, 2006.

3840 E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на: R.W.G. Wykoff, J.Z. Young, 1956 *(бібл. опис праці не наводимо)*.

3841 E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на: E. Horstmann, H. Meves, 1959; G. M. Villegas, J. Fernández, 1966; P. V. Johnston, B. I. Roots, 1972 *(бібл. описи праць не наводимо)*.

3842 Наводимо за E. Syková і C. Nicholson *(2008)* без бібліографічного опису.

3843 Наводимо за E. Syková і C. Nicholson *(2008)* без бібліографічного опису.

3844 15–30 %, при глобальній ішемії — 5 %; E. Syková, C. Nicholson, 2008; C. Nicholson, S. Hrabetova, 2017; L. Ray та співавт., 2019.

3845 E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на R. G. Thorne, C. Nicholson, 2006.

3846 C. Nicholson, S. Hrabetova, 2017.

3847 Таким шляхом утворюється 10 % інтерстиціальної рідини; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на N. J. Abbott, 2004.

3848 В оригіналі — *«It has been suggested that the water crossing the BBB may in fact be taken up by astrocytes, as they express high levels of AQP4» (E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

3849 Процедура отримання замороженого зразка тривала 90 с від моменту декапітації тварини.

3850 *«7 ml/min with 2.5 % glutaradehyde, and 2 % paraformaldehyde, in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4, 250–300 ml per animal)» (N. Korogod та співавт., 2015).*

3851 N. Korogod та співавтори *(2015)*: *«... the standard method for fixing brain tissue uses chemical 'fixatives', even though these cause shrinkage, and distort the cells. Korogod et al. used an alternative method of fixation — freezing — to better preserve tiny pieces of mouse brain in their natural state. This was achieved with a technique called «high pressure freezing» that combines jets of liquid nitrogen with very high pressures to instantaneously preserve small samples without causing damage through the formation of ice crystals, or any shrinkage and distortion. Once frozen, the samples of mouse brain are encased in resin, and then imaged with the electron microscope. A comparison between the two preservation techniques showed that chemical fixatives remove the watery environment, or extracellular fluid, that surrounds the cells in the brain, squashing them together».* У резюме роботи: *«Cryo fixation is thought to give a truer representation of biological structures».*

3852 В оригіналі — *«coverage»*.

3853 Чи періваскулярного ? — В. М.

3854 До речі, при хімічній фіксації тканини покриття кінцевими ділянками астроцитарних ніжок судин мозку теж неповне, однак меншою мірою *(N. Korogod та співавт., 2015, fig. 3C)*.

3855 Логіка N. J. Abbott та співавторів *(2018)* амбівалентна: *«While the close proximity of adjacent cells and the small size of the extracellular spaces in conventionally fixed brain tissue would not seem to accurately refect the living condition, it is possible that the organization of adjacent perivascular astrocyte foot processes is captured more efectively in aldehyde-preserved tissue than in the TEM images captured after cryopreservation, where ice crystals may disrupt the fragile cell: cell associations in the neurovascular unit and perivascular space. More research is needed to resolve this question. The conclusion is that it is important to bear in mind the physiology when interpreting microscopic images, especially those potentially subject to fxation/freezing artefacts».* Тобто, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* вважають, що, оскільки тісне міжклітинне улаштування паренхіми мозку, відображене конвенційними *(потоковими, класичними, альдегід-опосередкованими)* засобами фіксації, не відповідає дійсному стану у живому мозку, саме ці класичні методи й повинні фіксувати тісні міжклітинні зв'язки. Виникає питання: тоді, можливо, засвідчені цими методами тісні міжклітинні зв'язки, як і малий розмір міжклітинних просторів, є помилковим уявленням? Чи можна вважати метод кріофіксації адекватнішим стосовно збереження реальних розмірів міжклітинного простору, якщо він *(через збереження необхідної об'ємної частки рідини у тканині)* створює фізико-хімічні передумови для реалізації руйнівної щодо міжклітинних зв'язків *(які й визначають розміри простору)* дії кристалізаційного процесу?

3856 A. Louveau та співавт., 2017, с. 3213 *(правий стовпчик)*, 3214 *(лівий стовпчик, 1-й абзац)*.

3857 Передусім, у підтриманні внутрішньочерепного тиску — A. Louveau та співавт., 2017, с. 3214 *(лівий стовпчик, останній абзац)*.

3858 Передусім, у підтриманні внутрішньочерепного тиску — A. Louveau та співавт., 2017, с. 3214 *(правий стовпчик, 1-ий абзац)*.

3859 Ймовірний додатковий шлях дренування ~LCS~ — всмоктування ендидимою, судинними сплетеннями і речовиною мозку через м'яку мозкову оболону *(D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017)*.

3860 Структурний механізм такого з'єднання — хоча б так звані *«стомати»*, або отвори на поверхні піальної оболони, котрими підпавутинний простір прямо поєднаний з субпіальним, середній діаметр на поверхні м'якої оболони — 0.88 ± 0.35 мкм *(J. Li та співавт., 1996)*. Детальніше про них йтиметься згодом.

3861 Ось як цей процес для низькомолекулярних барвників описують B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: *«Low-molecular-weight tracers injected into the CSF mix with the ISF by passing through the glia limitans on the surface of the brain. Furthermore, tracers penetrate into the brain along the outer aspects of arteries[15,26] and enter the brain parenchyma through the perivascular glia limitans[15,62]. It has been proposed that this process, originally termed convective tracer influx[62], should be renamed*

the «glymphatic system»[15], because the entry of tracers into the CNS parenchyma from the CSF is regulated by the water channel aquaporin 4 in astroglial end-feet of the glia limitans, and because the CSF–ISF mixture most probably drains to regional lymph nodes. Tracers that have passed from the CSF into the ISF may drain back into the CSF of the SAS or drain along the walls of veins[15], although the ***anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented»*** *(виділено нами – В. М.).*

3862 Попри це, як буде продемонстровано нижче, ряд коментаторів аргументовано вважають, що судинна пульсація не є ані тригером, ані умовою переміщення рідини вздовж шляху *«ґлімфатичної»* системи, натомість створює умови для локального перемішування інтерстиційної рідини поблизу артерій, що збільшує інтенсивність дифузійного кліренсу метаболічних та інших решток у речовині мозку.

3863 На жаль, як відмічають B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, *«... the anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented».*

3864 Саме таку обставину розкрито L. Xie та співавторами *(2013)*. N. A. Jessen та співавтори *(2015)*: *«Multiple studies indicating that sleep enhances memory consolidation, which could be important for competition amongst species [75–78], however, the basic biological need for sleep is unclear [79]. Brain energy metabolism only declines by 15–25 % during sleep suggesting that sleep does not simply serve to conserve energy [80]. Recent analysis shows that the sleep state is unique in the sense that glymphatic activity is dramatically enhanced, while its function is suppressed during wakefulness. In vivo 2-photon imaging of glymphatic function showed that the CSF influx in the awake state was reduced by 90 % compared to anesthetized mice [81]. In order to test if this was specific to the unconscious state or a side effect of the anesthetics used, the same experiment was performed in naturally sleeping mice. This analysis of CSF influx showed a striking similarity between true sleep and anesthetized mice. The sleepwake difference in glymphatic influx correlated with the volume fraction of interstitial space that was 13–15 % in the awake state an expanded to 22–24 % in both sleep and anesthetized mice [81]. This observation indicates that the sleep state is particularly conducive to convective fluid fluxes and thereby to clearance of metabolites. Thus, a major function of sleep appears to be that the glymphatic system is turned on and that the brain clears itself of neurotoxic waste products produced during wakefulness. ... A major driver of arousal is the neuromodulator norepinephrine [82]. Our analysis showed that norepinephrine also is a key regulator of glymphatic activity and that norepinephrine might be responsible for suppression of glymphatic during wakefulness. ... Thus the burst release of norepinephrine during arousal increases the cellular volume fraction resulting in a decrease in the interstitial space [83]. In turn, the resistance toward convective exchange of CSF and ISF increases and this results in a suppression of glymphatic fluxes during wakefulness».*

3865 R. O. Weller та співавт., 2010; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. W. Morris та співавт., 2016; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017.

3866 Ймовірно, саме через слабкість м'язової частини стінок венозних судин автори обмежують цей системний шлях дренування рідини артеріальними судинами, за винятком венул, які, ймовірно, беруть участь у первинному дренуванні інтерстиційної рідини у товщу судини. Для цього є емпіричні підстави: *«... the anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented» (B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

3867 Наприклад, від β-амілоїду *(A. Louveau та співавт., 2017)*. Ця функція стосується не тільки і не стільки дрібних органічних речовин, скільки масивних макромолекул, котрі, з очевидних міркувань, начебто потребують видалення швидким вимиванням, тобто об'ємним потоком рідини, а не дифузійно: *«Molecules of vastly different molecular weights, such as albumin (69 kDa) and polyethylene glycols (900 Da and 4 kDa), all cleared from brain with nearly identical halftimes of disappearance, leading to the conclusion that the efflux of ISF and its constituent solutes was by bulk fluid flow and not diffusion (12)» (A. Louveau та співавт., 2017).* Однак це також означає й можливість параваскулярного потрапляння у тканину головного мозку і за її межі активних макромолекул, що трансформує уявлення про функцію *«ґлімфатичної»* системи з очищувальної у швидку комунікативно-регуляторну: *«... [horseradish peroxidase] injected into the CSF of cats was found to use these same perivascular conduits to rapidly enter the brain,* ***penetrating to the level of capillary basement membranes within 4 to 10 minutes of injection*** *(13, 14). ... The glymphatic pathway is important for the brain-wide delivery of nutrients, specifically glucose (17), the circulation and distribution of apolipoprotein E isoforms produced by the choroid plexus (18), and even astrocytic paracrine signaling with lipid molecules (19); however, its most fundamental role is the «lymphatic» function it serves in clearing extracellular metabolites and waste products from the parenchyma into the CSF» (A. Louveau та співавт., 2017, виділено нами — В. М.).* Цікаво також, що, незважаючи на зафіксоване посилення обміну між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку на тлі підвищення пульсації мозкових артерій зрілої миші *(після введення адренергічного агоністу добутаміну; J. J. Iliff та співавт., 2013)* чи під час сну *(зокрема з укладкою голови «на бік»)*, на даний час жоден із цих факторів не верифіковано у якості збільшувачів кліренсу речовини мозку при патологічних станах *(приміром, при хворобі Альцгеймера)*, що ставить питання про значущість описаного механізму у патогенезі цих захворювань: *«While CSF-ISF exchange within the glymphatic pathway is improved by increased cerebral penetrating arterial pulsatility (27), the sleep state (20), and a lateral head position during sleep (28), none of these regulatory factors have yet been demonstrated to improve waste clearance in any of the above disease states» (A. Louveau та співавт., 2017).* Нарешті, неоднозначною з близького розгляду виявляється сама очищувальна функція *«ґлімфатичної»* системи: *«As the above-discussed experiments were all conducted ex vivo lacking temporal resolution,* ***it is difficult to conclude that periarterial spaces are the most immediate site of parenchymal solute drainage.*** *Rather, it is equally possible that waste accumulation around arteries represents a recirculation event, where interstitial metabolites, including Aβ, first clear via glymphatic perivenous spaces to the subarachnoid CSF compartment.* ***Subsequently, Aβ reenters brain within periarterial spaces,*** *and begins depositing after coming in contact with the adhesive smooth muscle and capillary basement membranes. Like that seen in other small vessel diseases, such as CADASIL (35), altered protein expression in periarterial spaces may increase molecular affinity for Aβ and thereby precipitate pathological accumulation» (A. Louveau та співавт., 2017; виділено нами — В. М.).*

3868 B. Engelhardt та співавтори *(2016)*: *«... rapid, direct drainage of ISF from the brain parenchyma along the basement membranes in the walls of cerebral arteries (intramural perivascular drainage) to cervical lymph nodes ...».*

3869 R. O. Weller та співавт., 2010; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017.

3870 Більш ніж на 60 %; *«Our analysis indicates that the cortical interstitial space increases by more than 60 % during sleep» (A. Louveau та співавт., 2017, з посиланням на L. Xie та співавт., 2013)*. Вид клітин, з котрими стається така пертурбація, залишається нез'ясованим: *«... additional analysis is clearly required to determine which cell types contribute to expansion of the interstitial space volume during sleep, anesthesia, or blockade of NE receptors (Figs. 2, B to D, and 4D)» (L. Xie та співавт., 2013)*.

3871 L. Xie та співавтори *(2013)*; миші; стан сну або наркозу; зміни об'єму клітин, об'єму міжклітинного простору і кліренс маркера залежать, щонайменше, від блокування норадренергічної активності: *«[Noepinephrine] triggers rapid changes in neural activity [C. M. Constantinople, R. M. Bruno, 2011; J. O'Donnell та співавт., 2012], which in turn can modu-*

late the volume of the interstitial space volume [C. J. McBain та співавт., 1990]» (абревіатура і джерела посилання у цитаті розкриті нами для зручності ознайомлення — В. М.). В останньому цитованому авторами дослідженні зв'язок між явищами протилежний: зменшення міжклітинного простору [1] на тлі штучного збільшення позаклітинної концентрації калію у пірамідному шарі поля CA1 і поля CA3 прижиттєвих гіпокампальних зрізів зрілого щура може бути однією з причин синхронізації електричної активності у контексті формування судомного стану [2].

[1] Без змін його звивистості, заплутаності — *«with no significant change in tortuosity»*.

[2] Це припущення у цитованому дослідженні не верифікували, автори подають посилання на ряд попередніх досліджень, які у списку використаних джерел наведені під номерами 4 і 6.

3872 Важко припускати, наскільки це далеко від формального лексичного трафарету у межах наукової дискусії, але фраза звучить так: *«A more inclusive and validated model must therefore be established under healthy and pathological conditions to further demonstrate the contribution of periarterial and perivenous drainage»*. Зауважимо: *«періваскулярна»* термінологія авторами вживається зовсім не у тому смисловому полі, котре було запропоноване їхніми опонентами *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

3873 *A. Louveau* та співавт., 2017, с. 3212, лівий стовпчик, перший абзац, 2 останні речення. Відповідаючи критикам *(B. Engelhardt та співавт., 2017)* на їхні натяки щодо віртуальності «*ґлімфатичного*» простору, A. Louveau та співавтори *(2017, с. 3212, лівий стовпчик, останній абзац)* намагаються залучити дані, котрі стосуються проникності *(і тому, на їхню думку, наявності)* не лише періваскулярного, а й паравaскулярного простору, називаючи його, за власним звичаєм, періваскулярним. Зазначимо, що серед інших, вони згадують працю R. O. Carare та співавторів *(2008)*, у якій виявлено накопичення декстранів у періваскулярному просторі базальних мембранах середнього шару артерій *(інтрамурально)*, тоді як флуоросфери накопичувалися саме паравaскулярно *(див. fig. 3 і fig. 4)*. Однак, R. O. Carare та співавтори *(2008)* у підписі до *fig.* 4 уточнюють: *«Fluospheres split the capillary basement membrane (coloured pink as in fig. 3)* ***and create a perivascular space between the wall of the artery and the surrounding glia limitans****; a space where the fluospheres are ingested by perivascular macrophages (pvm). Fluospheres do not enter the basement membranes of arteries (coloured pink)» (виділено нами — В. М.).* Тобто флуоросфери, будучи більшими за розмірами, ніж декстранові частки, *«створюють»* простір розташування, який співпадає з тим, що зараз називають паравaскулярним. Отже, цим самим R. O. Carare та співавтори *(2008)* визнають паравaскулярний простір таким, що в нормальних умовах не існує.

3874 A. Louveau та співавт., 2017, с. 3214, лівий стовпчик, 2-й абзац знизу.

3875 A. Louveau та співавт., 2017, розділ *"Is Aβ cleared along the periarterial space?"*, с. 3212, останній абзац, останні 5 речень.

3876 У даному випадку — у миші.

3877 B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: *«At present the contribution of a glymphatic system to the drainage of antigens from the CNS parenchyma to regional lymph nodes is unclear. A number of observations have challenged the glymphatic concept. The existence of a bulk water flow from arterial to venous paravascular spaces of the CNS, proposed to underlie the glymphatic system, has been questioned [S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014; M. Asgari та співавт., 2016]» (джерела посилання у цитаті розкриті нами для зручності ознайомлення — В. М.).* M. Asgari та співавтори *(2016)* аргументовано вважають, що судинна пульсація не є ініціатором рідинного потоку вздовж ґлімфатичної системи і такого ж засобу кліренсу інтерстиційного простору, натомість створює умови для локального перемішування інтерстиційної рідини поблизу артерій *(дисперсії)*, що збільшує інтенсивність дифузійного кліренсу метаболічних та інших решток.

3878 Англ. — *bulk water flow*, можливий синонім вітчизняного відповідника — об'ємний потік води.

3879 Точніше, визнають можливість проходження низькомолекулярних барвників з ~LCS~ у речовину мозку прямо через піальну оболонку і *glia limitans* або через піальну вистилку у паравaскулярний простір (*«along the outer aspects of arteries»*) і звідти — через *glia limitans* у речовину мозку . При цьому, автори зазначають, що *«Tracers that have passed from the CSF into the ISF may drain back into the CSF of the SAS or drain along the walls of veins*[15]*, although the anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented» (B. Engelhardt та співавт., 2017, розділ "Interconnection of CSF and ISF", перший абзац).*

3880 B. Engelhardt та співавт., 2016, підрозділ *"Interrelationships between CSF and ISF: convective tracer influx/glymphatic system".*

3881 При цьому автори підкреслюють, що, на їхню думку, для *«ґлімфатичної»* гіпотези існування навколосудинного потоку не критичне.

3882 *«... the routes by which molecules leave the neuropil have been questioned (59)».*

3883 S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)*: *«While there have now been hundreds of references to the glymphatic mechanism,* ***almost all of these treat it as accepted dogma*** *and do not test the assumptions or the evidence on which it is based. At present it would be better to refer to perivascular elimination and delivery of substances without prejudice to the mechanism(s) by which these are achieved». «As discussed in this review there is convincing evidence for perivascular routes of access to the parenchyma from CSF and also exit from the parenchyma to CSF and/or lymph.* ***However, the balance of available evidence does not support a «glymphatic pathway» for flow through the parenchyma****» (виділено нами — В. М.).* Згадуючи *«компліменти»*, котрими співавторів творців *«ґлімфатичної»* гіпотези *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 a)* обсипають критично налаштованих науковців минулого, констатуємо, що бумеранг таки повертається...

3884 Схожий підхід бачимо і у I. Lundgaard та співавторів *(2017)*; у цій роботі автори також стверджують, що серед кінцевих точок транскраніального лімфодренажу у миші наявні не лише глибокі шийні лімфатичні вузли, а й піднижньощелепні *(субмандибулярні)* і привушні *(паротидні)* вузли.

3885 Посилаючись на: S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014; M. Asgari та співавт., 2016.

3886 Англ. — *bulk water flow*, можливий синонім вітчизняного відповідника — об'ємний потік води, простіше — рідинний потік.

3887 З посиланням на: H. Cserr та співавт., 1977, 1981; D. Schley та співавт., 2006; R. O. Carare та співавт., 2008.

3888 Посилання на N. J. Abbott, 2004.

3889 Посилання на N. J. Abbott, 2004.

3890 E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: E. Sykova, C. Nicholson, 2008; C. Nicholson та співавт., 2011. *«Nonetheless, the movement of ISF through the ECS surrounding the cells of nervous system depends on diffusion...»*.

3891 Крім того, ступінь *«звивистості» («tortuosity»)* — показник, що ускладнює дифузію, — більший у новій корі, ніж у гіпокампі *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. G. Thorne та співавт., 2004)*.

3892 За їхнім узагальненням, аквапорин-1 експресується епітеліальними клітинами судинного сплетення, аквапорин-4 — ніжковими відростками астроцитів, їхніми кінцевими ділянками й ендимоцитами, аквапорин-9 — кінцевими ділянками ніжок астроцитів і таніцитами.

3893 J. J. Iliff та співавт., 2012; M. Nedergaard, 2013; L. Xie та співавт., 2013; A. Louveau та співавт., 2017; I. Lundgaard та співавт., 2017; H. Mestre та співавт., 2018.

[3894] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016: *«... movement of solutes is inversely proportional to the water content of the ECS (E. A. Nagelhus, O. P. Ottersen, 2013)»*.

[3895] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на J. J. Iliff та співавт., 2012.

[3896] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на X. Li та співавт., 2009.

[3897] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: A. S. Thrane та співавт., 2015; A. J. Smith та співавт., 2015.

[3898] Йдеться про зменшення дифузійної проникності; посилання на: S. Hrabetova та співавт., 2003; A. D. Sherpa та співавт., 2014. Це твердження неоднозначне. Якщо набряк мозку пов'язаний саме з набубнявінням клітин, міжклітинний простір зменшується і умови для дифузії дійсно ускладнюються. Однак, за узагальненими даними N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, виокремлюють **цитотоксичний** *(клітинний; накопичення надмірної кількості рідини у клітинах)* і **вазогенний** *(міжклітинний, інтерстиційний; накопичення надміру рідини у міжклітинному просторі)* **набряк мозку** *(Ibid., з посиланням на S. Nag та співавт., 2009)*; обидві форми у більшості випадків співіндентні *(Ibid., з посиланням на: R. C. Tasker та співавт., 2014; J. P. Dreier та співавт., 2017)*. При цитотоксичному набряку гематоенцефалічний бар'єр може залишатися інтактним, однак порушення клітинного метаболізму призводить до ушкодження транспорту йонів через цитолеми гліоцитів, зокрема, до накопичення у цитоплазмі астроцитів сірої і білої речовини надмірної кількості йонів натрію і, відповідно, води. Причина вазогенного набряку — пов'язане з різноманітною патологією збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра і поява у міжклітинному просторі сироваткових білків та інших речовин; утилізація надмірної кількості рідини може здійснюватися потоковим механізмом перівaскулярними шляхами і вздовж волокон білої речовини *(Ibid., з посиланням на M. E. Pizzo та співавт., 2017, бібл. опис джерела не наводимо), у цьому процесі важливу роль відіграє аквапорин-4 (Ibid., з посиланням на оглядову працю J. Badaut та співавт., 2014, бібл. опис не наводимо)*. Ряд даних МРТ свідчить про збільшення об'єму просторів навколо судин паренхіми мозку на тлі черепно-мозкової травми *(Ibid., з посиланням на M. Inglese та співавт., 2005)*, ішемічного інсульту *(Ibid., з посиланням на F. N. Doubal та співавт., 2010)* чи мукополісахаридозів *(Ibid., з посиланням на: D. I. Zafeiriou та співавт., 2013; Y. Matsubara та співавт., 2017)*, що може мати найрізноманітніші патофізіологічні пояснення. Так чи інакше, зменшення кліренсу паренхіми мозку на тлі його набряку *(через зменшення об'єму міжклітинного простору чи порушення суміжсудинного дренажу)* з очевидних міркувань замикає ще одне вадне коло: збільшення концентрації решток у міжклітинному просторі мозку може збільшувати або змінювати осмотичну активність, порушувати метаболізм клітин, змінювати співвідношення осмотичного тиску міжклітинної рідини і цитоплазми *(наведено, виходячи з матеріалів, узагальнених N. J. Abbott та співавт., 2018)*.

[3899] Англ. — *tracer*, українською — відстежувач.

[3900] 30 хв до повного кліренсу із паренхіми мозку і судинної стінки — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: R. O. Carare та співавт., 2008; M. Arbel-Ornath та співавт., 2013.

[3901] Fluorescent dextran — 3 кДа, ovalbumin — 49 кДа; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. O. Carare та співавт., 2008.

[3902] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. O. Carare та співавт., 2008; причому, відстежувачі не заповнюють базальну мембрану ендотеліоцитів чи зовнішню оболонку артерій — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на C. A. Hawkes та співавт., 2014.

[3903] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: E. T. Zhang та співавт., 1992; R. O. Carare та співавт., 2008.

[3904] Розмежованість муфтою м'якої оболони, котра заходить у паренхіму мозку вздовж артерій; однак на рівні капілярів, як уже зазначалося вище, обидва шляхи анатомічно, просторово суміщені єдиною базальною мембраною, тобто простором, виповненим нею. Порівняйте цей висновок з твердженням A. Bacyinski та співавторів *(2017)*, котрі, з посиланням на B. Bedussi та співавторів *(2017 a)*, нагадують про відсутність піальної муфти навколо артерій кори великого мозку миші, тобто фактичної відсутності засобу просторового розмежування обох шляхів.

[3905] Але й теж і через перівaскулярний простір, що навряд чи доведено експериментально — B. M.

[3906] Однак повинен реєструватися і параваскулярно, наприклад, навколо венозних судин — B. M.

[3907] Також, певне значення може мати швидкість й загальна кількість введеного барвника: в експериментах J. J. Iliff та співавторів *(2012)* — відповідно, 2 мкл/хв і 10 мкл, за загальної розрахункової продукції ~LCS~ у миші — < 1 мкл/хв та загального об'єму ліквора — 37 мкл (!) *(R. A. Rudick та співавт., 1982)*, що може призводити до суттєвого порушення фізіологічного обміну рідиною між інтерстиційним і підпавутинним просторами *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014)*, тобто до каналізації надмірної кількості ~LCS~ параваскулярно у паренхіму мозку і повернення прийнятого у себе надлишкового об'єму рідини через певний період часу назад у підпавутинний простір.

[3908] Тобто такої, в основі котрої лежить перемішування *(«mixing»)*, шляхом локальних збурень — пертурбацій.

[3909] Подаємо за E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016.

[3910] Посилання на C. A. Hawkes та співавт., 2011, 2014.

[3911] Приміром, клапанів чи клапаноподібних структур.

[3912] З наявних у статті даних важко зрозуміти, через який період часу після інтратекального введення автори здійснювали фінальну фото- чи відеофіксацію й підрахунок розподілу мікросфер.

[3913] *«Polystyrene microspheres (1 μm fluoSpheres, Ex.495/Em. 515)»*; розчин із відстежувачами уводили у велику потиличну цистерну миші.

[3914] Початок спостереження після введення відстежувача чітко не розкрито; можна лише здогадуватися, що відеофіксація здійснювалася уже під час введення.

[3915] *«However, we do believe that pulsatile flow at the brain surface may be important for waste removal from the brain parenchyma. Thus, we speculate that arterial pulsations generate mixing in the PVS of penetrating arteries. In this manner,* ***mixing without bulk flow into or out of the parenchyma,*** *may still increase ISF–CSF exchange in the PVS of penetrating arteries. Via the direct physical connection of these PVS with the PVS of the leptomeningeal vessels, solutes, and waste products may be subsequently swept away by bulk flow of CSF at the brain surface» (E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; виділено нами — B. M.).*

[3916] Чисте, понадпульсове.

[3917] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2019, *"Conclusions"*.

[3918] *«The key question for the «glymphatic» concept is just what role astrocytic AQP4 may play in the circulation of fuid in perivascular compartments and how its deletion afects such circulation» (N. J. Abbott та співавт., 2018).*

[3919] Котрі, нагадаємо, є основним компонентом *glia limitans*.

[3920] Що тяжко уявити — з посиланням на A. J. Smith та співавт., 2015.

[3921] Посилання на: K. E. Holter та співавт., 2017; M. E. Pizzo, R. G. Thorne, 2017; D. J. Wolak, R. G. Thorne, 2013.

[3922] Іншими словами, речовини, що виводяться з мозку в ~LCS~, повинні у значній кількості знову потрапляти з ~LCS~ назад у паренхіму мозку: *«If a large percentage of the ISF were provided from recirculated CSF as might be implied by the «glymphatic» hypothesis, this would contain waste products from all the upstream sites exposed to that CSF, a much less suitable medium for optimal neural function»*.

[3923] Посилання на: M. W. Bradbury та співавт., 1981;

I. Szentistványi та співавт., 1984.

[3924] Причому середня розрахункова товщина міжклітинних щілин на зрізі для адекватного пояснення даних стосовно розповсюдження мічених декстранів і квантових точок величиною 3–35 нм повинна складати 40–60 нм — N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: R. G. Thorne, C. Nicholson, 2006. N. J. Abbott та співавт., 2018: *«In summary, it seems increasingly likely that a great many studied macromolecule tracers as well as endogenous proteins in the CSF distribute into brain tissue via transport processes that may be adequately described by some combination of difusion in the ECS and convection in the perivascular spaces* [68, 137, 142, 148, 185]*».*

[3925] У лексиці авторів — промивання, *«bathing».*

[3926] Не у сенсі, який вкладають у цей термін B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017)*, а у певному узагальнюючому сенсі щодо обох суміжсудинних дренажних систем.

[3927] Зазначаємо, що автори *«ґлімфатичної»* гіпотези *(L. Ray та співавт., 2019)* урівнюють конвекційний і потоковий механізми переносу розчинених речовин: *«Convection is the transport of a substance by bulk fow, where bulk fow is often the movement of fuid down a pressure gradient»,* і протиставляють лише конвекційний і дифузійний механізми: *«Controversies exist regarding the relative importance of difusive versus convective solute transport in the brain interstitium [4–7]».*

[3928] N. J. Abbott та співавт., 2018, "*Conclusions*", перших 2 абзаци.

[3929] Англ. — *cardiorespiratory arrest*.

[3930] У миші та щура.

[3931] Група авторів *«ґлімфатичної»* гіпотези під керівництвом M. Nedergaard.

[3932] На основі регресійного кореляційного аналізу.

[3933] У ділянку стріатума.

[3934] *«As expected, our analysis showed that insertion of glass pipettes into the brain markedly reduced brain-wide CSF tracer influx» (H. Mestre та співавт., 2018).*

[3935] H. Mestre та співавт., 2018, с. 17, 2-й абзац, 5–12-те речення.

[3936] На жаль, у більшості випадків йдеться про верифкацію рухів маркованої відстежувачами рідини у суміжсудинних просторах поверхневих конвекситальних судин півкуль мозку, оскільки аналогічне прижиттєве двофотонне флуоресцентне спостереження щодо перфорантних внутрішньокіркових судин з очевидних причин неможливе. H. Mestre та співавт., 2018, с. 16, 3-й абзац зверху.

[3937] *«Hence, it would require a very sophisticated theoretical model to evaluate the role of bulk flow in the transport observed experimentally by Smith et al. (2017)».*

[3938] Йдеться про працю P. Dechadilok та W. M. Deen *(2009)*.

[3939] H. Mestre та співавт., 2018: *«The claim by Smith and Verkman (2018) that solute transport in the parenchyma is primarily driven by diffusion rather than convection (bulk flow) is based on their finding of a dependence of this transport on the size of the solute particles. They claim that diffusive transport depends strongly on particle size, whereas convective transport does not, so long as the ratio of the particle size to the pore or channel size is less than about 0.5. In support of this claim, they cite a single reference (Dechadilok and Deen, 2009), which does not actually support their claim, but instead shows a significant dependence of flow resistance on particle size for much smaller particles. The influence of solutes or suspended particles on flow through narrow channels is a complicated problem in hydrodynamics, entailing many factors, including solute concentration, electrical charge, shape of the particle, channel geometry, tortuosity, and possible obstructions (Nicholson and Hrabetova, 2017)».*

[3940] *«Conventional»*, не плутати з *«convectional»*; у цитованій роботі автори, ймовірно, щоб підкреслити компромісність запропонованої ними моделі, вживають для її назви саме *«conventional»* поряд з *«convectional»* у якості одного з механізмів, на якому вона ґрунтується *(див. fig. 1)*.

[3941] Не дивно, що ця робота отримала від творців *«ґлімфатичної»* гіпотези уже цитовану вище *(H. Mestre та співавт., 2018)* гостру відповідь з констатацією нерелевантних і кількісно обмежених посилань на першоджерела *(йдеться про посилання на P. Dechadilok, W. M. Deen, 2009)*; тон висновків A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*, хоч там як, задиркуватий: *«The popularization of the glymphatic hypothesis has brought welcomed attention toaneglectedandimportant area of neurophysiology, and the term «glymphatic system» has become widely applied to describe the paravascular system in the brain. However, a number of researchers have expressed concern that the use of terms such as «glymphatic» and «brain lymphatics»invites confusion, as brain ISF and lymph are substantially different (36, 85). We would add to these concerns that the major mechanistic aspects of the glymphatic hypothesis are highly speculative and perhaps incorrect; therefore, the use of the term «paravascular system» may be more appropriate».*

[3942] Визначається проникністю аквапорину-4, яка, ймовірно, обмежена молекулами води *(https://en.wikipedia.org/wiki/Aquaporin_4).*

[3943] Див. *fig.* 2.

[3944] Йдеться про роботу H. Mestre та співавтори *(2018)*, а також L. Ray та співавторів *(2019)*.

[3945] *«Controversies exist regarding the relative importance of difusive versus convective solute transport in the brain interstitium [4–7]. ... Convection is the transport of a substance by bulk fow, where bulk fow is often the movement of fuid down a pressure gradient» (L. Ray та співавт., 2019).*

[3946] Приміром, тепловою конвекцією вважають механізм, що реалізується завдяки співприсутності різноспрямованих дрібних адвекційних потоків середовища і/або дифузії [1]; за видом просторового впорядкування теплової конвекції газу розрізняють ламінарну і турбулентну [2]. Виходячи з визначення [3], механізми переносу рідини у паренхімі мозку слід називати конкретнішим терміном — адвекція; хоча можлива синонімічна інтерпретація або вжиток терміна *«конвекція»* для опису руху рідини, тоді як терміна *«адвекція»* — для позначення руху розчинених у ній речовин: *«The term advection often serves as a synonym for convection, and this correspondence of terms is used in the literature. More technically, convection applies to the movement of a fluid (often due to density gradients created by thermal gradients), whereas advection is the movement of some material by the velocity of the fluid»* [4]. У будь-якому випадку, протиставлення конвекції і дифузії навряд чи вірне.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Convection.*
[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Конвекція.*
[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Advection.*
[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Advection.*

[3947] Fig. 9 a.

[3948] Fig. 9 b; відрізняється від першої констатацією маятникового руху рідини у параваскулярних просторах і між ними та міжклітинним простором; є найближчою до схеми, акцептованої A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*, N. J. Abbott та співавторами *(2018)*.

[3949] Fig. 9 c.

[3950] На Fig. 7a цьому терміну відповідають простори між базальною мембраною м'якої мозкової оболони і стінкою судини, тобто власне періваскулярні простори у розумінні E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*; однак з тексту роботи, а також підпису під *fig.* 5 опосередковано випливає, що під цим терміном розуміють і інтрамуральний/періваскулярний простір, і параваскулярний простір, і простір, заповнений базальною мембраною капілярів. Цим самим автори створюють заплутану, невдалу, можливо, навіть помилково відображену на *fig.* 5, трипартитну схему. Наприклад, елементи базальної

мембрани між гладкими міоцитами артерій E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* розглядають як періваскулярний/інтрамуральний шлях; натомість у даній роботі з базальною мембраною, яка зображена поверх шару гладких міоцитів, асоційовано певний *«екстрамуральний»* періваскулярний шлях *(відмінний від інтрамурального/періваскулярного)*; саме цей шлях, а не інтрамуральний, прямо продовжено у періваскулярний шлях капілярів *(у E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016 — шлях базальної мембрани капілярів продовжується в інтрамуральний/періваскулярний)*. Ймовірно параваскулярний, *«ґлімфатичний»* шлях на цій схемі позначено як *«періваскулярний екстрамуральний»*, і саме з ним пов'язано можливість рідинної комінукації з міжклітинним простором мозку.

[3951] Стосується судин підпавутинного простору.

[3952] На даний час саме таке розуміння *«ґлімфатичної»* гіпотези її авторами й прихильниками залишається чинним *(див., наприклад: H. Benveniste та співавт., 2018; B. A. Plog, M Nedergaard, 2018)*.

[3953] Тобто потокове — В. М.

[3954] Тобто у міжклітинну рідину.

[3955] В оригіналі вжито термін *«glymphatic circulation»*.

[3956] Англ. — *net influx.*

[3957] Англ. — *net efflux.*

[3958] Англ. — *net flow.*

[3959] S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2018, пункт 3.2.2.

[3960] S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2018, розділ *8*, останній абзац.

[3961] Причому, за даними L. Xie та співавторів *(2013)*, котрі ми вже згадували раніше, у миші це відбувається завдяки збільшенню об'єму міжклітинного простору мозку чи не на 60 %. Одне з останніх досліджень, виконане у цьому контексті групою під керівництвом M. Nedergaard: L. M. Hablitz та співавтори *(2019)* на тлі кетамін/ксилазинового наркозу, порівняно з іншими варіантами наркотизації *(ізофлуран/дексмедетомідинова [dexmedetomidine], ізофлуранова, пентобарбіталова, α-chloralose, авертинова)* у миші спостерігали найбільший перехід відстежувача з ~LCS~ у паренхіму мозку, причому величина надходження позитивно корелювала з часткою δ-активності у спектральній структурі ЕЕГ *(показник «delta power», максимальний на тлі кетамін/ксилазинового знеболення)*, негативно — з часткою β-активності у спектральній структурі ЕЕГ *(показник «beta power»)* та частотою серцевих скорочень *(максимальні, відповідно, на тлі ізофлуранової й ізофлуранової та авертинової анестезії)*.

[3962] Кетамін/ксилазин, ізофлуран, авертин і уретан; посилання на M. Pizzo та співавт., 2017 *(насправді, це джерело 2018-го року)*.

[3963] Посилання на S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014.

[3964] Посилання на C. Gakuba та співавт., 2018.

[3965] P40D680 або P40D800; виходячи з даних, наведених у цитованому авторами першоджерелі *(S. T. Proulx та співавт., 2013)*, молекулярна маса відстежувача становить 40 кДа, середній молекулярний розмір часток, найімовірніше, не зазначено.

[3966] Стосовно механізму потокового дренування міжклітинної рідини у ~LCS~ автори згадують обидва шляхи — пара- та періваскулярний, цитуючи праці, котрі свідчать про можливість зворотного переміщення рідини цими шляхами, а також про контроверсійність *«ґлімфатичної»* гіпотези *(Q. Ma та співавт., 2019, "Introduction", с. 151)*. Стосовно праць, які можуть демонструвати можливість потрапляння рідини з підпавутинного простору у паренхіму мозку, Q. Ma та співавтори *(2019)* цитують F. W. Mott *(1910)*, J. B. Brierley *(1950)*, H. J. Wagner та співавторів *(1974)*, H. L. Borison та співавторів *(1980)*, M. L. Rennels та співавторів *(1985)*, вказуючи, що результати останньої групи стосуються можливості параваскулярного потрапляння у і дренування із паренхіми мозку рідини підпавутинного простору *(~LCS~)*, і що саме цю працю, серед інших, цитують як компліметарну власним результатам J. J. Iliff та співавтори *(2012)* — творці *«глімфатичної»* гіпотези.

[3967] *«Signifcantly limiting their spread to the paravascular spaces of the brain» (Q. Ma та співавт., 2019)*.

[3968] Q. Ma та співавтори *(2019)*: *«However, we were unable to demonstrate any paravascular infux of CSF into the brain during anesthetized in vivo conditions and we have found signifcantly increased clearance of CSF under waking conditions. Therefore, at this point, it is difcult to imagine how an increased brain fushing during sleep via a bulk CSF infux through the glymphatic system could be occurring as originally envisaged».* Причому, авторам вдалося зареєструвати їхнє поширення від параартеріального до паравенозного простору поверхневих судин мозку: *«We have also observed a spread of tracer from the PVS of arteries to the PVS of veins on the brain surface, consistent with the recently published concept of low resistance pathways for CSF fow at this location [6]».*

[3969] Q. Ma та співавт., 2019: *«This observation was predicted by the prominent neuroscientist Lewis Weed who wrote in 1914 that «ordinarily, after death, cerebrospinal fuid is aspirated by the brain»* [53]. *One might expect that the substantial loss of blood pressure that occurs within the brain at death would establish a gradient for fow from the CSF to the brain parenchyma* [53]. *Thus, quantifcations of tracer that are performed within the PVS or parenchyma of the brain ex vivo are likely overestimates of the levels that are present in vivo. This phenomenon may also account for some of the previous findings based on ex vivo assessments that have concluded that CSF infux was occurring into the brain within minutes of tracer administration* [2, 8, 45, 52]*».*

[3970] Q. Ma та співавт., 2019: *«In sum,* ***our data support the conclusion that a bulk fow of CSF into the brain along the PVS likely does not occur under physiological conditions*** *and that the rate of outfow of CSF is a major factor determining whether substances within CSF can spread to the brain» (виділено нами — В. М.).*

[3971] З посиланням на ряд першоджерел.

[3972] З посиланням на: I. Szentistvanyi та співавт., 1984; R. O. Weller та співавт., 2009 b.

[3973] З посиланням на R. Carare та співавт., 2008.

[3974] З посиланням на D. Schley та співавт., 2006.

[3975] З посиланням на R. O. Weller та співавт., 2009 a.

[3976] Посилання на M. Arbel-Ornath та співавт., 2013. На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, це може свідчити про роль у суміжсудинному дренуванні не лише фазного пульсового розтягнення судинної стінки, а й переміщення крові як такого: *«... it was shown that, immediately after a stroke, there is a marked impairment of clearance along occluded vessels compared to the nonoccluded vessels, suggesting that not only pulsations, but also patent blood flow is necessary for perivascular transport».* Це твердження видається нам сумнівним, оскільки обидва явища — пульсові деформації стінки і переміщення крові просвітом судини — спряжені: нижче рівня оклюзії відсутні і гемоперфузія, і фазне пульсове розтягнення.

[3977] Посилання на Y. Okamoto та співавт., 2012.

[3978] З посиланням на D. Schley та співавт., 2006.

[3979] *«However, a fundamental problem with this hypothesis is that oscillations in vascular diameter that result from these pressure fluctuations, require a valve in the paravascular space to generate bulk flow in this compartment. This is analogous to the generation of blood flow by the heart, which requires valves to operate effectively. At present, such valves have not been identified».*

[3980] Англ. — *net flow.*

[3981] Англ. — *net influx.*

[3982] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2019, *"Pressure pulsations"*, зокрема, речення 6-12.

[3983] Магнітно-резонансна ангіографія; *https://en.wikipedia.org/wiki/Phase_contrast_magnetic_resonance_imaging.*

[3984] *https://en.wikipedia.org/wiki/Real-time_MRI.*

[3985] З певними застереженнями технічного характеру — N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на T. Brinker та співавт., 2014.

[3986] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Nilsson та співавт., 1992. Згідно з моделлю B. Sweetman та A. A. Linninger *(2011)*, на котру посилаються N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, систолічне розширення торкається передусім магістральних артерій на основі черепа, що обумовлює синхронне вивільнення *(витискання)* ~LCS~ з *(навколостовбурових — В. М.)* цистерн; наступне розширення артеріол паренхіми мозку призводить до збільшення його об'єму і зменшення підпавутинного простору та бічних шлуночків за рахунок виштовхування ~LCS~ у зворотному, каудальному напрямку.

[3987] *«… pulsatility would act to mix CSF contents between ventricles and encourage the sink action of CSF (illustrative video can be seen at Wikimedia creative commons; [49])».*

[3988] *«Because peak CSF pulse velocity corresponds with the elevated systolic blood pressure during each heart beat, the increased volume and pressure of blood entering the brain tissue and plexuses is thought to cause transient tissue swelling, squeezing the ventricles and subarachnoid space (SAS), mixing and moving the bulk CSF toward drainage sites».*

[3989] З ~LCS~ через *«простори Вірхова – Робіна»* у параартеріальний простір, далі — у паравенозний простір і назад у ~LCS~.

[3990] З міжклітинного простору мозку, у товщі базальних мембран артерій — транскраніально у лімфатичні колектори шиї.

[3991] В оригіналі — конвекційний.

[3992] B. J. Jin та співавт., 2016: *«The principal and robust conclusions of the model are as follows: (a) significant convective transport requires a sustained pressure difference of several mmHg between the para-arterial and paravenous fluid and is not affected by pulsatile pressure fluctuations; (b) astrocyte endfoot water permeability does not substantially alter the rate of convective transport in ECS as the resistance to flow across endfeet is far greater than in the gaps surrounding them; and (c) diffusion (without convection) in the ECS is adequate to account for experimental transport studies in brain parenchyma. Therefore, our modeling results do not support a physiologically important role for local parenchymal convective flow in solute transport through brain ECS».* Виходячи з інтерпретацій N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, схожі результати отримано K. E. Holter та співавторами *(2017)* й рядом інших груп.

[3993] J. Rey, M. Sarntinoranont, 2018: *«The [perivascular spaces] are extracellular spaces* ***formed by cylindrical arrangements of glial cells that surround intracortical arterioles and veins*** *[N. J. Abbott та співавт., 2018]. Rennels et al. [2] and more recently Ilif et al. [4] found that tracers injected into the subarachnoid space (SAS) of animal models were preferentially transported through the PVS of intracortical arteries at rates faster than would» (виділено нами, абревіатура і одне із джерел посилання розкрито нами — В.М.).*

[3994] J. Rey, M. Sarntinoranont, 2018: *«In this study two hydraulic network models were used to predict fuid motion produced by blood vessel pulsations and estimate the contribution made to solute transport in PVS and parenchyma. The efect of varying pulse amplitude and timing, PVS dimensions, and tissue hydraulic conductivity on fuid motion was investigated».*

[3995] Йдеться про відсутність *«net flow».*

[3996] Діаметр у обох — 30 мкм, відстань між ними — 250 мкм.

[3997] Англ. — *tortuosity*.

[3998] Згідно з лексикою авторів — конвекційного.

[3999] У лексичній матриці авторів — періваскулярним.

[4000] *«Simulations of Aβ clearance from the brain, ftted to experimental data, show evidence for bulk fow and its enhancement of clearance rate. Further exploration of bulk fow in the brain interstitium, particularly its driving force, and its relevance to the transport of biologically important molecules is warranted. Even relatively small contributions from interstitial bulk fow may have a signifcant impact on molecular transport over the span of neurodegenerative disease progression».*

[4001] Приміром, ключовий метод — епіфлуоресцентна і двофотонна прижиттєва мікроскопія.

[4002] Оскільки судини у цих ділянках, на відміну від поверхневих, орієнтовані радіарно, а не тангенційно; намагання врахувати цю обставину, реконструюючи тривимірне зображення, може суттєво утруднити візуалізацію з притомною часовою точністю: *«In addition, three-dimensional reconstructions of these vessels may make real-time imaging with adequate temporal resolution difficult» (B. Engelhardt та співавт., 2017).*

[4003] За словами B. Engelhardt та співавторів *(2017)*, при установці системи відеореєстрації у багатьох випадках ТМО, павутинну і тим більше м'яку мозкову оболону залишають інтактними, так що судинне русло цих структур і відмінності трансбар'єрної перфузії у них маркерів може внести суттєву похибку у картину, котру інтерпретують як притаманну паренхімі мозку.

[4004] B. Engelhardt та співавт., 2017: *«… so that any trafficking of immune cells from the choroid plexus, for example, to the surface of the cerebral cortex, as described in the mouse, might be less feasible in humans».*

[4005] Обидва фактори, напевно, суттєво зменшують ймовірність розвитку запальних процесів у паренхімі мозку людини порівняно з мозком гризунів *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на O. W. Howell та співавт., 2015)*.

[4006] *«To verify that our identification of the PVS is consistent with previous studies (Iliff et al, 2012, 2013, 2014), we took images using GFAP-cre/mTmG mice (n = 3), where astrocytes and neurons are green, all other cellular tissue is red, and fluid-filled spaces lack fluorescence (Fig. 2a), which show that our imaged PVS is bordered by* ***parenchyma, endothelium, and pia****» (виділено нами — В. М.).*

[4007] Тим не менш, у цитованому відривку статті сказано, що червоним барвником *(йдеться про барвник "red tomato")* візуалізовано саме не ендотелій, а *«інші клітиновмісні тканини»*; у підписі до *fig*. 2 на транскраніальній флуоресцентограмі у тварин з генотипом *GFAP-cre/mTmG* червоним барвником ідентифіковано флуоресценцію білка *tdTomato* [1] — характерну для будь-яких клітин організму, окрім астроцитів і більшості нейронів. Чому за таких умов автори вважають, що ідентифікували серед *«інших тканин»* саме ендотеліальну, а не ендотеліальний і гладком'язовий компоненти судинної стінки, невідомо: *«In this mouse the parenchyma is green, including astrocytic endfeet; the rest of the tissue is red … The PVS is bordered by the parenchyma (green), blood vessel endothelium, and pial membrane (red; representative of n = 3 mice)».* Так чи інакше, мала товщина частини судинної стінки, ідентифікованої авторами як *«ендотеліальна»*, дійсно спонукає вважати відсутність повноцінної візуалізації у цій роботі шару гладких міоцитів.

[1] *https://www.fpbase.org/protein/tdtomato/* • лінія генетично модифікованих мишей, використана у цій частині дослідження: GFAP-cre×mTmG *(Jax 12886, RRID:IMSR_JAX:012886, Jax 7676, RRID:IMSR_JAX:007676)*.

[4008] Англ. — *cortical spreading depression*, CSD.

[4009] 1 мкл розчину «*FITC-conjugated 3 kDa dextran» (Thermo Fisher Scientific; 2 мг/мл)* вводили у кору головного мозку, 4 мм ростральніше від трепанаційного вікна з фіксованою камерою.

[4010] 6–10 тиж — у резюме статті вік тварин цієї групи помилково подано у місяцях.

[4011] 24–30 міс.

[4012] 2 мкл 100 мкМ розчину.

[4013] А також з колагеном IV-го типу — *fig*. 1 c, молоді тварини.

[4014] Тобто, одразу медіальніше параваскулярного шляху — шляху між *glia limitans* і залишками піальної оболони та її базальної мембрани; періваскулярний шлях у статті позначено як *«інтрамуральний періартеріальний»*. Фактично, цим

самим автори демонструють потрапляння речовин з ~LCS~ у мозок не класичним *«ґлімфатичним»* шляхом, а по базальній мембрані — медіальній стінці *«ґлімфатичного»* шляху. Наскільки ми зрозуміли, *«ґлімфатичний»* шлях автори позначають *«періваскулярним»* шляхом навколо кортикальних артерій і наполягають на його відсутності, натомість розповсюдження відстежувача пов'язують виключно з базальною мембраною, котра формує у *«класичній схемі»* медіальну стінку *«ґлімфатичного»* шляху.

[4015] Тобто у періваскулярному шляху, який автори називають інтрамуральним періартеріальним.

[4016] Загалом дослідили 11 різних ділянок мозку.

[4017] Хвостатого ядра і лушпини.

[4018] Введення флуоресцентно маркованого кадаверину *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cadaverine)* інтратекально живим мишам, згодом виконували імуногістохімічне дослідження префіксованих зрізів шийного відділу спинного мозку *post mortem*.

[4019] *«A selective aquaporin 4 (AQP4) antagonist, 2-(nicotinamide)-1,3,4-thiadiazole (Sigma: SML0136, TGN-020) was used in the present study. TGN-020 (dissolved in 0.1 ml normal saline) was intraperitoneally injected at 200 mg/kg as reported [18–20]» (F. Wei та співавт., 2017).*

[4020] J. J. Iliff та співавт., 2012; A. Louveau та співавт., 2017; B. L. Sun та співавт., 2017; L. Ray та співавт., 2019.

[4021] І його експериментальну модель — алергічний енцефаломієліт.

[4022] На тлі цієї патології, як відомо, відзначають тривале накопичення агрегованого α-синуклеїну у вигляді тілець Леві у нейронах головного мозку і їхню загибель [1]. Перев'язка приносних судин глибоких шийних лімфатичних вузлів на генетичній моделі хвороби Паркінсона у 18-тижневої миші [2] через 6 тиж. призводить до збільшення періваскулярного *(за термінологією авторів)* накопичення агрегованих форм α-синуклеїну, порушення експресії аквапорину-4 у чорній речовині, активації гліальної фракції, у тому числі мікроглії, а також до суттєвішого зменшення кількості тирозингідроксилазапозитивних *(дофамінергічних)* нейронів чорної речовини і вираженішого рухового дефіциту *(W. Zou та співавт., 2019)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology_of_Parkinson%27s_disease#Protein_aggregation.*

[2] *«A53T mice were constructed by Nanjing University [18]. … The α-syn cDNA content of homozygous A53T mice was more than 2-fold higher than that in the controls as determined by quantitative PCR».*

[4023] B.-L. Sun та співавтори *(2017)* наводять цікаву клініко-патофізіологічну пропозицію у хірургії ішемічного ураження мозку: *«6.1. Reperfusion of the blocked brain lymphatic system by thrombolytic therapy in stroke».*

[4024] Експериментальний розлад.

[4025] Йдеться про астроцитому і злоякісну гліому *(«malignant glioma»)*.

[4026] Див. далі.

[4027] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: M. Costanzo та співавт., 2013; P. Borghammer, 2017.

[4028] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на V. Puvenna та співавт., 2016.

[4029] Йдеться про класичне *«філософське питання»*: первинною є патологія судинної стінки, котра спричиняє накопичення у ній патологічного білка чи, навпаки, первинним слід вважати проникнення патологічного білка, котре обумовлює розлад суміжсудинного дренажу.

[4030] До можливості візуалізації.

[4031] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на M. Inglese та співавт., 2005.

[4032] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на F. N. Doubal та співавт., 2010.

[4033] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: Y. Matsubara та співавт., 2017; D. I. Zafeiriou та співавт., 2013.

[4034] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: T. Mueggler та співавт., 2004; M. Meyer-Luehmann та співавт., 2003.

[4035] У тому числі β-амілоїдного білка.

[4036] Див., приміром, N. A. Jessen та співавт., 2015, а також A. Louveau та співавт., 2017, і B. Engelhardt та співавт., 2017, розділ *"Afferent arm of the neuroimmune system"*, абзаци 4 і 5.

[4037] Співвиявлення 2 маркерів лімфатичних судин — *podoplanin* та LYVE1, на тлі експресії панендотеліального маркера CD31.

[4038] Приміром, S. Da Mesquita та співавтори *(2018 b)* виявили, що імплантація гідрогелю, наповненого людським VEGF-C, на поверхню черепа у місці його штучного стоншення у старіючих мишей збільшує дренування макромолекул з ~LCS~ через лімфему ТМО, покращує перфузію мозку кров'ю, збільшує здатність до запам'ятовування і навчання тварин; порушення лімфатичного дренажу ТМО на лінійній генетичній моделі хвороби Альцгеймера [1] супроводжується появою *(fig. 3 b, k)* відкладень β-амілоїду у товщі ТМО та збільшенням площі гіпокампа, охопленої β-амілоїдними бляшками і збільшенням їх кількості у гіпокампі *(fig. 3 e, f, g)*, а також суттєвими змінами експресії різноманітних генів у гіпокампі, порушенням його функції.

[1] Миші; інтратекальне введення фотодинамічного токсину *visudyne (verteporfin),* преферентного щодо лімфатичних ендотеліоцитів.

[4039] *«Aβ is not deposited in or around meningeal lymphatic vessels associated with dural sinuses. Our findings demonstrate that while the meningeal lymphatic vasculature may serve as an efflux route for Aβ from the brain and cerebrospinal fluid, Aβ does not deposit in the walls of meningeal lymphatic vessels in the setting of AD».*

[4040] A. Louveau та співавт., 2015 b: *«The presence of a functional and classical lymphatic system in the central nervous system suggests that current dogmas regarding brain tolerance and the immune privilege of the brain should be revisited».* Такі заяви отримали доволі швидку відповідь: *«The most recent studies (Aspelund et al. 2015; Louveau et al. 2015) did not confute the dogma that lymphatics in the central nervous system (CNS) do not exist. In fact, dura mater is not a component of the neuraxis but covers, along with the other meningeal layers, both the brain and the spinal cord» (F. Bucchieri та співавт., 2015).* На зазначений приклад анатомічного *lapsus linguae* A. Louveau та співавторів *(2015 b)* й ряду інших авторів продовжують звертати увагу коментатори: *«Following Mascagni's data, Aspelung et al. [21] and Louveau et al. [22] showed the lymphatic vessels lining the dural sinuses in the subarachnoid space but not in the brain tissues.* ***In this aspect, it seems wrong to use the term «cerebral or brain lymphatics», as used in many related publications [7,20,22,28,63] because lymphatic system in the brain parenchyma is not identified yet»*** *(O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавт., 2018; виділено нами — В. М.)*. Інші приклади радикальних висловлювань. N. Negi та B. K. Das *(2018)*: назва статті — *«CNS: Not an immunoprivilaged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ»,* із резюме: *«The cardinal dogma of central nervous system (CNS) immunology believed brain is an immune privileged site, but scientific evidences gathered so far have overturned this notion proving that CNS is no longer an immune privileged site, but rather an actively regulated site of immune surveillance».* S. Da Mesquita та співавтори *(2018 a)* у програмній оглядовій роботі, опублікованій у журналі *Neuron*, вживають таку лексику: *«This odyssey (вивчення лімфатичного апарату ТМО — В. М.) serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit* ***the prevailing dogma — which, in the present case, was***

based on the universally held conception of the CNS as an "immune-privileged" organ *having no direct communication or interaction with the immune system, at least under healthy conditions. Parenthetically, this begs an intriguing question: how many other rejected discoveries are awaiting "rebirth"?» (виділено нами. — В. М.).*

4041 Йдеться про наступні праці: A. Louveau та співавт., 2015 a; D. Raper та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017. Еволюція інтерпретації власних результатів у контексті проблеми імунологічної привілейованості мала наступний вигляд. A. Louveau та співавтори *(2015 a)*: «*As the immune system is involved in both the normal function of the brain and in neurological diseases and disorders, there is a continued need to understand the basic tenets of immune privilege, as it is still clear that the CNS remains immunologically unique».* Через рік конструктивний підхід авторів у цьому питанні став очевиднішим: «*Further studies on the development and plasticity of the meningeal lymphatic vasculature will be necessary to appreciate the function of these vessels in the drainage of macromolecules and cells from the CNS and understand their role in the immune privilege of the brain» (D. Raper та співавт., 2016).* Стосовно самої концепції імунної привілейованості, сформованої на основі результатів досліджень P. B. Medawar *(1946)*, A. Louveau та співавтори *(2017)* зазначають: «*Unlike similar grafts in the periphery, skin allografts implanted into the brain parenchyma elicit a delayed graft rejection (71). Less well known — though not less interesting — is that if an immune response toward allograft antigens has already been established in the periphery prior to grafting into brain parenchyma, the brain's immune response to the allograft will be similar to the peripheral organs' response (71). That finding suggests that although antigens within the brain do not prime an immune response, they can maintain and potentiate it.* ***CNS immune privilege was attributed, in part, to a lack of lymphatic drainage from the CNS, with consequent failure to allow antigen presentation on professional antigen-presenting cells (such as dendritic cells)****. Interestingly, a regular immune response could be elicited when the allograft was implanted close to the ventricles or within the SAS, suggesting that compared with other brain areas, the meningeal spaces are more in touch with peripheral immunity (72, 73)».* У цій же праці автори визнають особливий імунний статус окремих внутрішньочерепних компартментів і різну проникну здатність дренувальних систем, зокрема неможливість дренажу ґлімфатичним шляхом імуноцитів і відсутність фізіологічної рециркуляції імуноцитів між лімфатичними вузлами і паренхімою мозку. Однак, продовжують автори, різні внутрішньочерепні компартменти можуть комунікувати, що обумовлює імунну реакцію *(хоча й повільну)* на появу чужорідних антигеніву паренхімі мозку. Автори погоджуються з думкою, що імунологічна привілейованість мозку підтримується особливостями дренування рідини із порожнини черепа або особливостями імунної функції шийних лімфатичних вузлів. Більш того, автори визнають, що існування лімфеми ТМО не нівелює концепцію імунологічної привілейованості мозку, однак спростовує лише твердження, що такий імунний статус ЦНС обумовлений відсутністю лімфатичного дренування рідини, і ставить питання про дійсні механізми імунологічної привілейованості: «*the discovery of meningeal lymphatic vessels does not question the mere presence of CNS immune privilege (or what would be more precisely termed "immune uniqueness"). This discovery certainly challenges the dogma that CNS immune privilege is in part due to the absence of CNS lymphatic drainage. Based on lessons mostly learned from tumor immunology (99, 100), meningeal lymphatic vessels may, in fact, provide a plausible mechanistic explanation for how CNS tolerance is established. Understanding how meningeal lymphatic vessels contribute to a unique immune status toward CNS-derived antigens demands intensive further investigation».*

4042 B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: «*Studies based on modern in vivo imaging technologies have contributed to the call to abandon the "historic view" or revisit the "dogmas" regarding the immune-privileged status of the CNS[13, 14]. Findings supporting this movement include the rediscovery of an exchange system between CSF and interstitial fluid (ISF), termed the glymphatic system[15], that suggests a means for efficient clearance of soluble compounds from the CNS parenchyma into the CSF[16]. Similarly, rediscovery of lymphatic vessels in the dura mater, which were first described in the 18th century[17], prompted suggestions that some ISF may be able to drain to lymphoid tissues via subarachnoid CSF[14, 18]».* Цікавою є оцінка виявленої A. Louveau та співавторами *(2015 b)* міграції Т-клітин із пазухи в ідентифіковані ними лімфатичні судини ТМО миші, надана F. Bucchieri та співавторами *(2015)*: «*Dural lymphatics, when present, can take part in the absorption of cerebrospinal fluid (CSF), produced by the choroid plexus, a dedicated region of the CNS cavities (´ventricles´) covered by ependymal cells, which lack the BBB, and the formation of a transudate is a prerequisite for formation of this fluid. Lymphatic cells may migrate through the ependymal cell layer to the CSF, in turn reaching the dural lymphatics».* Важливо, що A. Louveau та співавтори *(2015 b)* стверджують про міграцію імунних клітин саме з пазух, а не з ліквороного простору: «*~24 % of all sinusal T cells and ~12 % of all sinusal MHCII+».*

4043 B. Engelhardt та співавт., 2017: «*The CNS parenchyma is characterized by its paucity of adaptive and innate immune responses compared with those of peripheral tissues.* ***Thus, there is no need to revisit the concept of CNS immune privilege in its original experimental definition****[1]. The CNS does, however, harbor efferent and afferent connections to the immune system, which prompts a reassessm ent of the precise mechanisms underlying the immune privilege of the CNS. ... The brain barriers ... provide an anatomical basis for CNS immune surveillance in the CSF-filled ventricular space and SAS without the risk of disturbing homeostasis in the CNS parenchyma that is entirely surrounded by the glia limitans. Adaptive immune cells carry out immune surveillance of the CNS (addressed by Klein et al.[98] in their Review in this issue). Their entry into the CNS is tightly controlled by the BBB and* ***is restricted to specific subsets of T and B cells. Under physiological conditions, their dissemination in the CNS is limited to the CSF-filled ventricular spaces and SAS, which drain to deep cervical lymph nodes. At the same time, the CNS parenchyma that harbors the CNS neurons requires tissue homeostasis. It is completely devoid of adaptive immune cells, which are prevented from reaching this part of the CNS by the glia limitans that provides a tissue barrier around the entire CNS parenchyma. Lymphatic drainage of ISF from the CNS parenchyma along basement membranes in the walls of cerebral capillaries and arteries lacks the capacity for the trafficking of APCs, and is thus distinct from the drainage of CSF. It needs to be emphasized that the dural lymphatics recently shown to drain CSF into deep cervical lymph nodes have no direct connection with the CNS parenchyma and are separated from the CNS parenchyma by two tissue barriers, namely, the glia limitans and the arachnoid BCSFB*** (*виділено нами. — В. М.).* Причому вдосконалення методів прижиттєвої візуалізації, на думку авторів, дозволить глибше зрозуміти і з'ясувати механізми імунологічної привілейованості мозку *(B. Engelhardt та співавт., 2017).*

4044 B. Engelhardt та співавт., 2017: «*Finally, we emphasize the potential differences between human and rodent CNS anatomy, raising the question of how well observations made in mouse and rat models will translate to humans».*

4045 B. Engelhardt та співавт., 2017: «*... efficient clearance of solutes and waste from the CNS parenchyma into the CSF as proposed by the glymphatic concept would include efficient antigen drainage into the CSF and ultimately into regional lymph nodes. Thus, this concept is difficult to reconcile with the immune privilege of the CNS parenchyma».*

4046 B. Engelhardt та співавт., 2017: «*In contrast to the CSF-drained ventricular and subarachnoid spaces in the CNS, which have established afferent and efferent connections to the peripheral immune system and provide limited drainage of parenchymal antigens,* ***the CNS parenchyma proper is protected from the immune system. It prohibits immune-cell entry through the***

glia limitans, it lacks migration of resident microglial cells to draining lymph nodes for the presentation of CNS antigens, and it limits lymphatic drainage to small, soluble parenchymal antigens» *(виділено нами — В. М.).*

[4047] Згідно з даними, котрими володіють B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, середня товщина ТМО людини складає ~1 мм.

[4048] Згідно з даними, котрими володіють B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, середня товщина павутинної оболони людини складає ~200 мкм.

[4049] В оригіналі — *«efflux pumps».*

[4050] *«Taken together, observations of immune cell migration into the CNS that are mainly derived from the EAE model have shown that the migration of lymphocytes into the CNS is tightly controlled by a system of at least two steps with an outer step at the level of the BBB and the blood-CSF barrier and an inner step at the level of the glia limitans (Fig. 6).* ***The perivascular space or the subarachnoid space between these steps serve as checkpoints, in which the molecular keys required for immune cells to breach the glia limitans and to enter the CNS parenchyma*** *are dependent upon local recognition of CNS antigens by the invading T-cells [38]» (B. Engelhardt та співавт., 2016 ; виділено нами — В. М.).*

[4051] Оглянуто у: R. O. Carare та співавт., 2014; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017. Так, B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017),* підсумовуючи дані, отримані в основному на моделі аутоімунного енцефаломієліту, описують три шляхи міграції лімфоцитів у речовину мозку: 1) через гематоенцефалічний бар'єр посткапілярних венул *(міграція можлива як між, так і крізь ендотеліоцити)*, 2) через стінки венул м'якої мозкової оболони, підпавутинний простір і вистилку м'якої мозкової оболони, 3) через стінки судинного сплетення, підпавутинний простір і вистилку м'якої мозкової оболони. Перетин активованими $CD4^+$ Т-лімфоцитами гематоенцефалічного бар'єра не є антигенспецифічним; якщо вони після цього не знаходять специфічний антиген на поверхні антигенпрезентуючої клітини періваскулярного *(у стінці посткапілярних венул)* чи субпіального простору, перехід через *glia limatans* не відбувається і клітини гинуть апоптотичним шляхом чи дренуються за межі мозку через підпавутинний простір *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017).* У випадку ж антигенної активації ініціюється типовий цитокіновий запальний каскад з фактор-обумовленим збільшенням проникності *glia limitans (Ibid.)*. B. Engelhardt та співавтори *(2017)* також цитують дані щодо зменшувального впливу на розвиток алергічного енцефаломієліту екстирпації шийних лімфатичних вузлів *(M. J. Phillips та співавт., 1997; M. van Zwam та співавт., 2009)* і дані щодо попереднього *«інструктування»* ефекторних Т-лімфоцитів у тканині легень чи кишківника *(залежний від мікробіоти процес; K. Berer та співавт., 2011; F. Odoardi та співавт, 2012)* на тлі алергічного енцефаломієліту, котрі загалом дають уявлення про широку палітру центральних елементів імунної системи, потенційно залучуваних не лише до формування нейроімунної відповіді, а й, імовірно, для імунологічного нагляду за паренхімою мозку. У цьому контексті у B. Engelhardt та співавторів *(2017)* знаходимо: *«Although there are no tissue-resident T-cells or B cells in the CNS parenchyma of healthy young individuals, immune cells of the adaptive immune system are found in the CSF of healthy individuals. Compared with that in other body fluids, such as synovial fluid, the number of immune cells in the CSF of humans is very low, and the composition of the cellular subsets is unique, with a very low fraction of innate immune cells and a high fraction of effector or effector memory and central memory T-cells [P. Kivisäkk та співавт., 2003]. This finding is in accordance with observations in rodents showing that immune-cell passage across the brain barriers in the absence of neuroinflammation is rare and limited to activated $CD4^+$ and $CD8^+$ T-cells (summarized in: B. Engelhardt, R. M. Ransohoff, 2012)» (джерела посилань у цитаті розкриті нами для зручності ознайомлення — В. М.).*

[4052] Стратегічно розташованими переважно саме тут: *«... strategically localized in perivenular spaces and in CSF drained spaces right behind these brain barriers» (B. Engelhardt та співавт., 2016).*

[4053] Єдиний імовірний шлях їх потрапляння у лімфатичні вузли — лімфодренаж підпавутинного простору *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[4054] Наявні лише у ~LCS~ підпавутинного чи внутрішньошлуночкового простору *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[4055] Стосовно функції антигенпрезентації.

[4056] $CD4^+$ Т-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини; оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017.

[4057] Переважно її базальної частини; B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на A. Aspelund та співавт., 2015.

[4058] Частки масою до 150 кДа, однак не частки 0,2–1 мкм і тим більше не імуноцити *(Ibid., з посиланням на: E. T. Zhang та співавт., 1992; R. O. Carare та співавт., 2008; N. U. Barua та співавт., 2012)*; макромолекулярні комплекси, приміром, імунні, захоплюються клітинами і не дренуються *(Ibid., з посиланням на*: *R. O. Carare та співавт., 2008)*.

[4059] B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: R. O. Carare та співавт., 2008, 2014. При цьому, за деякими даними *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на I. Szentistványi та співавт., 1984)* лише 15 % міжклітинної рідини, яка дренується з півкуль мозку, потрапляє у ~LCS~; введення невеликої кількості *(0,5 мкл і менше)* флуоресцентного відстежувача у тканину мозку супроводжується його кліренсом протягом 5–30 хв, введення великого об'єму відстежувача загалом, ймовірно з технічних причин, супроводжується його каналізуванням у підпавутинний чи внутрішньошлуночковий простір *(«leakage into the SAS or ventricles»; B. Engelhardt та співавт., 2017).*

[4060] У B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017 — інтрамуральним/періартеріальним.

[4061] Антигенпрезентуюча фракція періваскулярного шляху представлена мікрогліоцитами і тривало існуючими макрофагами *(«long-lived macrophages»)*; обидві групи клітин демонструють низькі показники оновлення *(«turnover»)* і, ймовірно, рідкісну міграцію у лімфатичні вузли, що відрізняє їх від класичних антигенпрезентуючих дендритних клітин інших органів і тканин *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: M. Prinz та співавт., 2011; T. Goldmann та співавт., 2016)*.

[4062] B. Engelhardt та співавт., 2017: *«This intramural perivascular pathway is too narrow to allow the migration of immune cells directly from the CNS parenchyma to lymph nodes, and this may be a major factor in the immune privilege of the CNS parenchyma».*

[4063] *«Direct drainage pathways to lymph nodes for APCs in the CSF could be a major reason that CSF spaces are immunologically competent and demonstrate rapid inflammatory responses, the quality of which is distinct from the immunological privilege of the CNS parenchyma» (Ibid., з посилання на I. Galea та співавт., 2007).*

[4064] Y. Bordon, 2015; H. Wood, 2015; B. Engelhardt та співавт., 2016; D. Raper та співавт., 2016.

[4065] D. Raper та співавт., 2016: *«The meninges are an essential immunological site that allows CNS immune surveillance to function correctly [6, 7, 10–12]. In searching for the pathways of immune cell movement throughout the meninges, a system of vessels that run along the perisinusal space has recently been demonstrated [1, 13, 14]. These vessels have immunohistological and structural characteristics of lymphatic vessels, and are capable of carrying-fluid and macromolecules [1, 13]».*

[4066] ~7–12 %; M. Pizzo та співавт., 2018, з посиланням на H. Davson, M. B. Segal, 1995 *(бібл. опис праці не наводимо).*

[4067] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на M. Pizzo та співавт., 2018.

[4068] A. Louveau та співавт., 2017: *«Taken together, the evidence indicates that the brain and meningeal compartments are not*

isolated from one another and that macromolecules and antigens from the brain parenchyma can access the CSF and then drain into the cervical lymph nodes via the meningeal lymphatic vasculatures (and possibly additional routes)».

4069 B. Engelhardt та співавт., 2017: *«Thus, this concept is difficult to reconcile with the immune privilege of the CNS parenchyma».*

4070 Див. A. Louveau та співавт., 2017, розділ *"Generation of immune responses and immune privilege"*, останній абзац.

4071 Наприклад, попередників нейтрофілів або й самих нейтрофілів.

4072 Експресію маркерів лімфатичних ендотеліоцитів автори не досліджували. CD31 як білок ендотеліоцитів *(P. Lertkiatmongkol та співавт., 2016)* експресується й лімфатичними судинами *(B. Sauter та співавт., 1998; Z. Lokmic, 2016)* і, на відміну від маркера суто ендотеліоцитів кровоносних судин CD34, розглядається як панендотеліальний *(Z. Lokmic, 2016; див. також N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на: A. Aspelund та співавт., 2014 і D. Y. Park та співавт., 2014, чи J. G. M. van Beek та співавт., 2019)*.

4073 Залучено матеріал двох пацієнтів — отримано під час декомпресивної трепанації на тлі ішемічного інсульту *(через 2 доби після дебюту; вік — 52 роки)* і черепно-мозкової травми *(вік — 33 роки)*, та однієї пацієнтки — отримано під час виконання позасигмоподібного доступу до задньої черепної ямки з метою мікросудинної декомпресії, ймовірно, трійчастого нерва.

4074 F. Herisson та співавт., 2019: *«Our micro[computer tomography] data indicate that there are direct connections between skull marrow cavities and the inner surface of the skull bone in mice and humans. Whether leukocytes frequent these channels in humans, in parallel to our in vivo microscopy observations in mice, is currently unclear».*

4075 F. Herisson та співавт., 2019: *«Because the channels are not a one-way street, signaling molecules originating from the inflamed brain may preferentially reach the skull marrow».*

4076 Цей історичний факт визнається також і творцями *«ґлімфатичної»* гіпотези — J. J. Iliff та співавторами *(2012)*.

4077 Як з'ясувалося, найнеоднозначнішого припущення *«ґлімфатичної»* концепції.

4078 Посилаючись на працю J. M. Charcot, 1877 *(с. 169, 179; бібл. опис праці не наводимо)*.

4079 J. G. Greenfield, 1963, с. 139; D. G. F. Harriman, 1976, с. 239 *(бібл. описи обох джерел не наводимо)*.

4080 Детально розглянуті нами у наступній главі.

4081 Автори цитують працю R. Virchow *(1851; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4082 *https://en.wikipedia.org/wiki/Charles-Philippe_Robin* • M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю C. Robin *(1859; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4083 M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю A. Key і G. Retzius *(1876; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4084 M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю G. Schaltenbrand і P. Bailey *(1928; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4085 В оригіналі — *«piaglial membrane»*; погляд на цю морфему P. R. Patek *(1944)*, за словами M. Földi та співавторів *(1968)*, був схожим. M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю P. R. Patek *(1944; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4086 M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю W. His *(1865; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4087 Автори цитують працю W. Boyd *(1950, с. 721; бібл. опис не наводимо)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

4088 Англ. — *perivascular fluid compartments.*

4089 M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю E. Csanda *(1952; бібл. опис не наводимо)*.

4090 Цікаво, що, за спостереженнями M. Földi та співавторів *(1968)*, ці розширені простори на поперечному зрізі несуцільні, охоплюють не більше третини околу судини; на деяких зрізах вони містять елементи сполучної тканини або гомогенну речовину.

4091 У тому числі M. Földi та співавтори *(1968)* цитують F. W Mott *(1910; бібл. опис не наводимо)*.

4092 У класичному розумінні прелімфатичні елементи — розщілини тканини, несуцільно вислані лімфатичними ендотеліоцитами, які поступово зливаються у мережу повноцінних лімфатичних капілярів *(див. також с. 262 і виноски 3775–3778)*.

4093 *Iwanow G. Die Lymphgefäße der Wände der Blutgefäße — Vasa lymphatica vasorum sanguinorum. Z. Anat. Entw.-Gesch. 1933; 99:669.*

4094 M. Спиров, 1939.

4095 Йдеться, найімовірніше, про учня В. М. Тонкова Георгія Федоровича Іванова — професора кафедри анатомії Ленінградської військово-медичної академії, призначеного у 1939-му році завідувачем кафедри анатомії Першого Московського медичного інституту імені І. М. Сєченова (*https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/institut-klinicheskoy-meditsiny/kafedry-klinicheskoy-mediciny-im-Sklificovskoro/anatom/history/; 10.07.2020 р.).*

4096 Бібл. опис праці не наводимо.

4097 Бібл. опис праці не наводимо.

4098 За лексикою G. Dupont та співавт., 2018.

4099 *«Obersteiner (1900) and Bruce and Dawson (1911) were among the first to discuss the anatomy and fluid dynamics of CNS lymphatics. Bruce and Dawson (1911) described them as a* ***continuous, intimate cuff around the blood capillaries****, differing markedly from the peripheral lymphatics, which constitute a well-defined, segregated system of vessels. ... Oberstener (1900) and Bruce (1911) suggested that* ***spinal lymph channels are not enclosed by their own walls but form a continuous cuff, or mantle, around the spinal and brain blood capillaries — the perivascular (Virchow – Robin) space — continuous with the subarachnoid space»*** *(виділено нами — В. М.).*

4100 Однак автори вважають це питання несуттєвим для інтерпретації власних даних.

4101 Біблія, 2004.

4102 На світлооптичному й ультраструктурному рівні.

4103 З морфологічної точки зору не володіли ознаками активного патологічного процесу.

4104 Розсіяний склероз *(n = 3)*, патологією мотонейронної популяції *(n = 1)* й адренолейкодистрофія *(n = 1)*.

4105 У термінології автора — періваскулярні.

4106 Див. попередню виноску.

4107 Саме у проєкції на інтактний мозок можна зрозуміти наступні роздуми автора: *«The thin-walled channels observed in perivascular spaces in unaffected CNS tissue in each of the five patients studied were indistinguishable from lymphatic capillaries in other tissues in terms of both their structure and contents (10, 14, 15). The presence of such channels is not easily reconciled with the traditional view that the CNS lacks lymphatic vessels (10, 16–19) and that the perivascular spaces represent cul de sacs or backwaters of the subarachnoid space whose chief function is to act as a protective cushion between the expansile blood vessels and the parenchyma (20–22).* ***The present findings are more in keeping with the view of Harriman and other neuropathologists that these spaces serve the same function in the CNS as lymphatic vessels serve in other tissues (23, 24)****. While this is not to say that the CNS has a lymphatic drainage which is equivalent to that in other tissues (25),* ***it is not unreasonable to view the presence of lymphocyte-containing channels in the perivascular spaces in the CNS as evidence that lymphocytes normally circulate through these channels, possibly in the same manner and in the same numbers as lymphocytes circulate in other tissues, and that this may constitute the basis of immuno-***

logical surveillance in the CNS» *(виділено нами — В. М.).*

[4108] *«Previous descriptions of the normal histological appearance of the perivascular spaces in the CNS (P. R. Patek, 1944; D. H. M. Woollam та J. W. Millen, 1968, p. 486; J. G. Greenfield, 1963, p. 139; D. G. F. Harriman, 1976, p. 239) refer chiefly to the presence of flattened mesenchymal or reticuloendothelial cells. Some authors also describe occasional phagocytic cells, but lymphocytes are rarely mentioned (J. G. Greenfield, 1963, p. 139; D. G. F. Harriman, 1976, p. 239). With reticular stains, and in studies in which the perivascular spaces have been filled with India ink,* ***it has been reported that the flattened cells line both sides of the perivascular space, and that this lining endothelium is continuous with the arachnoid and pia where the perivascular space opens into the subarachnoid space.*** *Electron microscopical studies (mostly dealing with the cerebral cortex in rodents) also note* ***that the perivascular spaces normally contain flattened cells — described as flat connective tissue cells or fibroblastlike cells — which ultrastructurally resemble piaarachnoid cells****, some collagen, and occasional phagocytic cells "of pial origin". Lymphocytes seem not to have been described, and several of these studies report that no continuous endothelial lining could be demonstrated [see A. Peters, S. L. Palay, H. deF. Webster, 1976, p. 295305; U. T. Slager, 1976, p. 477; E. Nelson, K. Blinzinger, H. Hager, 1961; E. G. Jones, 197; B. van Deurs, 1976]» (виділено частини тексту і розкрито джерела посилання нами — В. М.).*

[4109] Періваскулярно; порівняйте картину на *fig.* 7 b з даними J. W. Prineas *(1979)*.

[4110] *«Furthermore, Lyve-1-positive structures accompanying larger blood vessels entering the cortex of the brain can be detected (Fig.7b, f-h)» (M. Lohrberg, J. Wilting, 2016).*

[4111] J. Kipnis, 2016: *«Development of novel whole-organism imaging techniques will make it possible to conduct a closer examination of routes for the removal of waste material from the brain parenchyma and may even lead to the discovery of lymphatic vessels within the parenchyma itself.* ***Such putative parenchymal vessels may not be fully functional and, in the healthy adult animal, may not even be organized into vessels. However, if they grow and form functional vessels during the course of inflammation, it might be possible to achieve more efficient drainage of immune cells.*** *Similar mechanisms may apply to the generation of tertiary lymphatic structures associated with CNS inflammation in MS patients and in some animal models (A. Peters та співавт., 2011; R. Magliozzi та співавт., 2007)» (виділено частину тексту і розкрито джерела посилань нами — В. М.)».*

[4112] Приміром, старіння; природність і патологічність цього процесу — предмет філософської дискусії — упустимо.

[4113] Хронічна гіпоксія, певні види спорту чи вокального мистецтва, пов'язані з хронічними змінами транскраніальних дренажних умов, тощо.

[4114] Canalis nasolacrimalis.

[4115] M. Lohrberg, J. Wilting, 2016: *«In contrast, the nasal mucous membrane is devoid of lymphatics, except for its most basal parts below the vomeronasal organ. The inferior nasal turbinate contains numerous lymphatics and is connected to the nasolacrimal duct (NLD), which is ensheathed by a dense network of lymphatics».*

[4116] У лімфатичні колектори кон'юнктиви *(tunica conjunctiva)* і повік.

[4117] *Granulationes arachnoideae*; пахіонові грануляції.

[4118] M. Lohrberg, J. Wilting, 2016: *«We suggest that cerebro-spinal fluid (CSF) can drain via the optic nerve and NLD lymphatics, whereas CSF drained via the Fila olfactoria into the nasal mucous membrane is used for moisturization of the respiratory air».* Або: *«Taking into consideration the missing lymphatic network in the nasal mucous membrane and the newly described pathway along the NLD, we hypothesize that the upper parts of the nasal mucous membrane do not represent the main pathway for CSF to the lymph nodes of the head and neck region. We can imagine that, instead, the bulk of CSF that drains along the olfactory nerves is used for the moisturization of the respiratory air, whereas the CSF that is drained to the cervical lymph nodes flows along with the NLD (fig. 8)».*

[4119] *Fig.* 1, *fig.* 4, а також по тексту.

[4120] Fig. 4, лівий стовпчик. Зазначимо, що у розділі Methods нам не вдалося знайти ані протоколу індукції енцефаломієліту введенням повного ад'юванту Фрейнда, ані згадки про наявність такої групи тварин, ані протоколу забору тканини у сенсі терміну виконання процедури і ділянок мозку, котрі брали для дослідження експресії зазначених протеїнів. Якщо тварини, котрим відтворювали такий протокол індукції енцефаломієліту, того ж віку, що і тварини інших груп, — їхній вік на момент початку експерименту повинен становити 4 тиж.

[4121] Миші, самиці, вік — 8–12 тиж; модель експериментального аутоімунного енцефаломієліту, тригерованого підшкірним введенням повного ад'юванту Фрейнда і внутрішньоочеревинним уведенням кашлюкового токсину.

[4122] Попарна конфокальна імуногістохімічна ідентифікація коекспресії PROX-1 *(трансгенна коекспресія tdTomato)*, LYVE-1, VEGFR-3 і *podoplanin*.

[4123] Чи переважної більшості.

[4124] Через не більш ніж 1 тиждень після лігування.

[4125] M. Földi та співавтори *(1968)* зупиняються на терміні *«інтраадвентиційні простори»* у розумінні A. Key і G. Retzius *(1876; бібл. опис не наводимо)* та W. Boyd *(1950; бібл. опис не наводимо)*, тобто розглядають під цим терміном простори, ідентичні *«простору Вірхова – Робіна»* найзовнішнішої частини судинної стінки *(див. с. 287–289)*.

[4126] Бібл. опис праці не наводимо.

[4127] Цю обставину автори вважають такою, що у майбутньому може бути вирішена електронномікроскопічно.

[4128] Бібл. опис праці не наводимо.

[4129] У класичному розумінні прелімфатичні елементи — розщілини тканини, несуцільно вислані лімфатичними ендотеліоцитами, які поступово зливаються у мережу повноцінних лімфатичних капілярів *(див. вище)*.

[4130] *Danio rerio.*

[4131] Тобто, розташовані у стінці судини.

[4132] Англ. — *mural lymphatic endothelial cells*; N. I. Bower та співавт., 2017; M. Venero Galanternik та співавт., 2017; M. van Lessen та співавт., 2017. Альтернативні назви, що фігурують у сучасній скупій літературі, — мозкові лімфатичні ендотеліальні клітини і флуоресцентні гранулярні перітеліальні клітини *(англ. — brain lymphatic endothelial cells; fluorescent granular perithelial cells)*.

[4133] N. I. Bower та співавт., 2017; M. Van Lessen та співавт., 2017; M. Venero Galanternik та співавт., 2017. Незважаючи на те, що у тексті N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)* описують локалізацію нововиявлених ендотеліоцитів навколо судин строго у межах оболон мозку *Danio rerio*, на схемі *fig. 2* вони поміщені під структурою, позначеною терміном *«meninx»*, тобто навколо поверхневих судин мозку; якби йшлося про ссавців, можна було б сказати навколо судин м'якої мозкової оболони. Порівняйте розташовані поряд частини тексту N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)*: *«These cells ... are exclusively meningeal, adjacent to the outer lining of the zebrafish brain — the zebrafish meninx»* та, в іншому місці — *«... muLECs sit immediately adjacent to the meninx and the brain parenchyma along the meningeal blood vessels».* Яким чином клітини можуть мати «виключно менінгеальне» і у той же час *«прилегле до мініксу» (вибачте за транслітерацію)*, розташування — незрозуміло. Тим більше незрозуміло, яким чином клітини можуть розташовуватися вздовж менінгеальних судин, тісно прилягати до них і при цьому прилягати до *(а не знаходитися у) «meninx»*. Нагадаємо, що термін *«meninx»*, вжитий авторами, у ссавців охоплює усі оболони мозку, у *Danio rerio*, за словами авторів, оболона мозку одношарова: *«... unlike the meningeal lymphatic vessels, which are present external to the CNS, muLECs develop and are present in regions within the CNS in zebrafish. Specifically, the zebrafish has a simple meningeal layer*

called the meninx that lacks the complexity of the mammalian meninges».

4134 LYVE-1 *(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1)*, FLI1a *(ймовірно, Friend leukemia integration 1a transcription factor; Danio rerio)*, FLT4 *(Fms-related tyrosine kinase 4; син.: VEGFR-3)*, MRC1a *(mannose receptor, C type 1a; Danio rerio)*, PROX-1 *(prospero homeobox 1)*.

4135 За версією N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)*, розглядувані клітини експресують лімфатичні маркери і не експресують маркери розташованих поблизу ендотеліоцитів кровоносних судин, а також маркери макрофагів, нейтрофілів, перицитів, мікрогліоцитів і макрогліоцитів.

4136 Англ. — *scavenging of interstitial wastes*, у тому числі макромолекулярних — 10–150 кДа *(N. I. Bower, B. M. Hogan, 2018)*.

4137 Опосередковано.

4138 N. I. Bower, B. M. Hogan, 2018: *«Injection of various tracers revealed that muLECs are capable of taking up macromolecules from the brain parenchyma, ventricles, and blood vessels [32–34]» (muLECs — mural lymphatic endothelial cells)*.

4139 Щоправда, цікавою є подальша доля ендоцитованих часток. Якщо вони видаляються без змін або з певними змінами *(це більш схоже на трансцитоз)* — куди вони видаляються, якщо розщеплюються на рівні клітини — яка спроможність такої системи утилізації.

4140 Йдеться про *«lipid-laden cells, perivascular macrophages, fluorescent granular perithelial cells, or 'Mato Cells'»* — T. V. Petrova, G. Y. Koh, 2018. За даними M. Venero Galanternik та співавторів *(2017)*, останні з перерахованих видів клітин описані M. Mato і S. Ookawara *(1979)*.

4141 M. Venero Galanternik та співавт., 2017: *«Based on similarities in their morphology, location, and scavenger behavior, these cells appear to be the zebrafish equivalent of cells variably characterized as Fluorescent Granular Perithelial cells (FGPs), perivascular macrophages, or 'Mato Cells' in mammals. ... 'Mato Cells' were first described by Masao Mato in 1979 (Mato and Ookawara, 1979) as a specialized form of PVM closely associated with blood vessels in the leptomeninges and the cerebral cortex of mammals. They have since been well-described morphologically and ultrastructurally in the mouse, rat, and human brain (Mato and Ookawara, 1979; Mato et al., 1981, 1986b, 1982a, 2002; Yokoo et al., 2000)».* У цій же праці оглянуто питання ідентифікації зазначених клітинних видів.

4142 **За участю В. Черкасова і О. Ковальчука.**

4143 *Lacunae lateralis*, розповсюджуються латерально на відстань до 3 см від серединної лінії.

4144 L. H. Weed, 1917, 1923; J. E. A. O'Connell, 1934; J. Browder та співавт., 1972. Бібл. описи праць не наводимо.

4145 Цитуємо за R. J. Fox та співавт., 1996, бібл. опис праці не наводимо. Ознайомитися з повним текстом статті не вдалося, резюме — *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179447/*.

4146 Діаметр — 0,2–2 мм, розташовані латерально, на відстані до 3 см від верхньої сагітальної лінії.

4147 Ендотелій аналогічний вистилці пахіонових грануляцій у просвіті лакун — *«endothelium draping the granulations in these sites»;* ендотеліоцити парасагітальних каналів, як і ендотеліоцити пазухи чи її латеральних лакун, експресують фактор VIII згортальної системи крові *(R. J. Fox та співавт., 1996)*

4148 *«We suspect that these channels play a role in the movement of CSF into the venous blood of the SSS [superior sagittal sinus]» (R. J. Fox та співавт., 1996; абревіатура розкрита нами — В. М.)*.

4149 М. С. Спиров, 1927 а, б; 1930.

4150 R. J. Fox та співавт., 1996; H. Han та співавт., 2007; J. Mack та співавт., 2009.

4151 *«Le Gros Clark in 1920 emphasized that the lateral lacunae should not be viewed as simply diverticula of the sagittal sinus but as a complicated parasagittal "meshwork of veins"» (J. Mack та співавт., 2009)*.

4152 В оригіналі — *«intradural venous plexus»*.

4153 E. Christensen, 1944 *(бібл. опис не наводимо)*; R.J. Fox та співавторів, 1996; D. M. Grzybowski та співавт., 2007.

4154 *«It is highly likely that it plays a role in the movement of CSF from the subarachnoid compartment into the venous and lymphatic system» (J. Mack та співавт., 2009)*.

4155 Архипо́вич Анатолій Аврамович *(1925–2015)* — лікар-морфолог; закінчив Київський медичний стоматологічний інститут *(1951)*, старший лаборант *(1951)*, асистент *(1955)*, доцент *(1962)*, д-р мед. н. *(1974)*, професор кафедри анатомії Київського медичного інституту *(1977)*, учасник Другої світової війни, відзначений низкою військових нагород. Досліджував колатеральний кровообіг у системі артерій таза, кінцівок та черевної аорти, колатеральний лімфообіг при експериментальному стенозі грудної протоки, морфологію лімфатичних капілярів у нормі й при патології, венозну систему ТМО *(див. https://ru.wikipedia.org/wiki/Архипович,_Анатолий_Аврамович)*. Тут і надалі наводимо цитати з рукопису дисертації А. А. Архиповича *(А. А. Архипович, 1973)*; дисертацію виконано на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти — проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі. Цитовані фрагменти тексту подаємо в нашому українському перекладі.

4156 **Висловлюємо подяку проф. О. І. Ковальчуку за надану можливість ознайомлення із примірником докторської дисертації А. А. Архиповича, який зберігається на кафедрі описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.**

4157 М. С. Спиров, 1927 а, б.

4158 М. С. Спиров, 1930.

4159 Наявність яких у складі ТМО він спростовує власними дослідженнями — див. далі.

4160 Цитата переліку праць, на котрі посилається автор: *«М. С. Спиров, 1927–1930, И. А. Алов, 1947–1956; М. А. Барон, 1949, 1962; Г. Г. Автандилов, 1953; Н. А. Майорова, 1953; Н. Н. Василевский и А. И. Науменко, 1959; Д. А. Шамбуров, 1963, и мн. др.»*.

4161 Прекапіляр або дрібна артеріола діаметром 15–25 мкм.

4162 Посткапіляр або венула 1-го чи 2-го порядку, діаметром 35–80 мкм.

4163 Прізвища цитованих у рукописі авторів для уникнення двозначностей наводимо мовою оригіналу — російською.

4164 Зазначимо, що автор обходить мовчанням ключову працю М. С. Спірова *(М. С. Спиров, 1939)*, присвячену саме цьому питанню; причому, як уже було детально показано нами раніше *(див. с. 256–257)*, М. С. Спіров належав до прихильників ідеї наявності у ТМО лімфатичних судин. У згаданій праці 1939-го року М. С. Спіров, цитуючи працю A. Key і G. Retzius *(1875)*, наводить опис вкритих ендотелієм парамедіанних утворів ТМО [«полости (лакуны)»], асоційованих з верхньою сагітальною пазухою, гранично близький до описаних А. А. Архиповичем *(1973)* венозних пазухоподібних каналів ТМО, віднесених ним до венозних, а не до лімфатичних структур.

4165 Наведемо лише одне цікаве спостереження *(особливостям анастомозів судин ТМО присвячена окрема глава дисертації)*: автор описує артеріовенозні шунти внутрішнього шару ТМО, для яких, що дивовижно, передбачено гідромеханічний засіб гасіння пульсових хвиль — вена, у яку прямо переходить артерія, має *«у»*-подібний сифонний згин.

4166 Ймовірно, автор має на увазі наслідок реалізації відомого закону гідродинаміки — закону Бернуллі, який, у лапідарному викладі, стверджує, що для ламінарної течії ідеальної нестисливої рідини при протіканні через ємкості замкнутого перерізу сума статичного і динамічного тиску є незмінною. Одним із прямих наслідків закону є обернена залежність між швидкістю ламінарного току рідини по трубці і статичним

тиском *(тиском на стінки трубки)*; отже, при збільшенні швидкості течії по венозній судині, кров із усіх венул і капілярів, які в неї впадають, повинна *«присмоктуватися»* внаслідок зменшення тиску на стінку у місцях впадіння капілярів і венул у вену. Таким чином статичний тиск у колекторі визначає динамічний тиск рідини у притоці колектора.

[4167] Тут, імовірно, йдеться не про статичний тиск *(тиск рухомої рідини на стінку судини)*, а про так званий динамічний тиск, тобто тиск уздовж течії рідини, відображуваний її рухом з певною швидкістю *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Динамічний_тиск)*.

[4168] На жаль, ці результати доступні лише у форматі резюме: *Jiang DF.* [Study of some morphologic aspects of the human dura mater]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1990;28(2):108-9, 128. Chinese. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2364822/.*

[4169] У чоловіків; невідомо, чи враховували автори площу складок ТМО — серпа великого мозку, намету мозочка і серпа мозочка; озвучений показник — *«average total surface area of the dura mater»*. Повний текст у вільному доступі відсутній; цитуємо резюме, наявне за посиланням: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2364822/.*

[4170] Що, однак, малоймовірно.

[4171] Напевно, ми вірно зрозуміли сенс фрази: *«The average en face surface area of AGs was 78.53 mm² per whole brain»* або *«The total brain average surface area of AGs was 78.53 ± 13.13 mm²» (D. M. Grzybowski та співавт., 2007)*, саме як *«площа поверхні, на котрій розташовані грануляції»*, а не як *«площа поверхні грануляцій»*. Її мізерність *(фактично, 9 × 9 мм)* інтерпретувати важко; можливо, автори якимось чином усереднили і використали у протоколі обрахунку площу основи грануляції, що й зумовило такий малий загальний результат. Вони, посилаючись на M. L. Upton і R. O. Weller *(1985)*, повідомляють, що одна грануляція *«have an average cap cell diameter of approximately 300 μm»*. Цю цифру невірно було б розуміти як діаметр грануляції [1]. У M. L. Upton і R. O. Weller *(1985)* вона відповідає діаметру ділянки грануляції, вкритої ендотелієм пазухи. Зазначимо, що загальна площа поверхні грануляцій повинна бути щонайменше у 4 рази більшою, ніж площа її поперечного перерізу *(площа круга і сфери радіуса r — $S = \pi r^2$ і $S = 4\pi r^2$, відповідно)*. Якщо автори для розрахунку озвученого загального показника використовували радіус площі основи грануляції, приміром, у 5 разів менший, ніж радіус грануляції, отримуємо загальну площу поверхні грануляцій у 100 разів більшу, тобто 8 000 мм² *(80 см²)*, або 10 % від усієї площі ТМО.

[1] Саме так вона представлена у *https://ru.wikipedia.org/wiki/Грануляции_паутинной_оболочки*, з посиланням на: *Gray's Anatomy... (41st ed.) Elsevier, Health Sciences, 2015. P. 136.*

[4172] Насправді, в оригіналі йдеться про так звану стадію 23, котра відповідає терміну у 8 тиж. після останньої овуляції — *«stage 23 (eight posovulatory weeks)»*. Найімовірніше, мається на увазі періодизація внутрішньоутробного розвитку хребетних за Карнегі, котра вміщує 23 стадії і у людини охоплює лише перші 8 тиж. гестації *(https://en.wikipedia.org/wiki/Carnegie_stages)*.

[4173] N. T. Zervas та співавт., 1982 — у протокольній частині роботи не повідомляється про сепарацію м'якої мозкової оболони від судин, розташованих на поверхні мозку кішки, отвори у вистилці над поверхневими судинами мозку названо стоматами; M. Pizzo та співавт., 2018 — у роботі йдеться про отвори у м'якій оболоні над хребтовою і передньою мозковою артеріями щура, отвори названо стоматами.

[4174] M. W. Cloyd, F. N. Low, 1974; M. A. Reina та співавт., 2004. В обох працях йдеться про отвори на поверхні м'якої оболони собаки і людини, відповідно, котрі названо фенестраціями.

[4175] Тобто, розглядають їх як вени грануляцій, котрі відкриваються прямо у порожнину пазухи.

[4176] *«The fluid that fills the extracellular spaces of the dura is well isolated from the CSF of the leptomeninx and its composition is unknown (Penfield, 1923; Bennett, 1969; Cserr and Bundgaard, 1984; Haines, 1991)» (J. A. Coles та співавт., 2017).* Однак у доступних мережевих варіантах праці відсутній розділ 6.4 — *«Pathways for CSF in the meninges»* — тому з'ясувати сумарну позицію авторів у цьому питанні неможливо.

[4177] Див. працю: Г. А. Константиновский, 1969; а також X. Lv та співавт., 2014.

[4178] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. Alcolado та співавт., 1988.

[4179] M. Pizzo та співавт., 2018, з посиланням на: M. W. Cloyd, F. N. Low, 1974; N. T. Zervas та співавт., 1982; M. A. Reina та співавт., 2004.

[4180] R. O. Weller та співавтори, 2009; M. Matsumae та співавт., 2016.

[4181] Оглянуто у: J. B. Brierley, 1950; H. F. Cserr та співавт., 1992; M. Pollay, 2010; И. И. Каган та співавт., 2013; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017. Див. також M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на: R. P. Manzo та співавт., 1990; J. B. Brierley, 1948 *(бібл. опис праці не наводимо)*. Стосовно зв'язку рідинного середовища внутрішнього вуха і простору див. L. Sakka та співавт., 2011, з посиланням на Q. Gopen та співавт., 1997 *(бібл. опис праці не наводимо)*.

[4182] И. И. Каган та співавт., 2013, з посиланням на: А. В. Демин, 1999 *(бібл. опис праці не наводимо)*; M. Johnston та співавт., 2007.

[4183] M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на M. Pollay, 2010.

[4184] L. Koh та співавтори 2005, з посиланням на M. W. Bradbury та співавт., 1980 *(бібл. опис праці не наводимо)*.

[4185] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005.

[4186] *«After single injection of [^{125}I]albumin into a lateral ventricle of control rabbits, a mean of 14.8 % of the radioactivity lost from brain-c.s.f. was recovered during 6 hr in the lymph of the cannulated jugular trunk of one side. Injection of kaolin into the olfactory fossa or sealing of the cribriform plate with cyanoacrylate glue reduced the recovery of [^{125}I]albumin to 3.3 % and 1.9 % respectively at 2–3 weeks after the procedure designed to block the cribriform plate»*.

[4187] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; бібл. опис праці не наводимо.

[4188] Барвник вводили у велику потиличну цистерну дорослих анестезованих щурів.

[4189] Виходячи з матеріалу статті, термін дослідження ТМО на предмет наявності барвника встановити важко; найімовірніше, йдеться про 3 год після введення у підпавутинний простір.

[4190] Імуногістохімічне фенотипування ендотеліоцитів не здійснювали.

[4191] У речовині кори барвник практично відсутній *(див. fig. 2B, fig. 7 C)*.

[4192] З посиланням на: J. G. Veening, H. P. Barendregt, 2010.

[4193] O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018)*, з посиланням на R. O. Weller та співавторів *(2009)* й ряд інших праць: *«Weller et al. [16] discussed that there are significant differences between the drainage of CSF in animals and humans. So, up 50 % of CSF in most animals drain into extracerebral lymphatics, while in humans it drains directly into venous circulation through the arachnoid system [16,19]. The proportion of CSF drainage into lymphatics remains unknown [70]»*.

[4194] Латинський ідіоматичний вираз — *«Рукоплещите, граждане, рукоплещите, друзья, комедия окончена»; https://ru.wiktionary.org/wiki/финита_ля_комедия.*

[4195] В оригіналі — *'Das «Sagittalorgan» der Wirbeltiere'*. Йдеться насамперед про підспайкову *(субкомісуральну)* ділянку епендими *(підспайковий орган)* — місце початку нитки Рейснера *(див. далі)*. У інтерпретації L. Djenoune та C. Wyart *(2017, підрозділ 1.5)* W. Kolmer називає його парасагітальним орга-

ном. Вивченню структури нитки Рейснера присвячена інша праця цього автора — W. Kolmer *(1931)*.

4196 Автор обережно озвучує цей термін, назва статті звучить так: *«Über ein zentrales Sinnesorgan (?) bei den Vertebraten»*.

4197 В оригіналі — *«intraependymalen Nervenelemente»*.

4198 Renaut, 1882; ініціали автора у роботі E. Agduhr *(1922)* відсутні, бібл. опис праці не наводимо.

4199 Бібл. описи праць не наводимо.

4200 У версії L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* на даний час ЛКН виявлено у понад 200 видів тварин саме на рівні спинного мозку.

4201 Англ. — *Kolmer-Agduhr cells*; навед. за L. Djenoune та C. Wyart *(2017)*.

4202 *«Often, the neuronal nature of CSF-cNs has been occluded due to the direction of the axonal projections relative to the section plane in transverse sections. Therefore, we cannot exclude that previous studies referring to these cells as ependymal cells were omitted here» (L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

4203 Інтраепендимарні нейрони *(«intraependymalen Nervenelemente»)*; E. Agduhr, 1922.

4204 В оригіналі — *«ciliated ependymal cells»*; A. Roberts, J.D. Clarke, 1982.

4205 В оригіналі — *«liquor contacting cells or neurons»*; L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. J. Kaduri та співавт., 1987 *(бібл. опис праці не наводимо)*; B. L. Roberts та співавт., 1989; L. Brodin та співавт., 1990; K. Uematsu та співавт., 1993; J. L. Schotland та співавт., 1996; A. Chiba, S. Oka, 1999; M. J. Acerbo та співавт., 2003; A. G. Dervan, B. L. Roberts, 2003; M. Megias та співавт., 2003.

4206 В оригіналі — *«cerebrospinal fluid-contacting neurons»*; найпоширеніша назва; L. Djenoune, C. Wyart, 2017.

4207 Англ. — *gap junctions*.

4208 Англ. — *zonula adherens junctions.*

4209 З посиланням на J. E. Bruni, K. Reddy, 1987.

4210 Англ. — *motile cilia*; з посиланням на C. Alfaro-Cervello та співавт., 2012.

4211 З посиланням на: R. Seitz та співавт., 1981; J. E. Bruni, K. Reddy, 1987.

4212 З посиланням на: J. C. Sabourin та співавт., 2009; J. P. Hugnot, R. Franzen, 2011; C. Alfaro-Cervello та співавт., 2012.

4213 Glial fibrillary basic protein, маркер астроцитів.

4214 Brain lipid-binding protein.

4215 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: J. C. Sabourin та співавт., 2009; J. P. Hugnot, R. Franzen, 2011.

4216 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: E. Agduhr, 1922; W. Kolmer, 1921, 1931; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1971; M. E. Stoeckel та співавт., 2003; J. C. Sabourin та співавт., 2009.

4217 Саме так: *«CSF-cNs can be found throughout the brain in structures such as the SCO, the pineal gland, the hypophysis, the retina, the paraventricular organ among others (Vigh, Teichmann, & Aros, 1969; Vigh & Vigh-Teichmann, 1981, 1998; Vigh, VighTeichmann, & Aros, 1970)»*. L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh та співавт., 1969, 1970; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1981, 1998.

4218 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1981, 1998; I. Vigh-Teichmann, B. Vigh, 1989.

4219 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1971, 1973.

4220 В оригіналі — *«apical dendritic extension»*. Ця структура отримала ряд альтернативних назв *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*: центральне тіло *(«central body»; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1973; B. Vigh та співавт., 1974)*, дендритний відросток/терміналь/закінчення *(«dendritic process/terminal/ending»; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1973; B. Vigh та співавт., 1974, 1977)*, край пензля, або пензлевий край *(«brush border»; N. Dale та співавт., 1987 a)*, бутон *(«bud»; M.E. Stoeckel та співавт., 2003)*, бульбоподібне закінчення *(«bulb-like ending»; E. Jalalvand та співавт., 2014)*.

4221 Microtubule-associated protein 2; щонайменше, у щура і миші.

4222 В оригіналі — *«tuft of microvilli»*. Кількість ворсинок демонструє міжвидову варіативність; у миші, макака, опосума й, можливо, у щура їхня кількість менша, ніж у амфібій і кістистих риб. У амніотів *(птахів, плазунів і ссавців)* кількість ворсинок зазвичай менша, ніж у анамній *(риб і жаб)*, що пов'язано із їхнім розташуванням на спеціалізованому вузькому стручкоподібному апікальному дендритному вирості; у анамній ворсинки розташовані на слабко видовженій апікальній частині соми ЛКН *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

4223 Кіноцилії спінальних ЛКН у зрілих організмів знаходять у амфібій, непарноніздрьових *(міноги)*, птахів *(кури)*, плазунів *(черепахи)* і, ймовірно, у ссавців *(щури; оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

4224 Мікроворсинки *(microvilli)* — спеціалізовані утворення плазматичної мембрани товщиною 0.1 мкм і довжиною 1–2 мкм [1] з характерною циліндричною морфологією й стрижневим пучком з 20–30-ти актинових волокон, зв'язаних різноманітними білками *(фімбрином, віліном і еспіном* [2]*)*. Війка *(cilium)* — складніше циліндричне випинання клітинної мембрани, товщиною 0,1–0,6 мкм й довжною від 3 мкм до 2 мм, з осьовою структурою — аксонемою, котра у первинних *(нерухомих)* війок містить 9 пар циркулярно розташованих навколо осі мікротрубочок, а у рухомих війок *(kinocilium)* — 9 пар циркулярно розташованих мікротрубочок і одну пару, розташовану по осі війки [3]. Якірна зона війки *(базальне тільце війки)* являє собою центріолю, сформовану дев'ятьма триплетами мікротрубочок γ-тубуліну [4]. Кіноцилії — спеціалізовані механосенсорні структури у складі чутливих клітин слухового й вестибулярного аналізаторів [5].

[1] *https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/5-celulas/ampliaciones/7-microvellosidades.php.*
[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Microvillus.*
[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cilium*
[4] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Базальне_тільце.*
[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Kinocilium.*

4225 Такі війки ще називають первинними; див. попередню виноску.

4226 Формула *«9×2+0»*, без центральної пари трубочок; див. вище.

4227 Міноги, *Petromyzontidae*.

4228 *Zonula adhaerens*.

4229 Тобто, ЛКН.

4230 У центральній драглистій речовині спинного мозку.

4231 Описані також трикутні й веретеноподібної форми.

4232 В оригіналі — *«lipid droplets»*.

4233 Йдеться про *«zonulae adhaerens»*.

4234 В оригіналі — *«abluminal side»*.

4235 Аксосоматичні синапси.

4236 Згідно з даними, оглянутими L. Djenoune та C. Wyart *(2017)*, у щура аксони ЛКН розташовані в сагітальній площині у складі щільного пучка волокон *(вірогідно, вентральніше центрального каналу, часто між базальними кінцями епендимоцитів)*, вони також поширюються поміж волокон вентральної порції кірково-спинномозкового шляху й формують контакти з піальною поверхнею спинного мозку в ділянці вентральної щілини *(посилання на M. E. Stoeckel та співавт., 2003)*. У кішки й макака присутні два види ЛКН *(посилання на: C. C. LaMotte, 1987)*.

4237 Англ. — *centrosuperficial tract*.

4238 З численними великими щільними везикулами.

4239 Інколи — поблизу поверхневих судин мозку — I. Vigh-

Teichmann, B. Vigh, 1989, *(fig. 16)*. L. Djenoune, C. Wyart, 2017: *«… the fibers form neurohormonal nerve endings attached by hemidesmosomes to the basal lamina of the spinal cord facing the subarachnoidal space»*.

[4240] B. Vigh та співавтори *(1977)* стосовно цієї особливості ЛКН у нессавців зазначають: *«Morphological evidence suggests that these nerve terminals and the corresponding CSF contacting perikarya represent a spinal neurosecretory system possibly influenced by information taken up by its special dendrites protruding into the inner CSF space»*.

[4241] Див. схему у статті B. Vigh та співавт., 1977.

[4242] L. Djenoune, C. Wyart, 2017: *«Second, CSF-cNs axons project in an ipsilateral and ascending manner»*.

[4243] PSA-NCAM — polysialylated neuronal cell adhesion molecule; L. Djenoune, C. Wyart, 2017: *«It also has to be noted that CSF-cNs express PSA-NCAM (Alonso, 1999; Bonfanti, Olive, Poulain, & Theodosis, 1992; Marichalet al., 2009; Seki & Arai, 1993a, 1993b; Stoeckel et al., 2003) and are not myelinated accordingly (rat: Stoeckelet al., 2003; turtle: Vigh et al., 1977)»*.

[4244] Glutamic acid decarboxylase, 65 kDa.

[4245] Glutamic acid decarboxylase, 67 kDa.

[4246] Vesicular GABA transporter.

[4247] І на даний час — лише у міноги.

[4248] Експресують VGLUT *(vesicular glutamate transporter)* й власне глутамат; посилання на B. Fernandez-Lopez та співавт., 2012.

[4249] Розташовані вентрально; посилання на V. Villar-Cervino та співавт., 2008.

[4250] Саламандри.

[4251] Сарган.

[4252] Перепілка.

[4253] *«African clawed frog, American bullfrog, Northern leopard frog»*.

[4254] Скати, *Amblyraja radiata*.

[4255] Вугрові, *Anguillidae*.

[4256] Хамелеони.

[4257] Голуби.

[4258] Англ. — *floor plate*.

[4259] Сарган, плямиста панцирна щука, *Danio rerio*.

[4260] Курка.

[4261] З посиланням у тому числі на: J. E. Montgomery та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

[4262] Aromatic-L-amino-acid decarboxylase, AADC.

[4263] Англ. — *trace amines*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Trace_amine.*

[4264] Щур — C. B. Jaeger та співавт., 1983; миша і щур — I. Nagatsu та співавт., 1988. Однак у обох цитованих дослідженнях імуногістохімічно не вдалося виявити експресію ні катехоламінів, ні моноамінів, як і експресію тирозингідроксилази, дофаміну чи серотоніну AADC-позитивними ЛКН спинного мозку *(L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[4265] Міноги, лосось, *Danio rerio*.

[4266] Urotensin II-related peptide; риби.

[4267] Наприклад, *methionine-enkephalin-arginine-glycine-leucine*, похідний мет-енкефаліну; щури.

[4268] Vasointestinal peptide; щур, макак.

[4269] Polycystic kidney disease 2-like 1 — йонний канал; *https://en.wikipedia.org/wiki/PKD2L1.*

[4270] Nkx2.2a-позитивні.

[4271] Olig2-позитивні.

[4272] Англ. — *CaP motor neurons*; див. далі.

[4273] В оригіналі: *«… only ventral CSF-cNs form the characteristic basket-like contact onto CaP soma while we only found dorsal CSF-cNs contacting ventrolateral glutamatergic neurons, most likely V0-v interneurons previously shown to receive inputs from CSF-cNs» (L. Djenoune та співавт., 2017)*.

[4274] CoPA; див. далі. На думку L. Djenoune та співавторів *(2017)*, а також L. Djenoune і C. Wyart *(2017)*, це свідчить, що дорзальні ЛКН Danio rerio іннервують елементи функціональної мережі повільного плавання, вентральні — швидкого, тоді як сенсорні інтернейрони, які беруть участь в обробці отримуваної зворотної інформації, отримують синапси від обох груп ЛКН.

[4275] *«Bear dense granules under the apical extension» (L. Djenoune та співавт., 2017)*.

[4276] Точніше, ген *sst1.1* — somatostatin 1, tandem duplicate 1.

[4277] Протягом 2–ї доби з моменту запліднення.

[4278] L. Djenoune та співавт., 2017, з посиланням на: P. Branchereau та співавт., 2002; A. E. Allain та співавт., 2010; J. Wienecke та співавт., 2014. Як видно з перерахованих праць, на які посилаються автори, твердження щодо пригнічення за таких умов експресії моноамінів саме у спинномозкових ЛКН спеціально не з'ясовувалося; у зрілому спинному мозку синтез серотоніну драматично низький, якщо взагалі існує *(див. с. 55–57)*, що дозволяє лише припускати, але не стверджувати його відсутність також і у ЛКН.

[4279] Англ. — *longitudinal contractions*; L. Djenoune та співавт., 2017, з посиланням на J. M. Hubbard та співавт., 2016.

[4280] Тобто, круглоротих, риб і земноводних.

[4281] Йдеться про те, що онтогенетичні домени, з котрих походять ЛКН, належать до вентральної групи — джерела нейронного апарату системи опосередкованої кінцівками локомоції; отже, першість у формуванні надається саме нейронам цього апарату. *«This heterochronic sequence may be attributed to different functions of CSF-cNs/KA in amniotes and non-amniotes, to the essential role of KA cells in larval swimming (Wyart et al., 2009; Fidelin et al., 2015), or to constraints, such as the requirement to produce larger cohorts of early-born ventral neurons in walking vertebrates» (Y. L. Petracca та співавт., 2016)*.

[4282] Фактор транскрипції, котрий взаємодіє з нуклеотидною послідовністю ДНК *«–G–A–T–A–»*.

[4283] Polycystic kidney disease 1-like 2.

[4284] Forkhead box protein N4.

[4285] Раніше ці стадії вважали типово гліогенними.

[4286] В оригіналі — *«circumscribed»*.

[4287] NK6 homeobox 1; NK*(Dr. melanogaster)*-related homeobox gene.

[4288] Абревіатура від *«paired box»* чи *«paired axial»*.

[4289] В оригіналі — *«bordering the floor plate»*.

[4290] LIM homeobox transcription factor 1 beta. Походження абревіатури «LIM» непросте, за версією J. L. Kadrmas і M. C. Beckerle *(2004)* — *«The new protein motif was termed the LIM domain, derived from the first letter of LIN-11, Isl1 and MEC-3, respectively»*. LIN-11 — від *«abnormal cell lineage» (https://wormbase.org/resources/gene_class/lin#01--9)*, Isl1 — islet-1 *(«insulin gene enhancer protein ISL-1»)*, MEC-3 — від *«mechanosensory abnormality»*.

[4291] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на Y. Nakane та співавт., 2014.

[4292] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. Du та співавт., 2009.

[4293] Що дивовижно, враховуючи відоме парадигмальне уявлення про відсутність больової іннервації головного мозку.

[4294] У сенсі механорецепції з можливістю впливу на спинномозкові мотонейрони.

[4295] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. L. Huang та співавт., 2006. TRP — transient receptor potential [channel]; PKD2L1 — polycystic kidney disease 2-like 1 protein, син. — TRPP3, transient receptor potential polycystic 3 [1]. TRP-канали беруть участь у реалізації хемо-, термо- і механорецепції; PKD2L1 — кальційзалежний неселективний трансмембранний катіонний канал *(проникний щонайменше для йонів натрію, калію і кальцію)*; проникність висока на тлі збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію або гіпоосмотич-

них станів [2]. У цьому контексті важливо, що ЛКН спинного мозку щонайменше міноги експресують кальційзв'язувальні цитоплазматичні протеїни — кальбіндин і кальретинін *(L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на M. Megias та співавт., 2003)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/PKD2L1*.

[2] Оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017; див. також: J. R. Sternberg та співавт., 2018; X. Liu та співавт., 2023.

4296 Йдеться про факт генерування ПД у відповідь на зменшення позаклітинного pH; L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. L. Huang та співавт., 2006; A. Orts Del'Immagine та співавт., 2012, 2015. При цьому постійний вхідний протонний струм не спостерігають — L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. D. Bushman та співавт., 2015.

4297 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, із посиланням на M.-E. Stoeckel та співавт., 2003.

4298 *«... spontaneously active unitary currents in CSF-cNs are due to PKD2L1 channels that are capable, with a single opening, of triggering action potentials» (A. Orts Del'Immagine та співавт., 2016)*. Дані отримано на прижиттєвих зрізах стовбура мозку.

4299 A. Orts Del'Immagine та співавт., 2016; E. Jalalvand та співавт., 2016 a, b; див. далі.

4300 $G_{\beta\gamma}$.

4301 Син.: GIRK — G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels; *https://en.wikipedia.org/wiki/G_protein-coupled_inwardly-rectifying_potassium_channel*.

4302 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh та I. Vigh-Teichmann, 1971, 1973; B. Vigh та співавт., 1977.

4303 *Leonhardt H. Neurosekretorische Strukturen im IV. Ventrikel und Zentralkanal beim Kaninchen* [Neurosecretory structures in the 4th ventricle and central canal of the rabbit]. *Verh Anat Ges. 1967 Mar;62:95-102. German (цит. за L. Djenoune, C. Wyart, 2017, бібл. опис взято з PubMed)*.

4304 Дані L. Djenoune та співавторів *(2017)* щодо наявності у апікальних потовщеннях спинномозкових ЛКН *Danio rerio* великих щільних везикул підтверджують це припущення.

4305 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на U. L. Böhm та співавт., 2016.

4306 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. M. Hubbard та співавт., 2016.

4307 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на C. Wyart та співавт., 2009.

4308 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: K. Fidelin та співавт., 2015; J. M. Hubbard та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

4309 В оригіналі — *«delayed fictive swimming»*.

4310 Йдеться про клітини CaP — *«caudal primary motor neurons»*, див. далі.

4311 L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: J. M. Hubbard та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

4312 У міноги спинномозкові ЛКН проєктуються у вентральне й, можливо, у латеральне сплетення спинного мозку; останнє містить пропріоцептивні нейрони *(«intraspinal stretch receptor called edge cells»)*, які модулюють активність локомоторної мережі *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

4313 Йдеться про CaP — *«caudal primary motoneuron»*; назва свідчить про первинне у часі виникнення й встановлення синапсів з м'язами під час онтогенезу *(J. M. Hubbard та співавт., 2016, з посиланням на P. Z. Myers та співавт., 1986)*.

4314 CoPA — *«commissural primary ascending» (за R. R. Bernhardt та співавт., 1990)*. Назва, ймовірно, свідчить про первинне у часі виникнення під час онтогенезу.

4315 Англ. — *escape behavior*.

4316 В оригіналі — *«secondary motor neurons»*.

4317 Існує кілька груп первинних мотонейронів *Danio rerio*: каудальні *(CaP)*, серединні *(middle primary motor neurons; MiPs)*, дві групи ростральних *(rostral primary motor neurons; RoPs; наведено за J. M. Hubbard та співавт., 2016, з посиланням на M. W. Bagnall, D. L. McLean, 2014)*. Різні регіонарні групи первинних мотонейронів *Danio rerio* іннервують різні ділянки аксіальної мускулатури, причому CaP — більшу частину так званих швидких скелетних м'язів *(близько 2/3 вентральних м'язових волокон; J. M. Hubbard та співавт., 2016, "Discussion")*. Диференційна активація первинних мотонейронів призводить до викручування тіла *(«body torque»)*, і насамперед — до вертикальної зміни траєкторії руху *(наведено за J. M. Hubbard та співавт., 2016, з посиланням на M. W. Bagnall, D. L. McLean, 2014)*.

4318 CaP — *«caudal primary motor neurons»*, див. далі.

4319 Йдеться про перекидання *(«rollovers»)* під час локомоції.

4320 Можливо, більш виправданою була б інтерпретація отриманих даних без вжитку цього терміна, оскільки в рутинному розумінні постуральність *(постава)* асоціюється передусім з балансом статичної активності м'язів. Однак ступінь перекриття функціональних топологій спінальних генераторів постуральної *(статичної)* і рухової *(кінетичної)* активності скелетних м'язів на даний час невідомий. І головне — з очевидних причин постава у широкому сенсі є невід'ємним анатомо-функціональним атрибутом організму, в тому числі важливою характеристикою будь-якої рухової активності, оскільки будь-який активний рух організму супроводжується певним інтегральним співрозташуванням основних частин осьової, тобто базової частини його тіла, її загальною формою, конфігурацією і навіть *(за типових режимів рухової активності)* положенням у просторі чи відносно певних просторових орієнтирів *(приміром, відносно поверхні локомоції)*.

4321 В оригіналі — *«spinal bending»*.

4322 *«Reduction of tail beat frequency»*.

4323 Acid sensing ion channel subunit 3; сформований субодиницями канал; напівмаксимальна активність *(pH of half-maximal activation, pH0.5)* спостерігається у діапазоні pH 6.2–6.7 *(оглянуто H. J. Kweon, B. C. Suh, 2013)*; за даними E. Jalalvand та співавторів *(2016 a)*, канал активний у діапазоні pH 6.5–7.1.

4324 Закислення і залужнення позаклітинного простору; йдеться, передусім про ~LCS~.

4325 Йдеться про *«stretch receptor neurons»;* реагують на розтяг і формують ланку зворотного рецепторного впливу на спинномозковий генератор рухових патернів.

4326 Йдеться про *«locomotor burst»* — один із варіантів квазілокомоторної активності нейронної мережі, зокрема, мотонейронів ізольованого спинного мозку, котра реєструється шляхом зняття електричної активності рухових волокон передніх корінців спинного мозку.

4327 *«Somatostatin receptor sst2 antagonist CYN-154806»*; SST2 — somatostatin receptor 2.

4328 Ймовірно, передусім, мотонейронів.

4329 Як відомо, локомоція міноги здійснюється фазними згинально-розгинальними, хвилеподібними рухами хребта, котрі й обумовлюють відповідну рухомість спинного мозку.

4330 Йдеться про конексинові напівканали, або конексони — *«connexin hemichannels»*; два напівканали двох сусідніх клітин можуть за типом *«кінець-у-кінець»* формувати один суперкомплекс, відомий як основний елемент нексуса — щілинного контакту, або з'єднання *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Щілинні_контакти)*.

4331 Англ. — *output layer*.

4332 Англ. — *optic tectum*.

4333 Тобто, до pH. Мовою оригіналу: *«... somatostatin-expressing CSF-c neurons at the obex level, which co-express dopamine also respond to pH changes, whereas dopaminergic CSF-c neurons that do not express somatostatin are unresponsive» (E. Jalalvand та співавт., 2018)*.

[4334] *«The hypothalamic CSF-c neurons have extensive axonal ramifications and may decrease the level of motor activity via release of somatostatin» (E. Jalalvand та співавт., 2018).*

[4335] Інтенсивна функціональна активність.

[4336] Церебральна ішемія, епілептоїдні стани, гіпервентиляційний алкалоз при церебральній патології *(https://en.wikipedia.org/wiki/Alkalosis#Causes)* тощо.

[4337] *Organum subcommissurale*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Subcommissural_organ.* У деяких авторів має статус *«мозкової залози»: «... an ancient and conserved brain gland present throughout the vertebrate phylum» (R. I. Muñoz та співавт., 2019).*

[4338] Нитка Рейснера характерна для типу хордових, у тому числі для людини — S. Gobron та співавт., 1999, посилання наводимо за *https://en.wikipedia.org/wiki/Reissner%27s_fiber.*

[4339] Навколошлуночкової.

[4340] Англ. — *roof*.

[4341] Турбулентний чи ламінарний.

[4342] Англ. — *Reissner fiber;* R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: G. E. Nicholls, 1913 *(бібл. опис не наводимо);* G. Sterba, 1969 *(бібл. опис не наводимо);* E. M. Rodríguez та співавт. 1992, 1998. Нитка названа на честь ризького анатома E. Reissner *(https://en.wikipedia.org/wiki/Ernst_Reissner).*

[4343] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: R. Olsson та співавт., 1955, R. Olsson, 1958; B. Peruzzo та співавт., 1987; E. M. Rodríguez та співавт., 1998.

[4344] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: M. Cifuentes та співавт., 1994; K. Vío та співавт., 2000; A. R. Ortloff та співавт., 2013.

[4345] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: S. Rodríguez та співавт., 1999 b; S. Rodríguez, T. Caprile, 2001; T. Caprileта співавт., 2003.

[4346] Англ. — SCO-*spondin (SCO — subcommissural organ)*; протягом годин і діб спондин накопичується у цистернах гранулярного ендоплазматичного ретикулуму клітин перед секрецією. SCO-*spondin* може впливати на нейрогенез, у тому числі через похідні поліпептиди і взаємодію з β1-інтегрином *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015)*.

[4347] Англ. — *clusterin*.

[4348] Англ. — *galectin*-1. Секретується багатовійковими епендимоцитами, розташованими у прилеглій до підсклепінного органа частині епендими.

[4349] Y. Cantaut-Belarif та співавт., 2018: *«Indirect evaluation of CSF transport in adult rat spinal cord after immunosuppression of the Reissner fiber previously showed a reduction in transport [20], suggesting that the Reissner fiber was necessary for CSF flow. Our direct measurements of CSF flow with fluorescent beads rule this hypothesis out inscospondinmutant zebrafish embryos, as we observed no change in bead velocity and no difference in net flow. ... the lack of the Reissner fiber inscospondinmutants does not affect ciliary structure and motility, nor the net CSF transport in the central canal ...»*.

[4350] На даний час важко сказати, які з цих речовин секретуються у розчиненій формі, а які — у зв'язаній з іншими речовинами *(приміром, з полімеризованими складниками нитки Рейснера)* чи зв'язуються з ними під час полімеризації.

[4351] Basic fibroblast growth factor.

[4352] Англ. — *transthyretin*, TTR; формує комплекси *transthyretin-tyroxin* і *transthyretin-triiodothyronine*.

[4353] Термін *«циркумвентрикулярні органи»* запропоновано у 1958 р. австрійським анатомом H. Hofer *(https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs).*

[4354] Оглянуто S. Siso та співавт., 2010.

[4355] *Area postrema*.

[4356] *Organum vasculosum lamina terminalis*.

[4357] *Organum subfornicale*.

[4358] *Organum subcommissurale*.

[4359] *Glandula pinealis*.

[4360] *Eminentia mediana*.

[4361] За винятком підспайкового, котрий, на відміну від інших циркумвентрикулярних органів, не містить високопроникних капілярів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs#Subcommissural_organ).*

[4362] Через відсутність власного специфічного нейронного компонента судинні сплетення до циркумвентрикулярних органів мозку не зараховують *(G. T. Cottrell, A. V. Ferguson, 2004).*

[4363] Згідно з E. E. Benarroch *(2011)*, загальною характерною рисою органів циркумвентрикулярної системи є присутність фенестрованих капілярів, оточених слабко зв'язаними астроцитарними відростками, а також відносно великі розміри періваскулярних просторів. За даними S. Morita та співавторів *(2015)*, високомолекулярний декстран *(Dex10k, молекулярна маса 10 кДа)* виходить за межі базальної мембрани ендотеліоцитів капілярів сенсорних циркумвентрикулярних органів дорослої миші *(судинний орган кінцевої пластинки, підсклепінний орган, зазаднє поле)*, однак затримується у періваскулярному просторі, не проникаючи через так звану зовнішню базальну мембрану *(адвентицій-ну чи, очевидно, glia limitans, якщо така структура має місце у циркумвентрикулярних органах, — див. далі)*. У той же час флуоресцентні барвники з меншою молекулярною масою *(fluorescein isothiocyanate, FITC, 389 Да; dextran, 3 кДа)* дифундують із судинного русла у паренхіму мозку, причому проникність FITC була вищою у центральних ділянках органів, і ні FITC, ні Dex3k не дифундували за межі густої мережі GFAP-позитивних астроцитів і таніцитів — як правило, розташованої у периферичній зоні кожного органа *(Ibid.)*. Експресію білків щільних контактів — *occludin*, *claudin*-5 і *zonula occludens*-1 *(ZO-1)* — не виявили у центральних ділянках органів, спорадично виявляли у периферичних частинах; експресія *occludin* і ZO-1 — просторово обмежена, точкова, характерна для поверхні GFAP-позитивних астроцитів і таніцитів *(Ibid.)*. До речі, трансмісійна електронна мікроскопія демонструє наявність навколо капілярів органів численних шарів нейропілю, сформованого астроцитарними відростками й дендритами *(Ibid.)*. Отже, щонайменше між речовиною сенсорних циркумвентрикулярних органів і речовиною мозку існує певний бар'єр, котрий характеризується розмір-залежною проникністю; траєкторія між порожниною капіляра циркумвентрикулярного органа і паренхімою мозку за межами цього органа включає, фактично, два бар'єри з більшою і меншою проникністю, відповідно.

[4364] Звідки й назва: лат. *tanus* — видовжений; розповсюджені по всій епендимі, максимально — в епендимі третього шлуночка *(https://en.wikipedia.org/wiki/Tanycyte).*

[4365] Щонайменше гіпоталамічні таніцити походять з радіарних гліоцитів — H. Fong, D. M. Kurrasch, 2023. Стосовно нейрогенного стовбурового потенціалу таніцитів — див. виноску 3123.

[4366] Серединне підвищення, нейрогіпофіз, епіфіз, а також менш регулярно — судинний орган кінцевої пластинки і зазаднє поле.

[4367] У тому числі нейроендокринні функції.

[4368] Передусім на центральні кластери автономної нервової системи.

[4369] *https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs.*

[4370] S. Siso та співавт., 2010; M. Rodríguez Esteban та співавт., 2010; S. Morita, S. Miyata, 2012.

[4371] C. A. Zimmerman та співавт., 2017; C. Gizowski, C. W. Bourque, 2018; M. J. McKinley та співавт., 2019; підсклепінний орган і судинний орган кінцевої пластинки реагують на рівень циркулюючого ангіотензину II, релаксину, збільшення осмотичності крові й тригерують відчуття спраги.

[4372] Нейрони зазаднього поля реагують на рівень аміліну *(англ. — amylin)*, лептину, і, ймовірно, GLP-1 та холецистокініну-8 у крові, гальмуючи споживання їжі *(M. J. McKinley та спі-*

вавт., 2019; H. B. Sarnat та співавт., 2019); ця ж ділянка мозку у взаємодії з нейронами *nc. dorsalis n. vagi* й NTS відіграє ключову роль у механізмах блювотного рефлексу *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*.

4373 Приміром, *Trypanosoma brucei (M. Bentivoglio та співавт., 2018)*.

4374 Ймовірно, й при порушеннях харчової поведінки, ожиріні, для якого характерна так звана метаболічна ендотоксемія *(A. Hänninen, 2017)*.

4375 Йдеться передусім про так звану ендотоксемію.

4376 *«... elevated levels of bacterial endotoxin could predispose to microglia activation and production of toxic intermediates leading to glial and neuronal damage. Levels of circulating endotoxin are often elevated also in obesity, a condition referred to as metabolic endotoxaemia[13]. Obesity is considered as an independent risk factor of MS3, making it tempting to speculate that elevated endotoxin levels would provide the mechanistic link between obesity and neuroinflammation in MS» (A. Hänninen, 2017).*

4377 Наприклад, простагландину E.

4378 Sonic hedgehog.

4379 *«Wingless-like»* intermediate.

4380 Нейрогіпофіз, зазаднє поле, судинний орган кінцевої пластинки, шишкоподібна залоза, підсклепінний і підспайковий орган.

4381 Абревіатура від *«paired box»* або *«paired axial»*.

4382 Англ. — CSF-*contacting nucleus,* CSF — cerebrospinal fluid.

4383 Англ. — *fractalkine*; *https://en.wikipedia.org/wiki/CX3CL1.*

4384 CX3C chemokine receptor 1; стосовно абревіатури *«CX3C»*: *«Chemokines are chemoattractant proteins that are divided into subfamilies based upon cysteine signature motifs termed C, CC, CXC and CX3C» (R. A. Tripp та співавт., 2001)*.

4385 Див. В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, глава 7.

4386 Підшкірне введення розчину формаліну у підошвову ділянку задньої кінцівки.

4387 У дозі 100 нмоль / 5 мкл.

4388 Введення повного ад'юванту Фрейнда підшкірно у плантарну ділянку задньої лапи дорослого щура.

4389 APETx2.

4390 ЛКН експресують ASIC3 — рецепція рівня pH і агматину, ноцицепція, а також, можливо, механоцепція *(W. G. Li, T. L. Xu, 2011)*, PKD2L1 — рецепція рівня pH і механоцепція *(J. R. Sternberg та співавт., 2018; X. Liu та співавт., 2023)*, холодовий рецептор TRPM8 *(J. Du та співавт., 2009)* і, можливо, функціональну форму пуринорецептора P2X2, який відповідає за чутливість до АТФ *(M.-E. Stoeckel та співавт., 2003)*.

4391 ASIC- і TRP-канали, пуринорецептори.

4392 Тобто больовими є інші звичайні подразники, однак з надмірною інтенсивністю впливу.

4393 Істини заради відзначимо, що мозок регенерувати не почав і навряд чи коли-небудь розпочне, але тут, як ви самі розумієте, важливий сам процес — смак нігілізму, угар дешевого самовивершення над patres fundantes.

4394 До речі, *«іспанський чобіт»* — класичне знаряддя тортур *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Іспанський_чобіт)*.

4395 Одна *«догма»*.

4396 *«Півдогми»,* оскільки лімфатичний апарат у мозку знайдено не було, натомість описано його функціональні аналоги *(див. с. 264–279, 282, 285–287, 289–292).*

4397 Це уже ціле *«догматище»*.

4398 Мабуть, автор афоризму — Л. А. Арцимович *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Арцимович,_Лев_Андреевич#Некоторые_высказывания).*

4399 Див., наприклад, книгу L. Smolin *(2006).*

4400 Приклади — А. Пуанкаре і спеціальна теорія відносності А. Ейнштейна; Ч. Шеррінгтон і умовні рефлекси І. Павлова. Розвідки у цих питаннях — залишаємо на читачеве дозвілля.

4401 Йдеться, наприклад, про лептин, амілін, інсулін і холецистокінін; A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: B. V. Zlokovic та співавт., 2000; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008; S. C. Woods та співавт., 2017.

4402 Див. вище.

4403 Важливим джерелом нейромедіаторів у ~LCS~ розглядають моноамінергічні, холінергічні, гістамінергічні й інші структури мозку [1]. Точками вивільнення моноамінів є, як відомо, так звані варикозитати, котрі не контактують з постсинаптичними елементами [2]; неспівпадіння між ділянками продукції дофаміну, серотоніну і нейропептидів та розташуванням відповідних рецепторів [3], а також позасинаптичне поширення медіаторів [4] свідчить на користь не лише механізму об'ємної передачі впливів, а й можливості потрапляння цих речовин у ~LCS~. Суттєве значення, ймовірно, має неабсолютна утилізація нейромедіатора із синаптичної щілини чи присинаптичного простору, особливо в умовах дифузійного чи потокового переміщення речовин у міжклітинному просторі. Важливо, що більшість нейромодуляторів, у тому числі нейропептидів, зберігають активність у міжклітинній рідині чи ~LCS~ *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018)*; ймовірно, можлива реалізація антагоністичного і синергійного ефектів багатьох таких речовин стосовно мереж мозку *(Ibid.)*. При цьому, приміром, у випадку хвороби Паркінсона концентрація дофаміну у ~LCS~ не є надійним діагностичним чи прогностичним показником *(Ibid.)*, що A. Bjorefeldt та співавтори *(2018)* намагаються інтерпретувати, спираючись на деякі наявні дані щодо тканинного метаболізму дофаміну. Інші захворювання, для котрих важливим може виявитися зміна концентрації того чи іншого нейромодулятора у ~LCS~ — нарколепсія *(орексин)*, хвороба Альцгеймера *(ацетилхолін)*, розсіяний склероз *(цитокіни та інтерлейкіни)*, шизофренія *(дофамін і його метаболіти)*, афективні розлади *(серотонін і його метаболіти)*; напевне, клінічну значущість перерахованих змін виявлено лише для нарколепсії *(Ibid.)*.

[1] A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на C. B. Saper та співавт., 2001.

[2] A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: L. Descarries, N. Mechawar, 2000; E. S. Vizi та співавт., 2010.

[3] A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на A. Jansson та співавт., 2002 (бібл. опис не наводимо).

[4] A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на K. Fuxe та співавт., 2012.

4404 A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: D. E. Smith та співавт., 2004; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008.

4405 Вивільнення нейропептидів з дендритів цих клітин, приміром вазопресину, окситоцину; рилізинг-фактор-лютеїнізуючого гормону *(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)*. A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на M. Ludwig, G. Leng, 2006.

4406 Від хвилин до, щонайменше, кількох годин — A. Bjorefeldt та співавт., 2018.

4407 *«... concept of long distance (non-synaptic) volume transmission (Agnati et al., 1986, 2010) as a means for neuronal communication in the brain. In line with our findings, neuromodulators acting via CSF volume transmission in vivo would likely operate on a slow (minutes to hours) timescale with broad spatial distribution, targeting neuromodulatory GPCR families (Fuxe et al., 2012, 2013). In addition to canonical intracellular metabotropic signaling, GPCR activation may influence ionotropic receptor families via heterodimerization (Borroto-Escuela et al., 2010, 2017)» (A. Bjorefeldt та співавт., 2018).*

4408 З посиланням на E. Sykova, 2004.

4409 Як промоутера суміжсудинного руху рідини, як рушійної сили *«ґлімфатичного»* кліренсу чи як передумови пертурбативно-дифузійного механізму — див. с. 269–279. Те, що об-

говорювані на даний час концепції переміщення рідини між внутрішньочерепними компартментами мозку прямо торкаються проблеми так званої об'ємної передачі міжклітинних сигналів, у тому числі нейромодуляторів чи навіть нейромедіаторів, — очевидно. Автори *«ґлімфатичної»* гіпотези прямо стверджують, що запропонований ними шлях потокового зв'язку між рідинними компартментами мозку суттєво впливає щонайменше на глобальну мережеву активність: *«Furthermore, we expect that growth factors produced by the choroid plexus, as well as neuromodulators released by several brain stem nuclei positioned close to the ventricular system, are distributed widely across the CNS by the glymphatic system. Thus, volume transmission may, in addition to microscopic release of neuromodulators from local nerve terminals followed by local diffusion, also involve circulation by macroscopic convective CSF fluxes via the glymphatic system» (N. A. Jessen та співавт., 2015)*. B. A. Plog та M. Nedergaard *(2018)* у цьому ж контексті свідчать: *«Further, bulk flow through the glymphatic pathway contributes to volume transmission and paracrine signaling. It was found that suppression of glymphatic flow with cisterna magna puncture impaired perivascular lipid transport, and as a consequence spontaneous astrocytic Ca^{2+} signaling within the awake cortex became more frequent, but with reduced synchronization (V. R. Thrane та співавт., 2013)».* Якщо існують ділянки мозку, транспорт нейромодуляторів для котрих суттєво залежить від пульсового механізму суміжсудинного потоку, їхня активність вповні може модулюватися синфазно серцевому ритму; більш того, слабко зрозумілою *(див. далі)* є роль пульсової деформаційної компоненти у змінах проникності мембран елементів нейропілю, сом нейронів, величини міжсинаптичних щілин і ступеня їх ізоляції, тобто потрапляння медіаторів у міжклітинний простір, як і пульсових змін площі охоплення капілярів астроцитарними ніжками *(яке, як відомо, не абсолютне — див. с. 269–270)*, тобто проникності гемато-енцефалічного бар'єра.

[4410] Див., наприклад, с. 418–420.

[4411] Приміром, залежне від нейромодуляторів ~LCS~ збільшення збудливості нейронів може бути одним із механізмів полегшення енграмування нової інформації. A. Bjorefeldt та співавт., 2018: *«For example, allowing fewer numbers of simultaneously active synapses to drive AP [action potential] output would support a sparse and energy efficient information coding regime, which is thought to be utilized by the brain (Olshausen and Field, 2004; Wolfe et al., 2010; Barth and Poulet, 2012; Palm, 2013). With respect to learning and memory, the increased excitability of cortical pyramidal cells is likely to enhance NMDA receptor-mediated coincidence detection and synaptic plasticity in neural circuits through membrane potential depolarization and increased numbers of backpropagating APs (Tsubokawa and Ross, 1997; Lisman and Spruston, 2005). This would promote learning-associated structural and functional modifications to neural circuits during active wake, which is when synapses are thought to undergo strengthening to support acquisition and storage of new information (Tononi and Cirelli, 2014)».* Але ж динаміка руху ~LCS~ всуціль обумовлена серцевою і дихальною активністю... Найцікавіше, що, припускаючи вплив залежного від ~LCS~ механізму на осциляційні механізми обробки інформації й пізнання, автори *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018)* впритул наближаються до припущень щодо суттєвого значення обговорюваного механізму на глобальні моди осциляційної мережевої активності мозку. A. Bjorefeldt та співавт., 2018: *«In cortical networks, periods of synchronized fast GABAergic inhibition onto principal cells give rise to rhythmic membrane potential fluctuations in neuronal populations (network oscillations) that are hypothesized to facilitate information processing and cognition (Singer, 1999; Buzsaki, 2006; Lisman and Jensen, 2013). By boosting the excitability of both GABAergic interneurons and principal cells, it is likely that CSF neuromodulation would promote such rhythm generation in cortical networks and circuits. In summary, in terms of its functional effects on neurons, this type of neuromodulation seems to support multiple circuit mechanisms hypothesized to underlie cognitive abilities. As an ambient form of neuromodulation it may serve to promote and/or facilitate signature neuronal activity patterns important in information coding and processing by neural circuits. Neuromodulatory effects of other spatiotemporal characteristics would be able to operate on top of such an ambient component, further enriching the means by which neuromodulation can regulate neural circuit function».* Примітно, що результати впливу ~LCS~ людини на мережеву активність A. Bjorefeldt та співавтори *(2015)* отримували, досліджуючи пірамідні нейрони полів CA3 і CA1 гіпокампа щура — ключових для генерування θ-ритму ділянок мозку *(див. вище)*.

[4412] З посиланням на B. V. Zlokovic, 2011; таксономічний ранг і біологічний вид істоти не вказано.

[4413] A. D. Wong та співавтори *(2013)*, з використанням первинних даних C. Crone *(1963)* та P. M. Gross та співавторів *(1986)*; розділ *«The physics of the blood-brain barrier (BBB)»*, підрозділ *«Microvasculature of the human brain»*.

[4414] З посиланням на A. R. Nelson та співавт., 2016.

[4415] До слова, загальна довжина усіх судинних елементів кровоносної системи людини складає 19 000 км і майже 100 % припадає на капіляри *(R .A. Freitas Jr., 1999, с. 212, табл. 8.1)*. Виходячи з цієї цифри, сукупна довжина усіх капілярів головного мозку складає 3.4 % від аналогічного показника усього організму, що не набагато перевищує частку маси мозку у масі всього організму *(2 %, див. с. 482, виноска 7626)*.

[4416] Розраховано для загальної кількості нейронів головного мозку людини у 86 та 100 млрд, відповідно *(див. виноску 7615)*.

[4417] З посиланням на R. F. Schmidt, G. Thews, 1989 *(бібл. опис не наводимо)*.

[4418] A. H. Marblestone та співавт., 2013, з посиланням на F. Loffredo, R. T. Lee, 2008. З даних, представлених P. S. Tsai та співавторами *(2009)*, а також A. F. Smith та співавторами *(2019)*, можна зробити висновок, що середня відстань між капілярами кори головного мозку миші складає ~10–40 мкм.

[4419] Миша; P. S. та співавт., 2009.

[4420] Найімовірніше, йдеться про мозок людини; A. H. Marblestone та співавт., 2013, з посиланням на F. Loffredo, R. T. Lee, 2008.

[4421] З посиланням на Jr. R. A. Freitas, 1999; найімовірніше, йдеться про мозок людини.

[4422] *«The total vasculature volume that we find, ~1 % of the cortical volume, is a factor of two to three smaller than previously reported volumes for mice using imaging techniques (Heinzer et al., 2006, 2008; Serduc et al., 2006) and a factor of 1.5 smaller than that reported using a radio-labeling technique (Zhao and Pollack, 2009)».* Аналогічна цифра, як це не дивно, виринає при розрахунку пульсового приросту об'єму мозку людини *(див. далі)*.

[4423] *«The CNS macro- and microvessels together occupy a significant 25 to 30 % of the total brain volume».*

[4424] За такої частки судинного об'єму, зважаючи на порожнинність судин, у мозку повинно постійно перебувати 0.5 л крові, при тому що систолічне привнесення крові у мозок становить лише 14 мл *(див. далі)*. Отже, мозок повинен бути депо крові без суттєвої перфузії. Неймовірність такої ситуації очевидна.

[4425] A. D. Wong та співавт., 2013, з посиланням на C. Nicholson 2001, який на с. 822 подає цю цифру з посиланням на S. M. Blinkov, I. I. Glezer, 1968, Chapter 15. Джерело даних S. M. Blinkov та I. I. Glezer ми не з'ясовували.

[4426] C. S. von Bartheld та співавт., 2016: *«The current estimates of numbers of nonneuronal cells in the entire human brain, as revealed by the [isotropic fractionator], place the total glial numbers well below 85 billion (since these 85 billion include ~20–25 billion endothelial cells), and therefore are closer to the estimates*

of Haug (40–50 billion glial cells)».

4427 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на S. S. Rengachary, R. G. Ellenbogen *(eds),* 2005.

4428 Ibid.

4429 Ibid.

4430 Ibid.

4431 Ibid.

4432 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на E. R. Kandel та ін. редактори, 2000.

4433 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на E. R. Kandel та ін. редактори, 2000.

4434 117/75 мм рт. ст. на *a. brachialis*.

4435 Англ. — *pulse pressure*.

4436 Без чіткого посилання на першоджерело.

4437 З посиланням на C. Crone *(1963)* та M. E. Raichle *(1983)*.

4438 C. Y. Xing та співавт., 2017: «*A widely accepted dogma has been that approximately 15–20 % of the cardiac output (CO) is distributed to the brain in healthy adults under resting conditions (L. R. Williams, R. W. Leggett, 1989) ...» (джерело посилання розкрито нами — В. М.).* У цій роботі зазначений індекс отримували, виходячи з розрахунку загального серцевого викиду за одиницю часу *(йдеться про викид лівого шлуночка — В.М.)* [1] і загального об'єму крові, що протікає через 2 вертебральні і 2 внутрішні сонні артерії за ту саму одиницю часу [2]. Описана частка — співвідношення між обома об'ємними показниками, виражене у відсотках [3]. За даними авторів [4], значення частки наступне: серед осіб молодого віку *(21–45 р.)* — 14.8 ± 5.3 % *(чоловіки)* і 21.3 ± 5.6 *(жінки)*; серед осіб середнього віку *(46–65 р.)* — 13.0 ± 3.7 % *(чоловіки)* і 16.4 ± 5.5 % *(жінки)*; серед осіб похилого віку *(66–80 р.)* — 11.7 ± 2.9 % *(чоловіки)* і 14.8 ± 5.5 % *(жінки)*. Автори з'ясували, що у середньому збільшення віку на 10 років супроводжується значущим зменшенням індексу на 1.3 %, що пов'язано із суттєвим зменшенням загального мозкового кровоплину [5], оскільки викид лівого шлуночка не демонстрував істотних вікових відмінностей. Для жінок зрілого віку виявляли вищі значення загального мозкового кровоплину, менші значення викиду лівого шлу ночка і більші значення індексу. Вік, індекс маси тіла [6], артеріальний тиск і швидкість поширення пульсової хвилі [7] негативно корелювали з показником загального мозкового кровоплину й значенням розглядуваного індексу, причому мультиваріаційний аналіз підтвердив це спостереження лише стосовно індексу маси тіла й індексу, що відображає церебральну частку викиду лівого шлуночка. Наводимо також інше свідчення B. V. Zlokovic *(2011)*: «*The importance of the circulatory system to the human brain is highlighted by the fact that although the brain comprises ~2 % of total body mass, it receives up to 20 % of cardiac output and is responsible for ~20 % and ~25 % of the body's oxygen consumption and glucose consumption, respectively (B. V. Zlokovic, 2008)*».

---

[1] «[cardiac output] *was calculated as: (end-diastolic volume — end-systolic volume) × heart rate» (абревіатуру розкрито нами — В. М.).*

[2] «*Phase-contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) was used to measure blood flow from the bilateral internal carotid arteries (ICA) and vertebral arteries (VA) using a 3 T scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) with an eight-channel transmit/receive head coil. ... [Cerebral blood flow] was obtained as a sum of the blood flow from the four arteries of the ICA and VA*».

[3] «[Cerebral blood flow to cardiac output ratio index] *was calculated as the percentage of* [cerebral blood flow] *to* [cardiac output]» *(абревіатури розкрито нами — В. М.).*

[4] Досліджено 139 добровольців віком 21–80 років, з яких 88 — жінки; 85 % — європеоїдної раси, 9 % — афроамериканці і 6 % — азіати.

[5] В оригіналі — «*cerebral blood flow*».

[6] Англ. — *body mass index*; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Індекс_маси_тіла*.

[7] В оригіналі — «*carotid-femoral pulse wave velocity*».

4439 Син.: об'єм викиду, англ. — *stroke volume.*

4440 *https://en.wikipedia.org/wiki/Stroke_volume: «The stroke volumes for each ventricle are generally equal, both being approximately 70 mL in a healthy 70-kg man».*

4441 При об'ємі мозку ~1,5 л. Враховуючи існування суміжсудинних шляхів транспорту слід очікувати щосистолічне надходження і вихід певної кількості рідини з паренхіми мозку, питання лише у тому, чи синфазні ці обидва процеси. Якщо ні, можна припускати, що пульсовий приріст об'єму мозку більш ніж одновідсотковий.

4442 Йдеться про обумовлені серцевим циклом пульсаційні переміщення ~LCS~, про що йшлося раніше *(див. с. 251).*

4443 T. Desmidt та співавт., 2017, 2018; L. Angel та співавт., 2018; C. Y. Xing та співавт., 2019.

4444 Англ. — *magnetic resonance elastography;* див.: A. Zorgani та співавт., 2015; Z. Shirzadi та співавт., 2018; J. Gutierrez та співавт., 2019; Y. Shi та співавт., 2020.

4445 R. Ternifi та співавт., 2014.

4446 *«... tissue pulsatility imaging (TPI), a novel ultrasound (US) neuroimaging technique that has demonstrated good sensitivity to detect changes in the pulsatility of small brain volumes ...».*

4447 *Fig.* 2; *«The US scanner was then switched to Echo-B mode to perform TPI measurements centered on the MCA. To limit US attenuation, we adjusted the depth of acquisition between 3 and 9 cm. With this configuration, we explored the circle of Willis and a transversal slice of the temporal hemispheres».*

4448 Йдеться про пацієнтів з депресивним розладом.

4449 На рівні описаного зрізу скроневих часток ширина дещо менша, ніж максимальна міжтім'яна.

4450 Для маси мозку 1350 гр; J. Hassanali та співавт., 2007.

4451 *http://kriorus.ru/content/Chelovecheskiy-mozg-tolko-fakty.*

4452 З урахуванням даних J. Hassanali та співавт., 2007.

4453 Джерело рідини — підпавутинний, а не шлуночковий простір: пульсовий приріст об'єму ~LCS~ у шлуночках, враховуючи її походження з крові, з очевидної причини не може пояснити більшу, ніж розрахована нами, амплітуду пульсації.

4454 ~10–40 мкм — P. S. Tsai та співавт., 2009; A. F. Smith та співавт., 2019.

4455 Наприклад, радіуса пульсуючої судини.

4456 Показник наведено за A. K. Diem та співавторами *(2018)*, порівнюючи з візуалізованою реконструкцією капілярної мережі у A. F. Smith та співавторів *(2019)*; для спрощення приймаємо, що капіляри вказаної довжини — прямі.

4457 У зв'язку з високими потребами у гемоперфузії.

4458 M. E. Wagshul та співавт., 2011, з посиланням на J. Seki та співавт., 2006 *(бібл. опис не наводимо) «... this leads to the interesting and potentially important phenomenon of measurable flow pulsatility in the microvasculature [13] and in the venous system».* J. Stone та співавт., 2015: *«The need for a high-volume flow of blood creates a second and opposite vulnerability; it makes the brain vulnerable to the long-term beat of the heart. To enable high flow, the resistance of the brain's vessels is low. Its capillary bed is profuse, its arterioles are kept dilated by autoregulatory mechanisms and the pulse penetrates into the capillaries, and can be detected in the cerebral veins [91]. The finest vessels of the brain (its capillaries) are thus exposed to every beat of pulse, throughout life. It was this exposure that led Bateman and Henry Feugeas [87–89] to the idea that, with long exposure, the cerebral vessels are damaged by the pulse».* J. P. McAllister та співавтори *(2009)* повідомлють про успішну реєстрацію пульсації капілярів неокортексу щура [1]; середня швидкість руху крові, наповненої флуоресцентним відстежувачем, у них складала 0.75 ± 0.55 мм/с.

[1] Спостерігали у ~100 капілярах з діаметром 10.96 ± 2.54 мкм і глибиною залягання у 175.62 ± 56.58 мкм від піальної поверхні.

4459 Тобто протягом систоли, завдяки власній еластичності й еластичності оточуючих тканин, приймають у себе частину об'єму викиду лівого шлуночка і протягом діастоли поступово його витискають, обумовлюючи таким чином існування діастолічного тиску крові; *«The predominant theory of non-steady blood flow in the human body is the Windkessel model, in which the elastic arterial walls serve as a storage mechanism for flow pulsatility, transforming pulsatile arterial blood flow into steady peripheral flow [12]. Because of the high compliance of the peripheral tissues, this mechanism is easily accomplished outside of the cranium, allowing the systolic arterial pulse wave to be transmitted and effectively dissipated in the surrounding tissue. The result is significantly attenuated microvascular and venous pulsations» (M. E. Wagshul та співавт., 2011).*

4460 Іншими словами, якщо у всіх інших ділянках тіла докапілярна частина судинного русла може брати на себе значну частину новоприбулої крові через еластичність стінок судин і оточуючих тканин, то у мозку такі деформації лімітовані можливостями системи ~LCS~ — суттєво меншими, ніж межі еластичності інших, не замкнутих у просторі ділянок тіла. Отже, пульсова активність у мозку, по-перше, суттєво позначається на внутрішньочерепному тискові, обумовлюючи його синфазні зміни й пертурбативні переміщення ~LCS~ задля компенсації нерівномірного пульсового розтягу мозку; по-друге, через очевидну неабсолютність, обмежену спроможність такого механізму розсіювання систолічних піків тиску, пульсові хвилі у мозку проходять аж через усе капілярне русло до рівня мозкових вен. M. E. Wagshul та співавт., 2011: *«The brain in contrast is enclosed in a rigid container, and any transfer of pulsatility from the arterial walls into the surrounding tissue is felt almost instantaneously everywhere throughout the cranium. This leads to the observation noted above that intraparenchymal and CSF pressure waveforms tend to be similar and independent of location. This is sometimes over generalized to suggest that pressures are everywhere equal intracranially, but this obviously does not apply to the very important arterial and venous compartments. Secondly, this leads to the interesting and potentially important phenomenon of measurable flow pulsatility in the microvasculature [13] and in the venous system. In the brain, the substitute for tissue compliance, which dissipates arterial pulsations in non-cranial tissues, is the overall intracranial compliance».*

4461 Податливість до розтягу, англ. — *compliance*.

4462 M. E. Wagshul та співавт., 2011: *«This compliance, is comprised of four main components: **actual brain tissue compliance (which is small)**, arterial compliance, venous compliance (veins have highly compliant walls) and compliance of the spinal thecal sac (which communicates with the brain via the cerebrospinal fluid spaces)» (виділено нами — В. М.).*

4463 Від себе додамо — оточеного густими венозними сплетеннями, витискання крові з яких, ймовірно, і є фактором, котрий забезпечує розтягуваність дурального мішка, закутого у кістковий канал; іншим, менш значущим фактором слід було б вважати гіпотетичну розтягуваність жовтої зв'язки, однак з віком через перебіг остеохондротичного процесу міждужкові проміжки істотно зменшуються й, окрім того, товстий масив м'язів-розгиначів спини навряд чи сприяє рухомості жовтої зв'язки і реалізації рухів ТМО у дорзальному напрямку.

4464 M. E. Wagshul та співавт., 2011: *«... an additional factor which must be considered is the transfer of pulsations out of the cranium through either venous or CSF outflow pathways; while usually not considered as a factor which affects intracranial compliance, this is another way in which pulsatility is modified in the brain. Thus, intracranial pulsatility can also be affected by restriction of these flow pathways (which can manifest itself as a change in either pressure or flow pulsatility), such as with venous hypertension or a blockage in the outflow CSF pathways at the craniocervical junction (e.g., in Chiari malformation or Dandy-Walker variant)».*

4465 Парними передньою, середньою і задньою мозковими артеріями, тобто гілками парних хребтових і внутрішніх сонних артерій, котрі, до речі, обидві володіють сифоноподібною звитістю на вході у череп — мабуть, ще одним важливим засобом *«гасіння»* пульсових хвиль. Цікаво, що за даними різних груп, неповний, розімкнутий варіант багатогранника трапляється у 53–85 % людської популяції *(оглянуто Z. Vrselja та співавт., 2014)*, а через ліво-правобічну асиметрію артерійної системи пульсові хвилі досягають Вілізієвого кола у різний час *(Ibid., з посиланням на J. J. Wang, K. H. Parker, 2004)*. Також, цікаво, що під час активного фізичного навантаження у нормотоніків пульсовий тиск [1] і середній артеріальний тиск [2] зростають до 100 мм рт. ст., тоді як на тлі звичайного артеріального тиску [3] обидва показники складають, відповідно, 60 і 80 мм рт. ст. *(Z. Vrselja та співавт., 2014, з посиланням на S. Ogoh та співавт., 2005).*

[1] Різниця між систолічним і діастолічним тиском.

[2] *https:// en.wikipedia.org/wiki/Mean_arterial_pressure.*

[3] 120/60 мм. рт. ст. на рівні *a. brachialis.*

4466 Саме таким терміном автори позначають судини нової кори діаметром 40–500 мкм: *«To test this theory, we used two-photon microscopy to measure flow pulsatility in neocortical capillaries 40 to 500 μm below the pial surface in adult rats ...».*

4467 J. Stone та співавт., 2015: *«What happens to an organism that survives the lifetime for which it has evolved? Death in mammals — if not from disease or predation or starvation — is typically from failure of an organ, or of several. We argue below that, for humans, the organs that fail in extreme longevity are the brain and kidney, both high-blood flow organs, both damaged by long exposure to a pulse of increasing intensity. ...».* Серцева недостатність, ймовірно, авторами не розглядається як така, що зараховується до наслідків ішемічної хвороби серця; ті ж форми серцевої недостатності, що є наслідками іншої патології, — міноритарні. Автори вважають і прагнуть довести свої припущення епідеміологічно, що розглядуваний *«судинний»* фактор може стати найвагомішою загальною причиною смерті у людській популяції. Непрямим доказом значущості механізму *«пульсового ураження»* мозкової речовини у структурі тригерів смерті *(причин летальності)* N. Thorin-Trescases та співавтори *(2018)* вважають наявність оберненої кореляції між частотою серцевих скорочень у ссавців і середньою тривалістю їхнього *життя: «As an indirect evidence, longevity is linearly and inversely proportional to resting heart rate, and this applies to all mammals in the wild: the mouse has the highest heart rate (~550 beats/min) and the smaller life expectancy (~1 yr), whereas the big whale has the longest life expectancy (~100 yr) and the lowest heart rate (~15 beats/min)* [H. J. Levine, 1997]*» (джерело посилання розкрито нами — В. М.).*

4468 J. Stone та співавт., 2015: *«The present analysis suggests that, for the majority who survive into our eighth decade and beyond, one of our high-profile organs, the heart, will destroy the most complex, powerful and critical of our organs — the brain, thumping it until it bleeds in a thousand places, becomes littered with inert scar tissue, seethes with inflammation, and shrinksin situ, its surviving neural machinery struggling to function. Alzheimer described hallmarks of dementia, the scar-tissue (plaques and tangles) and inflammation. But what he identified was not really a disease; it was the end stage of **internal trauma**» (виділено нами — В. М.).*

4469 J. Stone та співавт., 2015; P. Toth та співавт., 2017; A. Avolio та співавт., 2018; N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

4470 На тлі ряду хронічних захворювань серця.

4471 За розрахунками P. J. Blanco та співавторів *(2017)*, за нормальних значень артеріального тиску *(117/75 мм рт. ст. на*

a. brachialis), різниця між систолічним і діастолічним тиском *(пульсовий тиск)* на рівні мозкових артеріальних судин діаметром 40 мкм становить, залежно від локалізації, ~20–30 мм рт. ст., при артеріальній гіпертензії *(192/113 мм рт. ст. на a. brachialis)* цей показник складає ~50–65 мм рт. ст.

[4472] Наприклад, порушення активності матриксних металопротеїназ — оглянуто N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

[4473] Ушкодження може торкатися лише ендотелію з виходом елементів крові у суміжсудинні простори, що, після організації, погіршуватиме перфузійну спроможність дренажної системи і зменшуватиме еластичність судинної стінки.

[4474] *Circulus vitiosus.*

[4475] Вікова ендотеліальна дисфункція — N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

[4476] За участю щонайменше ERK1/2 *(extracellular-signal regulated kinase 1/2)* і JNK *(c-Jun N-terminal kinase)*.

[4477] NOX2 — NADPH oxidase 2, NADPH — відновлена форма nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium; A. Raignault та співавт., 2017, «*Discussion*», с. 418–419, *fig.* 7.

[4478] Англ. — *neurovascular coupling*; див. P. Toth та співавт., 2017.

[4479] Фактично, виступає фізіологічною передумовою існування методу фМРТ; механізми розглянуто нами далі; коротко, вони включають ряд молекулярних каскадів: **а)** Ca^{2+}-залежний внутрішньоастроцитарний каскад впливу на продукцію і виведення в інтрамуральне середовище АТФ, опосередковану через пуринорецептори P2Y1 активацію eNOS *(endothelial nitric oxide synthase)* й NO-залежну релаксацію гладких міоцитів судинної стінки *(P. Toth та співавт., 2017)*; **б)** залежну від астроцитарного цитохрому P450, фосфоліпази A_2 і циклооксигенази продукцію ейкозаноїдів *(епоксиейкозатрієнові кислоти простагландин E_2)*, котрі чинять вазодилатаційний вплив *(A. A. Phillips та співавт., 2016 a; P. Toth та співавт., 2017)*; **в)** продукція NO може здійснюватися і у нейронах *(нейрональною NO-синтазою)*; іншими дилатаційними факторами, що синтезовані нейронами, можуть бути молочна кислота й аденозин *(A. A. Phillips та співавт., 2016 a)*.

[4480] У контексті звичайного старіння — в основному у нейронах префронтальної кори, поля CA1 гіпокампа і зубчастої звивини; у лінійних тварин — у реактивних астроцитах, а також у нейронах і мікрогліоцитах префронтальної і лобово-тім'яної кори, зубчастої звивини, полів CA1 і CA3.

[4481] Генетична лінія *TgF344-AD.*

[4482] Епідеміологічна вага генетичних факторів ризику менше 3 %: «*In both cancer and AD, there are a small (<3 %) but informative proportion of the patients who have inheritable genetically transmissible risk factors»;* полігенна етіологія.

[4483] Залежність імовірності розвитку від статі і віку: «*Cancer and AD share two major risk factors: age and sex*».

[4484] «*Inflammation is a common risk factor for cancer and AD*».

[4485] «*Inflammation is synonymous to increased osmotic pressure*».

[4486] Підвищення внутрішньочерепного тиску, наявність черепно-мозкової травми у анамнезі, зміни механічних властивостей цитолеми нейронів *(див. далі)*, зміни пульсаційного впливу на речовину мозку і зміни механічних властивостей судинної стінки *(також, див. вище).*

[4487] M. L. Nogueira та співавт., 2015: «*This hypothesis has to be tested before any conclusion can be drawn. The extent to which mechanical energy influences the pathophysiology of these conditions, and/or whether mechanics is just an effect of biological processes, remains a mystery. Mechanical stress could be the cause, the consequence, and/or might also simultaneously interact with biological processes. We point to the importance of accumulated mechanical stress as an environmental and endogenous factor that pushes cell and tissue functioning over the disease threshold*». Викладеного у цій главі матеріалу достатньо, щоб продемонструвати реальність впливу як хронічного запалення, так і механічного стресу на протеом, транскриптом і геном соматичних клітин, а тому і прогеніторів мозку, що вказує на очевидний паралелізм між рядом значущих розладів, у тому числі онкологічних і дементивних.

[4488] Однак не зменшення еластичних властивостей судинних стінок, хоча останнє може бути коморбідним стану серцевої недостатності, як один з паралельних її наслідків. Крім того, описано вид серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка — *https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_failure_with_preserved_ejection_fraction.*

[4489] *Corpora mamillaria*.

[4490] *Fornix.*

[4491] І все ж, повторимось, механізм гіпоперфузії комплементарний концепції розвитку хвороби Альцгеймера як наслідку накопичення β-амілоїду у суміжсудинних дренажних шляхах *(див. с. 283, 285).*

[4492] Tumor necrosis factor α.

[4493] Йдеться про EphB2 — ephrin type-B receptor 2.

[4494] Оглянуто у: K. Kisler та співавт., 2017. Див. також: D. Attwell та співавт., 2010; J. A. Filosa, J. A. Iddings, 2013; A. Moreno та співавт., 2013; D. W. Busija, P. V. Katakam, 2014; C. Howarth, 2014; B. J. Andreone та співавт., 2015; J. A. Filosa та співавт., 2015; B. A. MacVicar, E. A. Newman, 2015; M. F. Muñoz та співавт., 2015; G. Guerra та співавт., 2018.

[4495] У вузькому сенсі, тобто P2XR і P2YR, де P — purinergic, R — receptor.

[4496] A_{2A}, в оригіналі — 2AR. Найімовірніше, A — adenosine, R — receptor. Синонімічним абревіатурним позначенням аденозинових рецепторів є P1, від P — purinergic.

[4497] Voltage-gated calcium channels, VGCC.

[4498] Типовий синапс, де, окрім пре- і постсинаптичних частин, є ще й астроцитарний відросток, що окутує його.

[4499] Metabotropic glutamate receptors, mGluR.

[4500] Inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3.

[4501] Через кальційзалежні калієві канали — calcium-activated potassium channels, BK_{Ca}.

[4502] Ймовірно, внаслідок реалізації каскаду, залежного від фосфоліпази A2.

[4503] Шляхи, залежні від цитохрому P450 і циклооксигенази-1, відповідно.

[4504] Prostaglandin E_2 receptor 4.

[4505] 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE.

[4506] ГТФ.

[4507] цГМФ.

[4508] Англ. — *soluble guanylate cyclase*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Soluble_guanylyl_cyclase.*

[4509] Voltage-gated calcium channels.

[4510] Inositol 1,4,5-trisphosphate.

[4511] Англ. — *prostacyclin*, син.: prostaglandin I2, PGI_2.

[4512] Йони калію, виходячи за межі гладкого міоцита у спокої, спричиняють поляризацію мембрани, при збільшенні позаклітинної концентрації калію абсолютна величина такого потенціалу повинна бути меншою, що сприятиме збудливості гладкого міоцита і його скороченню; однак, завдяки активації у таких умовах специфічного АТФ-залежного обмінника — ouabain-sensitive electrogenic Na^+-K^+-ATPase, — виникає гіперполяризація цитолеми гладких міоцитів і їх релаксація; *https://en.wikipedia.org/wiki/Endothelium-derived_hyperpolarizing_factor#Discovering_the_Chemical_Identity.*

[4513] Endothelial-derived hyperpolarizing factor, EDHF; *https://en.wikipedia.org/wiki/Endothelium-derived_hyperpolarizing_factor.*

[4514] Англ. — *shear stress*; у механіці й гідродинаміці — «*напруження зсуву*», рос. — «*напряжение сдвига*» [1]; виходячи з процесуальної специфіки і задля термінологічного диференціювання, ми обрали наведений у тексті варіант українського перекладу англійської назви біологічного феномену, інтерпретація смислу котрого, ясна річ, фактично, немає

нічого спільного із значенням поняття *«напруження зсуву»* у фізиці. Ранній огляд проблематики — J. J. Paszkowiak та співавт., 2003; сучасний стан — див. далі. Під терміном *«shear stress»* розуміють тангенційну дію рухомої пристінкової рідини *(приміром, сироватки крові)* на прилеглі клітини *(приміром, на ендотеліоцити)*. Очевидно, що сила такої дії залежить від багатьох гідродинамічних факторів, зокрема від упорядкованості течії *(котра обумовлена, окрім іншого, рельєфом поверхні)*, а також характеристиками пропульсивного впливу. Молекулярні механізми ретрансляції цієї гідродинамічної дії на клітинному рівні активно вивчаються, передусім під кутом зору патогенезу атеросклерозу. Приміром, пульсовий плин крові, при якому середня величина потоку *(«mean flow rate»)* утримується на додатному рівні, розглядається таким, що завдяки стресу зсуву зменшує ризик розвитку атеросклерозу *(«atheroprotective»)*. Збурена течія *(«disturbed flow»)*, котра характеризується коливним переміщенням рідини з малим або нульовим середнім значенням потоку, чинить проатерогенний вплив *(«atheroprone»; наведено за N. E. Ajami та співавт., 2017)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Shear_stress.*

4515 Endothelial nitric oxide synthase.

4516 Англ. — *diacylglycerol*.

4517 Англ. — *diacylglycerol lipase*.

4518 Найімовірніше, через стадію простагландину H2, за участю простагландин-E-синтази *(https://en.wikipedia.org/wiki/Arachidonic_acid#Synthesis_and_cascade_in_humans)*.

4519 Prostaglandin E_2 receptor 4.

4520 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE; *https://en.wikipedia.org/wiki/20-Hydroxyeicosatetraenoic_acid#Production_in_humans*.

4521 Inositol 1,4,5-trisphosphate.

4522 20-hydroxyeicosatetraenoic acid.

4523 Voltage-gated calcium channels, VGCC.

4524 Platelet-derived growth factor, composed of two B subunits.

4525 Endothelin A receptor.

4526 Platelet-derived growth factor receptor β.

4527 Англ. — *gap junctions*.

4528 Йдеться про наступні канали: калієві — TASK1 *(potassium channel subfamily K member 3, або KCNK3)*, TREK1 *(potassium channel subfamily K member 2, або KCNK2)*, KCNB1 *(potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 1)*, а також про відносно неселективні катіонні канали, зокрема, про TRPA1 *(transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1)*. Стан проблеми висвітлено у наступних працях: P. J. Kemp та співавт., 2004; F. Sesti, 2016; Y. Mori та співавт., 2017; а також у праці M. Wareing, 2014 — стосовно регуляції плацентарного кровообігу.

4529 Англ. — *vascular conducted response*.

4530 І, ймовірно, дрібних артерій.

4531 І звуження, і дилатації — ?

4532 Лінія — C57BL/6, стать — чоловіча, маса — 25–30 г, вік — 10–12 тиж.

4533 Під час встановлення системи моніторингу використовували глибокий інгаляційний наркоз — 1–2 % ізофлюрану у суміші з киснем і повітрям; під час самого моніторингу — частка ізофлюрану в інгаляційній суміші становила 0.7–1.2 %.

4534 Див. також цитовані S. Sakadzic та співавторами *(2014)* праці A. Devor та співавторів *(2011)* і K.A. Kasischke та співавторів *(2011)*.

4535 Оптична когерентна томографічна ангіографія мозку тримісячної миші у реальному часі на тлі неспання та загального знеболення *(ймовірно, ізофлюрановий інгаляційний наркоз)*. Розміри краніотомічного вікна над соматосенсорною ділянкою кори — 3 × 3 мм, тривалість одноразового спостереження — до 18 хв, часова роздільна здатність, за словами авторів — ~0.1 Гц, кількість капілярів, охоплених неперервним спостереженням, — ~200.

4536 В оригіналі — *«stall in capillary red blood cell flux»*.

4537 Однак траплялися й однохвилинні зупинки.

4538 Протокол стимуляції: *«We performed whisker stimulation experiments (n = 6) simultaneously with OCT angiogram time series acquired over the barrel cortex in awake animals in order to assess whether capillary stalls would be affected by increased blood flow during functional activation, which was confirmed with laser speckle contrast imaging (Figure 4(a)) (see supplementary methods)»*.

4539 Ці дані, окрім іншого, спонукають ще раз обдумати умотивованість гіпотези *«глімфатичного»* кліренсу паренхіми мозку, згідно з якою інтенсивність процесу збільшується під час сну чи на тлі загального знеболення: якщо у таких станах локальна перфузія кори головного мозку характеризується збільшенням частоти капілярних зупинок крові *(тобто, фактично, зменшується)*, за рахунок чого збільшується суміжсудинний кліренсовий потік рідини?

4540 Ймовірно, ідеться про регіонарну активацію.

4541 Походження цих цифр нетривіальне — S. N. Krieger та співавт., 2012, розділ *"Discussion"*, підрозділ *"Changes of cerebral blood volume during activation processes"*, речення 4–11, с. 1625–1626. Смисл запропонованої моделі, згідно з якою внутрішньочерепний тиск при збільшенні об'єму крові у судинній мережі мозку на ~1.5 мл не змінюється, простий: автори вважають, що збільшення об'єму капілярів відбувається шляхом *«захоплення»* відповідного об'єму рідини міжклітинного простору, оскільки капіляри проникні і вона може вільно потрапляти в їхній просвіт. Але, по-перше, проникність капілярів у тому об'ємі, котрий забезпечував би таке швидке переміщення міжклітинної рідини, навряд чи існує в реальних умовах. По-друге, і важливіше: капіляри розширюються не завдяки *«саморозтягненню»* їх стінок або зумовленим осмотичним чи якимось іншим механізмом раптовим надходженням у їхній просвіт міжклітинної рідини, а через збільшення притоку крові з відомим тиском у 20–30 мл рт. ст. [1]. Причому таке збільшення притоку відбувається завдяки релаксації гладких міоцитів артеріол і перицитів капілярів. Як при цьому може не змінитися загальний об'єм рідини у розглядуваній частині речовини мозку — невідомо. По-третє, не потребує детального обґрунтування твердження, що величина *«додаткового об'єму»* в 1 мл для людини *(сподіваємось, розрахунки, здійснені авторами, стосуються саме дорослої людини)* — мізерна, легко і швидко компенсується переміщенням ~LCS~ або дренажними системами: врахуймо, що актуальний об'єм ~LCS~ — 125–150 мл [2]. Нарешті, як уже зазначалося нами вище, пульсовий приріст об'єму мозку пересічної дорослої людини повинен становити 14 мл, або ~1 %. Отже, ось таке занепокоєння S. N. Krieger та співавторів *(2012)*, видається нам зайвим: *«Recently, CBV* [cerebral blood volume] *has become recognized as a well-localized marker of neural activity (Herman et al, 2009; Kimet al, 2007; Lu et al, 2003; Stefanovic and Pike, 2005). However, the concept of CBV itself is still poorly understood. How can capillaries expand without changing the bulk volume of the cranium, and without dangerously increasing the ICP? We have addressed this problem by presenting a new mathematical model for flow and volume changes during neural activation processes. Our model involves capillary wall permeability as well as elasticity, and respects the Monro – Kellie doctrine. The results based on this theoretical approach are compared and supplemented with an experimental counterpart that simulates a single capillary inside a rigid cavity»*.

[1] На рівні капілярів діаметром у 40 мкм — P. J. Blanco та співавт., 2017.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Circulation,* з посиланням на B. L. Wright та співавт., 2012.

[4542] Основна канва критики цією групою авторів ідеї пульсзалежного *«глімфатичного»* кліренсу описана на с. 274–279. Слід, однак, пам'ятати, що більшість критиків *«глімфатичної»* гіпотези схильні вбачати фундамент суміжсудинного інтрамурального кліренсу паренхіми мозку у пульсзалежному пертурбативно-дифузійному механізмові *(Ibid.)*. Очевидно, що функціональна гіперемія повинна посилювати цей процес.

[4543] Можливо, це квазіперистальтичні скорочення масиву гладких міоцитів м'язового шару на тлі певних структурних особливостей базальних мембран, котрі унеможливлюють рух рідини у докапілярному напрямку. R. Aldea та співавт., 2019: *«According to the V-IPAD hypothesis, the contractile VSMCs of cerebral arteries act as the drivers of IPAD in the brain by inducing BM deformations and, subsequently, net intramural fluid flows in the direction of the vasomotion wave»*. У підрозділі 4.3, присвяченому спекулятивному з'ясуванню ключового питання — векторизації руху рідини в інтрамуральних просторах — автори навіть наводять цифру частоти перистальтичних хвиль у судинних стінках мозку миші — 0.1–1 Гц. І все ж механізм залишається гіпотетичним: *«Considering the complexity of communication between the active neurons and their supplying blood vessels during cerebral functional hyperemia, the cerebral arterial network seems to be empowered with properties that allow vasomotion to propagate in the optimal direction for IPAD (Secomb and Pries, 2002; Girouard and Iadecola, 2006; Sweeney et al., 2018)» (R. Aldea та співавт., 2019)*.

[4544] M. D. Sweeney та співавт., 2016, з посиланням на E. A. Winkler та співавт., 2011.

[4545] В оригіналі — *«more circumferential»*.

[4546] В оригіналі — *«pericyte-to-endothelia ratio»*; це співвідношення вище, ніж в інших органах *(у посмугованих м'язах — 1 : 100; B. V. Zlokovic, 2008)*; I. Parkes та співавт., 2018, з посиланням на: B. V. Zlokovic, 2008.

[4547] Англ. — *direct interdigitated*.

[4548] Англ. — *«"peg-socket"-like»*.

[4549] Оглянуто у: T. Dalkara та співавт., 2011; E. A. Winkler та співавт., 2011; B. J. Andreone та співавт., 2015; M. D. Sweeney та співавт., 2016.

[4550] *«Differentiating into microglia-like cells and performing microglia-like functions»* — оглянуто J. Gautam, Y. Yao, 2018.

[4551] Це підважується даними, котрі свідчать про роль саме гладких міоцитів артеріол у регуляції мікроциркуляції мозку *(K. Kisler та співавт., 2017, з посиланням на R. A. Hill та співавт., 2015)*, а також деформаційної здатності еритроцитів *(K. Kisler та співавт., 2017, з посиланням на H. S. Wei та співавт., 2016)*.

[4552] Ряд авторів пов'язують походження перицитів головного мозку саме з мезенхімальними стовбуровими клітинами, а також з мієлоїдними прогеніторами *(в тому числі розташованими у шкірі плодів миші; T. Yamazaki та співавт., 2017)*, зрілими макрофагами *(S. Yamamoto та співавт., 2017)* чи з нез'ясованими джерелами *(оглянуто T. Yamazaki, Y. Mukouyama, 2018)*.

[4553] Причому диференціювання по нейральному шляху спостерігають на тлі ішемічного ураження мозку; P. Dore-Duffy, 2008; T. Nakagomi та співавт., 2015; R. Sakuma та співавт., 2016, 2018; K. Tatebayashi та співавт., 2017; M. Beppu та співавт., 2019; оглянуто у: S. Lange та співавт., 2012; T. Takagi та співавт., 2017; J. Gautam, Y. Yao, 2018. Перицити фігурують також в одному з протоколів прямого репрограмування у нейрони *(шляхом форсованої експресії генів Ascl1 і Sox2, введених у клітинний геном; M. Karow та співавт., 2018)*.

[4554] Зокрема, вони відіграють роль у механізмах блокування росту аксонів через зону травми *(Y. Li та співавт., 2017; C. C. Picoli та співавт., 2019)* і в захисті спинномозкової ланки гематоенцефалічного бар'єра на тлі ХСМТ *(X. Yuan та співавт., 2019)*.

[4555] *«Introduction», с. 413–414.*

[4556] Англ. — *adherens junctions*.

[4557] Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1; у цьому контексті розглядається як власне механосенсор.

[4558] Vascular endothelial cadherin; у цьому контексті розглядається як механоадаптер, тобто передавач сигналу на VEGFR2.

[4559] Щонайменше VEGFR2 — vascular endothelial growth factor receptor 2.

[4560] Англ. — *focal adhesions*; великий мультипротеїновий комплекс, котрий створює механічний зв'язок між актиновими пучками цитоскелета й елементами міжклітинного матриксу; містить серцевину — адгесому, котра включає понад 150 різноманітних білків, що поєднують інтегрини і актин цитоскелета, серед яких FAK *(focal adhesion kinase)* і Shc [1], адаптерний білок Crk [2], p130CAS *(Crk-associated substrate), paxillin, talin, tensin, filamin і α-actinin (D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[1] Абревіатура від *"Src homology domain 2-containing kinase" (D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*; згідно з більшістю джерел, абревіатура "Shc" походить від *"Src homology and Collagen" (S. B. M. Ahmed, S. A. Prigent, 2017)*; у будь-якому випадку, *"Src"* є абревіатурою від *"sarcoma"*.

[2] Абревіатура від *"CT10 Regulator of Kinase"*, де *"CT10"* — пташиний вірус, з якого було ізольовано відповідний білок, котрий, як відомо, не містить кіназного домену, однак, здатний стимулювати фосфорилювання тирозину у клітинах *(https://en.wikipedia.org/wiki/Adapter_molecule_crk#Function)*.

[4561] У ролі механоадаптерів, тобто механопередавачів.

[4562] Англ. — *G-protein-coupled receptors, GPCRs*.

[4563] Сукупність багатих на карбогідрати протеогліканів *"заякорених"* в апікальній плазматичній мембрані ендотеліоцитів *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[4564] Ймовірно, калієві — $K_{IR}2.1$ і I_{KS}/voltage (I/V), можливо також, K_{ATP} з серцевиною у вигляді $K_{IR}6.2$; інші — TRPV4 *(transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4)* і Piezo-1; молекулярні механізми активації йонних каналів стресом зсуву не з'ясовано *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[4565] Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1; рецептор ангіопоетину.

[4566] Vascular endothelial growth factor receptor 1.

[4567] Platelet endothelial cell adhesion molecule-1.

[4568] Vascular cell adhesion molecule 1.

[4569] Intercellular adhesion molecule 1.

[4570] Kruppel like factor 2.

[4571] Див. виноску 4560.

[4572] Протеїнкіназа B, абревіатура від *«AKR thymoma»*, AKR — *«... AKR mouse strain that develops spontaneous thymic lymphomas» (https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_B#Name)*. Яким чином виникла абревіатурна назва цієї лінії мишей — не з'ясовували.

[4573] Endothelial nitric oxide synthase.

[4574] KLF2 — Krüppel-like factor 2. MKK5 *(mitogen-activated protein kinase kinase-5)* активує ERK5 *(extracellular signal-regulated kinase-5)*, котра стимулює MEF2 *(mitogen enhancer factor 2)*; останній активує KLF2. У регуляторному каскаді може брати участь PI3K *(phosphoinositide 3-kinase)*. AMPK *(5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase)* за участю певного GPCR *(G-protein-coupled receptor)* може збільшувати активність KLF2 ERK5/MEF2-залежним шляхом. Інший шлях регуляції трансляції мРНК KLF2 включає STAT3/miR92a-залежне [1] пригнічення; експресія miR92a збільшується на тлі стресу зсуву. Загалом KLF2 — васкулопротекторний фактор транскрипції, котрий пригнічує активність NF-κB *(nuclear factor κB)*, активує ATF2 *(activating transcription factor*

2), зменшує експресію ендотеліоцитами прозапальних медіаторів і молекул адгезії, збільшує експресію thrombomodulin, пригнічує експресію PAI-1 *(plasminogen activator inhibitor-1)*, а тому збільшує антитромботичні властивості ендотеліоцитів. KLF2 також зменшує експресію VEGFR2 *(vascular endothelial growth factor receptor 2)* і ангіогенну активність ендотеліоцитів, разом з ERK5 — обумовлює тригероване стресом зсуву збільшення експресії protectin і захищає ендотелій від комплементзалежного ураження *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[1] STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3; miR — microRNA.

4575 Endothelial nitric oxide synthase.

4576 Proline-rich tyrosine kinase 2.

4577 В оригіналі — *«steady shear stress»*.

4578 Один із механізмів впливу стрес зсуву на експресію eNOS — модифікація гістонів H3 і H4 *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. Ламінарний плин збільшує активність HDAC *(histone deacetylase)* класу I, зокрема, єднання між p53 і активованою HDAC1 *(HDAC класу I)*, що обумовлює деацетилювання p53, пригнічення індукованої плином рідини активації p21 й зупинку клітинного циклу *(Ibid.)*. HDAC класу I *(але не класу II)* транслює залежний від осциляційної течії проліферативний вплив на ендотеліоцити *(Ibid.)*. На тлі збуреного плину *(«disturbed flow»)* збільшується рівень HDAC3 *(HDAC класу I)*, цей білковий фактор фосфорилюється, формує комплекс з протеїнкіназою Akt, що загалом збільшує виживання ендотеліоцитів *(Ibid.)*. В аналогічних умовах посттрансляційна модифікація і стабілізація HDAC3 сприяє атерогенезу *(Ibid.)*. Гістонацетилтрансфераза p300 ацетилює субодиницю p65 NF-κB *(і, ймовірно, гістони H3 і H4 у ділянці SSRE)*, чим сприяє приєднанню p50 і p65 до ділянки SSRE *(shear stress response element)* промотера eNOS і активує транскрипцію *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016, з посиланням на: W. Chen та співавт., 2008; суттєво уточнено нами)*. Ламінарний плин активує продукцію ендотеліоцитами NO, що супроводжується, окрім іншого, збільшенням активності HDAC4/5, деацетилюванням гістонів H3 і H4, транслокацією HDAC4/5 у ядро *(Ibid.)*. Стрес зсуву може тригерувати аутофагію ендотеліоцитів; прекондиціювання ендотеліоцитів проаутофагічним фактором рапаміцином обумовлює ініціацію стресом зсуву експресії eNOS *(Ibid.)*.

4579 Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2.

4580 PKC — protein kinase type C, Ca^{2+}/phospholipid-dendent protein kinase.

4581 Kelch-like ECH-associated protein 1. У такому вигляді NRF2 посилено убіквітинується і деградується протеасомальним протеолізом *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

4582 Англ. — *reactive oxygen species*, ROS.

4583 Antioxidant-response element.

4584 В оригіналі — *«directs the expression»*.

4585 Промотери генів цих факторів містять регуляторну послідовність ARE.

4586 Heme oxygenase-1.

4587 Sequestosome 1.

4588 NAD(P)H quinone oxidoreductase 1.

4589 Microsomal epoxide hydrolase.

4590 Thioredoxin 1.

4591 Англ. — *γ-glutamylcysteine synthetase*; наразі відома як *glutamate cysteine ligase (https://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate–cysteine_ligase)*.

4592 Mitogen-activated protein kinase.

4593 Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1.

4594 Krüppel like factor 6.

4595 Histone deacetylase 3, histone deacetylase 5, histone deacetylase 7.

4596 Myocyte enhancer factor-2.

4597 Ген, що кодує Kruppel like factor 6.

4598 X-boxbinding protein 1.

4599 Octamer transcription factor 1.

4600 NOX4 — NADPH oxidase 4 *(NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium)*. D. A. Chistiakov та співавт., 2016: *«... shear stress-induced ROS production can up-regulate endothelial NOX4 expression through the ARE-like site that promotes binding of the octamer transcription factor 1 (Oct-1)»*. Автори не уточнюють механізм впливу перекисних сполук на генетичну експресію: *«ROS were shown to be required for the induction of Nrf2, Nrf2 target genes and NOX4 whose promoters contain ARE sites» і «NRF2 transcription is up-regulated by ROS through the antioxidant-response element (ARE) located in the NRF2 promoter»*. Приміром, перекиси можуть активувати NRF2, вивільнюючи його від адаптера Keap1 *(W. Hur та співавт., 2010)*.

4601 T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1.

4602 Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; Ras — ймовірно, скорочення від *«Rasheed»*, назви одного з вірусів, у геномі котрого вперше виявили ген H-Ras.

4603 Protease-activated receptor 3.

4604 На тлі тривалого періоду ламінарної течії рідини експресія субодиниці зменшується.

4605 В оригіналі — *«increas*[es] *survival»*.

4606 Циклічне розтягування ендотеліоцитів, схоже на пульсове, збільшує експресію і виживання ендотеліоцитів.

4607 Тривала експозиція ендотеліоцитів до ламінарної течії зменшує експресію цієї гем-зв'язуючої субодиниці.

4608 Focal adhesion kinase.

4609 c-Jun N-terminal kinase 2.

4610 Йдеться про особливість плину рідини, позначену D. A. Chistiakov та співавторами *(2016)* як *«frequency harmonics»*.

4611 В оригіналі — *«steady»*.

4612 Activator protein 1.

4613 Cyclic AMP response element-binding protein; p300.

4614 PAK2 — p21-activated kinase 2.

4615 Англ. — *ELAV like RNA binding protein 1*; ELAV — embryonic lethal abnormal visual system *(Dr. melanogaster)*.

4616 Thioredoxin interacting protein; scaffold protein.

4617 Thioredoxin 1.

4618 Абревіатура від *"sarcoma"*.

4619 Точніше, *«stress fibre formation» (D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

4620 Точніше, *«prevents stress fibre formation» (D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

4621 В оригіналі — *«steady flow»*.

4622 Protein kinase Cζ; каталітичний домен протеїнкінази C, виокремлений каспазозалежним клеведжем, демонструє більшу кіназну активність, утворюється в ендотеліоцитах у відповідь на прозапальні стимули або на тлі стресу зсуву чи збуреної, пертурбативної течії крові *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

4623 SUMO — *small ubiquitin-like modifier*; один із видів посттрансляційної модифікації білків, полягає у ковалентному приєднанні невеликих SUMO-протеїнів; *https://en.wikipedia.org/wiki/SUMO_protein*.

4624 Myocyte enhancer factor-2.

4625 В оригіналі — *«steady shear stress»*.

4626 Sentrin/SUMO-specific protease 2.

4627 Йдеться про MAPKAP-K1 — mitogen activated protein kinase activated protein kinase 1.

4628 Англ. — *gap junctions*.

4629 Platelet-derived growth factor D.

4630 TransformINg growth factor β1.

[4631] Insulin-like growth factor 1.

[4632] В оригіналі — *«shear-dependent simulation».*

[4633] Extracellular signal-regulated kinase 1/2.

[4634] Англ. — *lysyl oxidase*; позаклітинна оксидаза, що залучена у ремоделювання позаклітинного матриксу *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016).*

[4635] Proliferating cell nuclear antigen.

[4636] Krüppel-like factor 4; ймовірний репресор диференціації гладких міоцитів *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016).*

[4637] В оригіналі — *«contractile phenotype».*

[4638] Peroxisome proliferator-activated receptor.

[4639] miRNA, див.: *https://en.wikipedia.org/wiki/MicroRNA#Nomenclature.*

[4640] Англ. — *laminar shear stress.*

[4641] ETS Like-1 protein; ETS — E26 transformation-specific, Erythroblast transformation specific, E-twenty-six.

[4642] Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II; активатор міграції і проліферації гладких міоцитів *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[4643] Matrix metalloproteinase 3.

[4644] Phosphatase and actin regulator 4; регулятор міграції *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016).*

[4645] Slingshot protein phosphatase 2; регулятор цитоскелетового актину *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016).*

[4646] В оригіналі — *«quiescent smooth muscle cell phenotype».*

[4647] B-cell lymphoma 2.

[4648] Forkhead box O3.

[4649] Insulin receptor substrate 1; член шляху інсулін- і IGF1-залежної трансдукції, котрий *(шлях)* збільшує виживання клітини *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016).*

[4650] Homeobox A1.

[4651] Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7.

[4652] β-transducin repeat-containing gene.

[4653] Tissue inhibitor of metalloproteinase 3.

[4654] Ca^{2+}-activated K^+-channel.

[4655] Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4.

[4656] Англ. — *laminar shear stress*.

[4657] Йдеться про α-SMA *(alpha-smooth muscle actin)*, SM22 *(smooth muscle 22, transgelin)*, SMMHC *(smooth muscle myosin heavy chain)*, MyoCD *(myocardin)* [абревіатури розкрито нами — В. М.].

[4658] IL-8 *(interleukin 8)*, VCAM-1 *(vascular cell adhesion molecule 1)*, MCP-1 *(monocyte chemoattractant protein 1).*

[4659] Йдеться про протеоглікани типу гепарансульфату.

[4660] Наприклад, ERK1/2.

[4661] В оригіналі — *«primary cilia».*

[4662] В оригіналі — *«continuous oscillatory flow».*

[4663] В оригіналі — *«steady laminar shear stress».*

[4664] Йдеться про *«endothelium chronically exposed to perturbed flow».*

[4665] Робочий кінець пристрою — куля діаметром 10 мкм.

[4666] Клітинна лінія EA.hy926, походження і видова належність не вказані.

[4667] Отримували із сідничого нерва щура, вік і стать тварин не вказано.

[4668] Наприклад, у цитованій праці A. Reinitz та співавторів *(2015)* порівнювали реакцію культивованих ендотеліоцитів мікросудин головного мозку людини *(імморталізована клітинна лінія)* і ендотеліоцитів вени пуповинного канатика людини.

[4669] Див. *fig*. 1 a, b; *fig*. 3 A–D.

[4670] Інформацію про джерело клітин нам віднайти не вдалося.

[4671] Абревіатура від *“sarcoma”.*

[4672] Extracellular signal-regulated kinase 1/2.

[4673] Англ. — *tight junction.*

[4674] Zona occludens 1.

[4675] Англ. — *claudin-5*.

[4676] *«Human brain microvascular endothelial cells (dhBMECs) were diferentiated from the BC1 human induced pluripotent cell (hiPSC) line (provided by Dr. Linzhao Cheng, Johns Hopkins University)».*

[4677] Сорокагодинне.

[4678] 4–12 дин/см^2; у роботі F. Garcia-Polite та співавт., 2017 — 10–20 дин/см^2, у роботі A. Reinitz та співавт., 2015 — 16 дин/ см^2. Згідно із зауваженням F. Garcia-Polite та співавторів *(2017)*, межі інтенсивності стресу зсуву у 10–20 дин/ см^2 — фізіологічні.

[4679] Останнє, ймовірно, пов’язане зі збільшенням кількості щільних контактів у відтворюваних експериментальних умовах.

[4680] Vascular endothelial growth factor.

[4681] Fibroblast growth factor 2.

[4682] Epidermal growth factor.

[4683] Sonic hedgehog.

[4684] Insulin-like growth factor 1.

[4685] Transforming growth factor β.

[4686] A. M. Malek та співавт., 1993; T. Morita та співавт., 1993; M. Ohno та співавт., 1995; T. Gloe та співавт., 2002; K. Reisig, A. M. Clyne, 2010; T. E. Walshe та співавт., 2011.

[4687] K. Reisig, A. M. Clyne, 2010; T. Arisaka та співавт., 1995; O. Saksela та співавт., 1988; B. S. Ding та співавт., 2010.

[4688] C. M. Dumont та співавт., 2017: *«Many cytokines are known to degrade rapidly, on the order of hours, but can be stabilized by proteoglycans. Heparin-binding growth factors (HBGFs) are a class of cytokines (including, but not limited to, EGF, FGF2, IGF, and TGF-β) that bind to heparan sulfate proteoglycans (HSPGs). HSPGs bind growth factors resulting in stabilization and protection from degradation, as well as enhanced growth factor binding to their receptors [36,38–40]. Similarly, chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) bind growth factors and increase bioavailability to NPCs [38, 41, 42]».*

[4689] Наявність гіпокампального нейроногенезу у дорослої людини до цього часу дискутується; див. с. 354.

[4690] У даному дослідженні перелік факторів *(включаючи цитокіни)*, продукція котрих у культуральне середовище суттєво відрізнялася за обох гідродинамічних умов, включав близько 100 одиниць.

[4691] Спектр цитокінів, отримуваних за таких умов, стимулює олігодендроцитарне диференціювання нащадків нейрогенних прогеніторів.

[4692] Виявлено при порівняльному аналізі збільшення внутрішньоклітинної кількості йонів кальцію за таких умов: пульсові впливи різної інтенсивності *(від 7.7 до 30.7 дин/см^2)* і тривалості *(від 4 до 10 000 мс);* пульсові рідинні впливи інтенсивністю ~11.5 дин/см^2 з тривалістю збільшення інтенсивності до пікової — 2 мс і 20 мс; повторювані пульсові впливи зазначеної інтенсивності, тривалістю 10 мс кожен; разовий вплив аналогічної інтенсивності, тривалістю 100 мс *(M. M. Maneshi та співавт., 2015).*

[4693] M. M. Maneshi та співавт., 2015: *«Under mild shear force, if a transient Ca^{2+} flux does not meet the threshold of Ca^{2+} store release level, it may not be able to activate the release. In this case, the accumulation of small amount of Ca^{2+} from subthreshold influxes can be integrated in the endoplasmic reticulum (ER) to later provide Ca^{2+} release supporting large changes in Ca^{2+}».*

[4694] M. M. Maneshi та співавт., 2015, «*Abstract*», с. 1020 і 1026.

[4695] Протягом 2 мс.

[4696] В оригіналі — *«tension».*

[4697] Деформація клітини мала, ймовірно, складає ~4 % *(M. M. Maneshi та співавт., 2018, з посиланням на M. M. Maneshi та співавт., 2015).* Такий характер градієнтного розподілу напруження взовж осі прикладання стимулу спостерігали лише при тривалостях наростання стимулу менше 100 мс.

[4698] Англ. — *stress fibers*; скоротливі пучки актину у нем'язових клітинах — *https://en.wikipedia.org/wiki/Stress_fiber.*

[4699] Дія пригнічувача полімеризації актину cytochalasin-D *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cytochalasin_D).*

[4700] Суголосне судження знаходимо у Yu. A. Nikolaev та співавторів *(2015)*: «*Although the mammalian brain is well protected by a hard skull, multilayered meninges and its neutral buoyant suspension within the cerebrospinal fluid, external mechanical forces (e.g., from direct blows to the head, rapid accelerations/decelerations or high pressure blast waves) can still produce concussion and traumatic brain injury (TBI) with symptoms ranging from rapid, brief loss of consciousness to severe memory, cognitive and motor deficits and progressive neurodegeneration (Glatz, 2004). ... Together these results indicate that the brain is a mechanosensitive organ capable of transducing different mechanical forces into a variety of responses (Tyler, 2012)».*

[4701] Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — частий вид ушкодження з показником річної захворюваності 1–6 випадків на 1000 осіб, що у глобальному вимірі відповідає ~27 млн новозареєстрованих випадків щороку *(протягом 2016-го року, GBD 2016 ..., 2019)*, з піком ймовірності у віковій групі 15–24 р. [1]. На легку форму припадає більше половини усіх випадків ЧМТ; попри нескладний перебіг, такий вид травми обумовлює низку наслідків, зокрема, сприяє формуванню дементивних розладів. У цілому 5–15 % усіх випадків ЧМТ супроводжуються тривалими когнітивними порушеннями *(J. Ramalho, M. Castillo, 2015)*. У довоєнному вітчизняному це відповідало ~30 тис. випадків посттравматичної деменції щороку. Враховуючи типовий для ЧМТ вік, а також відсутність прямої летальності при легкій ЧМТ, кількість осіб, котрі мають когнітивні розлади після цього виду травми, на порядок вища, ніж річний приріст їхньої когорти.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Traumatic_brain_injury#Demographics.*

[4702] Англ. — *ascending reticular activating system* (ARAS).

[4703] Англ. — *dorsal pontine tegmentum.*

[4704] Так звана «*центрипетальна гіпотеза*»; причини саме такої назви гіпотези ми не з'ясовували.

[4705] Епілептоїдна квазісудомна фаза.

[4706] Епілептоїдна квазіпаралітична фаза.

[4707] Так звана «*конвульсивна*», або «*епілептоїдна гіпотеза*».

[4708] R. Romeu-Mejia та співавт., 2019: «*Immediate post-injury clinical symptoms are attributed to a diffuse neuronal depression (similar to the hypothesized migraine theory) following sudden depolarization* [C. C. Giza, D. A. Hovda, 2014]» *(джерело посилання розкрито нами — В. М.).*

[4709] B. J. Blyth, J. J. Bazarian, 2011, «*Putative Causes of Altered Consciousness in mTBI*».

[4710] M. Vascak та співавт., 2017, «*Introduction», 2-й і 3-й абзац.*

[4711] M. Vascak та співавт., 2017, «*Introduction», 4-й абзац.*

[4712] Вік тварин — 20 діб; «*fluid percussion injury*» — класична модель черепно-мозкової травми, її основного — дифузного компонента; місце прикладання удару — у межах трепанаційного вікна, розташованого сагітально між брегмою і λ-швом; ТМО залишали інтактною.

[4713] Маркерний білок початкового сегмента аксона, забезпечує з'єднання трансмембранних каналів у кластери і підв'язування їх до субаксолемальних частин цитоскелета *(оглянуто M. Vascak та співавт., 2017).*

[4714] Йдеться про «*primary somatosensory barrel field*».

[4715] Друга похідна по часу від величини мембранного потенціалу: «*To further dissect intrinsic AIS function from patch-recordings at the cell body, we calculated the second derivative of membrane voltage (i.e., AP acceleration) ...*» *(M. Vascak та співавт., 2017).*

[4716] Вік тварин — ~9 тиж.

[4717] Миші, вік — 8–11 тиж, модель рідинного удару, локалізація — сагітальна, посередині між брегмою і λ-швом, кратність травми — 2, проміжок між травмами — 3 год.

[4718] При відтворенні удару рідиною під тиском 1.6 атм, але не 1.4 атм.

[4719] Це збільшення виявляли порівняно з моделюванням одноразовою травмою.

[4720] Формування ектопічних локусів генерування ПД аксонами вважають характерним для епілепсії, травми периферичних нервів, больових синдромів, демієлінізаційних та запальних уражень, а також спостерігають на тлі температурного подразнення умовно інтактних аксонів периферичних нервів — D. Pinault, 1995; G. Moalem та співавт., 2005; T. Hoffmann та співавт., 2008; T. Sasaki, 2013; M. S. Hamada, M. H. P. Kole, 2015.

[4721] В оригіналі «*local puffing*» — падіння краплі розчину Хенка *(Hank's buffer)* або іншого розчину з піпетки діаметром 50 мкм з висоти 400 мкм.

[4722] Натомість екзайтотоксичний стрес супроводжується формуванням варикозитатів переважно дендритів.

[4723] Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4.

[4724] Stable tubulin-only polypeptide.

[4725] A. Przekwas та співавт., 2018: «*... several hypotheses have been proposed to explain the mechanism of blastinduced primary brain injury. These include elastic and shear waves in brain, brain rotation relative to cranium, brainskull contact, cavitation, electromagnetic pulse, axonal damage, micro hemorrhage, vascular elastic waves propagating from the blast loaded thorax to the brain, damage to the bridging veins, and others (49)*». Протягом останніх років навряд чи щось кардинально змінилося.

[4726] **J. P. Kelly, 2001:** «*External forces that affect head movement cause mechanical stress within the brain tissue, producing a sudden electric discharge or depolarization of nerve cells throughout the brain[25]. [Loss of consciousness] can occur from this effect alone. This electric depolarization leads to an outpouring of neurotransmitters in the brain, and a cascade of neurochemical changes results in excitatory and damaging effects on the nerve cells*». **D. A. Hovda, 2014:** «*From electrical recordings, early investigators proposed that the electrical phenomena following concussion could be explained in terms of neuronal excitation as opposed to traumatic paralysis. This electrical discharge at the moment of injury was thought to be due to the depolarization of many cells and that this neuronal activation was the result of pressure waves induced by the blow. Consequently, the cell membrane would change its permeability allowing electrolytes to pass freely to and from the cell that most likely would be the basis for cerebral edema. It was thought that the breakdown of the membrane would last for a short period of time*». **M. P. MacFarlane, T. C. Glenn, 2015:** «*Immediately following the initiating mechanical event, stretching and shearing forces cause disruption of cellular membranes, axonal stretching and the opening of voltagegated channels which lead to an efflux of intracellular K^+ [1, 10, 17]*». **M. C. Choe, 2016:** «*After the initial impact, mechanical injury causes disruption of cellular membranes resulting in efflux of intracellular potassium through voltage-gated channels, causing neuronal depolarization. Eventually, this creates a feedback loop with increased numbers of open voltage-gated channels resulting in even more extracellular potassium and further depolarization [23 ••]. An indiscriminant release of primarily excitatory amino acids or neurotransmitters, specifically glutamate, occurs through excessive release from presynaptic terminals, extravasation from damaged cells, and altered astrocytic reuptake mechanisms [24, 25]*». **C. Giza та співавт., 2018:** «*During impact and impulsive force to the brain, the mechanical forces that initiate brain movement result in transient disruption of cellular membranes, causing indiscriminate release of neurotransmitters*». **J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019:** «*A major culprit of the damage from TBI that is linked to excitotoxicity is the shearing forces that are caused by the abrupt movements of the head in the primary*

injury (Sabet et al., 2008; Staal et al., 2010). The different densities of materials present within the brain are the source of these forces, as they are displaced differently from each other during a TBI incident (Taber et al., 2006). These shearing forces, indirectly and directly cause the secondary injury of glutamate-independent excitotoxicity through four prominent mechanisms». **R. Romeu-Mejia та співавт., 2019:** *«Mechanical force transmitted to the brain causes a disturbance in cellular homeostasis, initiating complex biochemical alterations and neurometabolic changes [13] (Table 1). Shearing and stretching forces cause a temporary perturbation in the plasmalemmal membrane, termed «mechanoporation, «causing an outflow of intracellular potassium and subsequent diffuse neuronal depolarization [15, 16]».* J. Tehse та C. Taghibiglou *(2019)* серед робіт, присвячених вивченню механізмів ушкодження клітинних мембран при черепно-мозковій травмі силами розтягу і зсуву, першими цитують E. F. Ellis та співавторів *(1995)*, O. Farkas та співавторів *(2006)* і M. J. Whalen та співавторів *(2008)*.

[4727] Цікаві дані про біомеханіку мозку і його *(механічної)* травми наведено A. Przekwas та співавторами *(2018)*: *«In the last few years, several hypotheses have been proposed to explain the mechanism of blastinduced primary brain injury. These include elastic and shear waves in brain, brain rotation relative to cranium, brain–skull contact, cavitation, electromagnetic pulse, axonal damage, micro hemorrhage, vascular elastic waves propagating from the blast loaded thorax to the brain, damage to the bridging veins, and others (4–9). ... Previous computational and experimental works have shown that the cranial bone is a good transmitter of elastic waves to the CSF and brain with little attenuation below 10^4–10^5 Hz (44, 45). During blast wave loading, the brain experiences two types of biomechanical events: (1) rapid elastic skull deformation causing compression/tension stress waves, which later dissipate as shear waves and (2) delayed head movement causing brain rotation relative to the skull, which then generates shear waves within the brain. Specifically, compression/tension waves propagate in the brain with the speed of sound (~1500 m/s), transform into shear waves and last only few milliseconds. Shear waves, on the other hand, are orders of magnitude slower (~10 m/s), dissipate due to viscous action and persist longer, up to hundreds of milliseconds (45). ... At the microscopic scale, the brain tissue behaves as a heterogeneous non-linear viscoelastic material with multiple strain rates (57).* ***All cells in the brain experience continuous mechanical forces from normal head movement and from intracranial and intracellular hydrodynamic and osmotic pressures, yet maintain their function.*** *However, higher mechanical loads may cause inelastic structural damage to load bearing microstructures. For instance, the cantilever dendritic spines may undergo structural alterations when exposed to blast loads. Because the brain tissue is inhomogeneous, these strains concentrate at the micro-interfaces with impedance mismatch (e.g., disparate densities, morphologies) in the brain (7). In vitro and in vivo experiments show that tension and shear strains are much more damaging to the tissue than compressive strains (58). Intuitively, it can be explained that the surrounding water resists the compression and supports tissue structure while the tensile or shear force directly disrupts weaker (hydrogen, van der Waals) and stronger (covalent, ionic) bonds at the molecular level. The rate of strain applied to viscoelastic brain tissue microstructures is also very important. At low strain rates, the tissue/cells are very ductile and can recover without damage from relatively large deformations. For example, experiments on human volunteers experiencing mild linear accelerations of ~1.5 G and angular accelerations of 120–140 rad s–2 show that significant regions of the brain exhibit 5–7 % elongation strain (54, 59) and do not cause injury. However, at faster loads, the brain tissue becomes brittle and susceptible to micro-damage to brain cells/organelles, such as axons, synapses, vascular endothelium, membranes, cytoskeleton, ion channels, and other microstructures (14). This biomechanical «primary injury» lasting for a few milliseconds initiates a cascade of secondary injury (neurobiology) and recovery pathways lasting hours, days, and in some cases life times. Depending on the severity of the insult, some of the brain cells will rapidly transition to apoptosis and necrosis, while other injured cells and organelles may undergo a long lasting recovery process» (виділено нами — В. М.).*

[4728] O. Farkas та співавт., 2006: *«... membrane disruption can occur at the moment of injury, suggesting that the traumatic event evokes direct mechanical poration of the neuronal cell membrane (Pettus et al., 1994; LaPlaca et al., 1997; Geddes and Cargill, 2001; Geddes et al., 2003; Prado and LaPlaca, 2004; Prado et al., 2004; Singleton and Povlishock, 2004). ... it was suggested that the altered neuronal membrane permeability generated ionic disturbances to precipitate cell death. This premise, however, was neither directly addressed nor followed comprehensively via multiple endpoints (LaPlaca et al., 1997; Geddes et al., 2003; Prado et al., 2004). The current study significantly extends previous observations, demonstrating that membrane perturbation persists for, at least, several hours after injury in many injured neurons. Significance is also attached to the LM observation that these neurons revealed morphological features consistent with irreversible damage, including cellular distortion, vacuolization, and pyknotic nuclei».*

[4729] M. C. LaPlaca та співавт., 2019: *«This membrane damage, or mechanoporation, allows non-specific flux of ions and other molecules across the plasma membrane, and may ultimately lead to cell death. The relationships among tissue stress and strain, membrane...».*

[4730] Такі переміщення називають зсувами, а сили, завдяки котрим здійснюються зсуви, — *«shearing forces»;* J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019 *(з посиланням на: A. A. Sabet та співавт., 2008; J. A. Staal та співавт., 2010)*. J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019: *«The different densities of materials present within the brain are the source of these forces, as they are displaced differently from each other during a TBI incident (Taber et al., 2006)».*

[4731] Наприклад, вторинно, під дією кальпаїну *(D. K. Cullen та співавт., 2011)*, що дискутується *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*. M. C. LaPlaca та співавт., 2019: *«... we suggest that mechanically induced membrane defects include pores in the nanometer range ... small pores are not stable and ... significant molecular level strains are necessary for membrane breach ... It is ... not known what the threshold for membrane damage in terms of bulk strain and strain rate».*

[4732] NMDA — N-metyl-D-aspartat.

[4733] Син.: GRIN2B — glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B.

[4734] Ser — серин.

[4735] Із посиланням на P. Singh та співавт., 2012.

[4736] В оригіналі — *«stretch».*

[4737] З посиланням на M. N. DeRidder та співавт., 2006.

[4738] Sterol regulatory element-binding protein 1; у контексті Rho/ROCK/LIMK/cofilin-шляху трансдукції опосередковує впливи інтегринів на генетичну експресію.

[4739] Йдеться про *«powerful modulators of spike output».*

[4740] Але не нейрони блакитного місця і не клітини Пуркіньє.

[4741] Вік — 7–12 діб, обох статей, прижиттєві зрізи мозку.

[4742] Син.: potassium two pore domain channel subfamily K.

[4743] Ймовірно, ідеться про transmembrane channel-like protein.

[4744] Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype.

[4745] *https://en.wikipedia.org/wiki/Blast_injury.*

[4746] Інтенсивність такого впливу акустичними хвилями, на відміну від ультразвукової деструкції, виключає можливість прямого ураження речовини мозку. F. Munoz та співавт., 2018: «[Focused ultrasound] *can be applied to the brain of awake subjects transcranially without any evidence of pain, discomfort or distress (Downs et al., 2015 a)» (абревіатура розкрита нами — В. М.).*

[4747] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., з посиланням на W. Legon та співавт, 2018; F. Munoz та співавт., 2018. Yu. A. Nikolaev та співавт., 2015: *«... low intensi-*

ty transcranial focused ultrasound has recently been used to non-invasively stimulate neocortical neural circuits within living animals and has therapeutic potential (Tufail et al., 2010). Together these results indicate that the brain is a mechanosensitive organ capable of transducing different mechanical forces into a variety of responses (Tyler, 2012)».

[4748] H. Baek та співавт., 2017; F. Munoz та співавт., 2018; P. Bowary та співавт., 2018.

[4749] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ультразвуковое_исследование#Физические_основы.*

[4750] D. P. Darrow, 2018.

[4751] У різних часових режимах використовують: R. F. Dallapiazza та співавтори *(2018)* — 1.14 МГц, L. Verhagen та співавтори *(2019)* — 0,25 МГц, S. Hameroff, та співавтори *(2013)* — 8 МГц, J. Kubanek та співавтори *(2016, 2018)* — 10 МГц, Z. Lin та співавтори *(2019)* — 27.38 МГц.

[4752] Ультразвукова деструкція.

[4753] Ультразвукова стимуляція.

[4754] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., 2018, з посиланням на: W. Legon та співавт., 2018; F. Munoz та співавт., 2018; L. Verhagen та співавт., 2019.

[4755] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., 2018.

[4756] Випадок позитивної клінічної динаміки після низькоінтенсивного пульсового ультразвукового впливу на таламічну ділянку у пацієнта після тяжкої черепно-мозкової травми *(H. Baek та співавт., 2017, з посиланням на M. M. Monti та співавт., 2016).*

[4757] D. P. Darrow, 2018: *«While a few early studies have reported meaningful progress towards the use of ultrasound for disease models of pain and epilepsy, the application of ultrasonic neuromodulation to treat other diseases of the nervous system, including movement disorders, psychiatric disorders, and even disorders indirectly regulated by neural mechanisms, such as obesity or hypertension, remains hopeful but speculative [77, 111]».* Сучасні уявлення щодо клінічної значущості ультразвукової нейромодуляції оглянуто у таких працях: E. Matt та співавт., 2024; O. Alti, A. Vallesi, 2025; J. Wang та співавт., 2025.

[4758] H. Baek та співавт., 2017, F. Munoz та співавт., 2018, P. Bowary та співавт., 2018.

[4759] Див., наприклад, дані L. Verhagen та співавт., 2019, де відсутність руйнівного впливу верифікували на світлооптичному рівні за допомогою забарвлення за Нісслем.

[4760] Наводимо за H. Baek та співавт., 2017, доповнивши у двох місцях іншими посиланнями.

[4761] Однак за реальних умов розрахункове збільшення температури речовини мозку складає менше 0.1 °C *(оглянуто H. Baek та співавт., 2017).*

[4762] Під дією локальних механічних пертурбацій речовини мозку у межах акустичного коливання: H. Baek та співавт., 2017; M. Song та співавт., 2023; M. L. Prieto, M. Maduke, 2024.

[4763] Формування у зонах різкого зниження тиску рідини зон порушення цілісності рідини *(розриву потоку)*, заповнених газом, зазвичай розчиненим у рідині, парою чи їх сумішшю, які набувають бульбашкоподібної форми; вміст бульбашок може при різких наступних стисканнях нагріватися до високих температур, набувати хімічно радикальної форми, що і є основним уражуючим фактором кавітації [1]. Щодо долі кавітаційних бульбашок — ймовірно, вони у зоні високого тиску захлопуються, створюючи кавітаційний шум [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cavitation* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Cavitation#Biomedical.*

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кавітація* • H. Baek та співавт., 2017.

[4764] Остання гіпотеза, ймовірно, найменш аргументована емпіричними спостереженнями; H. Baek та співавт., 2017.

[4765] Частота — 10 МГц.

[4766] Члени сімейства K2P [1]: TREK-1 *(TWIK-related K^+-channel)*, TREK-2 і TRAAK *(TWIK-related arachidonic acid-stimulated K^+ channel)* [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Two-pore-domain_potassium_channel.*

[2] TWIK — tandem pore domains in weak rectifying K^+-channel.

[4767] NaV1.5.

[4768] *Xenopus*.

[4769] *Caenorhabditis elegans*.

[4770] Член сімейства йонних каналів DEG/ENaC/ASIC; ймовірне походження абревіатури: *«mechanosensitive channel», або «mechanosensitive ion channel» (див. https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanosensitive_channels).*

[4771] Частота — 27.38 МГц, тривалість впливу — 30 с.

[4772] Прижиттєві коронарні зрізи, вік тварин — 13–15 діб після народження; у межах відтвореного експериментального протоколу ультразвуковий вплив на 13 % збільшує проникність зазначених каналів, зменшуючи мембранний потенціал спокою з –64.67 ± 1.10 мВ до –67.51 ± 1.35 мВ і змінюючи характеристики ПД.

[4773] Англ. — *vibroacoustic disease*; *«Vibroacoustic disease, a progressive and systemic disease, mainly involving the central nervous system, is caused by excessive exposure to low-frequency but highintensity noise generated by various heavy transportations and machineries. Infrasound is a type of low-frequency noise» (https://en.wikipedia.org/wiki/Vibroacoustic_disease).*

[4774] Частота нижче 100 Гц, амплітуда — вище 110 децибел; джерела — транспорт, виробництво тощо.

[4775] Для клінічної картини розладу характерні нападоподібні запаморочення *(vertigo)* й деякі інші симптоми, рання маніфестація епілептичного процесу, виражене потовщення стінки серця й наявність аритмій *(оглянуто M. Shi та співавт., 2013).*

[4776] У тому числі для йонів Ca^{2+}.

[4777] Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4.

[4778] PKC — protein kinase, type C, син.: Ca^{2+}/phospholipid-dependent protein kinase.

[4779] Nuclear factor κB.

[4780] Interleukin 1β.

[4781] Tumor necrosis factor α.

[4782] Особливо поля CA1. Стосовно останнього слід зазначити, що інтенсивна інфразвукова стимуляція, якщо вона потрапляє у спектр звукового сприйняття щура, може викликати стрес; засобу виокремлення прямої дії інфразвуку від опосередкованої стресом, ймовірно, на даний час не існує.

[4783] FGF — fibroblast growth factor, FGFR — fibroblast growth factor receptor.

[4784] Complement component 1q.

[4785] Приміром, розміри та геометрія природних водойм, особливості циркуляції повітряних мас тощо обумовлюють звичні характеристики звукової ритміки прибережного середовища.

[4786] Йдеться щонайменше про добову і річну ритміку, зумовлювану взаємодією Сонця й руху відносно нього Землі.

[4787] З посиланням на D. K. Hill, 1950; I. Tasaki та співавт., 1989.

[4788] В оригіналі — *«volumetric changes»;* актуальні огляди проблеми — T. Ling та співавт., 2018, а також Y. Yang та співавт., 2018 a. T. Ling та співавторами *(2018)* наведено методологію і результати новітньої оптичної ідентифікації електромеханічних змін мембрани та її форми на генетично модифікованих клітинах лінії HEK-293 з експресією потенціалзалежних натрієвих *($Na_v1.3$)* і калієвих *($K_{ir}2.1$)* каналів, котрі *(клітини)* у відповідних культуральних умовах володіють спонтанною

спайковою активністю. Реєстрацію коливань мембрани під час проходження ПД здійснено і для дисоційованих кортикальних нейронів зрілого щура *(S. Batabyal та співавт., 2017)*. Масштаб коливань мембрани серед існуючих літературних даних — 0,2–10 нм; найімовірніше, переміщення мембрани відбуваються перепендикулярно її площині *(S. Batabyal та співавт., 2017; Y. Yang та співавт., 2018 a; C. Fillafer та співавт., 2018)*. Можливі механізми — кальцій-опосередковані деформації *(натяк на кальційзалежну трансляцію йонної проникності мембрани на стан цитоскелета)*, зміни примембранних концентрацій речовин і осмотичного тиску у зв'язку з наявністю ПД-залежних струмів, а також обумовлені термодинамічними чинниками локальні зміни поверхневого натягу ліпідних шарів мембрани та її жорсткості згинання *(C. Fillafer та співавт., 2018)*. Такі деформації можуть супроводжуватися вивільненням нейромодуляторів і впливом на оточення *(R. D. Fields, 2012)*.

[4789] Описано для клітинної лінії HEK293T; Y. Yang та співавт., 2019.

[4790] В оригіналі — *«twitch»;* F. Crick, 1982; A. Tashiro та співавт., 2000; E. Korkotian, M. Segal, 2001.

[4791] E. N. Star та співавт., 2002; N. Koganezawa та співавт., 2017; A. Konietzny та співавт., 2017.

[4792] W. J. Tyler, 2012: *«These and other observations suggest that mechanical signals can be functionally transmitted in the brain from one synaptic compartment to the other through mechanisms mediated by interactions between the cytoskeleton and cell adhesion molecules (Fig. 3a). ... Mechanobiological studies in neuroscience should aim to determine to what degree anterograde and retrograde mechanical signalling at synapses participates in development, information transfer and plasticity».*

[4793] Молекули клітинної адгезії — інтегрини, кадгерини й інші.

[4794] Англ. — *scaffold proteins*.

[4795] J. M. Barnes та співавт., 2017, з посиланням на K. Franze та співавт., 2013.

[4796] З посиланням на ряд першоджерел.

[4797] В оригіналі — *«viscoelastic material».*

[4798] Див., наприклад, S. Budday та співавт., 2015.

[4799] Кори великого мозку, гіпокампа, мозочка, довгастого мозку, мосту, таламуса, біла речовина півкуль великого мозку, мозолистого тіла — J. D. Finan та співавт., 2017, а також D. B. MacManus та співавт., 2017.

[4800] D. B. MacManus та співавт., 2017.

[4801] В оригіналі — *«perineuronal net»*.

[4802] Англ. — *hyaluronan synthase*, тобто HAS1, HAS2 і HAS3.

[4803] Англ. — *stiffness*.

[4804] Англ. — *stretch activated*.

[4805] M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на: C. D. Cox та співавт., 2016; N. Bavi та співавт., 2017.

[4806] Так званий *«дуротаксис»* мікрогліоцитів — M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на L. Bollmann та співавт., 2015; для астроцитів — P. Moshayedi та співавт., 2010.

[4807] M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на: P. Moshayedi та співавт., 2014.

[4808] Наприклад, дрібна шорсткість *(«nanoroughness»)* оточення *(передусім, астроцитів)*, що сприймається нейронами завдяки катіонним каналам *(у тому числі — Piezo-1, TRPC1 і TRPC6)*, є важливим фактором взаємодії з астроглією, а також пронейрональної диференціації нащадків теленцефалічних НСК і дозрівання гіпокампальних нейронів; високоймовірно, що особливості цієї дрібної шорсткості оточення змінюються при хворобі Альцгеймера *(N. R. Blumenthal та співавт., 2015)*.

[4809] M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на Y. B. Lu та співавт., 2006.

[4810] Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019.

[4811] F. Sachs, C. Morris, 1998; B. Martinac, 2004; W. J. Tyler, 2012; Y. Guand, C. Gu, 2014; S. S. Ranade та співавт., 2015.

[4812] KV1.

[4813] TWIK-related arachidonic acid-stimulated [TWIK tandem pore domains in weak rectifying K^+-channel], або K_{2P}4.1 [two-pore domain potassium channel 4.1]. Інтенсивна експресія у центральній нервовій системі — корі великого мозку, гіпокампі, мозочкові, стовбурі і спинному мозку *(R. Reyes та співавт., 1999)*.

[4814] TWIK-related K^+-channel [TWIK — див. попередню виноску], або K_{2P}2.1 [two-pore domain potassium channel 2.1].

[4815] Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel.

[4816] Big potassium channel; Ca^{2+}-активуючий K^+-канал.

[4817] Оглянуто J. K. Mueller і W. J. Tyler *(2014)*.

[4818] Epithelial Na^+-channel/degenerine; *https://en.wikipedia.org/wiki/Epithelial_sodium_channel* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanosensitive_channels* • S. Coscoya, P. Barbry, 2004 • S. Sheng та співавт., 2005. У тому числі канали сімейства ASIC — acid-sensing ion channel.

[4819] TRPA1, TRPC1, TRPC6, TRPV1, TRPV4, TRPM3, TRPM4, TRPM7, TRPN, TRPP2.

[4820] alternative translation initiation [Δ1-56], K_{2P}2.1.

[4821] Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel.

[4822] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hair_cell.*

[4823] Mechanoelectrical transduction channel.

[4824] Transmembrane channel-like protein 1 and 2.

[4825] Tetraspan membrane protein in hair cell stereocilia.

[4826] Transmembrane inner ear.

[4827] X. Qiu, U. Müller, 2018.

[4828] Людський Piezo-1 — 2521, Piezo-2 — 2752 амінокислот; J. Wu та співавт., 2017.

[4829] *«Across species, Piezos ... strikingly, no homology to other known proteins [1]» (J. Wu та співавт., 2017)*. Https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO1: *«... they have no similarity to any other protein and contain no known protein domains» • https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO2.*

[4830] Е тому числі у рослин, найпростіших і безхребетних, за винятком патогенних найпростіших; консервативна послідовність — PFEW-домен; усі захворювання, пов'язані з piezo, спричиняються мутаціями у цьому домені *(S. N. Bagriantsev та співавт., 2014)*, котрих для Piezo-1 описано більше 25, для Piezo-2 — більше 12 *(J. Wu та співавт., 2017)*.

[4831] *https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO1.*

[4832] Більше 14 — J. Wu та співавт., 2017; 26–40 — J. Geng та співавт., 2017.

[4833] Чи гомотримерний пропелероподібний трилопатевий комплекс — Piezo-1 миші; J. Geng та співавт., 2017.

[4834] Причому, електрична провідність одного каналу Piezo-1 миші — ~29 пСм, Piezo-2 — ~24 пСм; J. Wu та співавт., 2017.

[4835] Стосовно можливих функцій Piezo-1 у еритроцитах — див. S. N. Bagriantsev та співавт., 2014, с. 31676.

[4836] Інших клітинах крові — ?

[4837] Ця функція є особливо важливою для рецепції стану водного балансу гіпоталамусом, осмосенсорні вазопресинергічні нейрони якого *(nc. supraopticus і nc. paraventricularis)*, ймовірно, експресують інші види механоцептивних каналів, можливо, TRPV *(щонайменше, TRPV1 і TRPV4)* і TRPC *(щонайменше, TRPC5 і TRPC6; R. Jiao та співавт., 2017; F. C. Shenton, S. Pyner, 2018)*.

[4838] Приміром, нейрогенні прогенітори кори фетального мозку людини *(лінії SC23 і SC27)* експресують Piezo-1, чим обумовлюється залежна від жорсткості субстрату детермінація і диференціація клітин: вимкнення експресії чи активності

Piezo-1 супроводжується пригніченням нейроногенезу і потенціацією астрогенезу; жорсткіші субстрати культивування сприяють нейрональному диференціюванню, що схильні розглядати як залежний від активації Piezo-1 процес *(M. M. Pathak та співавт., 2014)*. Визначення еластичності субстрату здійснюється клітиною динамічно, ймовірно, у залежний від міозину-II спосіб.

[4839] J. Geng та співавт., 2017, с. 188; J. J. Lacroix, T. D. Wijerathne, 2025.

[4840] В оригіналі — *«beam domains»*.

[4841] Щонайменше, 23 точки внутрішньоклітинних частин амінокислотної послідовності.

[4842] П'ятитижневі — ?

[4843] В оригіналі — *«nonneuronal regions of the hippocampus»*.

[4844] Ймовірно, йдеться про первинні соматомоторну/соматосенсорну зони кори, ділянка «H» на *fig*. 2C у статті M. Velasco-Estevez та співавт., 2018.

[4845] Ділянка «I» на *fig*. 2C у статті M. Velasco-Estevez та співавт., 2018.

[4846] 25–75 % від первинної довжини; вид нейронів не вказано.

[4847] В оригіналі — *«membrane stiffness»*.

[4848] В оригіналі — *«cholesterol addition does not interfere with cell spontaneous activity»*.

[4849] Коронарного.

[4850] На період у 10 хв.

[4851] Суттєво відрізняється для різних частин нейрона чи астроцита, на відміну від інших клітин без значних відростків.

[4852] D. F. Meaney, D. H. Smith, 2015: *«The ability of mechanosensors to affect function within neuroglial circuits can occur at the level of individual cells within the network, multicellular clusters, or even more broadly throughout the brain. Several past studies now show a clear mechanical tolerance for neuronal survival, and these estimates span both dissociated and organotypic slice culture preparations (Geddes and Cargill, 2001; Cater et al., 2006; Elkin and Morrison, 2007). There is also new evidence showing that the spontaneous electrical activity of the network can be impaired with mechanical stimulation (LaPlaca et al., 2005; Patel et al., 2012), yet there is no consensus yet on how these thresholds for activity impairments correspond to the thresholds for neuronal death. Several changes in the neural circuit state can now be traced back to mechanoactivation of the NMDA receptor, including a slow, neuronal depolarization that can lead to altered network excitability, the loss of AMPAR desensitization that can also change excitability, and the insertion of new glutamate receptor subtypes that appear over several hours (Bell et al., 2007; Spaethling et al., 2008; Chen et al., 2009; Goforth et al., 2011). At this time, though, little data exists on how the function of individual neurons within the network contributes to the overall network dynamics of the circuit»*.

[4853] Від 10 с до 100 мс.

[4854] У діапазоні частот від 0.1 Гц до 10 Гц.

[4855] На жаль, ясний протокол встановлення стимулюючого електрода і процедури стимуляції знайти у публікації не вдалося.

[4856] Латералізацію змін нам з'ясувати не вдалося; максимальні з виявлених зміни жорсткості — ~10 %, ймовірно, пов'язані з участю цих ділянок у опрацюванні больових стимулів.

[4857] В оригіналі — *«the immediate surrounding region of primary contralateral hind limb somatosensory cortex, S1HL»*.

[4858] Із представленого матеріалу складається враження двобічного розподілу змін у цих ділянках.

[4859] З наведених у статті даних з'ясувати латералізаційну специфіку змін жорсткості перелічених ділянок важко, якщо взагалі можливо.

[4860] Автори свідчать, що у стані зниження локального польового потенціалу ділянки мозку виявляють збільшення жорсткості порівняно з попереднім станом збільшення локального польового потенціалу у відповідь на стимуляцію кінцівки: *«Activated brain tissue during the OFF state is generally stiffer than that during the ON state (displayed here as a positivepercentage). … We show that responsive brain regions are generally stiffer during the stimulus OFF state than the ON state, thereby raising important questions about the mechanism, particularly recovery and inhibitory processes»*. Причому, під станами *«OFF»* і *«ON»*, ймовірно, розуміють активність ділянки кори у відповідь на стимуляцію кінцівки, реєстровану за рівнем локального польового потенціалу *(«local field potential»)*, протокол реєстрації якого автори, на жаль, не наводять. Стосовно фізіологічної інтерпретації терміна *«локальний польовий потенціал»* у рамках власного дослідження автори висловлюються досить туманно: *«On the basis of the work by Logothetiset al. (16), … we expect that the local field potential (LFP) has a transient behavior with a very fast initial component, a plateau, and a drop below baseline immediately after the stimulus is turned off (Fig. 2D). Assuming that changes in the LFP go along with changes in biomechanics, we therefore expect to observe changes in stiffness maps depending on stimulus switching frequency. To enhance our sensitivity to subtle changes in biomechanics, wefurthermore developed a novel approach to reconstruct viscoelasticity from the wave data (12). The solution of the Navier equation is now based on first-order spatial derivatives due to a finite element — based approach. This provides elevated sensitivity to small stiffness changes due to reduced noise compared with previous techniques thatuse second- or third-order spatial derivatives (13, 17)»*. Крім того *(і це головне)*, з наведених даних неможливо отримати інформацію щодо напрямку змін жорсткості при викликаній активації певної ділянки мозку порівняно зі станом її функціонального спокою *(«resting state»)*.

[4861] Латералізацію не зазначено.

[4862] В оригіналі — *«small perivascular spaces»;* J. Gutierrez та співавт., 2019.

[4863] B. A. Plog, M. Nedergaard, 2018: *«Finally, in a recent study, it was found that fluid shear stress, analogous to that produced by perivascular CSF or ISF dynamics, is capable of mechanically opening NMDA receptors on cultured astrocytes, producing increased Ca^{2+} current* [M. M. Maneshi, B. Maki, 2017], *and suggesting a role for glymphatic flow in mechanotransduction»*. Контекстуально: *«It was reported that the glymphatic pathway is not only involved in the volume transmission and the paracrine system, but also in the activation of astrocytic Ca^{2+} signaling within the cortex* [V. Rangroo Thrane та співавт., 2013] *and in the opening of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in cultured astrocytes* [C. E. Zhang та співавт., 2017]*» (Y. K. Kim та співавт., 2018)*. А також: *«Mechanical signals play roles in the CNS including in brain development* [A. Goriely та співавт., 2015] *and possibly perfusion of brain tissue by the glymphatic system* [N. A. Jessen та співавт., 2015]. *Our results may have implications for the treatment of TBI, since therapies may require a focus on improving the distribution of cytoskeletal stress. In adult mice under anesthesia, glymphatic flow increases* [N. A. Jessen та співавт., 2015] *but anesthesia reportedly also decreases astrocyte Ca^{2+}* [A. S. Thrane та співавт., 2012]*, in apparent contradiction to our hypothesis. However, the anesthesia used by Thrane et al.* [A. S. Thrane та співавт., 2012] *contained ketamine, which is an inhibitor of NMDARs» (M. M. Maneshi та співавт., 2017).* **Всі джерела посилань у цитатах, наведених у цій виносці, розкрито нами — В. М.**

[4864] J. K. Mueller, W. J. Tyler, 2014: *«The extent to which cellular-mechanical dynamics influences neuronal activity, and effectually the interfacing to the nervous system using mechanical forces, remains largely unexplored. To advance neuroscience and our understanding of the complex nervous system, the compartmentalization of analyses and processes due to electrical, chemical, or mechanical energies in system characterization and manipulation needs to*

be stepped away from. While numerous mechanical events have been observed and associated with neuronal activity, it has not been until very recently that technology has started to be adapted to capitalize on these mechanical events to allow the observation, and even modulation, of nervous tissue. By starting to consider the interplay between electrical, chemical, thermal and mechanical energy, rather than separately compartmentalizing them, fresh insights into nervous system function and dysfunction will likely evolve. We are certainly curious to learn how neuroscience and physics will think about neural function 20 years from now».

4865 J. K. Mueller, W. J. Tyler, 2014, з посиланням на: J. Griesbauer та співавт., 2012; C. Fillafer, M. F. Schneider, 2013 a; S. Shrivastava, M. F. Schneider, 2013. А також: C. Fillafer, M. F Schneider, 2013 b; S. Shrivastava, M. F. Schneider, 2014; B. Fichtl та співавт., 2016; S. Shrivastava та співавт., 2018; M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b.

4866 Фактично, акустичні — B. Fichtl та співавт., 2016; S. Shrivastava та співавт., 2018; M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b.

4867 J. K. Mueller, W. J. Tyler, 2014, «*Hypothesis of neuro-mechanical signaling*», «*Conclusions*»; R. M. Sattigeri, 2020; B. Drukarch, M. M. M. Wilhelmus, 2023.

4868 M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a: *«Taken together, our theory provides a physical basis to describe acoustics in living and non-living soft systems. The pulses show striking similarities to APs, including the qualitative shape of the pulse, the time, velocity and voltage scales, the saturation of pulse amplitude at strong excitations, as well as annihilation upon collision. While we cannot rule out purely coincidental similarities, our results support the hypothesis of Kaufmann, Heimburg and Jackson, that APs are of an acoustic nature [3, 4]».*

4869 Опір матеріалів, або сленгово — *«опірмат» (російською — «сопротивление материалов», «сопромат») — «наука про інженерні методи розрахунку на міцність, жорсткість і стійкість елементів конструкцій, машин і споруд[1]. Опір матеріалів відноситься до фундаментальних дисциплін загальноінженерної підготовки фахівців з вищою технічною освітою» (https://uk.wikipedia.org/wiki/Опір_матеріалів).*

4870 Нейрони отримували з гіпокампа 18-денних плодів щура, інкубували протягом 1 або 3 тиж. у спеціальному середовищі, квазістаріння ампліфікували поступовою зміною складу цього середовища.

4871 Aβ40 і Aβ42, що містять, відповідно, 40 і 42 амінокислоти; фізико-хімічний механізм впливу ізоформ на жорсткість клітинної мембрани, у тому числі за участю холестеролу — наведено у цитованій праці A. A. Ungureanu та співавт., 2016.

4872 Із посиланням на W. J. Tyler, 2012.

4873 Вік — 90 діб у випадку моделювання черепно-мозкової травми і 12 тиж. *(84 доби)* у випадку моделювання ХСМТ, стать — жіноча.

4874 *https://en.wikipedia.org/wiki/Elastic_modulus.*

4875 GFAP *(glial fibrillary acid protein)* і vimentin.

4876 Ламінін і колаген IV-го типу. Хоча на тлі мутаційної втрати експресії GFAP [1] спостерігають дифузний реактивний гліоз мозку і жорсткішання його тканини, що через залежний від елементів цитоскелета каскад обумовлює нейродегенерацію і характерні поведінкові, мовні й інші розлади *(L. Wang та співавт., 2018).*

[1] Хвороба Александера — аутосомно-домінантна лейкодистрофія, основною морфологічною ознакою вважається патологія мієліну; *https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_disease.*

4877 P. C. Kerstein та співавтори *(2013)* показали, що онтогенетичний ріст аксонів спинного мозку жаби *(Xenopus)* регулюється наявними у цитолемі аксонального конуса росту механоцептивними каналами TRPC1 *(transient receptor potential cation channel subfamily C member 1)*, які у даному випадку ретранслюють інформацію про механічні властивості тканинного оточення на апарат росту: стимуляція і відкриття каналу обумовлює вхід йонів Ca^{2+}, активацію протеази кальпаїну, котра здійснює клевідж інтегринового адаптера талін *(talin)* і цим самим пригнічує залежний від кінази *Src* ріст аксонів. У цитованому дослідженні на м'яких, вкритих фібронектином субстратах через низьку активність TRPC1 аксони росли швидше, аніж на твердих субстратах з аналогічним покриттям.

4878 І, меншою мірою, вище рівня ушкодження.

4879 Див. с. 46–47, 92. P. Moshayedi та співавтори *(2014)* прагнуть ув'язати перцепцію астроцитами механічних властивостей *(наприклад, жорсткості і твердості)* стороннього тіла у речовині головного мозку щура й макрогліальну реакцію навколо нього.

4880 Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019.

4881 Розглядають наступні причини. **X. Chen та співавт., 2018:** *«While normal brain tissue stiffness is typically lower than 200 Pa, it has been reported that human low- to highgrade gliomas (LGG and HGG) display gradual increase in tissue stiffness that ranges from 100 to 10^4 Pa (Miroshnikova et al., 2016). In addition, the presence of fluidic and cystic tissue in tumors highlights that heterogeneous stiffness levels can develop at different tumor regions. Tumor cells sense the aberrant physical microenvironment and transduce mechanical force into intracellular signaling».* **S. Kaushik, A. I. Persson, 2018:** *«Encapsulated within the skull, gliomas develop in a mechanically challenged environment in which fluid accumulation and high interstitial fluid pressure compresses the tumor and the surrounding normal tissue, driving GBM* [glioblastoma multiforme] *aggression (Ilkhanizadeh et al., 2018)» (абревіатуру розкрито нами — В. М.).*

4882 Хоча, можливо, *«виразність»* такого прикладу — данина моді? Тому йдеться про органи, котрі мають високий рівень васкуляризації й функція котрих залежить від масштабних трансформацій топології міжклітинних взаємодій.

4883 Аналогічну функцію, найімовірніше, буде виконувати будь-яких пристрій, котрий забезпечуватиме рух крові судинами.

4884 Це саме стосується і прискорення твердих тіл — порушення їхньої структури поблизу прискорювача, який з ними контактує, оскільки у цій точці стиснення речовини прискорюваного тіла через протидію *(III закон Ньютона)* максимальне.

4885 Передусім, ідеться про МСК.

4886 J. Kim та співавт., 2009 a; D. J. Prockop, 2010; T. Borgonovo та співавт., 2015; K. Kono та співавт., 2015; B. G. Stultz та співавт., 2016; V. Nikitina та співавт., 2018; E. Karaöz, F. Tepeköy, 2019.

4887 TRPM7/актин-опосередкований шлях; TRPM7 — transient receptor potential cation channel, melastatin subfamily, member 7; E. Xiao та співавт., 2016.

4888 Див. розкритий M. M. Pathak та співавторами *(2014)* механізм для НСК.

4889 Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019.

4890 Оглянуто у: S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018.

4891 T. Panciera та співавт., 2017: *«YAP and TAZ have been identified as conserved mechanotransducers, reading a very diverse set of mechanical cues, from shear stress to cell shape and extracellular matrix rigidity, and translate them into cell-specific transcriptional programmes».* Стосовно шляху сигнальної трансдукції Hippo — W. Hong та співавт., 2012. YAP — yes-associated protein [1]; *«yes»* — тирозинкіназа і протоонкоген [2], назва мабуть є абревіатурою від номенклатурного позначення одного з вірусів саркоми птахів, у складі якого був уперше виявлений

відповідний ген: *«Yamaguchi, 1973 and Esh sarcoma virus».* Вірус був ідентифікований у курей породи білий леггорн на фермі міста Yamaguchi у грудні 1973 р. *(S. Itohara та співавт., 1978),* а також у молодих курей породи білий леггорн на фермі у добродія Esh, що у Ланкастері, Пенсильванія, США *(A. M. Wallbank та співавт., 1966; див. також: H. Kitamura та співавт., 1982; J. Ghysdael та співавт., 1981).* Ймовірно, первинною назвою гена була *«yas»* — абревіатура від *«Y73 avian sarcoma virus»,* саме так він позначений у статті першовідкривачів M. Yoshida та співавторів *(1980)*, втім, цитований H. Kitamura та співавторами *(1982)* як *«yes».* TAZ — transcriptional co-activator with PDZ-binding motif *(W. Hong та співавт., 2012).* *«PDZ»* акронім з назв перших білків, у яких було виявлено цей домен [3]: PSD-95 *(post-synaptic density protein 95),* Dlg1 *(disc large homolog 1)* та ZO-1 *(zona occludens 1).*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippo_signaling_pathway.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/YES1.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/PDZ_domain.*

4892 Згідно з H. Bartlett та співавторами *(2010),* літери *«NK»* у цій абревіатурі відображають перші літери прізвищ першовідкривачів генів NK у дрозофіли Y. Kim і M. Nirenberg *(1989),* а літера *«X»* позначає відповідники цих генів у хребетних. Фактор NKX-2.5 кодується геном NKX2-5 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Homeobox_protein_Nkx-2.5).*

4893 Megakaryoblastic leukemia (translocation) 1; *https://en.wikipedia.org/wiki/MKL1.*

4894 Метилювання, глікозилювання тощо.

4895 D. S. Krause, 2002; J. R. Sanchez-Ramos, 2002; E. L. Herzog та співавт., 2003; J. E. Grove та співавт., 2004; P. Lu та співавт., 2004; A. R. Alexanian, 2007; A. R. Alexanian та співавт., 2008; C. Heinrich, C. Rouaux, 2015; О. А. Рыбачук та співавт., 2015; D. Dennie та співавт., 2016; А. А. Пальцын, С. В. Комиссарова, 2016; R. Thompson та співавт., 2019; D. N. Urrutia та співавт., 2019; K. Venkatesh та співавт., 2019. Описані у літературі випадки нейрогенного диференціювання МСК деякі автори пов'язують з наявністю нестинпозитивних похідних нервового гребеня серед МСК кісткового мозку *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016; D. Lu та співавт., 2019),* а також у крові *(S. Pacini, I. Petrini, 2014; M. Ortega-Martinez та співавт., 2015).*

4896 Йдеться про клітини Пуркіньє людини і гризунів *(M. Alvarez-Dolado та співавт., 2003; J. M. Weimann та співавт., 2003; K. Kemp та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016; D. Diaz та співавт., 2012; див. також C. Cusulin та співавт., 2012)*; описане також злиття МСК з кардіоміоцитами і гепатоцитами *(M. Alvarez-Dolado та співавт., 2003).*

4897 S. Pacini, I. Petrini, 2014; M. Ortega-Martinez та співавт., 2015.

4898 Йдеться про уже згадане щойно спонтанне злиття клітин, перенесення частин ядерного геному іншими способами — В. А. Кордюм, 2006, 2016.

4899 Йдеться про частки від споживання усім тілом людини; H. Wang та співавт., 2014, 2016; S. Camandola, M. P. Mattson, 2017; M. E. Watts та співавт., 2018; щодо частки крові від об'єму серцевого викиду, котра потрапляє у мозок — див. с. 310. При цьому, за узагальненими даними A. Schurr *(2020),* у стані спокою більше 90 % споживання глюкози мозку *(і продукції АТФ)* здійснюється аеробним шляхом *(з утворенням ~36 молекул АТФ при окисленні 1 молекули глюкози)*, і лише 2 % — анаеробним шляхом *(з утворенням 2 молекул АТФ при окисленні 1 молекули глюкози).*

4900 *https://habr.com/ru/post/373741/* • Ю. И. Лучаков і П. Д. Шабанов *(2012)* для людини масою 70 кг дають цифру ~72 Вт, у тому числі для голови — ~15 Вт.

4901 M. Caputa *(2004)* і G. Bertolizio та співавтори *(2011)* без посилання на першоджерела повідомляють, що на мозок припадає, відповідно, ~20 % або 15–20 % усієї метаболічної теплопродукції у стані спокою. На основі первинних даних Z. Wang та співавторів *(2010),* отриманих змішаним, емпіричним і моделювальним підходом, Z. Padamsey та N. L. Rochefort *(2023)* подають цей показник на рівні 21 %. Ці значення у інших приматів менші удвічі, а у інших ссавців — щонайменше вчетверо *(H. Wang та співавт., 2016, "Introduction", 2-ге речення, з посиланням на першоджерела).* Без посилань ряд авторів наводять показник споживання енергії мозком на рівні ~20 Вт *(L. Kováč, 2010; V. Balasubramanian, 2021)*; у W. B. Levya та V. G. Calvert *(2021, розділ "Results", 2-ге речення)* дізнаємося, що йдеться про енергію, яку можна видобути при повному окисленні споживаної мозком глюкози *(див. також "Supplementary/Supporting Information" для цієї праці).* Слід припускати, що частина споживаної мозком хімічної енергії, зосередженої у міжатомних зв'язках молекул глюкози, трансформується в інші хімічні зв'язки, тобто зазнає перетворень у контексті амортизації структурних елементів мозку, а також у структурній фіксації інформації *(пластичність як основа пам'яті)*; інша, найімовірніше, більша частина, трансформуючись через каскад хіміко-електричних перетворень, у кінцевому висліді перетворюється у теплову енергію. На наш погляд, далеким від вирішення є складне філософське і навіть світоглядне питання щодо енергетичного еквіваленту інформації: якщо вона унезалежнена від енергії і матерії, на що тоді мозок витрачає енергію? Якщо мозку належить лише функція облаштування місця реалізації інформаційних процесів — єдиного і неповторного місця, однак не джерела інформації — інформація дійсно сама по собі залишається незалежною від матерії і цим вичерпується смисл позиції дихотомізму. Якщо ж мозок *«продукує»* інформацію, а не є лиш необхідним майданчиком для розгортання інформаційних процесів, буття котрих не обумовлене, однак, матерією, — яка тоді *«енергетична ціна»* інформації? Очевидно, що між двома щойно окресленими крайніми філософсько-світоглядними точками існують *«проміжні»*, розгляд котрих віддаємо на розсуд читачеві. Ми ж продовжимо. Виконувана під дією нервової системи м'язова робота здійснюється шляхом перетворення енергії м'яза: транссинаптична передача енергії з очевидних причин, якщо і має місце, мізерна. Коротше кажучи, скидається на те, що більшість спожитої мозком енергії *(якщо інформація на етапі передання [а не на етапі створення] не має енергетичної ваги)* трансформується у теплову, тобто стає тим, що ми називаємо теплом, котре продукує мозок.

4902 **G. Bertolizio та співавт., 2011:** *«It is accepted that brain temperature is 0.5-2°C warmer than core temperature (6–10) and that a gradient of 0.5-1°C can be measured between areas of the brain (10–13)».* • **H. Wang та співавт., 2014:** *«Extensive animal and human data have conclusively established that core brain temperature is generally higher than body temperature, but correlates well with body temperature (Serota, 1938, 1939a; Mcelligott and Melzack, 1967a; Hayward and Baker, 1969; Sedunova, 1992; Mellergard, 1995; Hirashima et al., 1998; Rossi et al., 2001; Kiyatkin et al., 2002; Wang et al., 2004; Mitchell et al., 2006; Lust et al., 2007; Maloney et al., 2007; Zhu et al., 2009)».*

4903 H. Wang та співавт., 2014: *«In general, core brain temperature is higher than body temperature but correlates well with body temperature».*

4904 Тобто *«каналізування»*, відведення теплової енергії від нейронів в оточення голови.

4905 Різниця між температурою крові у яремній вені і, очевидно, сонній артерії складає ~0.3 °C *(H. Wang та співавт., 2014, з посиланням на: D. A. Yablonskiy та співавт., 2000; L. Nybo та співавт., 2002).*

4906 Йдеться насамперед про судинні компоненти губчатки — випускні *(скидувальні, емісарні)* вени. За умов істотної віддачі тепла у зовнішнє середовище раціонально вважати, що венозна кров відтікає від голови холоднішою, аніж притікає артеріальна, отже, артеріальна кров, котра потрапляє у мозок, може охолоджуватися об венозні колектори. Чи має місце такий стан за реальних умов — невідомо.

4907 Де і здійснюється теплообмін; оглянуто W. Zenker,

S. Kubik, 1996.

[4908] G. Bertolizio та співавт., 2011: «*The respiratory tract cools the rostral base of the brain by conduction through the cribriform plate, through which an additional 100 W of heat can be eliminated (41). … The [cerebral blood flow], the most important factor in brain heat washout, is more effective in deep zones than on the superficial ones (higher blood–brain temperature gradient) (4)*». Звідси гіпотетична охолоджуюча і через це — нормалізуюча стосовно активності мозку функція позіхання *(A. C. Gallup, O. T. Eldakar, 2013)*, під час якого, як вважають, відкриті у носову порожнину пазухи черепа, передусім *sinus maxillaris*, деформуються і таким чином вентилюються: *(A. C. Gallup, G. D. Hack, 2011)*. Приміром, задня стінка *sinus maxillaris*, як виявилось, слугує початком для сегментів *m. pterygoideus medialis et lateralis (Ibid.)*. На користь охолоджувальної функції позіхання з'являються нові роботи, у тому числі експериментальні *(J. R. Eguibar та співавт., 2017)*. До речі, у крокодилів чи не найважливішою зоною теплообміну вважають носову ділянку голови, ймовірно, завдяки розвиненій, значно розгалуженій системі локального венозного кровоплину, що дренується у пазухи ТМО *(W. R. Porter та співавт., 2016)*.

[4909] G. Bertolizio та співавт., 2011: «*In hyperthermic conditions, single photon emission tomography images show increased metabolism in the hypothalamus, thalamus, corpus callosum, cingulated gyri, and cerebellum, whereas a decrease is observed in the caudate, putamen insula, and posterior cingulum*».

[4910] Можливі механізми *(на час публікації цитованої праці)* — G. Bertolizio та співавт., 2011, с. 350–351.

[4911] H. Wang та співавт., 2014: «*Without these layers, the surgically exposed cerebral cortex can have temperatures 5–10 °C below core body temperatures (Gorbach et al., 2003; Kalmbach and Waters, 2012)*».

[4912] H. Wang та співавт., 2014: «*The surgical removal of a large piece of skull, performed to relieve the intracranial pressure after brain injury, increased brain's thermal susceptibility to the external environment and resulted in lowered brain temperatures (Nakagawa et al., 2011; Suehiro et al., 2011)*».

[4913] Тобто із його зовнішньою і шлуночковою поверхнями.

[4914] З посиланням на: H. Elias, D. Schwartz, 1969.

[4915] З посиланням на: C. Crone, 1963; M. E. Raichle, 1983.

[4916] Див. с. 309–310, 497. Зазначимо, що, враховуючи наявність суміжсудинного простору вздовж усіх судинних елементів мозку, ця цифра *(~38 м²)* прогнозовано не менша, ніж величина загальної площі ендотелію мозку *(~18 м²; с. 309)*.

[4917] Щонайменше, у людини.

[4918] З посиланням на: T. A. Whitten та співавт., 2009; J. Sahuquillo, A. Vilalta, 2007. G. Bertolizio та співавт., 2011: «*The intensive neuronal metabolism determines the gradient between brain and body core temperature (Sahuquillo J, Vilalta A., 2007). It is postulated that heat production depends on the frequency of neuronal firing and intracellular activities (i.e., Na^+/K^+-ATPase pump rate)*».

[4919] На даний час визнається, що «*… gradient of 0.5–1 °C can be measured between areas of the brain (10–13)*» *(G. Bertolizio та співавт., 2011)*. Цікаво, що висновок праці K. N. Fountas та співавторів *(2004)*, котру у цьому ключі цитують G. Bertolizio та співавтори *(2011)*, протилежний: «*Cerebral temperature was relatively stable through the brain parenchyma in this study … Intraventricular temperature, although it shows some variance, was relatively similar throughout the cerebral hemispheres. Thus, as intraventricular temperature reflects generalized cerebral hemispheric temperature …*», однак доповнений застереженнями: «*Such observation aside, it should be remembered that the deeper gray matter structures of the brain were not assessed in this study.* ***Empirically and by some earlier observation, the greater metabolic activity and cerebral circulation in these areas might well cause higher temperature than the one found in the white matter (4)****. Further studies might be needed to test the homogeneity of the intracranial temperature in these deeper cerebral structures. Multiparameter neurophysiologic monitoring and advanced modern functional imaging techniques (functional magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy) (1) might lend themselves to the exploration and, eventually, to the monitoring of the global brain temperature» (виділено нами — В. М.).*

[4920] Приміром, M. Caputa *(2004)* пише: «*Because local cerebral blood flow is continuously adjusted to the local metabolic rate, each brain region remains at a constant temperature level above that of the arterial blood, irrespective of local changes in neural activity (Hayward and Baker, 1969)*». Хоча, на думку H. Wang та співавторів *(2014)*, ознайомлення з матеріалом робіт J. N. Hayward та M. A. Baker *(1968, 1969)* свідчить на користь регіонарної диференціації мозку за температурним критерієм.

[4921] Історія питання детально розкрита H. Wang та співавторами *(2014)* у розділі «*Overview*», підрозділі «*Historical perspective*».

[4922] H. Wang та співавт., 2014, «*Animal data overview*», с. 4.

[4923] H. Wang та співавторами (2014), «*Animal data overview*», «*Human data overview*», с. 4–6.

[4924] H. Wang співавт., 2014: «*Studies concerning brain temperature in animals and humans demonstrate results that seem to vary with the method of temperature measurement (thermistor, infrared camera, or magnetic resonance, etc.), the type of stimulus, animal preparation (anesthetized, restrained, or freely moving, etc.), species, age and size of the animal*».

[4925] Оглянуто у: D. A. Yablonskiy та співавт., 2000; G. Bertolizio та співавт., 2011.

[4926] У першоджерелі йдеться про зниження температури на зазначену величину.

[4927] D. A. Yablonskiy та співавт., 2000. А також G. Bertolizio та співавт., 2011, з посиланням на: A. L. Sukstanskii, D. A. Yablonskiy, 2006; C. M. Collins, 2004.

[4928] D. A. Yablonskiy та співавт., 2000: «*Localized temperature variations under visual, auditory, and somatic stimulation that were variable in duration, sign, magnitude, and form and ranged from 0.01 °C to 0.2 °C were observed in cat brain (7–9). Local decreases in brain temperature on the order of 0.2°C were observed in awake monkeys after short amygdala stimulation (10). An infrared mapping technique (11) was used to detect thermal changes on the surface of rat brain. Time- and animal-dependent differences in temperature of up to 0.5°C were registered in different cortical areas (12) during the resting state*».

[4929] D. A. Yablonskiy та співавт., 2000: «*Short visual stimulation invoked temperature rise on the order of 0.1 °C on the surface of the skull covering the visual cortex (Gorbach A. M., 1993; Shevelev I. A., 1998)*».

[4930] S. S. Harris та співавт., 2018: «*… because the associated cerebral morphology and experimental methodology results in a profound negative brain-core temperature differential, cerebral temperature changes during functional activation are likely to be principally driven by local inflow of fresh, core-temperature, blood. This presents a confound to the interpretation of blood-oxygenation level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI) data acquired from such models, since this signal is also critically temperaturedependent*».

[4931] Англ. — *magnetic resonance spectroscopy thermometry*.

[4932] 37.38 °C і 36.60 °C, відповідно.

[4933] На 0.20 °C.

[4934] Виявляється, у дрібних ссавців, у тому числі й у щура, температура мозку у стані наркозу менша, ніж температура ядра тіла: ***«Negative brain-core temperature differentials, such that the brain temperature is lower than that of the body-core, are commonly seen in small animals*** *whose brains have high surface to volume ratios and are particularly vulnerable to heat exchange with the environment (Zhu et al., 2009). Anesthesia can amplify these effects (Shirey et al., 2015), insofar as brain temperatures in anesthetized rats are ~1 °C lower in the deep brain than in the*

core, and decrease progressively outward to a maximal deficit of 3–4 °C at the cortical surface (Zhu et al., 2006). Cortical temperatures directly below craniotomies in isoflurane-anesthetized mice can be even more dramatic, being up to 10 °C cooler than the core body temperature (Kalmbach and Waters, 2012), possibly as a result of a profound «toxic insult» response to this anesthetic agent (Shirey et al., 2015). ***Inflow of fresh arterial blood at core temperature into functionally activated cortical regions, in both anesthetized and awake rodents, thus leads to a large increase in local tissue temperature through heat exchange*** *(Zhu et al., 2009)» (S. S. Harris та співав., 2018; виділено нами — В. М.).*

[4935] *«Діжкова»* кора — *https://en.wikipedia.org/wiki/Barrel_cortex.*

[4936] В оригіналі — *«thermocouple implant»;* імплантовано у ділянку верхньої чи нижньої кінцівки під кутом 30° до поверхні мозку на глибину ~750 мкм.

[4937] На ~2 °C.

[4938] *«A variety of behaviors (as reviewed in Kiyatkin 2007), as well as both noxious and arousing stimuli, have been observed to increase brain temperature across many species (Aronov and Fee 2012; Kiyatkin et al. 2002; Delgado and Hanai 1966; Baker et al. 1973), including forced locomotion (Caputa et al. 1983)».*

[4939] *«Therefore, during the first 15 min of exercise with a normal temperature response, the average brain temperature increases by ~1 °C, but it then stabilises at this new level (Fig. 5). In contrast, combined exercise and heat stress elevates the arterial blood temperature, reduces CBF and increases the CMRoxygen resulting in significant changes in the cerebral heat balance (Nybo et al., 2002 a,c)».*

[4940] *«The local thermal responses to certain experimental stimuli also showed a clear habituation pattern in rats. For example, the thermal responses to sound stimuli disappeared by the fifth session (Kiyatkin et al., 2002)».*

[4941] *«In addition, these regional brain temperature fluctuations demonstrate structural specificity. For example, in rats, temperature increases in cerebellum were more delayed and prolonged following each stimulus (Kiyatkin et al., 2002)».*

[4942] Uncoupling proteins; *https://en.wikipedia.org/wiki/Uncoupling_protein.*

[4943] Йдеться, зокрема, про UCP-2.

[4944] H. Wang та співавт., 2014: *«Recent evidence, however, indicates that small temperature gradients generated in axon terminals upon the activation of brain uncoupling proteins (UCPs) may directly modulate presynaptic and postsynaptic events, as neurotransmitter diffusion and convection are temperature dependent (Horvath et al., 1999; Andrews et al., 2005; Fuxe et al., 2005). ... Of all the barriers to efficient synaptic transmission, vesicular fusion stands out for its biophysical rather than statistical nature. ... As the energy derived from SNARE proteins is dependent only upon Boltzmann's constant and temperature (Gao et al., 2012), increased temperatures at axon terminals are strongly implicated as a modulatory factor capable of regulating the process of vesicle fusion through modulation of whether this energetic barrier can be overcome. Indeed, in well-studied multiple-input systems such as hippocampal neurons, metabotropic GABA-B receptors have been shown to inhibit neurotransmitter release by increasing the energy barrier to synaptic transmission (Rost et al., 2011), a gap which recent SNARE research suggests could be overcome with increased local temperature (Gao et al., 2012). The fact that this phenomenon has been shown to happen in hippocampal neurons is suggestive of its involvement in complex neural circuits, perhaps indicating that axonal heat variance is a technique employed by highly active centers with multiple integrating influences to globally modulate signal transmission in axons analogous to long-term potentiation and depression (LTP/LTD). Due to the passive radiation of heat, such a temperature-based phenomenon would be potentially applicable both to single synapses and to local regions over which locally generated heat could dissipate. It is possible that temperature variation may be employed to further fine-tune activity-dependent processes such as learning and memory, as exemplified by the hippocampus».*

[4945] H. Wang та співавт., 2014: *«The observations that regional brain temperatures rise more quickly and to a larger extent than do arterial blood temperatures suggest that local cerebral heat production may be the primary cause of such functional brain hyperthermia».*

[4946] H. Wang та співавт., 2014: *«It does not necessarily follow, however, that increased local temperature is a function of increased blood flow. It is more likely that CBF and brain temperature relate to each other in a complicated fashion».*

[4947] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Brain temperature and cerebral blood».*

[4948] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Brain temperature and cerebral blood».*

[4949] *«... brief (90-s) exposure to isoflurane anesthesia depressed cortical temperature by ~2 °C, which lasted for up to 30 min after the cessation of anesthesia» (M. J. Shirey та співавт., 2015).*

[4950] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Cerebrospinal fluid».* Зазначимо, що автори не використовують термін *«глімфатична система».* Однак схема зв'язності між рідинними компартментами, котру вони озвучують, найближча саме до *«глімфатичної»* гіпотези.

[4951] Розсіювання.

[4952] M. J. Shirey та співавт., 2015: *«If the heat generated by neural activity is not dissipated,* ***it will increase neural excitability, potentially leading to runaway excitation*** *(Holtzman et al. 1981; Dubé et al. 2007). ... Despite the* ***potential role that neurally generated heat might play in modulating excitability,*** *it is not well understood how voluntary locomotion impacts brain temperature» (виділено нами — В. М.).*

[4953] Йдеться про первинну клітинну культуру.

[4954] Сімейство K_{2P} — TREK/TRAAK *(див. виноски 4813 і 4814).* Зачинення каналів, найімовірніше, призводить до зменшення виходу йонів калію назовні у стані спокою, тобто до зменшення потенціалу спокою і до легкої деполяризації нейрона.

[4955] E. de la Pena та співавт., 2015: *«Our findings in the hippocampus open the possibility that small temperature variations in the brain in vivo, associated with metabolism or blood flow oscillations, act as a switch mechanism of neuronal activity and determination of firing patterns through regulation of thermosensitive background potassium channel activity».*

[4956] Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4.

[4957] Активується при температурі середовища вище 27–34 °C. *«Since TRPV4 is activated at physiological brain temperatures in vitro [32], we speculated that TRPV4 might be constitutively active under normothermic conditions in vivo and might also affect neuronal excitability and behaviors» (K. Shibasaki та співавт., 2015 a).*

[4958] –73.2 мВ проти –67.8 мВ.

[4959] Protease activated receptor 2.

[4960] Protein kinase type A.

[4961] N-metyl-D-aspartat.

[4962] Англ. — *long-term depression*, LTD.

[4963] На моделях епілептичного процесу зменшували до 15 °C.

[4964] G. Bertolizio та співавт., 2011, розділ *«Why does hypothermia not seem to work in humans?».*

[4965] H. Wang та співавт., 2014: *«In the case of inflammatory processes, cytokine-mediated increased vascular permeability results in higher blood flow to the area of inflammation and classically contributes to local temperature increases, known to Celsius as calor».* Йдеться про механізм локальної гіпертермії під час запалення, відомої як *«calor»* і однієї з класичних ознак запалення, запропонованих поряд з *«tumor»*, *«dolor»* і *«rubor»* давньоримським філософом Авлом Корнелієм Цельсом, у подольшому доповнених *«functio laesa»* Клавдієм Галеном *(https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation).*

[4966] Оглянуто G. Bertolizio та співавт., 2011, підрозділ *«Traumatic brain injury»*, а також S. Dehkharghani та співавт.,

2017. Схожа температурна реакція характерна для гострої спонтанної внутрішньочерепної кровотечі *(A. J. Schiefecker та співавт., 2018)*.

[4967] H. Wang та співавт., 2014: *«Permeability of the blood-brain barrier (BBB), quantitatively evaluated via intra-brain albumin leakage, is highly temperature dependent (Kiyatkin and Sharma, 2009). In rats, the number of albumin-positive cells were noted to be minimal at normothermic values (34.2–38 °C), slightly higher (2–4 fold) at hypothermic values (32.2–34.2 °C), and dramatically higher (26 fold) at hyperthermic values (38–42.5 °C)».*

[4968] H. Wang та співавт., 2014: *«In addition to damage at the cellular level, thermal damage is also a part of tissue-level sequelae that includes parenchymal edema and damage to the BBB».*

[4969] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Cerebral tissue sensitivity and tolerance to temperature changes».*

[4970] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Cerebral tissue sensitivity and tolerance to temperature changes».*

[4971] H. Wang та співавт., 2014: *«Amphipathic proteins are known to have activities highly sensitive to temperature due ti its influence on hydrophobic/hydrophilic interactions. The amphipathicity of these proteins suggests an intrinsic responsiveness to temperature, but the physiological significance of neural temperature regulation or impact upon specific proteins remains unclear».*

[4972] Див. визначення *«amphipathic proteins»* у B. Alberts та співавт., 2002 b.

[4973] Soluble NSF attachment receptor; NSF — N-ethylmaleimide sensitive fusion protein.

[4974] Uncoupling protein 2.

[4975] H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *«Brain temperature regulation and stress states»*, 2-й абзац, перше речення.

[4976] Згідно з гіпотезою A. J. Salerian та співавторів *(2008)*, середня температура мозку збільшується на тлі маніакальної фази біполярного афективного розладу, зменшується — на тлі депресивної. Автори прагнуть продемонструвати, що відомі їм фармакологічні антиманійні засоби *(препарати літію, нейролептики, одноразовий електрошоковий вплив)* є потенційно гіпотермічними, натомість антидепресивні *(хронічна електрошокова терапія, хронічне вживання антидепресантів)* — потенційно гіпертермічними.

[4977] Як і селективний вплив ультразвуку, магнітного чи електричного поля.

[4978] У тому числі спинномозково-таламічних.

[4979] З посиланням на: E. Simon та співавт., 1971; E. Simon, 1972; D. Andrew, A. D. Craig, 2001; A. D. Craig та співавт., 2001.

[4980] Експресується пресинаптичними терміналями периферичних холодосенсорів.

[4981] Обумовлює надлишковий притік у розглядувану ділянку мозку кисню і глюкози; C. I. Moore, R. Cao, 2008: *«Functional hyperemia is considered by many to be excessive from a metabolic standpoint, but may be appropriate if interpreted as having an activity-dependent neuro-modulatory function».* А також, Ibid.: підрозділ *«Spatial precision»*, перше речення у першому і другому абзаці; підрозділ *«Temporal precision»*, останнє речення; підрозділ *«Functional hyperemia is not well correlated with oxygen consumption»*; розділ *«Potential mechanisms linking functional hyperemia and neural activity»*, перший абзац.

[4982] *«Diffusible messengers that freely cross the blood – brain barrier represent one class of agent that can directly impact neural activity and that likely increase in concentration with increased blood volume. Within this class of modulators, NO is the best understood. This molecule diffuses across cellular membranes and can likely freely traverse the blood – brain barrier (Kitagami et al. 2003)» (C. I. Moore, R. Cao, 2008).*

[4983] C. I. Moore, R. Cao, 2008: *«Functional hyperemia within a local region of cortex (e.g., a cortical column) could shape neural responses through its mechanical impact on the tissue. Increased flow, volume, pressure, and the local expansion or motion of vascular processes may lead to the deformation of neural membranes. In somatosensory cortex, sensory afferent stimulation evokes a 30–40 % increase in the diameter of single pial arterioles, on average a net increase of 10–15 μm, with individual examples showing expansion in excess of 15 μm (Hughes and Barnes 1980; Koralek et al. 1990; Ngai and Winn 1996). These local mechanical signals could modulate neural activity through the engagement of mechano-sensitive ion channels».* Далі автори розглядають кілька ймовірних на той час кандидатів на роль таких механоцептивних йонних каналів.

[4984] C. I. Moore, R. Cao, 2008, підрозділ *"Direct hemo-neural interactions"*, пункт *"Temperature change"*.

[4985] C. I. Moore, R. Cao, 2008, підрозділ *"Indirect mechanisms: astrocyte-mediated hemo-to-neural signaling"*.

[4986] Фактично, доповнюючи зміни, котрі обумовили розвиток цієї гіперемії.

[4987] *«We present evidence for intercellular communication in the brain involving a flow of information from vessel to astrocyte to neuron, a direction opposite to that of classic neurovascular coupling and referred to here as vasculo-neuronal coupling» (K. J. Kim та співавт., 2016).*

[4988] Вік — 21–28 діб після народження.

[4989] Вік — 6–10 тиж. після народження.

[4990] Тобто, перфузійного розчину.

[4991] Зв'язаний із цитолемою фермент, який гідролізує позаклітинний АТФ до аденозину монофосфату, останній екто-5′-нуклеотидазою перетворюється в аденозин. — K. E. Dombrowski та співавт., 1998; A. Melani та співавт., 2012, з посиланням на H. Zimmermann, 2000.

[4992] C. I. Moore, R. Cao, 2008: *«Based primarily on knowledge of anatomy, Aristotle believed that the vasculature was the biological system that manifested its activity in intelligence, emotion, and action (Gross 1998)».*

[4993] За словами L. E. Olinski та співавторів *(2020)*, S. Halford та співавтори *(2001)* назвали опсин 3 *«панопсином»*.

[4994] В оригіналі — *«radial stripes»*.

[4995] Зокрема, ймовірно, у клітинах Пуркіньє.

[4996] Дані отримували шляхом вивчення експресії відомого маркерного білка mCherry, з'єднаного з опсином 3 *(«fusion protein OPN3-mCh»)* дорослої миші; ген *mCherry* поміщали у генетичний локус, котрий кодує опсин 3, перед кодоном термінації, тобто поміщали під дію промотера гена Opn3.

[4997] Зокрема, у передній поясній, агранулярній передній острівцевій, слуховій, соматомоторній, соматосенсорній, перірінальній, задній тім'яній асоціативній, ретроспленіальній і зоровій ділянках кори; в основній і додатковій нюховій цибулині, у ядрі бічного нюхового шляху *(див. с. 182 і виноску 2214)* і у грушоподібній корі, у ділянці нюхового горбка, у полях CA1–CA3 гіпокампа, у зубчастій звивині, у підставці й препідставці, у ядрах таламуса *(nc. anteromedialis, nc. dorsalis lateralis, nc. lateralis posterior, nc. submedialis, nc. mediodorsalis, nc. reuniens, nc. posterior, nc. ventralis posterolateralis, ncc. ventrales mediales, ncc. ventrales laterales, nc. ventralis posteromedialis, nc. dorsalis corp. geniculati lateralis і y corp. geniculatum mediale)*, у бічному комплексі повідця, у ядрах гіпоталамуса *(nc. arcuatus, nc. dorsomedialis, у медіальній частині area preoptica, nc. mammillaris lateralis, nc. posterior, nc. paraventricularis, nc. supraopticus)*, у *nc. subthalamicus,* у зубчастому ядрі, ядрі вершини *(nc. fastigii)* і міжпозиційному ядрі *(nc. interpositus)* мозочка, у шарі клітин Пуркіньє кори мозочка, у нижньому горбику *(colliculus inferior)*, червоному ядрі, ретикулярних ядрах і у *nc. sagulum* середнього мозку, у VTA і у щільній частині чорної речовини, у *ncc. lemnisci lateralis* і ЦСР мосту, у ретикулярних ядрах мосту, у *nc. olivaris superior,* присінкових ядрах і в ретикулярних ядрах довгастого мозку.

[4998] Див. також E. E. Vanbrunt та співавт., 1964. Автори досліджували це явище завдяки стереотаксичній імплантації світлочутливого елемента у речовину гіпоталамуса і скроневої частки дорослої вівці і собаки або у речовину гіпоталамуса кроля і щура *(W. F. Ganong та співавт., 1963)*. Потік світла

(у люменах), що проникало у мозок, був обернено пропорційним розміру тварини: у вівці і собаки більша частина світла проникала латеральніше орбіти, над передньовентральними краями скроневих часток *(Ibid.)*. Нещодавно опублікована праця J. Radford та співавторів *(2025)* демонструє можливість наскрізної черезскроневої проникності через інтактну голову дорослої людини лазерного випромінювання довжиною хвилі 800 нм *(ближній інфрачервоний діапазон)*, з діаметром променю 1 дюйм, при потужності надшвидкого пульсового випромінювача у 1.2 Вт. Таку проникність спостерігали лише у особи зі світлою шкірою і відсутністю волосся. У семи інших осіб *(усі з наявністю волосся на голові, деякі — з іншим типом шкіри за Фіцпатріком)* проникність за аналогічних технічних умов не спостерігали.

[4999] N. El Massri та співавт., 2018, з посиланням на D. M. Johnstone та співавт., 2016.

[5000] *«It should be noted that the ubiquitous light-responsive mechanism apparent in many, if not all, central neurons is distinct from the one operating within the smaller number of opsin-containing neurons, not only within the retina for vision and circadian rhythms, but also within select groups of neurons within the brain itself (encephalopsin, OPN3). The precise function of these brain opsin-containing neurons is not known, but they — like some of their counterparts in the retina — have been suggested to have a role in circadian rhythms (Blackshaw and Snyder, 1999)».*

[5001] В оригіналі — *«non-image vision»*.

[5002] Зокрема, у передній і латеральний гіпоталамус, у передзорове поле *(area preoptica, включаючи вентролатеральну його частину)*, *nc. suprachiasmaticus*, у підпришлуночкову зону *(«subparaventricular zone»)*, навколонадзорове ядро *(«peri-supraoptic nucleus»)*, у дорзальну і вентральну частини бічного колінчастого ядра *(«dorsal lateral geniculate nucleus», «ventral lateral geniculate nucleus»)* і у ділянку міжколінчастого листка *(«intergeniculate leaflet»)*, у BNST, у медіальну частину мигдалеподібного комплексу, навколоповідцеву зону *(«perihabenular zone»)*, оливне передпокривне ядро *(«olivary pretectal nucleus», частина area praetectalis), colliculus superior* і у ЦСР *(оглянуто M. T. H. Do, 2019)*.

[5003] Англ. — *ultraweak light emission, ultraweak photon emission, biophoton emission.*

[5004] R. Van Wijk, E. P. A. Van Wijk, 2005; R. Tang, J. Dai, 2014; M. Benfatto та співавт., 2023.

[5005] P. Pospíšil та співавт., 2014; A. Prasad та співавт., 2014; R. Van Wijk та співавт., 2020.

[5006] R. Rastmanesh, M. Pitkänen, 2021, з посиланням на: F. A. Popp та співавт., 1984; B. T. Dotta та співавт., 2011. У якості одних із піонерів дослідження біофотонів R. Rastmanesh та M. Pitkänen *(2021)* вважають F. A. Popp та співавторів *(F. A. Popp та співавт., 1988; F. A. Popp, 2003)*. Стосовно когерентності біофотонного випромінювання з листя рослин R. Rastmanesh та M. Pitkänen *(2021)* цитують працю R. P. Bajpai *(1999)*.

[5007] R. Rastmanesh, M. Pitkänen, 2021, з посиланням на: M. Bischof, 2005; Y. Sun та співавт., 2010; M. Rahnama та співавт., 2011; M. A. Persinger та співавт., 2013.

[5008] Така синцитієва природа міжклітинного комунікування характерна і для нейронів — M. Tardivel та співавт., 2016; H. M. Nussenzveig, 2019; S. Bhat та співавт., 2020.

[5009] Думаємо, саме так можна інтерпретувати наступні уявлення авторів: *«Specifically, photons reflected from objects are absorbed by photoreceptors and converted into retinal electrical signals. Next, retinotopic electrical signals are conveyed to the V1, where spike-related electrical visual signals are induced along classical axonal-dendritic pathways. These spike-related electrical visual signals travel along classical axonal-dendritic pathways and concurrently produce spike-related (neural activity-dependent) biophotons within the same population of retinotopic V1 neurons through mitochondrial redox processes.* ***These synchronized and activity-dependent biophotons can spatially and temporally create intrinsic pictures in the early visual area.*** *Thus, retinal visual information can be re-represented through regulated biophotons in retinotopically organized, mitochondrial cytochrome oxidase-rich visual areas during visual imagery, visual perception as well as during REMS associated dreams or visual hallucination» (виділено нами — B. M.).*

[5010] Важливі зауваження і застереження до цієї праці — V. Salari та співавт., 2016.

[5011] Ще раз відсилаємо читача до цитати із цієї праці, наведеної через одну виноску вище.

[5012] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Губка_Менгера#Властивості.*

[5013] Коротка історія терміна добре описана [1]. За даними, наведеними у згаданому вікіпедичному джерелі [1], можна припускати, що своєрідна, зігнута із суттєво потовщеним переднім кінцем, макроскопічна форма гіпокампа людини нагадувала багатьом дослідникам гусінь шовкопряда *(Bombyx mori)* або морського коника *(ἵππος — кінь, κάμπος — морське чудовисько)*, що було фіксовано італійським анатомом Giulio Cesare Aranzio [2]. Пізніше, аналогічні назви на ілюстраціях власної праці 1729 року використав німецький анатом Duvernoy [3]. R. Insausti та D. G. Amaral *(2012)* стосовно цього пишуть: *«The anatomist Arantius (1587) first used the term «hippocampus» (or sea horse); he considered the three-dimensional form of the grossly dissected human hippocampus to be reminiscent of this sea creature. It is actually unclear from the account of Arantius which particular aspect or surface of the hippocampal formation reminded him of the sea horse since he also likened the hippocampus to a silkworm».* Детальна історія терміна — F. T. Lewis, 1923. Див. також J. Duque-Colorado та співавт., 2025.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus.* Див. також H. El Falougy, J. Benuska, 2006.

[2] Arantius [Bononiensis], 1529/1530–1589, Болонський університет; друкована згадка терміна — 1587 рік *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus • E. Engelhardt, 2016)*.

[3] Йдеться про Johannes Georgius Duvernoi (1691–1759); E. Engelhardt, 2016.

[5014] *ἵππος* — кінь, *κάμπος* — морське чудовисько.

[5015] *ὑδρο* — вода, *ἵππος* — кінь. **Джерело:** *https://ru.wikipedia.org/wiki/Гиппокампус_(мифология).*

[5016] Станом на 2025 рік за пошуковим запитом *«hippocampus»* у ресурсі *PubMed* відображається близько 200 тис. бібліографічних посилань; за цим показником більш досліджуваними нейроанатомічними об'єктами є хіба що *«spinal cord»* — ~270 тис., *«hypothalamus»* — ~185 тис. і *«retina»* — ~170 тис. Для порівняння, за пошуковим терміном *«striatum»* відображається ~102 тис. публікацій, *«cerebellum»* — ~102 тис., *«frontal lobe»* — ~110 тис., *«hypophysis»* — ~85 тис., *«mesencephalon»* — ~71 тис., *«temporal lobe»* — ~74 тис., *«thalamus»* — ~68 тис., *«occipital lobe»* — ~45 тис., *«amygdala»* — ~50 тис., *«pons»* — ~43 тис., *«parietal lobe»* — ~42 тис., *«medulla oblongata»* — ~30 тис., *«olfactory bulb»* — ~18 тис., *«insular cortex»* — ~7 тис.

[5017] Найпростіший переклад лат. *limbus — «край», «межа»*; *https://en.wiktionary.org/wiki/limbus.*

[5018] Тут і надалі залишаємо транслітераційний переклад; смисловий переклад — внутрішньонюхова кора.

[5019] У цій перехідній зоні виокремлюють також припідставку *(parasubiculum)*, препідставку *(presubiculum)*, а також характерну для приматів ділянку *prosubiculum* — поміж підставкою та полем CA1 [1]. Послідовність частин гіпокампально-ентонірального комплексу приматів у перехідній зоні на поперечному зрізі наступна *(див., приміром, H. M. Duvernoy, 1988, fig. 3, с. 16)*: поле CA1, *prosubiculum*, власне підставка *(англ. — subiculum proper)*, препідставка, припідставка, ентоніральна кора.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum.*

[5020] Абревіатура від *«Cornu Ammonis»* — ріг єгипетського бога Амона з баранячою головою [1]. Назва *«ріг овна» («Ram's horn»)* запропонована данським анатомом Jacques-Bénigne Winslow [2] у 1732, пізніше хірургом Rene Jacques Croissant de Garengeot уведено термін *«cornu Ammonis»* [3]. У якості назви усієї розглядуваної частини мозку усталився термін *«гіпокамп»*, стосовно її частини, у ранній літературі, — Амонів ріг, на даний час — власне гіпокамп *(англ. — hippocampus proper)*, поля CA1–CA4. S. Ramon y Cajal виділяв у аммоновому розі гризунів *regio inferior*, що містив особливо великі пірамідні клітини, і *regio superior (решта гіпокампа);* R. Lorente de No виокремив на поперечному зрізі гіпокампа ряд полів аммонового рогу: у межах *regio inferior* — поля CA3 і CA2 на підставі відсутності входу мохоподібних волокон у CA2, *regio superior* позначено ним як поле CA1 *(N. Ishizuka та співавт., 1990)*. У подальшому цим же автором виокремлено підполя полів CA3 і CA1, в основному з огляду на особливості дендритного дерева і аксональних розгалужень при фарбуванні за Ґольджі *(Ibid.)*. У деяких роботах в якості поля CA4 розглядають поліморфний шар, або ворітну зону зубчастої звивини *(Ibid.)*, у інших — поле CA4 вважають частиною гіпокампального шару кори, вміщеною у ворота зубчастої звивини; у зв'язку з цим пропонується не вживати термін *«поле CA4» (D. G. Amaral та співавт., 2007).*

[1] Від дав.-грец. *Ἄμμων* — прихований; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Амон.*

[2] 1669–1760; *https://en.wikipedia.org/wiki/Jacob_B._Winslow.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus.* Детальна історія терміна — F. T. Lewis, 1923. Див. також J. Duque-Colorado та співавт., 2025.

[5021] Ворітна зона або *«поле CA4».*

[5022] За однією з версій, зубчаста звивина формується прогеніторами нейроепітелію, що дає початок CA1–CA4, котрі, однак, мігрують тангенціально, в напрямку краю майбутньої зони CA4 і, виселившись у речовину незрілого мозку навколо краю CA4, формують підковоподібний кількашаровий кірковий комплекс — зубчасту звивину [1]. За точнішою версією — з точки зору розташування радіарних гліоцитів, які наскрізь пронизують нейроепітелій, майбутня зубчаста звивина таки володіє власною, у подальшому — крайовою ділянкою нейроепітелію, нейробластний пласт якої відривається від суцільного шару — *майбутнього власне гіпокампа («hippocampus proper», поля CA1-CA4)* — і підковоподібно згинається навколо CA4 *(L. Xu та співавт., 2015).*

[1] *http://www.wikiwand.com/en/Glucocorticoids_in_hippocampal_development.*

[5023] Такі особливості мікроскопічної картини поперечного зрізу основної частини гіпокампа можуть навести на асоціацію з морським коником, однак характерна назва цій частині мозку присвоєна, вочевидь, саме через макроскопічну схожість *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus#/media/File:Hippocampus_and_seahorse_cropped.JPG).*

[5024] Перегородково-скроневу, або септотемпоральну, у приматів — каудоростральну, або задньо-передню, у інших тварин — дорзально-вентральну.

[5025] Радіарну.

[5026] Як варіант — каудальний, септальний.

[5027] Розташований спереду, рострально від вентрального полюса, тобто протилежно до розташування у приматів.

[5028] Як варіант — ростральний, темпоральний.

[5029] Розташований ззаду, каудально від дорзального полюса; O. F. O'Leary, J. F. Cryan, 2014, з посиланням на: M. Sasaki та співавт., 2004; J. Poppenk та співавт., 2013; G. Flore та співавт., 2016.

[5030] Так що вздовж темпоросептальної *(каудоростральної осі)* співвідношення об'ємних часток CA3 й CA1 зростає від ~0.4 *(каудально)* до ~1 *(рострально)*, причому в основному через поступову зміну об'єму *str. radiatum.*

[5031] H. M. Duvernoy, 1988; G. Neves та співавт., 2008; E. I. Moser та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

[5032] Пронизний шлях *(шлях, що пронизує),* англ. — *perforant path.* Назву запропонував, очевидно, S. Ramon y Cajal *(1893; див. D. G. Amaral та співавт., 2007)*; зв'язки між енториальною корою та зубчастою звивиною описано S. Ramon y Cajal.

[5033] Йдеться про *sulc. hippocampalis.* M. P. Witter *(2007 b)*: *«After leaving the entorhinal cortex, perforant path fibers enter the underlying white matter and the angular bundle.* ***They then traverse the pyramidal cell layer of the subiculum and cross the hippocampal fissure to enter the dentate gyrus,*** *or distribute to the molecular layer of the subiculum and the hippocampus. The entorhinal cortex fibers also take alternative routes such as projecting through the alveus before entering the hippocampus, or by traversing the molecular layers of the entorhinal cortex, pre and parasubiculum. The general orientation of entorhinal fibers within hippocampal subfields is parallel to the principal cell layers, and it has been described that entorhinal fibers in the molecular layer of the CA fields continue around the tip of the enclosed blade of the dentate gyrus to enter the dentate molecular layer (Ramon y Cajal, 1911; Witter, 1989)» (виділено нами — В. М.).*

[5034] Пірамідні нейрони поля CA1 дорослого щура отримують одночасно прямі входи від основних нейронів III-го шару енториальної кори *(перфорантний шлях)* і від пірамідних нейронів CA3 *(колатералі Шафера)*, деякі інтернейрони, повністю занурені у *str. moleculare et substratum lacunosum* поля CA1 отримують лише входи від перфорантного шляху *(R. Kajiwara та співавт., 2008)*.

[5035] Пірамідні нейрони *subiculum*, у свою чергу, віддають збуджувальні проєкції на пірамідні нейрони III-го і V-го шарів енториальної кори, нейрони *presubiculum* — на нейрони II-го, III-го і V-го шарів енториальної кори *(E. T. Rolls, 2018)*.

[5036] Поки що без зворотних прямих проєкцій із зубчастої звивини в енториальну кору.

[5037] Zn^{2+} концентрується у синаптичних везикулах так званих *«цинк-ергічних» (зазвичай, глутаматергічних)* терміналей, чинить співмедіаторний вплив на постсинаптичні нейрони і тому бере участь у реалізації різноманітних функцій мозку, в тому числі — у запам'ятовуванні нової інформації й у навчанні.

[5038] Ймовірно, у цитованій тут праці E. T. Rolls *(2018)* йдеться про ділянки TH і TF. На наш погляд, це ділянки, позначені у цитоархітектонічній праці C. Von Economo *(2009, fig. 1 b, c. 3; табл. 1, c. 8): TF — «fusiform area», TH — «hippocampotemporal area».* **Термін *g. parahippocampalis* тут і надалі подаємо у транскрипційному/транслітераційному перекладі; смисловий переклад — *«приморськоконикова звивина».***

[5039] *Perirhinalis*.

[5040] **Тут і надалі залишаємо транскрипційний/транслітераційний переклад; смисловий переклад — внутрішньонюхова кора.**

[5041] Син. — вентральний потік, англ. — *ventral stream*; шлях *«що?»* [1]. Послідовність ділянок кори, що формують шлях, наступна: поля V1, V2, V4, задня нижня скронева кора [2], передня нижня скронева кора [3], тобто PIT і AIT; орбітофронтальна кора, кора передньої *(поле BA 32)* й підколінної *(поле BA 25)* частини поясної звивини; асоціативні зони слухової кори *(поле BA 22).*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.*

[2] *«posterior inferior temporal cortex»* (PIT), поле BA 20.

[3] *«anterior inferior temporal cortex»* (AIT), поле BA 20.

[5042] Ймовірно, у цитованій тут праці E. T. Rolls *(2018)* йдеться про ділянки TH і TF. Щодо їхньої природи — див. виноску 5038.

[5043] Кінець дорзального шляху зорової системи, син. — дор-

зальний потік, англ. — *dorsal sream,* шлях «*де?*» або «*як?*» [1]. Послідовність ділянок кори, що формують шлях, наступна: V1, V2, дорзомедіальне поле [2] і серединне скроневе зорове поле [3], медіальне верхнє скроневе поле [4], бічна внутрішньотім'яна кора [5] й вентральна внутрішньотім'яна кора [6].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.*

[2] «*dorsomedial area*», (DM/V6); *https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_cortex#V6.*

[3] «*middle temporal visual area*», (MT/V5); *https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_cortex#V5.*

[4] «*medial superior temporal area*» (MST); *https://en.wikipedia.org/wiki/Medial_superior_temporal_area.*

[5] «*lateral intraparietal cortex*» (LIP); *https://en.wikipedia.org/wiki/Parietal_lobe.*

[6] «*ventral intraparietal cortex*» (VIP); *https://en.wikipedia.org/wiki/Parietal_lobe.*

5044 Відіграє ключову роль у формуванні мережі оперантного спокою мозку [1], у запам'ятовуванні й навчанні, формуванні енграм просторової й емоційної пам'яті, процесуальної пам'яті, медитативної поведінки, корелятів уваги і психічної активації *(«arousal»)* та усвідомлення *(«awareness»)*, балансу зовнішньої і внутрішньої уваги, інтеграції елементів пам'яті про переживання й оточення, формуванні сигналів для зміни поведінкової стратегії, внутрішньо спрямованого мислення *(«internally directed thought») (R. Leech, D. J. Sharp, 2014)* • перфузія крові і метаболічна активність через цю ділянку кори на 40 % вища, ніж у середньому через цю частку кори й кори преклину *(Ibid., з посиланням на M. E. Raichle та співавт., 2001),* причому когнітивна напруга зменшує перфузію задньої поясної кори на ~6 % *(Ibid., з посиланням на A. Pfefferbaum та співавт., 2011)* • патологія задньої частини поясної звивини відіграє ключову роль у патогенезі черепно-мозкової травми, хвороби Альцгеймера, сенільної енцефалопатії й старіння мозку, розладів спектра аутизму, шизофренії, синдрому гіперактивності/дефіциту уваги, депресивного розладу *(Ibid.).*

[1] Син. — мережа пасивного режиму роботи мозку; англ. — *default mode network*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network*; див. виноски 2796 і 6516, а також с. 445–448.

5045 Відіграє значну роль у формуванні епізодичної пам'яті, просторової пам'яті, у запам'ятовуванні з використанням просторової уяви, у навігації, в уявленні майбутніх подій та у формуванні уявлення про загальний контекст поточної події; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Retrosplenial_cortex.*

5046 Усі ці, і багато інших аспектів функції гіпокампа буде оглянуто далі з відповідними посиланнями на першоджерела. Тут наводимо лише джерело для первинного ознайомлення: *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus#Function.*

5047 M. S. Fanselow, H.-W. Dong, 2010; див. також R. Vos de Wael та співавт., 2018.

5048 **Тут і надалі залишаємо транскрипційно-транслітераційний переклад оригінального терміна *regio retrosplenialis;* смисловий переклад — заваликова, або позадваликова кора.**

5049 Англ. — *long-term potentiation.*

5050 Йдеться про гострі хвилі і брижі, англ. — *sharp waves and ripples (https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples).*

5051 M. El Amki та співавт., 2015; F. Woitke та співавт., 2017; N. V. Gulyaeva, 2019; C. Kathner-Schaffert та співавт., 2019; Z. Ritchey та співавт., 2019; M. A. Ahad та співавт., 2020.

5052 J. C. Frankowski та співавт., 2019; N. V. Gulyaeva, 2019; S. Meysami та співавт., 2019; L. B. Ngwenya, S. C. Danzer, 2019; H. Ben-Moshe та співавт., 2020.

5053 C. F. Cavarsan та співавт., 21018; A. Fitsiori та співавт., 2019; V. R. Santos та співавт., 2019.

5054 S. H. Choi, R.E. Tanzi, 2019; Y. Yang та співавт., 2016; M. Heyck, A. Ibarra, 2019; L. Dahan та співавт., 2020; M. Verny, C. Duyckaerts, 2020.

5055 S. Nakahara та співавт., 2018; J. C. Bartsch та співавт., 2019; G. Davies та співавт., 2020.

5056 V. Fasick та співавт., 2015; M. Grilli, 2017; V. Vasic, M. H. H. Schmidt, 2017.

5057 Навед. за D. G. Amaral та співавт., 2007.

5058 Навед. за M. P. Witter, 2007 b.

5059 Наводимо згідно з даними, оглянутими у: D. G. Amaral та співавт., 2007; M. P. Witter, 2007 b; G. Neves та співавт., 2008; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

5060 Перфорантний шлях щонайменше щура містить невелику кількість проєкційних волокон від пре- і припідставки *(D. G. Amaral та співавт., 2007, з посиланням на C. Kohler, 1985)*, які, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край sulc. hipрocampalis й не перфоруючи її; постсинаптичні клітини щодо цих волокон невідомі; ймовірно, вони передають інформацію, яка надходить у препідставку від переднього таламічного ядра *(D. G. Amaral та співавт., 2007).*

5061 У зрілого щура у II шарі ентorінальної кори ~112 тис. основних клітини *(«principal cells»; J. Lopez-Rojas, M. R. Kreutz, 2016, першоджерело не вказано).* M. Witter, 2011: *«...the neurons that are among the main recipients of incoming axons and constitute the major source of entorhinal output to a variety of cortical and subcortical structures, are generally pyramidal cells or modified versions, the so-called stellate cells (in LEC these are often referred to as fan cells; Canto et al., 2008; Moser et al., 2010). These mainly utilize glutamate as an excitatory neurotransmitter».*

5062 Формують так званий скронево-аммоновий шлях *(англ. — temporo-ammonic pathway)*, котрий у деяких випадках схильні розглядати як окрему гілку перфорантного шляху *(G. Neves та співавт., 2008)*; щодо просторової структури проєктування і електрофізіологічних властивостей проєкційних нейронів ентorінальної кори — див. також працю U. Heinemann та співавт., 2006. Див. також виноску 5589.

5063 Постсинаптичні щодо цих волокон нейрони невідомі; ймовірно, вони передають інформацію, яка надходить у *presubiculum* від передніх таламічних ядер *(D. G. Amaral та співавт., 2007).*

5064 Йдеться про те, що належність перелічених далі видів волокон до перфорантного шляху слід припускати як найбільш імовірну.

5065 Проекції у CA3 — глутаматергічні; проєкційні волокна від латеральної порції ентorінальної кори *(латеральний перфорантний шлях)* — енкефалінпозитивні *(J. P. Pierce та співавт., 2014, з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007),* від медіальної *(медіальний перфорантний шлях)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні *(https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path).*

5066 І, можливо, шару V.

5067 Див. виноску 5062.

5068 Англ. — *stellate cells.*

5069 Волокна перфорантного шляху, що іннервують поле CA3, експресують також енкефалін *(J. P. Pierce та співавт., 2014, з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007).*

5070 *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.*

5071 *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.*

5072 За даними D. G. Amaral, M. P. Witter, 1989 — ~4 мм.

5073 Враховуючи ймовірну коекспресію обох пептидів, або нейропептиду-Y і парвальбуміну, серед постсинаптичних нейронів ворітної зони зубчастої звивини превалює ГАМК-ергічний фенотип.

[5074] Діаметр ~0.1 мкм.

[5075] Діаметр одного варикозитату — 0.5–1.0 мкм.

[5076] Як і показники конвергентності проєкцій енторінальної кори на проєкційні нейрони зубчастої звивини.

[5077] Англ. — *long-term potentiation.*

[5078] Цит. за *https://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_potentiation.* У цій праці автор не вказує вид використаних експериментальних тварин. З матеріалу праці T. Lømo *(2003)* стає зрозуміло, що йдеться про кролів.

[5079] J. E. Lisman та співавт., 2007; C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: H. Eichenbaum та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014; E. I. Moser та співавт., 2017.

[5080] Ймовірно, йдеться щонайменше про клас ссавців — B. M.

[5081] Формує випуклу поверхню клітинноволоконного шару звинини, на відміну від внутрішнього шару, котрий формує увігнуту, ворітну частину.

[5082] Англ. — *mossy cell.*

[5083] У людини — багата клітинними елементами, містить ~2 млн. нейронів *(M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990)*.

[5084] Транслітераційний переклад оригінальних термінів — *«супрапірамідна й інфрапірамідна зони».*

[5085] Практично не змінюється впродовж життя; за деякими іншими даними — ~2 млн., M. J. West та співавт., 1991, *табл. 6.*

[5086] За даними M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990 — ~15.4 млн нейронів.

[5087] З посиланням на L. Seress, 1988.

[5088] M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990; оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[5089] З посиланням на M. J. Sá та співавт., 1999.

[5090] Частково оточує і вкриває *(«caps and partially surrounds») nc. mamillaris medialis*.

[5091] Ймовірно, глутаматергічні, більшість коекспресує кальретинін, деякі — ще й речовину P.

[5092] Преферентно іннервовані серотонінергічними аферентами.

[5093] Значна кількість шовних аферентів зубчастої звивини — невідомого медіаторного фенотипу.

[5094] Активовані α_1-адренорецептори діють у G_q-залежний спосіб, збільшують внутрішньоклітинну концентрацію IP3 і діацилгліцеролу; α_2-адренорецептори діють через G_i, пригнічують аденілатциклазу й продукцію цАМФ; β-адренорецептори стимулюють G_s, аденілатциклазу і збільшують внутрішньоклітинний рівень цАМФ *(L. Y. Prince та співавт., 2016).*

[5095] L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: C. C. Smith, R. W. Greene, 2012; N. Lemon, D. Manahan-Vaughan, 2012; T. Takeuchi та співавт., 2016.

[5096] D_1 і D_5 *(сімейство D_1-подібних рецепторів)* рецептори діють через $G_s\alpha$, активують аденілатциклазу і запускають цАМФ-залежний шлях трансдукції; рецептори D_2, D_3 і D_4 *(сімейство D_2-подібних рецепторів)* — через $G_i\alpha$ пригнічують продукцію цАМФ аденілатциклазою *(https://en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor).*

[5097] Див. с. 52.

[5098] Через $G_{q/11}$ активує фосфоліпаза-C/інозитол-3-фосфатний шлях трансдукції; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gq_alpha_subunit.*

[5099] Сказати б, краплеподібними відносно апікального дендриту.

[5100] Ядро — ~10–12 мкм у діаметрі.

[5101] Септальному, ростральному.

[5102] Мохоподібні проєктивні волокна.

[5103] Англ. — *contact probability*; йдеться про показник, який характеризує ймовірність існування синапсу між двома довільно вибраними нейронами обох ділянок у межах розглядуваного поперечного зрізу гіпокампа.

[5104] Цитометричні дані для гранулярних нейронів різної локалізації у межах одного зрізу дещо різняться.

[5105] Існує й ряд інших міжвидових відмінностей у структурі зубчастої звивини *(Ibid.)*.

[5106] З посиланням на N. L. Desmond, W. B. Levy, 1985.

[5107] Сумарна довжина усіх стовбурів і термінальних колатералей, що разом складають єдину аксональну систему нейрона — розгалуження єдиного *(первинного)* аксонального стовбура. У даному випадку йдеться про аксони, відомі у полі CA3 як мохоподібні волокна.

[5108] Англ. — *euclidean distance.*

[5109] Англ. — *maximal path distance.*

[5110] Максимальна кількість біфуркацій вздовж однієї вибраної односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі.

[5111] Методологічна робота.

[5112] AMPAR, NMDAR, каїнатні рецептори і метаболічні рецептори глутамату.

[5113] $ГАМК_A$.

[5114] Пластичність медіаторного фенотипу клітин-зерен, вочевидь, є прикладом глибшого, на даний час слабко дослідженого механізму *(D. Dulcis, N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2015; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2015)*.

[5115] T. Imai та співавт., 2014; M. Sakamoto та співавт., 2014; A. Gengatharan та співавт., 2016; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016; P. M. Lledo, M. Valley, 2016.

[5116] M. Batailler та співавт., 2014, 2016, 2018; T. Goodman, M. K. Hajihosseini, 2015; R. Maggi та співавт., 2015; M. Migaud та співавт., 2015; L. Butruille та співавт., 2017; A. Paul та співавт., 2017; S. Yoo, S. Blackshaw, 2018; K. Bartkowska та співавт., 2023; E. A. Makrygianni, G. P. Chrousos, 2023; M. Bedos та співавт., 2025. Див. також виноски 3113 та 3123.

[5117] A. Ernst та співавт., 2014.

[5118] Фактично, субгранулярна *(підзерниста)* зона охоплює глибокі відділи зернистого шару і/або зовнішні відділи поліморфного шару.

[5119] Базальні дендрити описано у деяких клітин-зерен інтактного зрілого мозку приматів і людини, а також у на тлі епілептичного процесу; C. E. Ribak, L.A. Shapiro, 2007.

[5120] Для ознайомлення з темою пропонуємо нашу роботу *(В. И. Цымбалюк та співавт., 2005, глава 5, с. 302–353)*, а також новіші огляди: C. T. Ekdahl та співавт., 2009; S. Robel та співавт., 2011; C. T. Ekdahl, 2012; J. B. Aimone та співавт., 2014; M. G. Ruscio та співавт., 2015; A. Alunni та L. Bally-Cuif, 2016; Z. Chaker та співавт., 2016; V. Chesnokova та співавт., 2016; E. Gebara та співавт., 2016; M. M. Holmes, 2016; D. A. Lim та A. Alvarez-Buylla. 2016; D. B. McKim та співавт., 2016; M. Opendak та співавт., 2016; C. Catavero та співавт., 2017; M. Faykoo-Martinez та співавт., 2017; H. M. Jahn, M. Bergami, 2017; C. Navarro Sanchis та співавт., 2017; A. Pistikova та співавт., 2017; F. R. Tang та співавт., 2017; K. V. Adams, C. M. Morshead, 2018; W. T. Allison, 2018; P. Baptista, J. P. Andrade, 2018; M. Bedos та співавт., 2018; I. Farhy-Tselnicker, N. J. Allen, 2018; H. M. Jahn, M. Bergami, 2018; G. Kempermann та співавт., 2018; V. Martínez-Cerdeño, S. C. Noctor, 2018; J. Medina, J. L. Workman, 2018; G. Ponti та співавт., 2018; T. Toda, F. H. Gage, 2018; J. P. Andreotti та співавт., 2019; M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019; C. Arcuri та співавт., 2019; K. Obernier, A. Alvarez-Buylla, 2019; S. A. Redmond та співавт., 2019; J. S Snyder, 2019; Y. D. Teng, 2019; S. Yagi, L. A. M. Galea, 2019.

[5121] 0.003 % усієї популяції; у миші — 0.03–0.06 % усієї популяції за добу *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*.

[5122] За іншими підрахунками — 0,02 % усієї популяції *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*.

[5123] H. Suh та співавт., 2009; R. M. Walton, 2012; P. Duarte-Guterman та співавт., 2015; R. Mahmoud та співавт., 2016; J. Song та співавт., 2016; C. Catavero та співавт., 2017; I. Farhy-Tselnicker, N. J. Allen, 2018; T. Toda, F. H. Gage, 2018; C. Arcuri та співавт., 2019; M. Ito та співавт., 2019.

[5124] Причому йдеться не лише про енграмування інформації за участю нових клітин-зерен, а й про її роздільне енграмування, так звану сепарацію патернів енграмованої інформації *(«pattern separation»; S. Becker, 2017; T. F. A. França та співавт., 2017)*, у чому, як вважають, важливу роль відіграє нейронна мережа зубчастої звивини *(див. далі)*.

[5125] Стриманого тону *(на відміну від попереднього обнадійливого)* раптом набули сучасні коментарі щодо ролі порушень нейрогенної активності зрілого мозку людини у формуванні патології мозку, наприклад, психічної *(C. Weissleder та співавт., 2019)*. Чи не остання на момент виходу цього видання книги праця, яка прагне підтвердити наявність проліферуючих нейральних прогеніторів у зубчастій звивині зрілого мозку людини — I. Dumitru та співавт., 2025. Щоправда, робить вона це непрямим чином, тобто без ідентифікації експресії усіх необхідних білкових маркерів у зразках речовини мозку, натомість, автори використовують методологію секвенування РНК окремих ядер, мабуть імуногістохімічну ідентифікацію білка Ki-67 і алгоритми машинного навчання для аналізу отриманої інформації. Загальний стан справ у проблемі ідентифікації нейроногенезу у зрілому людському мозку: G. Kempermann та співавт., 2018; M. F. Paredes та співавт., 2018; S. Gandhi та співавт., 2019; G. Zanirati та співавт., 2023. **Див. також:** M. Piumatti та співавт., 2017; L. Bonfanti та співавт., 2024; с. 223–224, виноски 3112–3124.

[5126] Щоправда, з помітно меншим завзяттям — J. S. Snyder, 2019.

[5127] Уже сама назва статті розкриває її лейтмотив: *«Adult hippocampal neurogenesis in mammals (and humans): The death of a central dogma in neuroscience and its replacement by a new dogma»*. Із резюме: *«The review is a critical appraisal of the history and present status of the phenomenon of adult hippocampal neurogenesis (AHN) in the mammalian and human brain. Previous as well as most current studies of AHN have focused on highly inbred domestic mice and rats that are examined in rigorously controlled laboratory environments using psychology-based behavioral tests. However, this approach cannot reveal the adaptive significance of AHN, a key unresolved question in the field. After the publication of several thousand articles in the field over the last 20 years, little progress has been made in our understanding of the biological utility of AHN in the real world»*.

[5128] На тлі травми мозочка постнатальної миші; A. Wojcinski та співавт., 2017; J. P. Andreotti та співавт., 2018. Нагадаємо, що прогенітор — мітотично активна клітина, котра, однак, втратила здатність до асиметричного поділу з відтворенням собі подібної серед дочірніх. Відповідно, стовбурова клітина такою властивістю володіє, отже, здатна *«самовідтворюватися»* у наступному клітинному поколінні.

[5129] Йдеться про процедуру так званого прямого репрограмування фібробластів *(потенційно — будь-яких «доступних» для отримання клітин; D. Kwon та співавт., 2018)* у, приміром, нейрони шляхом уведення необхідних векторів, що експресують протягом певного часу потрібні онтогенетичні фактори транскрипції *(N. Yang та співавт., 2011)*, або й узагалі епігенетичними впливами, приміром, під дією так званих малих молекул [1] *(D. Liu та співавт., 2018)* чи малими РНК та РНК-зв'язуючими білками *(S. Gopalakrishnan та співавт., 2015)*. Наявність таких механізмів *in vivo* поки що не спростовано, однак і не доведено.

[1] 1) вальпроєвої кислоти, натрієвої солі масляної кислоти, аскорбінової кислоти, ретиноєвої кислоти, 2) синтетичних пригнічувачів білків, що модифікують гістоновий апарат, 3) речовин, що пригнічують трансдукцію TGF-β-каскадом, каскадом GSK-3β чи MAPK-каскадом, 4) агоністів Shh-шляху, 5) інгібіторів кінази ROCK тощо; D. Liu та співавт., 2018.

[5130] Виявлено у вівці.

[5131] Йдеться про явище реекспресії зрілими нейронами маркерів клітинного циклу і каріокінез, котрий, однак, закінчується апоптотичною загибеллю поліплоїдного нейрона. Епізодичні дослідження кількох десятиліть дозволили верифікувати такий механізм загибелі нейронів головного мозку ссавців, у тому числі людини *(Y. B. Yurov та співавт., 2011; T. Arendt, 2012; A. Kuhla та співавт., 2015)*. У зрілих нейронах головного мозку ссавців можлива реплікація частин ядерного геному у відповідь на активацію деяких регуляторів клітинного циклу на тлі різноманітних екзогенних впливів і дії позаклітинних патологічних факторів *(наприклад, β-амілоїдного пептиду; K. Herrup, Y. Yang, 2007)*. Результатом є апоптотична елімінація; часовий проміжок між обмеженою реплікацією геному і загибеллю нейрона складає не менше 6–12 міс. *(Ibid.)*. Гіперплоїдію виявлено у нейронах мозочка *(клітини Пуркіньє)*, кори великого мозку, нюхової цибулини, гіпокампа, у мотонейронах спинного мозку, у нейронах спинномозкових вузлів різних видів ссавців *(T. Arendt, 2012)*. При цьому, попри анеуплоїдність третини нейробластів *(S. C. Rehen та співавт., 2001)*, у зрілому мозку людини кількість анеуплоїдних нейронів становить ~11,5 % з тенденцією до вікового зменшення *(H.-G. Fischer та співавт., 2012)*. Дебют хвороби Альцгеймера корелює зі збільшенням частки таких клітин, розвиток клінічної картини — з неухильним зменшенням; близько 10 % нейронів, розташованих у вогнищах дегенеративного процесу при хворобі Альцгеймера, реекспресують ключові фактори прогресії клітинного циклу: цикліни A, B, D і E, циклінзалежні протеїнкінази, субодиницю репліказного комплексу PCNA, фактор Ki67, інгібітори циклінзалежних кіназ із сімейства Ink та Cip/Kip *(K. Herrup, Y. Yang, 2007)*. Подібні явища відмічають і у вогнищах нейродегенерації при бічному аміотрофічному склерозі, атаксії-телеангіектазії, хворобі Паркінсона, ішемічному інсульті і вірусному енцефаліті *(Ibid.)*. Можливо, описаний механізм має спільну основу з іншим явищем — обмеженою реплікацією *(ендореплікацією)* внаслідок надмірної активації репараз після значного мутаційного процесу у клітині *(М. Сингер, П. Берг, 1998, с. 306–314; D. T. Fox, R. J. Duronio, 2013)*. Такого роду ситуація може виникати на тлі тривалої екзайтації нейронів унаслідок тривалої неефективної трансформації нейронних мереж. Ряд регуляторів клітинного циклу експресуються у зрілих нейронах, де виконують нетипові функції: білки Rb *(retinoblastoma protein)* і фактор транскрипції E2F1 виявляють у цитоплазмі і дендритах, клітинний стрес супроводжується швидкою їх транслокацією із ядра у цитоплазму *(G. D. Strachan та співавт., 2005)*; протеїнкіназу Cdk5 виявляють у синапсах, де вона бере участь у регуляції активності білків цитоскелета *(J. Zhang та співавт., 2008)*, під час абортивного клітинного циклу спостерігають її транслокацію з ядра у цитоплазму; елементи пререплікативного комплексу ORC виявлені серед білкових фракцій синапсів зрілих нейронів *(Z. Huang та співавт., 2005)*. Деякі автори називають механізм квазімітотичної загибелі старіючих нейронів *«senescence after differentiation» (оглянуто C. Osorio та співавт., 2019)* і розглядають у якості маркерів цього явища збільшення експресії β-галактозидази, ліпофусцину і IL-6 *(D. Jurk та співавт., 2012; R. M. Naylor та співавт., 2012; F. C. C. Tan та співавт., 2014; A. C. M. Paquola та співавт., 2017; M. J. McConnell та співавт., 2017; B. M. Verheijen та співавт., 2018)*. Ми пропонуємо стрункішу назву — реплікоз. Такий механізм загибелі описано для оксинергічних, холінергічних і дофамінергічних нейронів проміжного мозку, стовбура і базальних ядер *(L. Panossian та співавт., 2011)*; маркери клітинного циклу виявляють у нейронах головного мозку літніх осіб і на тлі хвороби Альцгеймера *(L. A. van Leeuwen, J. J. Hoozemans, 2015; J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017; N. Musi та співавт., 2018)*, Cdk5 фосфорилює як pRb, так і τ-протеїн *(D. Mao, P. W. Hinds, 2010)*; ядерна локалізація Cdk5 необхідна для підтримання постмітотичного статусу нейронів *(J. Zhang та співавт., 2008)*, вихід цієї протеїнкінази за межі ядра під впливом мікробних антигенів чи ліпополісахариду на тлі хвороби Альцгеймера *(P. Zhang та співавт., 2016; E. Pretorius та співавт., 2018)* ініціює програму клітинного циклу *(M. Hamdane та співавт., 2005; L. Crews та співавт., 2011; A. C. Hradek та спі-*

вавт., 2015; Y. R. Na та співавт., 2015), приміром, через фактор NLRP3 *(B. D'Angelo та співавт., 2017; B. Bai, 2018; A. Wilkaniec та співавт., 2018)*, що може потенціюватися у присутності йонів заліза *(K. Nakamura та співавт., 2016; A. Ashraf та співавт., 2018; V. Manickam та співавт., 2018)*. Ініціація клітинного циклу без його реалізації, мозаїчна активація його складових обертається активацією апоптотичної елімінації клітини *(I. I. Kruman та співавт., 2004)*, що виявлено й для зрілих міоцитів *(R. Sharma та співавт., 2017)*. Інгібітори клітинного циклу за таких умов можуть мати позитивний ефект у лікуванні хвороби Альцгеймера *(J. H. Hor та співавт., 2018)*. Однак аналогічний механізм може призводити й до каріокінезу з появою поліплоїдних *(J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017; E. Barrio-Alonso та співавт., 2018)* чи ширше — анеуплоїдних нейронів *(явище соматичного мозаїцизму, A. C. M. Paquola та співавт., 2016; M. J. McConnell та співавт., 2017; R. Sharma та співавт., 2017; J. Caneus та співавт., 2018; M. Leija-Salazar та співавт., 2018; B. M. Verheijen та співавт., 2018; D. Villela та співавт., 2018)*. Одним із наслідків такої ситуації може бути збільшення кількості експресованих копій APP *(D. M. Bushman та співавт., 2015)*. Полегшення завершення клітинного циклу, приміром, кардіоміоцитів, сприяє їх збереженню від реплікозу *(P. Anversa, A. Leri, 2013; M. Hesse та співавт., 2017; P. Locatelli та співавт., 2018)*, що стимулює використання такого підходу й стосовно мозку *(J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017)*. Однак цілком очевидно, що більш вагомою є тактика зменшення промітотичного впливу чи експресії перерахованих вище факторів клітинного циклу у нейронах *(J. Zhang та співавт., 2008; M. Carvalho та співавт., 2013)*.

5132 На поперечному зрізі проходить ближче до ворітної поверхні поля CA1, прилягає до дорзальних волокон перфорантного шляху, і таким чином у працях S. Ramon y Cajal віднесений до макроскопічної *(й цитоархітектонічної)* частини гіпокампа, названої *alveus hippocampi*, ймовірно, через відповідну форму поверхні саме цієї частини гіпокампа з боку порожнини бічного шлуночка *(T. Deller та співавт., 1996)*. *Alveus* — рос. лоток; інші варіанти човен, лодь, ліжко, русло, річище, таз [1]. Цитоархітектонічно термін *«alveus»* відображає найближчий до вентрикулярної поверхні власне гіпокампа шар його поперечного зрізу *(див. поле CA3)*.

[1] *https://uk.glosbe.com/la/uk/alveus*.

5133 *«We found that the three fiber bundles originating from the entorhinal cortex (the perforant path, the alvear pathway, and the commissural connection)...»*.

5134 Припадає ~8 % від усіх аферентів; причому ~69 % аферентів — холінергічні, ~5 % — ГАМК-ергічні *(Y. Sun та співавт., 2017)*.

5135 X. Xu та співавтори *(2016)*, спираючись на дані A. Deshpande та співавторів *(2013)* і C. Kohler *(1985)*, свідчать про можливість прямих проєкцій нейронів підставки щура на клітини-зерна.

5136 При кількості цих клітин у одній півкулі — 1 млн *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*; ця цифра близька до озвученої вище — ~1.2 млн *(P. R. Rapp, M. Gallagher, 1996)*.

5137 Зовнішні три чверті молекулярного шару.

5138 Їхня загальна кількість у щура приймається на рівні ~200 тис. у одній півкулі *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

5139 За таких умов підрахунку — найвищий з можливих показників.

5140 Популяція астроцитарних гліоцитів гіпокампа гетерогенна; один астроцит клітинними виростами оточує і регулює функцію понад 100 000 синапсів *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)*; окрім функції *«гомеостазування»* синаптичної активності, для астроцитів виявлено можливість накопичення, утримання у складі спеціалізованих везикул і реалізації медіаторів, що отримали назву *«гліотрансмітерів»* [1]; ці медіатори чинять суттєвий вплив на синаптичну передачу й функцію нейронів *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)*. Останній факт аргументує використання терміна *«трипартитний синапс»* для означення більшості синапсів ЦНС *(Ibid.; M. M. Halassa та співавт., 2006)*.

[1] глутамат, АТФ, D-серин тощо; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gliotransmitter*.

5141 Популяція, окрім іншого, цікава тим, що її члени зберігають здатність до проліферації й отримують синаптичні входи від нейронів гіпокампа *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)*.

5142 Англ. — *basket cells*; гальмівні, експресують глутаматдекарбоксилазу, ГАМК або парвальбумін; відповідають щонайменше за зворотне гальмування клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*.

5143 З посиланням на C. E. Ribak, L. Seress, 1983.

5144 На відстані 50 мкм від основи шару.

5145 За даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo *(2012)*, — на ~1–1.5 мм.

5146 В основному збуджувальні; *https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_synapse*.

5147 В основному гальмівні; *https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_synapse*.

5148 Каудальних.

5149 Ростральних.

5150 Англ. — *mossy cells*; глутаматергічні нейрони.

5151 Тобто у поліморфному шарі зубчастої звивини.

5152 Англ. — *thorny excrescences*; див. далі.

5153 В оригіналі — *«pedunculate»*.

5154 Аксони мохоподібних клітин будь-якої окремо взятої точки покривають 75 % довжини зубчастої звивини, і при цьому ближні проєкції у молекулярний шар слабкі *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*; поширеність уздовж септотемпоральної осі за даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo *(2012)*, — ~6.6 мм.

5155 Внутрішня третина шару отримує проєкції виключно від іпси- і контрлатеральних нейронів поліморфного шару.

5156 Лише 0.7 % від усіх входів на клітини-зерна припадає на мохоподібні інтернейрони; Y. Sun та співавт., 2017.

5157 Йдеться про *«spatial tuning»*.

5158 Йдеться про *«pattern separation»*.

5159 ~3 % від усіх входів, причому 75 % з них — холінергічні; Y. Sun та співавт., 2017.

5160 Серед аферентів мохоподібної клітини 38 % припадає на ворітні ГАМК-ергічні інтернейрони, 22 % — на ГАМК-ергічні інтернейрони зернистого шару, ~4 % — на ГАМК-ергічні інтернейрони молекулярного шару, ~2.5 % — на ГАМК-ергічні непірамідні нейрони поля CA3 *(Y. Sun та співавт., 2017)*. Найбільшу кількість входів мохоподібні клітини отримують від клітин-зерен *(~57 % від усіх входів)*, найменшу — від енторінальної кори *(0.1 ± 0.06 %)* і *nc. septofimbrialis (1.5 ± 0.7 %; Y. Sun та співавт., 2017)*.

5161 Йдеться про явище *«frequency depression»*.

5162 З посиланням на Y. Sun та співавт., 2017.

5163 D. GoodSmith та співавт., 2017; Y. Senzai, G. Buzsaki, 2017; N. B. Danielson та співавт., 2017; N. B. Danielson та співавт., 2016; оглянуто K. Nakazawa, 2017.

5164 Дослівно — *«fire frequently»*.

5165 *«Have multiple place fields in different environments» (K. Nakazawa, 2017)*; важливо, що вид активності залежить від оточення.

5166 Дослівно — *«extremely sparse firing»*.

5167 *«... with only one place field in an environment» (K. Nakazawa, 2017)*. Це узгоджується з припущенням щодо ключової ролі клітин-зерен у диференційному енграмуванні патернів просторової інформації.

5168 Метричні орієнтири нанесено на підлогу і бічні стінки

експериментального поля. Особливості улаштування поля для тестування: «*The open field was a 46x46 cm square arena surrounded by 21-cm-high, black walls. Open field A had a black artificial leather floor and black plastic walls on which words were taped (Figure S6A). Open field B was placed in the same place as the open field A. Open field B had black plastic floor with black stripes taped in a grid manner and black plastic walls on which white lines were taped. The mice explored the open fields in the order of A–B–A' for 20 min each, separated by 5 min breaks in the home cage. Each mouse also explored the open field A and B in another room or in the same room surrounded by the curtain*» *(Y. Senzai, G. Buzsaki, 2017)*. Зміни метрики здійснювали у межах тієї ж експериментальної кімнати: «*Granule cells exhibited sparse firing, had a single place field, and showed only modest changes when the mouse was tested in different mazes in the same room*» *(Ibid.)*, див. *fig.* 6A, B.

5169 І пірамідних нейронів CA3c; див. далі.

5170 Як відкритого поля, так і експериментальної кімнати загалом; « *... pattern separation for subtle local cue discrimination may undergo greater implementation in CA3c cells when the granule cells differentiate the global cues*» *(K. Nakazawa, 2017)*; «*granule cells are less sensitive to local cue changes compared to the mossy and CA3 cells*» *(Ibid.)*.

5171 Англ. — *remapping*.

5172 **Дослівно:** «*... mossy cell remapping is more robust than that of granule cells, suggesting an instructive role of mossy cells in pattern separation*» *(K. Nakazawa, 2017)*; **або:** «*... mossy cells were more active, had multiple place fields and showed stronger remapping of place fields under the same conditions*» *(Y. Senzai, G. Buzsaki, 2017)*.

5173 «*Considering its high spike transmission probability, low probability of place field inheritance from granule to mossy cells is unexpected and truly astonishing*» *(K. Nakazawa, 2017)*.

5174 Розташована у воротах зубчастої звивини ділянка кори гіпокампа *(D. Kubota та співавт., 2003, fig. 2; D. Ropireddy та співавт., 2011)*, фактично, відповідає поняттю «*поле CA4*», вжиток якого деякими авторами вважається анахронічним.

5175 Цей шлях зв'язку названо автором «*CA3 "backprojection" to the dentate gyrus*».

5176 Англ. — *semilunar granule cells*.

5177 «*... mossy cells may rather be the primary source of spatial selectivity of adult-born granule cells*» *(K. Nakazawa, 2017)*.

5178 Англ. — *fusiform cells*; ймовірно, соматостатинпозитивні, при тому що 90 % соматостатинпозитивних ворітних нейронів — ГАМК-ергічні, ~50 % — експресують нейропептид Y.

5179 Англ. — *chandelier cells*; ГАМК-ергічні експресують глутаматдекарбоксилазу, ГАМК-транспортер-1 і парвальбумін; широко розповсюджені у корі головного мозку. Про канделяброві нейрони головного мозку загалом — Y. Wang та співавт., 2016.

5180 Англ. — *rows of boutons*; терміналь являє собою вервицю з 3–5, інколи 12 розширень, розміщену паралельно початковому сегменту аксона іннервованої клітини *(Y. Wang та співавт., 2016)*; кожне розширення є, фактично, окремою пресинаптичною терміналлю. Оскільки ряди бутонів орієнтовані перпендикулярно шарам кори і паралельно довгій осі соми, створюється враження, що клітина має аксон, котрий, слідуючи вертикально вглиб і поступово розкидуючи гілля вшир, несе на них вертикальні свічки.

5181 Зона термінального розгалуження волокон перфорантного шляху.

5182 HIPP — hilus/perforant pathway cells.

5183 MOPP — molecular layer/perforant pathway cell.

5184 Значущість зубчастої звивини у сегрегації та інтеграції інформаційних потоків дискутується; J. W. Lee і M. W. Jung *(2017)*, приміром, вважають, що для звивини більш характерна саме функція асоціації сенсорної інформації різної модальності. На думку Y. Senzai *(2019)*, роль клітин-зерен зубчастої звивини у функції сепарації патернів слабка, її реалізація відбувається за участю інших ділянок гіпокампальної формації, насамперед, мереж поля CA3.

5185 N. Madronal та співавтори *(2016)* у фармакогенетичних дослідах на мишах показали, що клітини-зерна відіграють визначальну роль в утриманні, але не у відтворенні енграмованої епізодичної інформації; ця функція критично залежить від енторінальних входів на мережі поля CA1. Втрата функції утримання енграмованої інформації [1], спостерігається не лише при селективному пригніченні активності клітин-зерен, а й при активації гальмівного рецептора цих нейронів до нейропептиду Y.

[1] Йдеться про умовний рефлекс кліпання — «*eyeblink conditioning*», і умовний рефлекс страху — «*fear conditioning*».

5186 Англ. — *mossy fibers*.

5187 Англ. — *thorny excrescences*; постсинаптичні структури з аналогічною назвою наявні на проксимальних частинах дендритів мохоподібних клітин зубчастої звивини.

5188 За даними, оглянутими M. Blaabjerg та J. Zimmer *(2007)*, мохоподібні волокна, попри відсутність проєкцій у поле CA1 у багатьох видів, володіють такими проєкціями у деяких порід домашньої кішки, є звичними для їжака звичайного *(Erinaceus europaeus)* і, нарешті, для щура *(Rattus norvegicus)* у скроневих відділах гіпокампа.

5189 Англ. — *en passant synapses*.

5190 З посиланням на B. J. Claiborne та співавт., 1986.

5191 Кількість таких варикозитатів — ~160–200 одиниць на всю сукупність колатералей аксона однієї клітини-зерна у поліморфному шарі.

5192 На тлі темпоральної форми епілепсії спостерігають драматичний спраутинг і збільшення кількості таких колатералей *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

5193 Йдеться про його скронево-перегородкову вісь.

5194 ~0.2–1.3 мм за даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo, 2012.

5195 За даними L. Acsady та співавторів *(1998)*, у дорослого щура відхилення мохоподібного волокна у темпоральному напрямку при проходженні усього поля CA3 сягає ~3.24 мм, з яких 0.80 мм припадає на ділянку CA3c, 1.05 мм — на ділянку CA3b і 1.39 мм — на ділянку CA3a *(наведено за M. Blaabjerg, J. Zimmer, 2007)*.

5196 Зокрема, з посиланням на L. Acsady та співавт., 1998.

5197 Англ. — *thorny excrescences*. Тернисті розростання вперше описані S. Ramon y Cajal *(M. Lauer, D. Senitz, 2006; M. Llorens-Martín та співавт., 2014; J. DeFelipe, 2015)*; фактично це пучки шипиків, котрі походять від дендрита однією шийкою *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; див. далі)*.

5198 *https://en.wikipedia.org/wiki/Mossy_fiber_(hippocampus)*.

5199 Порівняння зі значеннями цього показника у інших синапсів мозку — A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010, розділ *"General description of the geometry of the MFB"*, останній абзац, с. 4. Також, ця порівняльна інформація демонструє широту розмаїття структур, яким при моделюванні мереж мозку нехтують.

5200 Англ. — *active zones*; ділянки виділення медіатора; середнє значення *(«mean»)* — 18.30, межі розкиду — 7–34. Порівняння зі значеннями цього показника у інших синапсів мозку — Ibid., підрозділ *"Active zones"*, с. 5, лівий стовпчик, 2-й абзац зверху. Як і у попередній виносці, порівняльна інформація демонструє широту структурного різноманіття синапсів у мозку.

5201 Порівняння зі значеннями цього показника у інших синапсів мозку — Ibid., підрозділ *"Active zones"*, с. 5, лівий стовпчик, 1-й абзац зверху. Як і у попередній виносці, порівняльна інформація демонструє широту структурного різно-

маніття синапсів у мозку.

[5202] Порівняння зі значеннями цього показника у інших синапсів мозку Ibid., підрозділ *“Active zones”,* останній абзац, с. 5. Як і у попередній виносці, порівняльна інформація демонструє широту структурного різноманіття синапсів у мозку.

[5203] У чашечок Хелда молодого щура цей показник складає 5 % Ibid., підрозділ *“Active zones”,* с. 5, лівий стовпчик, 2-й абзац зверху, з посиланням на K. Sätzler та співавт., 2002. Чашечка Хелда — один із видів комплексного електрохімічного міжнейронного з'єднання між кульовими нейронами *(globular bushy cells) nc. cochlearis anterior* і нейронами контрлатерального *nc. medialis corporis trapezoidei (https://en.wikipedia.org/wiki/Calyx_of_Held).*

[5204] Діапазон значень — 11 000–48 000.

[5205] Діапазон значень — 7600–25 000.

[5206] Англ. — *readily releasable pool* (RRP), поняття із класичної моделі *«трьох пулів синаптичних везикул»*; S. O. Rizzoli, W. J. Betz, 2005: *«... synaptic vesicles that are immediately available on stimulation. These vesicles are generally thought to be docked to the presynaptic active zone and primed for release, although it should be stressed that docked vesicles are not all necessarily immediately releasable (see below and REF. 7)».* У роботі A. Rollenhagen та J. H. R. Lübke *(2010)* у якості RRP розглядають сукупність везикул, що розташовуються впритул до мембрани активної зони, на відстані у межах двох середніх діаметрів синаптичної везикули, тобто ~60 нм.

[5207] Діапазон значень — ~350–2800.

[5208] Діапазон значень — 370–1000.

[5209] Англ. — *recycling pool* (RP), у даному контексті — відновлюваний пул: *«... pool of vesicles that maintain release on* [тривалої — В. М.] *moderate (physiological) stimulation. This pool is thought to contain about 5–20 % of all vesicles. Physiological frequencies of stimulation cause it to recycle continuously*[8,19–21]*, and it is refilled by newly recycled vesicles» (S. O. Rizzoli, W.J. Betz, 2005).* У роботі A. Rollenhagen та J. H. R. Lübke *(2010)* у якості RP розглядають сукупність везикул, що розташовуються у ділянці шириною у 5 середніх діаметрів синаптичної везикули, ймовірно, від краю зони RRP, тобто у проміжку 60–200 нм від активної зони *(див. табл. 2).*

[5210] Діапазон значень — 1500–4700; у місячного щура — ~5700 везикул з діапазоном значень — 1800–13100; загалом до цього пулу належить ~21 % усіх синаптичних везикул.

[5211] Англ. — *reserve pool*: *«... depot of synaptic vesicles from which release is only triggered during intense stimulation. These vesicles constitute the majority (typically ~80–90 %) of vesicles in most presynaptic terminals» (S. O. Rizzoli, W. J. Betz, 2005)*; у звичайному діапазоні стимуляції пресинаптичної термінали — не залучається, при значній інтенсивності стимуляції вичерпується протягом кількох десятків секунд або кількох хвилин. У роботі A. Rollenhagen та J. H. R. Lübke *(2010)* в якості RP розглядають сукупність везикул, що розташовуються у проміжку 200–500 нм від активної зони.

[5212] Діапазон значень — 5560–19 000.

[5213] Усереднено для місячних і дорослих щурів.

[5214] Для дорослого щура.

[5215] Варіації показників у межах мозку та поміж видами — A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010, розділ *“Size and organization of the pool of synaptic vesicles”*, останні 3 абзаци, с. 7. Ця порівняльна інформація демонструє широту структурного різноманіття синапсів у мозку.

[5216] Точніше, аксональне дерево однієї клітини-зерна формує лише 7–12 мохоподібних бутонів у ворітній зоні і 11–18 — у полі CA3: *«A single granule cell gave rise to only 7–12 large mossy boutons in the hilus and 11–18 boutons in the CA3 region. In contrast, the number of small terminals (en passant and filopodial) was considerably higher both in the hilus (120–150) and the CA3 region (40–50)» (L. Acsady та співавт., 1998).*

[5217] За розрахунковими даними D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, цей показник — ~14, що становить 0.0046 % від популяції пірамідних нейронів CA3 щура *(яких у щура в одній півкулі ~304 тис.; Ibid.).*

[5218] Цифра усереднена й округлена; на думку D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, цей показник — 46, що, як це не дивно, становить 0.0046 % від популяції клітин-зерен.

[5219] За даними L. Acsady та співавторів *(1998)*, цей показник становить 30–40. R. B. Gonzales та співавт., 2001: *«From the elegant three-dimensional reconstructions of Chicurel and Harris (1992) and Acsády et al. (1998), we know that most single excrescences are contacted by just one mossy fiber bouton; only the very largest excrescences are contacted by more than one bouton (Each bouton, however, can make up to 37 or more synaptic contacts with a single excrescence). We also know that although a single bouton may contact 1 or several excrescences, all of these excrescences are derived from the same parent dendrite and hence the same pyramidal neuron. If we assume the extreme case for a pyramidal cell, that each bouton only contacts one excrescence, then the maximum number of boutons contacting a pyramidal neuron would be 41»; «Taken together, these data make it unlikely that a pyramidal cell would be contacted by more than one bouton on a single mossy fiber, and hence it is probable that all contacts onto a pyramidal cell are from different granule neurons. Thus, we estimate that a maximum of 41 granule neurons could synapse onto a single CA3 pyramidal neuron».* Нагадуємо, що усі зазначені цифри отримано для гіпокампа щура.

[5220] Англ. — *ratio of interneurons versus principal cell targets of the mossy fibers.*

[5221] Для інших ділянок кори — від 1:10 до 1:20 *(L. Acsady та співавт., 1998).*

[5222] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mossy_fiber_(hippocampus).*

[5223] Кількість клітин-зерен однієї зубчастої звивини щура взята на рівні ~1.2 млн., кількість пірамідних нейронів CA3/CA2 нейронів занижена — ~226 тис. *(M. J. West та співавт., 1991, табл.. 6; P. R. Rapp, M. Gallagher, 1996; порівняйте з даними, наведеними D. G. Amaral та співавт., 1990).*

[5224] H. Schwegler, W. E Crusio, 1995; W. E Crusio, H. Schwegler, 2005; D. M. Yilmazer-Hanke, 2008.

[5225] Котрі експресують парвальбумін, рецептор речовини-P і mGluR1A.

[5226] Протягом перших 3-х тижнів обидва фенотипи представлені еквівалентно.

[5227] Йдеться про епілептичний процес.

[5228] Діаметр ~40 нм; колокалізують АТФ/аденозин і Zn^{2+}.

[5229] Містять динорфін, енкефалін, нейропептид Y і нейрокінін-β.

[5230] Діаметр ~200 нм, можливо, ГАМК-вмісні.

[5231] R. Gutiérrez, 2003, 2016; C. Vivar та співавт., 2012; A. Münster-Wandowski та співавт., 2013.

[5232] Повторювана стимуляція з частотою 20 або 100 Гц спричиняє прогресивне зменшення амплітуди генерованих ПД, обумовлене, ймовірно, залежною від натрієвих каналів зміною електричних характеристик мембрани у фазі післядеполяризації *(«afterdepolarization»).*

[5233] *Long term potentiation.*

[5234] *Long term depression.*

[5235] DCC/Netrin-1-залежна атракція *(R. Muramatsu та співавт., 2010)*; цАМФ-сигнальна трансдукція у конусі росту *(S. Mizuhashi та співавт., 2001).*

[5236] Глутамат, що діє через метаботропний рецептор глутамату mGluR2 *(R. Koyata та співавт., 2002)*; нейротрофіни, що діють через тирозинкіназні рецептори *(M. Tamura та співавт., 2006).*

[5237] цГМФ-сигнальна трансдукція у конусі росту *(S. Mizuhashi та співавт., 2001).*

[5238] PSA-NCAM *(polysialylated neuronal cell adhesion molecule; оглянуто R. Koyata та співавт., 2004).*

[5239] Фосфакан *(C. D. Butler та співавт., 2004)*.

[5240] Ephrin-B3 через SH2/SH3-адаптерний білок Grb4, фактор Dock180 і Rac унеможливлює приєднання інфрапірамідних волокон до пучка супрапірамідних *(N. J. Xu, M. Henkemeyer, 2009)*; система семафорин-6A/плексин-A4: експресія конусами росту мохоподібних волокон plexin-A4 попереджає їх входження у Sema6A-позитивний супрапірамідний шар поля CA3 і обмежує їх ріст у проксимальнішій частині; експресія plexin-A2 послаблює репілентний вплив Sema6A *(F. Suto та співавт., 2007)*.

[5241] Система семафорин-3F/нейропілін-2 *(H. Chen та співавт., 2000)*.

[5242] Цитуємо за N. Ishizuka та співавт., 1990 *(бібл. опис не наводимо)*.

[5243] На основі аналізу препаратів поперечних зрізів гіпокампа, забарвлених за Гольджі.

[5244] N. Ishizuka та співавт., 1990, розділ *"Results"*, підрозділ *"Nomenclature"*, с. 584, правий стовпчик, перший абзац зверху.

[5245] Дорзальної, зовнішньої щодо підковоподібної кривизни власне гіпокампа *(«hippocampus proper»)*.

[5246] Вентральної, внутрішньої, ворітної стосовно підковоподібної кривизни власне гіпокампа *(«hippocampus proper»)*.

[5247] Визнається цитоархітектонічним шаром власне гіпокампа не у всіх джерелах. Стосовно терміна *"alveus hippocampi"* — див. виноску 5132.

[5248] Крайовий, або орієнтований шар, містить початкові відділи і петлі аксонів пірамідних нейронів, їхні базальні дендрити, з якими контактують передусім колатералі аксонів пірамідних нейронів CA3.

[5249] Містить тіла пірамідних нейронів.

[5250] Світлий шар, наявний лише у полі CA3, містить мохоподібні волокна, їхні терміналі і синапси.

[5251] Променистий шар, містить дендрити пірамідних нейронів і їх розгалуження, а також зворотні аксональні колатералі; деякі автори *(N. Ishizuka та співавт., 1990)* виокремлюють поверхневу чверть — проєктивну зону, де волокна проксимальної частини CA3 прямують у поле CA1, практично не контактуючи з дендритами пірамідних клітин, а також внутрішні три чверті — асоціативну зону, або зону активного синапсування волокон з численними гілками дендритів пірамідних клітин; N. Ishizuka та співавтори *(1995)* за цим же принципом виділяють поверхневу п'яту та внутрішні чотири п'яті частини.

[5252] Молекулярний шар і затоковий, або лакунарний підшар; містить дистальні частини дендритів пірамідних нейронів, а також терміналі аксонів перфорантного шляху, які, проходячи через *substr. lacunosum,* закінчуються у *str. moleculare (https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Stratum+oriens • https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus • N. Ishizuka та співавт., 1990; В. Г. Черкасов та співавт., 2010)*.

[5253] З посиланням на M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990

[5254] Англ. — *hippocampus proper*; тобто гіпокампа без зубчастої звивини.

[5255] Базальна частина дендритної системи.

[5256] Незважаючи на меншу довжину траєкторій від соми до терміналі дендрита у базальній частині дендритної системи, завдяки більшій кількості терміналей і таких траєкторій сумарна довжина дендритних стовбурів дещо перевищує аналогічний показник апікальної частини. Усі зазначені тут і надалі дані отримано методом візуалізації нейронів шляхом накопичення ними мітки у прижиттєвому зрізі гіпокампа [1] Ці дані суттєво відрізняються *(у бік більших значень)* від результатів дендритометричних обчислень, виконаних на основі аналізу препаратів, забарвлених методом Гольджі. За даними N. Ishizuka та співавторів *(1995)*, клітини підполя CA3c *(найближчі до зубчастої звивини)* володіють найменшими дендритними системами *(загальна довжина усіх дендритних стовбурів системи — ~9 мм)*; клітини, розташовані поблизу CA2 *(підполе CA3a)* володіють найбільшими дендритними системами з загальною довжиною усіх гілок ~16 мм, причому 42–51 % цієї довжини припадає на на *str. oriens,* ~34 % — *str. radiatum.*

[1] Йдеться про методику візуалізації накопиченої пероксидази хрону завдяки окисленню нею специфічного субстрату 3,3′–5,5′-діамінобензидину з утворенням барвника.

[5257] Згідно з інтерпретацією M. P. Witter *(2007 a)* даних D. A. Turner та співавторів *(1995)*, діаметр соми становить ~20 мкм, площа соми на поперечному зрізі гіпокампа — ~300 мкм^2; згідно з первинними даними D. A. Turner та співавторів *(1995)* сумарна площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — 4340 ± 12.6 мкм^2; із підпису під табл. 1: *«... cell area is the total summed surface area of the cell body and all dendrites»*.

[5258] Площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — 7780 ± 12.3 мкм^2; D. A. Turner та співавт., 1995.

[5259] Згідно з інтерпретацією M. P. Witter *(2007 a)* даних D. A. Turner та співавторів *(1995)* — діаметр соми становить ~30 мкм, сумарна площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — ~700 мкм^2; згідно з первинними даними D. A. Turner та співавторів *(1995)* — 8260 ± 17.5 мкм^2.

[5260] Сумарна площа соми та дендритів клітини на поперечному перерізі гіпокампа — 12700 ± 17.6 мкм^2 *(D. A. Turner та співавт., 1995)*.

[5261] Загальна довжина дендритних стовбурів — ~27 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 9.1 ± 2.6 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 13.3 ± 1.45, кількість біфуркацій — 237 ± 27, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 343 ± 30.6, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 106 ± 13 *(D. A. Turner та співавт., 1995)*.

[5262] Складає ~1.2 мм.

[5263] Складає ~0.6 мм.

[5264] Складає ~0.5 мм.

[5265] На дендритах пірамідних нейронів поля CA3 людини виявляють шипики з суттєво довшою шийкою та більшою головкою, ніж у неокортикальних пірамідних нейронів; у пірамідних нейронів CA2 ні довгошийкових шипиків, ні тернистих розростань чи їхніх кластерів не відмічають *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*.

[5266] Англ. — *thorny excrescences.*

[5267] M. Lauer, D. Senitz, 2006; M. Llorens-Martín та співавт., 2014; J. DeFelipe, 2015.

[5268] Іспанською — *«excrescensias»*.

[5269] Деякими авторами тернисте розростання означується як *«розгалужений шипик»* — *«branched spine» (R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[5270] З посиланням на працю M. E. Chicurel та K. M. Harris *(1992)*, у якій до кінцевого аналізу залучено розростання з кількістю головок 6 або 12, середня кількість головок в одному розгалуженні — 7 ± 4, причому межі показника — від 1 *(? — B. M.)* до 16 головок. Розраховані у цій роботі середні показники загальної площі поверхні одного шипика — 1.7 мкм^2, тернистого розростання з 6-ма головками — 19 мкм^2 *(тобто на одну головку припадає 2.36 ± 0.84 мкм^2)*, тернистого розростання з 12-ма головками — 22.7 мкм^2, а об'єм кожного з цих трьох утворень — 0.13, 1.53 і 1.83 мкм^3, відповідно.

[5271] Ймовірно, число залежить від породи щура *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[5272] Перекриваючись зображенням дендритного стовбура: *«If we assume about one-third of the excrescences on each neuron were hidden below or above a dendritic shaft (see Feldman and Peters, 1979) and were not visible to the investigator (which may be an overestimate of hidden clusters, given that some clusters extended part-way around a dendrite), then each neuron would*

have about 23 clusters» (R. B. Gonzales та співавт., 2001).

5273 З урахуванням довжини одного розростання у 4.5 мкм — R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992.

5274 R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; L. Acsady та співавт., 1998. За даними L. Acsady та співавт., 1998, цей показник становить 30–40.

5275 *«We also know that although a single bouton may contact 1 or several excrescences, all of these excrescences are derived from the same parent dendrite and hence the same pyramidal neuron» (R. B. Gonzales та співавт., 2001).*

5276 Лише великі розростання отримують синапси від більш ніж одного мохоподібного бутона *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; L. Acsady та співавт., 1998).*

5277 На апікальній частині дендритної системи — 12.1, на базальній — 4.8.

5278 9.0 мкм порівняно з 5.8 мкм для розростань на стовбурах базальної частини.

5279 69.0 мкм порівняно з 31.1 мкм для розростань на стовбурах базальної частини.

5280 105.9 мкм і 43.1 мкм, відповідно.

5281 На апікальних дендритах — 10.4, на базальних — 9.5.

5282 На апікальних дендритах — 6.9 мкм, на базальних — 6.2 мкм.

5283 Для апікальних дендритів — 71.5 мкм, для базальних — 59.1 мкм.

5284 На апікальних дендритах — 13.1, на базальних — 1.8.

5285 На апікальних дендритах — 10.2 мкм, на базальних — 4.5 мкм.

5286 Для апікальних дендритів — 128.9 мкм, для базальних — 7.8 мкм.

5287 Фактично, нейронів підполя CA3c.

5288 Фактично, нейронів підполя CA3b.

5289 У межах від 3 до 14.

5290 В оригіналі — *«dendrite with a broad stem».*

5291 R. B. Gonzales та співавт., 2001, підрозділ *"Cluster distribution and the electrotonic structure of CA3 pyramidal neurons"*, с. 366, останні два речення.

5292 Так звані *«нетернисті»* пірамідні нейрони, *«'athorny' pyramid cells»*; описано у щура і миші.

5293 Англ. — *sharp-wave synchronization*; див. далі.

5294 Йдеться про аксони нейронів II-го шару ентoрінальної кори у складі перфорантного шляху, причому, ймовірно, проєкції у поле CA3 і зубчасту звивину починаються від тих самих нейронів *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на N. Tamamaki, Y. Nojyo, 1993)*; у деяких порід мишей такі проєкції у поле CA3 відсутні *(M. P. Witter, 2007 a)*; проєкції латеральної частини ентoрінальної кори закінчуються у зовнішній половині *str. moleculare et substr. lacunosum*, медіальної — у глибокій частині; основні синапси формують із шипиками апікальних дендритів пірамідних нейронів, набагато рідше — з інтернейронами *(Ibid.)*, нейрони проксимальної стосовно воріт зубчастої звивини частини поля CA3 отримують невелику кількість ентoрінальних проєкцій *(Ibid.)*.

5295 Джерела — холінергічні й нехолінергічні, найімовірніше, ГАМК-ергічні нейрони обох зазначених ділянок мозку; проєкції двобічні, закінчуються більш щільно у *str. oriens*, меншою мірою — у *str. radiatum, str. moleculare et substr. lacunosum;* нехолінергічні волокна переважно синапсують з інтернейронами поля CA3, у тому числі й з ГАМК-ергічними, декотрі з яких експресують соматостатин *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на ряд першоджерел)*. Як і щодо інших полів власне гіпокампа щура, латерально-медіальна організація походження перегородкових проєкцій *(у тому числі й ГАМК-ергічних)* відповідає вентродорзальній *(скронево-перегородковій)* організації їх закінчення *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на D. G. Amaral, J. Kurz, 1985)*.

5296 Англ. — *endopiriform nucleus.*

5297 На думку D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, середня густина розташування шипиків вздовж дендритних стовбурів для пірамідних нейронів CA3 і CA1 схожа і становить ~1 шипик на 1 мкм. Сумарна довжина дендритних стовбурів одного такого нейрона у межах *str. radiatum* і *str. oriens*, згідно з даними, що наведені авторами, складає ~12 мм. Автори не враховують той факт, що певна кількість синапсів у *str. radiatum* і *str. oriens* припадає на мохоподібні волокна.

5298 Обумовлює так зване незалежне від потенціалу дії вивільнення медіатора мохоподібними бутонами у синапсах з пірамідними нейронами поля CA3 — *«presynaptic action potential-independent transmission at the mossy fiber — CA3 pyramidal cell synapse» (M. Grybko та співавт., 2010, з посиланням на G. Sharma та співавт., 2008).*

5299 Підвид $(\alpha_7)_5$.

5300 Активовані α_1-адренорецептори діють у G_q-залежний спосіб, збільшують внутрішньоклітинну концентрацію IP3 і діацилгліцеролу; α_2-адренорецептори діють через G_i, пригнічують аденілатциклазу й продукцію цАМФ; β-адренорецептори стимулюють G_s, аденілатциклазу і збільшують внутрішньоклітинний рівень цАМФ *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

5301 L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: C. C. Smith, R. W. Greene, 2012; N. Lemon, D. Manahan-Vaughan, 2012; T. Takeuchi та співавт., 2016.

5302 D_1 і D_5 *(сімейство D_1-подібних рецепторів)* рецептори діють через $G_s\alpha$, активують аденілатциклазу і запускають цАМФ-залежний шлях трансдукції; рецептори D_2, D_3 і D_4 *(сімейство D_2-подібних рецепторів)* — через $G_i\alpha$ пригнічують продукцію цАМФ аденілатциклазою *(https:// en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor).*

5303 Див. с. 52.

5304 Через $G_{q/11}$ активує фосфоліпаза-C/інозитол-3-фосфатний шлях трансдукції; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gq_alpha_subunit.*

5305 Асоціативні проєкції; складають до 30–70 % усіх еферентних синапсів аксональної системи пересічного пірамідного нейрона CA3 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на X. G. Li та співавт., 1994)*. У межах органотипового зрізу один пірамідний нейрон поля формує 14–19 синапсів з розташованим поряд нейроном схожого фенотипу *(P. Pavlidis, D. V. Madison, 1999)*. Ймовірність існування синапсу між двома довільно обраними пірамідними нейронами поля CA3 мурчака складає 0.02–0.03 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на R. Miles, R. K. S. Wong, 1986)*; аналогічний показник для грушоподібної кори у гризунів складає 0.002–0.01, у межах різних шарів кори великого мозку — 0.1–0.3 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на A. Hagiwara та співавт., 2012 і на ряд інших праць)*. Показник більший для пірамідних нейронів кори великого мозку та інтернейронів, що генерують швидкі спайки *(«fast-spiking interneurons»)* — 0.2–0.7; така топологічна особливість, на думку авторів, убезпечує від надмірної міжнейронної синхронізації, стабілізує мережеву активність і сприяє розрізненому кодуванню інформації *(«sparse coding»; Ibid.)*.

5306 Охоплюють пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA3 та CA1, ймовірно, володіють видовими особливостями *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a)*.

5307 Йдеться про проєкції гіпокампа щура. Проекції пірамідних нейронів у вигляді прямих аксональних стовбурів *(від них трохи раніше відходять колатералі Шафера)*, що прямують у торочку гіпокампа *(fimbria hippocampi)*, далі — у передспайкову частину склепіння. Ці проєкції двобічні, переходять у протилежну півкулю через так звану вентральну спайку гіпокампа [1], топографічно організовані: дорзальна *(перегородкова)* частина гіпокампа *(поля CA3 на поздовжньому зрізі)* проєктується у дорзальну частину *nc. septalis lateralis,* вентральніше *(ближчі до скроневого полюса)* розташовані ділянки — у вентральніші частини ядра; на поперечному

зрізі гіпокампа — проксимальніші щодо зубчастої звивини пірамідні нейрони проєктуються медіальніше у *nc. septalis lateralis*, дистальніші — латеральніше *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a)*. Більше 75 % пірамідних нейронів поля CA3 проєктуються у CA1 і *nc. septalis lateralis* одночасно; один пірамідний нейрон поля може одночасно віддавати двобічні проєкції у поля CA3, CA1 й у *nc. septalis lateralis*. ГАМК-ергічні нейрони поля CA3 проєктуються у медіальну частину перегородкового комплексу *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на K. Toth, T. F. Freund 1992)*.

[1] Англ. — *ventral hippocampal commissure*; одна із частин довгої міжсклепінної спайки, стосовно цієї структури у приматів — див. S. Demeter та співавт., 1985.

[5308] Спостереження виконано на щурах, віком 1–2 міс.

[5309] Загалом від кожного аксона відходить 3–8 колатералей.

[5310] Діаметром ~0.9 мкм у товщі *alveus*.

[5311] *«... one collateral that was nearly as thick...» (Ibid.)*; взагалі, систематичне дослідження колатералей цієї частини аксона не проводили через обмеження роздільної здатності ока за умов світлової мікроскопії *(Ibid.)*.

[5312] 0.1–0.3 мкм.

[5313] Розповсюджуються недалеко від тіла клітини.

[5314] Відгалуження колатералей Шафера.

[5315] Досягають воріт зубчастої звивини, а також поля CA2 і CA1.

[5316] Близько 61 % аксональних колатералей виходять за межі поперечних зрізів товщиною 400 мкм, колатералі аксонів пірамідних нейронів проксимальної і дистальної частини поля CA3 виходять за межі зрізу переважно у перегородковому *(рострального)* напрямку, такі самі колатералі у дистальній частині поля виходять за межі зрізу у скроневому напрямку, у середній частині поля — однаково в обох напрямках *(Ibid.)*.

[5317] Пірамідні нейрони проксимальніших стосовно зубчастої звивини ділянок поля мають тенденцію до проєктування у товщі більш поверхневих відділів *str. radiatum* дистальніших ділянок поля CA1. Пірамідні нейрони, розташовані у дистальніших частинах поля CA3, проєктуються у складі глибших відділів *str. radiatum,* а також у складі *str. oriens* у проксимальніші ділянки поля CA1.

[5318] Тобто один варикозитат припадає на кожні ~7 мкм *(за даними X. G. Li та співавт., 1994 — 4.7 мкм)*; приміром, для клітини з сумарною довжиною 12,5 мм і кількістю колатералей — 39 цей показник становитиме 2331 *(N. Ishizuka та співавт., 1990)*.

[5319] У перегородковій частині гіпокампа інтенсивність проєктування зміщена у бік проксимальних відділів поля CA1, у скроневій — у бік дистальних відділів поля CA1. Нейрони, розташовані у проксимальних щодо зубчастої звивини частинах поля CA3, інтенсивніше проєктуються у перегородковому напрямку, нейрони дистальніших ділянок поля — у скроневому. Нейрони проксимальних відділів поля CA3 віддають невелику кількість *(«relatively meager»)* асоціативних проєкцій, переважно резидентних. При цьому нейрони цієї ділянки отримують асоціативні проєкції від інших відділів поля CA3. Розподіл і просторова специфіка проєктування асоціативних волокон від серединних і дистальних щодо зубчастої звивини відділів поля у межах поперечного зрізу нагадують виявлені для проєкцій нейронів поля CA3 у поле CA1, причому у скроневому напрямку зростає інтенсивність проєкцій у дистальні відділи поля CA1 і проксимальні відділи поля CA3, у перегородковому — навпаки, у проксимальні відділи поля CA1 і дистальні відділи поля CA3 *(N. Ishizuka та співавт., 1990)*.

[5320] Найімовірніше, автори під терміном *«longitudinal axis of the hippocampus»* мають на увазі саме перегородково-скроневу вісь.

[5321] Товщиною 200–800 мкм.

[5322] Тут йдеться про рекурентні колатералі у сенсі таких, котрі проєктуються на нейрони поля CA3.

[5323] Пірамідні нейрони такої локалізації у дорзальній *(перегородковій)* частині гіпокампа відсилають колатералі у внутрішню третину молекулярного шару зубчастої звивини, вентральної частини гіпокампа — як у внутрішню третину молекулярного шару зубчастої звивини, так і у ворітну зону й у поле CA3 і CA1 *(деякі волокна пенетрують підставку; X. G. Li та співавт., 1994)*.

[5324] Обмеження підрахунку — товщина зрізу і можливість реконструкції у межах кількох зрізів *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

[5325] Залежить від розташування пірамідного нейрона поля CA3 відносно воріт зубчастої звивини.

[5326] Тобто у зрізі товщиною у 100 мкм — ~2400 нейронів, приймаючи довжину гіпокампа уздовж перегородково-скроневої осі щура — 1 см *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

[5327] Загальна довжина аксональних стовбурів і терміналей одного пірамідного нейрона CA3 межах такого зрізу — 1–8 мм *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

[5328] Йдеться про проєкції у межах поля CA3.

[5329] Найпроксимальніші — 0,13 мм від соми, найдистальніші — 21 мм.

[5330] Причому більшою мірою — у скроневому напрямку.

[5331] Ці зворотні колатералі розташовані в основному ближче до перегородкового полюса гіпокампа, ніж сома нейрона.

[5332] Розподілені симетрично щодо соми вздовж перегородково-скроневої осі.

[5333] Обидва поля — перегородкової частини гіпокампа щура.

[5334] PV — *posterior/ventral area*; згідно з матеріалами праці, ця ділянка найбільшою мірою відповідає підполю CAa; ділянку досліджували у скроневій частині гіпокампа щура.

[5335] Йдеться про пряму відстань у тривимірному просторі *(«euclidean distance»)*, а не стовбурову відстань від соми до зазначеного місця.

[5336] Для клітин-зерен — ~9 мм, для пірамідних нейронів поля CA1 — ~51–113 мм, поля CA2 — 423 мм, ентoрінальної кори — 161 мм, підставки — 62 мм щура *(R. Scorcioni та співавт., 2005)*, для деяких інтернейронів підполя CA3b щура — ~22–25 мм *(G. A. Ascoli та співавт., 2009)*, для пірамідного нейрона зорової кори кішки — ~110 мм, пірамідного нейрона префронтальної зони кори великого мозку мавпи — ~35 мм *(D. Ropireddy та співавт., 2011, з посиланням на ряд першоджерел)*.

[5337] Англ. — *euclidean distance.*

[5338] Англ. — *maximal path distance.*

[5339] Максимальна кількість біфуркацій вздовж однієї вибраної односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі.

[5340] Ймовірно, ідеться про стовбурову, або *«траєкторну»* довжину, тобто довжину скривленого відрізка; різниця між прямою *(евклідовою)* та *«траєкторною»* відстанню суттєва, для деяких інтернейронів співвідношення прямої і *«траєкторної»* відстані складає 0.84 ± 0.04 мкм *(G. A. Ascoli та співавт., 2009)*.

[5341] 7.16 % усіх пресинаптичних бутонів.

[5342] Найімовірніше — ГАМК-ергічні.

[5343] У цих ділянках — максимальна щільність розташування потенціалзалежних натрієвих каналів.

[5344] З посиланням на J. P. Meeks, S. Mennerick, 2007.

[5345] Ibid., з посиланням на: J. P. Meeks, S. Mennerick, 2007; A. F. Soleng та співавт., 2003 b.

[5346] Ibid., з посиланням на: M. Royeck та співавт., 2008; D. Debanne та співавт., 2011.

[5347] Ibid., з посиланням на: A. Lorincz, Z. Nusser, 2008; C. Saviane та співавт., 2003; A. F. Soleng та співавт., 2003 a; K. Vervaeke та співавт., 2006.

[5348] *«Slowly inactivating 4-aminopyridine (4-AP)-sensitive potassium current» (R. L. Wu, M. E. Barish, 1999).*

[5349] Змішаний катіонний вхідний струм, що активується на тлі гіперполяризації мембрани *(A. F. Soleng та співавт., 2003 a)*.

[5350] Йдеться про колатералі, котрі іннервують поле CA3.

[5351] Діаметр — ~0.2 мкм.

[5352] C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на: A. Sik та співавт., 1993; X. G. Li та співавт., 1994; L. Wittner, R. Miles, 2007.

[5353] В середньому — 150–270 везикул.

[5354] Англ. — *readily releasable pool*; у даному випадку — ділянка пресинаптичного варикозитату, у межах 5 нм від мембрани активної зони; див. вище.

[5355] C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на N. Holderith та співавт., 2012.

[5356] Виявлено лише для тих терміналей, котрі синапсують з інтернейронами, але не з пірамідними нейронами поля CA3.

[5357] У даному випадку — пригнічує вивільнення медіатора.

[5358] Полегшує вивільнення медіатора хоча б у деяких терміналях.

[5359] AMPA-рецептори на постсинаптичних поверхнях інтернейронів не містять субодиницю GluR2, отже, володіють швидшою кінетикою, проникністю для іонів кальцію, блокуються ендонейрональними поліамінами *(Ibid.)*.

[5360] Котрі продукують швидкі спайки і є, ймовірно, ГАМК-ергічними *(Ibid., з посиланням на G. Nyiri та співавт., 2003 і на ряд інших праць)*.

[5361] Явище *«spike-to-spike transmission»*.

[5362] Часові відрізки від мілісекунд до секунд.

[5363] Максимум — на 20–70-й мілісекунді, зникнення — на 500-й.

[5364] Триває кілька секунд.

[5365] Від кількох хвилин до кількох годин.

[5366] Англ. — *en passant synapses.*

[5367] Дослівно — *«giant mossy fiber boutons»*.

[5368] Найімовірніше — ГАМК-ергічні.

[5369] Частка цих інтернейронів у *str. oriens*, за різними даними, складає від 30 % до 100 %.

[5370] Частка цих інтернейронів у *str. oriens*, за різними даними, складає 25–45 %.

[5371] Йдеться про інтернейрони групи 2 і групи 6.

[5372] mGluR1α; соматостатинпозитивні інтернейрони, а також нейрони групи 1.

[5373] Йдеться про *«interneurone specific type III»*, експресують VIP *(vasoactive intestinal polypeptide)*.

[5374] За словами авторів, синапсують з дорзальними дендритами інтернейронів; суттєво потенціюють відповіді інтернейронів на стимуляцію перфорантних волокон.

[5375] За словами авторів, синапсують з вентральними дендритами інтернейронів.

[5376] Два з трьох морфологічних підтипів холецистокінінпозитивних корзинчастих інтернейронів експресують VGLUT3 або VIP, однак у цитованій роботі авторам вдалось виявити лише VGLUT3-позитивні нейрони цього фенотипу, які коекспресували мембраноасоційовані форми mGluR1α і NK_1R.

[5377] Жоден з двох описаних нейронів цього виду не експресував mGluR1α; обидва експресували холецистокінін, CB_1R і NK_1R, аксони не експресували VGLUT3, що, зважаючи на дані з інших джерел, загалом дозволяє класифікувати ці клітини як холецистокінінпозитивні, асоційовані з перфорантним шляхом інтернейрони *(Ibid.)*.

[5378] Йдеться про *str. radiatum,* де локалізовано дендритні стовбури й гілки пірамідних нейронів.

[5379] Експресію виявлено у дендриті одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[5380] Експресію виявлено у дендритах двох із трьох ідентифікованих нейронів.

[5381] mGluR1 — metabotropic glutamate receptor 1; mGluR1α — один із варіантів відповідного білка; експресію виявлено у дендриті одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[5382] VGLUT3 — vesicular glutamate transporter 3; експресію виявлено в аксонах двох із трьох ідентифікованих нейронів.

[5383] Prepro-tachykinin B; експресію виявлено у сомі одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[5384] На межі зі *str. radiatum*.

[5385] У одного з трьох ідентифікованих нейронів розглядуваного підтипу *(fig. 5, p. 18083)* на *str. moleculare et substr. lacunosum* припадає візуально більше число галузок аксональної системи, на *str. radiatum* — найменше, причому вони зосереджені поблизу межі зі *str. moleculare et substr. lacunosum.* Найбільше число гілок зосереджено у *str. moleculare* зубчастої звивини.

[5386] У середній третині або у зоні поблизу границі з *str. moleculare et substr. lacunosum.*

[5387] У цитованій роботі B. Lasztoczi та співавторів *(2011)* три з десяти досліджених холецистокінінпозитивних інтернейронів експресували COUP-TFII, розташовуючись у полі CA3/CA2, причому експресія у двох нейронів була значущою, ядерною, у третього — слабкою. У двох зазначених інтернейронів визначали коекспресію кальбіндину *(дендрити)*, CB_1R і mGluR1α *(відповідно, аксон і дендрит нейрона, сома якого розташована у полі CA3)*. У інтернейрона, сома якого розташовувалася у *str. radiatum* поля CA3, експресію холецистокініну виявляли у дендритах, у іншого інтернейрона експресію виявляли у сомі, яку виявляли у *str. radiatum* поля CA2. Дендрити першого із зазначених нейронів містилися у *str. radiatum* і *str. lacunosum/substr. moleculare,* окремі відростки — в інших трьох шарах; дендритна система другого з досліджених нейронів містилася виключно у межах від *str. oriens* до *str. radiatum* поля CA2. Аксон інтернейрона поля CA3 іннервує нейрони у межах від *str. oriens* до *str. radiatum (особливо у проксимальній частині шару)*, а також зернистий шар зубчастої звивини. При цьому синапси у *str. oriens* сформовані з дендритними стовбурами пірамідних нейронів *(преферентно)* та інтернейронів.

[5388] Рух тварини по новій траєкторії.

[5389] Приміром, довготривалої потенціації на рівні синапсів між рекурентними терміналями і пірамідними нейронами поля.

[5390] В оригіналі — *«on the ascending theta phase»*.

[5391] Що реєструють як фазу зростання у хвилі θ-ритму.

[5392] В оригіналі — *«fire on theta troughs»*.

[5393] Англ. — *sharp wave*; див. далі.

[5394] Кожен з трьох описаних варіантів поведінки виявлено лише для одного з трьох досліджених нейронів.

[5395] І у полі CA1.

[5396] І поля CA1.

[5397] Яка свідчить також і про значну синхронізацію активності пірамідних нейронів.

[5398] Англ. — *sharp waves and ripples. «Гостра хвиля»* — специфічний для гіпокампальної формації і функціонально поєднаних структур вид мережевої активності, реєстрованої методом детекції польових потенціалів *(«field potentials»)*, є прикладом найбільш синхронізованих осциляцій мережевої активності мозку, корелює у часі зі станом нерухомості чи повільнохвильового сну. Тривалість однієї *«гострої хвилі»* — 100–150 мс [1]; зазвичай вона продовжується відрізком високочастотних осциляцій, котрі отримали назву *«бриж» («ripples»; 140–200 Гц)*. Генерування *«гострих хвиль»* відбувається за участю нейронів поля CA3 і поля CA1, а також, імовірно, клітин-зерен зубчастої звивини [2]. Загалом у процес синхронного розрядження під час *«гострої хвилі»* залучено 50–100 тис. нейронів *(Ibid., з посиланням на G. Buzsáki, 2006, бібл. опис не наводимо),* поєднаних найбільш функціонально продуктивними синапсами. Вважають, що популяційні спалахи активності пірамідних нейронів поля CA3 спричиняють збудження ГАМК-ергічних інтернейронів і пірамідних нейронів дендритного шару поля CA1, які, спряжені певним чином, дають початок реєстрованій *«гострій хвилі»* і високочастотній *«бржі» (G. Buzsaki та співавт., 1992; A. Ylinen та співавт., 1995; G. Buzsaki та F. L. da Silva, 2012)*. Синхронізована активність пірамідних нейронів поля CA1

поширюється на підставку, парагіпокампальну й енторінальну кору *(G. Buzsaki, F.L. da Silva, 2012)*. Попри автономну організацію мережі генерування *«гострих хвиль»*, на їхні характеристики й, можливо, виникнення впливає нова кора великого мозку, передусім під час сну, коли спалахи нейронної активності у глибоких шарах соматосенсорної ділянки кори, що відповідають *«сонним веретенам»* і δ-активності, тригерують високочастотні розрядження нейронів гіпокампа у вигляді *«бриж» («fast (ripple) oscillations»; A. Sirota та співавт., 2003)*. Це розглядають як можливий механізм консолідації пам'яті під час сну *(Ibid.)*. Припускають, що кіркові проєкції обумовлюють вибір *(селекцію)* нейронних ансамблів, які формуватимуть зазначену ЕЕГ-активність у гіпокампі. Згідно з моделлю G. Buzsaki *(1989)*, енграмування нової інформації відбувається на тлі гіпокампальної θ- і γ-активності, завдяки якій у нейронній мережі гіпокампа синхронізоване багаторазово повторюване завдяки рекурентним зв'язкам розрядження окремих нейронів сприяє формуванню електрофізіологічного мережевого кореляту запам'ятовуваної інформації. Відтворення ж нещодавно енграмованої гіпокампальною мережею інформації відбувається шляхом поширення синхронізованого збудження пірамідних нейронів поля CA1 — еферентної частини гіпокампальної мережі — на підставку, парагіпокампальну, енторінальну й інші ділянки кори. ЕЕГ-корелятом цього процесу і є *«гострі хвилі»* й *«бриж» (G. Buzsaki, 1989)*. Роль *«брижової»* активності гіпокампа у формуванні просторовозалежного поведінкового навику у щура підтверджують досліди з її пригніченням *(G. Girardeau та співавт., 2009)*; аналогічно, *«гострі хвилі»* розглядають як важливий мережевий корелят механізму формування просторової пам'яті *(S. P. Jadhav та співавт., 2012)*: їх пригнічення суттєво погіршує енграмування просторової інформації, пов'язане з цим навчання і здійснення вибору *(S. P. Jadhav та співавт., 2012)*. Цікаво, що за даними S. Kouvaros та C. Papatheodoropoulos *(2017)* характеристики *«гострих хвилі»* і *«брижової активності»* відрізняються у зрізах дорзальної і вентральної частини гіпокампа. Реєстрація швидких *«бриж» («fast ripples»; 250–600 Гц)* є однією з ознак епілептичного процесу [3]. З'ясувалося, що специфічні, *«нетернисті»* пірамідні нейрони поля CA3 відіграють ключову роль в ініціації *«гострих хвилі» (D. L. Hunt та співавт., 2018)*.

[1] 70–200 мс; *https://www.slideshare.net/kkapil85/eeg-in-neurology-and-psychiatry.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples.*

[3] J. Jacobs та співавт., 2009; R. Köhling, K. Staley, 2011; наведено за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples.*

5399 Реєструють, окрім іншого, під час первинного отримання просторової інформації у контексті здійснення поведінкової активності. Джерело θ-осциляцій міститься, окрім поля CA1 і підставки, у полі CA3 *(оглянуто B. Amilhon та співавт., 2015; див. с. 418–420)*.

5400 Частота цього виду ритму — 30–200 Гц, він може накладатися на θ-ритм *(див. с. 414–415)*; припускають, що γ-ритм у глобальному вимірі є засобом ув'язування чи координації активності окремих дистантних нейронних груп, відповідає за формування холістичності свідомості людини, досліджується у контексті вивчення змінених станів свідомості, зокрема на тлі медитації; згідно з альтернативною точкою зору — γ-осциляції є артефактом, помилкою реєстрації й оцінки ЕЕГ або відображають нейральну активність, пов'язану з реалізацією інших функцій, приміром, з рухами очних яблук [1]. Цікаво, що період γ-коливань перебуває у мілісекундному діапазоні, у котрому працює нейронний апарат рухової системи *(S. J. Sober та співавт., 2018)*. Зоною генерування ритму вважають поле CA3, для генерування ритму мають значення реципрокні зв'язки резидентних пірамідних нейронів і навколосоматичних інтернейронів, а також щілинні контакти між аксонами пірамідних нейронів поля CA3 *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014)*.

[1] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Gamma_wave* • M. Le Van Quyen та співавт., 2016.

5401 Припускають, що завдяки асоціативним зв'язкам активація невеликої групи пірамідних нейронів поля CA3 обумовлює швидке відтворення патерну мережевої активності поля і поєднаних з ним інших ділянок гіпокампа й кори великого мозку — кореляту відтворюваної інформації. Попри з'ясувальний характер такої гіпотези, вона не дає відповіді на питання щодо субстрату енграмування інформації, форми її збереження, приміром, зміненими під впливом її фіксації у пам'яті аспектами інтегральної електричної активності кожного з нейронів мережі, тобто топології його зв'язків, особливостей транскриптому, протеому, метаболому тощо.

5402 За даними L. Lu та співавторів *(2015)* активність ансамблів клітин місця дорослого щура організована топографічно вздовж осі CA3-CA2, причому ознаки мережевої активності, важливої для сепарації патернів, спостерігають поблизу зубчастої звивини, тоді як поблизу поля CA2 характерна активність, важлива для відтворення цілісного патерну *(«pattern completion»)*. Ділянки, що відображають певні локації у просторі *(«place fields»)* мають чіткіші межі у проксимальних відділах поля CA3 порівняно з дистальними його відділами і з полем CA2. Здатність до зміни просторового патерну активності клітин місця *(«remapping in place cells»)* градуально зменшується вздовж CA3-CA2-осі, причому частота таких подій *(«frequency of global remapping events»)* різко зменшується поблизу дистального кінця поля CA3. У функціональному плані нейронні мережі дистальних 10 % речовини поля CA3 *(частина, що межує з полем CA2)* схожі до CA2 *(Ibid.)*.

5403 Енграмування інформації неможливе поза ідентифікацією її новизни; мережа поля CA3 може відігравати важливу роль у реалізації цієї функції. Так, згідно з однією з моделей детекції новизни, якщо на тлі сприйняття певного стимулу активність нейронної мережі поля CA3 передує схожій активності мережі зубчастої звивини, стимул не вважається новим; за протилежних умов, активність у мережі зубчастої звивини носить ознаки кореляту нової інформації, що невідомим чином тригерує її енграмування за участю поля CA3 *(оглянуто L.Y. Prince та співавт., 2016)*. Ймовірним елементарним засобом механізму такого енграмування розглядають STDP — spike timing dependent plasticity *(Ibid., з посиланням на C. R. Nolan та співавт., 2011)*. Підсилюючи і тим самим пришвидшуючи передачу електричного збудження від енторінальної кори до зубчастої звивини і далі — до поля CA3, ацетилхолін і дофамін, згідно з цією гіпотезою, збільшують частоту кодування саме тієї, що надійшла від зубчастої звивини, тобто нової інформації, зменшуючи час для відтворення, а тому і ймовірність реалізації запам'ятованої раніше інформації через поле CA3. Важливо, що пірамідні нейрони поля CA3 активують через латеральну частину перегородкового комплексу продукцію дофаміну у VTA, чим сприяють реалізації схожих ефектів цього медіатора у контексті детекції новизни. Серотонінергічні впливи, ймовірно, через рецептори 5-HT_{1A}, навпаки, збільшують поріг, необхідний для розгортання мережевої активності у полі CA3 у відповідь на впливи зубчастої звивини, тобто утруднюють енграмування нової інформації. Норадреналін може чинити обидва впливи — збільшуючи або зменшуючи поріг детекції новизни й енграмування нової інформації *(наведено за L. Y. Prince та співавт., 2016 зі змінами)*.

5404 *«... CA3 stage acts as an autoassociation memory that enables episodic memories to be formed and stored in the CA3 network and that, subsequently, the extensive recurrent collateral connectivity allows for the retrieval of a whole representation to be initiated by the activation of some small part of the same representation (the cue). The crucial synaptic modification for this is*

in the CA3 recurrent collateral synapses...» (E. T. Rolls, 2018).

[5405] Йдеться про функцію внутрішньої поточної просторової репрезентації — моделі неперервного атрактора *(«continuous attractor models»)*. Нейронна мережа, яка може забезпечувати реалізацію цієї функції *(«continuous attractor neural network»)*, повинна постійно підтримувати активність позиційночутливих нейронів *(див. далі)*.

[5406] Йдеться про *«pattern completion».*

[5407] Йдеться про *«pattern separation».*

[5408] Це припущення дискутується, див. наступну виноску.

[5409] E. T. Rolls, 2018, *"Overview".* Квінтесенція концептуальної моделі, описаної E. T. Rolls *(2017, 2018)*, наступна. Під час первинного енграмування комплексної інформації *(запам'ятовування епізодів)* на нейронні мережі поля CA3 надходять електрофізіологічні кореляти просторової інформації [1] й інформації про об'єкти *(насамперед візуальної, надходить від від нижніх скроневих відділів асоціативної зорової кори через навколонюхову і бічну енторінальну кору)*. Завдяки множинним аутоасоціативним зв'язкам поля CA3 формується поєднана картина активності елементів мережі, що у такій моделі й відповідає кореляту цілісної картини енграмованого епізоду. У подальшому первинно енграмована інформація протягом певного часу, під дією різноманітних внутрішніх чи зовнішніх тригерів ув'язується з тривало існуючою завдяки зв'язкам з новою корою, за участю системи підкріплення, представленої орбітофронтальною корою й мигдалеподібним комплексом *(через навколонюхову й енторінальну кору)*. Таким чином формується вірна і повна репрезентація енграмованої інформації у вигляді, необхідному для відображення у свідомості *(«correct neocortical representations»)*. Мережі поля CA1 виступають засобом асоціації корелятів окремих частин запам'ятовуваної інформації у єдиний спогад — усвідомлений репрезентат, що відбувається, на думку автора, механізмом так званого *«змагального навчання» («competitive learning»)* — формування ділянок мережі, кожна з котрих відповідає збудженням лише на певну складову енграмованої інформації [2]. Схожий мережевий механізм може обумовлювати розрізнення інформаційних патернів *(«pattern separation»)* у мережі зубчастої звивини. Завдяки зубчастій звивині відбувається *«перекартування» («remap»)* інформації, репрезентованої у відповідності до енторінальних нейронів гратки *(«grid cells»)*, у інформацію, репрезентовану нейронами місця *(«place cells»)* чи нейронами просторового зору *(«spatial view cells»)*, — клітинами гіпокампа. Утворення нових клітин-зерен у такій концептуальній моделі вважається одним із засобів енграмування інформації й сепарації патернів. Хоча смислове розрізнення двох функцій зубчастої звивини — енграмування інформації і сепарації патернів *(даруйте нам цю семантичну тавтологію)* — фактично, неможливе: *«Because the main function of the dentate to CA3 synapses is pattern separation and not information storage, these synapses are not associatively modifiable and, therefore, the neurogenesis of dentate granule cells can help pattern separation. This is the storage proces» (E. T. Rolls, 2018)*. Цілісне відтворення *(спогад)* цілісної енграмованої у такий спосіб інформації *(«pattern completion»)* описується механізмом мережевого атрактора: сформований неокортикальними впливами на нейронній мережі поля CA3 електрофізіологічний корелят будь-якого значущого для спогаду ключа завдяки значній аутоасоціативності мережі трансформується в електрофізіологічний корелят усієї енграмованої інформації, тобто в атрактор, до якого, фігурально виражаючись, *«прагне»* мережевий електрофізіологічний корелят будь-якого значущого для спогаду ключа. Зазначимо, що роль зубчастої звивини у сепарації патернів дискутабельна; на думку Y. Senzai *(2019)*, її реалізація відбувається за участю насамперед поля CA3. З високою ймовірністю реалізація функції сепарації патернів та їх цілісного відтворення *(«pattern completion»)* реалізується завдяки специфіці проєктування нейронів зубчастої звивини на нейрони CA3 та їх тіла і дендрити *(D. Poli та співавтори, 2018, непряме свідчення)*. Про специфічні топологічно-мережеві передумови основних функцій CA3 свідчать і результати моделювання активності ансамблів нейронів цього поля *(R. Y. de Camargo та співавт., 2018)*. За даними L. Lu та співавторів *(2015)* активність ансамблів клітин місця дорослого щура організовані топографічно вздовж осі CA3-CA2, причому ознаки мережевої активності, важливої для сепарації патернів, спостерігають поблизу зубчастої звивини, тоді як поблизу поля CA2 характерна активність, важлива для цілісного відтворення патерну *(«pattern completion»)*. Ймовірно, реалізацію полем CA3 функції сепарації патернів енграмованої інформації та їх тригерованого ключовими стимулами відтворення можна спостерігати й у людини, зіставляючи дані фМРТ і ЕЕГ *(L. Deuker та співавт., 2014)*.

---

[1] Від кори преклина, задньої поясної кори і ретроспленіальної кори через парагіпокампальну звивину *(поля TF й TH)* і медіальну енторінальну кору.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Competitive_learning.*

[5410] Приміром, вибірково покращуючи *«інформаційний потік»* через систему *«зубчаста звивина — поле CA3»* для *«декореляції і розрідження енторинальної інформації»* і зменшення перешкод під час кодування *(L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: M. E. Hasselmo, 2006; A. Hummos та співавт., 2014). За іншою думкою, яку переказують L. Y. Prince та співавтори (2016),* через збільшення інтенсивності θ- чи γ-ритмічних осциляцій ацетилхолінергічні входи можуть впливати на величину фазного часового вікна перед генеруванням постсинаптичним нейроном спайків — періоду, найефективнішого щодо реалізації пресинаптичних впливів на активність постсинаптичного нейрона, тобто щодо асоціації активності пре- і постсинаптичного нейрона *(«spike timing dependent plasticity» • https://en.wikipedia.org/wiki/Spike-timing-dependent_plasticity).*

[5411] Так звane *«довершення патерну»* — *«pattern completion»*; гетероасоціативний процес відтворення цілісного патерну з його ключового елемента *(чи за ключовим елементом)*, основа функції пригадування *(E. T. Rolls, 2013 b)*. Вважають, що ЕЕГ-корелятами цього процесу можуть бути *«гострі хвилі»* та *«бриж»* *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

[5412] Кодування, тобто енграмування, інформації та її відтворення, тобто *«спогад»*, відбувається у межах кожного елементарного θ-циклу.

[5413] *«Theta-driven models of retrieval in which encoding and retrieval take place within one cycle of the theta rhythm, propose that ACh enhances the theta rhythm and for half a cycle disinhibits OLM cells that inhibit perforant path inputs to CA3 pyramidal cells and render mossy fiber cued autoassociative dynamics dominant (Kunec et al., 2005)» (L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Згадувані тут *«OLM cells»* є інтернейронами шару *«oriens-lacunosum-moleculare (O-LM)» (S. Kunec та співавт., 2005)*.

[5414] Загалом, на думку L. Y. Prince та співавторів *(2016)*, ацетилхолінергічні і норадренергічні впливи на гіпокамп сприяють передусім енграмуванню інформації, дофамінергічні і серотонінергічні — відтворенню; ацетилхолінергічні і дофамінергічні впливи сприяють появі випадкових *(шумових)* мережевих подій *(порушень енграмування чи відтворення)* у вільному стані, норадренергічні і серотонінергічні — зменшують імовірність таких подій у консервативному стані. Дослівно: *«Here we have proposed a system in which each neuromodulator may favor encoding (ACh and NA) or retrieval (DA and 5-HT), with greater likelihood of false positives (ACh and DA) in a liberal state, and false negatives (NA and 5-HT) in a conservative state».*

[5415] Тобто і гіпокампально-енторінального комплексу.

[5416] α-actinin 2.

[5417] Purkinje cell protein 4, або PEP19.

[5418] Striatum-enriched protein-tyrosine phosphatase, або PTPN5.

[5419] Regulator of G protein signalling 14.

[5420] Transmembrane AMPA receptor regulatory protein γ5, коду-

ється геном *Cacng5*.

[5421] Ці аференти розглядають як першу ланку кола *«ентопінальна кора — поле CA2 — поле CA1 — ентопінальна кора» (оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*.

[5422] Оглянуто у: V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016; V. Robert та співавт., 2018.

[5423] Оглянуто у: V. Robert та співавт., 2018; K. E. Carstens, S. M. Dudek, 2019.

[5424] Описано понад 40 генів, для котрих характерна відмінна експресія у полі CA2; оглянуто S. M. Dudek та співавт., 2016.

[5425] Через δ-опіоїдні рецептори.

[5426] Через A_1-рецептори.

[5427] У тому числі можуть володіти кількома просторовими локусами преферентної активності.

[5428] V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016, з посиланням на M. E. Wintzer та співавт., 2014.

[5429] K. Kay та співавт., 2016; на відміну від клітин місця, активність котрих спостерігають під час вільного руху тварини.

[5430] Оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016; V. Robert та співавт., 2018.

[5431] Відпочинку, очікування, спостереження тощо.

[5432] Тварина отримувала харчову винагороду при проходженні однієї з траєкторій у межах тунельованої Ш-подібної експериментальної установки: «*hippocampus dependent continuous alternation task*» *(L. M. Frank та співавт., 2000; M. P. Karlsson, L. M. Frank, 2009; S. M. Kim, L. M. Frank, 2009; S. P. Jadhav та співавт., 2012)*.

[5433] Англ. — *sharp-wave ripples.*

[5434] 56 з 226 реєстрованих, у інших полях гіпокампа частка таких клітин була суттєво нижчою, незначною.

[5435] Приблизна частота N-хвильової активності перебуває у діапазоні 1–4 Гц, максимальна інтенсивність реєструється у зубчастій звивині, середня — у полі CA2, найменша — у полі CA3. Вона виявна за особливих умов частотної фільтрації й обробки спектрів активності у всіх частинах гіпокампа; нейрони, про які йдеться, були позначені авторами як одиниці, активність яких не зазнає позитивного модулювання на тлі *«гострих хвиль»* і *«бриж» («non-positively modulated by SWRs»)*, або N-одиниці. Щодо співвіднесення електрофізіологічних одиниць, активність яких реєструвалася авторами польовими відведеннями, тобто тонкими міжклітинними електродами, і пірамідних нейронів гіпокампа автори зазначають наступне: *«... a recent study reports suppressed firing in three identified CA2 neurons during SWRs49, indicating that N units and CA2 neurons are overlapping populations or in fact identical» (K. Kay та співавт., 2016)*.

[5436] K. Kay та співавт., 2016, розділ *"A signature of spatial coding during immobility"*, останній абзац.

[5437] *«Here we report that a distinct population of hippocampal neurons, located in the CA2 subregion, signals current location during immobility, and does so in association with a previously unidentified hippocampus-wide network pattern. In addition, signalling of location persists into brief periods of desynchronization prevalent in slow-wave sleep. The hippocampus thus generates a distinct representation of current location during immobility, pointing to mnemonic processing specific to experience occurring in the absence of locomotion»; «Remarkably, a distinct population of hippocampal neurons located at CA2 (N units) signalled location during not only awake immobility but also sleep. An internal representation of current location active during sleep could adaptively influence representations reactivated in sleep in support of memory consolidation[44–46], and, concurrently, could serve to maintain a sleeping animal's bearings despite diminished receptivity to sensory stimuli» (K. Kay та співавт., 2016).* Ймовірно, така інформація періодично відтворюється у моменти десинхронізації мережевої активності гіпокампа на тлі довгохвильового сну — у моменти так званої *«small-irregular activity»*.

[5438] Йдеться про неконтрольовану експериментатором активність, тобто про активність нейронів, пов'язану зі спонтанними поворотами голови або взагалі не пов'язану з такими: *«Using a Bayesian-based decoding of the HD signal from the population of HD cells (Online Methods) and the animal's actual head orientation (Fig. 1c), we could infer a «virtual gaze» — that is, which direction the mouse was «looking» — during sleep (Fig. 1c,d, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Movie 1)».*

[5439] Тобто, залежного від сенсорних впливів.

[5440] A. Peyrache та співавт., 2015, *«Discussion»*, перших 2 абзаца. А також із резюме статті: *«HD* [head-direction] *neurons may be driven by peripheral sensors or, as computational models postulate, internally generated (attractor) mechanisms. ... These findings demonstrate that peripheral inputs impinge on an internally organized network, which provides amplification and enhanced precision of the HD signal» (Ibid., абревіатуру розкрито нами — B. M.)*.

[5441] Англ. — *Lewy body dementia.*

[5442] Англ. — *progressive supranuclear palsy.*

[5443] Англ. — *corticobasal degeneration.*

[5444] Йдеться про таутопатію з аргірофільними зерноподібними включеннями у відростках нейронів головного мозку — *«argyrophilic grain Disease» (див. M. Tolnay, F. Clavaguera, 2004)*.

[5445] I. Szirmai та співавт., 2012; бібл. опис праці K. Schaffer *(1892)* не наводимо.

[5446] Pierre Schaeffer, 1910–1995.

[5447] Тобто, ближче до перегородкового і скроневого полюса гіпокампа, відповідно.

[5448] Ці проєкції розташовані у *str. radiatum* глибше, також їх знаходять у *str. oriens.*

[5449] В оригіналі — від 7952 до 17476 колатералей Шафера.

[5450] Значення цього показника, отримані різними методами, коливаються у межах від $\sim 0.09 \times 10^6$ до зазначеної цифри *(оглянуто R. Miettinen та співавт., 2012)*, або й вище — до 0.42×10^6 *(D. G. Amaral та співавт., 1990, з посиланням на B.D. Boss та співавт., 1987)*. M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013)* приймають цифру 0.35×10^6 як приблизну кількість усіх нейронів поля CA1 статевозрілого щура *(межі показника — 320 000–380 000)*, посилаючись на M. J. West та співавторів *(1991)*, причому частка ГАМК-ергічних інтернейронів, на їхню думку, складає 7–11 %; якщо вірна верхня межа цієї частки, приблизна кількість пірамідних нейронів поля CA1 повинна становити 311 500, ГАМК-ергічних інтернейронів — 38 500 *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*.

[5451] Оглянуто у: R. Scorcioni та співавт., 2004; R. Scorcioni, G. A. Ascoli, 2005.

[5452] В оригіналі — 30637 ± 5259.

[5453] За підрахунками M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013)*, пірамідний нейрон CA1 щура отримує ~1840 гальмівних синапсів, причому від з'ясованих джерел — ~1118.

[5454] Загалом — 32351 ± 5486 синапсів; 94.7 % — асиметричні *(збуджувальні)*, 5.3 % — симетричні *(гальмівні)*.

[5455] В оригіналі — 30382 ± 5214.

[5456] 77–103 гальмівних синапсів на поверхні однієї соми.

[5457] Одним із джерел ГАМК-ергічних входів на початковий сегмент аксона пірамідного нейрона CA1 — канделяброві клітини; кількість таких нейронів у полі CA1 щура — 500–1200, показник конвергенції на пірамідному нейронові — 4–10 клітин на нейрон, ступінь дивергенції — одна клітина синапсує з 1200 пірамідними нейронами, кількість пресинаптичних бутонів однієї клітини — 2–10 на один пірамідний нейрон *(дані в основному для гіпокампа дорослого щура; X G. Li та співавт., 1992)*.

[5458] *Табл.* 21, 22, 26.

[5459] Для простоти сприйняття цифри нами округлено.

[5460] За іншими підрахунками — 9 461 *(Ibid.)*.

[5461] Середнє зважене — 1 274 *(Ibid.)*.

[5462] Котрі необхідні для ініціації «*гострих хвиль*» і «*бриж*».

[5463] І поля CA3.

[5464] Англ. — *landmark vector cells.*

[5465] *«... we show that hippocampal dynamics self-organize into sequences of neuronal activation recurring one after another within discrete run epochs and each spanning accross a fixed traveled distance. These recurring sequences translate into a behavioral correlate, since spontaneous run epochs display some stereotypy: they distribute as multiple integers of the distance unit represented in the sequences. We propose that such sequences could be a default internal dynamic template for spatiotemporal processing in the hippocampus» (V. Villette та співавт., 2015).*

[5466] І у медіальній енторінальній корі.

[5467] І поля CA3.

[5468] Англ. — *representation of other;* нам не вдалося виявити у матеріалі статті інформацію про стать обох тварин.

[5469] Англ. — *T-maze task.*

[5470] Інші досліджувані нейрони поля CA1 з просторово-преферентною активністю репрезентували переважно локацію спостерігача або об'єкта спостереження.

[5471] Див. *fig*. 3.

[5472] Автори позначають ці нейрони як *«social place cells»*, на їх активність не впливав рух спостерігача, запланована ним траєкторія майбутнього руху — *fig*. 2.

[5473] Об'єктів, рух яких повторювався спостерігаючим кажаном з отриманням підкріплення.

[5474] Об'єктів, рух яких аналогічною траєкторією не повторювався спостерігачем у контексті формування поведінкового навику з підкріпленням.

[5475] 6 з 99 реєстрованих нейронів — активні у всіх трьох варіантах тесту; 2, 3 і 9 — у двох із трьох варіантах тесту.

[5476] Співвідношення їхньої активності і розташування об'єкта у просторі.

[5477] *Fig*. 4 e.

[5478] Очевидно, p > 0,05; *fig*. 4 d.

[5479] Для звичайних клітин місця — зміщений у проксимальний бік, для клітин місця демонстрованого кажана — зміщений у дистальний бік.

[5480] 15 з 208, *fig*. 3 e.

[5481] Тобто нейронів напрямку руху до цілі.

[5482] Термін запропоновано K. F. Burdach як *«subiculum cornu ammonis»* [1]. На будь-якому традиційному зображенні поперечного перерізу гіпокампально-енторінального комплексу ця частина кори дійсно *«несе на собі»* гіпокамп, тобто дві зчеплені підкови — власне гіпокамп і зубчасту звивину. Чи користувався саме таким міркуванням K. F. Burdach при виборі назви цієї частини мозку — нам не відомо.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum.*

[5483] Ділянка, котру виокремлюють при опису мозку приматів, розташована поміж підставкою та полем CA1 [1]. Виходячи з матеріалу H. Stephan *(1975, с. 501, перший абзац знизу)* термін «*prosubiculum*» чи не вперше вжито M. Rose *(1927, бібл. опис не наводимо)*. На думку S. L. Ding *(2013)*, термін уперше вжито R. Lorente de No *(1934)*, однак у H. Stephan *(1975, с. 501)* ця праця R. Lorente de No стосовно терміна «*prosubiculum*» згадується після праці M. Rose *(1927)*. Стаття M. Rose *(1927)*, як і більшість друкованих нейроанатомічних джерел кінця 19-го — початку 20-го ст. — німецькомовна. Прийменник *«pro»*, найімовірніше, у німецькій мові є варіантом латинського прийменника *«per»* [2], тобто вживається у медичній лексиці у значенні *«через»* [3]. Отже, якщо така історико-лінгвістична реконструкція вірна, можна припускати варіант перекладу терміна «*prosubiculum*», як *«черезпідставка»*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum.*

[2] *https://en.wiktionary.org/wiki/pro#German* • *https://en.wiktionary.org/wiki/pro#Latin.*

[3] *https://en.wiktionary.org/wiki/pro#Latin.*

[5484] Послідовність частин гіпокампально-енторінального комплексу у перехідній зоні приматів *(див. виноску 5019):* поле CA1, черезпідставка *(prosubiculum)*, власне підставка *(англ. — subiculum proper)*, препідставка *(presubiculum)*, припідставка *(parasubiculum)*, енторінальна кора.

[5485] Стосовно цієї ділянки — *postsubiculum* — відомо, що вона є дорзальною частиною препідставки [1], відповідає полю BA 48 [2], причому, скоріш за все, є частиною препідставки вздовж основної, а не радіарної осі гіпокампа, тобто є частиною препідставки, розташованою ближче до перегородкового *(дорзального, септального)* полюса гіпокампа щура, у людини — ближче до заднього полюса гіпокампа. L. W. Swanson та W. M. Cowan *(1977)* стосовно етимології терміна пишуть: *«The term «postsubiculum» has been adopted from Rose and Woolsey ('48). The region in question corresponds to area 48 (the retrosubicular area) of Brodmann ('09). As Blackstad has pointed out, histochemically it is difficult to distinguish this field from the presubiculum, and for this reason he, and his colleagues, have regarded this area simply as the «dorsal part of the presubiculum» (personal communication, '76). However, we believe that on cytoarchitectonic grounds and, as we shall see, on the basis of their connections, the two are distinguishable, and for these reasons we have followed Rose and Woolsey».* За схемою J. Taube та співавторів *(1990 a, fig. 2)*, ділянка *postsubiculum* на зрізі розташована між підставкою і ретроспленіальною корою, тобто є своєрідною частиною кори, у якій підставка не переходить в енторінальну кору. Ось що вони пишуть: *«The postsubiculum (area 48) has been described in rats, rabbits, and cats (Brodmann, 1909; Rose and Woolsey, 1948). For the purposes of this paper and the companion paper (Taube et al., 1990) the postsubiculum is defined as the cortical region in the dorsal half of the hippocampal formation that is lateral to retrosplenial cortex, medial to the subiculum, and dorsal to the presubiculum. This was the region from which all head-direction cells were recorded».*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum#Postsubiculum.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_48.*

[5486] ~4.5×10^6 нейронів за даними M. J. West та H. J. G. Gundersen *(1990)*, ~6×10^6 за даними M. J. West та співавторів *(1994)*.

[5487] Англ. — *intrinsically bursting neurons*; англ. *burst* — вибух, спалах тощо; розташовані глибше, частка більша у дистальніших відділах підставки, розділені на сильноспалахуючі і слабкоспалахуючі — *«strong bursting»* і *«weak bursting»*.

[5488] Дослівно — *«regular-spiking neurons»*. Англ. *spike* — шип, вістря, зубець; розташовані поверхневіше, виокремлюють постійно активні *(тонічні)* і з нерегулярною активністю *(адаптивні)*.

[5489] Нейрони дистальної стосовно зубчастої звивини частини поля проєктуються у проксимальну частину підставки, і навпаки; синапси виявляють у глибокій частині молекулярного шару і пірамідному шарі.

[5490] Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II, у тому числі так звані острівні клітини, пірамідні нейрони шару III і, можливо, шару V.

[5491] Але не *nc. anterodorsalis* таламуса; *nc. anteroventralis* і *nc. anteromedialis* таламуса проєктуються у скроневу частину підставки, цим шляхом у підставку надходить інформація щодо актуального напрямку голови.

[5492] В оригіналі — *«midline thalamic nuclei»*.

[5493] *Corpora mamillaria.*

[5494] Brain-derived neurotrophic factor.

[5495] Наводимо за N. Matsumoto та співавт., 2019.

[5496] Ідіотетична інформація — просторова інформація, отримувана від сомато- і вестибулосенсорних систем, а також інформація щодо зорового потоку — зміни візуальної картини оточення внаслідок власного руху спостерігача.

[5497] Англ. — *theta power.*

[5498] Виразнішою у нейронів дистальних відділів підставки.

[5499] Йдеться про так звані *«axis-tuned cells»*.

[5500] Йдеться про так звані *«barrier-related cells»*.

[5501] Йдеться про так звані *«boundary vector cells»*.

[5502] Йдеться про так звані *«multiplexed place cells»*.

[5503] Тобто всі елементарні засоби фіксації інформації наявні, роздільної здатності мережі достатньо, аби паралельно вмістити певну кількість корелятів різної інформації.

[5504] Наприклад — нейрональний, синаптичний, макромолекулярний чи іще нижчий? Про це детальніше йтиметься в епілозі.

[5505] Приміром — *«пасивно»,* завдяки певним властивостям елементів системи, чи *«активно»,* завдяки спеціальним складним організаторам енграми; у другому випадку одразу ж виникає питання щодо механізму *«генези»* таких організаторів із елементів системи, — і все повторюється…

[5506] Англ. — *designer receptor exclusively activated by designer drugs*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Receptor_activated_solely_by_a_synthetic_ligand.*

[5507] Поширення даних щодо активності окремих, поодиноких нейронів на всю віртуальну мережу з метою з'ясування її холістичних властивостей.

[5508] Лат. *limbus* — край, межа, кордон *(англ. — border, edge)*. Як анатомічну лексему вперше вжито P. Broca *(1878)* і лише через 70 років наповнено сучасним анатомо-функціональним змістом P. D. MacLean; у подальшому термін суттєво торпедовано і *«десакралізовано»* у тій частині, котра вбачала за лімбічною системою центральну роль у функції емоційної сфери, протиставляючи її решті кори головного мозку — підмурку когнітивного процесу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Limbic_system#Etymology_and_history).*

[5509] Різнорідна, або й чужа кора.

[5510] Отже, стінка кінцевого мозкового міхура, тобто кінцевого мозку, трансформується у кору не вся, тобто за винятком серединних ділянок.

[5511] *γεωδαισία* — буквально *«ділення землі» (https://uk.wikipedia.org/wiki/Геодезія)*

[5512] *κόσμος (д.-гр. — всесвіт)*; ποιητὴν *(гр. — творець)*. Хоча для слова κοσμοποίησις, котре ми використали в якості назви цієї частини книги, існує тривіальніший переклад: англ. — *ornamentation (https://lsj.gr/wiki/κοσμοποίησις),* укр. — оздоблення.

[5513] Клітини ґратки; *англ. — grid cells*; Нобелівська премія у галузі фізіології і медицини 2014 р. Співприсуджено подружжю E. Moser та M. B. Moser за відкриття і з'ясування особливостей функції клітин решітки; пріоритетна робота — T. Hafting та співавт., 2005 • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Grid-нейрон.*

[5514] Величина і форма цих ділянок радіарно змінна: периферичні точки решітки більш радіарно розтягнені.

[5515] У гризунів — II-й шар її медіальної частини.

[5516] Частка клітин решітки в енторінальній корі приматів поступово зменшується у передньому напрямку *(N. J. Killian та співавт., 2012)*; автори не вивчали детально специфіку просторового розподілу цих клітин, однак, виходячи з використання у роботі терміна *«енторінальна кора»* без уточнення її частин, слід припускати, що для приматів не характерне чітке окреслення ділянки їхньої локалізації *(у щура вони зосереджені у медіальній частині енторінальної кори)*; невелику і фактично незначущу кількість таких нейронів автори виявили також і у гіпокампі: *«The proportion of grid cells identified in the hippocampus (4 out of 119; 3.4 %) was not significantly different from chance (P=0.41, χ^2[0.67,1]).*

[5517] Непрямий доказ; C. F. Doeller та співавтори *(2010)* реєстрували періодичну *(кожні 60°)* зміну фМРТ-сигналу від енторінальної кори під час емуляції ротації суб'єкта у сталому, раніше вивченому шляхом розглядання зверху, околі, що може бути наслідком преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки; цікаво, що сигнал зазначеної кутової фазності отримували не лише від енторінальної/підставкової ділянки, а й від задньої та медіальної тім'яної кори, бічної скроневої і медіальної префронтальної ділянок кори. Реєстрацію схожої фазної фМРТ-активності у ділянці енторінальної кори спостерігали при уявній ротації запам'ятованої площинної мапи *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016)*, при ментальних переміщеннях фокусу уваги у концептуально структурованому уявному світі *(A. O. Constantinescu та співавт., 2016; характерну фазну активність виявляли у VMPFC, у медіальній частині енторінальної кори, PCC, бічній тім'яній корі і ділянці TPJ)*, а також при спостереженні за специфічним стосовно гексагонального розбиття двовимірним переміщенням простого візуального елемента *(M. Nau та співавт., 2018; J. B. Julian та співавт., 2018)*. Тривимірну екстраполяцію підходу подано M. Kim та E. A. Maguire *(2019)*.

[5518] C. F. Doeller та співавт., 2010; J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016; A. O. Constantinescu та співавт., 2016; M. Nau та співавт., 2018; J. B. Julian та співавт., 2018; оглянуто M. Kim, E. A. Maguire, 2019.

[5519] Англ. — place cells; укр. варіант — просторові клітини [1]. Нобелівська премія у галузі фізіології і медицини 2014 р.; співприсуджено J. O'Keefe за відкриття і з'ясування особливостей функції клітин місця; пріоритетна робота — J. O'Keefe, J. Dostrovsky *(1971)* [2].

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Просторові_клітини.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Place_cell.*

[5520] Англ. — *speed cells*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Speed_cells.*

[5521] А також, згідно з E. Kropff та співавторів *(2015)*, і раніші повідомлення: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999; J. O'Keefe та співавт., 1998; C. Lever та співавт., 2003 *(бібл. опис цієї праці не наводимо).*

[5522] E. Kropff та співавтори *(2015)* свідчать, що ~15 % нейронів серед усіх шарів *(«across all layers»)* медіальної енторінальної кори й ~10 % нейронів гіпокампа *(поле CA1 й CA3)* володіють активністю, ступінь якої позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини, слабко корелює з інформацією щодо площинної локації і напрямку руху, не залежить від візуального входу, хоча б частково обумовлюється ідіотетичним сенсорним входом, ретрансльованим стовбуровими структурами *(Ibid., з посиланням на A. M. Lee та співавт., 2014)*.

[5523] E. Kropff та співавт., 2015, з посиланням на: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999.

[5524] За даними C. Sun та співавторів *(2015)*, серед збуджувальних нейронів II-го шару енторінальної кори миші гексагонально упорядковані *«острівні»* клітини виявляють суттєво більшу залежність активності від швидкості лінійного руху тварини, аніж оточуючі *«океанні»* клітини.

[5525] Англ. — *time cells.*

[5526] Англ. — *boundary cells, border cells.*

[5527] *https://en.wikipedia.org/wiki/Boundary_cell;* Q. Tang та співавт., 2014, 2015.

[5528] Англ. — *path cells.*

[5529] Англ. — *head direction cells.*

[5530] F. Sargolini та співавт., 2006; Q. Tang та співавт., 2014, 2015; L. M. Giocomo та співавт., 2014.

[5531] І, можливо, у *nc. dorsalis lateralis* таламуса.

[5532] S. J. Mizumori, J. D. Williams, 1993; L. L. Chen та співавт., 1994, J. S. Taube, 1995; R. W. Stackman, J. S. Taube, 1998; P. J. Best та співавт., 2001; M. Schafer, D. Schiller, 2018. *Nc. tegmentalis dorsalis,* англ. — *dorsal tegmental nucleus*, *dorsal*

tegmental nucleus of Gudden; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[5533] Англ. — *angular head velocity cells.*

[5534] J. Taube, 2009; приміром, описані у *nc. tegmentalis dorsalis* — J. P. Bassett, J.S. Taube, 2001.

[5535] Англ. — *spatial view cells.*

[5536] Йдеться про оточення, що у цей момент сприймається зором.

[5537] Фактично, активність цих клітин меншою мірою залежить від егоцентричної кутової орієнтації, тобто від ідіотетичної інформації, натомість вони ув'язують напрямок погляду більшою мірою з алоцентричними координатами — реперними об'єктами оточення *(однак, див. черезнаступну виноску)*.

[5538] *https://en.wikipedia.org/wiki/Spatial_view_cells.*

[5539] Тобто, фактично, їхня активність значною мірою залежить і від ідіотетичної, егоцентричної інформації.

[5540] Англ. — *movement cells.*

[5541] Англ. — *goal-direction cells.*

[5542] Англ. — *goal-distance cells.*

[5543] На даний час описано для кажана: *«Here we conducted neuralrecordings in bats, mammals well-adapted to 3D spatial behaviours, and found head-direction cells tuned to azimuth, pitch or roll, or to conjunctive combinations of 3D angles, in both crawling and flying bats» (A. Finkelstein та співавт., 2015).*

[5544] Англ. — *pure azimuth cells.*

[5545] Англ. — *pure pitch cells*; йдеться про нахил ростркаудальної осі тіла, точніше, носового кінця голови.

[5546] Англ. — *axis-tuned cells.*

[5547] Англ. — *barrier-related cells.*

[5548] Англ. — *boundary vector cells*.

[5549] Англ. — *multiplexed place cells.*

[5550] Англ. — *social place cells.*

[5551] *«The term «entorhinal cortex» was coined by Brodmann (1909) as a synonym for his area 28» (R. Insausti, D. G. Amaral, 2012).* Korbinian Brodmann *(1868–1918),* німецький невропатолог, психіатр і нейробіолог *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Корбініан_Бродман).*

[5552] *Sulc. rhinalis*, англ. — *rinal sulcus.*

[5553] Англ. — *periamygdaloid cortex.*

[5554] Перірінальною і пострінальною, відповідно.

[5555] G. W. van Hoesen та співавт., 2000: *«Indeed, the entorhinal cortex is a sizeable part of the parahippocampal area in all species. Including it along with the presubiculum and parasubiculum, as parts of the hippocampal formation, strips the parahippocampal gyrus concept of meaning».* Не зрозуміло, чи мають автори на увазі під терміном *«parahippocampal area»* кору парагіпокампальної звивини. Це важливо, оскільки, приміром, термін *«parahippocampal cortex»* може відображати дещо іншу тангенційну ділянку: *«The term parahippocampal cortex is used to refer to an area that encompasses both the posterior parahippocampal gyrus and the medial portion of the fusiform gyrus» (https://en.wikipedia.org/wiki/Parahippocampal_gyrus#-Structure).*

[5556] Йдеться про *periarchicortex (H. Stephan, 1975)*. Різнорідна кора — *allocortex.*

[5557] *Isocortex*.

[5558] У людини 10 % нейронів ентрінальної кори зосереджено у II-му шарі, ~45 % — у III-му, 15 % — у V-му і 30 % — у VI-му *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012).*

[5559] Бібл. опис не наводимо.

[5560] Цитуємо за D.G. Amaral та співавт., 1987, бібл. описи не наводимо.

[5561] Цитуємо за D.G. Amaral та співавт., 1987, бібл. опис не наводимо.

[5562] Англ.: A — *lateral*, B — *intermediate*, C — *medial*.

[5563] Цитуємо за D. G. Amaral та співавт., 1987, бібл. описи не наводимо.

[5564] Цитуємо за D. G. Amaral та співавт., 1987, бібл. описи не наводимо.

[5565] Цитуємо за D. G. Amaral та співавт., 1987, бібл. описи не наводимо.

[5566] H. Braak, 1972; F. M. S. Haug, 1976; D. G. Amaral та співавт., 1987; M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; R. Insausti та співавт., 1995; M. Mikkonen та співавт., 1997; L. S. Krimer та співавт., 1999; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012; A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019.

[5567] Відповідно — присередину і бічну, задньоприсередину і передньобічну.

[5568] *«Superimposed on scattered stellate neurons»* — R. K. Naumann та співавт., 2018.

[5569] Тому надалі ми часто використовуватимемо позначення МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК.

[5570] A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019, початок розділу *"Layer II".* За цією схемою у II-му шарі дорзальної частини ЛЕК виокремлюють два підшари: зовнішній *(II a)* — містить віялоподібні й інші клітини *(див. далі)*, і внутрішній *(II b)*, котрий містить пірамідні нейрони.

[5571] ~60 000 у II-му шарі усієї енторінальної кори миші *(C. W. Gatome та співавт., 2010 a, з посиланням на M. C. Irizarry та співавт., 1997)*.

[5572] Приміром, у щура 38 % нейронів II-го шару мають овоїдну морфологію соми, 29 % — полігональну, 17 % — пірамідну, решта — горизонтальні біполярні, триполярні, косі пірамідні *(довга вісь соми не перпендикулярна до піальної поверхні кори; див. далі)* й дрібні округлі нейрони *(C. W. Gatome та співавт., 2010a).* У миші 52 % нейронів шару — овоїдні зірчасті, 22 % — полігональні зірчасті і 14 % — пірамідні нейрони *(Ibid.).* У кажана частка овоїдних зірчастих нейронів складає ~38 %, полігональних зірчастих — ~8 %, типових пірамідних — ~18 %, косих пірамідних — ~6 %, нейронів некласифікованої морфології — ~29 % *(C. W. Gatome та співавт., 2010 b, у тому числі, з посиланням на: M. Mikkonen та співавт. 2000; S. P. Schwartz, P. D. Coleman, 1981).*

[5573] Vesicular glutamate transporter type 3.

[5574] Polysialylated neural cell-adhesion molecule.

[5575] Wisteria floribunda agglutinin.

[5576] Wolfram syndome protein 1.

[5577] Sternberg monoclonals incorporated product no. 32.

[5578] Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2.

[5579] E26 transformation-specific [варіант — E-twenty-six, Erythroblast Transformation Specific] Variant Transcription Factor 1.

[5580] Cyclooxygenase 2.

[5581] Nitric oxide synthase.

[5582] G. W. Van Hoesen та співавт., 1972; R. Insausti та співавт., 1987; R. Insausti, D. G. Amaral, 2008, 2012.

[5583] Наводимо згідно з даними, оглянутими у: D. G. Amaral та співавт., 2007; M. P. Witter, 2007 b; G. Neves та співавт., 2008; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

[5584] Перфорантний шлях щонайменше щура містить невелику кількість проєкційних волокон від пре- і припідставки *(D. G. Amaral та співавт., 2007, з посиланням на C. Kohler, 1985)*, які, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край sulc. hipрocampalis і не перфоруючи її; постсинаптичні клітини щодо цих волокон невідомі; ймовірно, вони передають інформацію, яка надходить у препідставку від переднього таламічного ядра *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

[5585] N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., 2019.

[5586] Проекційні волокна від латеральної частини енторі-

нальної кори *(латеральний перфорантний шлях)* — енкефалінпозитивні *(J. P. Pierce та співавт., 2014, з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007)*, від медіальної частини ентонінальної кори *(медіальний перфорантний шлях)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні *(https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path)*.

[5587] У тому числі так звані острівні клітини, див. далі.

[5588] R. Insausti та D. G. Amaral *(2012)* зазначають, що за такої схеми проєктування, близько половини *(45 %, або 3.6×10^6 — саме стільки нейронів у III-му шарі, які автори вважають у повному складі проєкційними стосовно поля CA1)* енторінальної кори людини повинні синапсувати з ~16×10^6 нейронами поля CA1 *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*.

[5589] Англ. — *temporoammonic pathway (M. P. Witter та співавт., 2017 b • https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path);* у деяких випадках, ймовірно, розглядають як гілку перфорантного шляху — G. Neves та співавт., 2008; щодо структури проєктування нейронів енторінальної кори — U. Heinemann та співавт., 2006. Див. також виноску 5062.

[5590] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.* Згідно з іншою топографічно-проєкційною схемою *(O. J. Ahmed, M. R. Mehta, 2009)*, в енторінальній корі, майже перпендикулярно до лінії поділу на медіальну та латеральну частини, виділяють три смуги: вентромедіальну — проєктується у вентральну, або *«скроневу»* частину гіпокампа, дорзолатеральну — проєктується у дорзальну, або *«перегородкову»* частину гіпокампа, і проміжну. Особливості формування і проєктування шляху мають видову специфіку.

[5591] І навпаки, показник конвергентності проєкцій енторінальної кори на проєкційні нейрони зубчастої звивини.

[5592] Англ. — *long-term potentiation*; T. Lømo, 1966; T. V. P. Bliss, T. Lømo, 1973; обидві цит. за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_potentiation.*

[5593] Англ. — *patches*.

[5594] Англ. — *islands*.

[5595] *Glomerula corticalia.*

[5596] Наводимо за M. P. Witter та співавт., 2017 a, з посиланням на: C. Canto, M. P. Witter, 2012 a; F. C. Leitner та співавт., 2016.

[5597] В основному кальбіндинпозитивні, деякі Reelin-позитивні.

[5598] В основному кальбіндинпозитивні.

[5599] Англ. — *fan cells.*

[5600] Більшість експресують Reelin, деякі, ймовірно, кальбіндин, найімовірніший функційний фенотип — збуджувальні; див. E. S. Nilssen та співавт., 2018.

[5601] Експресують кальбіндин і Reelin.

[5602] Слід думати, що йдеться саме про ЛЕК гризунів.

[5603] Аналог — зірчасті нейрони II-го шару МЕК.

[5604] Аналог — пірамідні нейрони II-го шару МЕК.

[5605] *Fig.* 2.

[5606] Наприклад, при забарвленні за Нісслем чи його модифікаціях — H. Braak, 1972.

[5607] A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996, *fig.* 2A, 3C.

[5608] В оригіналі — *«phosphate-activated glutaminase»*.

[5609] Англ. — *glutamic acid decarboxylase.*

[5610] Див.: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — *fig.* 5 A, 6 A.

[5611] Наприклад, у шарі III — *fig.* 6 B у роботі W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002.

[5612] Див.: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — *fig.* 5 A, 6 A; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002 — *fig.* 6 B, *fig.* 8.

[5613] Виходячи з картини, наведеної на *fig.* 8 A у роботі R. K. Naumann та співавт., 2016.

[5614] *Fig.* 16, верхня частина, с. 195.

[5615] Автори характеризують представлений матеріал, як отриманий за допомогою *«histological sections»*.

[5616] Середній діаметр *«круглих»* островів — 489 ± 112 мкм, *«видовжених островів»* — 918 ± 152 мкм *(A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)*.

[5617] У авторів — горбків енторінальної кори, *«verrucae areae entorhinalis»*.

[5618] Межі — від 173 до 292.

[5619] Цитуємо за K. M. Igarashi, 2016, бібл. опис не наводимо.

[5620] Під час виконання *«odor-guided delayed nonmatch-to-sample task»*.

[5621] E. S. Nilssen та співавт., 2018: *«It is thus conceivable that, given the appropriate afferent input, neurons in LII of LEC will show hexagonal, or at least regularly repeating, firing patterns, along dimensions defined by their inputs. In contrast to the pure spatial representation observed in MEC, periodic patterns might arise in LEC to represent complex features of experience (Tsao et al., 2013, 2018; Knierim et al., 2014; Constantinescu et al., 2016)»*.

[5622] Англ. — *fan cells.*

[5623] Маємо на увазі зв'язки між собою.

[5624] R. K. Naumann та співавт., 2018: *«Standardized cell-type classification criteria will be necessary to allow integration and direct comparability of data across different laboratories. ... We predict that reconciling volume electron microscopy data with connectivity studies in brain slices and viral tracing will be a vital task for neuroscience in the next decades»*.

[5625] Англ. — *intermediate stellate cells*; в основному, Reelin-позитивні, хоча трапляється і коекспресія кальбіндину.

[5626] Англ. — *intermediate pyramidal cells*; менш однорідні, в основному кальбіндинпозитивні, хоча виявляють і Reelin-позитивні чи Reelin/кальбіндинпозитивні.

[5627] З горизонтально орієнтованою сомою.

[5628] R. K. Naumann та співавт., 2018: *«The excitatory cell types are the major source of projections to the hippocampus and of grid signals in the MEC (Cappaert et al., 2015; Igarashi 2016; Rowland et al., 2016); however, increasing evidence indicates that interneurons also provide longrange projections to the hippocampus (Germroth et al., 1989; Melzer et al., 2012; Ye et al., 2018). For a more comprehensive overview of cell types in the entorhinal cortex, we refer readers to excellent reviews (Canto and Witter 2012; Cappaert et al., 2015; Witter et al., 2017a)»*.

[5629] ~32 % усіх нейронів II-го шару МЕК щура кальбіндинпозитивні *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018)*, не експресують ГАМК *(R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: Y. Kubota та співавт., 1994; T. Kitamura та співавт., 2014)*, ~88 % з них — глутаматергічні *(R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; T. L. Hayes, D. A. Lewis, 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002; S. Ray та співавт., 2014)*.

[5630] Wolfram syndome protein 1.

[5631] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: D. A. Peterson та співавт. 1996; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт. 2014; C. Sun та співавт. 2015.

[5632] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на T. Kitamura та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2016.

[5633] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: T. Kitamura та співавт. 2014; X. Yang та співавт. 2018. R. K. Naumann та співавт., 2018: *«... however, this projection was not detected in a recent study; Fuchs та співавт. 2016 ...»*.

[5634] R. K. Naumann та співавт., 2016 з посиланням на S. Ray та співавт., 2014.

[5635] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Varga та співавт. 2010; E. C. Fuchs та співавт. 2016.

[5636] За словами R. K. Naumann та співавторів *(2018)*, частка таких нейронів — 13.5 % *(J. Winterer та співавт., 2017)* або 10 % *(E. C. Fuchs та співавт., 2016)*.

[5637] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. G. Pérez García та співавт. 2001; C. Varga та співавт. 2010; A. Kobro-Flatmoen та співавт. 2016.

[5638] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: D. A. Peterson та співавт. 1996; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт., 2014; C. Sun та співавт. 2015.

[5639] Відомо, що через 9 тиж. після руйнування перфорантного шляху щура виявляють преферентну загибель глутаматергічних кальбіндин-негативних нейронів МЕК *(D. A. Peterson et al., 1996)*, тобто зірчастих нейронів. Як уже зазначалося, за підрахунками C. W. Gatome та співавторів *(2010 a)*, одна клітина II-го шару МЕК щура формує ~43 000 синапсів у зубчастій звивині.

[5640] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. J. Couey та співавт., 2013; H. Pastoll та співавт. 2013; E. C. Fuchs та співавт. 2016; J. Winterer та співавт., 2017.

[5641] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на G. Sürmeli та співавт. 2015.

[5642] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на G. Sürmeli та співавт., 2015.

[5643] M. P. Witter та співавт., 2017 a, з посиланням на: T. Tuñón та співавт., 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; F. G. Wouterlood, 2002 *(бібл. опис не наводимо)*; T. Ramos-Moreno та співавт., 2006; T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт., 2014; F. C. Leitner та співавт., 2016.

[5644] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: W. H. Mulders та співавт. 1997; D. A. Merrill та співавт. 2001.

[5645] В оригіналі — *«split into bundles»*.

[5646] Purkinje cell protein 4.

[5647] Того ж шару.

[5648] У людини — також і зірчастих *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

[5649] R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; A. Solodkin та співавт., 1991; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; T. Tuñón та співавт., 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; L. Grateron та співавт., 2003; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт. 2014.

[5650] Англ. — *entorhinal patches*.

[5651] *«In contrast to the LIE, the cells of layer II are not organized into islands (Figs. 3B, 4B, and 7B)»*.

[5652] M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — *fig*. 5 A, 6 A.

[5653] R. K. Naumann та співавт., 2016: *«In humans, we outlined the caudal calbindin patch region and thus marked the caudal border of the entorhinal cortex (Fig. 8B). In the rostral and medial regions the section was too fractured to delineate the borders. However, we think that all or nearly all parts present in the section belong to the entorhinal cortex»*.

[5654] R. K. Naumann та співавт., 2016 — *fig*. 8 A.

[5655] Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[5656] S. Ray та співавт., 2014; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[5657] *«Non-dentate-projecting, calbindin-positive pyramidal cells bundled dendrites together and formed patches arranged in a hexagonal grid aligned to layer 1 axons, parasubiculum, and cholinergic inputs. Calbindin-negative, dentate-gyrus–projecting stellate cells were distributed across layer 2 but avoided centers of calbindin-positive patches» (S. Ray та співавт., 2014)*.

[5658] Оскільки кальбіндинпозитивні клаптики є однією з диференційних ознак МЕК/пМЕК, слід визнати, що усі цифрові дані, наведені у R. K. Naumann та співавторів *(2016, табл. 4)* відносяться саме до цієї частини ентoрінальної кори.

[5659] Єгипетський летючий собака — *Rousettus aegyptiacus*.

[5660] За даними R. K. Naumann та співавторів *(2016, табл. 4)* середня загальна кількість кальбіндинпозитивних клаптиків у МЕК однієї півкулі великого мозку землерийки — 14 ± 2, середній діаметр клаптика — 103 ± 23 мкм, середня лінійна густина — 25 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 45 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 79 ± 22. Для миші перелічені параметри наступні: середня загальна кількість — 22 ± 7, середній діаметр клаптика — 94 ± 37 мкм, середня лінійна густина — 19 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 10 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 107 ± 22; для щура: середня загальна кількість — 69 ± 17, середній діаметр клаптика — 145 ± 41 мкм, середня лінійна густина — 17 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 14 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 111 ± 42; для єгипетського летючого собаки *(Rousettus aegyptiacus)*: середня загальна кількість — 100 ± 1, середній діаметр клаптика — 250 ± 77 мкм, середня лінійна густина — 20 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 6 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 381 ± 105; нарешті, для людини *(пМЕК; дані неточні через пошкоджені краї зразків, див. примітку до табл. 4)*: середня загальна кількість — 115 ± 16, середній діаметр клаптика — 532 ± 197 мкм, середня лінійна густина — 8 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 1 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 837 ± 84. Середня варіація кількості нейронів у одному клаптику у тварин одного виду двократна *(Ibid.)*. Отже, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику МЕК землерийки *(Suncus etruscus)* складає ~80, у пМЕК людини — ~800, тоді як величина мозку цих двох видів відрізняється у 20 000 тис. разів, обсяг енторінальної кори — у ~2300 разів, площа — у ~180 разів, діаметр клаптиків — у ~5 разів *(Ibid.)*. Цим кальбіндинові клаптики відрізняються від інших відомих кіркових модулів, приміром від барелів *(діжок)*, розміри котрих, як правило, добре корелюють з величиною мозку *(Ibid.)*.

[5661] 75 % з них локалізовано у II-му шарі — R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5662] 39 % у II-му шарі, 50 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5663] 70 % локалізовано у II-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5664] 28 % — у II-му шарі, 38 % — у III-му; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5665] 29 % — у II-му шарі, 49 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5666] 33 % — у II-му шарі, 47 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5667] За іншою методикою підрахунку — 42 %, 36 % і 22 %; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[5668] За іншою методикою підрахунку — 50 %, 28 % і 22 %; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[5669] Наприклад, можна забарвлювати *(мітити)* нейрони мітками, котрі виділяються саме у зоні розташування приклітинних електродів *(«juxtacellular labeling»)*, і оцінювати морфологію клітин, активність котрих реєструють приклітинним електродом, однак складність методики не дозволяє авторам набрати достатню кількість спостережень для достовірного зіставлення електрофізіологічних і морфологічних даних: *«We juxtacellularly labeled layer 2 neurons in freely moving animals, but small sample size prevented establishing unequivocal structure-function relationships» (Q. Tang та співавт., 2014)*.

[5670] До ~95 %; G. W. Diehl та співавт., 2017 — *fig*. 1A.

[5671] Синонім: просторово-преферентна.

[5672] Посилання на: T. Van Haeften та співавт., 1997; F. G. Wouterlood та співавт., 2004.

[5673] Йдеться про *«cells that have conjunctive grid and head-direction properties»*.

[5674] Див. приміром, S. Ray та співавт. 2017, з посиланням на: T. Hafting та співавт., 2005; C. N. Boccara та співавт., 2010.

[5675] n = 99.

[5676] n = 94.

[5677] 10 з 94 нейронів.

[5678] 1 із 99 нейронів.

[5679] 19 з 99 нейронів.

[5680] 11 з 94 нейронів.

[5681] ~95 % із 345-ти досліджених нейронів.

[5682] Генетично модифіковані, ген *«Gi-protein-coupled musca-*

rinic receptor hM4D» і «*fluorescent protein mCitrine»* уміщений під промотер парвальбуміну, ліганд-індукована активація зазначеного мускаринового рецептора обумовлювала гальмування активності відповідного виду клітин.

[5683] n = 133.

[5684] В оригіналі — *«too near the border between the layers».*

[5685] З посиланням на: K. Mizuseki та співавт. 2009; E. Kropff та співавт. 2015; P. Latuske та співавт. 2015; C. Sun та співавт. 2015; G. W. Diehl та співавт. 2017; C. Miao та співавт. 2017.

[5686] У A. Burgalossi та M. Brecht *(2014)* знаходимо такий перелік значень цього показника: ~61 % *(F. Sargolini та співавт., 2006)*, ~50 % *(C. N. Boccara та співавт., 2010; серед інших ділянок розташування клітин решітки — при- і препідставка)*, ~26 % *(S. J. Zhang та співавт., 2013)*.

[5687] Отже, ці нейрони беруть участь у інших, допоки не з'ясованих функціях.

[5688] 1 із 69 досліджених нейронів виявився клітиною межі, 18 володіли нерегулярною простір-асоційованою активністю, 5 — властивостями клітин напрямку голови.

[5689] Йдеться про наявність синхронізованого з фазами θ-ритму розрядження нейрона — *«theta rhythmicity»*, *«theta-locked discharges»*, *«theta-phase locking».*

[5690] Дослівно — *«pure speed cells».*

[5691] *Extended Data, fig.* 6.

[5692] Йдеться про *«dendritic bundling».*

[5693] Тобто нейронів, розташованих у клаптиках.

[5694] S. Ray та співавт., 2014; Q. Tang та співавт. 2016; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018. Більшість гальмівних і значна частка збуджувальних нейронів МЕК отримують холінергічні входи й від медіальної частини перегородкового комплексу, причому здебільшого — холін/ГАМК-ергічні, тобто такі, котрі забезпечуються змішаними синапсами *(S. Desikan та співавт., 2018)*.

[5695] S. Ray та співавт., 2014; Q. Tang та співавт. 2016; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018.

[5696] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на L. Slomianka, F. A. Geneser, 1991.

[5697] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на J. Pérez-Clausell, G. Danscher та співавт. 1985; L. Slomianka, F. A. Geneser, 1997; C. J. Frederickson та співавт. 2000; P. Paoletti та співавт. 2009.

[5698] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на S. Ray та співавт. 2014.

[5699] Purkinje cell protein 4.

[5700] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на Q. Tang та співавт. 2015.

[5701] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на S. Ray та співавт. 2017.

[5702] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на C. Köhler 1985; M. P. Witter та співавт. 1989; M. Caballero-Bleda, M. P. Witter, 1993, 1994; C. B. Canto та співавт. 2012; D. C. Rowland та співавт. 2013; P. Preston-Ferrer та співавт. 2016; S. Ray та співавт. 2017.

[5703] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на C. B. Canto та співавт. 2012.

[5704] *«Some of the cells with "intermediate morphologies"»;* R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. B. Canto, M. P. Witter 2012; E. C. Fuchs та співавт. 2016.

[5705] Тобто нейронів, поле покриття аксональними терміналями котрих не виходить да межі МЕК; відомі й гальмівні проєкційні нейрони МЕК, котрі віддають проєкції у гіпокамп, — S. Melzer та співавт., 2012.

[5706] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: M. Ferrante та співавт., 2017; M. P. Witter та співавт., 2017 a. M. Ferrante та співавтори *(2017)* у зрізах ентoрінальної кори миші *(12–18 діб постнатального життя)* описують наступні види інтернейронів: позитивні щодо експресії RCan2 *(regulator of calcineurin 2)*, позитивні щодо експресії соматостатину, позитивні щодо експресії 5-HTR_{3A} *(2 морфологічні підвиди)*, позитивні щодо експресії нейропептиду Y *(2 підвиди — так звані «нейроглія-формні»* і *«не-нейроглія-формні» ГАМК-ергічні)*, позитивні щодо експресії VIP *(vasoactive intestinal peptide; 2 функціональні підвиди)*. J. J. Martínez та співавтори *(2017)* описують 4 функціонально-морфологічні кластери ГАМК-ергічних інтернейронів поверхневих шарів МЕК дорослої миші.

[5707] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. C. Fuchs та співавт., 2016; M. Morales, F. E. Bloom, 1997.

[5708] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Varga та співавт., 2010; E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[5709] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[5710] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на C. Armstrong та співавт., 2016. Хоча питання іннервації кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів парвальбумінпозитивними інтернейронами залишається спірним *(R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на E. C. Fuchs та співавт., 2016)*.

[5711] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. J. Couey та співавт., 2013; E. C. Fuchs та співавт., 2016; H. Pastoll та співавт., 2013.

[5712] R. K. Naumann та співавт., 2018 з посиланням на: C. Buetfering та співавт., 2014.

[5713] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на C. Miao та співавт., 2017.

[5714] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. Kropff та співавт., 2015; C. Miao та співавт., 2017; J. Ye та співавт., 2018.

[5715] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на J. Urban-Ciecko, A. L. Barth 2016.

[5716] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[5717] Найімовірніше — кальбіндинпозитивні пірамідні нейрони.

[5718] Тобто, не зірчасті нейрони.

[5719] Зменшується частота спонтанних мініатюрних гальмівних постсинаптичних подій, реєстрованих на основних нейронах шару.

[5720] J. J. Couey та співавт. 2013; H. Pastoll та співавт. 2013; C. Buetfering та співавт., 2014; L. Solanka та співавт. 2015; O. Shipston-Sharman та співавт. 2016; H. Schmidt та співавт. 2017; M. P. Witter та співавт., 2017 a; R. K. Naumann та співавт., 2018.

[5721] C. Rennó-Costa, A. B. L. Tort, 2017; E. I. Moser та співавт., 2017; D. C. Rowland та співавт., 2018. D. C. Rowland та співавтори *(2018)* демонструють, що функція клітин решітки не є єдиною детермінантою активності гіпокампальних клітин місця і є важливою умовою для функції інтеграції інформації в енграму пройденого шляху *(посилання на: B. L. McNaughton та співавт., 2006; Couey та співавт., 2013; Q. Tang та співавт., 2014; S. A. Tennant та співавт., 2018)*. Ці дані співзвучні висновкам T. Sasaki та співавторів *(2015)*: активність нейронів гіпокампальних мереж, пов'язаних з локацією тварини у просторі, доволі слабко залежить від функції клітин решітки. Більш того, залежна від локації активність гіпокампальних мереж частково зберігається при вимкненні входів від МЕК, а мережі МЕК, важливі для формування електрофізіологічних корелятів площинного розташування тварини і для формування енграм пам'яті, — відмінні. Гіпотетичним залишається також припущення щодо участі клітин решітки у формуванні активності клітин напрямку голови, або у формуванні нейрофізіологічних корелятів кутового руху голови, тобто можливість репрезентації кутового характеру руху шляхом обчислення отримуваних клітинами решітки даних про поточне розташування тварини в евклідових координатах. Нарешті, схожу пересторогу озвучують E. Kropff та спі-

вавтори *(2015)*: незважаючи на певний вплив клітин решітки МЕК на активність клітин місця гіпокампа, у цілому гіпокампальна репрезентація просторово-часових характеристик є доволі незалежною від процесу обробки й інтеграції інформації впродовж руху у МЕК.

[5722] C. E. Connor, J. J. Knierim, 2017; P. Y. Jacob та співавт., 2019; R. P. Jayakumar та співавт., 2019.

[5723] Англ. — *path integration*.

[5724] R. K. Naumann та співавтори *(2018)*: *«Evidence supporting the idea that hippocampally projecting layer 2 stellate cells contribute grid firing patterns is supported by intracellular studies in virtually navigating mice (Domnisoru та співавт. 2013; Schmidt-Hieber and Häusser 2013) and electrophysiological and imaging studies based on genetic labeling techniques (Sun та співавт. 2015; Zhang та співавт. 2013)».*

[5725] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Domnisoru та співавт., 2013; Q. Tang та співавт., 2014; C. Sun та співавт., 2015.

[5726] R. K. Naumann та співавт., 2018: *«Later work, however, has proposed that layer 2 pyramidal cells might as well contribute to the grid representation (Sun та співавт. 2015; Tang та співавт. 2014; see also Domnisoru та співавт. 2013)».* Йдеться про міцний, але не ексклюзивний зв'язок активності клітин решітки з θ-ритмом; міцніший зв'язок характерний для пірамідних нейронів II-го шару; зв'язок з θ-ритмом може обумовлюватися преференцією холінергічної іннервації кальбіндинпозитивних клаптиків *(місця згрупованого розташування пірамідних нейронів)*. Відомо, що системне *(у тому числі у МЕК)* пригнічення холінергічної передачі *(E. L. Newman та співавт. 2014)* або вимкнення її джерел *(медіальні нейронні групи перегородки; M. P. Brandon та співавт. 2011; J. Koenig та співавт. 2011)* порушує генерування просторово-преферентної активності клітин решітки *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Глутаматергічні проєкції від медіальних нейронних груп перегородки, котрі несуть інформацію про швидкість руху тварини, преферентно іннервують пірамідні нейрони II-го шару *(D. Justus та співавт. 2017)* і важливі для формування активності клітин решітки *(F. Sargolini та співавт. 2006; F. Fuhrmann та співавт. 2015; E. Kropff та співавт. 2015; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Хоча пригнічення медіальних нейронних груп перегородки обумовлює колапс θ-активності, однак не вимкнення інформаційного входу на МЕК щодо швидкості руху тварини *(J. R. Hinman та співавт. 2016; наведено за R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

[5727] B. L. McNaughton та співавт., 2006; M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; H. Stensola та співавт., 2012; J. J. Couey та співавт., 2013; A. Burgalossi, M. Brecht, 2014; E. I. Moser та співавт., 2014; M. Brecht та співавт., 2015; K. M. Igarashi, 2016; D. C. Rowland та співавт., 2016; E. I. Moser та співавт., 2017; R. K. Naumann та співавт., 2018; оглянуто існуючі моделі і запропоновано власну — J. Widloski та співавт., 2018. Модель системи тривимірної навігації, з огляду на можливу тороїдальну організацію мережі, яка забезпечує тривимірну репрезентацію напрямку голови кажана *(A. Finkelstein та співавт., 2015)*, представлено K. Soman та співавторами *(2018)*. Із останнього: R. J. Gardner та співавт., 2022; S. Benas та співавт., 2024; G. di Sarra та співавт., 2025.

[5728] І не лише цієї.

[5729] R. K. Naumann та співавт., 2018: *«Whether and how grid activity maps onto cell types and cortical architecture is still an open question».*

[5730] Питання стає ще важливішим з урахуванням функціональної і морфологічної гомологічності МЕК та пМЕК. R. K. Naumann та співавт., 2018: *«Fundamental similarities in microcircuits, function, and connectivity suggest a homology between rodent MEC and human posteromedial entorhinal cortex. Both are specialized for spatial processing and display similar cellular organization, consisting of layer 2 pyramidal/calbindin cell patches superimposed on scattered stellate neurons».*

[5731] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: T. Hafting та співавт. 2005; C. Barry та співавт., 2007; H. Stensola та співавт., 2012; J. G. Heys та співавт., 2014; F. Savelli, J. J. Knierim 2014; Y. Gu та співавт., 2016 *(бібл. опис не наводимо);* Y. Gu та співавт., 2018; D. C. Rowland та співавт., 2016.

[5732] Рух по тредбану, комп'ютерно-проєкційна емуляція оточення.

[5733] Проста модель: *«гексагональність»* тангенційної кластеризації нейронів МЕК/пМЕК, серед яких є або самі клітини решітки, або нейрони, котрі формують мережеві входи на них, і аналогічна гексагональна локація місць простору, у котрих клітина решітки проявляє максимальну активність, не може бути випадковим співпадінням і, очевидно, відображає наявність у МЕК популяції функціонально схожих на гіпокампальні нейрони місця клітин. Якщо ці нейрони представлені у II-му шарі у вигляді гексагонально розташованих скупчень *(причому, в кожному скупченні зібрані нейрони, котрі активуються при перебуванні тварини у певній частині простору з околом, що окреслюється шестикутником)*, особливості їхніх проєкцій на кожну клітину решітки *(приміром, кожна клітина решітки отримує входи від кожного із скупчень)* можуть обумовлювати її гексагонально-організовану активність. За такого підходу питання про механізм гексагональної площинної активності клітини решітки трансформується у питання чому межі полів преферентної активності клітин з поодинокою ділянкою просторової вибірковості мають гексагональну геометрію.

[5734] Які автори описують як *«individual rows of cortical patches».*

[5735] Кожен такий модуль автори розглядають тангенційно синтопічним стрічці кальбіндинових клаптиків МЕК; у тангенційній площині модулі розташовані паралельно один одному, в основному не перекриваються; у кожному модулі клітини решітки впорядковані лінійно; у гризунів модулі орієнтовані перпендикулярно латеральній і медіальній межам енторінальної кори.

[5736] M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; A. Burgalossi, M. Brecht, 2014; M. Brecht та співавт., 2015; K. M. Igarashi, 2016; D. C. Rowland та співавт., 2016; Y. Gu та співавт., 2018; R. K. Naumann та співавт., 2018.

[5737] Електроди імплантовано в енторінальну кору, процедура не описана, причина імплантації — лікування епілепсії; ймовірно, тестування здійснювали після втручання, однак точну інформацію не наведено, структуру групи не описано.

[5738] *«The data suggest that projections from medial prefrontal cortex, via the nucleus reuniens, are crucial for representation of the future path during goal-directed behaviour ...» (H. T. Ito та співавт., 2015).*

[5739] Оглянуто C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: H. Eichenbaum та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014; E. I. Moser та співавт., 2017. Стосовно різниці між алоцентричною і ідіоцентричною метризацією оточення — E. Martinez-Martin та співавт., 2014.

[5740] *https://en.wikipedia.org/wiki/Body_relative_direction;* не плутати з ідіотетичною просторовою інформацією *(https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic).*

[5741] Фактично, те саме, що і алотетична інформація *(https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic).*

[5742] Підозрюють, що така сегрегація функції МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК відображає глибинний принцип роботи системи енграмування інформації на базі медіальної кори скроневої частки — C. Wang та співавт., 2018 з посиланням на: J. E. Lisman та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014.

[5743] C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: J. E. Lisman та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014. *«They are also consistent with an earlier hypothesis that, in contrast to the MEC representation of "self" location, LEC mainly represents information of "other" items in an egocentric framework (9). Findings in rats, bats, and primates have highlighted the involvement of the hippocampus in such representations of "other" (14, 18–22). We*

suggest that the LEC provides information about items in the environment, which is used for building comprehensive maps of what is "out there" (9, 21, 22). ***This functional segregation of "self" information in MEC and "other" information in LEC may reflect a fundamental organizing principle of the medial temporal lobe memory system*** *(7, 9)» (C. Wang та співавт., 2018; виділено нами — В. М.).*

[5744] *«This suggests that the MEC has a major role in spatial navigation based on both an allothetic and an idiothetic reference frame».*

[5745] Незважаючи на превалюючу думку, що інформація про об'єкт *(«що?»; вентральний шлях обробки інформації; див. виноску 5764)* обробляється ЛЕК, інформація про його розташування *(«де?»; дорзальний шлях обробки інформації; див. виноску 5766)* — МЕК.

[5746] Інформація *«що?»* й інформація *«де?».*

[5747] Приміром, навігація чи дослідницька поведінка.

[5748] C. E. Connor та J. J. Knierim *(2017)* пишуть: *«The MEC, with its dense connectivity with retrosplenial cortex and presubiculum[9], appears to be part of a path-integration-based navigation system that reports the momentby-moment, allocentric position of the animal (or, under certain conditions when the animal is not moving, the passage of time[145]). This system requires external sensory input to keep the position signal aligned to the external world (primarily via representations of the environmental borders and head direction, although distal landmarks are also influential)».* Тут розуміння авторами алоцентричної схеми метризації оточення і навігації за участю МЕК цілком зрозуміле. Однак, далі автори пишуть таке: *«In contrast, the LEC system appears to represent primarily information about the external world, including (but not limited to) spatial information about objects in the environment and the animal's location relative to these objects».* Фактично, у цьому реченні описується істотно залежна від зовнішньої інформації схема метризації, яка, однак протиставляється авторами алотетичній. І далі автори приходять до того, що МЕК є частиною механізму, близького до ідіотетичної метризації, тоді як ЛЕК є частиною механізму, близького до алоцентричної інформації: *«In this view, the MEC might be part of what O'Keefe and Nadel[11] called the «internal navigation» system (path integration) and the LEC part of the «external navigation» system, relying on representations of local landmarks and their spatial relationships (see also[141, 142])».* До того ж, K. Friston та G. Buzsáki *(2016, с. 505)*, хоч і в дещо розмитій формі, припускають преферентну роль гіпокампального комплексу *(і мозочка)* в обробці темпоральної інформації *(означуваної питанням «коли?»)*, тоді як в обробці онтологічної інформації *(означуваної питанням «що?»)* провідними вбачають структури нової кори. Від себе додамо, що ці неокортикальні структури не можуть не бути поєднаними з гіпокампальним комплексом: згідно з відомою гіпотезою двох шляхів опрацювання зорової інформації, вентральний шлях *(«що?»)* включає, окрім полів зорової кори, нижньоскроневі ділянки кори і гіпокампальний комплекс *(див. виноску 5764)*; онтологічна інформація стосовно об'єктів *(«що?»)* надходить у ЛЕК/аЛЕК через навколонюхову кору і далі — у ділянку навколо межі поля CA1 і підставки *(оглянуто N. J. Killian та співавт., 2012).*

[5749] Згідно з цією парадигмою, інформація про об'єкт *(«що?»; вентральний шлях обробки інформації; див. виноску 5764)* обробляється ЛЕК, інформація про його розташування *(«де?»; дорзальний шлях обробки інформації; див. виноску 5766)* — МЕК *(C. E. Connor, J. J. Knierim, 2017).*

[5750] Посилаючись на оглядову роботу E. Duzel та співавторів *(2016)*.

[5751] Беручи до уваги дані H. Schultz та співавторів *(2012)*, A. Maass та співавторів *(2014)*, Z. M. Reagh та M. A. Yassa *(2014)*.

[5752] Надходить від навколонюхової кори.

[5753] Надходить від розташованої каудальніше частини парагіпокампальної кори.

[5754] Дослідження виконане на магнітно-резонансному томографі з індукцією магнітного поля у 7 Т, просторова роздільна здатність — 0.8 мм.

[5755] Характер зображень не деталізовано: *«The stimuli consisted of 120 digital photographic images, half indoor and half outdoor scenes, with a size of 500 300 pixels and 8-bit grey scales (mean grey value 127 ± 75)».*

[5756] Ймовірно, ідеться про частину кори парагіпокампальної звивини, відмінну від енторінальної.

[5757] Стимули: *«During the fMRI session, subjects performed an incidental visual encoding paradigm. In 1 run, 120 new images (60 indoor and 60 outdoor), 60 ´noise´ images and 60 repetitions of one familiar image were presented randomly».*

[5758] Anterior cingulate cortex; передня поясна кора, кора передньої частини поясної звивини.

[5759] *https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic.*

[5760] *https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic#Animal_navigation.*

[5761] *https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic.*

[5762] *https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic • https://en.wikipedia.org/wiki/Optical_flow.*

[5763] Йдеться про ділянки кори верхньої скроневої борозни і верхньої скроневої звивини.

[5764] Йдеться про *«ventral stream»*, дослівно — вентральний потік; «шлях *«що?»; https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Послідовно *(E. T. Rolls, 2018):* поля V1, V2, V4, поле 20 *(PIT і AIT)*, поле BA 22, орбітофронтальна кора, поясна кора *(поле BA 32 і BA 25)*.

[5765] Ймовірно, у цитованій тут праці E. T. Rolls *(2018)* йдеться про ділянки TH і TF. На наш погляд, це ділянки, позначені у цитоархітектонічній праці C. Von Economo *(2009, fig. 1 b, с. 3; табл. 1, с. 8)*: TF — *«fusiform area»*, TH — *«hippocampotemporal area».*

[5766] Йдеться про *«dorsal stream»*, дослівно — дорзальний потік; «шлях *«де?»* або *«як?» https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Шлях включає *(E. T. Rolls, 2018)*: V1, V2, дорзомедіальне *(DM/V6)* і серединне скроневе зорове поле *(MT/V5)*, медіальне верхнє скроневе поле *(MST)*, бічну внутрішньотім'яну кору *(LIP)*, вентральну внутрішньотім'яну кору *(VIP)*, а також пов'язані з ним задні відділи поясної кори *(поля BA 23 і 31)*, ретроспленіальну кору *(у людини — поля BA 26, 29 і 30)* та поле BA 46 префронтальної кори. Шлях передає інформацію у поле BA 7, від якого — у поле TH і TF парагіпокампальної звивини *(Ibid.)*. Дорзальний і вентральний шляхи зорової системи конвергують на полі CA3 *(Ibid.)*.

[5767] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на A. B. Saleem та співавт., 2013.

[5768] В оригіналі — *«visuomotor mismatch»;* ідентифікація рухомих об'єктів рухомою твариною, тобто ідентифікація відносної рухомості; M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на: G. B. Keller та співавт., 2012; P. Zmarz, G. B. Keller, 2016.

[5769] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на M. M. Roth та співавт., 2016.

[5770] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на Q. Wang та співавт., 2011.

[5771] *«Moreover, while the above data support a key role for visual input in generating MEC grid cell firing patterns, visual information alone appears insufficient to drive grid cell representations, as passive transport through the environment disrupts grid cells in rats, even when visual information remains intact (Winter et al. 2015b)»* (*M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018*). Без сумніву, специфічна активність клітин решітки за сталого контексту *(оточення)* є результатом значного числа входів від систем опрацювання сенсорної інформації різної модальності, причому суттєве значення має зорова інформація: прибирання візуальних метричних визначників оточення обумовлює глибоке порушення періодичної активності клітин решітки при локомоції тварини, маніпуляції з неметричними контекстуальними одновимірному руху візуальними сигналами на тлі сталих границь одновимірного середовища впливають на активність

клітин решітки; у темноті специфіка активності швидкістьзалежних нейронів МЕК суттєво змінюється, просторова точність активності клітин межі зменшується *(J. A. Perez-Escobar та співавт., 2016)*. Зазначимо, що активність нейронів напрямку голови зберігається за відсутності візуального входу *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Нейроны_направления_головы)*.

5772 Необхідні для формування специфічної активності клітин швидкості.

5773 M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018 з посиланням на: D. G. Amaral, J. Kurz, 1985; G. Unal та співавт., 2015; F. Fuhrmann та співавт., 2015; D. Justus та співавт., 2017; F. Carpenter та співавт., 2017, а також C. Müller, S. Remy, 2018.

5774 M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на: V. Caggiano та співавт., 2018; N. Josset та співавт., 2018.

5775 *Nc. septalis medialis* і діагональну смугу Брока.

5776 M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на A. M. Lee та співавт., 2014. Цікаво, що A. M. Lee та співавтори *(2014)* пишуть: *«The MLR's projection to the basal forebrain may account for other recent findings of changes associated with locomotion in extrastriate visual cortex (Andermann та співавт., 2011), auditory cortex (Zhou та співавт., 2014), and hippocampus (Ahmed and Mehta, 2012; Kemere та співавт., 2013). Thus, while these systems are affected differently by locomotion, we hypothesize that this diversity may share a common mechanism mediated by ascending projections from the MLR»*. У зв'язку з цим, див. також праці M. C. Dadarlat і M. P. Stryker *(2017)*, C. Aydın та співавторів *(2018)*. Загалом це свідчить, що мезенцефальний локомоторний центр, котрий включає ППЯ і клиноподібне ядро *(див. с. 161–162)*, чинить опосередкований, однак суттєвий вплив на активність кори головного мозку. Такий висновок нетривіальний: мезенцефальний, як і інші локомоторні центри, розглядається з точки зору його еферентної функції; його впливи на вищі структури мозку розглядаються у ключі зворотної аферентації під час здійснення рухової активності. Однак широта впливу на кіркові відділи свідчить, що аферентація від мезенцефального локомоторного центру виходить за межі потреб процесуального контролю. Висловлюючись відвертіше, отримані дані, як і дані щодо висхідного впливу пре-бьотцінгерівського дихального центру *(премоторного щодо діафрагмальних мотонейронів, рухового ядра)* на вищі відділи нервової системи *(C. F. Yang, J. L. Feldman, 2018; оглянуто у C. A. Del Negro та співавт., 2018)*, натякають на те, що виконання певних типових рухових функцій саме по собі *(а не лише через різноманітні сенсорні зворотні впливи)* є суттєвим фактором впливу на психічний процес. Отже, виникає підстава для спекулятивного передбачення: порушення центральних відділів рухової системи, приміром, спінальних, чинить суттєвий вплив на психічну сферу не лише *«канонічними шляхами» (через десоціалізацію пацієнта, усвідомлення катастрофічності й вразливості його стану, появу хронічного больового синдрому тощо)*, а й *«неканонічними шляхами»*, у тому числі викривленням висхідної сигналізації рухових центрів. Наявність так званого наочно-дійового мислення і його компонентів у будь-якому когнітивному процесі свідчить про вагу рухової *(а отже, й локомоторної)* системи у пізнанні й оформленні внутрішнього світу людини. Іншими словами, улаштування внутрішнього світу, в тому числі його концептуальна матриця, формуються, окрім іншого, на підставі енграмування динаміки і наслідків здійснюваних суб'єктом впливів на зовнішній світ. Роль навігаційної системи у формуванні архітектури концептуальної сфери *(абстрактної сфери)* розглянуто нижче. У цих сенсах порушення рухової системи при ХСМТ повинне обумовлювати не лише афективні, а й когнітивні дисфункції *(див. с. 105–111)*.

5777 *Nc. tegmenti pontis dorsalis.*

5778 *Nc. mamillaris lateralis* отримує ідіотетичну інформацію від *nc. tegmentalis posterior,* котре, у свою чергу, отримує ідіотетичні впливи від *nc. supragenualis* [1] та *nc. prepositus hypoglossi*. Обидва ядра отримують проєкції *nc. vestibularis medialis (R. M. Yoder, J. S. Taube, 2014; W. N. Butler, J. S. Taube, 2015)*. Інший шлях передачі інформації від *nc. vestibularis medialis* включає DPGi *(W. N. Butler, J. S. Taube, 2015, з посиланням на J. P. Goodridge та співавт., 1998)*, нейрони котрого проєктуються у *nc. supragenualis (Ibid.)*. Інформація, що передається описаною групою шляхів, включає поточні дані щодо кутової швидкості руху голови з метою оновлення даних щодо її орієнтації *(Ibid.)*. Ушкодження на рівні вестибулярної системи супроводжується порушенням специфічної активності клітин напрямку голови *(Ibid., з посиланням на: R. W. Stackman, J. S. Taube, 1997; G. M. Muir та співавт., 2009)*. Ушкодження *nc. supragenualis* обумовлює порушення активності, пов'язаної з нейронами напрямку голови в антеродорзальній ділянці таламуса *(Ibid., з посиланням на B. J. Clark та співавт., 2012)*. Двобічне нейронотоксичне чи електролітичне руйнування понад 75 % складу *nc. prepositus hypoglossi* щура обумовлює втрату деякими клітинами напрямку голови їхньої специфічної активності, причому у випадку суттєвого, але неповного ушкодження ядра *(40–75 % складу)* виявляли клітини напрямку голови, котрі втрачали здатність реалізувати специфічну активність на основі ідіотетичної інформації *(Ibid.)*. Нарешті, відсутність функціональних горизонтальних півкружних каналів у миші суттєво порушує, фактично нівелює специфічну для напрямку голови активність нейронів *nc. anterodorsalis таламуса (S. Valerio, J. S. Taube, 2016)*. Активність клітин напрямку голови, як з'ясувалося, залежить і від напрямку гравітаційного поля *(кута підняття чи опущення носового кінця)* й кута бічного повороту голови *(M. E. Shinder, J. S. Taube, 2019)*.

[1] Елемент покриву мосту, розташовується дорзальніше від внутрішнього коліна лицевого нерва; *http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1981.*

5779 Нейрони запідставки, ймовірно, віддають зворотні проєкції у *nc. mammillaris lateralis (J. L. Calton та співавт., 2003; B. J. Clark, J. S. Taube, 2012; R. M. Yoder та співавт., 2015)*.

5780 З посиланням на J. S. Taube, 2007.

5781 B. J. Clark, J. S. Taube, 2012, з посиланням на: J. S. Taube та співавт., 1990 b; R. W. Stackman та співавт., 2002; R. M. Yoder та співавт., 2011.

5782 Гіпотетичною залишається також ідея щодо природи клітин напрямку голови як інтеграторів інформації, отримуваної від мережі клітин решітки, тобто формування активності нейронів напряму голови при кутовому переміщенні голови є наслідком певної алгоритмічної трансформації активності, отримуваної від множини клітин решітки — відображувачів руху тварини у просторі. Іншими словами: чи можливе формування корелятів обертального, кутового руху голови як функції від активності поля нейронів решітки, чи можлива верифікація кутового характеру руху шляхом обчислення отримуваних клітинами решітки даних про поточне розташування й рух тварини у евклідових координатах.

5783 Тобто аналогічність правил зв'язності кожного нейрона з іншими, незалежно від його розташування у кільці.

5784 Максимум взаємозбуджувального впливу — між сусідніми нейронами.

5785 Максимум взаємогальмівного впливу — між віддаленими нейронами кільця. H. T. Blair та співавт., 2008: *«First, the connections between neurons in the network should be rotation invariant, meaning that the strength of the connection between any two neurons depends only upon how far apart they are from one another on the ring (or equivalently, upon the angular difference between their directional tuning preferences), and not upon their individual directional tuning preferences. Second, the connections should implement a center-surround pattern of excitation and inhibition, so that neurons which are near each other (and thus have similar directional preferences) exert an excitatory influence upon one another, and neurons that are distant from each other (and thus have dissimilar directional preferences) exert an inhibitory influence upon one another»*. Не виключена певна кутова анізотропність

системи хоча б у рамках моделі, приміром, точність системи кутового позиціювання може бути нижчою у потиличному секторі в силу очевидних анатомічних особливостей.

[5786] Ймовірний механізм перелаштування активності вздовж кільця при зміні місця базується в описуваній моделі на явищі інтерференції: зміна синаптичних впливів на нейрони кільця обумовлює зміну частоти їхньої хвильової зміни інтенсивності генерування ПД, а отже — переформатування інтерференційної картини у межах кільця.

[5787] Англ. — *path integration*.

[5788] Англ. — *landmark cells*.

[5789] Методологія конструювання моделі відображає характерний підхід у пошуку простих, у даному випадку — осциляційних мережевих механізмів специфічної, прив'язаної до перебування тварини у певному місці простору, активності нейронів решітки і нагадує описані вище механізми оперантної метризації часоплину. Однак, навіть за такого механізму кодування *(перетворення просторових компонентів інформації в осциляційні)*, фундаментальним є питання щодо джерела просторової інформації: зорова чи енграмована на популяцію нейронів внутрішня інформація, яка передається кірковими елементами зорової системи чи реперними *(використаними у формуванні тривало існуючої енграми оточуючого простору)* нейронами *(ансаблями нейронів? патернами активності нейронів?)* на мережу оперантних відображувачів простору — клітин місця, які не втягнуті в енграмування, однак дозволяють точніше, ніж енграмована інформація, відображати структуру оточення. Таким чином, популяція нейронів навігаційної системи може мати кілька функціональних рівнів щодо тривалості енграмування просторової інформації.

[5790] Включаючи задню частину кори парагіпокампальної звивини, ретроспленіальну, тім'яну і потиличну кору.

[5791] Передня частина кори парагіпокампальної звивини, ймовірно, соматосенсорна і нюхова кора, префронтальна та орбітофронтальна кора.

[5792] Згідно з моделлю авторів, під час відпочинку та сну формуються *«пре-послідовності»* активності нейронів *(й відповідні «пре-репрезентації»)*, які у стані неспання використовуються для енграмування нової просторово-часової інформації шляхом вибору *(і модифікації?)* найбільш комплементарної.

[5793] *Fig.* 2.

[5794] Це справедливо хоча б стосовно мережевої репрезентації часу у полі CA1 *(V. Villette та співавт., 2015)*.

[5795] Повторимо, що схема двопотокового опрацювання прагне пояснити формування корелятів двох атрибутів зорової інформації — екзистенційного *(власних властивостей об'єкта; «що?»; вентральний потік)* і релятивного *(властивостей об'єкта у системі околу; «де?»; дорзальний потік)*. Склад вентрального шляху описано нами вище *(див. виноску 5041)*.

[5796] З посиланням на: A. Adler та співавт., 2012; T. S. Gouvea та співавт., 2015; G. B. M. Mello та співавт., 2015; H. Akhlaghpour та співавт., 2016.

[5797] З посиланням на: M. P. Witter та співавт., 2017 a; A. Tsao та співавт., 2018.

[5798] J. L. S. Bellmund та співавт., 2019; M. E. Montchal та співавт., 2019.

[5799] І лише популяції, а не окремих нейронів.

[5800] Однак не популяцій МЕК чи полів CA3–CA1.

[5801] Можливо, і діб — J. L. S. Bellmund та співавт., 2019.

[5802] Йдеться про *«ухилоподібну»*, або *«повільноспадну»* активність — *«ramp-like activity»*.

[5804] J. L. S. Bellmund та співавт., 2019, з посиланням на M. E. Montchal та співавт., 2019.

[5805] B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999; J. O'Keefe та співавт., 1998; C. Lever та співавт., 2003 *(бібл. опис цієї праці не наводимо)* — оглянуто E. Kropff та співавт., 2015.

[5806] З посиланням на: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999.

[5807] *«~15 % across all layers»* МЕК.

[5808] F. Sargolini та співавт., 2006; T. J. Wills та співавт., 2012 — оглянуто E. Kropff та співавт., 2015.

[5809] E. Kropff та співавт., 2015: *«With complex functional properties such as prospectiveness and a unique modulation by theta phase, speed cells can hardly be thought of merely as passive integrators of the diffuse speed information coded by other MEC populations. … MEC speed cells and grid cells are linked by a common prospective bias of, 50–80 ms, with a strong theta modulation suggesting that path integration occurs on a theta-cycle basis. … How the prospective speed signal is generated, why it is translated primarily to grid cells of layer II, how theta oscillations contribute to this process, and how the prospective firing in layer II interacts with nonprospective activity in other parts of the network are questions that remain to be addressed»*. Автори означують існуючі моделі мережевого апарату ідентифікації швидкості тварини, не висловлюють припущень щодо їх спроможності та реалістичності, не інтерпретують отримані емпіричні дані у їхньому контексті. Вони стверджують з'ясований в експериментальних умовах високий рівень незалежності функції клітин швидкості від контекстуальних умов.

[5810] C. Sun та співавт., 2015: *«Recently, in EC layer II, we and other groups have identified two different types of excitatory neurons populations. Hexagonally arranged clusters (islands) composed of CalbindinD-28K (Calbindin) and Wolfram syndrome 1 (Wfs1)-positive pyramidal cells (island cells; 40 %) are surrounded by Reelin-positive stellate cells (ocean cells; 60 %) [C. Varga та співавт., 2010; T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт., 2014]. Whereas ocean cells project to the dentate gyrus (DG) and CA3, island cells project to both CA1 inhibitory interneurons, as well as (weakly) to the CA1 excitatory cells [T. Kitamura та співавт., 2014]» (джерела посилання розкрито нами — B. M.)*. Обидві популяції містили клітини решітки *(Ibid.)*.

[5811] І, слід думати, внутрішня просторовість як така.

[5812] Англ. — *task space mapping*.

[5813] У тому числі клітини місця у соціальному квазіпросторі — *«social place cells»*.

[5814] Оглянуто N. A. Herweg, M. J. Kahana, 2018.

[5815] Дивно, що M. Schafer та D. Schiller *(2018)* не включають у перелік структур, важливих для репрезентацій просторовісних атрибутів, мозочок і елементи зорового аналізатора, хоча роль візуальної й ідіотетичної інформації у формуванні просторових репрезентацій хоча б у гіпокампально-енториальному комплексі визначальна *(див. вище)* й виражається не лише у просторових властивостях візуальної інформації, а й у роботі рухового апарату ока, котрий забезпечує специфічне, дискретизоване сакадами, сприйняття оточення, що потребує внутрішньої інтеграції у цілісну картину. У забезпеченні цієї функції серед кіркових відділів найбільше значення має лобове очне поле *(BA 8)* і мозочок *(E. Zimmermann, M. Lappe, 2016)*.

[5816] Наводимо за: M. Schafer, D. Schiller, 2018; S. M. O'Mara, J. P. Aggleton, 2019.

[5817] E. Zimmermann, M. Lappe, 2016.

[5818] Точніше, в обробці просторової інформації — *«spatial processing»*.

[5819] Перераховано ділянки, що складають серцевину цієї системи, так звану *«core network»*.

[5820] Середня лобова звивина і передцентральна звивина — поле BA 6 двобічно.

[5821] Преклин, верхня тім'яна часточка, кора внутрішньотім'яної борозни — поле BA 7 і поле BA 19 двобічно; нижня тім'яна часточка — поля BA 7 і 40.

[5822] Pre-supplementary motor area.

[5823] *Operculum frontale*; поле BA 9 двобічно.

[5824] *Operculum frontale*.

[5825] Саме так у авторському тексті: с. 6, правий стовпчик, другий абзац знизу: *«… the right superior temporal gyrus (BA 13) were also active»*.

[5826] Оперативної просторової пам'яті, просторової навігації й уявного обертання *(обертання репрезентацій просторових об'єктів в уяві; «mental rotation»; https://en.wikipedia.org/wiki/Mental_rotation)*.

[5827] Тобто дорзальна частина кори лобової частки, середня лобова звивина, у тому числі pre-SMA *(pre-supplementary motor area)*.

[5828] Тобто кора преклина і верхньої тім'яної часточки.

[5829] Нижня лобова звивина, поле BA 47.

[5830] Просторовою увагою, просторовою навігацією і уявним обертанням.

[5831] Просторовою увагою, оперативною просторовою пам'яттю і уявним обертанням.

[5832] Оригінальний термін — *«mental rotation»*.

[5833] Оперативною просторовою пам'ятю, просторовою увагою і просторовою навігацією.

[5834] Між соматосенсорною корою і корою верхньої тім'яної часточки.

[5835] Йдеться про неконтрольовану експериментатором активність, тобто про активність нейронів, пов'язану зі спонтанними поворотами голови чи взагалі не пов'язану з такими: *«Using a Bayesian-based decoding of the HD signal from the population of HD cells (Online Methods) and the animal's actual head orientation (Fig. 1c), we could infer a «virtual gaze» — that is, which direction the mouse was «looking» — during sleep (Fig. 1c,d, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Movie 1)». (A. Peyrache та співавт., 2015)*.

[5836] A. Peyrache та співавт., 2015, *"Discussion"*, перших 2 абзаца. Також із резюме статті: *«HD [head-direction] neurons may be driven by peripheral sensors or, as computational models postulate, internally generated (attractor) mechanisms. … These findings demonstrate that peripheral inputs impinge on an internally organized network, which provides amplification and enhanced precision of the HD signal»*.

[5837] Йдеться про поведінку, яку в основному слід було б назвати *«орофаціальною»*.

[5838] D. Aronov та співавт., 2017; E. T. Rolls, S. M. O'Mara, 1995; E. T. Rolls та співавт., 1997; N. J. Killian та співавт., 2012.

[5839] C. F. Doeller та співавт., 2010; J. Jacobs та співавт., 2013; A. O. Constantinescu та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016; J. L. Bellmund та співавт., 2016; див. також наведені вище дані S. Maidenbaum та співавт., 2018.

[5840] H. Eichenbaum, 2017: *«These findings converge in indicating that spatial and temporal representations do not reflect the same fundamental feature coding nor are they inextricably linked, such that each dimension is assigned independently to events as they unfold together during the same experience in time and space. In other words, the hippocampus does not unify its representation of space and time, as embodied in the notion of spacetime, but rather it represents these dimensions independently. However, findings on both single neurons and fMRI show that spatial and temporal coding are mixed within the same neuronal population, suggesting the integration of space and time occurs as a multiplexing of information in the spatial and temporal domains»*.

[5841] У оригіналі *«видобуванні» — «retrieval»*.

[5842] R. Kaplan, K. J. Friston, 2019, з посиланням на H. Eichenbaum, 2015; D. Kumaran, E. A. Maguire, 2005, D. Kumaran та співавт., 2012, 2016; D. Schiller та співавт., 2015; D. Zeithamova та співавт., 2008; M. L. Mack та співавт., 2016, 2018.

[5843] Йдеться про *«sound modulation task»:* тварина натискає джойстик з інерційним ходом, ступінь нахилу якого вниз відповідає висоті експонованого звуку; позитивне підкріплення настає за висоти звуку у 15–22 кГц.

[5844] *«These results suggest that common circuit mechanisms in the hippocampal/entorhinal system are used for representations of diverse behavioral tasks, possibly supporting cognitive processes beyond spatial navigation» (D. Aronov та співавт., 2017)*. У зв'язку з цим виникає очевидна асоціація з поведінковою гіпотезою репрезентації часу — *«behavioral theory of timing» (P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988, 1993; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; S. A. Oprisan та співавт., 2018 б; див. с. 412–413)*. Особливо виразно це видно на рівні семантичної бази: *«Our results therefore suggest that the well-known spatial patterns in the hippocampal/entorhinal circuit may be a consequence of the continuous nature of the relevant task variables (e.g., location), rather than a primacy of physical space for this network[9, 10, 18–21]»; «…in more complex tasks … the hippocampal/entorhinal system might similarly represent arbitrary behavioral states. In this framework, task performance activates a sequence of neural activity, in which firing fields are elicited parametrically with progress through behavior. Neighboring and partially overlapping fields therefore represent the order and adjacency of behavioral states»; «Spatially localized place and grid codes might therefore be a manifestation of a general circuit mechanism for encoding sequential relationships between behaviorally relevant events. This view suggests a role for these cell types in supporting not only spatial navigation, but cognitive processes in general» (D. Aronov та співавт., 2017)*.

[5845] N. M. van Strien та співавт., 2009; J. Lisman, 2015; P. Kelley та співавт., 2018; E. T. Rolls, 2018.

[5846] Повторимо, що у механізмах оперативної й епізодичної пам'яті беруть участь й інші ділянки мозку *(див. U. Hasson та співавт., 2015)*.

[5847] Відповідно, 40 % та 60 %; C. Sun та співавт., 2015, з посиланням на: C. Varga та співавт., 2010; T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт. 2014.

[5848] Англ. — *island cells*.

[5849] Wolframin, wolframin ER transmembrane glycoprotein; *https://en.wikipedia.org/wiki/WFS1*.

[5850] Англ. — *fear conditioning*. Зазначимо, що нейрони неокортексу, які специфічно активуються під час навчання *(формування певного поведінкового навику, енграми)* і реактивуються при експозиції лише частини енграмованого стимулу, у деяких авторів отримали назву *«клітин енграми пам'яті» (T. Kitamura та співавт., 2017, з посиланням на S. Tonegawa та співавт., 2015)*. У випадку формування тривалого умовного рефлексу страху активність таких нейронів префронтальної кори формується за участю гіпокампально-енторінального комплексу і базолатеральної частини мигдалеподібного комплексу *(оглянуто T. Kitamura та співавт., 2017)*. Провідне значення у підтриманні функціональних характеристик клітин енграм пам'яті префронтальної кори мають впливи, ініційовані гіпокампальними клітинами енграми пам'яті *(«hippocampal memory engram cells»)*, причому, якщо обумовлені енграмуванням властивості цих клітин із часом зникають, аналогічні властивості клітин енграми у мигдалеподібному комплексі утримуються *(Ibid.)*.

[5851] Англ. — *ocean cells*.

[5852] В оригіналі — *«spatial path integration»*.

[5853] Дослівно — *«facilitate contextual representation in downstream circuits»*.

[5854] З урахуванням співвіднесення між популяціями океанічних і острівних клітин та, відповідно, зірчастих і пірамідних нейронів II-го шару МЕК.

[5855] Англ. — *posterior medial network*.

[5856] Особливо задню поясну *(PCC)*.

[5857] Функції поля: подання зорової інформації у розташовану поблизу асоціативну сенсорну мовну зону Верніке у контексті візуального сприйняття графічних еквівалентів мови; обробка цифрової інформації *(«number processing»)*; участь у просторовому пізнанні; відтворення запам'ятованої інформації *(«memory retrieval»);* формування корелятів уваги й самоусвідомлення; участь у функції розуміння іншого [1]. Пов'язана з каудолатеральною префронтальною і нижньою фронтальною ділянками кори [2], з хвостатим ядром *(через*

нижній потилично-лобовий пучок [3]; з парагіпокампальною звивиною і гіпокампом [4], з корою преклина і верхньої лобової звивини [5] і з сусідньою корою надкрайової звивини [6].

[1] Англ. — *theory of mind; https://uk.wikipedia.org/wiki/Модель_психічного_стану_людини.*

[2] Через верхній поздовжній пучок; *https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_longitudinal_fasciculus.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Occipitofrontal_fasciculus.*

[4] Через нижній поздовжній пучок; *https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior_longitudinal_fasciculus.*

[5] Через потилично-лобовий пучок; *https://en.wikipedia.org/wiki/Occipitofrontal_fasciculus.*

[6] Поле BA 40; *g. supramarginalis; https://en.wikipedia.org/wiki/Supramarginal_gyrus.*

5858 Дистальну/септальну частину.

5859 Проксимальну/септальну частину.

5860 Англ. — *cingulum bundle.*

5861 Кореляти уявлення *«де?»;* див. вище.

5862 У формуванні корелятів просторової, соціальної, часової співв'язності елементів події, її антуражу.

5863 Англ. — *theory of mind.*

5864 Англ. — *anterior temporal system.*

5865 Йдеться про конкретний прояв *«familiarity-based recognition memory»*; один з видів розпізнавальної пам'яті, тобто функції упізнавання раніше бачених образів; включає пригадування *(«recall», «recollection»)* і впізнання, тобто, з'ясування *«знайомості» («familiarity»)* [1]. Вентральна скронева кора, як і перірінальна кора, містить так звані *«familiarity neurons» — «нейрони знайомості» («впізнаваності»; C. Ranganath, M. Ritchey, 2012).*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Recognition_memory.*

5866 Присвоєність, тобто відповідь на питання *«чиє це?».*

5867 У загальних рисах функції передньої скроневої системи суголосні функції так званої вентрального зорового шляху *(кореляти сутнісного, онтологічного уявлення — «що?»; див. вище).*

5868 Наведення різкості — *«sharpening».*

5869 Тривалістю більше кількох секунд.

5870 Англ. — *scrambled movie.*

5871 В оригіналі — *«are more gist-like».*

5872 Щонайменше, протягом 28 діб після запам'ятовування.

5873 У тому числі дослідження L. C. Dandolo і L. Schwabe *(2018).*

5874 M. J. Sekeres та співавт., 2018: *«The posterior hippocampus mediates local details, the anterior hippocampus, gist or global context, and medial prefrontal cortex, schemas. As richly detailed memories are transformed to gist or schematic memories, there is a shift in representation from the posterior hippocampus to anterior hippocampus and medial prefrontal cortex».*

5875 Як ми зрозуміли з тексту публікації, завдання полягало у запам'ятовуванні випадкових пар 36 прикметників і зображень природніх об'єктів, а також 36 прикметників і зображень рукотворних об'єктів до стану безпомилкового відтворення 90 % запам'ятованих пар; тривалість виконання завдання збільшували з однієї до двох діб.

5876 R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на M. J. West, 1993.

5877 R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на: B. T. Hyman та співавт., 1984, 1986; J. L. Price та співавт., 2001. Цікаво, що втрата нейронів не характерна для III-го і VI-го шарів енторінальної кори — R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

5878 R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на: M. J. West та співавт., 1994; G. Simic та співавт., 1997; J. L. Price та співавт., 2001.

5879 Англ. — *neurofibrillary tangles.*

5880 Англ. — *neuritic plaques.*

5881 Англ. — *granulovacuolar degeneration.*

5882 *Fig.* 9, 10.

5883 З посиланням на: A. Hirano, H. M. Zimmerman, 1962; B. T. Hyman та співавт., 1984; J. J. Morrison, P. R. Hof, 1997; P. Giannakopoulos та співавт., 1997.

5884 Ліворуч — 34 %, праворуч — 51 %.

5885 **Написано за участю В. Черкасова.**

5886 В. А. Бец, 1882.

5887 Cajal on the cerebral cortex..., 1988, с. 289–362.

5888 Бібл. опис процитованої праці В. Беца у цілому аналогічний нашому — W. Betz, 1881.

5889 Бібл. опис не наводимо.

5890 Бібл. опис не наводимо.

5891 Бібл. опис не наводимо.

5892 Один із членів авторського колективу у праці D. G. Amaral та співавторів *(1987).*

5893 Бібл. описи праць не наводимо.

5894 H. Stephan, 1975, *"8.11.2. Die Regio entorhinalis des Menschen", "Area entorhinalis"*, с. 666. Бібл. описи процитованих далі праць із книги H. Stephan не наводимо.

5895 Виноска 482 на с. 666.

5896 За номером 483.

5897 Із синтаксичної точки зору і з огляду на місце виноски у тексті слід розуміти, що йдеться саме про скупчення дрібних клітин.

5898 Виходячи зі списку літератури, наведеному H. Stephan *(1975)*, йдеться про відому працю: *von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonic de Hirnrinde der erwachsenen Menschen. Berlin/Vienna, J. Springer, 1925. 811 s.* Детальний бібл. опис взято нами звідси: *https://search.worldcat.org/title/cytoarchitektonik-der-hirnrinde-des-erwachsenen-menschen/oclc/721205180.*

5899 Мовою оригіналу: *«Diese charakteristischen Zellnester sind neben CAJAL auch von HAMMARBERG und FLECHSIG beschrieben worden (CAMPBELL, 1905, S. 179). Nach ECONOMO u. KOSKINAS (1925) hat möglicherweise BETZ die «glomeruli corticales» des «vorderen Teils der Ammonswindung und des Temporalpols» erstmals beschrieben» (H. Stephan, 1975, с. 666, виноска 483).*

5900 Цитований нами розділ монографії H. Stephan *(1975)* присвячено енторінальній корі людини.

5901 Мовою оригіналу — *«glomeruli»*; с. 157, 158, 161, 163, 167, 169.

5902 По ~30 клітин у кожному клубочку; до 0.5 мм діаметром.

5903 На жаль, у цій праці відсутнє свідчення автора *(-ів)* про етимологію терміна, котре, як щойно згадувалося, зі слів H. Stephan *(1975),* присутнє у праці 1925-го року.

5904 Автор висловлює думку про не зовсім влучний характер терміна *«кіркові клубочки»*: *«Anlabich einer frfiheren, vergleichend anatomischen Untersuchung fiber den Uncus fiel mir auf, dab ein charakteristisches Merkmal der Zellarchitektonik des Presubiculum des Menschgn, fur* ***das die nicht sehr zutreffende Bezeiehnung "Glomeruli der Kornerschichte"*** *gepragt wurde, bei den Säugetieren — Schimpansen, Macacus rhesus, Hund und Schwein — entweder nur angedeutet war oder ganzlich fehlte» (зазначений пасаж виділено нами. — В. М.).*

5905 Бібл. опис цієї праці у R. Altschul *(1933): Economo, C. v.: Zellaufbau der Großhirnrinde des Menschen. Berlin: Julius Springer 1927.* Цитата R. Altschul *(1933)* з цієї праці: *«Noch weiter gegen das Subiculum verschmälert sich die II. und III. noch weiter, und zwar ohne an Zelldichtigkeit zu verlieren; es ballen sich sogar ihre Zellen zu 2–3 hintereinander gelegenen kugelförmigen Haufen, Glomeruli, zusammen, die einen Durchmesser von 1/2–1/3 mm haben».*

5906 Бібл. опис цієї праці — див. A. Solodkin, G.W. van Hoesen, 1996. У 3-му виданні керівництва *(R. Insausti, D. G. Amaral,*

2012) такий термін не використовується.

[5907] В оригіналі — *«concentric patches that create the impression of glomeruli».*

[5908] Мезоскопічні орієнтири меж ентoрінальної кори, зокрема g. ambiens, детально описано у R. Insausti та D. G. Amaral *(2012, c. 900).*

[5909] *Verrucae hippocampi*. R. Insausti та співавт., 1995: *«At intermediate and caudal levels of the entorhinal cortex, the cell islands are associated with small prominences on the cortical surface (the verrucae hippocampi of Klingler, 1948). The rostral portion of the entorhinal cortex, however, lacks this distinctive feature, and the caudal extreme presents it to a lesser extent».* Реконструйований нами бібл. опис праці J. Klingler: *Klingler J. Die makroskopische anatomie der Ammonsformation. Denkschr Schweiz Naturf Ges. 1948;LXXVII(1):1-80*. Див. також: G. W. van Hoesen та співавт., 2000; G. Simic та співавт., 2005; M. P. Witter та співавт., 2017 a.

[5910] Англ. — *warts*; R. Insausti та співавт., 1995; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[5911] Англ. — *bumps*. R. Insausti співавт., 1995: *«This is because of its characteristic «bumpy» appearance due to what Klingler (1948) called verrucae hippocampi (see also Van Hoesen et al., 1991), which contrasts with the smoothness of the remainder of the surface of the hemisphere».* R. Insausti, D. G. Amaral, 2012: *«The entorhinal cortex may be localized visually by identifying the conspicuous bumps (verrucae (or warts); Klingler, 1948), that mark its surface, and that are best developed in humans (Simic та співавт., 2005), although they can be observed in apes as well (Van Hoesen, 1995). These bumps are located above the islands of cells that form layer II of the entorhinal cortex (Van Hoesen та співавт., 1991). Interestingly, in unfixed specimens of the entorhinal cortex, grayish patches are evident on the surface of the entorhinal cortex that give it a lattice-like appearance (Figure 24.4). Tangential sections through the superficial layers of the entorhinal cortex yield a similar appearance (Braak, 1980; Hanke and Yilmazer-Yanke, 1997 ... In the fixed brain, the cell islands of layer II form small mounds (Figure 24.12H) on the surface of the brain that can be observed with the naked eye (Figures 24.1, 24.3, and 24.5). These raised bumps on the surface of the entorhinal cortex (the verrucae hippocampi illustrated by Klingler, 1948) provide a useful macroscopic indication of the rostral entorhinal location».* R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992: *«The verrucae, or slight bumps on the human EC surface, which are related to the neuron clusters, have likewise been cited as evidence of modularity (Klingler, '48; Amaral and Insausti, '90; Solodkin та співавт., '91; Van Hoesen та співавт., '91)».*

[5912] Англ. — *wart-like bumps*; M. P. Witter та співавт., 2017 a.

[5913] R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992: *«We also used these sections to determine if «dark spots», visible on the surface of the intact parahippocampal gyrus without staining (Fig. 3A), might be related to the neuron clusters or CO-rich areas in the EC. Although we have found no mention of these dark spots in the literature, we consistently observed them over the EC territory and thought they might be useful EC landmarks. They were located over the same distribution as the surface irregularities, or verrucae, that have been described previously (Klingler, '48; Amaral and Insausti, '90; Solodkin та співавт., '91; Van Hoesen та співавт., '91), but it was unclear if the spots and verrucae were precisely related».*

[5914] R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992, с. 455 та *fig. 3*.

[5915] Бібл. описи наведених далі праць, згаданих A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996),* не наводимо.

[5916] **Джерело у нашій реконструкції:** *Retzius G. Das menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie (I. Text, II. Tafeln). Norstedt & Sohne. Stockholm. 1896. I — 168 s., II — XCVI blätter.* Ми знайшли зображення ентoрінальної горбистості на рисунку 5 листа L1 *(tafel L1, fig. 5)*; у підписі до цього рисунку вона названа як *«Verrucæ gyri hippocampi»*, тобто *«горбки гіпокампальної звивини».* Аналогічне місце у праці G. Retzius стосовно пріоритетного описання *«горбків»* наводять G. Simic та співавтори *(2005).* **Джерело електронної форми книги:** *https://katalog.ub.uni-freiburg.de/opac/RDSIndex/Search?lookfor=kid%3A16635989 83&source=digitallibrary.*

[5917] Наприклад: *Verruca vulgaris, Verruca plana, Verruca acuminata, Verruca plantaris* тощо; *https://en.wikipedia.org/wiki/Wart#Types.*

[5918] M. P. Witter та співавт., 2017 a: *«EC in humans is known for its wart-like bumps or verrucae (Retzius, 1896; Klinger, 1948; Solodkin and Vanhoesen, 1996; Naumann та співавт., 2016), which in the largest part of EC, located centrally along the anteroposterior and lateromedial axes, are composed of the large multipolar reelin positive layer II cells, described as the pre-alfa neurons by Braak (Braak and Braak, 1985; Tunon та співавт., 1992; Kobro-Flatmoen та співавт., 2016; Naumann та співавт., 2016)».*

[5919] Бібл. опис джерела і місця розміщення у ньому згадки про *«verrucæ gyri hippocampi»* — див. виноску 5916.

[5920] *Ramón y Cajal S. Sobre un ganglio especial de la corteza esfeno-occipital. Trab Lab Invest Biol Univ Madrid. 1901–1902;1:189–206*. G. Simic та співавт., 2005: *«Small elevations with shallow grooves in between are present on the surface of these gyri. Retzius first observed these elevations and to describe them coined the term «verrucae gyri hippocampi» (Retzius, 1896). Ramón y Cajal (1901–1902), von Economo (1927) and von Economo and Koskinas (1925) showed that they are formed from groups («glomeruli») of layer II neurons which cause an elevation on the cortical surface».*

[5921] *Von Economo C, Koskinas GN. Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien, Springer, 1925. p. 747 (наводимо за G. Simic та співавт., 2005).*

[5922] Бібл. опис цього джерела у G. Simic та співавторів *(2005)* у нашій редакції: *Von Economo C. Zellaufbau der Grosshirnrinde des Menschen. Berlin, Springer, 1927.*

[5923] Бібл. опис джерела у статті G. W. van Hoesen та співавторів *(2000)* у нашій редакції: *Bielschowsky M. Morphologie der Ganglienzelle. У книзі: Handbuch de Mikroskopischen Anatomie de Menschen, W. Von Mölendorff (ed.). Berlin, Springer-Verlag. 1928. P. 8–96.*

[5924] G. W. van Hoesen та співавт., 2000: *«For example, the first mention of neurofibrillary tangles (NFTs) in the parahippocampal gyrus can be found in a footnote in a chapter by Bielschowsky[13] published in the Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschenin 1928. After describing the histopathological characteristics of NFTs, Bielschowsky states, «The islands of Cajal in the outer layer of the subiculum represent sites of predilection for these changes». It seems appropriate to infer that Bielschowsky was using a somewhat broad definition of the subiculum, and granting him to mean entorhinal cortex is very generous in neuroanatomical terms. However, Cajal described entorhinal cell islands in the human brain, and it is likely that Bielschowsky was describing them».*

[5925] G. W. van Hoesen та співавтори (2000) у бібл. описі цитованої ними праці Arnold припустилися помилки, вказавши невірні ініціали автора. Йдеться, безумовно, про відомого німецького анатома і фізіолога проф. Фрідріха Арнольда [1]. Реконструйований нами бібл. опис: *Arnold Fr. Handbuch der Anatomie des Menschen. Zweiter Band, 2. Abtheilung. Freiburg Im Breisgau, Herder'sche Verlagshandlung, 1851. 1371 s.* [2]. Місце, яке нас цікавить, присутнє на с. 729: *«Alle Windungen zeigen an ihrer Oberfläche eine graue Färbung; nur der gyrus fornicatus wird , da wo er an der Innenfläche des Unterlappens hinzieht, bis zur Spitze des Hakens mit einer dünnen Lage netzförmig durchbrochener Marksubstanz, substantia alba reticularis, welche auf der grauen Masse liegt, überzogen».* Див. також с. 758.

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Arnold.*

[2] *https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=h-o-AAAAcAAJ&oi=fnd&pg=PA637&ots=q3wySx08Ha&sig=lFEvoxexzGC3cw2IcvahvChrHXQ&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.*

[5926] Йдеться про відомого німецького анатома, ембріолога і гістолога проф. Карла Богуслава Рейхерта [1]. Реконструйований нами бібл. опис цитованої праці: *Reichert CB. Der Bau des menschlichen Gehirns. Leipzig, Verlag von Wilhelm Engelmann, 1859. 99 s.* [2]. *Ілюстрація, про яку йдеться, наведена на с. 50, табл. VI (tafel VI).*

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Karl_Bogislaus_Reichert.*

[2] *https://books.google.com.ua/books?id=93O3J51a_ogC&pg=PT67&hl=uk&source=gbs_selected_pages&cad=1#v=onepage&q&f=false.*

[5927] Так, стосовно мозку Мотея, який страждав ідіотією, автор повідомлє: *«Амонієва звивина цього мозку представляє дуже розвинену substantia reticularis alba, яка, особливо на нижній частині звивини, представляє вид зерен риб'ячої ікри, один біля одного розташованих» (цит. за: B. Бец, 1882, переклад українською наш — В. М.).*

[5928] *«Upon the macroscopic inspection of fresh brain tissue, the surface of this cortex appears whitish instead of grayish and has a peculiar honeycomb pattern, owing to the penetration of the superficial zone of layer I by numerous myelinated fibers deriving from the olfactory tract (radix lateralis). That reticular pattern ensues from gray matter islets being interspersed amidst this myelinated fiber network (the substantia reticulataof Arnold [1851])».* До речі, у підписі до *fig.* 56 *(c. 159)* раптом знаходимо: *«Beneath the asterisk (*), glomeruli of Arnold's substantia reticulata».*

[5929] G. W. van Hoesen та співавт., 2000: *«Little has been learned about this unusual parahippocampal plexus in the century and a half since Arnold's description, but it is likely that it is formed, at least in part, by the massive convergence of cortical association axons to the entorhinal and presubicular cortices from other parts of the cortical mantle*[20,39,65,72,73]*. Overlapping axons from diverse sources and axonal branching patterns may account for its intermeshed and reticular appearance».*

[5930] G. W. van Hoesen та співавт., 2000: *«Note also the satellite arterioles that position themselves in the surrounding fibers. These never penetrate a cell island, but give rise to a dense meshwork of capillaries that invade the cell island».*

[5931] З формальної точки зору зазначимо, що автори не повідомляють, яку із двох макроскопічних особливостей ентоpінальної ділянки кори *(горбки чи білу сітчасту речовину)* описав кожен зі згаданих ними дослідників. Виходячи із наведеного нами вище матеріалу, розумно припустити, що цитована R. K. Naumann та співавторами *(2018)* праця Fr. Arnold стосується білої сітчастої речовини, а праці G. Retzius *(1896)* і J. Klingler *(1948)* — горбків ентоpінальної кори. Однак, повідомляємо, що автори цитують іншу, більш ранню працю Fr. Arnold: *«Arnold F. Tabulae Anatomicae: Icones cerebri et medullae spinalis: decem tabulae elaboratae et totidem adumbratae. Zürich: Orell Füssli, 1838, vol. 1».* У якій формі у цій праці подано опис білої сітчастої речовини — нам не відомо.

[5932] Наприклад, у випадку клаптиків ентоpінальної кори.

[5933] Наприклад, стосовно модульного розташування популяції клітин решітки у II-му шарі МЕК *(R. K. Naumann та співавт., 2016 з посиланням на: C. Barry та співавт., 2007; H. Stensola та співавт., 2012; J. G. Heys та співавт., 2014)* чи колонок ізокортексу *(V. B. Mountcastle, 1957, 1997)* первинної зорової кори *(D. H. Hubel, T. N. Wiesel, 1963)* та первинної слухової кори *(M. Abeles, M. H. Goldstein, 1970)*.

[5934] Англ. — *patches*; S. Ray та співавт., 2014; R. K. Naumann та співавт., 2016, 2018, а також у інших працях, присвячених ентоpінальній корі. Як уже зазначалося, назва, ймовірно, відображає їхню схожість при імуногістохімічному забарвленні тангенційного зрізу ентоpінальної кори на клаптики паперу.

[5935] *Fig.* 8 A, у цій ділянці, котра на зазначеній світлині праворуч, нейрофіламент-Н-позитивні острови зливаються у менш-більш суцільний шар. До речі, зауваження A. Solodkin та G. W. Van Hoesen *(1996)* — *«The basic feature of the modules is a clustering of the neurons that form layer II of the entorhinal cortex. Some are irregular, but for the most part, they form concentric patches that create the impression of glomeruli, a characteristic seen in both human and monkey ...»* — було зроблено ще до введення у науковий обіг терміна *«клаптики»* МЕК/пМЕК.

[5936] R. K. Naumann та співавтори *(2018)*, проаналізувавши більшість джерел щодо цитоархітектоніки і функції ентоpінальної кори ссавців, вважають, що агрегати дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів МЕК слід, скоріш за все, називати терміном *«клаптики»*, ніж *«острови»*, оскільки останні *(будучи вперше описані саме в ентоpінальній корі людини — В. М.)* є елементами ЛЕК/аЛЕК і практично не виявляються у пМЕК людини. R. K. Naumann та співавтори *(2018)*: *«It appears that spatial processing circuits are highly conserved in layer 2 of the mammalian entorhinal cortex and consist of pyramidal cell patches superimposed on scattered stellate cells. On the basis of these similarities, we think the pyramidal cell aggregates in the rodent MEC should best be referred to as «patches» (Ray та співавт. 2014) rather than as «islands» (Kitamura та співавт. 2014), because cell islands are structures characteristic of the human anterolateral (and not the posteromedial) entorhinal subfield (Witter та співавт. 2017 b)».*

[5937] Навіть у собаки II шар МЕК — просторово гомогенний і не формує світлооптичних кластерів; A. Woźnicka та співавт., 2006: *«In contrast to the LIE, the cells of layer II are not organized into islands (Figs. 3B, 4B, and 7B)».* R. Insausti, D. G. Amaral, 2012: *«Interestingly, the cytochrome oxidase pattern loses the patchy appearance at the caudal limit of the entorhinal cortex. ... Although there are no reported studies of the ultrastructure of layer II neurons in the human entorhinal cortex, the study by Goldenberg та співавт. (1995) in the rhesus monkey shows differences along the rostrocaudal extent of the entorhinal cortex.* ***Rostrally, neurons are grouped in clusters with frequent appositions of their somata. These appositions were absent at intemediate and caudal levels.*** *In contrast, axosomatic synapses and the presence of myelinated fibers increase at progressively more caudal levels in the entorhinal cortex. Usually, there is an acellular gap between layer II and the broad layer of medium-sized pyramidal cells that populate layer III. This gap increases at more posterior levels of the entorhinal cortex so that, in myelin-stained preparations, the layer II cell islands are conspicuous negative images outlined by the dense fiber labeling in layer I and in the space between layers II and III» (виділено нами — В. М.).*

[5938] Ось що пишуть стосовно цієї проблеми M. P. Witter та E. I. Moser *(2006)*, посилаючись на M. P. Witter та співавторів *(1989)* і H. Stephan *(1975)*: *«The cell islands are clearly distinguishable, although they are more conspicuous in primates than in rodents [47, 48]».*

[5939] Cajal on the cerebral cortex..., 1988, c. 301, *fig.* 15 [*fig.* 145].

[5940] *Fig.* 5 A, 6 A.

[5941] *Fig.* 6 B, *fig.* 8.

[5942] *Fig.* 8 A.

[5943] M. P. Witter та співавт., 2017: *«Moreover, the marked clustering of calbindinpositive neurons in all species studied is limited to a restricted posterior part of MEC (Naumann та співавт., 2016). In our view, it is therefore confusing to refer to calbindin-positive cells in layer II as island cells embedded in an ocean of reelinpositive cells (Kitamura та співавт., 2014), since this organization is likely opposite for the larger part of EC».*

[5944] T. Kitamura та співавт., 2014, 2015; C. Sun та співавт., 2015.

[5945] Складають 40 % усіх нейронів II-го шару МЕК миші.

[5946] Складають 60 % нейронів II-го шару МЕК миші; C. Sun та співавт., 2015: *«Recently, in EC layer II, we and other groups have identified two different types of excitatory neurons populations. Hexagonally arranged clusters (islands) composed of CalbindinD-28K (Calbindin) and Wolfram syndrome 1 (Wfs1)-positive pyramidal cells (island cells; 40 %) are surrounded by Reelin-positive stellate cells (ocean cells; 60 %) (5–7). Whereas ocean cells project to the dentate gyrus (DG) and CA3, island cells project to*

both CA1 inhibitory interneurons, as well as (weakly) to the CA1 excitatory cells (5)». **T. Kitamura та співавт., 2014:** *«The modularity of ECII neurons has been reported previously. The patch like structures identified by anti-calbindinD-28K (11) and the «islets» detected by the expression of Wfs1 mRNA (10) probably correspond to our ECIIi cells».* До речі, на думку T. Kitamura та співавторів *(2014)*, ідентифікація активності цитохромоксидази, як маркера нейронної активності, виявляє клаптики II-го шару МЕК, більші за розмірами, ніж сукупності острівних клітин, які містять також зірчасті нейрони, тобто, слід думати, океанічні клітини: *«Cytochrome oxidase (CO) staining revealed patches of axonal terminals in ECII that are derived from metabolically active cells (27, 28). These CO-positive patches are larger than ECIIi cells and contain both calbindinD-28K-positive ECIIi cells (Fig. S6) and stellate cells (28)».*

5947 Фактично, озвученими M. P. Witter та співавторами *(2017 a)* і R. K. Naumann та співавторами *(2018)*.

5948 Див.: A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996; M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; R. K. Naumann та співавт., 2016, 2018.

5949 C. von Economo, 1927 *(цит. за R. Altschul, 1933)*; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; C. von Economo, 2009 *(с. 150, 152, 153, 156–159, 163, 167, 169, а також, можливо, с. 132)*; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

5950 R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, *Fig.* 24.13 G.

5951 В оригіналі *«clumps»* — грудочки, згустки: *«One of the most prominent and conspicuous features of the PrS layer II is the presence of clumps of small, rounded neurons, or aggregates of cells, amidst the white matter of layer I» (R. Insausti та співавт., 2017).*

5952 Але не приматів і тим більше не для мозку нижчих ссавців: *«Interestingly, the nonhuman primate PrS does not form islands throughout its extent, therefore this feature is exclusively present in the human brain» (R. Insausti та співавт., 2017).*

5953 R. Insausti та співавт., 2017: *«The PaS extends behind the EC caudally, although the boundary is far from being smooth. Instead, in series of coronal sections through the end of the EC clumps of small layer II neurons intermingle with the PaS.* ***In nonhuman primates, however, the PaS forms a continuous band that surrounds caudally the extent of the EC*** *(Amaral та співавт., 1987). In humans, the PaS does not form a continuous band at the transition between the caudal end of the EC and the field TH of von Economo and Koskinas (1925), but an intermingling of layer II islands of the caudal pole of the EC and layer II PaS neurons, a feature that brings complexity to this part of the PaS. Eventually, the PaS recedes and continues approximately as far as the beginning of the caudal part of the PrS» (виділено нами — В. М.).*

5954 Схожі на острови II-го шару аЛЕК людини.

5955 S.-L. Ding, 2013, с. 4151, а також *fig.* 4 A-C.

5956 В оригіналі — *«patches of cells».*

5957 D. G. Amaral та співавт., 1987: *«As much detail as possible was included in these drawings; we marked such characteristic features as the cell islands in layer II, the patches of cells in layer III, and the cell-free zone (the so-called lamina dissecans) that constitutes layer IV».* Стосовно семантики терміна *«patches»: «The neurons tend to be organized in patches that are surrounded by large, thick, radially oriented bundles of fibers».*

5958 Вікові межі донорів людського матеріалу: 0–80 років; *«Layer III also contains darkly CO-reactive clusters, but only in anterior fields such as E_I, and not in E_c or E_{CL}».* Умовні позначення: $E_{I(intermediate)}$ — проміжна *(I — intermadiate)*, найбільша частина ентoрінальної кори людини і мавп, $E_{c(caudal)}$ — каудальна *(C — caudal)* частина ентoрінальної кори, $E_{CL(caudal\ limiting)}$ — межова у каудальному напрямку *(CL — caudal limiting)* частина ентoрінальної кори.

5959 P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007; C. Butti, P. R. Hof, 2010.

5960 P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007: *«Series of sections were then stained with cresyl violet (1 %; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)».*

5961 P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007: *«A remarkable feature of the neocortex of M. novaeangliae and of B. physalus, which in fact can be observed by simple ocular inspection of histologic sections, is the presence of clumping or clustering of neurons in layer II across a very large extent of temporal and occipital cortex. ... These clusters are seen in the posterior third of the cortex lining the paralimbic fissure, and along the posterior (occipital) extensions of the ectosylvian, suprasylvian, and lateral gyri (Fig. 2A). They also occur in the anterior insula, as previously described in the bottlenose dolphin (Jacobs та співавт., 1984; Manger та співавт., 1998)».*

5962 P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007, з посиланням на: M. S. Jacobs та співавт., 1984; P. Manger та співавт., 1998.

5963 P. R. Hof, E. van der Gucht, 2007: *«Layer II clustering is not present in the neocortex of odontocetes outside of the anterior insula».*

5964 Точніше, *«0.2 % cresyl violet» (C. Butti, P. R. Hof, 2010).*

5965 Досліджені ділянки: полюс лобової частки, полюс потилочної частки, ACC, острівець, первинна рухова кора, первинна соматосенсорна, слухова і зорова кора.

5966 Модуль числа у математиці відображає абсолютне його значення, без урахування знаку. Як не крути, але пріоритет Беца у описанні деяких морфологічних особливостей кори, які зараз вважаються ознаками її модульної організації, очевидний.

5967 R. K. Naumann та співавт., 2018.

5968 A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996.

5969 R. K. Naumann та та співавт., 2018: *«Because of the large size of the cellular clusters in the entorhinal cortex and the prominent surrounding feltwork of myelinated fibers, entorhinal modules were probably the first type of modular structure described in the human brain (Arnold 1838; Klingler 1948; Retzius 1896)».*

5970 Побіжно оглянуто D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

5971 Їх пучкування, англ. *«bundling»*; про це йтиметься далі.

5972 Див. організацію МЕК.

5973 Зорова кора, МЕК, мозочок; D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

5974 Англ. — *protomap.*

5975 Див. також P. Rakic та співавт., 2009.

5976 Лат. — *columna corticalis (однина)*, англ. — *cortical column*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_column* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_колонка.*

5977 Хоча сам автор свідчить *(V. B. Mountcastle, 1997)*, що у довершеному вигляді модель колонкової організації ізокортексу було сформульовано ним у праці 1978-го року

5978 *Minicolumn — https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_minicolumn* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_мініколонка.*

5979 У посмугованій *(стріарній)* зоровій корі — кількість нейронів мініколонки у 2.5 рази більша; V. B. Mountcastle, 1997.

5980 Лат. — *columna corticalis* [1]; англ. — *cortical column*, *hypercolumn, macrocolumn, functional column, cortical module* [2]. Кіркові колонки володіють різною тангенційною формою, а їх діаметр коливається у межах від кількасотмікрометрового до кількаміліметрового *(E. M. Leise, 1990; J. S. Lund та співавт., 2003; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005)*. Зазначимо також, що іменник *«columna»* перекладається без жодних применшувальників як *«стовп»* [3].

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_колонка.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_column.*

[3] Див. *https://en.wiktionary.org/wiki/columna#Noun_5* • *https://en.wiktionary.org/wiki/columen#Latin.*

5981 Йдеться про праці R. Lorente de Nó, приміром, згідно з J. A. Larriva-Sahd *(2014)*, про його працю 1933-го року *(бібл. опис не наводимо)*.

5982 J. C. Horton, D. L. Adams, 2005.

5983 V. B. Mountcastle, 1957.

5984 P. Rakic, 1988, 2008, 2009; V. B. Mountcastle, 1997; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; P. Rakic та співавт., 2009.

[5985] **V. B. Mountcastle *(2003)* пише:** *«Lorente de No had described, in 1949, synaptically linked, trans-laminar, chains of neurons in the rodent cortex, which he postulated to be an elementary unit of the neocortex. Several anatomists had described cords of cells oriented normally to the pial surface, like those in the human auditory cortex described by von Economo, who first used the word column to describe them (von Economo and Koskinas, 1925). The Golgi method Lorente de No used revealed no sign of the horizontal disjunctions in functional properties we now know to characterize columnar organization, and to group sets of minicolumns into columns. I quote him directly, for Fulton's textbook of Neurophysiology is not now widely available».* **Трохи далі V. B. Mountcastle *(2003)* додає:** *«It is clear from these perceptive generalizations, and the more detailed descriptions given in Lorente de No's essay, that he recognized what we now term the cortical minicolumn, and he envisaged how variations of cell number and type at different depths in different areas could account for the cytoarchitectural differences then well known for many decades. However, Lorente de No could not recognize the abrupt transitions in functional properties which separate one column from the next».*

[5986] Викладеної у праці 1938-го року, бібл. опис якої ми не наводимо.

[5987] J. A. Larriva-Sahd, 2014: *«While this issue is beyond the scope of the present brief assay, the term cortical «module,» or «elementary unit» was coined by Lorente de Nó to refer to a vertical neural quantum having distinct extrinsic afferences and interneurons converging onto single or a group of pyramidal cells (vide infra); the axon of the latter is both the output and recurring element of the unit. ... Although it has been assumed (see Mountcastle, 2003) that the concept of cortical «module» was presented first in the memorable chapter released in 1949 (Lorente de Nó), this happened quite a while earlier. Time matters, especially because as earlier as 1933 he anticipated the existence of physiologically distinct elemental units nearly 20 years before that intracellular recordings came to our technological armamentarium. In fact, the essence of the concept created by Lorente de Nó imparts to structural elements a physiological implication: it is, therefore, binomial. Structurally, each vertical «elemental unit,» or «cylinder» is composed of afferent fibers, short-axon neurons and pyramidal cell(s) endeavor to produce a common physiological response. Indeed, what he wrote casts no doubt: «but no matter what kind of cylinders we choose, — all are equally well justified and everyone will have a real physiological existence at determined moments of cortical function» (Lorente de Nó, 1933)».*

[5988] На жаль, автори, цитуючи працю R. Lorento de No 1938-го року, не демонструють те її місце, де вперше з'являється словосполучення *«вертикальний циліндр».*

[5989] Бібл. опис праці з'ясувати не вдалося; наводимо мережеве посилання на неї: *https://www.feps.org/yuklemeler/famous_european_physiologists/RafaelLorentedeNo.pdf.*

[5990] Ось бібл. опис цієї праці згідно із J. J. Rodríguez і A. Verkhratsky *(у нашій редакції)*: Lorente de Nó, R. La corteza cerebral del ratón. Primera contribución. La corteza acústica. Trab Lab Invest *(Madrid)*. 1921;19:147-88.

[5991] Тангенційна функціональна кластеризація кори у колонки; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005. Однак, V. B. Mountcastle технічно не міг досліджувати морфологічні тангенційні межі мініколонок, а саме до поняття *«мініколонки»* начебто і є семантично найближчими колонкоподібні групування тіл нейронів кори і пучки їхніх апікальних дендритів, про які йтиметься далі.

[5992] Йдеться про мініколонки — *«minicolumns».*

[5993] J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[5994] P. Rakic, 2008.

[5995] Оглянуто D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

[5996] Тривалий час саме такого роду кластери розглядали як морфологічний корелят функціональних модулів, виявлених для різних ділянок кори — D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002, з посиланням на ряд авторів, у тому числі на працю E. G. Jones, 2000.

[5997] До речі, з тексту праці сенс терміна *«мініколонка»* розкривається непрямо, напевне, завдяки *fig.* 1 *(праворуч; забарвлення не вказано),* стосовно якого у тексті статті зазначено: *«... neocortex in its earliest stages presents an almost perfect linearity of neurons packed closely together (Fig. 1)».* На початку праці подано доволі обтічне визначення терміна *«мініколонка»*: *«For the purposes of this chapter, the minicolumn is defined as the vertical orientation of cortical organization, both anatomically and physiologically, at a spatially small scale ranging between 20 and 80 μm in width».*

[5998] M. E. Scheibel та співавт., 1974; G. Meyer, 1987.

[5999] Подаємо переклад за російськомовним варіантом праці *(В. А. Бец, 1874);* німецький варіант цієї частини статті *(див. W. Betz, 1874)* — аналогічний.

[6000] P. Rakic, 1988, 2008, 2009; P. Rakic та співавт., 2009.

[6001] Англ. — *protomap.*

[6002] P. Rakic, 2008: *«... the term cortical «column» is used in so many ways that it can be very confusing to the nonspecialist if not more precisely defined. ... Thus, I have used the term «ontogenetic column» in designating the cohorts of cortical neurons that originate, over time, from a single neuronal progenitor (15). ... The relationship between ontogenetic and various functional columns has not been adequately investigated. However, it has been clear from the beginning that any functional column in the adult cerebral cortex must consist of several ontogenetic columns (polyclones), depending on their function; and that neurons from different clones intermix with the adjacent columns as they migrate across the intermediate zone (18)».*

[6003] З посиланням на A. Peters, C. Sethares, 1996.

[6004] Йдеться про наступні праці, які згадують G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)*, посилаючись на A. Peters і M. A. Walsh *(1972)*: *Fifková E. The effect of unilateral deprivation on visual centers in rats. J Comp Neurol. 1970;140(4):431-8 • von Bonin G, Mehler WR. On columnar arrangement of nerve cells in cerebral cortex. Brain Res. 1971;27(1):1-9.* Хоча, насправді, A. Peters і M. A. Walsh *(1972)* посилаються на іншу працю E. Fifkova, помилково зазначаючи рік її виходу як 1970: *Fifková E. The effect of monocular deprivation on the synaptic contacts of the visual cortex. J Neurobiol. 1969;1(3):285–94.*

[6005] Оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[6006] Про це пишуть G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)*, посилаючись на уже згадувані раніше праці V. B. Mountcastle *(1957),* D. H. Hubel і T. N. Wiesel *(1963),* M. Abeles і M. H. Goldstein *(1970).*

[6007] З посиланням на M. Sakai, 1985; M. I. Escobar та співавт., 1986.

[6008] З посиланням на: T. Miyashita та співавт., 2009.

[6009] 60 мкм — у щура, 56 мкм — у кота, 23 мкм — у макака; G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на A. Peters, 1997 *(бібл. опис не наводимо).* Загальна ж кількість пучків для зорової кори щура складає $2.5–3.4 \times 10^3$, кота — 1.6×10^5, мавпи — 2.9×10^6 *(G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010).*

[6010] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

[6011] Діаметр на тангенційному зрізі у обох — ~50 мкм *(G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010).*

[6012] Див. G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на A. Peters, M. A. Walsh, 1972; A. Peters, D. A. Kara, 1987.

[6013] G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)* відсилають читача до *fig.* 3, 7 і 11B у роботі A. Peters і D. A. Kara *(1987).*

[6014] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: A. Peters, M. A. Walsh, 1972; A. Peters, D. A. Kara, 1987; P. L. Gabbott, 2003.

[6015] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на W. Massing, K. Fleischhauer, 1973; K. Fleischhauer, K. Detzer, 1975 *(бібл. описи не наводимо).*

6016 G. M. Innocenti і A. Vercelli 2010, з посиланням на *fig.* 3 у роботі A. Peters, D. A. Kara, 1987.

6017 G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: A. Peters, D. A. Kara, 1987; A. Vercelli та співавт., 2004.

6018 G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

6019 G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

6020 G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

6021 G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010: *«However, a more direct link between cortical morphology, function and development, applies to dendritic bundles. Newly generated neurons reach their final position in cortex by ascending with their apical dendrites in close contact to the radial glia (Rakic, 1988). It would not be surprising if neurons which select the same radial glia processes because of some genetically determined membrane signaling properties, would also, in adulthood, participate in the same dendritic bundle whereby receiving the same input, while with their axons they participate in the same axonal bundle, proceeding to specific pathways and targets».*

6022 Переклад здійснено з російськомовної праці В. Беца *(1882).* Цей же фрагмент у німецькій праці *(W. Betz, 1881)* аналогічний.

6023 Йдеться про *«glomeruli corticalia» (див. вище).*

6024 W. Betz, 1874, 1881; або: В. Бец, 1874, 1882.

6025 В оригіналі — гнізда.

6026 Див. вище.

6027 Див. вище.

6028 *«Те саме* [що і стосовно цитоархітектоніки кори 3-ї лобової звивини — В. М.] *можна сказати і про острівець (insula), де також групуються в купки маленькі пірамідки з довгими верховими відростками, а також клітини п'ятого шару, подібні за величиною з такими ж клітинами початку gyrus cinguli» (переклад з російськомовної праці В. Беца 1882-го року; відповідний фрагмент з німецької праці 1881-го року — аналогічний).*

6029 Відповідно, скронева частка мозку латиною — *lobus temporalis*; одна з гіпотез походження латинської назви відсилає до узвичаєного сприйняття появи сивого волосся на скронях як першої ознаки старіння людини [1]. До речі, слово *«скроня»*, котре має протослав'янське походження [2], ніяк не пов'язане з фонетично схожим грецьким словом *«χρόνος»* [3], котре використовується для позначення феномену часу. Походження *«χρόνος»*, окрім загальновідомих міфічних реляцій, — невідоме [4].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Temporal_bone#Etymology.*

[2] **skornь; https://en.wiktionary.org/wiki/скроня#Ukrainian.*

[3] Див. *https://starlingdb.org/cgi-bin/response.cgi?root=config&basename=%2fdata%2fie%2fvasmer&text_word=%D1%81%D0%BA%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%8C&ww_word=on&method_word=beginning.*

[4] *https://en.wiktionary.org/wiki/χρόνος.*

6030 Їх послідовна активація протягом 2–4-х секунд відповідає пробіганню твариною відстані у 12–112 см.

6031 Важливою ознакою клітин часу є прояв активності лише під час реалізації енграмованого просторового навику чи послідовності стимулів певної модальності *(у ранніх роботах — запахів, що презентувалися тваринам у певній послідовності; H. Eichenbaum, 2014, 2017)*, отже, очевидною є нерозривність *«просторового»* й *«часового»* компонентів запам'ятовуваної інформації: енграма траєкторії локомоції включає послідовність позицій у просторі, які за певної сталої швидкості руху стають відмітками часової метризації.

6032 Згідно з моделлю авторів, під час відпочинку та сну формуються *«пре-послідовності»* активності нейронів *(і відповідні «пре-репрезентації»)*, які у стані неспання використовуються для енграмування нової просторово-часової інформації шляхом вибору *(і модифікації?)* найбільш комплементарної з них.

6033 Популяція таких клітин часу за аналогічних експериментальних умов репрезентує і енграмує позиційну інформацію *(D. M. Salz та співавт., 2016).*

6034 Загальна кількість тварин, залучених до експерименту, — n = 11 *(дорослі щури-самці),* експериментальні групи — по n = 5, n = 3 і n = 3 тварини; голкові електроди *(тетроди)* встановлювали однобічно *(7 тварин)* чи двобічно *(4 тварини),* вводили стереотаксично у кору великих півкуль і через щонайменше 1 тиж. поступово, протягом 1–2-х тиж. *(R. W. Komorowski та співавт., 2009),* занурювали глибше, потрапляючи у пірамідний шар поля CA1, згодом — у поле CA3. Із матеріалів D. M. Salz і співавторів *(2016)* та технічного першоджерела *(R. W. Komorowski та співавт., 2009)* незрозуміло, чи реєстрація у полі CA1 і у полі CA3 відбувалась одночасно — завдяки різній довжині голок [1] або однаковій глибині залягання різних ділянок полів CA1 і CA3 — чи у різний час *(як про це зазначено у D. M. Salz та співавт., 2016).* Ознакою правильного положення електродів була реєстрація θ-активності і *«бриж гострих хвиль»* під час сну. Отримана картина електричної активності — польова, є сумарною щодо розташованих поблизу нейронів; виокремлення моноактивності нейронів здійснювалося шляхом цифрової обробки отриманої інформації *(Ibid., с. 7477, правий стовпчик).*

[1] Див., наприклад, *fig.* 1b у статті R. W. Komorowski та співавт., 2009, де кінці різних голок розташовані у полі CA1 *(одна голка)* і CA3 *(дві голки)*.

6035 Згідно з модельним визначенням характерної динаміки активності, 62 із 227 досліджених пірамідних нейронів поля CA3 *(27.3 %)* виявилися клітинами часу.

6036 Активність оцінювали шляхом непрямої візуалізації концентрації кальцію у нейронах під час вільної поведінкової активності миші; оцінено активність n = 1111 клітин часу з 10 315 реєстрованих протягом 4-х діб експерименту нейронів поля CA1.

6037 Повторювані по 5 разів спроби аналогічної тривалості.

6038 Інформації щодо оточення: *«For between-subject experiments, mice explored two contexts separated by either 7 days or 5 h. The area of each context was approximately 800 cm^2. The shape (circular, triangular, square), scent (simple green, omega, alcohol), visual cues (white plastic walls/opaque textured flooring, black acrylic walls/ white acrylic flooring, metal walls/ metal grid flooring) were different for each context» (D. J. Cai та співавт., 2016).*

6039 Крім того, зазначене дослідження вкотре демонструє примітивність поточних уявлень про природу субстрату для енграмування інформації: виявляється, різна інформація може енграмуватися як схожими, так і досить відмінними ансамблями нейронів гіпокампа, — висновок, який не підтримує ані модель топічного енграмування *(нова інформація енграмується іншими елементами мережі)*, ані холістичну модель *(будь-яка інформація енграмується тією ж мережею в цілому, однак різними видами нейронної активності у її межах).*

6040 Формування ланцюгових послідовностей активності у контексті енграмування динамічної інформації описано у ґрунтовній роботі авторів: E. Pastalkova та співавт., 2008.

6041 S. Teki та співавт., 2017: *«Recent evidence also points to a role of CA2 in timing behavior given that activity within this region is more time dependent compared to other CA subfields».* Крім того, E. A. Mankin та співавтори *(2015)*, спираючись на ряд першоджерел, стверджують, що мережі поля CA2 беруть участь у реалізації більшою мірою соціальних, емоційних і часових аспектів пам'яті, аніж просторових.

6042 S. Teki та співавт., 2017, з посиланням на B. J. Kraus та співавт., 2015. Цитована робота фактично уточнює аргументовані припущення B. Poucet та співавторів *(2014)* і унікальна тим, що у ній привідкрито роль ідіотетичної інформації у фор-

муванні активності клітин решітки. Автори у руховому альтернаційному тесті на тредбані в умовах вимкнення зорового входу виявили кореляцію активності реєстрованих клітин решітки з тредбанною *«дистанцією»,* подоланою твариною, і з тривалістю вдаваної локомоції, меншою мірою — з локацією тварини. Причому деякі з клітин решітки проявляли преферентну кореляцію з одним із вказаних показників.

[6043] Англ. — *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels*, HCN-*channels*; S. Teki та співавт., 2017, з посиланням на S. P. Vaidya і D. Johnston, 2013. У контексті моделі частоти стріарного биття ключовими інтеграторами й репрезентаторами часової інформації виступають шипуваті нейрони стріатума, які отримують проєкції від лобової кори й таламуса, а також холінергічні і дофамінергічні впливи, причому вся система позначена авторами як *«перцептрон» (C. V. Buhusi, S. A. Oprisan, 2013).*

[6044] Оцінюючи значення роботи B. J. Kraus та співавторів *(2013)*, яка демонструє інтеграцію просторового і часового енграмування у гіпокампі на множині так званих клітин часу, G. Buzsaki *(2013)* зауважує: *«Brains, like clocks, do not produce time per se. So despite our intuition of separate time and space, it may be that the brain generates no such things. Instead, variations in the strength of synaptic communication between neurons may simply determine the direction of activity flow across neurons under all conditions. The temporal flow of activity is a framework for recalling thousands of episodic memories or planning multiple possible consequences of actions. The evolving neuronal-assembly sequences that support these cognitive operations may activate all hippocampal neurons at some point, including those that may sometimes appear in the disguise of «time-trackingonly» cells».*

[6045] Автори позначають цю *«частину»* мережі як таку, що формує *«... «internally generated sequences»: structured, multi-neuron firing patterns in the network that are not confined to signaling the current state or location of an agent, but are generated on the basis of internal brain dynamics»*. Цим самим констатується наявність у певному розумінні *(відносно, не абсолютно)* автономної частини мережі, активність якої доволі віддалена від активності тих *«частин»* мережі, котрі беруть участь у рефлексіях *(тобто сприйнятті, відображенні й відповіді)* стосовно континуальних у часі зовнішніх впливів, визначальних для формування стану мозку. Так чи інакше, у цій моделі очевидна прихильність до концепції автономної активності мозку, яка одразу ж актуалізує питання щодо *«пейсмейкерів»*, тобто джерел такої активності. Автори використовують такий концепт для опису механізмів цілеспрямованої поведінки *(з поточною оцінкою ймовірності досягнення цілі та здійсненням вибору)* й консолідації у цьому контексті просторової пам'яті, посилення внутрішньої репрезентації, внутрішньої симуляції й рекомбінації отриманої інформації *(йдеться про відповідники перелічених вищих психічних функцій у щура)* за участю MPFC, гіпокампа, базолатеральної частини мигдалеподібного комплексу, медіодорзальної частини таламуса, вентрального палідума й вентрального стріатума. Позиція авторів щодо джерела *«internally generated sequences»* наступна.

[6046] Англ. — *internally generated sequences model.*

[6047] Англ. — *chaining model.*

[6048] *«One could argue that we are simply putting a Bayesian gloss on hippocampal encoding of sequences. However, our proposition is simpler and subtler: the hippocampus — in contrast to other structures of succession such as the basal ganglia and cerebellum —has a privileged role; it encodes ordinal structure without reference to particular events. The content of the sequence depends on how events are «bound» to content-free sequences through context-sensitive changes in synaptic efficacy. If this view is correct, one would expect to see intrinsic (sequential) dynamics in hippocampal activity even «in the absence of any external memory demand or spatiotemporal boundary» [83] — a prediction that is now attracting empirical attention [50, 83]. The broader empirical implication presents an avenue for falsifying the mean field hypothesis (see also [86]); namely, if a subset of hippocampal neurons encode the marginal probability of where they are in a sequence, one should be able to identify cells that are «repurposed» for trajectories (e.g., in linear mazes) and insensitive to the particular environment or direction of travel. In other words, they should show a context invariance that speaks to conditional independence. The flipside of this thesis is that if neocortical firing patterns encode context, they should be more enduring (e.g., delay period activity in the prefrontal cortex [87], evidence accumulation in the parietal cortex [88, 89])».* Таким чином, порівнюючи з підходом до проблеми, викладеним у роботі G. Buzsaki *(2013),* у цитованій роботі K. Friston та G. Buzsaki (2016) відвідують увагою протилежну позицію: в основі репрезентації часових атрибутів, власне часу, можуть лежати не контекстуально поєднанана *(й обумовлена)* континуальна й виразно *«темпоралізована» («учаснена»)* активність базальних ядер і мозочка, а позбавлена прямого поведінкового контексту, тобто автономна, значно автономізована активність мереж гіпокампа. І ще: *«The Bayesian brain falls short in explaining how the brain creates new knowledge and adds emotional charge to implicit «representations». After all, the brain does not «represent» but creates our world» (K. Friston, G. Buzsaki, 2016).*

[6049] Важливо, що послідовність, а не співпадіння у часі активності нейронів, пов'язаних синапсом, є необхідною умовою геббового процесу виникнення відтворюваної функціональної зв'язності між ними, тобто, виражаючись мовою сучасної нейрофізіології, — формування довготривалого збільшення активності синапсу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hebbian_theory);* про модель метризації часу на основі цієї властивості йтиметься нижче *(модель множинних часових масштабів)*.

[6050] Англ. — *temporal context model*.

[6051] H. Eichenbaum, 2014, з посиланням на: K. Shankar, M. Howard, 2012; M. W. Howard та співавт., 2014.

[6052] Йдеться про так звані *«leaky integrators» (див. далі).*

[6053] Причому без прив'язки до масштабу, тобто отримують топологічну енграму, яка розкриває часове упорядкування, часову структуру стимулу. *«In this letter, we construct a scale-invariant internal representation of time based on a hypothesis about how the recent stimulus history could be represented in the brain (Shankar & Howard, 2010). Two key assumptions go into this construction. First, we posit a population of persistently firing neurons that behave as a filter bank of leaky integrators. These encode the Laplace transform of the stimulus history. Second, we posit a specific connectivity structure involving bands of balanced excitation and inhibition that transcribes the activity of these leaky integrators into activity in another population of time cells. This transcription procedure is based on an elegant approximation to the inverse Laplace transformation (Post, 1930); hence, we refer to it as timing from inverse Laplace transform (TILT). The time cells thus constructed have properties similar to the output of a set of tapped delay lines (Desmond & Moore, 1988) in that they respond to a stimulus following fixed latencies. We propose that such a representation of timing information in the activity of time cells could underlie behavioral scale invariance for timescales ranging from a few hundred milliseconds to a few thousand seconds» (K. Shankar, M. Howard, 2012).* У цьому контексті важливі дані, котрі свідчать про можливість мережевого енграмування гіпокампом часової послідовності певних подій *(J. R. Manns та співавт., 2007)*.

[6054] Англ. — *posterior medial network.*

[6055] Особливо задню поясну *(PCC)*.

[6056] У людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30.

[6057] Поле BA 39.

[6058] Дистальну/септальну частину.

[6059] Проксимальну/септальну частину.

[6060] Тривалістю більше кількох секунд.

[6061] Англ. — *scrambled movie.*

[6062] Як ми зрозуміли із тексту публікації, завдання полягало у запам'ятовуванні випадкових пар 36 прикметників і зо-

бражень природних об'єктів, а також 36 прикметників і зображень рукотворних об'єктів до стану безпомилкового відтворення 90 % запам'ятовуваних пар; тривалість виконання завдання збільшували з однієї до двох діб.

[6063] Узагальнено численні дані фМРТ.

[6064] Оперантна метризація, ретроспективна метризація тощо.

[6065] Під час виконання тестів на перцепцію плину часу людиною базальні ядра активуються на початку виконання, мозочок — пізніше і, ймовірно, у зв'язку з іншими процесами; права нижня тім'яна кора і премоторна кора обох півкуль — у зв'язку з утриманням уваги на завданні й підтриманням необхідного часового інтервалу між виконанням завдань тесту; нарешті, права дорзолатеральна область префронтальної кори у зв'язку з виконанням порівняння часових інтервалів, енграмованих під час виконання тесту *(S. M. Rao та співавт., 2001)*.

[6066] В оригіналі — *«encoding»,* кодування.

[6067] Енграмування тривалості між стимулами й вибір з наведених у подальшому тривалостей тієї, що відповідає енграмованій.

[6068] Ibid., з посиланням на: J. T. Coull та співавт., 2008.

[6069] Англ. — *supplementary motor cortex.*

[6070] Стимули — звукові клаци *(«clicks»; рос. — щелчки)* тривалістю 0.5 мс кожен.

[6071] Прилеглої до *g. supramarginalis*; *«The activity in the caudate and the inferior parietal cortex was found to increase parametrically with the number of intervals» (S. Teki, T. D. Griffiths, 2016),* тобто за умов *«завантаження пам'яті»* про тривалість стимулу.

[6072] Активність у ділянці часточки V мозочка, правої нижньої орбітофронтальної кори і лівого острівця зростала тим більше, чим меншою була кількість енграмованих інтервалів: *«As the number of intervals decreased, activity in the superior cerebellum increased as shown in Figure 3B» (S. Teki, T. D. Griffiths, 2016).*

[6073] Комплекс, за даними фМРТ, включає нижню оливу, хробак мозочка, а також півкульні частини часточки IX і X, ймовірно і частки IV і V *(див. fig. 5 C і fig. 3 нижній ряд, другий праворуч скан)* ядра мозочка, у тому числі *nc. dentatus* і, ймовірно, *ncc. cochleares.*

[6074] *«Cerebellum subserves the perception of the absolute duration of time intervals» (S. Teki та співавт., 2011)*; *«cerebellum is more active during perception of time intervals in an irregular context» (S. Teki та співавт., 2017)*.

[6075] Комплекс включає *putamen, nc. caudatus, thalamus opticus,* додаткову рухову зону кори, премоторну кору, ділянки дорзолатеральної префронтальної кори.

[6076] *«Basal ganglia mediate perception of time intervals relative to a regular beat» (S. Teki та співавт., 2011)*; *«striatum is more active for regular, beat-based sequences» (S. Teki та співавт., 2017)*.

[6077] Особливо у ділянці скронево-тім'яно-потиличного з'єднання.

[6078] Особливо у ділянці верхньої скроневої борозни.

[6079] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[6080] Англ. — *supplementary motor area*, SMA.

[6081] Англ. — *posterior parietal cortex*, PPC.

[6082] В оригіналі — *«striatum, Globus Pallidus (GPe)»*, тобто, слід думати, неостріатум і зовнішній сегмент блідої кулі.

[6083] У доступному для нас рукописі статті — *«sub thalamic nuclei (STN)»*.

[6084] Найімовірніше, йдеться про релейні ядра кірково-мозочкового шляху, тобто *ncc. pontis*.

[6085] Тригер — зовнішній чи внутрішній сигнал; від вчасності і швидкості ініціації залежить точність хронометрії.

[6086] Англ. — *continuation*.

[6087] Англ. — *adjustment*.

[6088] Англ. — *termination*.

[6089] Наприклад, умовні рефлекси на основі кліпання повікою чи сакадичних рухів очними яблуками.

[6090] Англ. — *continuation*.

[6091] В оригіналі — *«flexibility»*; йдеться, найімовірніше, про поточне коригування.

[6092] Із посиланням на ряд першоджерел, зокрема на: H. Merchant та співавт., 2013; H. Merchant та співавт., 2015; B. Yin та співавт., 2016.

[6093] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[6094] В оригіналі — *«rhythm and speed».*

[6095] Наприклад, виразу споглядуваного обличчя, рухів споглядуваної особи тощо.

[6096] Острівець є найважливішим кірковим представництвом усієї гами вісцеральних входів, а також ноцицептивних, смакових, температурних, тактильних і пропріоцептивних соматогенних входів, опрацьованих на рівні спинного мозку та стовбура мозку; відіграє визначну роль в інтероцептивному, або тілесному самоусвідомленні, у когнітивно-емоційних процесах, у соціальному пізнанні, у механізмах емпатії, у з'ясуванні соціальної коректності і контекстуальності поведінки, у визначенні значущості *(салієнтності)* стимулів, у механізмах мовлення, в усвідомленні больового відчуття, у формуванні досвіду переживання болю, гніву, страху, печалі, щастя, відрази, ворожості, несправедливості, обурення, невпевненості, довіри і зневіри, любові, краси, у формуванні духовних відчуттів, в емоційному супроводі статевої поведінки, у формуванні мозкових корелятів сміху і плачу, у сприйнятті музики, у метризації відчуття тепла і холоду, в обробці вестибулярної інформації, у регуляції серцево-судинної діяльності, рухів очей, ковтання, моторики шлунка тощо *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Острівцева_кора • https://en.wikipedia.org/wiki/Insular_cortex • див. с. 216, 240–241).*

[6097] Активність стовбурових ядер на рівні довгастомозково-мостового з'єднання; не виключена наявність серед них і блакитного місця.

[6098] Досліджено 2 самці вагою 6 і 8 кг.

[6099] У дослідженні складав 400–900 мс, 700–1300 мс, 700–1200 мс та 1100–1800 мс.

[6100] Полегшення генерування сакадичного руху.

[6101] Чим більше відхилення, тим менший розмір зіниці.

[6102] Для кожної відтворюваної тривалості використовували різний колір умовного візуального стимулу.

[6103] В оригіналі — *«reliable temporal impairments».*

[6104] *«Temporal overestimations, increased variability in temporal judgments» (H. Merchant та співавт., 2009)*.

[6105] Англ. — *rhythm discrimination task.*

[6106] А також у осіб, віднесених до групи ризику стосовно цього захворювання.

[6107] A. Schirmer та співавт., 2016, з посиланням на: T. B. Penney та співавт., 2005; M. J. Allman, W. H. Meck, 2012; D. Eyles та співавт., 2012. Візуальні стимули оцінювались досліджуваними більш варіабельно або як менш тривалі, ніж слухові *(A. Schirmer та співавт., 2016)*.

[6108] У бік збільшення суб'єктивно оцінюваної тривалості стосовно реальної, особливо стосовно часових відрізків у 2–4 с.

[6109] Середні і верхні часточки.

[6110] A. Schirmer та співавт., 2016, з посиланням на C. M. Gooch та співавт., 2010; досліджено 10 випадків гострого порушення мозочкового кровообігу та 1 випадок видалення доброякісного новоутворення мозочка *(C. M. Gooch та співавт., 2010)*.

[6111] 34 випадки спіноцеребелярної атаксії 6-го типу *(англ. — spinocerebellar ataxia type 6).*

[6112] За даними S. Ohmae та співавторів *(2017)*, роль нейронів зубчастого ядра мозочка у формуванні кореляту часового відрізка перед обумовленими сакадичними рухами очних яблук *(«preparatory neuronal activity»)* у *Macaca fuscata* не обмежується субсекундним діапазоном, а включає і супрасекундні інтервали, метризація яких, як вважають, здійс-

нюється за участю базальних гангліїв. Це твердження верифіковано для інтервалів тривалістю 400, 600, 1200 та 2400 мс. J. Kunimatsu та співавтори *(2018)* показали, що у тварин аналогічного виду, статі *(самки)*, кількості *(n = 2)* і віку *(маса — більша, 4.2 кг і 5.2 кг проти 7 кг і 8 кг)*, натренованих на самовільне генерування сакад через заданий після демонстрації зорового сигналу час [1], нейрони хвостатого ядра проявляли активність, що поступово, майже лінійно збільшувалась протягом усього періоду між демонстрацією сигналу і сформованою умовно затримкою *(~400 мс, ~1 с, ~2.2 с)* до формування сакади *(при правильному відтворенні тривалості затримки тварина отримувала питтєве підкріплення)*. Причому, нахил прямої тренду збільшення вздовж часу обернено залежав від тривалості періоду затримки *(чим більша тривалість, тим нахил менший)*. Активність сягала піку до моменту сакадичного руху і далі доволі стрімко зменшувалась, причому зі швидкістю, що слабше залежала від тривалості затримки. Натомість нейрони зубчастого ядра мозочка демонстрували збільшення активності у другій половині періоду затримки, причому швидкість збільшення і швидкість зменшення були приблизно однакові, залежність швидкості збільшення від тривалості періоду затримки виявилася слабшою. Кореляти варіації часу збільшення активності *(у контексті варіативності відтворення заданої тривалості)* у нейронів зубчастого ядра виявляються раніше *(з точки зору моменту сакади, fig. 5)*, ніж у нейронів хвостатого ядра. Вимкнення активності нейронів у межах реєстрованих ділянок хвостатого ядра мусцимолем призводило до порушення відтворення *(у бік збільшення)* лише тривалого періоду затримки для контраверсивних сакад, однак зменшувало період затримки для всіх його трьох варіантів для іпсиверсивних сакад. Для нейронів зубчастого ядра за аналогічних умов спостерігали ефект недостовірного збільшення максимального періоду затримки *(2.2 с)* для контраверсивних сакад, збільшення короткого *(достовірне)* і середньотривалого *(недостовірне)* періоду затримки іпсиверсивних сакад. Дані інактиваційних експериментів підтверджують припущення щодо преферентної ролі стріатума у метризації часових інтервалів супрасекундної тривалості, мозочка — субсекундної, що наводить на думку про визначальну роль стріатума у метризації усього часового інтервалу навколосекундного діапазону, мозочка — у тонкому налаштуванні *(забезпеченні точності)* енграмованих інтервалів із субсекундною точністю. На моделі умовного рефлексу кліпання [2] у миші M. M. ten Brinke та співавтори *(2017)*, провівши комплексне електрофізіологічне й оптогенетичне дослідження нейронів *nc. interpositus cerebelli*, їх основних аферентів, з'ясували, що попри прямий вплив на ці нейрони оливарного комплексу через систему лазячих волокон, опосередкований вплив через клітини Пуркіньє *(які отримують паралельні входи від лазячих волокон)* є основою додаткового механізму точного налаштування відтворюваної тривалості затримки між умовним стимулом та руховою відповіддю *(кліпанням повіки)*. Виходячи з тривалості сформованого часового інтервалу відповіді на умовний стимул *(250 мс)*, можна стверджувати про роль оливарно-кіркового спряження у точному відтворенні часових проміжків субсекундного діапазону.

[1] Йдеться про *«self-timed saccade task», «standard memory-guided saccade task», «visually-guided saccade task» (J. Kunimatsu та співавт., 2018).*

[2] Йдеться про *«eyeblink conditioning»*; час між умовним і безумовним стимулом складав 250 мс *(M. M. ten Brinke та співавт., 2017).*

[6113] Англ. — *scalar expectancy theory* SET; *model of internal clock*; M. Treisman, 1963; J. Gibbon, 1977; J. Gibbon та співавт., 1997 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Scalar_expectancy.* Насправді суму ідей і моделей, що вкриваються парасолькою цієї концепції, можна назвати *«теорією»* лише умовно.

[6114] Підсилених у законі Вебера — Фехнера ще й логарифмічним характером зв'язку між фіксованою *(описаною)* аналізатором різницею у сприйнятті стимулу та фізичною різницею інтенсивності стимуляції *([фізичною] силою стимулу)*; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Закон_Вебера_—_Фехнера.*

[6115] Роздільна здатність відчуття величини стимулу.

[6116] *https://en.wikipedia.org/wiki/Scalar_expectancy.*

[6117] *https://uk.wikipedia.org/Скаляр.*

[6118] Тобто починає *«очікувати»* її.

[6119] Приміром, розкиду величини сталих часових інтервалів у дослідах з голубами — від 60 с до 50 хв.

[6120] Англ. — *avoidance schedule.*

[6121] Синоніми: внутрішній годинник, англ. — internal clock, *pacemaker;* згідно з первинними уявленнями M. Treisman *(1963)* — перебуває під впливом *«центру психічної активації» («specific arousal center»)*; у пізніших версіях гіпотези *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)* припускали, що він сформований популяцією пейсмейкерних нейронів мозку, які продукують періодичні спалахи активності з пуассонівським розподілом імовірності у часі *(J. Gibbon, 1992),* звідки й термін *«poisson clock»*. Важливо, що розподіл Пуассона за деяких умов можна апроксимувати нормальним розподілом Гаусса [2], що лежить в основі математичної складової гіпотези S. A. Oprisan та співавторів *(2018 а, б; див. далі)*. Вважають *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, з посиланням на W. H. Meck та співавт., 1985, бібл. опис не наводимо)*, що оптимальна для реалізації моделі тривалість спалаху — 200 мс, тобто оптимальна частота генерування спалахів — 5 Гц, причому, як вважають, система володіє засобами нівелювання мінливості ритму *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, з посиланням на J. Gibbon, 1992)*. Зміна ритму відповідно до поведінкового контексту *(тобто відповідно до темпоральних параметрів поведінкового навику, що формується)* може здійснюватися дофамінергічним механізмом; більше того, припускають, що пейсмейкерами можуть бути дофамінергічні нейрони *subst. nigra pars compacta*, які, за деякими даними *(посилання на B. S. Bunney та співавт., 1991)*, можуть мати нативний ПД-генеруючий ритм, з частотою ~5 Гц. *«Сумація» («накопичення», «акумулювання»)* цієї ефекторної активності може здійснюватися у стріатумі; гіпотези щодо механізму такої *«сумації»* — мабуть, до цього часу все ще не сформульовано. Відмітимо також, що M. S. Matell та W. H. Meck *(2004, с. 144–145)* констатують відсутність однозначних, клінічно виявних при хворобі Паркінсона, доказів залежності описуваного механізму від дофамінергічної системи і функції кірково-стріарної чи кірково-палідарної систем. Навряд чи щось суттєве змінилося у цьому плані за останні 20 років. Стосовно трансляції іншої моделі — *«внутрішнього годинника» («model of internal clock»; M. Treisman, 1963)* — описували аналогічні труднощі *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, с. 145).*

[6122] Суматор, рахівник; англ. — *accumulator, counter.*

[6123] *«Просумованого», «акумульованого».*

[6124] Поточне енграмування — *«working memory»*, референтне енграмування — *«reference memory»,* у роботі M. Treisman *(1963)* — *«store».*

[6125] Англ. — *comparator*; у піонерській роботі M. Treisman *(1963, fig. 7)* увесь описаний комплекс позначено терміном *«internal clock»*.

[6126] Точніше, певного розглядуваного сегмента поведінкової активності.

[6127] До отримання винагороди чи до настання аверсивної події.

[6128] Еталонної пам'яті, точніше, пам'яті взірця; англ. — *reference memory.*

[6129] Механізм такої корекції у базовій теорії не розглянуто, однак, на думку S. A. Oprisan та співавторів *(2018 б)* — *«After a large number of trials, the long-term memory contains a Gaussian distribution of reinforcement times approximating the criterion time»*, що досягається залученням запропонованої авторами просторово-градуальної схеми енграмування часу, див. вище.

[6130] Референтного, запам'ятованого.

[6131] Це є еквівалентом *«очікування»* настання стимулу — під-

кріплення чи, навпаки, негації, аверсії.

[6132] Приміром, збільшення інтервалу отримання винагороди.

[6133] У такому випадку необхідне тривале перелаштування системи на нові умови виконання програми, у межах яких *(у новій «часовій шкалі» даної поведінкової програми)* механізм співвідношення знову набуде збалансованих рис.

[6134] Щодо наслідків ураження дорзальної чи вентральної частини гіпокампа у гризунів у контексті енграмування темпоральної інформації.

[6135] Геббовими засобами, приміром, за допомогою довготривалої потенціації, а також довготривалої депресії, причому в обох випадках на тлі дофамін-опосередкованого *(nc. accumbens — вентральний-палідум — ППЯ — VTA)* потенціювання влучного енграмування часу отримання підкріплення.

[6136] Послідовними у часі будуть піки активності клітин, їхні маргінальні зони — початок і кінець активності — перекриватимуться, оскільки часова динаміка активності кожної клітини має форму нормального розподілу; динаміка *«сумарної активності»* такого *«ланцюга»* теж матиме форму нормального розподілу з піком десь посередині енграмованої тривалості. *«Сумарна активність» «ланцюга»,* яку конкретну форму мережевої реалізації вона б не мала, є джерелом впливу на інші ділянки мозку.

[6137] Найімовірніше, йдеться про те, що кожна з локальних мереж володіє клітинами часу із схожою динамікою розряджання, тому ланцюг клітин часу охоплює кілька локальних мереж, кілька пластин. Клітини часу в такому випадку є виразниками функції кожної поперечної пластинки — локальної мережі.

[6138] Моделі частоти биття, модель спектральної метризації часу; мілісекундний діапазон.

[6139] Метризація тривалих відрізків часу.

[6140] Англ. — *behavioral theory of timing*, BeT; оглянуто у: P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988, 1993; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; S. A.Oprisan та співавт., 2018 б.

[6141] Хоча автори свідчать, що вони розглядають поведінкову активність у якості посередника часового контролю: *«This behavioral theory of timing constitutes a formalization of the view that behavior is the mediator of temporal control ...» (P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988).* І в той же час: *«We do not talk about the perception of time or subjective scales of it, or of ratio comparisons of one memorial representation with another, but rather of simple conditional discriminations. The strength of the present approach derives from the explicit models on which it is based and from the explicit predictions that they afford» (Ibid.)*.

[6142] Тобто незмінність відношення тривалості певного елемента ланцюга до тривалості всього ланцюга.

[6143] Чи перемикань між різними класами реакцій, на які розбитий увесь ланцюг — у підсиленому варіанті моделі *(P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1993).*

[6144] Переконливі аргументи на користь існування *«внутрішнього годинника»,* на думку P. R. Killeen та J. G. Fetterman *(1988)*, надано R. M. Church *(1984, бібл. опис не наводимо).*

[6145] Якщо ми вірно переклали англомовну назву цієї моделі — *«learning-to-time model».*

[6146] Можливості конкретизувати чи інтерпретувати вживане поняття *«стан»* мовою сучасної клітинної та мережевої нейрофізіології у авторів все ще нема.

[6147] Насамперед у темпоральному розумінні.

[6148] A. Machado та співавт., 2009: *«The states are aroused or activated serially. Thus, when the trial begins only the first state is active, but, as time elapses, the activation of each state spreads with rate l to the next state. Each state (n = 1, 2, ...) is coupled with the operant response and the degree of the coupling, represented by variable W(n), changes in real time, decreasing to 0 at rate a during extinction, and increasing to 1 at rate b during reinforcement. Thus states that are strongly active when food is unavailable lose their coupling to, and eventually may not support, the operant response, whereas states strongly active when food is available increase their coupling and may therefore sustain the response. Finally, the strength of the operant response is obtained by adding the cueing or discriminative function of all states, that is, their associative links, each multiplied by the degree of activation of the corresponding state. States that are both strongly active and strongly associated with the operant response exert more control over that response than less active or conditioned states[3]»*.

[6149] Англ. — *connectionist model*; R. M. Church, H. A. Broadbent, 1990; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004.

[6150] Тобто містить пейсмейкерний блок, блок рецепції стану пейсмейкерів, блок енграмування, або робочої пам'яті, блок тривалої *(еталонної, референтної)* пам'яті й порівнювач.

[6151] M. S. Matell, W. H. Meck, 2004: *«At the start of each trial, all of the oscillators are reset so that they start in the negative phase and flip into the positive phase after half the length of their period».*

[6152] Теоретично, еволюція системи незалежних осциляторів після обнулення у будь-яких випадках аналогічна, отже, енграмований період повинен бути сталим. Ясно, що *«незалежність»* осциляторів у всіх її вимірах — абстракція.

[6153] M. S. Matell, W. H. Meck, 2004: *«Scalar variability is derived by multiplying each oscillator's inherent period on every trial by a randomly chosen value from a Gaussian distribution with a mean of 1.0 and a standard deviation chosen to maintain a constant coefficient of variation»*.

[6154] Англ. — *beat frequency model*; C. Miall, 1989; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004. Думаємо, що такий переклад слова *«beat»* вибраний нами вірно. Биття — відоме акустичне явище, котре виникає при накладенні двох періодичних коливань, наприклад, гармонійних, близьких за частотою, котре виявляється у періодичному зменшенні чи збільшенні амплітуди сумарного сигнала. Частоту зміни амплітуди сумарного сигнала позначають терміном *«частота биття»* [1], вона дорівнює модулю різниці частот двох первинних сигналів, що накладаються [2]. Отже, на наш погляд, немає сумніву у саме такому походженні терміна, взятого для позначення цієї і кількох наступних моделей.

---

[1] Англ. — *beat frequency.*

[1] Наведено за: *https://ru.wikipedia.org/wiki/Биения;* див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Beat_(acoustics).*

[6155] В чому можна переконатись при будь-якому, хоча б графічному моделюванні.

[6156] Механізмами геббового чи іншого підсилення й паралельного пригнічення *(приглушення)* інших.

[6157] Англ. — *resetting.*

[6158] Слід розуміти, що найпростіший варіант моделі ґрунтується на виявленні і підкріпленні саме тих груп, період синфазної активності яких відповідає періоду між двома сусідніми у часі стимулами, який *(період)* слід енграмувати. Однак вповні зрозуміло, що позитивне підкріплення *(через синфазу, або через n синфаз)* отримуватимуть ті групи, період настання синфази котрих відрізняється від енграмованого періоду у ціле число разів, тобто синфаза яких настає не лише в момент наступного стимулу, а й протягом періоду між стимулами *(один чи кілька разів)*. Інтуїтивно можна передбачати, що *«сила»* такого *«підкріплення–через–певну–кількість–разів»* менша, аніж *«підкріплення щоразу»*. Й тим не менш, виключати такий сценарій неможливо. Однак, слід враховувати й *«повторювану нестабільність»* періоду синфазних осциляцій: у симуляційних дослідах менші значення синфазної амплітуди відтворювались з певною періодичністю *(на половині й на 2/3 часу до наступного максимального значення амплітуди)*, яка може бути основою описаних вище *«скалярних властивостей»* метризації часу таким способом *(M. S. Matell, W.H. Meck, 2004)*.

[6159] Англ. — *striatal beat frequency,* SBF; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; C. V. Buhusi, W. H. Meck, 2005; S. A. Oprisan та співавт., 2018 b.

[6160] ~95 % усіх неостріарних нейронів; див. с. 195–196.

[6161] Це складає ~72 % від усіх аферентів середніх шипуватих нейронів *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*.

[6162] 9 % від усіх аферентів середніх шипуватих нейронів *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*.

[6163] В ентопедункулярне ядро *(гризуни; у людини — globus pallidus medialis)* і у *subst. nigra pars reticulata,* а також у *globus pallidus lateralis* і через неї *(через бічну бліду кулю)* — у *nc. subthalamicus,* котре проєктується у *subst. nigra pars reticulata*. Останній шлях містить дві послідовні ГАМК-ергічні ланки і третю — глутаматергічну.

[6164] Див. *fig.* 2 B. У тексті, щоправда, автори використовують обережніші формулювання: *«Taken together, it is conceivable that particular behavioral states could induce various combinations of ramp, peak, synchronized oscillatory and non-synchronized oscillatory activity over various cortical regions for durations within the range of interval timing. As such, these cortical firing patterns are obvious candidates for clock signals that could be integrated by the striatum» (M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Можливо, провідну роль у формуванні кіркових осциляцій, про які йдеться, відіграють спряжені ділянки префронтальної і задньої тім'яної кори *(C. Lusting та співавт., 2005)*. Від себе додамо, що топологічною основою таких осциляційних доменів можуть бути численні кірково-таламо-стріарні петлі. Крім того, пропонуємо порівняти модель осциляційної метризації часу з нашою моделлю топологічної машинерії мозку, викладену у останній главі.

[6165] Йдеться про первинну синхронізацію усіх осциляторів; див. підпис під *fig.* 2 у статті B. M. Gu та співавт., 2015, цитований нами через одну виноску нижче.

[6166] M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, пункт 8.1.4, с. 151, пункт 8.1.5, с. 152, підрозділ 9.1, с. 154.

[6167] B. M. Gu та співавтори *(2015, fig. 2)* дофамінергічні входи від VTA спрямовують виключно на рівень кори, хоча у підрисунковому підписі зазначають, що дофамінергічні проєкції підсилюють зв'язки між відібраними кірковими осциляторами і шипуватими нейронами. У чимось схожій моделі, котра прагне ввести інваріантність хронометрії стосовно часового масштабу, шипуваті нейрони стріатума інтегрують впливи від лобової кори й таламуса, а також холінергічні і дофамінергічні впливи, причому вся система позначена авторами як *«перцептрон» (C. V. Buhusi, S. A. Oprisan, 2013)*.

[6168] Цікава характеристика, надана авторами моделі частоти стріарного биття: *«Following Miall's binary oscillator model (Miall, 1989), the striatal beat frequency (SBF) model proposes that timing is the result of coincidental activation of striatal spiny neurons by patterns of cortical activity (Matell and Meck, 2004).* ***Although the SBF model makes no assumptions relative to time-scale invariance, Matell and Meck (2004) noted that time-scale invariance does not emerge in this model in the absence of noise (parameter variability)****. Finally, although time-scale invariance in a "noisy" SBF model was first reported byMatell and Meck (2004), their implementation seems much more complex than our perceptron. Here we showed that a rather simpleperceptronexhibits time-scale invariance, in the presence of noise; thus, this property may not depend on other details of the SBF model» (C. V. Buhusi, S. A. Oprisan, 2013; виділено нами — B. M.)*.

[6169] Так чи інакше, вповні очевидно, що осциляційні моделі, навмисно чи ні, засадничо залежні від феномену пейсмейкера — мережевого осцилятора. Однак таке визнання, як і у решті гіпотез репрезентації часу, нічого не означає: осцилятор не обов'язково повинен розглядатися нами як внутрішній хронометричний еталон, на кшталт атомного годинника; думаємо, всі погодяться з тим, що убіквітарність осциляційної активності у мозку може свідчити про її інше призначення, є вираженням природи живих нейронних мереж, а не засобом реалізації еталонної хронометрії. Задля здійснення функції енграмування часу така убіквітарність осциляційної природи загрозливо гігантська. Врешті-решт, навряд чи прив'язана до метризації часу відповідь на питання стосовно існування хвильової, коливної атрибутики матеріального світу є розумною: осциляції існують не тільки задля можливості оцінити й виміряти ними часоплин *(телеологічне міркування, синергічне антропному принципу)*, а є фундаментальною властивістю сущого з іншою доцільністю, однак, завдяки котрій ми осмислюємо плинність у категоріях часу і руху. І водночас, цикл — засіб динамічного усталення, тобто виходу за межі часу, його зупинки... Нарешті, на такому, філософському і навіть уже метафізичному рівні осмислення, зринають обрії суб'єктивізму: наскільки категорії *«час», «простір», «рух»* об'єктивні? І так далі, і тому подібне.

[6170] З провідною роллю серед кіркових відділів префронтальної кори, для котрої описано явище ухилоподібного зменшення активності мереж після попереднього підкріплення й початку наступного часового інтервалу — *«ramping activity»*.

[6171] Англ. — *coupled excitatory–inhibitory oscillation mechanism*; B. M. Gu та співавт., 2015.

[6172] Варіант — *«γ-θ-спряження», «γ-θ-поєднання»*; англ. — *theta-gamma coupling.*

[6173] 4–8 Гц.

[6174] 30–100 Гц.

[6175] J. E. Lisman, O. Jensen, 2013; B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. E. Lisman та M. A. P. Idiart, 1995; J. Lisman, 2010.

[6176] Тобто повний цикл коливання значень польового потенціалу, 360°.

[6177] J. E. Lisman, O. Jensen, 2013.

[6178] L. Fuentemilla та співавт., 2010; L. Chaieb та співавт., 2015; A. Bahramisharif та співавт., 2018.

[6179] У цьому дослідженні кодування різних елементів візуальної інформації пов'язували з γ-активністю кіркових відділів зорового аналізатора, θ-активність пов'язували з контролюючою й асоціативною функцією префронтальної кори.

[6180] У контексті функції оперативної зорової пам'яті — J. Daume та співавт., 2017 a; при аудіовізуальній асоціації у межах енграм оперативної пам'яті — J. Daume та співавт., 2017 б. У цьому розумінні ЕЕГ-коливні явища є необхідним *«тлом»* асоціативного процесу мозку *(див., наприклад: G. Hossain та співавт., 2018; M. Lobier та співавт., 2018)*.

[6181] B. M. Gu та співавтори *(2015)*, критикуючи модель, зокрема, зазначають: *«This oscillatory working memory model predicts that two separate items should be maintained within two different gamma cycles (e.g., the first and second gamma cycles of each theta cycle so that the first item in memory is activated earlier within the theta phase compared to the second item in memory). However, as of now no direct electrophysiological evidence supports this prediction. Moreover, two objects maintained in working memory are even more separable within beta oscillation phases as opposed to delta phases based on electrophysiological recordings in monkeys (Siegel et al., 2009), which is inconsistent with this model»*.

[6182] Англ. — *dual-oscillator interference model.*

[6183] Тобто пікової фази локального потенціалу, породженого активністю клітин місця.

[6184] Англ. — *dual oscillator interference model of phase precession.*

[6185] Фактично, йдеться про частоту продукування ПД, яка значно вища й сутнісно інша, ніж розглядувані тут частоти коливання мембранного потенціалу нейрона; її максимум настає у момент резонансу обох попередніх частот; частота настання такого резонансу — 0,75 Гц.

[6186] Навед. за B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. O'Keefe, N. Burgess, 2005; N. Burgess та співавт., 2007, а також за N. Burgess, 2008.

[6187] B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. C. Magee, 2001; S. Gasparini, J. C. Magee, 2006.

[6188] Реєстрованої позаклітинно як θ-активність — J. C. Magee, 2001 і S. Gasparini, J. C. Magee, 2006; гальмівні впливи з частотою 5–10 Гц, збуджувальні впливи — асинхронізовані.

[6189] Англ. — *sharp-waves and ripples*; див. виноску 5398; S. Gasparini, J. C. Magee, 2006; гальмівні впливи з частотою ~200 Гц, збуджувальні впливи — синхронізовані.

[6190] Англ. — *coupled excitatory-inhibitory oscillation mechanism, excitatory and inhibitory oscillation*, EIO; B. M. Gu та співавт., 2015.

[6191] Мабуть, описані міркування актуальні стосовно пірамідних нейронів гіпокампа чи кори головного мозку, а також, у кінцевому висліді, і стосовно шипуватих нейронів стріатума. Див. B. M. Gu та співавт., 2015, підрозділ *"A model for phase-amplitude coupling"*.

[6192] Англ. — *membrane potential oscillation.*

[6193] Зменшення частоти, ймовірно, пов'язане із затримкою передачі збудження у мережі: якщо розглядувані нейрони є збуджувальними, зворотні збуджувальні впливи моміж ними будуть моносинаптичними, тоді як гальмівні потребують перемикання на гальмівних нейронах, тобто є дисинаптичними. *«According to this model, the experimentally obtained parameters for the oscillation frequencies of individual neurons (mean frequency = 8.61 Hz) can produce the slower oscillatory frequency of the neural population output (7.97 Hz), which is similar to the experimentally measured LFP frequency (8.09 Hz) due to temporal shifts in cell assemblies» (B. M. Gu та співавт., 2015).*

[6194] У термінології, характерній для цих моделей, таку інтерферентну картину слід було б назвати *«θ-δ-інкорпорацією»*.

[6195] B. M. Gu та співавт., 2015, *fig*. 5 G.

[6196] B. M. Gu та співавт., 2015, *fig*. 5 E.

[6197] Див. модель частоти биття і модель частоти стріарного биття; *fig. 6*.

[6198] *Fig*. 7.

[6199] На кшталт *«γ-θ інкорпорації»*.

[6200] *Fig*. 2c; симуляційна картина. Йдеться про клітини, що формували часові ланцюги у тестах із запам'ятовуванням тривалостей в експериментах з одорантною стимуляцією *(C. J. MacDonald та співавт., 2013)*.

[6201] Англ. — *spectral timing model*; первинно запропонована для випадку асоціації умовного та безумовного стимулів, розведених у часі *(часовий інтервал — мілісекундний)*, у контексті механізму асоціативного навчання *(S. Grossberg, N. A. Schmajuk, 1989)*.

[6202] Для полегшення сприйняття ми використовуватимемо таке позначення цих нейронів.

[6203] Англ. — *multiple-time-scale model*; J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999.

[6204] Англ. — *habituation*.

[6205] В оригіналі — *«згасання пам'яті»*, *«memory-decay»* — J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999. J. E. R. Staddon та співавтори *(2002, c. 108)* пишуть: *«The basis of the MTS theory is simple: (a) An event, such as a time marker in an interval-timing experiment, has an aftereffect. This is usually termed short-term memory, but we have no commitment to that term and it is sometimes inappropriate, in that event aftereffects may sometimes be very persistent. (b) This aftereffect, which we will term a memory trace, declines with postevent time according to a negatively accelerated function, rapidly at first, more slowly later. (c) An adequate model for the dynamics of the trace is provided by a chain of thresholded integrators. (d) Wait time is determined by the value of the trace at the time of reinforcement»*.

[6206] J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1996, 1999; J. E. R. Staddon та співавт., 2002; A. Luzardo та співавт., 2013, п. 2.1.4.

[6207] Англ. — *leaky integrator (https://en.wikipedia.org/wiki/Leaky_integrator)*.

[6208] J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999: *«There are several other functions that have very similar properties to the logarithmic: power (e.g., Staddon, 1984), the sum of exponentials (multiple time scale: MTS1; Staddon, 1997; Staddon & Higa, 1996), and others»*.

[6209] На думку авторів, модель здатна охопити широку множину час-залежних ефектів: *«The MTS approach to timing offers the possibility of integrating a wide range of phenomena — habituation, rate sensitivity, partial reinforcement effects, Jost's law, Weber law timing, the psychophysics of temporal choice, and many properties of time-based reinforcement schedules) — by means of a single event-memory process» (J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999)*.

[6210] Англ. — *drift-diffusion model*, DDM. Модель запропоновано R. Ratcliff *(1978)* для математичного опису процесу швидкого *(мілісекундний діапазон, не більше 1–1,5 сек — R. Ratcliff, G. McKoon, 2008)* згадування *(формування спогаду)*, у подальшому модель екстрапольовано на процес швидкого розпізнання образів і здійснення швидкого вибору *(R. Ratcliff, 1978; R. Ratcliff, J. N. Rouder, 2000; R. Ratcliff, G. McKoon, 2007; R. Ratcliff та співавтори, 2016)*. Включає ряд логічних складових: формування запиту з критеріальною базою для встановлення відповідності його вимогам, тригерування пошуку й визначення масиву його здійснення [1], власне процес пошуку з оцінкою відповідності кожного з переглядуваних елементів масиву окресленим на початку критеріям, прийняття рішення на основі отриманих результатів пошуку й тригерування відповіді *(Ibid.)*. Пошук достатньої щодо встановленого критеріального порогу відповідності відбувається шляхом випадкового блукання, або дрейфу *(«random walk with drift»)*, звідки й назва класу моделей; якщо процес позбавити крокової сегментованості, натомість замінити континуальним рухом — слід, за умовою автора, називати його *«дифузією» (у напрямку кінцевого результату)* [2] з накопиченням результату, тобто запам'ятовуванням результату кожного попереднього кроку [3]. Такий дизайн можливий лише за умови складної структури порівнюваних об'єктів, великої кількості їх визначальних рис, особливостей, залучених для порівняння й за необхідності великої кількості їх *«співставлень»* для формування висновку щодо ступеня їхньої подібності. Стислий опис суті моделі подано автором у резюме цитованої нами праці 1978-го року. Загалом, на даний час існує два класи моделей процесу вибору *(R. Ratcliff та співавтори, 2016)*, більшість з них лише частково підтверджені емпірично, обмежуються інтерпретацією простих експериментальних ситуацій *(переважно — у межах дослідів з невербалізованими даними)*, неспроможні описати вибір в умовах багатовекторності, мають слабкі реляції з поточними уявленнями мережевої і клітинної нейрофізіології [4]. Незважаючи на спроби підсилити моделі елементами гіпотези мережевих атракторів чи даними клінічних інструментальних досліджень *(R. Ratcliff та співавт., 2016, с. 264)*, задовільне пояснення механізму критеріальної оцінки того чи іншого елемента пам'яті, переглядуваного під час дрейф-дифузійного пошуку, на момент нашого ознайомлення з моделлю було відсутнє *(R. Ratcliff та співавтори, 2016, с. 277)*.

---

[1] Йдеться про так зване *«викликання набору пошуку» («evocation of the search set»)*, яке ґрунтується на існуючих зв'язностях *(семантичних, мережевих тощо)* між переглядуваними під час пошуку об'єктами.

[2] *«... diffusion process, the continuous version of the random walk in both temporal and spatial coordinates»* (R. Ratcliff, 1978).

[3] *«The diffusion process has the advantage that the mean rate of accumulation of information and the variance in that rate are independent parameters» (R. Ratcliff, 1978)*.

[4] У тому числі в контексті простих класичних тестів із залученням окорухової чи рухової систем: *«We are a long way away from truly integrated models of motor processes in decision making in the motor cortex and oculomotor system» (R. Ratcliff та співавт., 2016)*.

[6211] Приміром, *«спогаду»* про підкріплення, енграми підкріплення.

[6212] І в ідейному плані — В. М.

[6213] Тобто хронометричні реляції *«виокремлюються»* нами доволі штучно; насправді ж система функціонує у звичному режимі, у динаміці якого ми схильні *«бачити»* засіб метризації часу.

[6214] Англ. — *adaptive drift-diffusion process,* ADDP; див.: *Rivest F, Bengio Y. Adaptive Drift-Diffusion Process to Learn Time Intervals. Cornell University Library, 2011, https://doi.org/10.48550/arXiv.1103.2382 (бібл. опис наводимо за A. Luzardo та співавт., 2013, у нашій редакції).*

[6215] Як абстрактний опис певного динамічного мережевого процесу, на даний час не встановленого.

[6216] Англ. — *stochastic ramp and trigger,* SRT; P. Simen та співавт., 2011. Насправді, у моделі відображено лінійний підйом величини, названий авторами *«ramp»*.

[6217] Описують складкою потенціальної функції двох змінних — двовимірного многовиду.

[6218] Виливається у поступовому накопиченні інтегратором певного мережевого еквіваленту активності, тобто нахилу, що зростає у часі, — *«ramp» (насправді — лінійного підйому)*.

[6219] Наприклад, чутливості до сигналу підкріплення.

[6220] Попри спеціальне підкреслення авторами моделі стохастичного нахилу й тригера і моделі адаптивних дрейф-дифузійних процесів їхньої спроможності відтворення *«скалярності»* метризації часу, A. Luzardo та співавтори *(2013)*, далекі до акцепції цих тверджень.

[6221] Англ. — *time-adapting drift-diffusion model,* TDDM.

[6222] S. Teki та співавт., 2017: *«By contrast to the studies of hippocampal involvement in prospective timing [69], none of the behavioral tasks used to evaluate hippocampal «time cells» require that specific durations be timed in order to earn reward. It is therefore likely that hippocampal «time cells» are used to construct a temporal framework for memories using retrospective timing rather than being used to time specific durations [56]».* Ця позиція йде урозріз з цитованими вище уявленнями S. A. Oprisan та співавторів *(2018 б)*, які схильні використовувати клітини часу гіпокампа у поєднанні з базовою моделлю SET саме у контексті процесуальної метризації часу. Стосовно *«проспективної»* і *«ретроспективної»* хронометрії: *«It is important to recognize that psychologists have long distinguished between prospective and retrospective timing to highlight the difference between the duration of an experience in passing and duration of an experience in hindsight [22–25]. This distinction is captured in the laboratory by using two paradigms that are designed to draw upon each process differently [25]. In prospective paradigms, subjects are always instructed beforehand that they will have to estimate an arbitrary target duration from memory, and tasks differ in how the estimate is reported. ... All tasks in which animals are trained to «estimate» duration (see §5) are prospective paradigms. In a retrospective paradigm, subjects are asked to estimate the duration of an experience, but are not aware that they would be asked to do so during the experience. Thus, subjects typically engage in an activity throughout the target duration without knowing they will be asked to estimate the duration of the experience. Later, they are asked to judge duration based upon their memory of the experience. In this way, information about duration is incidentally encoded during the target duration and deployed at some later time to make an estimate» (C. J. MacDonald, 2014).*

[6223] Нам *(і, виходить, не лише нам)* важко уявити дослід на тваринах з використанням класичної ретроспективної парадигми оцінки темпоральної інформації: як ви ублагаєте тварину оцінити тривалість того чи іншого отриманого досвіду? Дивно, але *«ретроспективна оцінка шляхом вдалого відтворення раніше енграмованої інформації»* у певних спонукальних умовах не розглядається як оцінка *(ретроспективна хронометрія)*, а, навпаки, як вияв вдалої проспективної оцінки власної активності, причому *«вдалість»* досягається ретроградним звертанням до енграмованої раніше інформації як до еталонної. У такому підході до розрізнення *«ретроспективної»* і *«проспективної»* парадигми є своя усталена логіка, ми не будемо її аналізувати. Тим не менш, вона, як нам видається, звужує процедуру ретроспективної хронометрії до Homo sapiens. Чи не так?

[6224] Від себе додамо — за необхідності.

[6225] S. Teki та співавт., 2017: *«This greatly reduces attentional demands as retrospective timing creates a sense of time for events that were not explicitly timed».*

[6226] Про додаткову роль гіпокампа у проспективній хронометрії свідчать наслідки ураження цієї ділянки мозку *(оглянуто C. J. MacDonald, 2014, розділ 6).* У цій же роботі, відносячи клітини часу гіпокампа до засобу ретроспективної хронометрії *(насамперед у сенсі часового впорядкування енграмованих подій)*, автори так узагальнюють роль цієї частини мозку у хронометрії: *«Altogether, the data strongly suggest that the HPC supports the temporal organization of episodic memory by providing a scaffold onto which relevant events are placed. This organizational function supports a memory for «when» events A and B occurred insofar that we can remember, for example, that B came after A. However, this representation also contains information about duration. In other words, the hippocampal representation of a sequence can preserve an ordinal relationship between events as well as how much time passed between events».* Ймовірно, *«ретроспективність»* упорядкування темпорально значущої інформації у гіпокампі обумовлена тим, що така процедура потребує співвіднесення ряду раніше енграмованих епізодів. Однак формування скалярної часової метрики певного поведінкового акту, котра забезпечуватиме тварині вдале його виконання у майбутньому, немислиме без процедури ретроспекції, у якій би формі вона не здійснювалась. І навіть сама процедура проспективної метризації потребує оперативної пам'яті як джерела референтної інформації. Виникає лише одне запитання: незважаючи на *«ретроспективний»* характер формування, невже енграмована, темпорально забарвлена й упорядкована гіпокампом інформація не може бути використана для поточної метризації ad hoc, тобто для упорядкування у часі здійснюваної в цей момент поведінкової активності задля досягнення передбачуваного результату?

[6227] Йдеться про так звану техніку польової, міжклітинної реєстрації.

[6228] L. L. Colgin 2013, з посиланням на R. Jung, A. E. Kornmuller, 1938 *(бібл. опис не наводимо).*

[6229] *https://en.wikipedia.org/wiki/Theta_wave#Humans_and_other_primates,* з посиланням на J. L. Cantero та співавт., 2003. Однак — див. наступну виноску.

[6230] ЧСС у щура складає 250–493 уд/хв [1], тобто, ~4–8 Гц. За деякими даними, частота інтегрального мережевого ритму у гіпокампі людини складає 1–4 Гц [2]. A. Goyal та співавтори *(2020)* під час виконання пацієнтами з епілепсією завдань з уявного просторового переміщення реєстрували у гіпокампі інтегральну електричну активність частотою 2–14 Гц. Загальновідомо, що ЧСС у людини складає ~1 Гц.

[1] L. E. Moses, 1946; N. Milani-Nejad, P. M. Janssen, 2014, табл. 1, з посиланням на G. Ostergaard та співавт., 2010 *(бібл. опис не наводимо).*

[2] *«... in fact, hippocampal oscillations at 4-10 Hz are rare in humans ... human hippocampus does indeed exhibit rhythms that are functionally similar to theta oscillations found in rodents, but that these signals have a slower frequency of approximately 1-4 Hz» (J. Jacobs, 2014).*

[6231] Англ. — *active brain state.*

[6232] Часточка півкулі мозочка HVI і *nc. interpositus;* роль в асоціативному навчанні — оглянуто M. Hitier та співавт., 2014.

[6233] Приміром, на тлі бігу, причому частота ритму позитивно корелює зі швидкістю бігу.

[6234] Клітин місця, клітин решітки, клітини швидкості, клітини часу тощо.

[6235] І для реалізації навігаційно значущої уваги *(M. Tsanov,*

2017).

6236 Оглянуто у: L. L. Colgin, 2013; T. Korotkova та співавт., 2017; M. Tsanov, 2017, 2018.

6237 Оглянуто у: B. H. Bland, S. D. Oddie, 1998; M. Pignatelli та співавт., 2012; T. Korotkova та співавт., 2017.

6238 Див. с. 187–188.

6239 Містить глутамат-, холін- і ГАМК-ергічні нейрони.

6240 Оглянуто B. Caban та співавт., 2018.

6241 Зокрема, забезпечує зв'язок θ-ритму з психічною активацією, стресом і тривогою; містить ГАМК-ергічні нейрони. Див. с. 164–165.

6242 Реципрокно пов'язане з *nc. supramamillaris*, *nc. incertus* і *nc. raphes medianus.*

6243 Про цю ділянку мозку — див. с. 162–164.

6244 Найпевніше — глутаматергічні.

6245 50 мкМ у розчині для утримання прижиттєвих зрізів гіпокампа; агоніст ацетилхолінових рецепторів.

6246 Автори заявляють, що досліджували нейрони поля CA1, поля CA3 і зубчастої звивини.

6247 Вік тварин — 15–28 діб після народження.

6248 На 164 ± 11°.

6249 В оригіналі — *«normal artificial cerebrospinal fluid»*.

6250 *«... was reduced or abolished by increasing either excitatory or inhibitory tone ...» (R. Goutagny та співавт., 2009).*

6251 Блокатор M-холінорецепторів.

6252 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione *(DNQX),* 10 мкМ, протягом 10 хв.

6253 Bicuculline, 5 мкМ, протягом 2 хв.

6254 Саме так: *«To definitively test this hypothesis, we surgically removed CA3 during the dissection (Supplementary fig. 10)» (R. Goutagny та співавт., 2009).*

6255 Фізичне роз'єднання цих двох ділянок не призводить до змін осциляторної активності у них; виявлення осциляторів на ізольованому гіпокампі 15–21-денного щура; J. Jackson та співавт., 2014.

6256 Від поля CA3 до поля CA1 і підставки.

6257 Від поля поля CA1 і підставки до поля CA3, значущіший для генерування θ-ритму на тлі REM-сну.

6258 Вивчали ділянку посередині скронево-перегородкової осі.

6259 Йдеться про впливи, що забезпечуються волокнами скронево-аммонового шляху, англ. — *temporo-ammonic pathway (див. виноску 5062 і 5589).*

6260 20–29-денні миші.

6261 Польова реєстрація у речовині поля CA1 поблизу пірамідних нейронів, розкритих по ходу доступу до нейронів, які досліджували методом «*whole-cell recording*».

6262 В основному, 5–20 мс перед настанням піку реєстрованого польового потенціалу *(fig. 9 C)*; причому пік розрядження пірамідних нейронів поля CA1 реєструють у фазі збільшення потенціалу, раніше, ніж пік розрядження гальмівних інтернейронів *(fig. 10)*.

6263 M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на P. Neo та співавт., 2012; йдеться про аспіраційну деструкцію вмісту напівкружних каналів дорослого щура, що призводить до когнітивного та емоційного дефіциту *(P. Neo та співавт., 2012).*

6264 M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на S. K. Tai та співавт., 2012; ототоксин натрію арсанілат, Na^+-arsanilate.

6265 M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на R. P. Vertes, B. Kocsis, 1997.

6266 В оригіналі — *«bursting rhythmic activity precedes theta activity in the hippocampus» (M. Hitier та співавт., 2014).*

6267 M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: M. H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001; S. D. Vann, 2009.

6268 У широкому сенсі цього терміна.

6269 Їх множина у моделі за цією ознакою може бути впорядкована лінійно, ймовірно, зв'язки між ними не враховуються.

6270 З певної частини мережі, розглянутої у моделі.

6271 На нейронах кожного з θ-кілець, на кожній клітині решітки і на клітині місця.

6272 Відомо, що амплітуда θ-активності корелює зі швидкістю руху тварин *(M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на ряд першоджерел, зокрема, на L. M. Giocomo та співавт., 2011)*.

6273 Під час якого відбувається специфічна хімічна стимуляція нюхового апарату, механічна, термальна й інша стимуляція слизової носа, пропріоцептивна стимуляція структур грудної клітки та черевної порожнини, вісцероцептивна стимуляція дихальних шляхів, стимуляція шкіри грудної клітки та області черевця тощо *(див. с. 216–217, 218–219).* У цитованому дослідженні верифікацію частоти зовнішнього дихання здійснювали термосенсорами, встановленими на фронтальній поверхні носа тварини *(V. Nguyen Chi та співавт., 2016).*

6274 Адже енторінальна кора, особливо ЛЕК/аЛЕК, отримує входи від первинних нюхових ділянок кори *(від грушоподібної кори; K. M. Igarashi та співавт., 2012)* і бере участь у обробці нюхової інформації *(B. J. Young та співавт., 1997; S. S. Deshmukh, J. J. Knierim, 2011; A. Tsao та співавт., 2013; K. M. Igarashi та співавт., 2014)*.

6275 У спокої частота дихальних рухів у людини складає ~0.3 Гц; частота θ-ритму у людини — 4–7 Гц.

6276 J. Jacobs *(2014)* пише: *«... human hippocampus does indeed exhibit rhythms that are functionally similar to theta oscillations found in rodents, but that these signals have a slower frequency of approximately 1–4 Hz».* A. Goyal та співавтори *(2020)* під час виконання пацієнтами з епілепсією завдань з уявного просторового переміщення реєстрували у гіпокампі інтегральну електричну активність частотою 2–14 Гц.

6277 Приміром, активність клітини напрямку голови формуються за участю ретрансляторів типової ідіотетичної інформації — *nc. prepositus hypoglossi* [1], *nc. tegmentalis posterior* і DPGi — стовбурових ділянок з різноманітними функціями; див. с. 389, виноски 1221–1223, 1563 та 5778, а також, стосовно DPGi, — с. 137.

[1] Джерело входів у блакитне місце *(E. Szabadi, 2013)*, у *nc. raphes dorsalis (M. Soiza-Reilly, K. G. Commons, 2014)*, у ділянки кори хробака мозочка *(N. Nisimaru, 2004)* і у інші ділянки мозку *(див. виноску 1221)*, котрі, окрім іншого, беруть участь у трансляції вісцеральних входів у мозку *(див. відповідні частини книги)*.

6278 Див. с. 216–217 та 218–219.

6279 D. P. Kennedy, R. Adolphs, 2012; A. Schirmer та співавт., 2016.

6280 Див. с. 216–217 та 218–219.

6281 Наприклад, у такий спосіб. Тіло має складне і на мікрорівні доволі *(до певних меж)* змінне топологічне улаштування; припустімо, що клітини володіють певними молекулярними корелятами чи навіть визначниками топологічних особливостей їхньої локації. Припустімо також, що такий молекулярний інструментарій у деяких мігруючих і недиференційованих клітин гнучкий. Тоді такі клітини *(як тут не згадати про мезенхімальні стовбурові клітини)* можуть *«енграмувати певним молекулярним чином»* топологію власного переміщення по рідинних компартментах — кровоносних і лімфатичних судинах, міжклітинному просторі. Окреслені шляхи міграції, безперечно, матимуть зони атопологічності — ділянки зі змінним у просторі топологічним улаштуванням, приміром, зі змінною розмірністю, узагальненою нами у рамках обраної структурної моделі. Найлегше співвіднести таку особливість з міжклітинними просторами — зоною єднання кількох компартментів. За таких умов неважко припустити можливість енграмування певних, нових для поточного стану нейронної мережі мозку, топологічних властивостей, котрі можуть сприяти реалізації його основної функції як тополо-

гічної машини *(див. с. 475–480)* — витворенню нових фукціональних топологій нейронної мережі у відповідності з поставленою у той чи інший спосіб вимогою. При переміщенні такої умовної клітини між означеними компартментами можуть також потенціюватися мутації її геному, серед котрих з певною ймовірністю можуть виникати і *«необхідні»* для вірної у поточній ситуації трансформації функції нейронної мережі *(таку модель ми описуємо на с. 332–333)*. Словом, тіло, найперше — його паралельні рідинні внутрішні компартменти, може бути суттєвим колаборатором мозку як топологічної машини. Шляхи потрапляння *«молекулярних енграм»* топологічної інформації у мозок за найпростішого припущення — гематогенні: везикулярним транспортом, трансцитозом, переходом цільних клітин з їх наступним злиттям з нейронами *(клітин Пуркіньє; K. Ketp та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016)* чи диференціюванням у нейрони *(описано для зубчастої звивини гризунів; D. Dennie та співавт., 2016; див. с. 333, виноски 4895–4898)*. тощо.

[6282] S. Nozaradan, 2014; S. Nozaradan та співавт., 2018; B. Zoefel та співавт., 2018. Йдеться про *«frequency-tagging approach»* — *«... a new application of the frequency-tagging approach based on the hypothesis that beat perception is supported by a synchronization of large pools of neurons at the beat frequency» (S. Nozaradan та співавт., 2018)*. Основа методу — розкладання ЕЕГ на спектр коливань різної частоти за допомогою перетворення Гільберта або швидкої трансформації Фур'є [1]. M. J. Henry та співавтори *(2017)* сумніваються у релевантності такого підходу, дискусію продовжують S. Nozaradan та співавтори *(2018)*, наполягаючи на його валідності.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Fast_Fourier_transform.*

[6283] Частот, на який розкладають первинну ЕЕГ зазначеними математичними засобами.

[6284] Вона й відповідатиме частоті ритмічного сенситивного входу.

[6285] I. Tal та співавт., 2018: *«These findings demonstrate that neural activity at the pulse frequency in the auditory cortex is internally generated rather than stimulus-driven. The current results are both consistent with neural resonance theory and with models based on nonlinear response of the brain to rhythmic stimuli».*

[6286] Англ. — *supplementary motor area*, SMA.

[6287] З усього спектра простих коливань, на який розкладено ЕЕГ швидкою трансформацією Фур'є.

[6288] Йдеться про використання для задання ритму послідовностей звуків низької частоти, а також увиразнення ритму на тлі низькочастотного *(басового)* супроводу *(T. Lenc та співавт., 2018)*.

[6289] Й тональну — B. M.

[6290] На рівні слів, фраз і речень — кожен із цих лінгвістичних компонентів має свій ритм повторення.

[6291] Найбільш виразно — у верхній скроневій звивині *(праворуч; прозодичні, або інтонаційні компоненти мови)*, її задній та середній частинах і у нижній лобовій звивині *(ліворуч; синтаксичний і семантичний компоненти мови)*.

[6292] Їх виокремлюють методами, описаними вище.

[6293] N. Ding та співавт., 2016: *«Our results indicate that a hierarchy of neural processing timescales underlies grammar-based internal construction of hierarchical linguistic structure»*.

[6294] Послідовностей, секвенцій.

[6295] 1; 1/2; 3/4; 4/4; 3/2; *«integer ratios»*; A. Ravignani та та співавт., 2018: *«A ratio between two inter-onset-intervals (IOIs) is the division between two, usually adjacent durations. Integer ratios can be written as a fraction. An integer ratio is small if the result of the division can be written as a small integer number divided by another small integer number ... Auditory rhythms with small integer ratios between IOIs are common in the world's music .... Psychological and neural research suggests that small integer-ratio rhythms allow a more accurate internal representation (Essens, 1986; Sakai et al., 1999), improved deviance detection (Jones and Yee, 1997; Large and Jones, 1999), enhanced memory (Deutsch, 1986; Palmer and Krumhansl, 1990) and reproduction (Povel and Essens, 1985; Essens, 1986), and better synchronization ... When humans reproduce an initially randomly-timed rhythmic sequence, and this process is repeated in a cascade fashion within one or across several individuals, the sequence is subconsciously reshaped to be composed of IOIs related by small integer ratios».*

[6296] Для доказу цього припущення автори прагнуть на математичному рівні поєднати два базові підходи у метризації часу: скалярний і кореляційно-осциляційний. Перший — метризує разові, тобто відтворювані без певної періодичності інтервали, другий *(«categorical perception»)* — пояснює енграмування сприйнятої ритмічної звукової послідовності шляхом формування її синфазного мозкового кореляту, тобто формування *(чи відбір і закріплення)* осцилятора, часові параметри активності якого відповідають енграмованим. Цим автори намагаються ввести у параметри фазної активності сформованого осцилятора ймовірнісний елемент, так що тривалість його циклу набуває значень у межах нормального розподілу і цим самим виникає база для формування скалярності енграмування ритмів.

[6297] Йдеться про те, що зі збільшенням масштабу — співвідношення між тривалостями частин метризованого відрізка залишається сталим. Іншими словами, будь-які тривалості у межах циклу енграмуються шляхом підсвідомого вибору саме тих звукових подій *(ритмоутворюючих стимулів — пульсів, або, навпаки, тривалості пауз)*, співвідношення тривалостей між котрими відповідатиме скалярному правилу. A. Ravignani та співавтори *(2018)* не наводять конкретну архітектуру й можливі мережеві кореляти запропонованого ними механізму.

[6298] Лат. — *utriclus et sacculus*; у цій книзі згадуються у виносці 7256.

[6299] N. P. M. Todd та співавт., 2014, з посиланням на N. P. M. Todd, F. W. Cody, 2000. Зокрема, виявлено збільшення рівня електричної активності обох *m. sterno-cleido-mastoideus* при зростанні гучності нелатералізованого низькочастотного ритмічного звуку від 90 до 120 дБ. Стильова характеристика звукової стимуляції у цьому дослідженні: *«The stimulus selected was a sample of a single cycle of techno music which consisted of a repetitive percussive sound (fig. 2)»*; решта характеристик цієї акустичної стимуляції — див. N. P. M. Todd, F. W. Cody, 2000.

[6300] Що може слугувати механізмом не лише збільшенням рухової готовності за таких звукових умов, а й рефлекторної реакції повороту очей і голови у бік ймовірного джерела різкого низькочастотного звуку — ознаки ймовірної загрози.

[6301] K. Kandler, H. Herbert, 1991; C.D. Balaban, J. F. Thayer, 2001; стосовно інших аферентів комплексу, його структури і функцій — див. с. 150–156.

[6302] В оригіналі — *«move to the beat»*.

[6303] *Corpus geniculatum mediale.*

[6304] *Gyri temporales transversi*, звивини Гешля, первинна слухова кора.

[6305] Англ. — *rostral cingulate zone*; функціональна зона, включає частину ACC і pre-SMA, відповідає за сприйняття помилки і негативного результату виконання завдання, гомологічна *«rostral cingulate motor area»* приматів *(див. K. R. Ridderinkhof та співавт., 2004)*. Також, *«rostral cingulate zone»* — *«... convergence zone for interoceptive awareness, internal selection of movements and autonomic regulation» (S. Koelsch, 2014)*.

[6306] У авторському розумінні — *«neuroendocrine motor system»*; ймовірно, йдеться про орексинергічну систему; S. Koelsch, 2014.

[6307] Англ. — *default-mode network*; особливо це стосується випадків прослуховування емоційно вражаючих чи улюблених тем і випадків недосвічених прослуховувачів *(«naïve*

listeners») — оглянуто M. Reybrouck та співавт., 2018.

6308 В оригіналі — *«introspective thought»*.

6309 В оригіналі — *«formation of self»*.

6310 В оригіналі — *«identity, and cultural belongingness»*.

6311 З посиланням на: E. A. Vessel та співавт., 2013; S. Saarikallio, J. Erkkila, 2007; J. Tanner та співавт., 2008.

6312 Медіальної орбітофронтальної кори, ACC і PCC.

6313 На відміну від стану прослуховування життєрадісного музичного матеріалу; M. Reybrouck та співавт., 2018, з посиланням на L. Taruffi та співавт., 2017.

6314 Верхню та середню скроневі звивини, покришку *(«Rolandic operculum»)*, звивини Гешля *(gyri temporales transversi; M. Reybrouck та співавт., 2018, з посиланням на C. Liu та співавт., 2017)*.

6315 Смугасте тіло й бліда куля, таламус, острівець, мигдалеподібний комплекс, нюхова ділянка кори.

6316 З посиланням на C. Liu та співавт., 2017.

6317 Англ. — *retrosplenial cingulate cortex*.

6318 Відповідає *nc. accumbens* більшості ссавців.

6319 В оригіналі — *«inferior frontal gyrus (pars triangularis)»*.

6320 В оригіналі — *«tension»*.

6321 В оригіналі — *«joy, power, and wonder»*.

6322 В оригіналі — *«peacefulness, tenderness, nostalgia, and transcendence»*.

6323 Як уже неодноразово зазначалося у нашій праці, у англомовній літературі це поняття позначається терміном *«arousal»*. Зазначимо, що запропонований авторами розподіл видається дещо штучним; психічна активація у широкому сенсі не може не супроводжувати значне естетичне переживання під час прослуховування будь-яких, визначних для суб'єкта тем, не важливо — життєрадісних чи щемливих; загальновідомі специфічні прояви такого аудіоконтенту — *«мурахи по шкірі»*.

6324 Для музичних тем із кластеру *«higharousing; wonder, joy»*.

6325 Для музичних тем із кластеру *«tension, power, and joy»*.

6326 В оригіналі — *«low-arousing»;* музичні теми із кластеру *«nostalgia, tenderness»*.

6327 Для музичних тем із кластеру *«peacefulness, nostalgia, and sadness»*.

6328 Лексика авторів — *«positive high-arousal conditions»*.

6329 Оглянуто у: R. J. Zatorre, V. N. Salimpoor, 2013; S. Koelsch, 2014, D. Omigie, 2015; M. Sachs та співавт., 2018.

6330 *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_8* • *«... has a putative role in musical tension owing to prediction difficulty and uncertainty» (S. Koelsch, 2014)* • ймовірно, важливі й інші ділянки префронтальної кори.

6331 Йдеться про *«pre-supplementary motor area» (pre-SMA)* • *«... involved in complex cognitive motor programming and preparation of voluntary action plans — for example, to dance» (S. Koelsch, 2014)*.

6332 Див. вище.

6333 *https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_7*.

6334 Формування насолоди від прослуховування музики, позитивного підкріплення; отримує входи від слухової кори *(N. Martínez-Molina та співавт., 2016)*.

6335 S. Koelsch, 2014: *«... superficial amygdala (SF) and medial nucleus of the amygdala (MeA): sensitive to socio-affective information and modulate approach — withdrawal behaviour in response to such information; laterobasal amygdala (LB) — codes the positive or negative reward value of music and regulates neural input into the hippocampal formation; central nuclei of the amygdala (CeA): involved in autonomic, endocrine and behavioural responses, and expression of emotion»*.

6336 S. Koelsch, 2014: *«... involved in the initiation and patterning of somatomotor behaviour, anticipation of frissons»*.

6337 S. Koelsch, 2014: *«... modulates corticocortical communication, movement control and approach-withdrawal behaviour»*.

6338 A. Gomila, J. F. Christensen, 2018, з посиланням на: D. E. Berlyne, 1971 *(бібл. опис не наводимо);* J. L. Burt та співавт., 1995; E. Rolls, 2007 *(бібл. опис не наводимо)*.

6339 Йдеться про зв'язок на кшталт умовного рефлексу.

6340 Йдеться про формування умовної відповіді, асоціації музичного стимулу з емоційним — *«emotional conditioning»*; не потребують суттєвого залучення кори великого мозку, натомість залежать від активності мигдалеподібного комплексу і мозочка.

6341 A. Gomila, J. F. Christensen, 2018, з посиланням на J. A. Sloboda та P. N. Juslin, 2001.

6342 A. Gomila, J. F. Christensen, 2018, з посиланням на M. E. Blair та T. A. Shimp, 1992.

6343 Англ. — [1]. A. Gomila, J. F. Christensen, 2018, з посиланням на S. Davies, 2013 *(бібл. опис не наводимо)*. Хоча можливо, що, опираючись на наявні у пам'яті асоціати слухових компонентів музики і емоційного стану її прослуховувачів, відбувається *«емоційне зараження»* відносно таких внутрішніх образів.

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Emotional_contagion*.

6344 Мімікрія виразу обличчя, співдружній зоровий контакт з партнером *(«зустріч поглядами», «перетин поглядами», «eye contact»)*, мімікрія зіниці *(копіювання розміру зіниці у споглядача)*, мімікрія позіхання, мімікрія емоційної фаціальної гіперемії *(почервоніння обличчя)*.

6345 Англ. — *autonomic mimicry*; відтворення ознак вегетативного стану іншого; один з видів емоційного зараження, включає синхронізацію різноманітних показників функції вегетативної нервової системи, активності серцево-судинної й ендокринної систем.

6346 *Pulvinar thalami*.

6347 Ця ділянка кори бере участь у швидкій обробці суттєвих афективних стимулів, інші перелічені ділянки — в емоційному контролі та у вищих формах емпатії, наприклад, розгляду і розуміння ситуації з точки зору іншої особи — *«perspective-taking» (https://en.wikipedia.org/wiki/Perspective-taking)*.

6348 Про цей відомий функціональний вид нейронів можна знайти багато інформації деінде, наприклад — *https://en.wikipedia.org/wiki/Mirror_neuron*.

6349 Англ. — *social cognition*.

6350 З посиланням на: L. Carr та співавт., 2003.

6351 Вимовно-інтонаційні.

6352 Відмічено зниження активності при збільшенні ступеня *«ностальгічності»*, оцінюваного спеціальними валідованими опитувальниками.

6353 Під верхівкою шатра, у дорзальній частині покриву мосту *(tegmentum pontis)*, посередині його ростракаудального розміру; відмічено збільшення активності при збільшенні ступеня *«ностальгічності»*.

6354 Зменшення активності зі збільшенням ступеня *«ностальгічності»*.

6355 Англ. — *musical expectations*.

6356 До речі, на думку I. Mencke та співавторів *(2019)* високий ступінь непередбачуваності є осьовою властивістю і, сказати б, технічно-композиційною ціллю і засобом атональної музики, котрий і визначає її привабливість. Однак, на наш погляд, сильні позитивні емоції викликає не стільки несподіваність повороту теми, скільки його естетична влучність, іншими словами, несподіване продовження може бути яким завгодно, однак лише його естетична довершеність надає вишуканості музичному рішенню.

6357 S. Malloch, C. Trevarthen, 2018: *«Music is at the centre of what it means to be human — it is the sounds of human bodies and minds moving in creative, story-making ways»*.

6358 Мережі оперативного спокою, мережі виконавчого контр-

олю, мережі підкріплення і планування поведінки, мережі салієнтності, мережі розуміння іншого й емпатії тощо.

6359 Оцінювали наступні види візуальних образів: красиві печальні, красиві радісні, естетично й емоційно нейтральні і потворні; образи подавали у вигляді світлин.

6360 Збільшення при споглядані красивих печальних образів.

6361 Латералізацію для кожної ділянки мозку вказано нами, виходячи з нейровізуальних даних, наведених у статті — В. М.

6362 Більш виразно — праворуч.

6363 Ніжка I і II.

6364 При порівнянні з картиною активності на тлі споглядання красивих радісних образів.

6365 Активність цієї частини тім'яної кори характерна не лише для сприйняття печальної краси, а й для формування корелятів так званого емоційного та соціального болю, а також для математичного розмислу, зорово-просторового пізнання й уявного моделювання рухів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Operculum_(brain))*.

6366 Ділянка, активність якої корелює з переживанням так званого емоційного/соціального болю *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki, 2017)*.

6367 Активність у цій ділянці корелює з деякими емоційними станами *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki 2017)*.

6368 При порівнянні з картиною активності на тлі споглядання печальних красивих образів.

6369 Tempоro-parietal junction, ділянка скронево-тім'яного з'єднання.

6370 Ділянка, ймовірно, важлива для контролю за емпатичними реакціями *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki 2017)*.

6371 Ймовірно, двобічно.

6372 В оригіналі вжито термін *«negative empathy»*.

6373 Англ. — *supplementary motor area,* SMA.

6374 Виявлено для широкого спектра видів естетичного сприйняття: краси обличчя, кольорів, рухів, живопису, музичних творів, архітектурних об'єктів, моральних суджень, математичних виразів *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki 2017)*.

6375 Точніше, MPFC двобічно і первинної рухової кори ліворуч.

6376 З посиланням на: K. Nakamura, H. Kawabata, 2015.

6377 Фотографічних.

6378 Йдеться про *«moral violations»* і, відповідно, *«sense of morality»*.

6379 Англ. — *emotional arousal.*

6380 З поширенням на кору *g. frontalis inferior,* активацію котрої відзначають під час прослуховування мінорних музичних тем чи перегляду образів людських страждань *(оглянуто T. Ishizu, S. Zeki 2017)*.

6381 Англ. — *theory of mind.*

6382 В оригіналі — *«experience of high valence emotional stimuli»*.

6383 *G. supramarginalis.*

6384 Дані позитронної емісійної томографії *(P. Ruby, J. Decety, 2004);* завдання вимагало формулювання власної реакції чи реакції третьої особи *(своєї матері)* на запропоновану соціально-емоційну ситуацію; при порівнянні патернів перфузії на тлі обох зазначених варіантів дій виявилося, що при моделюванні реакції третьої особи збільшується активність середньої частини *g. frontalis superior (двобічно),* лівої верхньої скроневої звивини і полюса лівої скроневої частки, PCC *(двобічно)* і правої нижньої частини тім'яної частки; при моделюванні власної реакції *(порівняно з протилежним варіантом)* спостерігали збільшення активності *g. postcentralis;* збільшення активності мигдалеподібного тіла виявляли при обох завданнях соціально-емоційного характеру порівняно з ситуацією вирішення завдання емоційно нейтрального характеру *(P. Ruby, J. Decety, 2004)*.

6385 Дослівно — «*happiness*»; приклади зображень — «*celebrations, appetizing food*».

6386 Приклади зображень — «*worms, vomit, excrements*».

6387 З посиланням на: A. Schienle, W. Scharmuller, 2013.

6388 Відомий також як «*Schmahmann's syndrome*» [1]. Спостерігається при ураженнях мозочка різноманітної етіології; характеризується розладами когнітивної, афективної і вольової сфер, мови, зокрема [2] — порушенням планування дій, функції перемикання уваги з одного завдання на інше [3], абстрактного мислення, вербальної продукції [4], оперативної пам'яті, супроводжується персевераціями, відволіканнями і неуважністю. Інші мовні розлади включають диспрозодію [5], аграматизм [6], легку аномію, або амнестичну афазію — дефіцит смислового підбору слів під час вираження необхідної інформації [7]. Як один із проявів аномії можлива також маніфестація феномену *«на кінчику язика»* [8] — нездатність отримати слово з пам'яті, поєднана з відчуттям, що слово *«ось-ось вирине»* [9], для цього феномену характерна преферентна активація ACC і PCC, DLPFC, нижньої тім'яної кори, надкрайової звивини, верхньої скроневої звивини, лівої острівцевої кори, додаткової рухової зони кори тощо [9, 10]. Дефіцит просторового пізнання призводить до зорово-просторової дезорганізації, порушення зорово-просторової пам'яті [2]. Розлади особистості на тлі мозочкового афективного синдрому проявляються притупленням або розгальмуванням афективної сфери, появою неприйнятної поведінки [2]. Перелічена симптоматика загалом супроводжується зменшенням інтелектуального рівня пацієнта [2]. Див. також с. 202–203 і с. 448, з урахуванням схеми анатомічної регіоналізації мозочка, наведеної на рис. 24 і рис. 25.

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_cognitive_affective_syndrome* (*з посиланням на M. Manto, P. Mariën, 2015*); див. також J. D. Schmahmann, 2019.

[2] Далі наводимо згідно з *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_cognitive_affective_syndrome*.

[3] Йдеться про «*task switching, set-shifting*»; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Task_switching_(psychology)*.

[4] Йдеться про *«verbal fluency»*; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Verbal_fluency_test*.

[5] Порушення інтонаційного, мелодичного й ряду інших супутніх ознак мовлення; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Dysprosody*.

[6] Дефіцит ув'язування слів у правильні смислові синтаксичні конструкції з використанням службових частин мови; див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Agrammatism*.

[7] Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Anomic_aphasia*.

[8] A. Starowicz-Filip та співавт., 2013.

[9] Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/На_кінчику_язика*.

[10] Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Tip_of_the_tongue*.

6389 В оригіналі — *«flattening of emotions»*.

6390 Оцінка ступеня привабливості жіночих облич супроводжується збільшенням активності дорзальної ACC, передньої частини VMPFC, хвостатого ядра; зіставлення поданого *(перед переглядом)* ступеня привабливості обличчя з власною оцінкою *(за результатом перегляду)* супроводжується збільшенням функціональної зв'язності між задньою частиною VMPFC, корою TPJ і середньої скроневої звивини *(D. V. Smith та співавт., 2014)*.

6391 Йдеться про естетичне судження.

6392 Тобто так званий дорзальний і вентральний зорові шляхи, у межах котрих відбувається асоціативна обробка зорової інформації *(див. виноску 5041 та 5043)*.

6393 Тобто елементи мереж формування емоційного кореляту, підкріплення і з'ясування значущості *(«reward and valuation»)*.

6394 Тобто елементи мереж формування судження, відтворення інформації з пам'яті, а також мережі уваги та виконавчого контролю.

6395 Перед- і зацентральна звивина.

[6396] Схожий перелік ділянок мозку, преферентно активних під час виконання завдань із візуальним естетичним сприйняттям і судженням, наводять J. Liu та співавтори *(2017),* з посиланням на M. Boccia та співавторів *(2016):* нижня *(поле BA 19 двобічно, поле BA 18 праворуч)* і середня *(поле BA 18 ліворуч)* потилична звивина, *g. lingualis (поле BA 18 двобічно),* веретеноподібна звивина *(поле BA 37 праворуч),* парагіпокампальна звивина *(поле BA 37 двобічно, BA 36 ліворуч, BA 27 праворуч),* середня *(поле BA 6 праворуч, поле BA 46 праворуч, поле BA 32 ліворуч)* і нижня *(поле BA 9 двобічно)* лобова звивина, ACC *(двобічно, поле BA 32 ліворуч),* передцентральна звивина *(поле BA 4 ліворуч),* кора преклину *(поле BA 7 праворуч),* острівець *(поле BA 13 ліворуч),* огорожа *(праворуч),* передня частина мозочка *(culmen праворуч),* мигдалеподібний комплекс *(двобічно).*

[6397] B. Chancellor та співавт., 2014; K. Seifert та співавт., 2017; P. M. Camic та співавт., 2018; H. Zeilig та співавт., 2019.

[6398] L. Uttley та співавт., 2015.

[6399] A. Attard, M. Larkin, 2016; M. I. Ruiz та співавт., 2017

[6400] C. Beans, 2019.

[6401] *Claustrum.*

[6402] J. Decety, K. J. Yoder, 2017, з посиланням на C. C. Ruff, E. Fehr, 2014.

[6403] В оригіналі — *«moral cognition».* У тому числі формування моральних суджень.

[6404] З посиланням на: Q. Luo та співавт., 2006.

[6405] Оцінювали відведення погляду учасників експерименту від суб'єкта під час його розповіді про власні морально взірцеві вчинки; така особливість у сучасній нейропсихологічні парадигмі розцінюється як вказівник перемикання уваги слухача на власний, абстрактний, у даному випадку — морально-аксіологічний процес оцінки прослуховуваної інформації. Дослідження здійснювали на тлі фМРТ-реєстрації.

[6406] Включає медіальну тім'яну і ретроспленіальну кору, MCC і PCC.

[6407] Його позамежування, тобто відсторонення від поточного сенсорного контексту.

[6408] Важко сказати, наскільки адекватна така стимуляція саме MPFC, зважаючи на очевидне обмеження площі проєкції цієї частини кори на склепіння; виходячи з візуальної схеми, наведеної авторами, електрод дещо зміщений від серединної площини голови, напрямок латералізації з матеріалу статті зрозуміти тяжко.

[6409] Раціональних, позбавлених емоційного забарвлення.

[6410] Класична *«проблема вагонетки», «trolley problem»* [1]. *«Проблема вагонетки»* формулюється так. Некерована вагонетка *(достатньо важка)* мчить по колії, попереду стрілка: на одній гілці на колії з тих чи інших причин перебуває певна кількість осіб, на альтернативній гілці шляху — менша кількість, або, приміром, одна особа; досліджуваний доброволець повинен вирішити, по якій з гілок спрямувати вагонетку, перемкнувши стрілку. Утилітарний, раціональний варіант рішення такий: спрямування вагонетки на меншу кількість осіб; приклад ірраціонального рішення — нічого не робити, віддаючи ситуацію на волю випадку *(як варіант — на розсуд Божий).*

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Проблема_вагонетки.*

[6411] Син. — проблема пішоходного мосту: ви можете врятувати людей шляхом власноручного скидання на колію, по котрій мчить вагонетка, опасистої особи — ось вона, поряд з вами на мосту — оскільки ви припускаєте, що ця особа власною масою теоретично може збити з колії вагонетку чи вчинити неусувну перешкоду для її руху, однак при цьому, скоріш за все, загине *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Проблема_вагонетки).*

[6412] Визначали окремо, за спеціальною шкалою.

[6413] Зазначена частина префронтальної кори, згідно з парадигмою бінарної, афективно-раціональної синергії у вирішенні моральних колізій, відповідає за кореляти саме раціональної складової.

[6414] Рандомізований вибір із 3 сетів: 4 ситуаційні завдання з морально нейтральними дилемами; 4 завдання з класичними морально-етичними дилемами, будь-яке віртуальне вирішення яких супроводжується смертю людини, однак не потребує уявних фізичних дій досліджуваного, безпосередньо спрямованих на позбавлення життя [1]*;* 4 завдання з дилемами, будь-яке віртуальне вирішення яких супроводжується загибеллю людей, однак зменшення числа загиблих може бути досягнуте за рахунок активної фізичної дії, безпосередньо спрямованої на загибель *«рятівної жертви»* [2]. Зрозуміло, що аналогічні дилеми зустрічають повсюдно у реальному житті: викидання з човна зайвого; вбивство здорової людини задля отримання органів для трансплантації і порятунку життя інших тощо.

[1] Йдеться про так звані *«безособисті дилеми» («moral impersonal dilemmas»),* наприклад, про класичну *«проблему вагонетки» — https://uk.wikipedia.org/wiki/Проблема_вагонетки.*

[2] Йдеться про так звані *«особисті дилеми» («moral personal dilemmas»),* наприклад, про *«проблему опасистої людини», «проблему трансплантолога» — https://uk.wikipedia.org/wiki/Проблема_вагонетки.*

[6415] Звичайно, йдеться про норми постхристиянського суспільства.

[6416] У той же час, незважаючи на достатньо аргументовані припущення щодо ролі ділянки TPJ праворуч в ірраціональних варіантах вирішення моральних дилем *(тобто рішень на основі певних переконань та ірраціональних інтенцій досліджуваного),* автори підважили ці дані, продемонструвавши відсутність значущого впливу різних мод транскраніальної анодної стимуляції цієї ділянки на здійснення морального вибору *(H. Zheng та співавт., 2018).*

[6417] При оцінюванні такого роду злочинів права DLPFC у зв'язку з MPFC тієї ж півкулі бере участь у формуванні морального судження у контексті винесеного судового рішення; кора преклина ліворуч, дорзальної частини ACC ліворуч і острівця праворуч беруть участь у формуванні емоційної складової сприйняття злочинів, вчинених зі шляхетних міркувань.

[6418] Очікуваний позитивний результат поведінки, котрий не вимірюється грошовим еквівалентом, натомість виражається найрізноманітнішими змінами на рівні міжлюдських відносин.

[6419] Supplementary motor area.

[6420] Монітор комп'ютера.

[6421] Шкода, що автори не дослідили фМРТ-корелят цього стану.

[6422] Активація передньої частини острівця, ймовірно, корелює з усвідомленням болю іншого, що може обумовлювати емпатичний мотив у формуванні відчуття власної провини.

[6423] Англ. — *rostral medial tegmental nucleus.*

[6424] Йдеться про те, що ми допомагаємо іншим не лише зі світоглядних, емпатичних чи якихось інших мотивів, а й з остраху видатись нікчемними, не оціненими оточенням, тобто задля підтримання думки про нас серед інших, задля збереження власного реноме.

[6425] Саме так в оригіналі.

[6426] А також, меншою мірою, лівобічною активацією SMA, пре- і постцентральної кори, VTA і хвостатого ядра.

[6427] Емоційного зараження цим станом.

[6428] В оригіналі — *«self-reflection».*

[6429] З посиланням на B. C. Bernhardt, T. Singer, 2012.

[6430] З посиланням на C. Lamm та співавт., 2011.

[6431] Проемпатична ситуація.

[6432] Англ. — *theory of mind and mentalizing.*

[6433] З посиланням на P. L. Jackson та співавт., 2006 a, b.

[6434] З посиланням на B. C. Bernhardt і T. Singer, 2012.

[6435] Тобто за умови виключення безпосереднього споглядання страждання іншого.

[6436] Анодний.

[6437] Тобто слабкий пригнічувальний вплив на нейронні мережі.

[6438] В оригіналі — *«marginally significant increase».*

[6439] Тобто суттєве пригнічення її активності.

[6440] Тобто чим суворіше було судження досліджуваного стосовно демонстрованої йому ситуації ненавмисної шкоди, тим меншим значенням цього показника він володів.

[6441] H. Zheng та співавт., 2018: «*... right anodal/left cathodal and left anodal/right cathodal tDCS stimulations over TPJ...*».

[6442] З посиланням на J. Decety та співавт., 2012.

[6443] C. Helion, K. N. Ochsner, 2016: *«Posterior-to-anterior progression of activation in the insula across age».*

[6444] В оригіналі — *«a medial-to-lateral activation shift» (C. Helion, K. N. Ochsner, 2016).*

[6445] Йдеться про так званий *«взаємний»* альтруїзм [1]; англ. — *reciprocal altruism* [2].

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Взаємний_альтруїзм.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Reciprocal_altruism.*

[6446] Тобто впливу переднього острівця на ACC.

[6447] Так в оригіналі.

[6448] Англ. — *conscientiousness*, рос. — добросовестность.

[6449] Йдеться про МРТ-кореляти.

[6450] Англ. — *gyrification*; специфічний термін, котрий, окрім первинного значення — формування звивин головного мозку у онтогенезі — має ще й морфометричне значення, описуючи вираженість, ступінь звивистості, тобто співвідношення між реальною площею кори певної ділянки півкулі та її поверхневою, або *«експонованою»,* доступною для зору площею [1]. Таким чином індекс збільшується не лише при збільшенні *«звивистості»* звивин *(даруйте цю тавтологію)*, а й глибини борозен.

[1] Йдеться про *«gyrification index»*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gyrification#Measurements_of_gyrification*.

[6451] З посиланням на D. D. Langleben та співавт., 2002.

[6452] З посиланням на F. B. Mohamed та співавт., 2006.

[6453] *G. lingualis.*

[6454] В оригіналі — *«right sublobar insula».*

[6455] *G. fusiformis.*

[6456] З посиланням на M. V. Kireev та співавт., 2015.

[6457] Наводимо за F. Mameli та співавт., 2017.

[6458] З посиланням на T. M. Lee та співавт., 2013.

[6459] З посиланням на A. Ito та співавт., 2011.

[6460] Це рутинна стратегія і тактика дій людини, котра у силу тих чи інших обставин не може озвучити правду, і з упевненістю можна стверджувати, що такі внутрішні *«викрутаси логіки», «раптові напади сліпоти, глухоти чи безпам'ятства»* стосовно однозначних з моральної точки зору фактів, на жаль, хоча б раз у житті переживав кожен із нас.

[6461] Англ. — *self-deception*. T. F. Farrow та співавтори *(2015)* наводять наступні приклади умотивованого самообману: *«Examples of self-deception include playing the lottery (and believing you have a realistic chance of winning), an alcoholic convincing themselves that their drinking is not problematic, a mother convincing herself that her criminal son is «a good boy really» and downplaying health advice which contradicts one's behaviour (e.g. smoking, obesity, not wearing sunscreen etc.). Self-deception is also common in people's belief of the diagnostic value (i.e. causal reasoning) of their own actions (Sloman et al., 2010)».*

[6462] Так званий менеджмент вражень потребує відповідного керування власними емоціями і поведінкою, а також залучення самообману для полегшення здійснення цих аутогенних соціопсихологічних маніпуляцій *(T. F. Farrow та співавт., 2015, підрозділ 1.2. "Impression-management").*

[6463] З посиланням на T. F. Farrow та співавт., 2015.

[6464] З посиланням на A. Ito та співавт., 2012.

[6465] Без посилання на першоджерело.

[6466] З посиланням на W. Jiang та співавт., 2015.

[6467] З посиланням на W. Jiang та співавт., 2015; див. також G. Ganis та співавт., 2011. Слід мати на увазі, що «*... the specific methodology utilized to generate a deceptive response varied across experiments and involved differences in the context, motivation, spontaneity of behavior, and response modalities. Therefore, considering that neuroimaging techniques are operator dependent and may be vulnerable to countermeasures, caution is required before applying these methods to real-world situations» (F. Mameli та співавт., 2017)*. Про неможливість використання описаних далі знань у якості доказів у судових провадженнях — у кінці цього пункту.

[6468] З посиланням на: I. Karton, T. Bachmann, 2011; I. Karton та співавт., 2014 a; I. Karton та співавт., 2014 b.

[6469] З посиланням на: A. A. Karim та співавт., 2010; S. Fecteau та співавт., 2013.

[6470] Тест *«знання вини»* — *«guilty knowledge task»*; з посиланням на F. Mameli та співавт., 2010.

[6471] З посиланням на A. A. Karim та співавт., 2010.

[6472] З посиланням на J. M. Nunez та співавт., 2005.

[6473] З посиланням на F. Mameli та співавт., 2010. Йдеться про інформацію, не пов'язану з власним попереднім життям досліджуваного.

[6474] Чи помилковості? Інформації, викладеної у статті, недостатньо для однозначного твердження про навмисність відтворюваної помилковості; авторами не пояснено, чому помилкові твердження повинні сприйматися добровольцями саме у моральному, а не в раціональному ключі, адже, як можна бачити з опису протоколу дослідження, учасникам не надавали жодних візуально-прозопічних чи прозодичних *(інтонаційних)* натяків стосовно морального забарвлення висловлюваних тверджень.

[6475] Зважаючи на перелік тем, на прикладі яких верифікували нейропсихологічні особливості судження учасників, дослідження навряд чи може вважатися об'єктивним: на питання, судження стосовно яких учасники повинні були оцінити на предмет правдивості, немає еталонних відповідей, вони є невирішеними проблемами сучасної біоетики *(наприклад, проблеми евтаназії, медичного аборту, генетично модифікованих продуктів харчування, випробовування на тваринах).* Лише зовсім маргінальні варіанти суджень у цих питаннях можна вважати помилковими. Самі автори теж не наводять еталонні варіанти відповіді *(S. Sowden та співавт., 2015, підрозділ "Lie-Detection Task", перший абзац).*

[6476] З посиланням на S. Sowden та співавт., 2015. Як можна зрозуміти з поставленого у цитованій роботі завдання, автори прагнули дослідити ефект ангажованості смислом твердження при вирішенні питання щодо його правдивості. Приміром, Ви громадянин і Вам, серед інших, пропонують твердження, що певний політик — негідник, наводячи при цьому відповідні аргументи. Так от, ваша здатність до верифікації неправдивості цих аргументів значною мірою залежить від того, чи ви теж вважали і вважаєте його негідником. Іншими словами, якщо хтось озвучив милу вашому вухові думку, ваша критичність щодо її обґрунтованості менша, аніж у випадку сприйняття індиферентної для вас думки. І саме цей варіант ангажування нівелює правобічна стимуляція ділянки TPJ. Хоча підбірка тем, судження респондентів стосовно котрих оцінювалися у дослідженні, вражає складністю: виникає питання, як можна узагалі стверджувати про наявність вірних чи невірних обґрунтувань у таких спірних питаннях, відповіді на котрі часто ґрунтуються як на раціо-

нальних, так і на ірраціональних передумовах, приміром, на релігійних кодексах.

[6477] F. Mameli та співавт., 2017, з посиланням на: I. Karton, T. Bachmann, 2011; I. Karton та співавт., 2014 a; I. Karton та співавт., 2014 b.

[6478] F. Mameli та співавт., 2017, з посиланням на B. Verschuere та співавт., 2012.

[6479] F. Mameli та співавт., 2017, з посиланням на Y. Yang та співавт., 2005, 2007.

[6480] F. Mameli та співавт., 2017, з посиланням на: S. Baron-Cohen, 1992; B. Sodian, U. Frith, 1992; R. A. Carper, E. Courchesne, 2000; A. S. Li та співавт., 2011.

[6481] Йдеться про випадки хвороби Паркінсона, внутрішньочерепної пухлини значного розміру; F. Mameli та співавт., 2017, з посиланням на: N. Abe та співавт., 2009; F. Mameli та співавт., 2013.

[6482] В оригіналі — *«moral sense».* Однак, у даному випадку, ймовірно, слід говорити про почуття *(«feeling»),* а не про відчуття *(«sensation»)*.

[6483] D. Marazziti та співавт., 2013: *«The available findings would suggest that there might be a main integrative centre for the innate morality, in particular the ventromedial prefrontal cortex, with its multiple connections with the limbic lobe, thalamus and brainstem. The subjective moral sense would be the result of an integration of multiple automatic responses, mainly associated with social emotions and interpretation of others' behaviours and intentions».*

[6484] M. Carlén, 2017: *«Many neuroimaging studies focus on functional localization and division of the human prefrontal cortex. The subdivisions and their extent vary, but dorsolateral, dorsomedial, ventromedial, and orbital prefrontal cortex are common functional divisions (B. Kolb, 2015) (Fig.3, A and B, and movie S3)» (джерело посилання розкрито нами, його бібл. опис не наводимо — В. М.).*

[6485] *«The OFC is considered anatomically synonymous with the ventromedial prefrontal cortex (L. H. Phillips та співавт., 2002). Therefore, the region is distinguished due to the distinct neural connections and the distinct functions it performs (H. Barbas та співавт., 2002)»* [1]. *«Different researchers use the term ventromedial prefrontal cortex differently. Sometimes, the term is saved for the area above the medial orbitofrontal cortex, while at other times, 'ventromedial prefrontal cortex' is used to describe a broad area in the lower (ventral) central (medial) region of the prefrontal cortex, of which the medial orbitofrontal cortex constitutes the lowermost part»* [2]. Див. також: J. D. Wallis, 2007; A. Chatterjee, O. Vartanian, 2016, *fig*. 1C.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Orbitofrontal_cortex; джерела посилань розкрито нами, їхні бібл. описи не наводимо — В. М.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventromedial_prefrontal_cortex#Anatomy.*

[6486] В оригіналі — *«moral brain»;* до слова, у підписі до *fig*. 1 D. Marazziti та співавтори *(2013, fig. 1)* теж вживають словосполучення *«"moral" brain».*

[6487] У дужках наведено психічні функції, у реалізації котрих відіграє роль *(але не продукує їх)* зазначена структура.

[6488] Емоційна обробка прийняття рішень, моніторинг мотивацій і намірів.

[6489] Вирішення проблем, когнітивний контроль.

[6490] Опозитні співвідношення між емоційними і раціональними компонентами моральності.

[6491] Когнітивний контроль і оперативна пам'ять.

[6492] Визначення обумовленості і соціальної складності моральних дій.

[6493] Когнітивна обробка і оперативна пам'ять.

[6494] Моральне судження.

[6495] Моральна інтуїція, спонтанне спрямування уваги на морально значущі тригери, розуміння іншого, атрибуція власних переконань до моральних суджень.

[6496] Обробка емоційно значущої інформації чи стимулів, відчуття і виявлення несправедливості, нерівності, упередженості.

[6497] Моніторинг і контроль аргесивної поведінки.

[6498] Оцінка емоційної значущості вчинків і дій, обробка мораль-асоційованих емоцій.

[6499] Міжособистісна кооперація і альтруїзм.

[6500] Емпатія і альтруїзм.

[6501] Міжособистісна кооперація і альтруїзм.

[6502] Міжособистісна кооперація і альтруїзм, імпульсивність.

[6503] Контроль імпульсивності, регуляція агресії.

[6504] Оцінка конфліктних моральних рішень.

[6505] M. Fumagalli, A. Priori, 2012, розділ *"Genes and hormones",* останній абзац на с. 2015.

[6506] Генетично обумовлена чи модульована активність моноаміноксидази А і катехол-О-метилтрансферази корелює з рівнем агресивності.

[6507] На даний час йдеться конкретно про роль кортизолу і тестостерону.

[6508] Абревіатура від англ. *inferior parietal cortex.*

[6509] *G. supramarginalis.*

[6510] *G. angularis.*

[6511] Англ. — *superior temporal sulcus.*

[6512] В оригіналі — *«intermediate parietal sulcus of Jensen» (IPC).*

[6513] K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017: *«The term TPJ has been used for activations observed in most of the IPL as well as in dorsal parts of the posterior superior temporal lobe. ... it is important to remember that there is no consensus on the anatomical definition of the extent and precise location of the TPJ, and that many other labels are used to describe activations around this region (e.g. IPL, ventral parietal cortex, lateral parietal cortex, AG, SMG, and posterior STS). It is also important to remember that, even though the IPL and TPJ overlap, even with the most conservative definition of the TPJ, they are not synonymous with each other».*

[6514] Варіантів такої регіоналізації кілька, від двоскладової *(передня і задня частини TPJ)* до складніших *(4–6 ділянок)*, причому вони не співвідносяться з цитоархітектонічною регіоналізацією.

[6515] В оригіналі — *«frontoparietal control network»*; син: *«multiple demand system», «working memory network» (оглянуто K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017).* Ймовірно, ще один синонім — *«fronto-parietal executive control network»;* хоча деякі автори розрізняють *«fronto-parietal network»* і *«executive control network» (Q. Zhao та співавт., 2018 a, 2019 b),* інші *(F. Agosta та співавт., 2012)* — виокремлюють у мережі виконавчого контролю *(«executive control network», ECN)* власне ECN і кілька лобово-тім'яних мереж *(«"fronto-parietal" networks»; цит. за Q. Zhao та співавт., 2019 b).* Y. I. Sheline та співавтори *(2010; наводимо за Q. Zhao та співавт., 2019 a)* диференціюють у межах мережі виконавчого контролю мережу когнітивного контролю *(«cognitive control network»)* і афективну мережу *(«affective network»).* У розумінні K. M. Igelström і M. S. A. Graziano *(2017)* лобово-тім'яна мережа латералізована, включає IPL/TPJ, DLPFC, лобово-полярну кору, ACC, MCC, кору преклина і внутрішньотім'яної борозни, передню частину острівця, середню і нижню скроневу кору, хвостате ядро і мозочок. У розумінні Q. Zhao та співавторів *(2018 a, з посиланням на E. Molinari та співавт., 2012)* поняття *«frontoparietal network»* включає лобово-полярну кору, DLPFC, тім'яну часточку, припоясну звивину, PCC та відповідає за прийняття рішення і коригування поточної діяльності, продуктивності. В іншому місці статті Q. Zhao та співавтори *(2018 a, з посиланням на: J. L. Vincent та співавт., 2008; B. T. Yeo та співавт., 2011)* включають до складу *«frontoparietal network»* передню префронтальну кору, DLPFC, ACC, передню частину острів-

ця, передню нижню тім'яну часточку і хвостате ядро. Q. Zhao та співавтори *(2019 b),* з посиланням на ряд першоджерел, включають до складу мережі виконавчого контролю DLPFC, VLPFC, лобово-полярну кору, DMPFC, ACC, ліву нижню тім'яну кору *(IPL)* і ліву передню частину острівця. Звідси видно, що терміни *«лобово-тім'яна мережа», «мережа когнітивного контролю»* і *«мережа виконавчого контролю»* в анатомічному сенсі умовні, мають певні відмінності. Окрім іншого, лобово-тім'яна контролююча мережа визначає баланс між дорзальною мережею уваги, спрямованої на зовнішній світ *(«externally directed dorsal attention network»),* і важливою для занурення у внутрішній світ мережею оперативного спокою *(K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017).* Центральна мережа виконавчого контролю [1] вважається важливою для утримання і послуговування інформацією, необхідною для виконання поточного завдання *(функція оперативної пам'яті),* для вирішення проблем і прийняття рішень [2]; її розлади характерні для усього спектра психічної патології *(Ibid.).*

[1] Тут — синонім лобово-тім'яної мережі; *https://en.wikipedia.org/wiki/Frontoparietal_network.*

[2] *«decision making»*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Biology_of_depression#Central_executive_network.*

[6516] В інтерпретації K. M. Igelström і M. S. A. Graziano *(2017)* до мережі оперативного спокою *(«default mode network», DMN)* входять IPL/TPJ, MPFC, PCC, ретроспленіальна кора, латеральна скронева кора, передня і присередня частини скроневої частки, а також мозочок; це дещо відрізняється від інших даних стосовно складу мережі *(див. виноски 2796 і 5044, а також рис. 122).*

[6517] Мережа салієнтності, або поясно-покришкова мережа *(«cingulo-opercular network»).* Інша назва — вентральна мережа уваги *(«ventral attention network»)* [1], ймовірно, не синонімічна [2]. В інтерпретації K. M. Igelström і M. S. A. Graziano *(2017)* включає дорзальну частину ACC і присередню верхню лобову кору, передню частину острівця і лобову покришку, передню префронтальну кору, IPL/TPJ, передні відділи таламуса і мозочок. За іншими даними [3], включає також чорну речовину, VTA, вентральний стріатум *(як аналог nc. accumbens),* мигдалеподібний комплекс, дорзомедіальну частину таламуса і гіпоталамус. Функції мережі: інтеграція емоційних і сенсорних складових стимулів, визначення салієнтності *(важливості)* стимулу і процесу, перемикання між станами ментального процесу — спрямованим *«у себе» (мережа оперативного спокою)* і спрямованим на зовнішні об'єкти і стимули *(мережа виконавчого контролю),* функція міжлюдської комунікації, соціальна поведінка, функція самоусвідомлення через інтеграцію сенсорної, емоційної і когнітивної інформації [3]. Розлади активності у межах мережі характерні для більшості психічних захворювань, а також для дементивної патології, зокрема для хвороби Альцгеймера [3].

[1] A. L. Ruiz-Rizzo та співавт., 2019, з посиланням на B. T. Yeo та співавт., 2011.

[2] K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017, підрозділ 3.4, перший абзац.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Salience_network.*

[6518] Англ. — *ventral attention network.* Разом із дорзальною мережею уваги *(«dorsal attention network»)* розглядається як елемент реалізації функції уваги *(S. Vossel та співавт., 2014).* Згідно з інтерпретацією K. M. Igelström і M. S. A. Graziano *(2017),* мережа латералізована, правобічна, відрізняється від мережі значущості і включає нижню і середню лобну звивину, передню частину острівця і ділянку IPL/TPJ праворуч. Основна функція переорієнтація зорово-просторової уваги на неочікуваний чи несприймаваний до певного моменту стимул *(S. Vossel та співавт., 2014).* Дорзальна мережа уваги двобічна, включає кору внутрішньотім'яної борозни, кору зони з'єднання між верхньою лобовою і передцентральною борознами (лобове очне поле), відповідає за довільну, цілеспрямовану зміну зорово-просторової уваги стосовно об'єктів зовнішнього світу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_attention_network • S. Vossel та співавт., 2014).*

[6519] Наприклад, у перемиканні уваги із зовнішньо-орієнтованого психічного процесу на внутрішній і навпаки [1], а також підсвідомого, однак пов'язаного з виконанням певного усвідомленого завдання, перемикання фокусу уваги між об'єктами зовнішнього світу [2]; ймовірно, залучення IPC/TPJ у зв'язності з мережею когнітивного контролю до усвідомленого перемикання уваги між об'єктами зовнішнього світу *(K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017).*

[1] У здійсненні цієї функції беруть участь мережа когнітивного контролю, мережа оперантного спокою і мережа значущості *(K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017).*

[2] У здійсненні цієї функції бере участь також вентральна мережа уваги *(Ibid.).*

[6520] K. M. Igelström, M. S. A. Graziano, 2017: *«... the IPL/TPJ has frequently been identified as a core region in bodily self-consciousness and agency, in both correlational studies in which task-related activity was measured and causal studies in which activity in the cortex was directly manipulated».* Стосовно відчуття самоконтролю, або власної волі *(«sense of agency»)* — див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Sense_of_agency#Neuroscience.*

[6521] Інтроспекція.

[6522] Див. с. 202–204, 448, а також виноску 6388.

[6523] Див. с. 424–425.

[6524] В оригіналі — *«moral emotional processing»*; H. Han та співавт., 2016, з посиланням на J. Moll та співавт., 2005, 2007.

[6525] H. Han та співавт., 2016, з посиланням на J. Moll та співавт., 2006.

[6526] В оригіналі — *«attachment»*; H. Han та співавт., 2016, з посиланням на A. Bartels, S. Zeki, 2004. Виявлена активність також і у ділянці мозочка — A. Bartels, S. Zeki, 2004, *fig.* 4b, *fig.* 5a.

[6527] В оригіналі — *«social behavioral network».*

[6528] Англ. — *intercollicular nucleus.*

[6529] В оригіналі — *«social decision making network».*

[6530] Див. також G. Alvarez-Bolado, M. R. Celio, 2016.

[6531] Оглянуто A. Venkatraman та співавт., 2017.

[6532] B. Myers та співавт., 2017; A. Venkatraman та співавт., 2017.

[6533] Аналог *nc. accumbens;* визначна роль у мотивації поведінки, механізмах підкріплення, аддикції чи відрази; S. B. Floresco, 2015; T. Hikida та співавт., 2016; M. Watanabe, M. Narita, 2018; D. C. Castro, M. R. Bruchas, 2019; а також — *https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_accumbens.*

[6534] Механізми реакцій страху, тривоги, відрази, агресії тощо; L. G. Rosen та співавт., 2015; I. Izquierdo та співавт., 2016; а також — *https://en.wikipedia.org/wiki/Amygdala.*

[6535] Див. Частину 2 цієї книги і с. 216-217.

[6536] Щонайменше, глутамат-, ГАМК-, серотонін-, норадреналін-, дофамін-, ацетилхолін- і гістамінергічна.

[6537] Оглянуто S. F. Logue, 2014.

[6538] Див., наприклад, F. Torrealba та співавт., 2012.

[6539] Завдяки їхнім впливам на рецептори перерахованих медіаторних систем; *https://en.wikipedia.org/wiki/Psychoactive_drug#Affected_neurotransmitter_systems.*

[6540] Функція соціального пізнання — *«social cognition».*

[6541] В оригіналі — *«amygdala network»;* виявлення соціально значущих стимулів, формування емоційних відповідей, прагнення до взаємодії з іншими тощо *(D. P. Kennedy, R. Adolphs, 2012).*

[6542] В оригіналі — *«action-observation network».*

[6543] Мережа співчутливості, чуйності — *«empathizing network».*

[6544] І, можливо, розташована поряд, часто у межах просторового діапазону чутливості апарату фМРТ, огорожа *(claustrum; стосовно функції — див.: F. C. Crick, C. Koch, 2005; B. Yin та співавт., 2016)*.

[6545] В оригіналі — *«fusiform face area»;* частина зорового аналізатора, преферентно активується під час розпізнавання облич *(прозопогнозія),* локалізована у однойменній звивині *(g. fusiformis; поле BA 37),* яка відноситься до кори нижньої *(базальної)* поверхні скроневої частки. Хоча питання щодо функції зони на даний час дискусійне, можливо, вона бере участь не стільки у функції розпізнавання облич, скільки у виокремленні знайомих об'єктів чи суб'єктівю. Інформацію у цій виносці наведено за *https://en.wikipedia.org/wiki/Fusiform_face_area.*

[6546] В оригіналі — *«extrastriate body area»;* ділянка, що преферентно активується при спогляданні власного чи іншого людського тіла, його частин, цілеспрямованих їхніх рухів, а також при інконгруентності перцептивної та візуальної інформації стосовно рухів власним тілом *(чи на тлі оцінки рухів іншого; N. David та співавт., 2007);* відноситься до позасмугастої кори *(функціонально — наступна за первинною зоровою корою ділянка зорового аналізатора; включає поля BA 18 і BA 19).* Інформацію у цій виносці наведено за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Extrastriate_body_area* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Extrastriate_cortex.*

[6547] Наприклад, веретеноподібної ділянки розпізнавання обличчя; виразніше — правобічне.

[6548] Термін запропоновано нами; йдеться про порушення пам'яті на імена людей; з грецьк. *το όνομα* — ім'я; виразніше — при лівобічних ураженнях.

[6549] Термін запропоновано нами; в оригіналі — *«fear recognition»*; дефіцит розпізнавання корелятів страху у поведінці іншого; від грецьк. *φόβο* — страх.

[6550] Виразніше при правобічних ураженнях.

[6551] Виразніше при правобічних ураженнях.

[6552] Стосовно етіології: *«Among the vmPFC lesion patients typically included in neuropsychological research studies, brain tissue damage most commonly results from surgically-resected tumors (particularly orbital meningiomas), subarachnoid hemorrhage (particularly from the rupture of aneurysms in the anterior communicating artery), ischemic stroke (particularly involving the anterior cerebral artery), or traumatic brain injury» (B. Schneider, M. Koenigs, 2017).* Важливо, що більшість, якщо не всі клінічні випадки ураження вентральних відділів лобової частки важко точно локалізувати у межах тієї чи іншої функціональної ділянки, а функції VLPFC, VMPFC і орбітофронтальної кори не ідентичні.

[6553] Розгляд ситуацій у ключі, альтернативному щодо звичного; означується питанням *«А що, якщо ...»*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Counterfactual_thinking.*

[6554] В оригіналі — *«physiological arousal».*

[6555] Влучний синонім — *«галюцинації пам'яті»*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Confabulation.*

[6556] Оглянуто у: G. Figueroa, 2016; E. Racine та співавт., 2017.

[6557] Див. с. 471–473.

[6558] Усі ці дані мають руйнівний потенціал стосовно метафізичних уявлень людства лише на полі численних спекуляцій патріотів позитивістського ладу.

[6559] У F. Mameli та співавторів *(2017)* розуміння цього проходить у такому звороті: *«With respect to the potential use of these results in the legal field ...».* Або так: *«Despite the many insights obtained from neuroscience to date, caution is required when incorporating this science into law».*

[6560] F. Mameli та співавт., 2017: *«We believe that the current lie-detection technologies are not sufficient to accurately detect deception on an individual level, and several issues must be considered prior to admitting these neuroscientific tools into the courtroom» (F. Mameli та співавт., 2017).*

[6561] F. Mameli та співавт., 2017: *«The principal areas that require further attention include the limited data at the individual level and the sensitivity of novel technologies to countermeasures; moreover, a limited number of studies have calculated the accuracy in lie detection, and the results are not encouraging (Langleben et al., 2005; Ganis et al., 2011). fMRI studies have demonstrated that these values are in the range of approximately 80–100 %, whereas the accuracy decreases to 33 % when monitoring the countermeasures (Ganis et al., 2011)».*

[6562] F. Mameli та співавт., 2017: *«Neurostimulation approaches provide the possibility of detecting deception by altering an individual's ability to interfere with cognitive functions involved in deceit; however, the research in this field is at an early stage and must be validated. Additional major research efforts should aim to identify the optimal stimulation parameters (site, electrode montage and size, duration, intensity, and online vs. offline). In future studies, approaches that emphasize converging evidence from multiple methods (neuroimaging and neurostimulation techniques) must be developed with the objective to identify a valid neuroscientific method for the detection of deception».*

[6563] Про те, чому так сталося — не на сторінках цієї книги.

[6564] *«Доброго»* чи *«поганого»*, у сенсі конкретних проявів категорій *«добра»* і *«зла».*

[6565] Йдеться передусім про поняття так званого еволюційно значущого альтруїзму.

[6566] Залежний від оцінки певних сенсорно виявних ознак.

[6567] Однак оцінюється свідомо, контекстуально аксіологічному завданню.

[6568] Важливою соціальною ознакою сучасної науки є захоплення медитативними практиками саме Південноазійського і Східноазійського регіону в якості об'єкта досліджень і повне ігнорування багатого досвіду ортодоксального: молитовних медитативних практик з іншим цілепокладанням, яке, однак, теж супроводжується применшенням власного *«я»,* фокусуванням уваги на духовному центрі — тілесному серці, однак закінчується не деперсоналізацією споглядання, а вповні усвідомленим, об'єктивізованим спогляданням Божественних Енергій [1]. У цих практиках відтворювана, програмна складова є лише сходинкою до зустрічі з особистісним Богом і теозису, тобто обоження. У південно- і східноазійських медитативних практиках — технічна, відтворювана складова також є засобом відхилення завіси *«дебелого»* розуму й відкриття *«духовних очей»,* однак за нею актуалізується особистісна порожнеча, оскільки медитатор знаходить досвід зріння у знеособленому, або ж у *«прихована-особистісних»* феноменах, котрі у християнській традиції пов'язують з ворожими Богові духовними категоріями. Спроби опису психічних станів, характерних для медитативних практик Південно- і Східноазійського регіону у популярній зараз топологічній парадигмі, із залученням математичного апарату аналізу абстрактних об'єктів більшої розмірності [2], є перспективними, однак, на наш погляд, не позбавлені прагнень інкорпорувати відповідний доктринальний апарат у світоглядний дискурс постхристиянського технократичного суспільства.

[1] У західному християнстві це явище має свої паралелі; оглянуто лише у російськомовній версії статті — *https://ru.wikipedia.org/wiki/Исихазм.*

[2] Див., наприклад, P. L. A. Schoenberg, D. R. Vago, 2019, с. 215–216.

[6569] Англ. — *body-scanning meditation,* один з видів медитації усвідомленості *(«mindfulness meditation»),* котра традиційно практикується у світоглядно-релігійному контексті Південної і Східної Азії *(https://en.wikipedia.org/wiki/Mindfulness).*

[6570] Англ. — *brain wave vibration.*

[6571] Англ. — *integrative body-mind training*; *https://en.wikipedia.*

org/wiki/Mind-body_interventions.

[6572] Англ. — *loving-kindness meditation*; *https://ru.wikipedia.org/wiki/Метта* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Maitrī.*

[6573] Англ. — *mindfulness based stress reduction*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Mindfulness-based_stress_reduction.*

[6574] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Дзен#Медитативна_практика.*

[6575] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Тибетський_буддизм.*

[6576] *https://en.wikipedia.org/wiki/Soham_(Sanskrit)#Yoga.*

[6577] *Fasc. longitudinalis superior.*

[6578] Значний кірково-підкірковий пучок, що містить волокна, котрі пов'язують тім'яну, поясну, потиличну і скроневу кору з таламусом, ядрами основи мосту й іншими структурами стовбура *(J. D. Schmahmann, D. N. Pandya, 2006).* Бере участь у ряді складних функцій: *«Higher-order proprioception (sense of body in space); execution of appropriate motor acts, spatial attention; top-down control of attentional focus, higher-order somatosensation; working memory» (K. C. R. Fox та співавт., 2014).*

[6579] Ймовірно, ідеться про *«thalamocortical radiation»* — віялоподібно поширену вздовж ростракаудальної осі групу волокон, що з'єднують таламус і кору великого мозку *(https://en.wikipedia.org/wiki/Thalamocortical_radiations)*.

[6580] І/або інших кількісних характеристик, які непрямо свідчать про кількість нейронів.

[6581] Порівняно з референтними даними.

[6582] Кора острівця.

[6583] Премоторна кора *(поле BA 6),* дорзальна ACC і MCC, лобово-полярна кора і DLPFC *(поля BA 10 і BA 9)*.

[6584] В оригіналі — *«mindfulness meditation».*

[6585] Її присередина *(медіальна)* припоясна частина.

[6586] В оригіналі — *«Global Workspace Model»*.

[6587] Див. с. 225–241.

[6588] *Forceps minor.*

[6589] В оригіналі — *«long-term meditators»;* думаємо, йдеться саме про осіб, котрі володіють значним досвідом медитативної практики, а не про тих, чиї конкретні епізоди медитації довготривалі.

[6590] З посиланням на P. Vestergaard-Poulsen та співавт., 2009.

[6591] Йдеться про *«cortical gyrification» — https://en.wikipedia.org/wiki/Gyrification#Measurements_of_gyrification.*

[6592] З посиланням на E. Luders та співавт., 2012.

[6593] В оригіналі — *«focused attention meditation».*

[6594] В оригіналі — *«open-monitoring meditation».*

[6595] В оригіналі — *«transcendental meditation».*

[6596] В оригіналі — *«loving-kindness meditation».*

[6597] В оригіналі — *«meditation-naïve adults».*

[6598] Медитація з фокусуванням уваги пов'язана з двобічним збільшенням α-активності у передніх відділах мозку, медитація з відкритим моніторингом — з лівобічним збільшенням; для обох зазначених видів медитативної практики характерна однакова інтенсивність γ-активності над лобовими частками і різне збільшення γ-активності над тім'яними і потиличними ділянками *(наведено за D. J. Lee та співавт., 2018).*

[6599] В оригіналі — *«mindfulness meditation».*

[6600] Див. с. 417–420.

[6601] В оригіналі йдеться про стан *(техніку, здатність до) «nondual awareness».*

[6602] Ймовірно, її ростролатеральної частини.

[6603] Тобто, у стані оперантного спокою.

[6604] Участь в обробці соматомоторної інформації.

[6605] Участь в обробці візуально-просторової інформації.

[6606] Участь у реалізації епізодичної пам'яті.

[6607] Участь у пов'язаній з когнітивним процесом асоціації інформаційних потоків.

[6608] З посиланням на: D. S. Margulies та співавт., 2009; S. Zhang, C. Li, 2012. Загалом *(оглянуто Z. Josipovic, 2019),* преклин бере участь у корелятах суб'єктивізації чуттєвого досвіду [1], у функції автобіографічної епізодичної пам'яті [2], в інтеграції інформації від внутрішніх і зовнішніх подразників, інтеграції когнітивної та емоційної складових, уніфікації перцептуального, емоційного і когнітивного досвіду [3].

---

[1] Йдеться про *«self-related aspects of experience»*; залучена вентральна задня частина преклину разом з PCC *(Z. Josipovic, 2019).*

[2] Йдеться про *«episodic memory-based self»*; залучений преклин разом з присерединними відділами скроневої кори у межах мережі виконавчого контролю *(Ibid.).*

[3] В оригіналі: *«... unifying various features of experience ... or as traditionally expressed, of unifying body, heart and mind (Dorjee, 2016; Josipovic, 2014)» (Ibid.).*

[6609] Нагадаємо, що функція самоусвідомлення *(«self awareness»)* корелює з активністю MPFC, ACC, а також медіальних ділянок тім'яної кори і PCC; іншими важливими у цьому відношеннями ділянками кори, ймовірно, є острівець, кутова звивина і деякі підкіркові ядра *(оглянуто H. C. Lou та співавт., 2017; див. с. 216–217).*

[6610] В оригіналі — *«arousal».*

[6611] З посиланням на D. Tomasi, N. D. Volkow, 2011.

[6612] З посиланням на: B. A. Vogt, S. Laureys, 2005; E. Garcia-Rill та співавт., 2012.

[6613] З посиланням на: A. Lutz та співавт., 2004; P. L. A. Schoenberg та співавт., 2018.

[6614] З посиланням на: M. R. Dressler та співавт., 2012; X. Liu та співавт., 2014.

[6615] У цитованій праці — кора внутрішньотім'яної борозни, верхньої тім'яної часточки і поля BA 8 *(лобове очне поле)*.

[6616] В оригіналі — *«highest state of consciousness» (S. Deepeshwar та співавт., 2019, див. підрозділ 1.2).*

[6617] Чи *«єдності з реальністю»*, в оригіналі — *«being one with reality».*

[6618] S. Deepeshwar та співавт., 2019, з посиланням на J. R. Sato та співавт., 2012.

[6619] В оригіналі — *«selflessness».*

[6620] В оригіналі — *«timelessness».*

[6621] *Fig.* 1, *fig.* 2.

[6622] Якщо ми вірно зрозуміли, за словами P. L. A. Schoenberg і D. R. Vago *(2019, с. 214–215)* розрізняють наступні рівні медитативної вправності: **1)** *«релаксаційні техніки»* — на основі усвідомленого підсилення нейровісцеральної і нейросоматичної інтеграції, контролю над психічними репрезентаціями власного тіла і внутрішніх органів, їх функції, отримання ефективного, приміром, релаксаційного результату; **2)** *«концентраційні техніки»* — техніки уваги, формування здатності до фокусування на певних ментальних об'єктах у стані *«метаінформованості»* й *«метауважності» («meta-awareness»);* **3)** *«техніки прозріння» («insight practices»)* — усвідомлення і умосяжне зріння того, що всі об'єкти психіки, передусім, є репрезентатами об'єктів зовнішнього світу, конструктами свідомості і розуму, є *«нічим»,* одягнутим суб'єктом у ментальну маску; *de facto* — це *«практичний»* аналог соліпсизму, притаманний даосизму, деяким інтерпретаціям буддизму *(наприклад, дзен-будизму)* і деяким варіантам індуїстського світогляду; **4)** практики осягнення фіктивності особистісної просторової *(внутрішній і зовнішній світ)* і темпоральної (минуле і майбутнє) дуальності — *«non-dual practices», «просвітлення»* розуму у сенсі усвідомлення хибності суб'єктивної дуалізації дійсності; **5)** практична антидуалізація розуму, знеособлення, усвідомлення дуальності як метапричини страждання і у зв'язку із цим набуття особливого стану *«об'єднаного співстраждання» («unified compassion»),* відмінного, щоправда, за словами авторів, від звичайних соціоемоційних відповідників цього словосполучення знеособлювальні практики, рутинне подолання суб'єктності, тобто дуалізму, породженого особи-

стісним буттям. Важко зрозуміти чи має цей останній рівень емоційну складову, котра завжди є похідною особистісного буття *(емпатія як емоція щодо іншого суб'єкта, реалізована через власну суб'єктність);* можливо, йдеться про *«співпереживання»* ситуації безособистісної спільності; вповні очевидно, що усі ці психологічні інтерпретації є питомо особистісними; як *«знеособити»* їх і тим самим описати описуваний авторами психологічний стан взагалі — напевне, не знають навіть самі апологети медитативного поступу. На наш погляд, йдеться про суттєву прогалину доктринального характеру відсутність врозумливої інтерпретаційної складової розглядуваного концепту. І це цілком зрозуміло: знеособлювальна доктрина не може бути прихильною до *«словесного»,* дослівно — логічного розмислу *(λόγος — слово),* оскільки слово — типовий особистісний феномен, явище особистісного буття людини.

6623 R. Chaix та співавт., 2020; M. J. Álvarez-López та співавт., 2022.

6624 T. Koren та співавт., 2021; T. Koren, A. Rolls, 2022; A. Rolls, 2023.

6625 Див. с. 221–222.

6626 Приклади таких сполук: *N, N-dimethyltryptamine • mescaline,* або *3,4,5-trimethoxy-phenethylamine • psilocybin,* або *4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine • lysergic acid diethylamide*, або LSD.

6627 Маємо на увазі політеїстичні і пантеїстичні релігії.

6628 Оглянуто у: F. S. Barrett, R. R. Griffiths, 2018; M. W. Johnson та співавт., 2019. Див. також: R. R. Griffiths та співавт., 2019; A. K. Davis та співавт., 2020.

6629 Термін, семантичне поле котрого значною мірою перекривається зі змістовим полем терміна *«галюциноген»*; психоделіки поряд з дисоціативними речовинами і деліріантами формують клас галюциногенів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Psychedelic_drug • https://en.wikipedia.org/wiki/Hallucinogen).*

6630 Оглянуто M. W. Johnson та співавт., 2019.

6631 Оглянуто M. W. Johnson та співавт., 2019.

6632 F. S. Barrett, R. R. Griffiths, 2018, розділ 10. Зміни активності кори нижньої тім'яної часточки пов'язана з просторовим, часовим і тілесним самозабуттям, тобто формуванням психологічного стану *«виходу за межі себе»* [1] *(оглянуто F. S. Barrett, R. R. Griffiths, 2018).* Кора нижньої тім'яної часточки важлива для функції інтероцептивної уваги *(E. R. Stern та співавт., 2017),* бере участь у просторовому пізнанні, у функції емпатії, пам'яті, в осмисленні *(«semantics»),* у з'ясуванні і відстеженні намірів іншого, у категорійній і фонологічній обробці інформації, у функції уважного, усвідомленого опрацювання інформації *(«attentional processing»),* у виявленні цілі й у переорієнтуванні на основні подразники, у функції метризації часу і з'ясуванні темпоральних зв'язків *(оглянуто F. S. Barrett, R. R. Griffiths, 2018).* MPFC і PCC — ключові у формуванні відчуття самоусвідомлення, самосвідомості, самоуваги, внутрішнього діалогу, самосудження, оцінки власних вчинків, тобто самокритичності, самовміщення у пам'ять, тобто автобіографічного оформлення пам'яті; останнє неможливе без парагіпокампальної кори і гіпокампа; важливі функції PCC — внутрішньо сфокусоване пізнання й інтегративне відчуття власного *«я» (Ibid.).*

[1] Дослівно — самотрансцендентність, *«self-transcendence».*

6633 Йдеться про *N,N-dimethyltryptamine,* DMT.

6634 В оригіналі — *«self-transcendence».*

6635 В оригіналі — *«internal mentation».*

6636 n = 36, середній вік — ~20 р.

6637 Англ. — *white matter integrity.*

6638 Див., приміром, *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_religion#Psychopharmacology.*

6639 F. S. Barrett, R. R. Griffiths, 2018: *«Although the most fundamental questions regarding mystical experiences presently evade a reductive neuroscientific explanation, analysis of the biological correlates suggestive of underlying mechanisms of mystical experiences is tractable».* У цій та схожій інформації цікаво те, що всі психотропні речовини, котрі викликають квазімістичні переживання, діють на елементи типових медіаторних систем мозку. Це означає принципову можливість реалізації нетипових станів психіки *«силами мозку»,* наявність у людини *«аутогалюцинаторних можливостей».* Однак визнання такої можливості не дає відповіді на складні світоглядні питання і не може бути аргументом для нівелювання релігійних доктрин чи практик: сновидіння, як і складні галюцинації, не є джерелом несуперечливої доктринальної інформації. Якщо ж розглядати інші духовні стани людини, під час яких така інформація отримувалась духовними посередниками *(медіаторами),* лише як певні *«вікна»* у *«позасвідомісний світ людини»,* одразу ж виникає питання стосовно онтології й генеалогії цього *«світу»,* його зв'язного з доктринальної точки зору контенту, а також стосовно його трансперсонального характеру: з історії релігій відомо, що доктринальна інформація, отримувана у різні часи й різними посередниками, цілісна. Ці питання — а вони є ключовими у всій цій історії з квазіспіритуальними властивостями галюциногенів — залишаються без відповіді, що демотивує розгляд теми у такому ключі. Адже, не знаючи нічого про залаштунки людської психіки, — на чому може базуватися наша впевненість, що саме вони *(«залаштунки»)* є джерелом доктринальних релігійних знань, а не, приміром, Хтось Інший? Водночас, не всі атипові й інформаційно значущі психічні феномени можна безумовно і беззастережно відносити до категорії галюцинацій *(оглянуто у Ж.-К. Ларше, 2008; М. К. Irmak, 2012).* У зв'язку з чим виникає інше, уже теолого-антропологічне питання: чи не є ця внутрішня *«аутогалюцинаторна здатність»* мозку рудиментом системи *«духовного зору»,* засобу споглядання *«духовного світу»*?

6640 Для ознайомлення з актуальними точками зору: *https://en.wikipedia.org/wiki/Hypnosis • https://uk.wikipedia.org/wiki/Гіпноз • https://ru.wikipedia.org/wiki/Гипноз#Альтернативный_взгляд_на_феномен_гипноза.*

6641 Поглинутості, особливо глибокого включення у власні переживання, у тому числі уявні, фантазійні.

6642 А також лобово-полярної кори і, можливо, задньої тім'яної кори.

6643 А також острівця і, ймовірно, мигдалеподібного комплексу.

6644 Передусім MPFC, а також, ймовірно, PCC, кори кутової звивини і кори медіальної поверхні скроневої частки.

6645 Своєрідна *«десуб'єктивізація»,* характерна для багатьох медитативних станів — див. вище. Такий висновок виглядає неоднозначно, враховуючи можливе збільшення уяви у стані абсорбції; можливо, це збільшення пов'язане з преферентною для гіпнозу активацією медіальних ділянок кори язикової звивини, котра бере участь у вищій обробці зорової інформації й у механізмах образної уяви.

6646 Йдеться про поняття *«trait of 'absorption'»* у M. Lifshitz та співавт., 2019.

6647 Вона засаднича, трансперсональна і тому питомо універсальна, як правило, світоглядна й фіксована мовними засобами.

6648 Вона суттєво індивідуалізована, практично-орієнтована, як правило, спрямована на вирішення конкретних завдань носієм релігійної доктрини, у межах стратегічного, окресленого доктринально напрямку.

6649 Як усвідомленого, доктринального цілісного світоглядно-духовного концепту з різним, часто неартикульованим, підґрунтям.

6650 Поведінкового атрибуту психіки, котрий не завжди інтегрується саме у якісь чіткі, систематизовані релігійно-світоглядні переконання суб'єкта.

6651 L. Miller та співавт., 2019: *«A potential challenge in studying spiritual experiences involves the vast variety of spiritual*

experiences that may have varying degrees of relevance or meaning to different individuals».

[6652] L. Miller та співавт., 2019: *«A potential solution to this situation involves the generation of personally-relevant, individually-tailored scripts that relate to spiritual experiences».* Від себе додамо, що іншим засобом вирішення цієї проблеми слід вважати врахування рис особистості при обрахунку частки її даних у статистичному узагальненні, тобто розробки системи статистичного *«зважження»* отриманих індивідуальних результатів на особливості психіки індивіда.

[6653] При порівнянні з активністю на тлі відтворення добровольцем у своїй уяві стану релаксації.

[6654] При порівнянні з активністю на тлі відтворення добровольцем у своїй уяві стресогенної ситуації.

[6655] Йдеться про описані текстуально вказівки для викликання в уяві образів, котрі активують спіритуальні відчуття, стресові чи релаксаційні переживання — L. Miller та співавт., 2019, підрозділ *"Imagery Script Development Procedures"*. Важливо також, що фактор релігійності *(а не спіритуальності)* у цих осіб не вивчали. Демографічний зріз групи: *«Twenty-seven English-speaking young adults (mean age: 22 ± 2.2 years, range 18–27 years; 12 female)» (Ibid.).*

[6656] L. Miller та співавт., 2019, *"Introduction"*, с. 2, лівий стовпчик, 2-й абзац зверху.

[6657] L. Miller та співавт., 2019: *«In two reports from the same group, excitatory stimulation of the inferior parietal lobule (IPL) using intermittent theta burst stimulation was associated with decreases in implicit religiousness and spirituality (Crescentini et al. 2015), whereas a virtual lesion of the IPL using repetitive transcranial magnetic stimulation induced rapid increases in implicit religiousness and spirituality (Crescentini et al. 2014)».*

[6658] Йдеться про *«impulse control».*

[6659] В оригіналі — *«planned reasoning».*

[6660] Англ. — *spatial reasoning.*

[6661] Ймовірно, L. Miller та співавтори *(2019),* посилаючись на ряд першоджерел, у тому числі на H. C. Lou та співавторів *(2017)*, мають на увазі праву тім'яну частку.

[6662] Див. с. 218–219.

[6663] Знову ж таки, ймовірно, L. Miller та співавтори *(2019),* посилаючись на ряд першоджерел, у тому числі на H. C. Lou та співавторів *(2017)*, мають на увазі передусім праву тім'яну частку.

[6664] L. Miller та співавт., 2019, з посиланням на H. C. Lou та співавт., 2004.

[6665] За таких умов *(спогади про себе, порівняно зі спогадами про найкращого друга чи про Датську Королеву)* H. C. Lou та співавтори *(2004)* за допомогою позитронної емісійної томографії спостерігали зменшення активації у правій тім'яній часточці і збільшення у лівій латеральній скроневій корі *(передні відділи середньої скроневої і нижньопередні відділи верхньої скроневої звивини)* при зменшенні самовідношення згадуваної інформації *(див. градацію самовіднесеності серед трьох видів спогадів).* Зазначена скронева ділянка проявляла зв'язність з MPFC, кора нижньої тім'яної часточки — з присередниною тім'яною корою. Причому саме присередина тім'яна кора відіграє головну роль у мережі самореференції *(до якої включають MPFC, латеральну скроневу і кору нижньої тім'яної часточки),* оскільки її пригнічення транскраніальним магнітним впливом гальмує аутобіографічні спогади. Така мережа фактично є частиною мережі оперантного спокою, що підтверджується очевидним фактом самозанурености стану оперантного спокою *(H. C. Lou та співавт., 2004)*.

[6666] В оригіналі — *«posterior superior parietal lobule».*

[6667] В оригіналі — *«deafferentation from the bodily Self»;* A. Finisguerra та співавт., 2019, з посиланням на A. B. Newberg, J. Iversen, 2003.

[6668] Експериментальна вибірка у дослідженні A. Finisguerra та співавторів *(2019):* 24 студенти Лейденського університету італійського походження *(13 — чоловічої статі, вікові межі — 18–35 років, середній вік — 24.54 ± 2.93 р.)*, які не вживали наркотичних речовин протягом останніх 12 міс., були вірянами Католицької Церви і не мали протипоказів щодо здійснення черезшкірної стимуляції блукаючого нерва *(детально не наводимо).* Основні дослідницькі інструменти: **IAT** *(Implicit Association Test, кілька варіантів),* італійська версія опитувальника **INSPIRIT** *(Index of Core Spiritual Experience)* та шкала **ST** *(шкала «Temperament and Character Inventory», підшкала «Self-transcendence»; детальніше — https://en.wikipedia.org/wiki/Temperament_and_Character_Inventory).*

[6669] Доктринальної, усвідомленої, такої, котру можна виповісти.

[6670] Спіритуальної, прихованої, неусвідомленої.

[6671] *«self-transcendence ... a character trait (i.e., intuitive, judicious, spiritual)» (Y. Hakamata та співавт., 2013).*

[6672] Фактично, йдеться про сучасний варіант марновірства, для якого характерне сформоване маскультом переконання в існуванні *«звичайних»* паранормальних явищ, однак у переважній більшості відсутня хоч яка-небудь цілісна доктринальна складова.

[6673] Величина генеральної сукупності — більше тисячі осіб, з них віруючі — 25 %, невіруючі — 41 %, *«духовні, але не релігійні» («spiritual but not religious»)* — 34 %; жінки — 58 %.

[6674] Використовували шкалу *«Schizotypal Personality Disorder scale»*; див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Schizotypy.*

[6675] A. K. Willard, A. Norenzayan, 2017: *«They also scored significantly higher on what is classified as odd behavior, suggesting that SBNR [spiritual but not religious subjects] report more unconventional behaviors on average than the rest of the population».*

[6676] *https://en.wikipedia.org/wiki/Schizotypy.*

[6677] Метакогніція — одночасне контекстуальне уявлення про власний внутрішній світ, тобто про себе, і про оточуючий світ, тобто про інших *(P. Bob та співавт., 2016, розділ 4, перший абзац).* Визначення україномовної Вікіпедії згадує керувальний аспект перед спостережним, так що метакогніція розглядається як *«свідоме керування своїми пізнавальними процесами»,* і далі — як *«спостереження за собою в процесі прийняття рішень, у тому числі в ситуаціях морального вибору, самокорекція» (https://uk.wikipedia.org/wiki/Метакогніція).*

[6678] P. Bob та співавт., 2016: *«Based on these findings metacognition, as a most prominent aspect of meditation increasing self-reflective attentional functions, most likely may be described as a highly integrated state of consciousness (Jankowski and Holas, 2014) related to high neuronal connectivity and integration (Fell et al., 2010; Travis and Shear, 2010)».*

[6679] В оригіналі — *«left and right inferior posterior parietal regions»;* видалення здійснювали у зв'язку з видаленням гліоми.

[6680] Самопозамежності, самоунезалежнення; англ. — *self-transcendence*; верифіковано спеціальними опитувальниками.

[6681] В оригіналі — *«bodily knowledge».*

[6682] Йдеться про тілесне самоусвідомлення.

[6683] Цікаво, однак L. Miller та співавтори *(2019)* пов'язують виявлений C. Urgesi та співавторами *(2010)* ефект з регенерацією *(і, ймовірно, збільшенням активності)* мережі навколо зони ураження: *«Spontaneous immersion of spiritual awareness, perception, and relationship to the transcendent was associated with regeneration around lesions in the parietal cortex ...».* Можливо, автори у такий спосіб відреагували на фразу з першоджерела *«This would carry out the fundamental implication that novel approaches aimed at modulating neural activity, e.g., repetitive transcranial magnetic stimulation, may* ***up- or downregulate brain plasticity*** *and ultimately pave the way to new treatments of personality disorders» (виділено нами — B. M.),* однак її смисл у полягає у пропозиції збільшувати пластичність задля компенсації втрати функції ушкоджених ділянок кори й тим самим обмежувати пов'язані з ушкодженням зміни психічної сфери. Концепція C. Urgesi та співавторами *(2010)* стосовно конкуренції між абстрактним внутрішнім світом і тілесною самоусвідомленістю, на наш погляд,

помилкова, однак вона влучно відображає інтуїцію стосовно конкурентності між інтероцептивним фундаментом суб'єктності і спіритуальною трансцендентацією. Хоча й це не вповні вірне твердження: подолання суб'єктності є самоціллю лише у духовних практиках Південної і Східної Азії, тоді як християнська традиція у її ісихастських практиках глибоко особистісна.

6684 Правші, переконані віруючі; референтна група — 6 нерелігійних осіб із середніми здібностями у сфері уяви і мови.

6685 Порівняно зі змінами на тлі читання відомого німецького дитячого віршика чи інструкції з користування телефонною карткою.

6686 Йдеться про перед-додаткову рухову ділянку — *«pre-supplementary motor area» (pre-SMA).*

6687 *Precuneus*.

6688 Точну анатомічну ділянку не зазначено.

6689 Повна офіційна назва Чину: *Ordo Fratrum Beatissimæ Virginis Mariæ de Monte Carmelo* — Орден братів Пресвятої Діви Марії з гори Кармель; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кармеліти • https://en.wikipedia.org/wiki/Carmelites.*

6690 Кількість осіб, залучених у дослідження — n = 15; у якості референтного стану відтворювали спогади найістотнішого переживання єдності з іншою людиною; активність перелічених далі ділянок вища, ніж на тлі референтного стану.

6691 Стан оперантного спокою, очі закриті.

6692 Ділянка переходу між мостом і довгастим мозком.

6693 Порівняно з нейтральними стосовно теми Різдва.

6694 Величина вибірки — n = 10, аналогічною була кількість осіб референтної групи — громадян того ж міста, котрі не святкують Різдво і в силу цього не мають до цієї події особливих сентиментів. Суму почуттів, провокованих в експерименті, можна описати ідіомою *«дух Різдва»* — *«Christmas spirit»*. A. Hougaard та співавт., 2015: *«The Christmas spirit has been a widespread phenomenon for centuries, commonly described as feelings of joy and nostalgia mixed with associations to merriment, gifts, delightful smells, and copious amounts of good food».*

6695 Результати цієї роботи спотворено до гротескної вульгарності науково-популярними виданнями посереднього ґатунку, згідно з повідомленнями яких *«у мозку було виявлено центр Різдва» (як варіант — «Дух Різва»)*. Посилання читач може знайти сам.

6696 Вік — 27.4 ± 3.6 р., жінки — n = 7, чоловіки — n = 12.

6697 Преролландова ділянка двобічно, лівий мозочок, ліва енторінальна кора, права передня темпоральна кора, вентральний стріатум ліворуч, полюс лобової частки ліворуч — на початковій фазі експерименту; верхня скронева звивина праворуч, мозочок двобічно, преролландова кора праворуч, передня частина середньої лобової звивини ліворуч, ACC праворуч, задня частина верхньої лобової звивини ліворуч, лушпина ліворуч, вентральний стрітум ліворуч — фаза читання духовних писань; мозочок двобічно, центральна частина мосту, середній мозок ліворуч, задня частина верхньої і нижньої лобової звивини ліворуч, вентральний стріатум праворуч, верхня скронева звивина праворуч, PCC праворуч, преролландова ділянка праворуч, премоторна кора праворуч — завершальна фаза експерименту.

6698 Почерпуваної з Духовного Писання.

6699 Чи внутрішнього моніторингу власних намірів *(інтенцій)* і контенту про наприродне у власній свідомості? D. Kapogiannis та співавт., 2014: *«...to monitor the intent and involvement of supernatural agents (SAs; intent-related ToM)».*

6700 В оригіналі — *«affective theory of mind».*

6701 Вербалізована.

6702 Центру Брока.

6703 Центру Верніке.

6704 В оригіналі — *«Beliefs implying less involved [supernatural agents] and evoking imagery activated a pathway from right lateral temporal to occipital regions. This pathway was more active in non-religious compared to religious subjects, suggesting greater difficulty and procedural demands for imagining and processing the intent of [supernatural agents]» (D. Kapogiannis та співавт., 2014; абревіатури розкрито у квадратних дужках нами — В. М.).*

6705 З наявних у статті даних можна зробити висновок, що суттєво інтенсивнішу атрофію протягом періоду у 2–8 років спостереження виявляли у осіб, котрі відзначали про наявність релігійного досвіду, котрий змінив їхнє життя, духовно народжених протестантів *(«born-again Protestants»)*, католиків чи осіб без деномінаційної прив'язки порівняно з протестантами, котрі протягом періоду спостереження не переживали моменту духовного народження.

6706 Генеральна сукупність складалась в основному з протестантів; особи нехристиянського віросповідання не включались; вік залучених осіб — більше 58 років.

6707 І *«духовне народження»* на початку експерименту — *«being born-again».*

6708 У тому числі і через соціальний вимір релігійності.

6709 ~10 років.

6710 Вік — більше 58-ми років; релігійна приналежність: більшість — християни *(в основному протестанти, а також католики)*.

6711 Йдеться про *«baseline cerebral volume».*

6712 Деномінаційна належність не розкрита.

6713 Тобто асоційоване зі збільшеним об'ємом.

6714 Поле BA 21 у поширенні до полюса скроневої частки. У літературі наявне цікаве спостереження об'ємного новоутворення *(нейроепітеліальна пухлина або кавернозна мальформація),* локалізованого у задньому таламусі і внутрішній капсулі жінки 48-ми років, котре супроводжувалося періодичними спалахами хворобливої релігійності *(з артикулюванням відчуття зв'язку з Богом)* з фізичними самоушкодженнями, слуховими галюцинаціями і ритуалізмом; *«релігійна»* симптоматика послаблювалась на тлі антипсихотичних препаратів і відновлювалися при послабленні психофармакологічного впливу *(L. L. Dutschke та співавт., 2017).* Променева терапія/хірургія або звична хірургія пухлини не використовувалася, зважаючи на стабілізацію її об'єму і невролого-психічного стану *(Ibid.)*.

6715 Тобто асоційоване зі зменшеним об'ємом.

6716 Тобто наявність сумнівів у існуванні Бога.

6717 Тобто асоційоване зі збільшеним об'ємом.

6718 У її релігійному вимірі.

6719 Див. J. R. Howlett, M. P. Paulus, 2015; R. J. Seitz та співавт., 2017.

6720 Саме такий термін нам видається найбільш влучним для найменування переконаності у вірності, правильності тієї чи іншої рутинної, не пов'язаної зі сферою релігійності, інформації; автори ж використовують лексичну діаду *«belief and believing»*, дослівно — віра і вірування *(як процес);* також вони очікувано диференціюють *«believing»* і *«knowing».* R. J. Seitz та співавт., 2018: *«Our basic hypothesis is that brain activity constituted by neural circuits that enable believing results in meaningful probabilistic representations, or putative brain products, called beliefs».*

6721 Прийняття рішення стосовно подальшої дії пов'язане з урахуванням ймовірності винагороди *(R. J. Seitz та співавт., 2017, з посиланням на F. Grabenhorst, E. T. Rolls, 2011)* і витрат *(йдеться про тріаду «action-perception-valuation»)* та інтуїтивним, підсвідомим вибором *(триває менше 400 мс; R. J. Seitz та співавт., 2017, з посиланням на: X. Chen та співавт., 2010; T. Kahnt та співавт., 2010; M. Schultze-Kraft та співавт., 2016).*

6722 Посилаючись на: J. R. Howlett, M. P. Paulus, 2015; M. Ninaus та співавт., 2013. При відтворенні системи асистованого комп'ютером зворотного зв'язку *(«neurofeedback paradigm»)* демонстрація учасникам *(здорові добровольці)* ніяк не пов'язаних з їхньою реальною мозковою активністю результатів

(відтворення неправдивих, шахрайських результатів) спричиняла активацію системи виконавчого контролю мозку *(острівець двобічно, ACC, SMA, DLPFC)* задля *«самовиправлення»* і досягнення бажаного результату; у випадку пасивного спостереження, без наміру *«самокорекції»* спостерігали преферентну активацію кутової звивини *(M. Ninaus та співавт., 2013)*. Чи можна ці результати інтерпретувати у контексті опису мережевих корелятів рутинних переконань *(віри у правдивість реалізованої процедури, впевненості і потреби корекції власних дій у межах експерименту)* — незрозуміло, оскільки за такого експериментального дизайну стан переконаності у правдивості отримуваної інформації і зусилля щодо корекції власної поточної активності не диференційовані.

[6723] Функція оцінки отримуваної інформації та її репрезентація у сфері свідомості суб'єкта; *«Valuation of perceived information and making attributions intimately involves the medial frontal cortex (Grabenhorst & Rolls, 2011; Kahnt et al., 2010; Seitz et al., 2006; & van Overwalle, 2009)» (R. J. Seitz та співавт., 2017)*.

[6724] Забезпечення уважного прийняття рішення — «*making attentive decisions*».

[6725] Оцінювання відтермінованої винагороди.

[6726] Наводимо за R. J. Seitz та співавт., 2017.

[6727] Тобто переконань; *«decisions based on inferential beliefs about subliminal information»*.

[6728] Двобічно; праворуч — передні і задні ділянки.

[6729] Вивчали вплив аргументів, котрі суперечать соціально-політичній парадигмі носіїв ліберального світогляду.

[6730] Цікаво, що цей убивчий своєю тривіальністю висновок отримано саме на вибірці з носіїв ліберального світогляду — одвічних борців з усілякими *«дрімучими упередженнями»*.

[6731] Тобто, ймовірно, і релігійно-світоглядних переконань. Про те, що автори мають на увазі *«переконання у широкому сенсі слова»*, свідчить відповідний фрагмент, особливо посилання на S. Han та співавторів *(2008): «The psychophysical and neurophysiological processes that underpin the expression of beliefs have been found to involve the medial dorsal pFC (Kaplan et al., 2016; Krueger & Grafman, 2013; Seitz & Angel, 2012). In a cross-cultural comparison, narratives about individuality and belonging to a social group were shown to be associated with activation of the dorsal medial frontal cortex (Han et al., 2008), supporting the idea that the medial dorsal frontal cortex plays a critical role in maintaining a stable belief»*.

[6732] Англ. — *pre-supplementary motor area*, pre-SMA.

[6733] В оригіналі — *«pure sensory surprise»*.

[6734] Із матеріалу цитованої тут статті M. M. Nour та співавторів *(2018)* для нас залишилось незрозумілим, яким чином встановлювали заявлений зв'язок між маніфестацією параноїдних ідеацій та іншими, досліджуваними у праці психологічними явищами.

[6735] З посиланням на J. D. Howard, T. Kahnt, 2018.

[6736] В оригіналі — *«belief updating»;* у порівнянні з патерном активності на тлі оновлення уявлень про значущість отримуваної інформації *(«adjusted for expectancy violation»)* виявлено істотні особливості змін активності у ділянці кори середньої лобової звивини, верхньої лобової борозни і внутрішньотім'яної борозни двобічно, а також у ділянці кори преклина.

[6737] В оригіналі — *«value updating»*; включає VMPFC праворуч, MPFC і поясну кору, підколінну ділянку *(поле BA 25)*, кору верхньої скроневої звивини ліворуч, кору нижньої тім'яної часточки ліворуч.

[6738] В оригіналі — *«expectancy violation»*; значущі зміни на тлі такого стану виявлено лише у ділянці переднього острівця двобічно, навіть з поправкою на результати моніторингу кореляту оновлення уявлення *(K. Kobayashi, M. Hsu, 2017, підрозділ "Neural correlates of expectancy violation")*.

[6739] В оригіналі — *«mere surprise»*.

[6740] При цьому стратегія людини у цілому спрямована на зменшення невизначеності, непередбачуваності, і цей процес залежить від уявлень про можливість такого зменшення, а також може зумовлювати ігнорування простого подиву як реакцію на непередбачуваність.

[6741] Слід враховувати, що усвідомлення відхилення результату від очікуваного або сприйняття нової інформації, котра суперечить усталеним уявленням, обумовлює суттєві психоемоційні реакції — сум'яття, внутрішній конфлікт, тривогу, невпевненість у собі тощо, котрі теж мають складні мережеві кореляти.

[6742] Pre-supplementary motor area.

[6743] І формулюванні ступеня впевненості у своїй оцінці. Детальний опис цієї частини дослідження надано у підрозділі *"Experimental Design"* праці J. R. Howlett, M. P. Paulus *(2015)*.

[6744] Як правило, твердження із звичайної науково-практичної пізнавальної сфери.

[6745] І формулюванні ступеня впевненості у своїй оцінці.

[6746] Як правило, твердження аксіологічного, етичного, релігійного чи афористичного характеру.

[6747] З урахуванням поправки Бонферроні чи без неї — для тих чи інших показників.

[6748] В оригіналі — *«better white-matter integrity»*.

[6749] *Fasc. longitudinalis superior.*

[6750] *Forceps minor.*

[6751] *Capsula externa.*

[6752] *Fasc. occipitofrontalis inferior.*

[6753] Характерні функції, котрі можуть долучатися до формування феноменів релігійної сфери *(мовою оригіналу)*: *«memory retrieval, emotional coloring of experience, biological motion perception, face perception, visions, hallucinations, déjà-vu experiences» (M. van Elk, A. Aleman, 2017)*.

[6754] Англ. — *fusiform face area*; *g. fusiformis*, нижня скронева кора, поле BA 37; *https://en.wikipedia.org/wiki/Fusiform_face_area*.

[6755] Характерні функції, котрі можуть долучатися до формування феноменів релігійної сфери *(мовою оригіналу)*: *«bodily self-consciousness; multisensory integration; mystical experiences; self-transcendence; out-of body experiences; feeling of a presence» (M. van Elk, A. Aleman, 2017)*.

[6756] Характерні функції, котрі можуть долучатися до формування феноменів релігійної сфери *(мовою оригіналу)*: *«self-referential processing; mind-wandering; mystical experiences; ego-dissolution; reflective religious beliefs» (M. van Elk, A. Aleman, 2017)*.

[6757] Характерні функції, котрі можуть долучатися до формування феноменів релігійної сфери *(мовою оригіналу)*: *«theory-of-mind network; social cognition; communication; intentionality perception; prayer; belief in personal God; over-attribution of agency» (M. van Elk, A. Aleman, 2017)*.

[6758] Характерні функції, котрі можуть долучатися до формування феноменів релігійної сфери *(мовою оригіналу)*: *«error-monitoring mechanisms; prediction error-monitoring; belief-maintenance and updating; openness to religious authority and rituals» (M. van Elk, A. Aleman, 2017)*.

[6759] Гра слів.

[6760] Див., приміром, метааналітичні дослідження: P. Mueller та співавт., 2001; H. G. Koenig, 2012.

[6761] Оглянуто у: H. G. Koenig, 2012; J. P. B. Goncalves та співавт., 2015; L. Hilton та співавт., 2017.

[6762] Англ. — *quality of life*.

[6763] Оглянуто у: H. G. Koenig, 2012; J. P. B. Goncalves та співавт., 2015, 2017.

[6764] H. G. Koenig, 2012; H. O. Abu та співавт., 2019.

[6765] I. Gergianaki та співавт., 2019.

[6766] Оглянуто H. G. Koenig, 2012. Приміром, спіритуальність може впливати на нейроендокринну продукцію кортизолу у пацієнток з раком молочної залози *(J. M. Hulett та співавт., 2017)*, що розглядають як одну з умов холістичного напрям-

ку у медицині *(R. L. Page та співавт., 2018)*.

[6767] Оглянуто I. Gergianaki та співавт., 2019, з посиланням на: G. G. Ano, E. B. Vasconcelles, 2005; M. Saffari та співавт., 2013; P. M. Kane та співавт., 2013; H. Kremer та співавт., 2015; R. L. Page та співавт., 2018.

[6768] Оглянуто H. G. Koenig, 2012.

[6769] Хоча б раз на тиждень.

[6770] Йдеться про вищий рівень задоволеності життям, наявність соціально позитивних рис характеру *(участь у волонтерстві, вміння пробачати іншому тощо)*, меншу ймовірність маніфестації посттравматичного стресового чи депресивного розладу, меншу ймовірність вживання марихуани, інших наркотичних засобів, меншу ймовірність паління, меншу ймовірність ранньої ініціації статевого життя, меншу кількість статевих партнерів протягом життя.

[6771] Тест Папаніколау — *«Papanicolaou test»*.

[6772] У тому числі догляд за хворими, психологічна реабілітація і реадаптація пацієнтів, соціалізація осіб з розладами психічної сфери.

[6773] Йдеться про регулярне відвідування богослужінь.

[6774] Система її релігійних переконань; *«personal belief system»*.

[6775] L. Lorenz та співавт., 2019: *«... intrinsic religiousness (β = −0.15, p = 0.033) interacted significantly with life events in the longitudinal analysis»*.

[6776] Автори не розкривають смислу обох понять; найімовірніше, йдеться про неодноразово згадувану нами доктринальну і спіритуальну складову релігійної сфери людини.

[6777] За даними C. Svob та співавторів *(2016; джерело запозичено у X. Li та співавт., 2019)*, у осіб з підвищеним спадковим ризиком депресивного розладу відзначають збільшену зв'язність поміж елементами мережі оперантного спокою, зменшену зв'язність між нею і мережею виконавчого контролю, однак у осіб цієї категорії, котрі демонструють більшу переконаність у значущості релігійного/духовного фактора у власному житті, зв'язність між елементами мережі оперантного спокою виявилась меншою.

[6778] Більшість таких учасників дослідження — номінальні християни, лише 6 % — особи з *«персональним»* варіантом духовності.

[6779] Йдеться про такий показник: *«Ellipsoidal area ratio is an anisotropy diffusion index similar to fractional anisotropy (FA), ranging between 0 and 1, with 0 indicating isotropic diffusion and 1 totally isotropic» (X. Li та співавт., 2019)*.

[6780] Оціненого за розширеною шкалою духовного благополуччя — *«spiritual well-being scale — expanded»*.

[6781] *«... inclusion criteria: 1) adults (aged 18 years and above), 2) individuals with traumatic or non-traumatic spinal cord injuries and 3) able to speak English fluently»;* 50 пар осіб *(травмований і залучений ним родич);* 58 % залучених пацієнтів з перенесеною травмою спинного мозку і 74 % їхніх залучених родичів повідомляли про наявність певної релігійної приналежності *(K. F. Jones та співавт., 2019)*. Інші демографічні показники генеральної сукупності наведено у цитованій праці.

[6782] Йдеться про 9 міс. після отриманої травми.

[6783] Англ. — *resilience*.

[6784] Оціненими шкалою *«Positive and Negative Affect Schedule/Scale»*.

[6785] Оцінено шкалою *«Depression Anxiety and Stress Scale-21»*.

[6786] Оцінено шкалою *«Satisfaction With Life Scale»*.

[6787] K. F. Jones та співавт., 2018: *«Search terms «spirituality», «religion», «beliefs», «faith», «hope», «meaning», «purpose in life», «sense of coherence» and «posttraumatic growth» were combined with search terms related to TBI. Findings were restricted to empirical studies published in English, in peer-reviewed journals and conducted over a 20-year period between 1997 and 2016»; «Findings revealed that spirituality was closely related to a number of positive outcomes following TBI including psychological coping, physical health, mental health, productivity, life satisfaction, functional independence and posttraumatic growth»*.

[6788] Щонайменше, насилля з боку подружнього партнера, загострення проблем між дітьми і батьками тощо.

[6789] Щонайменше, визнання полишеності Богом, сумніви у любові Божій, ув'язування погіршення здоров'я з містичними факторами тощо.

[6790] K. A. Rogers, M. MacDonald, 2015; J. M. Hulett та співавт., 2016; L. J. Moraes та співавт., 2017.

[6791] Функція фізичної і психологічної релаксації — *«physical and mental relaxation» (https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxation_(psychology))*; K. K. Deepak, 2019; A. Berkovich-Ohana та співавт., 2019; R. Ramírez-Barrantes та співавт., 2019.

[6792] K. K. Deepak, 2019; A. Berkovich-Ohana та співавт., 2019.

[6793] R. Ramírez-Barrantes та співавт., 2019.

[6794] У контексті когнітивної поведінкової терапії, а також *«mindfulness meditation»* і *«transcendental meditation technique»*; пацієнтів з хронічним больовим синдромом *(етіологія не вказана)* — 139, загальна референтна сукупність — 148 умовно здорових осіб.

[6795] Відтворення аналогічних технік у здорових осіб супроводжується збільшенням активності ACC і передньої кори острівця на тлі зменшення активності у ділянці таламуса *(S. S. Nascimento та співавт., 2018)*.

[6796] Див. також: L. Hilton та співавт., 2017.

[6797] Англ. — *mindfulness meditation*; *«... 2 weeks of short mindfulness meditation recordings, adapted from Jon Kabat-Zinn's Mindfulness-Based Stress Reduction course...» (M. Wathugala та співавт., 2019)*.

[6798] Ймовірно, ішемічний інсульт у басейні середньої мозкової артерії; n = 10, чоловіки — 9, жінки — 1; середній вік — 59.8 р., вікова медіана — 58.5 р., вікові межі — 45–76 р.; середня тривалість періоду після перенесеного інсульту — 7.3 р., медіана — 7, межі варіації — 4–13 р.

[6799] На ~0.5 бала за модифікованою шкалою Ashworth.

[6800] Ймовірно у вигляді активації.

[6801] Див., наприклад, O. Climecki та співавт., 2019.

[6802] R. J. S. Gerritsen, G. P. H. Band, 2018; див. с. 220–222.

[6803] Оглянуто D. S. Black, G. M. Slavich, 2016.

[6804] Не лише генів ранньої активації, тобто маркерів активності нейронів, а й інших локусів геному клітин мозку чи інших ділянок організму.

[6805] І нівелювання його транскрипційних корелятів. Автори, на жаль, на відміну від R. J. S. Gerritsen і G. P. H. Band *(2018)*, обходять увагою значну кількість даних стосовно ролі системи блукаючого нерва у реалізації убіквітарних нейроімунних процесів. Від себе додамо, що, оскільки всі вищі психічні процеси впливають на медіаторні системи мозку *(очевидний факт)*, стан і динаміку ~LCS~ *(теж очевидно)*, а також на нейроімунні процеси *(випливає із даних, узагальнених D. S. Black, G. M. Slavich, 2016)*, ймовірним є їхній вплив на перебіг будь-якої хронічної неврологічної патології, у тому числі хронічного больового синдрому, синдрому спастичності й синдрому вегетативної дисфункції навіть на тлі денервації каудальної частини спинного мозку після перенесеної ХСМТ.

[6806] Точніше, *«проксимальних заступницьких молитов»*, англ. — *«proximal intercessory prayers»*, рос. *«ходатайственные молитвы» (https://ru.wikipedia.org/wiki/Интерцессия_(литургия))*; йдеться про молитви про одужання пацієнта, здійснені за безпосереднього мануального фізичного контакту між хворим і прохаючим *(тримання за руку, обіймання; C. Romez та співавт., 2016)*.

[6807] E. M. Hosrik та співавт., 2014.

[6808] Див. також: C. G. Brown та співавт., 2010; J. R. Peteet, 2010; C. A. Roe та співав., 2015.

[6809] K. Masters та співавт., 2006 та D. R. Hodge, 2007 *(наведено за https://en.wikipedia.org/wiki/Studies_on_intercessory_prayer)*; позитивний ефект при септичній бактеріємії демонструють L. Leibovici, 2001. **Див. також:** L. Roberts та співавт.,

2007, 2009; M. I. da Rosa та співавт., 2013; E. M. Hosrik та співавт., 2014; A. R. Struve та співавт., 2016.

[6810] Цікаво, але навіть у цьому випадку можливі негативні кореляції: інформування пацієнтів про здійснення заступницьких молитов за їхнє здоров'я у випадку виконання їм операції артеріокоронарного шунтування корелювало зі збільшенням ризику післяопераційних ускладнень *(H. Benson та співавт., 2006)*.

[6811] У квантовомеханічному розумінні терміна *«нелокальність»* — з посиланням на: P. E. Tressoldi, 2011; йдеться про *«нелокальну свідомість»*, *«нелокальне сприйняття»* і *«дистантну інтенційність»*. *«The term ''distant intentionality'' brings together various forms of spiritual treatments, such as prayers, energy healing, distant healing, and distant mental healing, among others — all adjusted to the concept of non-local influence, i.e., without known sensory connections between donor and receiver»* — P. R. D. C. de Aguiar та співавт., 2017, з посиланням на J. Achterberg та співавт., 2005.

[6812] P. R. D. C. de Aguiar та співавт., 2017; див. також: S. A. Schwartz, L. Dossey, 2010.

[6813] У всякому випадку, у межах монотеїстичного світогляду прагнення *«примусити»* особистісний Абсолют брати участь в експериментах, спрямованих на Його верифікацію чи виявлення Його дій — майже оксюморон *(у цьому контексті — див. P. Fosarelli, 2011)*. Особистість, тим більше, Та, Котра володіє більшими можливостями, аніж ми, і має резон тримати стосовно нас дистанцію, вповні може *«не захотіти»* бути *«доступною»* для *«експериментального»* осягнення. Тим більше, що у рамках християнського світогляду у цієї Особистості такий досвід уже був і результат добре відомий: *«... хоч би хто і з мертвих воскрес, не повірять...» (див.: Лк. 16:19–31)*. І тому з'ясування дієвості молитви у вилікуванні бороґдавок *(E. M. Hosrik та співавт., 2014)* — має ознаки збиткування над релігійним світоглядом не лише мусульман, а й юдеїв та християн. Отже, досвід зцілення Богом слід розглядати як міжособистісний і тому — неповторний, казуїстичний: стосовно такого досвіду онтологічна сторона є другорядною порівняно з особистісно-аксіологічною. Аналогічно, важливим є духовний стан і мотиви третьої сторони — того, хто просить одужання для хворого *(цей аргумент оглянуто також у P. Fosarelli, 2011, с. 132–133)*. Раціональний же світогляд, залишаючись у межах принципу католицького монаха-францисканця Вільяма Оккама [1], не потребує залучення додаткових складових у власну схему світобудови. Однак, зауважте, він принципово нефінітний: ми, маючи обмежені уявлення про світобуття, не маємо підстав відкидати можливість уведення *«особистісного Абсолютного начала»* в якості пояснення отримуваних фактів у майбутньому *(щойно сказане — типовий виклад агностичної позиції)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Occam%27s_razor.*

[6814] *https://en.wiktionary.org/wiki/placebo#Latin* • *https://en.wiktionary.org/wiki/placeo#Latin.*

[6815] *https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo#Placebo_effect_and_the_brain.*

[6816] *https://en.wikipedia.org/wiki/Nocebo.*

[6817] Див., наприклад, P. Lindenfors, 2019.

[6818] Формування очікувань на основі усвідомлення семантичної/концептуальної інформації *(T. Wei та співавт., 2012)* про алгоритм лікування, його принципи, механізми і позитивні наслідки.

[6819] У тому числі механізми, схожі до формування умовних рефлексів у відповідь на власні чи спостережені наслідки прийому чимось схожих лікарських препаратів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo#Psychology; S. Geuter та співавт., 2017)*.

[6820] Англ. — *rostroventral medulla,* RVM.

[6821] VMPFC може впливати на ЦСР і через мигдалеподібний комплекс та гіпоталамус.

[6822] Відшуковуванні, англ. — *retrieval*.

[6823] Сприйняття і відображення світу з точки зору спостерігача.

[6824] Йдеться про паравентрикулярну і латеральну частину гіпоталамуса.

[6825] Передусім, вентролатеральна частина ЦСР *(S. Geuter та співавт., 2017)*.

[6826] *Rostral ventrolateral medulla.*

[6827] І ретранслюється, щонайменше, через ЦСР.

[6828] Ряд досліджень вказує на можливість отримання імунних ефектів у відповідь на реалізацію концептуальних уявлень суб'єкта, що може бути асоційовано з функцією VMPFC *(оглянуто S. Geuter та співавт., 2017)*.

[6829] Ініціюється VMPFC і руховими ділянками кори; S. Geuter та співавт., 2017, з посиланням на R. P. Dum та співавт., 2016.

[6830] За участю закінчень блукаючого й симпатичних нервів у лімфоїдних органах; наявності у лімфатичних клітин рецепторів до різноманітних модуляторів нейронного походження *(див. с. 222 і виноску 3024)*.

[6831] підкріплене залученням ряду інших асоціативних ділянок кори головного мозку.

[6832] Антиноцицептивний ефект когнітивної чи медитативної терапії у пацієнтів з хронічним болем корелює з підвищеною активацією DLPFC, VLPFC, орбітофронтальної кори, соматосенсорної кори і лімбічної системи; у здорових осіб аналогічні впливи спричиняли збільшення активації ACC і передньої частини кори острівця, зменшення активації таламуса *(S. S. Nascimento та співавт., 2018)*. Хоча антиноцицептивні ефекти одного з найпоширеніших видів медитації — медитації усвідомленості *(«mindfulness meditation»)* — у цілому слабкі *(L. Hilton та співавт., 2017)*.

[6833] І навіть спіритуальності.

[6834] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Прекогниция* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Precognition.*

[6835] Син.: телекінез; *https://en.wikipedia.org/wiki/Telekinesis.*

[6836] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Ясновидіння;* див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Clairvoyance.*

[6837] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Прозорливость.*

[6838] Йдеться про *«nci-явища»* — англ. *psychic phenomena*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Parapsychology* • D. Bem та співавт., 2016.

[6839] У вигляді патернів зміни електропровідності шкіри, ЧСС, зміні діаметра зіниці, ЕЕГ-активності, BOLD-сигналу тощо — оглянуто J. Mossbridge та співавт., 2012. Як можна бачити з наявного матеріалу *(йдеться про праці, згадані у виносці 6841)*, про *«передбачуваність» чи «передчуття»* не йдеться: кореляти, котрі вивчали у такого роду роботах, — несуб'єктивні, усвідомленість *(«передбачення»)* чи емоційне передвідображення *(«передчуття»)* суб'єктом майбутніх стимулів не досліджували.

[6840] В оригіналі — *«arousal»*.

[6841] L. Storm та співавт., 2010, 2013; J. Mossbridge та співавт., 2012, 2014; G.M. Duma та співавт., 2017; M. Duggan, P. Tressoldi, 2018; L. Storm, P. Tressoldi, 2021. Таке передвідображення, однак, не стосується якості стимула, а торкається лише його появи — P. E. Tressoldi та співавт., 2015 a.

[6842] На даний час існують дані щодо дистантної синхронізації певних характеристик ЕЕГ-активності у людини *(W. Giroldini та співавт., 2016; D. Radin, 2017; S. Dikker та співавт., 2017)* і тварин *(L. Kingsbury та співавт., 2019; W. Zhang, M. M. Yartsev, 2019)*, а також щодо *«передачі»* певного контенту ментальної сфери шляхом реєстрації ЕЕГ-сигналу і його *«ретранслювання»* транскраніальною магнітною стимуляцією (*C. Grau та співавт., 2014; R. P. N. Rao та співавт., 2014; L. Jiang та співавт., 2019*). E. Hosseini *(2021)* розглядає ці дані з позиції емпіричної верифікації телепатії і пропонує фізичний механізм такої комунікації — продуковане нейронами слабке магнітне поле з індукцією у фемтотесловому *(E. Hosseini, 2021)* чи пікотесловому *(K.B. Blagoev та співавт., 2007; E. Hosseini,*

2021, з посиланням на J. Isakovic та співавт., 2018) діапазони. Оскільки можливість дистантного поширення і значущого впливу такого слабкого магнітного поля на йонні процеси на мембранах нейронів на даний час не доведені *(E. Hosseini, 2021; за останні 5 років проривні праці стосовно цієї проблеми нам не траплялись),* цей механізм «*телепатичного зв'язку*» залишається спекулятивним. Тим не менше, враховуючи певні емпіричні дані, отримані при вивченні навігаційної магнітоцепції живих мігруючих організмів, вважається, що нейрони володіють молекулярними засобами детекції магнітного поля *(G. C. Nordmann та співавт., 2017; E. Hosseini, 2021),* які включають **1)** провокування потенціалів дії завдяки явищу електромагнітної індукції, **2)** трансформацію електромагнітних впливів у зміни йонної проникності цитоплазматичної мембрани магнітосенсорами — криптохромами і якимись іншими білковими сенсорами на основі магнетиту [1]. У якості кінцевих точок каскаду трансформації впливів розглядають кальцієві і натрієві канали *(G. C. Nordmann та співавт., 2017; E. Hosseini, 2021)*. Криптохроми — флавопротеїни рослин і тварин, які, попри чутливість до синього світлового впливу [2], здатні реєструвати магнітне поле *(G. C. Nordmann та співавт., 2017).* Експресія ймовірного магнітоцептора людини, криптохрома 2 (*CRY2*) виявлена у тих ділянках людського мозку, які можуть мати важливе значення для навігації *(S. Xu та співавт., 2021).* Кристали магнетиту *($FeO{\cdot}Fe_2O_3$)* — присутні у живих клітинах, механізми детекції магнітного поля, представництво магнетиту у нейронах і його походження у них обговорюються *(G. C. Nordmann та співавт., 2017; E. Hosseini, 2021)*. У процесах такої передачі впливів можуть брати участь елементи лімбічної системи *(наприклад, перегородковий комплекс, гіпокамп, парагіпокампальна звивина)*, кора потиличної і лобової частки, кора преклину *(E. Hosseini, 2021),* а також «*дзеркальні нейрони*» різних локалізацій, зокрема, так званої «*поясної мигдалини*» *(«cingulate amygdala»),* гіпокампа, енторінальної кори і парагіпокампальної звивини *(Ibid.)*.

[1] Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetoreception.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cryptochrome.*

6843 Кидання кубиків з нумерованими гранями.

6844 Підкидання монети.

6845 На даний час такі дистантні впливи означують терміном *«мікропсихокінез» (M. A. Maier та співавт., 2018; H. Bösch та співавт., 2006; коментарі на статтю — https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822162).* Один з варіантів традиційного пояснення даних, котрі могли б підтверджувати реальність мікропсихокінезу, надають M. A. Maier та співавтори *(2018),* підхід авторів у цілому схвалює H. Grote *(2018).*

6846 *https://en.wikipedia.org/wiki/Precognition#Lack_of_evidence.*

6847 *https://en.wikipedia.org/wiki/Precognition#Alternative_explanations.*

6848 Роль серця чи відповідного інтероцептивного входу на мозок у реалізації феномену інтуіції — R. McCraty та співавт., 2004. Існують також дані стосовно кореляції змін частоти серцевих скорочень та вірним передбаченням *(P. E. Tressoldi та співавт., 2005, цитуємо згідно із резюме статті).*

6849 P. E. Tressoldi, 2011; D. Bem та співавт., 2016; див. також P. E. Tressoldi та співавт., 2015 b.

6850 Англ. — *retrocausation*; J. A. Mossbridge та співавт., 2014, частина 2, пункт *"Quantum biology".*

6851 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Теорія_всього.*

6852 D. Bem та співавт., 2016, *"General discussion"*, заключних 8 абзаців. Можна було б навести багато інших прикладів такого ж типу проблем у біології, частину — описано на сторінках цієї книги, і усі вони відповідають відомим особливостям наукового пошуку, з «*парадигмами*», «*революціями*» та іншим реманентом T. Куна.

6853 *http://provensal.com/lbb/tag/alternative-uses-task/.*

6854 *«Classic divergent thinking task» (R. E. Beaty та співавт., 2018). Ступінь* нестандартності запропонованих добровольцями рішень, тобто квантифікаційний елемент креативності у такій модельній парадигмі оцінюється за певними критеріями чотирма спеціально навченими особами за п'ятибальною шкалою- від зовсім не креативних *(1 бал)* до дуже креативних *(5 балів; Ibid., с. 1091, "Behavioral Assessment").*

6855 Кількість досліджених добровольців — n = 163.

6856 Що, на думку авторів, свідчить про поєднання елементів мережі оперантного спокою і мереж, активність котрих характерна для виконання мнестичних завдань, у тому числі — для когнітивного процесу *(Ibid., з посиланням на A. Anticevic та співавт., 2012).*

6857 В оригіналі — *«artistic performance»;* з посиланням на: M. Ellamil та співавт., 2012; A. L. Pinho та співавт., 2014; S. Liu та співавт., 2015.

6858 В оригіналі — *«creative cognition»;* див. R. E. Beaty та співавт., 2016.

6859 В оригіналі — *«creative cognition»;* E. Beaty та співавт., 2018, з посиланням на: G. Gonen-Yaacovi та співавт., 2013; X. Wu та співавт., 2015. Див. також R. E. Beaty та співавт., 2016.

6860 В оригіналі використовується термін *«кешовані відповіді»*, тобто, ті відповіді, які *«зберігаються»* у певному тимчасовому, робочому *«сховищі»* часто використовуваної інформації чи навиків: *«low-creative people might be retrieving cached or previously learned responses» (E. Beaty та співавт., 2018, з посиланням на A. Dezfouli, B. W. Balleine, 2012).* Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/Кеш.*

6861 $r = 0.30$ й $p = 1.29 \times 10^{-4}$ — для висококреативних осіб, $r = 0.22$ й $p = 0.004$ — для низькокреативних осіб; методика кореляційного аналізу — див. першоджерело.

6862 R. E. Beaty та співавт., 2018 *(з посиланням на R. E. Beaty та співавт., 2016), "Discussion",* с. 1090, правий стовпчик, третій абзац зверху.

6863 Ймовірно, такий підхід щодо ролі мережі оперантного спокою у творчому процесі й у творчому пізнанні є мейнстрімним. Приміром, C. Lucchiari та співавтори *(2018)* пишуть: *«The interaction between creativity and the DNM refers to spontaneous imagination and self-generated thought (J. R. Andrews-Hanna, 2012; J. R. Andrews-Hanna et al., 2014)».* Однією з основних функцій мережі оперантного спокою C. Lucchiari та співавтори *(2018)* вважають формування внутрішнього ментального процесу, здатного атрактувати цілком і повністю увагу суб'єкта. Мережа може виявитися лише однією з виконавчих ланок системи організації внутрішнього ментального процесу, однак такою, що забезпечує ліквідність процесу, тобто генезу спонтанності й *(тому)* самоплинності.

6864 Салієнтності. Основою мережі салієнтності, як уже зазначалося на початку цієї глави, є передня частина кори острівця і дорзальна частина ACC, серед функцій — перемикання уваги на важливіший стимул чи об'єкт, якщо такий стимул зовнішній — гальмування мережі оперантного спокою і припинення *«мрійництва»*; стосовно перемикання на внутрішній салієнтний стимул, наприклад, за участю PCC, тобто вмикання мережі оперантного спокою чи її елементів, — роль мережі салієнтності мабуть все ще невідома *(див. J. R. Andrews-Hanna та співавт., 2014, с. 42, Box 3).*

6865 R. E. Beaty та співавт., 2018: *«Although the model implies a serial progression of idea generation and evaluation, recent evidence suggests that executive systems may interact with ongoing generative processes within the default network by imposing constraints on performance and maintaining higher order goals (R. E. Beaty та співавт., 2016). Goal maintenance may thus benefit creative performance by guiding and constraining spontaneous cognition to meet specific creative goals (E. G. Chrysikou та співавт., 2014)» (джерела обох посилань розкрито нами — В. М.).*

6866 Тут і надалі йтиметься про відомий метод *«Transcranial Direct Current Stimulation»* — tDCS.

6867 В оригіналі — *«self-focused attention».*

[6868] В оригіналі — *«creative thinking»*.

[6869] В оригіналі йдеться про *«artistic enactment»*.

[6870] В оригіналі йдеться про *«resting-state functional connectivity»;* одним із варіантів є мережа оперантного спокою.

[6871] Один із видів творчого пізнання *(див. https://en.wikipedia.org/wiki/Divergent_thinking);* C. Lucchiari та співавт., 2017, з посиланням на H. Takeuchi та співавт., 2012.

[6872] З посиланням на R. E. Beaty та співавт., 2014.

[6873] З посиланням на D. Wei та співавт., 2014.

[6874] Мережі, характерної для когнітивного процесу.

[6875] З посиланням на A. M. Hermundstad та співавт., 2013.

[6876] З посиланням на: R. E. Jung та співавт., 2013; J. R. Andrews-Hanna та співавт., 2014.

[6877] В оригіналі — *«openness personality trait»*.

[6878] Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Openness_to_experience.*

[6879] З таким припущенням важко погодитись, беручи до уваги біографії багатьох геніїв: більшість із них навряд чи демонстрували значну відкритість до життєвого досвіду чи хоча б до спілкування.

[6880] O. Vartanian та співавт., 2018: *«Openness/Intellect (i.e., openness to experience) is the Big Five personality factor most consistently associated with individual differences in creativity. Recent psychometric evidence has demonstrated that this factor consists of two distinct aspects-Intellect and Openness. Whereas Intellect reflects perceived intelligence and intellectual engagement, Openness reflects engagement with fantasy, perception, and aesthetics».*

[6881] Йдеться про МРТ-морфометричні показники.

[6882] *Putamen*.

[6883] *«... anodal tDCS over the right rIPL and cathode over the left lateral prefrontal cortex (lLPFC) as well as the opposite montage» (C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на S. Kajimura та співавт., 2016)*.

[6884] Відомий психологічний стан, найбільш виразно схоплюваний словом *«задуматися»,* у сенсі *«замріятися»*, відволіктися від виконуваного у певний момент завдання чи дії на *«перегляд»* внутрішніх, вміщених у свідомість суб'єкта спогадів стосовно будь-чого — життєвих ситуацій, картин, об'єктів, думок тощо; виведення з цього звичайного для будь-якої людини стану перегляду *«внутрішнього кіно»* можливе у випадку спровокованого зовні чи спонтанного внутрішнього повернення уваги до виконуваного завдання *(див. https://en.wikipedia.org/wiki/Mind-wandering)*.

[6885] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на S. Kajimura та співавт., 2016.

[6886] Але, що дивно, без шкоди для уваги.

[6887] Йдеться про один з *«sustained attention task»*.

[6888] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на V. Axelrod та співавт., 2015. Можна припускати, що за таких умов мережа оперантного спокою не лише сприяє спонтанному формуванню внутрішніх стимулів, але, збільшуючи потужність засобів основного психічного процесу, дозволяє *(іншим мережевим системам)* нівелювати аберантні впливи мислеблукальної варіативності.

[6889] Цитуємо за C. Lucchiari та співавт., 2018.

[6890] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на: A. Abraham та співавт., 2012; L. Q. Uddin, 2015.

[6891] Лише при співдружній контрлатеральній стимуляції: катод — над лівою нижньою лобовою звивиною *(пригнічення локальної мережевої активності),* анод — над правою *(збільшення локальної мережевої активності)*.

[6892] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на N. Mayseless, S. G. Shamay-Tsoory, 2015.

[6893] Йдеться про вимислювання добровольцем усіх можливих альтернативних варіантів вжитку будь-якої, довільно обраної побутової речі; *http://provensal.com/lbb/tag/alternative-uses-task/*.

[6894] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на T. Ivancovsky та співавт., 2018.

[6895] Для з'ясування такого виду креативності використовували одну із частин *(«фігуральну») «Torrance Tests of Creative Thinking» (F. Tian та співавт., 2018, «2.2 Assessment of creativity»)*.

[6896] F. Tian та співавт., 2018; МРТ-морфометричне дослідження, залучено здорових дорослих добровольців *(n = 310)*, оцінку здійснено засобами регресійного аналізу.

[6897] В оригіналі — *«task shifting»*. C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на J. Leite та співавт., 2011. Йдеться про усвідомлене перемикання когнітивного процесу, приміром з оцінки форми об'єктів на їх колір, тобто про когнітивне зміщення [1]. Неусвідомленне зміщення уваги під час когнітивного процесу на альтернативні мисленнєві об'єкти в англомовній літературі відоме під терміном *«task switching»* [2].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cognitive_shifting.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Task_switching_(psychology).*

[6898] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на B. Colombo та співавт., 2015; у якості основного дослідницького інструменту використовували *«Product Improvement test, one of the verbal tasks based on non-verbal stimuli that are included in TTCT» (B. Colombo та співавт., 2015).* TTCT — Torrance Tests of Creative Thinking.

[6899] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на S. Zmigrod та співавт., 2015.

[6900] Див. *fig.* 4 у цитованій праці E. G. Chrysikou та співавт., 2013.

[6901] E. G. Chrysikou та співавт., 2013.

[6902] C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на D. S. Rosen та співавт., 2016.

[6903] Катодна транскраніальна стимуляція.

[6904] Результат залежить від латералізації мозку; C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на R. P. Chi, A. W. Snyder, 2011.

[6905] Ці дані підважуються результатами T. Aihara та співавторів *(2017),* отриманими за іншої схеми когнітивного тестування *(оглянуто C. Lucchiari та співавт., 2018)*.

[6906] В оригіналі — *«"creativity-on" state»*.

[6907] З посиланням на H. Gardner, 1982 *(бібл. опис не наводимо).*

[6908] З посиланням на D. J. Miller та співавт., 2012. Однак дитяча креативність слабує цілеспрямованістю, яка, безумовно, залежить від виконавчої системи мозку з центральним елементом — LPFC. Отже — додамо від себе — креативність і спонтанність будь-якої семантичної чи когнітивної продукції — явища, що перетинаються, однак не співпадають. Ми на даний час майже не розуміємо, що саме обумовлює не абсолютно рандомну продукцію нового, а певною мірою спрямовану стосовно поставленої мети. Чи не є це наслідком впливу на роботу генератора новел з боку системи виконавчого контролю й оцінки значущості? Яка роль такого впливу — первинна, на етапі окреслення меж, у яких повинна здійснюватися флуктуативна, спонтанна продуктивність, чи вторинна, здійснювана на етапі відсіювання усіх незадовільних результатів? Таким чином, схема, згідно з якою система виконавчого контролю й значущості лише *«гальмує»* продукцію новел і мислеблукання, обумовлюване мережею оперантного спокою, ймовірно, не комплементарна дійсності. Тим більше, далека від істини схема *«креативність = спонтанний продуцент новел + оцінювач».* Отже, процес продукування нового є результатом складного, можливо, парадоксального поєднання цілепокладання *(виконавча система + система оцінки значущості)* і спонтанності *(система спонтанного мислеблукання й продукції новел)*.

[6909] Цитуємо за C. Lucchiari та співавт., 2018.

[6910] Припускають, що ця система обмежує доступ значущих для креативності підсистем мозку до когнітивних ресурсів.

6911 C. Lucchiari та співавт., 2018: *«Taken together, such evidence suggests that suppressing the left anterior temporal region could disengage the correspondent right region from the control of the left inhibiting system that normally limits access to cognitive resources, thus improving creative thinking skills».*

6912 З посиланням на V. Goel та співавт., 2015.

6913 Йдеться про інтерпретацію власних результатів V. Goel та співавторами *(2015)* у переказі C. Lucchiari та співавторів *(2018)*.

6914 В оригіналі — *«routine semantic processing».*

6915 З посиланням на: S. Zmigrod та співавт., 2015; E. Ghanavati та співавт., 2017.

6916 В оригіналі — *«creativity and technical fluency»;* C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на A. Anic та співавт., 2017 *(бібл. опис не наводимо).*

6917 C. Lucchiari та співавт., 2018, з посиланням на M. Simis та співавт., 2014. На наш погляд, враховуючи об'єм ураженої частини півкулі *(характерний для ішемії у басейні середньої мозкової артерії)* адекватна анатомо-функціональна інтерпретація описаного випадку неможлива. Тим більше, слід пам'ятати, що ішемія у зазначеному басейні — найчастіша форма церебрального інсульту, отже, наведений клінічний патерн мав би бути поширеним явищем, що, безперечно, не так.

6918 У цьому реченні йдеться про таку особливість психіки, як *«sensory processing sensitivity»*; особи з розвинутою цією рисою характеризуються як *«highly sensitive persons»*; C. Lucchiari та співавт., 2018, *"Conclusion: Switching on the creativity state",* перший абзац.

6919 Йдеться про варіанти *«"creativity-on" state» (C. Lucchiari та співавт., 2018)*, котрий ці автори розглядають з когнітивістської перрспективи.

6920 Наукові публікації, присвячені технікам *«збільшення креативності»*, можна знайти за словосполученням *«creativity enhancement».*

6921 Див. с. 202-204 і виноску 6388.

6922 Англ. — *cerebellar cognitive affective syndrome*, *Schmahmann's syndrome;* J. D. Schmahmann, 2019; C. J. Stoodley, J. D. Schmahmann, 2018 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_cognitive_affective_syndrome*. Коротко — включає розлади просторового мислення *(пізнання)*, виконавчої сфери, мовні та афективні розлади. Див. також с. 202–204, с. 424 і виноску 6388.

6923 Синдром Мартіна – Белл.

6924 Оглянуто у C. S. Rohr та співавт., 2019; див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_cognitive_affective_syndrome.*

6925 В оригіналі — *«dysmetria of thought».*

6926 Відомий роллю у регуляції частоти, ритміки, сили й точності рухів.

6927 В оригіналі — *«consistency».*

6928 Потужність, ємність, в оригіналі — *«capacity».*

6929 В оригіналі — *«appropriateness».*

6930 Тобто, неспівмірність, неузгодженість, неприпасованість одне до одного найрізноманітніших компонентів психічного процесу є патофізіологічною суттю мозочкового когнітивного афективного синдрому.

6931 Англ. — *dorsal attention network*; йдеться про частину цієї мережі — лобові очні поля *(«frontal eye fields»)*.

6932 Елемент мережі оперантного спокою.

6933 Йдеться про внутрішньотім'яну звивину.

6934 Елемент мережі оперантного спокою.

6935 Англ. — *social cognition.*

6936 Йдеться про *«degenerative cerebellar atrophy»;* кількість спостережень n = 27.

6937 Наприклад, врахування параметрів виразу очей і обличчя особи у контексті оцінки її настрою.

6938 Передбачення дій особи, виходячи зі знань про неї.

6939 Салієнтності.

6940 Щоправда, оформлені на площині кори мозочка не лінійно.

6941 X. Luo та співавт., 2018, з посиланням на L. Sang та співавт., 2012.

6942 Суперечить результатам X. Guell та співавт., 2018; X. Luo та співавт., 2018, з посиланням на L. Sang та співавт., 2012.

6943 Суголосно результатам X. Guell та співавт., 2018; X. Luo та співавт., 2018, з посиланням на L. Sang та співавт., 2012.

6944 X. Luo та співавт., 2018, з посиланням на C. Habas та співавт., 2009.

6945 Суперечить результатам X. Guell та співавт., 2018.

6946 Суголосно результатам X. Guell та співавт., 2018.

6947 Салієнтності.

6948 Відноситься також і до мережі оперантного спокою — див.: C. S. Rohr та співавт., 2019; M. Zhang та співавт., 2019.

6949 Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network.*

6950 *N, N-dimethyltryptamine*; одне з рослинних джерел — *Ayahuasca*.

6951 Trace amineassociated receptor 1.

6952 σ non-opioid intracellular receptor 1.

6953 Хоча б клітинами епіфіза щура *(S. A. Barker, 2018, з посиланням на S. A. Barker та співавт., 2013),* а також клітинами мозку щура *(J. G. Dean та співавт., 2019; J. Schimmelpfennig, K. Jankowiak-Siuda, 2025, з посиланням на N. G. Glynos та співавт., 2024, бібл. опис не наводимо).*

6954 S. A. Barker, 2018, *"Conclusions"*, другий абзац зверху • R. R. Griffiths та співавт., 2019; A. K. Davis та співавт., 2020; див. також с. 436.

6955 Термін, семантичне поле котрого значною мірою перекривається зі змістовим полем терміна *«галюциноген»*; психоделіки поряд з дисоціативними речовинами і деліріантами формують клас галюциногенів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Psychedelic_drug • https://en.wikipedia.org/wiki/Hallucinogen)*.

6956 S. A. Barker, 2018, з посиланням на R. G. dos Santos та співавт., 2016. Там само знаходимо інформацію, що тривале застосування цих речовин корелює зі стоншенням задньої поясної кори *(PCC)*, потовщенням передньої поясної кори *(ACC)* і — цитуємо за S. A. Barker *(2018)* — з *«decreased neocortical 5-HT2A receptor binding»*. Галюциногени інтроспекцію і позитивний настрій, модулюючи активність у межах лобово-скронево-тім'яно-потиличної зони кори *(Ibid.)*. Цікаво, що прийняття псилоцибіну *(per os, 0.125 мг/кг маси тіла)* обумовлює зменшення відчуття соціальної ізоляції і пов'язаної з нею реакції у дорзальній частині ACC та середній лобовій звивині *(K. H. Preller та співавт., 2016, первинно ознайомилися з джерелом у M. W. Johnson та співавт., 2019).* Зменшення згаданої реакції дорзальної частини ACC на тлі прийняття псилоцибіну супроводжувалося зменшенням вмісту аспартату у цій частині кори *(Ibid.).*

6957 В оригіналі — *«scientifc reasoning».*

6958 В оригіналі — *«overcoming misconceptions».*

6959 Поля BA 32 і BA 24.

6960 Поле BA 45 ліворуч, можливо, і поле BA 47 праворуч.

6961 Поля BA 9, BA 46 ліворуч, поля BA 8 і BA 9 праворуч.

6962 Тобто, причинно-наслідкове мислення; в оригіналі — *«causal reasoning».*

6963 Поле V5/MT, двобічно.

6964 Двобічно.

6965 Поле BA 6, активацію обох ділянок спостерігають на тлі сприйняття правдоподібних і неправдоподібних теорій.

6966 Активацію спостерігають на тлі сприйняття неправдоподібних теорій.

6967 *G. lingualis.*

6968 В оригіналі — *«contradictory judgments, using a logical structure based on categorical propositions of the Aristotelian Square of Opposition» (C. Porcaro та співавт., 2014).*

6969 Тривалість затримки активації відрізнялася для індук-

тивного та дедуктивного шляху верифікації протиріччя: для індуктивного затримка більша, однак активація означених ділянок кори виразніша.

6970 В оригіналі — *«contradictory statement»*.

6971 В оригіналі — *«negatively correlates with numerical distance»*.

6972 Схоплення, осягнення, англ. — creative insight: *«Creative insight is a sudden comprehension that can lead to a new interpretation of a situation and yield the solution to a problem». (J. Lin та співавт., 2018)*.

6973 *Culmen*.

6974 Поко́ту; англ. — *decline*.

6975 Виправлення — J. Lin та співавт., 2019.

6976 У межах *operculum frontale.*

6977 Поля BA 6, BA 24 і BA 32.

6978 Поля BA 10 і BA 46.

6979 Йдеться про ділянку перетину полів BA 19, BA 22, BA 37 і BA 39 у межах TPJ.

6980 З посиланням на: J. Sepulcre, 2012, 2014.

6981 A. Gomila, J. F. Christensen, 2018: *«There has been a controversy on the moral import of music and art in general. On the one hand, the moralist view contends that there is some sort of link between art and morality, even if the way to specify this link may be highly diverse. It comprises most of the classical views of art ... On the other hand, formalist views claim that the aesthetic value of an artwork is genuine and autonomous, and therefore it is independent of any other value. ... music ... the most difficult case for the moralist standpoint, given the lack of representational content of music. We argue for a variety of the moralist's view according to which the moral import of a musical artwork is not derived from its content (obviously, as it lack any), but from its pragmatics: the context and the intentions that guide its composition and performance, by analogy with any other intentional action, and point to the emotional impact of music as the common ground that bridges moral and aesthetic values»*.

6982 Через відсутність візуальної, вербальної, мімічної чи тілеснопластичної складової.

6983 Але не вокально-вербального.

6984 Йдеться, передусім, про мінорний лад і тональності, мажорний лад і тональності.

6985 Пригадаймо, що яскравим прикладом синергії різноманітних граней вищої психічної сфери людини є наш співвітчизник В. Ф. Войно-Ясенецький: у його образі знаходимо поєднання доктринального і практичного релігійного досвіду, глибокого дослідницького і науково-практичного розмислу, високоморального соціального служіння і значного малярського таланту.

6986 Особливий стан повної концентрації та залученості до виконання певного завдання, що супроводжується максималізацією ефективності виконання, виникає при високому рівні виклику, мотивації і навику виконання завдання; *https://en.wikipedia.org/wiki/Flow_(psychology)* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Потік_(психологія)*.

6987 В оригіналі — *«wonder»;* важливий компонент судження про цінність мистецького твору — J. Fingerhut, J. J. Prinz, 2018.

6988 A. Gomila, J. F. Christensen, 2018: *«Our proposal contends that music may have moral import in some circumstances, due to the contextual factors in which it is performed. As any other human activity, the intentions that drive it, and the relevant context, matter for its meaning. The trouble is that this meaning is grasped in terms of emotional responses to the expressive qualities of the music, given an attributed intention plus a context»*.

6989 A. Chatterjee, O. Vartanian, 2016: *«Aesthetic evaluations are appraisals that influence choices in important domains of human activity, including mate selection, consumer behavior, art appreciation, and possibly even moral judgment»*.

6990 Поля BA 10, BA 14, BA 25, BA 32, а також частково поля BA 11, BA 12 і BA 13; *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventromedial_prefrontal_cortex*.

6991 Поля BA 10, BA 11 і BA 47; *https://en.wikipedia.org/wiki/Orbitofrontal_cortex*.

6992 Ймовірно, верхня тім'яна часточка, тобто ділянка преклина.

6993 *https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network*.

6994 Йдеться про стереотипи *«красиве — це добре» («beautiful is good»)* і *«потворне — це погане» («disfgured is bad»; F. Hartung та співавт., 2019)*. Загальновідомі приклади використання цього принципу ще донедавна демонструвало популярне кіномистецтво, зображаючи негативних персонажів — див. F. Hartung та співавт., 2019, *"Introduction"*, 2-й абзац. Втім, останнім часом усе змінюється.

6995 Сприйняття обличчя і передбачення моральних якостей його носія.

6996 Тобто прикладів *«фаціальної»* довершеності.

6997 На думку авторів — елемент кореляту позитивного підкріплення.

6998 Обличчя демонстрували протягом 4000 мс разом з друкованим переліком вчинків його віртуального *«носія»*.

6999 Активувалася переважно під час оцінки взірців, довершених одночасно в естетично-візуальному і у моральному плані.

7000 Активність варіювала поміж різних демонстрованих взірців.

7001 Обраного попередньо випадковим чином.

7002 Випадок естетико-аксіологічного конфлікту.

7003 Але не DMPFC.

7004 Благонадійності — англ. *trustworthiness*.

7005 A. A. Brielmann, D. G. Pelli, 2017: *«Philosophers and scientists agree that the experience of beauty is a kind of pleasure ([2] (p. 96, §2), [1, 3, 4, 8–11]). Kant, still the preeminent authority on beauty [12], claimed that beauty requires thought and that sensuous pleasures do not [1]. He later proposed that beauty stems from a harmonious interplay between the faculties of sensation and understanding ([2] (p. 102, §4), [7]). Experimental findings [13, 14] and current models of aesthetic appreciation [3–5] favor this interactionist view»*. Див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Aesthetics#Aesthetic_judgment*.

7006 Перешкод, що відволікають від здійснення судження.

7007 Коментар з протилежною точкою зору — S. Luoto *(2017);* коментар власної праці і рефлексії S. Luoto *(2017)* — K. Bluehm *(2018)*.

7008 Саме цю думку автори вважають комплементарною позиції І. Канта: *«To test Kant's claim of a need for thought, we reduce cognitive capacity by adding a «two-back» task to distract the observer's thoughts. The distraction greatly reduces the beauty and pleasure experienced from stimuli that otherwise produce strong pleasure and spares that of lesspleasant stimuli. ... In sum, we confirm Kant's claim that only the pleasure associated with feeling beauty requires thought ...»*. У іншому місці виявляється, що порушення когнітивного процесу не впливало на сприйняття таки приємних, однак естетично нейтральних стимулів, а не *«менш приємних»* стимулів *(«lesspleasant stimuli»)*, інакше як розуміти таку фразу: *«We find that broadly restricting executive function decreases the pleasure taken from beautiful, and not from non-beautiful, stimuli (experiment 1, Fig. 1 and 2). Only nominally beautiful stimuli produce the high average pleasure (exceeding Pbeau) that is susceptible to reduction by a secondary task (Figures 1C and 1D and 2A and 2B). This confirms Kant's claim that the experience of beauty requires thought and that non-beautiful pleasures do not»*.

7009 A. A. Brielmann, D. G. Pelli, 2017: *«We also find that strong pleasure is always beautiful, whether produced reliably by beautiful stimuli or just occasionally by sensuous stimuli. In sum, we confirm Kant's claim that only the pleasure associated with feeling beauty requires thought and disprove his claim that sensuous pleasures cannot be beautiful»*. Дивно, але автори зважуються на такий категоричний висновок, минаючи увагою те, що оцінювана у межах їхньої праці добровольцями естетичність

ніяк не репрезентує естетичність як таку, тобто те, що добровольці називали якісь стимули естетично істотними, ніяк не об'єктивізує естетичну значущість цих стимулів: що вважати красивим, а що ні — питання без простої відповіді, світоглядне. Отже, за таких умов теза про відсутність естетичного доважку у чуттєво приємних стимулах як таких, точніше, про відсутність значущості чуттєвого задоволення як такого, у підмурках феномену краси залишається актуальною. Крім того, дані про асоціацію між психічними корелятами естетичної довершеності і задоволення при сприйнятті приємних, однак естетично нейтральних стимулів можуть свідчити і про реалізацію аберантної активації мозкових корелятів естетичного сприйняття при значній силі провокованого тими чи іншими обставинами задоволення, оскільки зв'язок між цими двома характеристиками об'єктів і явищ навколишнього світу є дійсно міцним. Словом, на наш погляд, однозначність висновків у цій комірці знань недоречна.

[7010] Ця група компонентів в оригіналі означена діадою *«meaning-knowledge»;* долучення контексту і культурологічного тла до процесу оцінки, з'ясування контекстуальності, культурної інкорпорованості чи значущості при з'ясуванні естетичної цінності явища.

[7011] M. T. Pearce та співавт., 2016: *«Aesthetic experiences engage a wide range of cognitive processes and networks of brain regions».*

[7012] J. F. Christensen та співавт., 2017: *«Several cognitive faculties are uniquely human; dance is one of them[313]. ... Dance is beneficial and important for the stability of human social, cognitive, and neurobiological systems».*

[7013] Наприклад, підсилюючу.

[7014] Відчуття задоволення.

[7015] S. Luoto, 2017: *«In conclusion, an aesthetic judgment of beauty is firmly grounded in sensory processes (Jacobsen, 2006), and there are no empirical grounds to cleave visually mediated appreciation of beauty from sensory pleasures. Beauty can be amplified by cognitive processes (Vessel et al., 2012) — such as integration with novel associations, integration over higher semantic levels, or integration over multiple modalities (Mudrik et al., 2014) — processes which can be particularly important for the experience of art (Nadal, 2013). Yet as demonstrated above, elaborate cognitive processes are by no means a prerequisite for the appreciation of beauty».*

[7016] K. Bluehm, 2018: *«In conclusion, both lines of evidence, Brielmann/Pelli's and Luoto's, seem to have their right. They refer to different phenomena. The obvious conflict between Brielmann/Pelli and Luoto supports the assumption, that the correspondence between aesthetic preference behavior (as life world phenomenon) and aesthetic-reflective practice is rather limited. Addison (1712) already distinguishes «two kinds of beauty», the first with background in sexual desire (Guyer, 2015). In the Kantian approach (1790) different phenomena obtain different names. Levinson (2011) posits «Beauty Is Not One». Empirically, Brielmann et al. (2017) found, artistic coherence is not experienced to depend on idealized body proportions. Schulz and Hayn-Leichsenring (2017) dissociate attractiveness and artistic beauty».*

[7017] S. G. B. Johnson, S. Steinerberger, 2019.

[7018] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical_beauty* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematics#Inspiration,_pure_and_applied_mathematics,_and_aesthetics* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Mathematics_and_art* • С. Б. Кримський, 2003, с. 166 • P. Пенроуз, 2007, с. 857–861 • E. M. Вечтомов, 2012.

[7019] Його математичний вираз: $\frac{a+b}{a} = \frac{a}{b} = \boldsymbol{\varphi}$ де $\boldsymbol{\varphi}$ — відоме ірраціональне число, $\boldsymbol{\varphi}$ = 1:61803...

[7020] В. Д. Цветков, 1997; J. C. Perez, 2010; E. P. Prokopakis та співавт., 2013; S. Ozturk та співавт., 2016; K. Yalta та співавт., 2016; Y. Liu, D. J. T. Sumpter, 2018.

[7021] J. C. Perez, 2010; Y. Liu, D. J. T. Sumpter, 2018.

[7022] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Золотий_перетин.*

[7023] Топологічні простори, многовиди, теорія множин тощо.

[7024] Теорія груп, алгебра, теорія чисел.

[7025] Кільця у теорії груп тощо.

[7026] *https://ru.qwe.wiki/wiki/Occam's_razor#Aesthetic.* Згадаймо таке явище, як кітч, і стане зрозумілим значення міри у мистецтві *(https://en.wikipedia.org/wiki/Kitsch).*

[7027] Див., наприклад, дисертацію C. L. D'Souza, 2012.

[7028] Див. F. Hutmacher, 2019.

[7029] N. M. Gage, B. J. Baars, 2018; N. Kraus, T. Nicol, 2019.

[7030] J. Ashmore, 2018.

[7031] Станом на 2018 рік розрахункова глобальна поширеність серйозних, інвалідизувальних порушень слуху *(англ. — disabling hearing loss)* складала 466 млн осіб, з очікуваним значенням у 2030 році — на рівні 630 млн осіб, а у 2050 році — на рівні більше 900 млн осіб, причому 90 % осіб із середньою і тяжкою формами порушень слуху проживають у країнах із низьким чи середнім рівнем доходу населення *(B. O. Olusanya та співавт., 2019).* А кількість осіб на планеті, котрі страждають порушенням слуху, включаючи його легкі і однобічні форми, у 2017 році складала 1.4 млрд *(B. O. Olusanya та співавт., 2019).* Фінансово-економічна складова проблеми не поступається масштабом *(K. Graydon та співавт., 2019).* Як і соціокультурна.

[7032] Довжина × ширина × висота; точні дані — 8.75×6.53×3.26 мм, D. Zahara та співавт., 2019.

[7033] ~32.45 мм — D. Zahara та співавтори *(2019),* 40.9±2.0 мм — див. F. Hrncirik та співавторів *(2023),* ~42.0 мм — див. J. L. Spiegel та співавторів *(2022).*

[7034] F. Hrncirik та співавт., 2023.

[7035] 66.02 мкм у основній частині завитки, 62.69 мкм — у верхівковій *(F. Hrncirik та співавт., 2023).*

[7036] Відповідно, ~500–4000 Гц та ~35–80 дБ рівня звукового тиску.

[7037] National Research Council ..., 2005, с. 42–68, розділ 2 *"Basics of Sound, the Ear, and Hearing".*

[7038] Англ. — *sound level.*

[7039] Англ. — *tonal frequency.*

[7040] Синоніми: основна *(базилярна)* пластинка, *membrana basilaris ductus cochlearis*, *lamina basilaris (див. В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 279).*

[7041] J. Ashmore, 2008; R. Fettiplace, K. X. Kim, 2014; D. R. McPherson, 2018.

[7042] I. A. Hatton та співавт., 2023, Dataset S01 *(XLSX),* з посиланням на: R. Pujol та співавт., 1992, 1998 *(бібл. описи не наводимо);* G. S. G. Geleoc та співавт., 1999; R. Milo, R. Phillips, 2015 *(бібл. описи не наводимо);* R. Fettiplace, 2017; R. Salvi та співавт., 2017; A. Bullen та співавт., 2019. Див. також: J. B. Nadol Jr., 1988.

[7043] D. R. McPherson, 2018.

[7044] Див., наприклад: R. S. Kimura, 1975; D. J. Lim, 1986.

[7045] Веретено завитки — В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 277.

[7046] D. R. McPherson, 2018.

[7047] Ibid.

[7048] R. Fettiplace, 2017.

[7049] A. Wright, 1984; J. B. Nadol Jr., 1988; Z. F. Mann, M. W. Kelley, 2011; K. K. Miller та співавт., 2021.

[7050] D. R. McPherson, 2018.

[7051] R. A. Eatock, A. Lysakowski, 2006.

[7052] D. R. McPherson, 2018.

[7053] Відповідно, від основи до середини завитки, J. B. Nadol Jr., 1988; H. Felix, 2002.

[7054] A. Wright, 1981 b.

[7055] Відповідно, від верхівки до основи завитки, J. B. Nadol Jr., 1988; H. Felix, 2002.

[7056] A. Wright, 1981 b; J. B. Nadol Jr., 1988.

[7057] Ibid. *(обидва джерела).*

[7058] ~11000 — J. Ashmore, 2008 • 10945–16000 — L. Ulehlová

та співавт., 1987; H. Felix, 2002 • 7213 — особа 70 років з нормальним слухом; A. Wright, 1981 a.

[7059] ~3500 — J. Ashmore, 2008 • 2695–4400 — L. Ulehlová та співавт., 1987; J. B. Nadol Jr., 1988 • 2600 — особа 68 років з нормальним слухом; A. Wright, 1981 a.

[7060] I. A. Hatton та співавт., 2023.

[7061] J. Ashmore, 2008.

[7062] Складає ~86 *(82.79–96.25)* одиниць на 1 мм довжини *(L. Ulehlová та співавт., 1987).*

[7063] У основі завитки вона складає ~250 на 1 мм, поблизу верхівки, тобто, у зоні сприйняття частот ~1 кГц, сягає ~370 на 1 мм, у верхівці завитки складає ~300 на 1 мм *(H. Spoendlin, A. Schrott, 1989),* а у середньому по всій довжині тунелю — ~343 *(334.34–390.89)* одиниць на 1 мм *(L. Ulehlová та співавт., 1987).*

[7064] Англ. — *tip link*; R. Fettiplace, K. X. Kim, 2014; D. R. McPherson, 2018; J. Li, 2023.

[7065] Англ. — *upper tip-link density.*

[7066] Scaffold protein containing ankyrin repeats and SAM [sterile alpha motif] domain.

[7067] Lipoma HMGIC [high mobility group isoform I [interfase]-C] fusion partner-like 5. Ibid. Література до всього речення — Ibid. *(усі три джерела).*

[7068] Transmembrane inner ear.

[7069] Transmembrane channel-like gene 1.

[7070] B. Pan та співавт., 2018; C. L. Cunningham та співавт., 2020.

[7071] M. Farhadi та співавт., 2021; J. r. Holt та співавт., 2021; W. Zheng, J. R. Holt, 2021.

[7072] G. A. Caprara, A. W. Peng, 2022

[7073] Transmembrane O-methyltransferase.

[7074] Lipoxygenase homology domains 1.

[7075] D. Douguet, E. Honore, 2019; J. Li та співавт., 2021.

[7076] D. Douguet, E. Honore, 2019.

[7077] Ibid.

[7078] X. Qiu, U. Müller, 2018.

[7079] J. Li та співавт., 2021.

[7080] Англ. — ankle link complex; наводимо його склад згідно з J. Li *(2023).*

[7081] Adhesion G protein-coupled receptor V1.

[7082] PDZ [post synaptic density protein *(PSD95)*, Drosophila disc large tumor suppressor *(DlgA),* and zonula occludens-1 protein *(zo-1)*] domain containing 7.

[7083] Англ. — *tectorial membrane-attachment crowns*; W. Han та співавт., 2020.

[7084] Hyperosmolality-gated calcium-permeable channel.

[7085] Transmembrane protein 63A.

[7086] M. Zhang та співавт., 2023.

[7087] D. R. McPherson, 2018; D. Ó. Maoiléidigh, A. J. Ricci, 2019; G. A. Caprara, A. W. Peng, 2022.

[7088] D. R. McPherson, 2018.

[7089] P. Wangemann, 2006; D. R. McPherson, 2018.

[7090] G. Sauer та співавт., 1999; P. Wangemann, 2006; S. H. Kim та співавт., 2015.

[7091] D. R. McPherson, 2018.

[7092] Ibid.

[7093] Ibid.

[7094] Ibid.

[7095] Ibid.

[7096] O. Sterkers, 1988; P. Wangemann, 2006; V. Wilms та співавт., 2016; R. Fettiplace, 2017; D. R. McPherson, 2018; P. Bazard та співавт., 2021.

[7097] H. Hibino, Y. Kurachi, 2006.

[7098] P. Bazard та співавт., 2021.

[7099] O. Sterkers, 1988; P. Wangemann, 2006; H. Hibino, Y. Kurachi, 2006; H. Hibino та співавт., 2010; V. Wilms та співавт., 2016; R. Fettiplace, 2017; P. Bazard та співавт., 2021; M. Lipovsek, A. B. Elgoyhen, 2023.

[7100] Ibid. *(за виключенням R. Fettiplace, 2017).*

[7101] M. Lipovsek, A. B. Elgoyhen, 2023.

[7102] V. Wilms та співавт., 2016; M. Lipovsek, A. B. Elgoyhen, 2023.

[7103] Ibid. *(обидва джерела).*

[7104] D. R. McPherson, 2018.

[7105] Ibid.

[7106] Ibid.

[7107] Ibid.

[7108] R. Fettiplace, J.-H. Nam, 2019; T. Effertz та співавт., 2020.

[7109] X. Qiu, U. Müller, 2018.

[7110] Transient receptor potential channels; D. P. Corey, 2003; D. P. Corey та співавт., 2004; S. Wang та співавт., 2019.

[7111] X. Wu та співавт., 2016.

[7112] V. Ramkumar та співавт., 2022; A. C. Vélez-Ortega та співавт., 2023.

[7113] D. R. McPherson, 2018.

[7114] R. S. Kimura, 1975; K. T. Booth та співавт., 2018; K. L. Elliott та співавт., 2018.

[7115] J. Waldhaus та співавт., 2015; T. Requena та співавт., 2018.

[7116] J. Waldhaus та співавт., 2015.

[7117] P. Jean та співавт., 2020; T. Effertz та співавт., 2020.

[7118] H. B. Zhao, J. Santos-Sacchi, 1999; T. Effertz та співавт., 2020.

[7119] Англ. — *gap junctions.*

[7120] X. Wu та співавт., 2019.

[7121] Незважаючи на ряд ранніх гіпотез; F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

[7122] F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019; C. J. C. Weisz та співавт., 2021.

[7123] Англ. — *ribbon synapses.*

[7124] D. R. McPherson, 2018; R. Chakrabarti, C. Wichmann, 2019; R. A. Voorn, C. Vogl, 2020.

[7125] Ibid. *(усі три джерела).*

[7126] R. A. Voorn, C. Vogl, 2020.

[7127] Подаємо згідно з T. Effertz та співавт., 2020.

[7128] L-type voltage-gated Ca^{2+}-channel subunit alpha.

[7129] Ca^{2+}-binding proteins, CaBPs.

[7130] Rab3p[ras genes from rat brain]-interacting molecules.

[7131] RIM-binding proteins.

[7132] R. Chakrabarti, C. Wichmann, 2019.

[7133] R. A. Voorn, C. Vogl, 2020.

[7134] T. Effertz та співавт., 2020, з посиланням на: J. Neef та співавт., 2018.

[7135] T. Effertz та співавт., 2020, з посиланням на: A. B. Wong та співавт., 2014.

[7136] D. R. McPherson, 2018.

[7137] Ibid.

[7138] K. Kandler та співавт., 2009; N. M. Gage, B. J. Baars, 2018 J. Besle та співавт., 2019; H. Li та співавт., 2021.

[7139] Z. F. Mann, M. W. Kelley, 2011; M. L. Basch та співавт., 2016; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.

[7140] Z. F. Mann, M. W. Kelley, 2011; M. L. Basch та співавт., 2016; R. Fettiplace, J.-H. Nam, 2019; G. A. Caprara, A. W. Peng, 2022. Ось ці градієнти: **а) морфологічні** — збільшення довжини найвищих стереоцилій волоскових клітин, збільшення висоти зовнішніх волоскових клітин і зменшення кількості їхніх стереоцилій, зміна форми пучка і жорсткості стереоцилій зовнішніх волоскових клітин, зміна орієнтації пучків стереоцилій взагалі *(у деяких видів — ще і зміна товщини стереоцилій)*, збільшення ширини і товщини покривної та основної мембрани; **б) молекулярні і функціональні** — зменшення жорсткості покривної і основної мембрани та жорсткості

стовпчастих клітин *(англ. — pillar cells)*, збільшення вмісту кальбіндину і зменшення вмісту PCP4 *(purkinje cell protein 4)* та парвальбуміну у зовнішніх волоскових клітинах, збільшення вмісту парвальбумін у внутрішніх волоскових клітинах, зменшення вмісту кальретиніну у клітинах Дейтерса, зменшення вмісту S100 у підтримувальних клітинах, зменшення експресії калієвих каналів BK *(big potassium, large conductance calcium-activated potassium channels)* і субодиниці глутаматних рецепторів GluR4 *(glutamate receptor 4)* волосковими клітинами, зменшення експресії субодиниці калієвого каналу KCNQ4 *(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 4)* внутрішніми і збільшення експресії цієї субодиниці зовнішніми волосковими клітинами, збільшення експресії кальцієвих каналів $Ca_V1.3$ внутрішніми і зменшення експресії цих каналів зовнішніми волосковими клітинами, збільшення експресії білків щілинних контактів Connexin-26 і Connexin-30 підтримувальними клітинами, а також градієнти параметрів проникності механоцептивних каналів щонайменше зовнішніх волоскових клітин і характеристик стрічкових синапсів.

7141 A. Altoè, C. A. Shera, 2020.

7142 H. Babahosseini та співавт., 2022.

7143 Англ. — *tone discrimination, sound frequency discrimination*; D. R. McPherson, 2018; R. Fettiplace, 2020.

7144 R. Fettiplace, 2017; D. R. McPherson, 2018; R. Fettiplace, 2020.

7145 Див. далі; D. R. McPherson, 2018; R. Fettiplace, 2020.

7146 S. Jia, D. Z. Z. He, 2005; H. J. Kennedy та співавт., 2005; R. Fettiplace, 2006, 2017.

7147 Англ. — *electromotility*.

7148 W. E. Brownell та співавт., 1985; J. F. Ashmore, 1987, 2008; R. Fettiplace, 2017.

7149 Див. R. Fettiplace, 2017.

7150 Див. R. Fettiplace, 2020.

7151 Від музичного терміну «*presto*» — «*швидко*»; *https://en.wikipedia.org/wiki/Prestin#Discovery*.

7152 Solute carrier anion transporter family 26, member 5.

7153 J. Ashmore, 2019.

7154 F. Kalinec та співавт., 1992.

7155 Англ. — *incomplete transporter.*

7156 A. B. Elgoyhen, L. F. Franchini, 2011; G. Abrusci та співавт., 2021; J. Ashmore, 2019.

7157 Див. вище; R. Fettiplace, 2017.

7158 H. Futamata та співавт., 2022.

7159 C. Butan та співавт., 2022.

7160 J. Ashmore, 2019.

7161 L. K. Climer та співавт., 2019.

7162 R. Fettiplace, 2017.

7163 R. Fettiplace, 2017.

7164 A. Altoè, C. A. Shera, 2023.

7165 Ibid.

7166 S. Takahashi та співавт., 2023.

7167 J. Zheng та співавт., 2022.

7168 X.-D. Zhang та співавт., 2021.

7169 J. J. Zwislocki, 1980; S. T. Neely, 1985; L. Robles, M. A. Ruggero, 2001; G. Ni та співавт., 2014; T. Reichenbach, A. J. Hudspeth, 2014; Y. Li, K. Grosh, 2016; J. Berger, J. Rubinstein, 2021.

7170 Так звана завиткова мікромеханіка — «*cochlear micromechanics*».

7171 Ibid. *(усі 7 джерел)*.

7172 Уроновими кислотами і кератансульфатами.

7173 Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 16.

7174 R. Fettiplace, 2017; J. B. Sellon та співавт., 2019.

7175 R. Fettiplace, 2017; *https://en.wikipedia.org/wiki/Tectorial_membrane*.

7176 Англ. — *Kimura's membrane*; G. P. Richardson та співавт., 2008.

7177 Англ. — *Hensen's stripe*; G. P. Richardson та співавт., 2008.

7178 P. Hakizimana, A. Fridberger, 2021.

7179 Частотної дискримінації; R. Fettiplace, 2020.

7180 G. P. Richardson та співавт., 2008; R. Fettiplace, 2017; J. B. Sellon та співавт., 2019; A. Nankali та співавт., 2020.

7181 G. Burwood та співавт., 2022.

7182 B. F. Zagadou, D. C. Mountain, 2012.

7183 B. F. Zagadou та співавт., 2020.

7184 R. S. Kimura, 1975.

7185 B. F. Zagadou, D.C. Mountain, 2012.

7186 K. T. Booth та співавт., 2018.

7187 T. Requena та співавт., 2018.

7188 S. W. F. Meenderink, W. Dong, 2022.

7189 Y. Wang та співавт., 2021.

7190 Від лат. *modiulus* — маточина, ступиця; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Маточина*.

7191 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7192 M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018; F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7193 *Ncc. cochleares*; Ibid. *(обидва джерела)*.

7194 Ibid. *(обидва джерела)*.

7195 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019; S. L. Johnson та співавт., 2019.

7196 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7197 Див. H. Spoendlin, A. Schrott, 1989.

7198 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7199 Ibid.

7200 H. Spoendlin, A. Schrott, 1989.

7201 M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018; F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7202 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7203 Ibid.

7204 K. D. Zhang, T. M. Coate, 2017.

7205 W. Arnold, 1987; H. Felix, 2002.

7206 H. Spoendlin, A. Schrott, 1989.

7207 Ibid.

7208 Ibid.

7209 Ibid.

7210 Ibid.

7211 Ibid.

7212 Ibid.

7213 Ibid.

7214 F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7215 M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018; S. L. Johnson та співавт., 2019.

7216 E. N. Flores та співававт., 2015.

7217 S. Maison та співавт., 2016.

7218 P. A. Fuchs, E. Glowatzki, 2015; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.

7219 C. J. C. Weisz та співавт., 2021.

7220 M. A. Rutherford та співавт., 2021.

7221 *Ncc. cochleares*; F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.

7222 Ibid.

7223 Англ. — *globular bushy cells.*

7224 Англ. — *spherical bushy cells.*

7225 N. B. Cant, C. G. Benson, 2003; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.

7226 J. O. Pickles, 2015.

7227 S. Souffi та співавт., 2021.

7228 B. R. Schofield, N. L. Beebe, 2019.

7229 Англ. — *olivocochlear neurons*.

7230 M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.

[7231] Y. Wang та співавт., 2021.
[7232] M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018; G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7233] G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7234] Ibid.
[7235] Ibid.
[7236] F. Carricondo, B. Romero-Gómez, 2019.
[7237] G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7238] M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.
[7239] G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7240] Small conductance calcium-activated potassium channel, subfamily N, member 2.
[7241] M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.
[7242] G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7243] Calcitonin gene-related peptide.
[7244] M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018; G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7245] M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.
[7246] G. E. Romero, L. O. Trussell, 2022.
[7247] C.-H. J. Lin, D. Bozovic, 2020.
[7248] Як уже зазначалося, заявлена роль зовнішніх волоскових клітин і пов'язаних з ними нейронів II типу спірального вузла у наданні входу на систему медіальних оливно-завиткових нейронів *(K. E. Froud та співавт., 2015)* — залишається дезавуйованою *(S. Maison та співавт., 2016; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018)*, а роль цього шляху у квазіноцицептивній сигналізації *(E. N. Flores та співававт., 2015)* — дискутується *(S. Maison та співавт., 2016)*.
[7249] Y. Li, K. Grosh, 2012; F. Chen та співавт., 2018.
[7250] S. Ghosh та співавт., 2021; V. Bhat та співавт., 2023.
[7251] L. Kong та співавт., 2023.
[7252] S. M. Vlajkovic, P. R. Thorne, 2022.
[7253] X. Mei та співавт., 2018, 2020.
[7254] K. Yimtae та співавт., 2001.
[7255] A. N. Salt, K. Hirose, 2018.
[7256] Йдеться про такі бар'єри *(наводимо згідно з A. N. Salt, K. Hirose, 2018, доповнюючи деякими нашими уточненнями і посиланнями)*: **1) гемато-перилімфатичний** — через стінку судин внутрішньої поверхні стінок перилімфатичного простору, котра *(поверхня)* так-сяк вкрита пласкими епітеліоцитами *(D. B. Jenkins та співавт., 1983; див. далі)*, а також і через кісткову тканину, котра містить судини і вкрита тією ж несуцільною вистилкою; **2) гемато-стріарний** і **стріарно-ендолімфатичний** — між кров'ю і внутрішніми елементами судинної смуги *(stria vascularis)*, а через них і з ендолімфою; **3) гемато-ендолімфатичний** — між кров'ю і ендолімфою, через клітинну устілку і матрикс кісткової чи сполучної тканини, у межах розташованого у кістці і під твердою мозковою оболоною піраміди ендолімфатичного мішка *(saccus endolymphaticus)*, яким закінчується ендолімфатична протока *(ductus endolymphaticus)*, котра починається у ендолімфатичній системі внутрішнього вуха у ділянці мішечка *(sacculus)* і маточки *(utriculus; W. W. M. Lo та співавт., 1997)*; **4) ендолімфатично-ліквoрний** — між ендолімфою і ліквором, через клітинну устілку, тканину твердої мозкової і павутинної оболони, у ділянці ендолімфатичного мішка; **5) перилімфатично-ліквoрний** — **а)** через посередництво водогону завитки *(aquaeductus cochleae; A. N. Salt, K. Hirose, 2018)*, геометрія, вміст і проникність якого непостійні і погано досліджені *(Q. Gopen та співавт., 1997; Z. Li та співавт., 2018)*, так що одними авторами він вважається у більшості дорослих непроникним *(S. Naganawa та співавт., 2008)*, тоді як іншими *(D. Satzer, D. J. Guillaume, 2016)* — проникним і у дітей, і у дорослих; **б)** через періневральний простір однієї з двох нижніх гілок присінкового нерва, так званого заднього ампулярного *(англ. — posterior ampullary nerve)*, або одинокого нерва *(англ. — singular nerve)*, котрий розташовується у однойменному каналі, що з'єднує нижню частину внутрішнього слухового ходу *(meatus acusticus internus)* і задню кісткову ампулу *(ampulla ossea posterior) (U. Fisch, 1970; H. Silverstein, K. Makimoto, 1973; Y. Okano та співавт., 1980; H. Silverstein та співавт., 1988; C. Muren та співавт., 1991; R. M. Leuwer, M. Westhofen, 1996; B. V. Agirdir та співавт., 2001; S. Naganawa та співавт., 2008)*; **в)** однак, на відміну від цих двох гіпотетичних шляхів, S. Naganawa та співавтори *(2008)* вважають верифікованою лише *(черезбар'єрну?)* перилімфатично-ліквoрну комунікацію через пори у ступецевій частині завитки; **6) бар'єр між середовищем середнього вуха і перилімфою** — через вкриті слизовою мембрану круглого отвору, підніжжя стремінця *(англ. — stapes footplate)* і кісткову капсулу лабіринту. Імунні співвідношення у межах деяких із перелічених бар'єрів — поступово вивчаються *(див. W. Liu та співавт., 2024)*.
[7257] D. B. Jenkins та співавт., 1983.
[7258] Ibid.
[7259] R. A. Chole, S. P. Tinling, 1993.
[7260] R. A. Chole, S. P. Tinling, 1994.
[7261] J. Zou та співавт., 2003.
[7262] S. Naganawa та співавт., 2008.
[7263] H. Stimmer, 2011; D. Satzer, D. J. Guillaume, 2016.
[7264] R. P. Manzo та співавт., 1990.
[7265] A. van Dieken та співавт., 2022.
[7266] M. Rohde та співавт., 2018.
[7267] M. R Thulasiram та співавт., 2022.
[7268] Ibid.
[7269] W. Yu та співавт., 2021.
[7270] Англ. — *perivascular macrophages.*
[7271] T. Ito та співавт., 2022.
[7272] W. Liu та співавт., 2021; W. Liu та співавт., 2024.
[7273] Y. Hayashi та співавт., 2020.
[7274] Англ. — *pre-placodal region*; T. Ohyama та співавт., 2007**;** A. Streit, 2008 T. Grocott та співавт., 2012**.**
[7275] X. Sai, R. K. Ladher, 2015; R. K. Ladher, 2017.
[7276] Wingless-related integration site.
[7277] Fibroblast growth factor. **У цій частині книги подаємо абревіатурне позначення цього білка, поширене у цитованій тут літературі.**
[7278] M. L. Basch та співавт., 2016.
[7279] Bone morphogenetic protein.
[7280] Forkhead box I2; forkhead box-containing DNA binding protein I2; цю інформацію стосовно Fgf8 і Fgf10 наводимо згідно A. Zine, B. Fritzsch, 2023.
[7281] Наводимо згідно з: M. L. Basch та співавт., 2016; R. K. Ladher, 2017; A. Zine, B. Fritzsch, 2023.
[7282] Sine oculis, homeobox-containing.
[7283] Eyes absent.
[7284] SRY[sex-determining region Y]-related HMG[high mobility group box]-box.
[7285] Forkhead box G1.
[7286] LIM [LIN-11, Isl-1 and MEC-3] homeobox transcription factor 1 alpha.
[7287] Paired box 2.
[7288] Gastrulation brain homeobox 2.
[7289] GATA binding protein 3.
[7290] Distal-less homeobox 3.
[7291] Hes [hairy and enhancer of split 1] family bHLH transcription factor 2.
[7292] H6 Family Homeobox 2.
[7293] ETS [E26 transformation-specific/erythroblast transformation specific]-related molecule.
[7294] Sprouty RTK [receptor tyrosine kinases] signaling antagonist 1.
[7295] Grainy head.

[7296] Grainyhead-like.
[7297] Alpha-ketoglutarate-dependent hydroxylase, lysine-specific demethylase 4B.
[7298] Phospholipase C γ.
[7299] Protein kinase C α.
[7300] Ras [Raus sarcoma] homolog family member A.
[7301] R. K. Ladher, 2017; A. Zine, B. Fritzsch, 2023.
[7302] Fibroblast growth factor receptor 2b.
[7303] Sonic hedgehog.
[7304] J.-O. Shin та співавт., 2017; R. Brown, A. K. Groves, 2020.
[7305] Y.-F. Wang та співавт., 2021; S. Douceau та співавт., 2023.
[7306] B. Zhou та співавт., 2022.
[7307] M. L. Basch та співавт., 2016.
[7308] O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase, lunatic fringe.
[7309] Neurogenic differentiation 1.
[7310] T-box 1.
[7311] Orthodenticle homeobox 1.
[7312] Ibid.
[7313] Ibid.
[7314] Glioma-associated oncogene homolog 3, repressor.
[7315] Sine oculis homeobox homolog 1.
[7316] Ibid.
[7317] Dachshund family transcription factor 1.
[7318] Ibid.
[7319] Z. Zhang та співавт., 2019; F. Huizar та співавт., 2020; K. S. Stapornwongkul, J.-P. Vincent, 2021; F. Simsek, E. M. Özbudak, 2022; F. Gude та співавт., 2023; S. Douceau та співавт., 2023.
[7320] D. Boocock та співавт., 2021; C. Collinet, T. Lecuit, 2021.
[7321] K. S. Stapornwongkul, J.-P. Vincent, 2021.
[7322] Jagged 1.
[7323] Cyclin dependent kinase inhibitor 1B.
[7324] Hes [hairy and enhancer of split 1] related with YRPW [-tyrosine-arginine-proline-tryptophan-] motif protein 1.
[7325] M. L. Basch та співавт., 2016.
[7326] M. L. Basch та співавт., 2016; M. J. Thompson та співавт., 2023.
[7327] Atonal bHLH transcription factor 1; експресія залежить від Wnt- і BMP- і Notch/Hey і Hedgehog-каскадів сигнальної трансдукції.
[7328] M. W. Kelley, 2007; M. L. Basch та співавт., 2016.
[7329] J. F. de Celis, S. Bray, 1997.
[7330] EYA [eyes absent] transcriptional coactivator and phosphatase 1.
[7331] POU [**P**ituitary-specific Pit-1, **O**ctamer transcription factor proteins Oct-1 and Oct-2, **U**nc-86 transcription factor from *Caenorhabditis elegans*] domain, class 4, transcription factor 3.
[7332] Growth factor independent 1 transcriptional repressor.
[7333] Наведено згідно A. Zine, B. Fritzsch, 2023.
[7334] Serine/arginine repetitive matrix 3.
[7335] Insulinoma-associated protein 1.
[7336] Ikaros family zinc finger 2.
[7337] Ibid.
[7338] Basic helix-loop-helix.
[7339] Наводимо згідно з: K. L. Elliott та співавт., 2021; G. Pavlinkova, 2021.
[7340] Англ. — *otic cup*; L. V. Goodrich, 2016, с. 11.
[7341] Наводимо за результатами C. Petitpré та та співавт., 2022.
[7342] Early B-cell factor 2.
[7343] Escient helix-loop-helix 1.
[7344] Zinc finger homeobox 2.
[7345] Double PHD [plant homeodomain] fingers 2.
[7346] Ibid.
[7347] Transducin like enhancer of split 2.
[7348] RNA binding protein, fox-1 homolog 3.
[7349] Basic helix-loop-helix family member e22.
[7350] Teashirt zinc finger homeobox 2.
[7351] Grainyhead like transcription factor 1.
[7352] Retinoid X receptor gamma.
[7353] Inhibitor of DNA binding 1.
[7354] B. R. Shrestha та співавт., 2018; C. Petitpré та співавт., 2022; T. R. Sanders, M. W. Kelley, 2022.
[7355] C. Petitpré та співавт., 2022.
[7356] R. Cohen та співавт., 2020.
[7357] R. Cohen та співавт., 2023; J. L. Webber, J. García-Añoveros, 2023.
[7358] B. Tarchini, 2021.
[7359] T. M. Coate та співавт., 2019.
[7360] Наводимо згідно T. M. Coate та співавт., 2019.
[7361] Ephrin type-A receptor 4.
[7362] Semaphorin 3F.
[7363] Neuropilin 2.
[7364] VANGL [Van Gogh, Drosophila — like] planar cell polarity protein 2.
[7365] Frizzled 3.
[7366] Cadherin EGF [epidermal growth factor] LAG [laminin G] seven-pass G-type receptor 1.
[7367] R-spondin 2.
[7368] Prospero homeobox 1.
[7369] Neuronal cell adhesion molecule.
[7370] Neuroplastin 65.
[7371] SH3 [SRC [sarcoma] homology 3] and multiple ankyrin repeat domains 1.
[7372] Glutamate NMDA receptor subunit zeta-1.
[7373] Наводимо згідно M. L. Basch та співавт., 2016.
[7374] Follistatin.
[7375] Z. F. Mann, M. W. Kelley, 2011; T. Tani та співавт., 2021.
[7376] Z. F. Mann, M. W. Kelley, 2011.
[7377] K. Kandler та співавт., 2009; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.
[7378] J. D. B. O'Sullivan та співавт., 2023.
[7379] J.-Y. Jeng та співавт., 2020.
[7380] A. Lahav, E. Skoe, 2014.
[7381] B. R. Shrestha та співавт., 2018.
[7382] K. Kandler та співавт., 2009; N. M. Gage, B. J. Baars, 2018 J. Besle та співавт., 2019.
[7383] K. Kandler та співавт., 2009; M. M. Frank, L. V. Goodrich, 2018.
[7384] A. Altoè, C. A. Shera, 2020.
[7385] R. Cohen, D. Sprinzak, 2021.
[7386] A. Forge та співавт., 1993; M. E. Warchol та співавт., 1993; E. W. Rubel та співавт., 1995; H. Li та співавт., 2003.
[7387] E. W. Rubel та співавт., 1995.
[7388] H. Li та співавт., 2003.
[7389] K. Oshima та співавт., 2007; T. Wang та співавт., 2015.
[7390] B. Malgrange та співавт., 2002; A. Doetzlhofer та співавт., 2004; M. Diensthuber та співавт., 2009; S. T. Sinkkonen та співавт., 2011.
[7391] А саме: **1)** клітини барабанної межі *(англ. — tympanic border; T. A. Jan та співавт., 2013)*, які у незрілих організмів вкривають барабанну *(повернуту у барабанні сходи)* поверхню базилярної мембрани і зберігають низьку проліферативну активність *(M. Taniguchi та співавт., 2012)*; **2)** підтримувальні клітини *(англ. — supporting cells)*, розташовані латеральніше зовнішніх волоскових клітин *(P. M. White та співавт., 2006; E. Savary та співавт., 2007, 2008; R. Chai та*

співавт., 2012; F. Shi та співавт., 2012), у тому числі клітини так званого малого епітеліального гребня незрілої завитки *(англ. — lesser epithelial ridge; S. Zhai та співавт., 2005)*; **3)** внутрішні стовбчасті клітини *(англ. — inner pillar cells)*, які формують медіальну стінку тунелю спірального органу *(Y. Zhang та співавт., 2018)*; **4)** клітини так званого великого епітеліального гребня незрілої завитки *(англ. — greater epithelial ridge)*, розташованого медіальніше внутрішніх волоскових клітин і оточуючих їх фалангових підтримувальних клітин *(Y. Zhang та співавт., 2007; M. Kubota та співавт., 2021)*.

[7392] M. L. Heuermann та співавт., 2022.

[7393] B. C. Cox та співавт., 2014.

[7394] X. J. Li та співавт., 2023.

[7395] Y. Xiao, D. Li, 2023.

[7396] J. D. Nguyen та співавт., 2023.

[7397] Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5; Наводимо за N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 a.

[7398] N. F. Bramhall та співавт., 2014; W. Li та співавт., 2015; C. Cheng та співавт., 2017; W. J. McLean та співавт., 2017; N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b.

[7399] M. Xia та співавт., 2021.

[7400] P. Senn та співавт., 2020.

[7401] Оглянуто у N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b.

[7402] M. Ronaghi та співавт., 2012; K. L. Elliott та співавт., 2018.

[7403] A. Barrallo-Gimeno, J. Llorens, 2022.

[7404] J. V. Brigande і S. Heller, 2009; M. Ronaghi та співавт., 2012.

[7405] Наводимо за K. L. Elliott та співав., 2018, у синоптичному вигляді.

[7406] Див. M. Ronaghi та співавт., 2012, з посиланням на M. E. Warchol, 2011.

[7407] Англ. — *extremely long-lived proteins*; J. N. Savas, 2023.

[7408] B. H. Toyama, M. W. Hetzer, 2013.

[7409] E. F. Fornasiero та співавт., 2018.

[7410] M. E. Warchol, 2011.

[7411] R. Vetter, D. Iber, 2022.

[7412] R. Zhu та співавт., 2023.

[7413] M. Medori та співавт., 2020.

[7414] M. Izumikawa та співавт., 2005; S. Zhang та співавт., 2020; S. Xu, N. Yang, 2021; A. A. Iyer, A. K. Groves, 2021; J. Wang та співавт., 2023.

[7415] S. Zhang та співавт., 2020; S. Xu, N. Yang, 2021; N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b; J. Wang та співавт., 2023.

[7416] M. C. Kelly та співавт., 2012.

[7417] Z. Liu та співавт., 2012.

[7418] K. Mizutari та співавт., 2013; W. Li та співавт., 2015; W. Ni та співавт., 2016; Y. Chen та співавт., 2017; H. Bai та співавт., 2019.

[7419] Y. Shu та співавт., 2019; A. A. Iyer, A. K. Groves, 2021; S. Xu, N. Yang, 2021; T. Udagawa та співавт., 2021; A.A. Iyer та співавт., 2022; X.-J. Li та співавт., 2022; N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b.

[7420] N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b.

[7421] Англ. — *small interfering RNAs*; Y.-Z. Quan та співавт., 2023.

[7422] N. Smith-Cortinez та співавт., 2023 b.

[7423] J. Wang та співавт., 2023.

[7424] R. Lim, A. M. Brichta, 2016, з посиланням на A. Wright та співавт., 1987 *(бібл. опис не наводимо)*.

[7425] E. L. Wagner, J.-B. Shin, 2019.

[7426] H. Liu та співавт., 2022.

[7427] E. L. Wagner, J.-B. Shin, 2019.

[7428] Див. Z. He та співавт., 2021.

[7429] J. S. Iyer та співавт., 2021.

[7430] Див. Z. He та співавт., 2021.

[7431] W. H. van der Valk та співавт., 2021; C. Nist-Lund та співавт., 2022.

[7432] Англ. — *cochlear implants*.

[7433] I. Boisvert та співавт., 2020; J. G. Naples, M. J. Ruckenstein, 2020; R. P. Carlyon, T. Goehring, 2021; F. Hrncirik та співавт., 2023.

[7434] Англ. — *auditory brainstem implants*.

[7435] K. Wong та співавт., 2019; K. R. Shetty та співавт., 2021; Q. P. Martins та співавт., 2022; S. Veronese та співавт., 2023.

[7436] K. Hanlon та співавт., 2023.

[7437] I. Boisvert та співавт., 2020; J. G. Naples, M. J. Ruckenstein, 2020; R. P. Carlyon, T. Goehring, 2021.

[7438] J. G. Naples, M. J. Ruckenstein, 2020; F. Hrncirik та співавт., 2023; K. Hanlon та співавт., 2023.

[7439] K. Hanlon та співавт., 2023.

[7440] J. V. Brigande і S. Heller, 2009.

[7441] Англ. — *neuroeducation, educational neuroscience*; I. M. Devonshire, E. J. Dommett, 2010; M. S. C. Thomas та співавт., 2019; елементи верифікаційної методології нейропедагогіки представлені у S. J. Anderson та співавт., 2018. Див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Educational_neuroscience.*

[7442] I. M. Devonshire, E. J. Dommett, 2010; J. S. Bowers, 2016. Не слід забувати про методики покращення певних когнітивних спроможностей — так зване *«нейропідсилення» (https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroenhancement)*.

[7443] S. Dekker та співавт., 2012; N. Düvel та співавт., 2017; K. Macdonald та співавт., 2017; M. Papadatou-Pastou та співавт., 2017 [1]. Хоча й це, начебто позитивне починання слабує на вибіркову об'єктивність, оскільки перелік *«міфічних»* тверджень тією чи іншою мірою може відображати панівну світоглядну парадигму, наукову моду чи, простіше, актуальні *(однак не остаточні і тому — не істинні)* уявлення про ті чи інші аспекти функції чи улаштування мозку. Таким чином, інструмент просвітництва може легко стати засобом стигматизації носіїв певних, у силу тих чи інших причин шельмованих наукових ідей. Згадаймо, наприклад, епопею з *«лімфатичною системою мозку»* і уявімо, до якої категорії віднесли б ще 10 років тому твердження, що у мозку *(чи у ТМО)* є власна квазілімфатична система, завдяки якій можливе *«промивання мозкової речовини»* під час сну, причому (!) задля такого *«промивання»* об'єм клітинного компонента мозку драматично зменшується *(див. с. 279)*. Думаємо, носію такого роду тверджень світили б підозри у якості психічного здоров'я. Отже, окреслена проблематика — складна, торкається суспільних механізмів створення нових знань, їх сприйняття й осмислення фаховою спільнотою, ретрансляції у ширші кола, вододілу між лапідарністю і вульгарністю у широкому оприлюдненні отриманих результатів тощо [2].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Educational_neuroscience#Neuromyths*].

[2] Див., приміром, *https://en.wikipedia.org/wiki/Science#Science_and_the_public • https://en.wikipedia.org/wiki/Public_awareness_of_science • https://en.wikipedia.org/wiki/Sociology_of_scientific_knowledge*].

[7444] Англ. — *cognitive enhancement, neuroenhancement*; L. J. Maier та співавт., 2015; M. Dresler та співавт., 2019 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroenhancement.*

[7445] У цій праці, навіть за найвищими оцінками на користь гіпотези *«релігійно-інтелектуального»* антагонізму, коефіцієнт оберненої кореляції становить –0.25, що не може вважатися статистично значущим. Тенденція найвиразніша у осіб молодого віку і найчастіше проявляється як переконання в існуванні антагоністичної діади *«інтелектуальний рівень — релігійні переконання» (точніше, «negative relation between intelligence and religiosity»),* але не стосовно співвідношення між поведінковими особливостями і релігійними переконаннями. Як з'ясувалося, протягом останнього століття жодне із досліджень такого роду не виявило статистично значущої оберненої кореляції між релігійністю й інтелектуальною успішністю у світському сенсі. Для ознайомлення

з темою пропонуємо добре укомплектовану посиланнями на першоджерела доповідь О. М. Лунного [1]. Від себе додамо, що у такого роду досліджень є маса пересторог, насамперед обумовлених наявністю значного числа неусувних аберантних факторів. Сучасна методологія квантифікації й верифікації тих чи інших індивідуальних особливостей психічної сфери людини [2] слабує на ряд недоліків, нівелювати вплив котрих навряд чи можливо. **Передусім** — фактор контекстуальної історичному й культурологічному *(культурному)* соціальному тлу світоглядної ангажованості. Навряд чи опитувальники для з'ясування глибини інтелекту людини у наш час, в інші епохи чи у різних суспільствах були б ідентичними. **По-друге** — актуальні опитувальники в силу очевидних обставин не є і не можуть охоплювати усі складові навіть одного атрибуту психіки; крім того, відображаючи широту знань людини, вони можуть гірше верифікувати кмітливість чи, приміром, креативність. **По-третє** — такі складові мнестичного процесу, як креативність, при всій повазі до існуючої методології її верифікації *(див. с. 444–448),* далекі до з'ясування власне творчості — її важко стандартизувати. Прості ж відповідники креативності, які легко оцінити й уніфікувати, навряд чи відображають це явище у масштабі, характерному для пізнання й творчості. У загальному, проблема верифікації й квантифікації психічних феноменів — фундаментальна для всієї психології й психіатрії, полягає, на нашу думку, хоча б у збільшенні варіативності при індивідуалізації розгляду, тобто у питомій неповторності, казуальності яскравих проявів цих феноменів. Чи усувана ця проблема узагалі? Відповідь, на наш погляд, — негативна, оскільки навіть у фізичному світі повне раціональне осягнення будь-якого явища неможливе [3].

7446 В. Ф. Войно-Ясенецького.

7447 Різнобічна підбірка з цього питання: *https://en.wikipedia.org/wiki/Relationship_between_religion_and_science* • *https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_Christian_Nobel_laureates* • Я. Стоцький, 2017.

7448 Для поверхневого ознайомлення: *https://uk.wikipedia.org/wiki/Теологія#Богослів'я,_наука_і_філософія* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Theology* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Christian_theology* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Eastern_Orthodox_theology.*

7449 Даруйте за незграбний варіант узагальненого позначення музичної обдарованості, котра, безперечно, може мати безліч варіацій.

7450 Особливо, беручи до уваги проблеми сематники і демаркації понять *«інтелектуал»* і *«інтелігент» (https://uk.wikipedia.org/wiki/Інтелігенція#Антитеза:_інтелігент_-_інтелектуал).*

7451 Тобто, коли коли генії на схилі років віддають належне метаузагальненням і світоглядним роздумам.

7452 Абсолютна верифікація за жодних умов неможлива, інакше це б означало кінець науки й часу і абсолютизацію людини.

7453 Йдеться про проблему чотирьох фарб: И. Стюарт, 2015, с. 119–126; див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Computer-assisted_proof* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Four_color_theorem#Proof_by_computer.*

7454 Наприклад, велика теорема Ферма — 129 сторінок [1], теорема Пуанкаре — 67 сторінок [2], проблема чотирьох фарб — 700 сторінок [3].

[1] A. Wiles, 1995; R. Taylor, A. Wiles, 1995; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Велика_теорема_Ферма* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Wiles%27s_proof_of_Fermat%27s_Last_Theorem.*

[2] Без урахування однієї сторінки, зповненої переліком використаних джерел, отримуємо 38 + 7 + 22 = 67 сторінок математичного тексу; перелік відповідних трьох праць, у яких окреслено розв'язок проблеми — *https://en.wikipedia.org/wiki/Poincar%C3%A9_conjecture#Hamilton's_program_and_solution.*

[3] И. Стюарт, 2015, с. 124 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Four_color_theorem#Proof_by_computer.*

7455 Оглянуто L. Smolin, 2006.

7456 Оглянуто L. Smolin, 2006.

7457 *https://en.wikipedia.org/wiki/Religion#Science* • *https://en.wikipedia. org/wiki/Faith_and_rationality* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Relationship_between_religion_and_science* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Relationship_between_religion_and_science#Integration.*

7458 J. O. Young, 1995; A. Mouriki-Zervou, 2011 • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Мистецтво#Функції_мистецтва, пункт "Пізнавально-евристична функція".*

7459 А також осмислення місця нейрофізіологічних здобутків у сучасній психології — S. J. Schwartz та співавт., 2016 a. Опубліковані коментарі на цю працю — A. W. Staats, 2016; W. W. Tryon, 2016. Відповідь авторів — S. J. Schwartz та співавт., 2016 b.

7460 *https://en.wikipedia.org/wiki/Mind–body_problem.*

7461 *«Зводимість»* феномену до сукупності певних *«першочастин»*, у даному випадку — вичерпне *«описання»* особистості властивостями питомо *«розкладуваного» (складного, структурного)* матеріального її *«носія»* — людини у межах редукціоністської антропологічної програми, тобто осягнення людини як цільного явища, виходячи виключно з дослідження її матеріальних складових. Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/Редукціонізм.*

7462 У котрому виокремлюють як редукціоністський, так і нередукціоністський підхід — *https://uk.wikipedia.org/wiki/Фізикалізм.*

7463 Котра, до речі, давно набула рис панівної ідеології.

7464 J. Seifert, 1997; P. Thagard, 2009; G. A. Miller, 2010; J. Trigg, M. Kalish, 2011; P. Goff, 2012; J. Neisser, 2012; T. Sturm, 2012; J. L. Preston та співавт., 2013; B. Kotchoubey та співавт., 2016; B. Chambliss, 2018. Причому, способи та смисловий інструментарій позитивістської редукції не перестають дивувати. Наприклад: *«The innumerable neuroscientific studies conducted using in vivo methods like fMRI, PET, EEG, 13C MRS provide no direct evidence that the brain is a computing machine for information processing, even though it might be interpreted as such. Rather, these studies overwhelmingly show that the brain is a prodigious energy consumer and transducer, and that levels of consumption and transduction vary, sometimes in response to events in the world, sometimes in response to bodily activity. Besides the neural correlates of art experience or consciousness we should be searching for energetic correlates (Shulman, 2013, p. 123). ... Life is a special form of energy, mind is a special form of life, and art is a special form of mind» (R. Pepperell, 2018).*

7465 Проблема *«біологізму», «редукціонізму», «функціоналізму»* у психіатрії; G. A. Miller, 2010; M. Stier, 2013; H. Walter, 2013; J. H. Heinrichs, 2014; P. Hucklenbroich, 2014; B. Kastrup, 2014; M. Stier та співавт., 2014; B. Kotchoubey та співавт., 2016; R. Epstein, 2016 [1]; T. K. Pernu, 2017; D. Borsboom та співавт., 2018 [2]; D. Telles-Correia, 2018; F. Thibaut, 2018; H. H. Maung, 2019; M. Couch, 2023; L. Saba, S. Tagliagambe, 2023; I. Abalo-Rodríguez, C. Blithikioti, 2024.

[1] *https://aeon.co/essays/your-brain-does-not-process-information-and-it-is-not-a-computer.*

[2] Коментарі на цю працю — *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361992;* відповіді авторів — D. Borsboom та співавт., 2019.

7466 J. S. Bowers, 2016.

7467 У літературознавчому розумінні; тобто представлення суб'єкта як третьої особи для іншого, у вигляді суми уявлень іншого про цю особу.

7468 M. Frings та співавт., 2007, *"Summary and conclusions"*, 2-й абзац.

7469 Р. Пенроуз, 2005, с. 367; А. Добров, 2011 [1]; P. Zizzi, 2012 •

https://uk.wikipedia.org/wiki/Роджер_Пенроуз#Свідомість. Ідея *«квантової свідомості»* S. Hameroff і R. Penrose — див. далі.

[1] *https://naturewonder.livejournal.com/194513.html.* Існування цього джерела станом на 2025 рік зі зрозумілих причин не перевіряли.

7470 Англ. — *irreduciblity.*

7471 Котрий тією чи іншою мірою пов'язаний з активністю мозку — В. М.

7472 B. Kastrup, 2017 b: *«If consciousness is inherent to all mentation, it may be fundamental in nature, as opposed to a product of particular types of brain function»; «... consciousness may not be the product of specific arrangements or configurations of neural activity, but a fundamental property of all mentation»; «I have elaborated on the hypothesis that there may be no such a thing as an unconscious mental process. All mental processes may be conscious, in the sense that there may be something it is like to have such mental processes in and of themselves. Our impression that some mental processes are unconscious may arise from (a) their consisting in non-self-reflective experiences not amenable to introspection or (b) their being strongly dissociated from the executive ego and, therefore, inaccessible to it».*

7473 Тобто холістичних або квазіхолістичних й індетерміністських ідей. Про зв'язок редукціонізму і детермінізму — *https://uk.wikipedia.org/wiki/Біологізм.* Див. також: Н. Г. Бондаренко, 2004; Е. Б. Музрукова, Р. А. Фандо, 2014; K. P. Harden, 2023.

7474 *https://en.wikipedia.org/wiki/Copenhagen_interpretation#Metaphysics_of_the_wave_function • https://en.wikipedia.org/wiki/Uncertainty_principle • https://en.wikipedia.org/wiki/Complementarity_(physics).*

7475 R. Penrose, 1989, 1994 *(Р. Пенроуз, 2005 а, б)*; R. Penrose, S. Hameroff, 1995; M. Jibu та співавт., 1994; R. Penrose, 2001; N. J. Woolf, S. R. Hameroff, 2001; S. Hagan та співавт., 2002; S. Hameroff та співавт., 2002, 2010, 2014; S. R. Hameroff, 1998 *(a, b),* 2001 b, 2006, 2007, 2010, 2012 a, 2013, 2014; S. Hameroff, R. Penrose, 1996 *(a, b, c),* 2014; P. W. Barlow, 2015; N. Li та співавт., 2018; S. R. Hameroff, 2018. Праця стосовно *«гравітаційного механізму»* редукції *(колапсу)* хвильової функції — R. Penrose, 1996. Праця, у якій подано ретроспективу ідеї стосовно мікротрубочкового апарату клітини як субстрату інформаційних процесів — S. Hameroff та співавт., 2002. Гіпотеза гальмування квантово-механічних процесів у тубуліновому апараті, як механізму хімічного загального знеболення, тобто наркозу — S. R. Hameroff, 2001 a; T. J. A. Craddock та співавт., 2012 *(a, b),* 2014 *(a, b),* 2015, 2017.

7476 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Мікроскопічний_масштаб.*

7477 Суперпозиції, накладання квантових станів багатьох елементів, формування певного загального стану [1]. У цьому сенсі концепція викликає симпатії у *«емерджентистів»* і *«синергетиків»* — прихильників гіпотези емерджентної еволюції чи самоорганізації як механізму виникнення нового із суми елементів [2]. Див. Г. Г. Малинецкий, 2005.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_superposition • https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_computing • https://ru.wikipedia.org/wiki/Квантовый_компьютер • https://ru.wikipedia.org/wiki/Интерпретация_Пенроуза.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Emergent_evolution • https://en.wikipedia.org/wiki/Synergetics_(Haken).*

7478 Типу Ейнштейна – Подольського – Розена — *«EPR-like»;* стосовно самого ефекту — *https://en.wikipedia.org/wiki/EPR_paradox • https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_teleportation.* Згадки про такого роду нелокальні ефекти у концепції — *S.* Hameroff, 2012 a; S. Hameroff, R. Penrose, 2014.

7479 Вибачайте за тавтологію. Йдеться про простір усередині кожної такої трубки. Все це формулюється, наприклад, так: *«Згідно з запропонованою мною попередньою точкою зору, свідомість є проявом такого квантовозчепленого внутрішнього стану цитоскелета разом з участю цього стану у взаємодіях (OR — об'єктивна редукція) між процесами квантового і класичного рівнів. Комп'ютероподібна система нейронів, класичним чином з'єднаних один з одним, неперервно піддається дії згаданих цитоскелетних процесів, котрі виступають у ролі проявів «свободи волі» (що б ми під цим словом не розуміли). Нейрони в цій системі виконують функції, швидше, збільшувальних лінз, за допомогою яких мікроскопічні цитоскелетні процеси «підіймаються» на рівень, на котрому можлива дія на інші органи тіла, — приміром, на м'язи. Відповідно, нейронний рівень опису, до якого зводиться модне наразі уявлення про мозок і розум, є не більш ніж тінню цитоскелетних процесів глибшого рівня — саме там, в глибині, перебуває фізичний фундамент розуму, який ми настільки вперто шукаємо! Ця картина, треба визнати, не позбавлена деякої умоглядності, однак вона ні в чому не суперечить сучасним науковим уявленням» (Р. Пенроуз, 2005 б, с. 574; переклад українською наш — В. М.).* Вікіпедичні варіації лапідарного викладу ідеї — *https://uk.wikipedia.org/wiki/Роджер_Пенроуз#Свідомість • https://ru.wikipedia.org/wiki/Пенроуз,_Роджер#Научные_достижения.*

7480 Й, напевне, — на торцях.

7481 Квантових комп'ютерів. Слід зазначити, що ця концепція є продовженням гіпотези обчислювальної здатності тубулінових мікротрубочок *(R. Lahoz-Beltra та співавт., 1993),* або можливості обробки інформації мікротрубочками *(S. R. Hameroff, R. C. Watt, 1982).* Вважають, що *«сукупності тубулінів можуть певний час розвиватися у повній відповідності до законів квантової механіки, а потім зазнавати об'єктивної редукції (незважаючи на те, що спостерігача чи процедури спостереження нема!) і переходити у класичний стан. Саме ця редукція і відповідає за момент осяяння» (Г. Г. Малинецкий с. 12; переклад наш — В. М.).* Уточнимо: вважається, що до моменту редукції тубуліни перебувають у стані квантової суперпозиції станів, після редукції — у звичайних, несуперпозиційних станах; момент редукції [1] у класичній інтерпретації пов'язують з моментом вимірювання, в альтернативній — з реалізацією моделі мультиверсума, тоді як Пенроуз пропонує модель *«об'єктивної редукції»* — незалежної від спостереження і від концепції паралельних світів, натомість обумовленої гравітацією чи достатньою масою об'єкта [2].

[1] *колапсу хвильової функції; https://en.wikipedia.org/wiki/Wave_function_collapse.*

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Интерпретация_Пенроуза • https://ru.wikipedia.org/wiki/объективная_редукция.*

7482 A. Litt та співавт., 2006 *(відповідь на озвучені проблемні сторони — S. R. Hameroff, 2007);* L. K. McKemmish та співавт., 2009; B. J. Baars, D. B. Edelman, 2012 *(критична дискусія — W. Klimesch, A. Arora, 2012; J. R. Wessel, 2012; A. K. Seth, 2012; G. Bernroider, 2012; S. Hameroff, 2012 b)*; J. R. Reimers та співавт., 2014; P. Jedlicka, 2017.

7483 R. Penrose, 1989, 1994; Р. Пенроуз, 2005 а, б.

7484 Інші гіпотези щодо ролі квантових чи квантовоподібних ефектів *(йдеться про «квантову» модель екзоцитозу синаптичних міхурців і квазітунельний ефект, необхідний для цього — F. Beck, J. C. Eccles, 1992)* у функції нейронів і психічної сфери — E. M. Pothos, J. R. Busemeyer, 2013 і коментарі до цієї праці; L. A. Cacha, R. R. Poznanski, 2014; K. B. Clark, 2014; S. Tarlaci, M. Pregnolato, 2016; A. Marais та співавт., 2018; D. Melkonian та співавт., 2018; T. Li та співавт., 2019; M. Jamali та співавт., 2019; W. A. Latif, S. Ggha, 2019; T. Zhao та співавт., 2019. Загальний огляд проблеми *«квантового розуму»* — [1]. Спроба пояснити навкололетальний візуальний досвід *(«near death experiences»)* за допомогою залежної від радикального окислення продукції так званих біофотонів нейронами сітківки [2]. — I. Bókkon та співавт., 2013. Щоправда, незрозуміло, яким чином автори уявляють собі механізм прямого активуючого впливу таких *«біофотонів»* не лише на

рецептори сітківки, але й на нейрони центральних відділів зорового аналізатора; одним з таких механізмів міг би бути вплив на альтернативні форми опсинів, якби вони експресувалися цими нейронами. У авторів, якщо ми не помиляємось, виходить цікава натуралістична інтерпретація концепцій *«внутрішнього зору», «внутрішнього світу», «освітлення свідомості»,* котра ґрунтується на твердженні, що всі активні нейрони мозку продукують слабкоенергетичні біофотони, котрі і є основою перелічених питомо *«внутрішньосуб'єктних»* ментальних феноменів: *«Specifically, photons reflected from objects are absorbed by photoreceptors and converted into retinal electrical signals. Next, retinotopic electrical signals are conveyed to the V1, where spike-related electrical visual signals are induced along classical axonal-dendritic pathways. These spike-related electrical visual signals travel along classical axonal-dendritic pathways and concurrently produce spike-related (neural activity-dependent) biophotons within the same population of retinotopic V1 neurons through mitochondrial redox processes.* ***These synchronized and activity-dependent biophotons can spatially and temporally create intrinsic pictures in the early visual area.*** *Thus, retinal visual information can be re-represented through regulated biophotons in retinotopically organized, mitochondrial cytochrome oxidase-rich visual areas during visual imagery, visual perception as well as during REMS associated dreams or visual hallucination» (I. Bókkon та співавт., 2013; виділено нами — В. М.).* Огляд квантових підходів до проблем патофізіології психічних захворювань — S. Tarlaci, M. Pregnolato, 2016, меншою мірою — W. A. Latif, S. Ggha, 2019. Спробу опису класичної молекулярної системи зберігання і реалізації генетичної інформації засобами сучасної квантової теорії поля *(з розглядом основних компонентів сукупності біосинтезу білка у якості системи часток і посередників — елементів абстрактного поля)* здійснено у монографії: В. В. Щербик, Л. П. Бучацкий, 2003.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_mind.*

[2] Детально про явище надслабкої емісії фотонів світлового спектра живими клітинами — див. с. 339–342.

[7485] Р. Пенроуз, 2007. При цьому автор бачить себе агностиком [1] і формулює найближчий для себе погляд на феномен осмислення *(усвідомлення)* наступним чином: *«Осмислення є результатом відповідної фізичної активності мозку, однак цю фізичну активність неможливо належним чином змоделювати обчислювальними засобами» (Р. Пенроуз, 2005 б, с. 35; переклад українською наш — В. М.).* Ця позиція, за його уявленнями, є третьою з чотирьох, котрі формують певний *«семантичний градієнт»* між крайніми точками — фізикалізмом і ідеалізмом *(«менталізмом»).* Ось вони *(у нашому переказі, В. М.):* **1)** всяке мислення є обчисленням; зокрема, відчуття осмисленого усвідомлення є ніщо інше, як результат виконання відповідного обчислення; **2)** осмислення *(усвідомлення)* є характерним проявом фізичної активності мозку; хоча будь-яку фізичну активність можна моделювати шляхом тієї чи іншої сукупності обчислень, обчислювальне моделювання як таке не здатне викликати осмислення *(стан усвідомленості);* **3)** див. наведену вище у цій виносці цитату Р. Пенроуза; **4)** осмислення *(усвідомлення)* неможливо пояснити у фізичних, математичних і взагалі наукових термінах. Зауважимо, що термін *«усвідомлення», «осмислення» (рос. — осознание, англ. — insight)* широко акцептований у психології і означає також осяяння, у сенсі моменту отримання розв'язку завдання, розгадки, схоплення суті тощо [2]. Щодо першої позиції автор, услід за J. Searle *(1980, 1987, в інтерпретації Р. Пенроуза, 2005 а, с. 53)* вважає, що як це не парадоксально надання алгоритмічному принципу визначальної ваги у питанні *«онтології»* мислення саме по собі може розцінюватися як дуалізація, адже *«природа»* алгоритмів абстрактна, нематеріальна. Отже, складається враження, що автор часто і навіть нав'язливо відмежовує себе від *«містицизму»,* в смисл котрого, ймовірно, вкладає якісь стереотипні постхристиянські уявлення Західної Європи, котрі навряд чи мають щось спільне з реальним інтелектуально-інтерпретаційним багажем ключових релігій світу. Наприклад, такий пасаж: *«Відкидаючи містицизм з його запереченням наукових критеріїв на користь наукового пізнання ...» (Р. Пенроуз, 2005 б, с. 35; тут і надалі — переклад українською наш, В. М.)* — з релігієзнавчої точки зору маніпулятивний, оскільки на даний час жодна притомна релігійна доктрина не заперечує релевантність *«наукового методу»* у становленні науки чи в улаштуванні оточення, чи навіть у з'ясуванні багатьох релігієзнавчих та богословських проблем. Або ще: *«... якщо ми і володіємо якимись достовірними відомостями про розум, то лише про той розум, котрий тісно пов'язаний з конкретним фізичним об'єктом мозком, причому різним станам розуму чітко відповідають різні фізичні стани мозку» (Ibid., с. 91)* — автор розкриває проблему *«тіла-розуму»* у позитивістському ключі, що з точки зору психології й психіатрії виглядає однобоко *(див. с. 471–473 і виноску 7465).* Тим не менш, видається, що автор знаходить для власної позиції комплементарний, позбавлений усіляких *«містичних реляцій»* світоглядний концепт *«платонізму» (Ibid., с. 91, 92, 625–639),* що, мабуть, дозволяє бути хоча б вислуханим представниками сучасного редукціоністського мейнстріму. Не знаємо, чи праві ми, чи ні, але на наш погляд, усі ці інтелектуальні еківаки *(якщо це не так — нехай вибачить нас за цей слововажиток сам автор, ми дійсно є його щирими прихильниками),* перестороги й завірення позитивістської публіки у *«благонадійності»* позбавлені сенсу — варто лише пригадати роль платонізму у християнському богослів'ї [3]. І напевне, ми не єдині, хто відчуває у ідеях Пенроуза щось більше, ніж побіжну корекцію семантики сучасного позитивізму: див. А. Нестерук, 2006, с. 237–247.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Roger_Penrose#Religious_views,* з посиланням на допис T. Fink у журналі *«The Spectator»* від 19.12.2020.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Insight.*

[3] Див., наприклад: А. Нестерук, 2006; Т. Ф. Торранс, 2010 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Neoplatonism_and_Christianity* • *https://ru.wikipedia.org/wiki/Неоплатонизм.*

[7486] A. Tozzi та співавт., 2016; S. Gu та співавт., 2018; R. Pepperel, 2018.

[7487] J. F. Peters та співавт., 2017 a, b; A. Tozzi та співавт., 2018.

[7488] A. Capolupo, 2013.

[7489] A. Tozzi, J. F. Peters, 2017 b; A. Tozzi та співавт., 2017.

[7490] Йдеться про *«non-equilibrium steady-states»* — нерівноважні стаціонарні стани.

[7491] В оригіналі — *«free energy principle»*; K. Friston, 2010; C. L. Buckley та співавт., 2017; M. J. D. Ramstead та співавт., 2018; P. B. Badcock та співавт., 2019 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Free_energy_principle.*

[7492] F. Schoeller та співавт., 2018; дискусія — N. Bellomo, N. Outada, 2018, а також *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398558/.*

[7493] G. A. Wiggins, 2020.

[7494] Спіритуальні чи у зв'язку з іншими обставинами, приміром, з гіпнозом *(E. Facco та співавт., 2019).* На відміну від ілюзорного позатілесного досвіду *(«out-of-body experience illusions»),* пов'язаного у тому числі з патологією певних ділянок мозку *(наприклад, елементів лобово-тім'яних мереж уваги),* суб'єктивний позатілесний досвід, котрий виникає у стані гіпнозу чи внаслідок глибокого усвідомленого й інструктованого відтворення суб'єктом ознак позатілесності у власній уяві *(на тлі оперантного спокою),* пов'язаний з преферентною активацією структур лівої півкулі — SMA і TPJ *(надкрайова і задня частина верхньої скроневої звивини);* у випадку ілюзорної позатілесності характерна активація TPJ праворуч *(E. Facco та співавт., 2019).*

[7495] Англ. — *near death experiences*; у тому числі отриманих у зв'язку з явищем клінічної смерті з наступною успішною

кардіореанімацією *(S. Parnia та співавт., 2014).* Дискусія щодо результатів S. Parnia та співавт., 2014 — *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301715.* Думка S. Parnia щодо результатів, опублікованих у згаданій праці — *https://www.livescience.com/60593-flatliners-movie-death-resuscitation.html.*

[7496] Отримуваних під час відповідно спрямованого гіпнотичного сеансу *(«hypnotic life regression sessions»; L. Pederzoli та співавт., 2019).* Значна схожість може мати щонайменше дві *«позитивістські»* інтерпретації: **1** — смерть є програмою, для реалізації котрої характерні певні психічні атрибути, котрі й активуються під час гіпнозу; **2** — навкололетальний досвід може бути модельованим *(відтвореним)* шляхом впливу на свідомість суб'єкта, отже, є певним ілюзорним епіфеноменом психіки, котрий ніяк не свідчить про реальність його компонентів *(характерні передсмертні візуальні переживання, позатілесні переживання тощо).*

[7497] J. Shepherd, 2018. Хоча цілком можна уявити доволі вузьку *«градуальність»* свідомості людини за звичних умов, напевне, у межах 1-го, від сили — 2-х балів за шкалою ком Глазго. Чи є у тваринному світі *«нормальні»* відповідники стану сопору *(9–10 балів шкали ком Глазго)* — невідомо.

[7498] M. Obladen, 2018; S. Hostiuc та співавт., 2019.

[7499] A. Lavazza, M. Massimini, 2018; J. Shepherd, 2018; S. Hostiuc та співавт., 2019.

[7500] J. J. Koplin, 2019; D. Degrazia, 2019; J. A. Tannenbaum, 2019.

[7501] J. Shepherd, 2018.

[7502] Ембріонів.

[7503] Фетусів. Оглянуто у: A. Giubilini, F. Minerva, 2012; D. B. Hershenov, R. J. Hershenov, 2017; H. Friberg-Fernros, 2017; C. Kaczor, 2023.

[7504] У контексті легалізації інфантициду; оглянуто у: A. Giubilini, F. Minerva, 2012; J. McMahan, 2013; D. B. Hershenov, R. J. Hershenov, 2017; J. Räsänen, 2016; H. Friberg-Fernros, 2017.

[7505] Хоча усі значущі атрибути свідомості так чи інакше торкаються феномену особистості; сумнівність якісної градуальності *(варіацій набору «атрибутів» свідомості чи їх виразності у різних видів),* не означає відсутності градуальності цілісного феномену свідомості людини, що відображено, наприклад, у клінічній значущості шкали ком Глазго — верифікаційного засобу, котрий спирається на градуальність функції сприйняття *(виконання мовних інструкцій)* і продукції мови *(від гортанної фонації до осмисленого і зв'язного розкриття інформації у часовому та просторовому вимірах),* градуальність усвідомленого зорового сприйняття *(функція відкривання очей),* а також усвідомленої соматосенсорної функції *(точність просторового сприйняття локального ноцицептивного впливу і рухова реакція, спрямована на його усунення).* Використання технічних засобів *(ЕЕГ, фМРТ, транскраніальна магнітна стимуляція),* безсумнівно, збільшить точність діагностики рівня свідомості, що є ключовим у випадках тривалого коматозного чи вегетативного стану і синдрому замкнутої людини *(«'locked-in' syndrome»; A. M. Owen, M. R. Coleman, 2008; A. Soddu та співавт., 2009; D. Fernández-Espejo, A. M. Owen, 2013; O. Gosseries та співавт., 2014; N. Tasneem та співавт., 2017).* Приміром, за допомогою відслідковування ЕЕГ-картини над сенсомоторною корою у пацієнта з апалічним синдромом *(12 років поспіль)* на тлі прохання здійснити рухи руками D. Cruse та співавтори *(2012)* реєстрували випадки зміни β-активності, що може свідчити про певне сприйняття мови і появу рухових інтенцій. Наявність значного числа такого роду казусів *(A. M. Owen, M. R. Coleman, 2008; D. Fernández-Espejo, A. M. Owen, 2013)* ставить питання про досконалість сучасного протоколу верифікації смерті мозку, передусім у зв'язку з вирішенням питання органного донорства [1]. Місце особистісності у верифікації феномену свідомості і відношення до панпсихічних *(G. Strawson, 2024)* чи космопсихічних *(I. Shani, 2015; J. Keppler, I. Shani, 2020)* концепцій, побудованих на позаособистісній градуальності свідомості, аналізуються B. Kastrup *(2017 b).*

[1] Див. J. L. Verheijde та співавт., 2018. Автори, окрім іншого, цитують такі цікаві праці: S. Parnia та співавт., 2014; N. Rouleau та співавт., 2016.

[7506] У таксономічному сенсі, тобто, включити до переліку *«носіїв»* феномену свідомості інші види живих істот.

[7507] A. Brook, 2009; P. Thagard, 2009; W. Bechtel, 2010; L. Van Oudenhove, S. E. Cuypers, 2010; S. Brinkmann, 2011; J. Trigg, M. Kalish, 2011; M. Stier та співавт., 2014; B. Kotchoubey та співавт., 2016; N. D. Theise, M. C. Kafatos, 2016; E. Facco та співавт., 2017; M. Kafatos, G. C. Kato, 2017; B. Kastrup, 2014, 2017 a, b; D. Telles-Correia, 2018; H. H. Maung, 2019.

[7508] Як і за питому неградуальність *(тобто суттєву і наявну за нормальних умов)* феномену свідомості.

[7509] Цих ментальних ляльок, або *«зомбі» (B. Kastrup, 2017 a).*

[7510] B. Kastrup, 2017 a, розділ 10. Щоправда, філософська позиція, з якої автор отримує такий висновок, м'яко кажучи, далека від позитивістського мейнстріму.

[7511] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Тест_Тюрінга.*

[7512] І не лише штучної, а й нашої з вами.

[7513] У сенсі *«призвідника», «причинця».*

[7514] Контрольована в експериментальних умовах функція — активність ділянок мозку; див., наприклад, G. Herbet, S. Moritz-Gasser, 2019.

[7515] Окреслене ураження чи стимуляція анатомічних ділянок мозку — зміна функції. Див., наприклад, K. C. R. Fox та співавт., 2018; G. Herbet, S. Moritz-Gasser, 2019.

[7516] D. Conant та співавт., 2014; J. A. Bednar, S. P. Wilson, 2015; M. F. Glasser та співавт., 2016; G. Varoquaux та співавт., 2018.

[7517] S. R. Cooper та співавт., 2019.

[7518] Один із рутинних прикладів — G. Varoquaux, R. A. Poldrack, 2019.

[7519] Це очевидно. Приміром, ідентифікувавши переміщення населення Києва у Пасхальну ніч, навіть склавши найретельнішу карту такого загальноміського трафіку шляхом реєстрації світла домівок і автомобільних фар, ми не можемо стверджувати, що знайшли *«пояснення»* Першопричини того, що відбувається. Адже мотивація учасників цього радісного весняного зрушення залишається за такого дизайну дослідження фактично незрозумілою. Так само, спостерігаючи з висоти пташиного польоту за динамікою світла під час концерту, приміром Pink Floyd чи Jarre, ми мало що збагнемо стосовно явища рок-музики, електронної музики і музики взагалі. Слухаючи Баха, чи навіть близького нам Шостаковича, чи уже зовсім сусіднього Сільвестрова, ми, не будучи зануреними в культурний контекст їхнього творчого життя, навряд чи відчуємо всю красу їхньої спадщини, а у Сільвестрова — інколи й музики не роздивимось. Ще років через 50 більшість *(якщо не всі)* алюзії, натяки, культорологічні цитати й інші соціальні елементи гумору Гайдая, напевне, втратять значення і його комедії залишаться взірцем мізансценного мистецтва середини XX сторіччя. Такою є роль соціально-історичного контексту; твір не розкриває усіх його особливостей, лише може надати гаслову характеристику епохи, послугувати її фотографічним відбитком без глибокого розкриття внутрішніх пружин — найцікавішого питання для допитливого розуму. І ось, ми так само мало розуміємось у закономірностях мережевої активності мозку, насамперед через складність топології цих мереж, котра *(складність)* залишається нездоланним бар'єром для екстраполяції наших *(теж обмежених)* уявлень про функцію окремого нейрона. А крім того, як уже згадувалось вище і буде повніше розкрито в епілозі, до наших уявлень про функцію мозку можуть незабаром доєднатися нові горизонти знань, у яких ми на даний час орієнтуємося не краще, аніж мандрівник із гасовим ліхтарем в руках у глуху безмісячну ніч.

[7520] Отимані за допомогою методу фМРТ. Ця тема добре роз-

крита G. A. Miller *(2010)* та Ф. Хаслер *(2022)*. Протягом останнього десятиліття кардинальних змін, які б знецілили критику, наведену у цих і схожих працях, не відбулося *(див. виноски 7514–7517)*.

7521 Хоча *«локалістичні»* гіпотези функціональної регіоналізації кори головного мозку з точністю до дрібних нейронних ансамблів чи навіть окремих нейронів — *«носіїв»* певної інформації — актуальні до цього часу; наприклад, їх використовують для опису мозкових корелятів абстрактних понять *(оглянуто у A. Roy, 2017)*.

7522 Він просто вважається його засновником: *https://uk.wikipedia.org/wiki/Рене_Декарт#Теорія_пізнання.*

7523 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Рене_Декарт#Філософське_вчення.* Приміром, він розглядав епіфіз як місце взаємодії душі і тіла — C. U. M. Smith, 1998; F. López-Munoz та співавт., 2011, 2012; N. Bassiri, 2013; M. Berhouma, 2013.

7524 A. Blum *(2011)* наводить слова, які він почув від Пенфілда під час тривалої відвертої розмови: *«I've been thinking about these things only lately, you know. It's hard to believe in predestination, and I've come to the conclusion that there's a plan and a God — that there's a bond between the Creator and the creative man. If you look at how the universe has evolved, it must be. Things come about when you least expect it».* Як повідомляє автор, кілька днів по тому Пенфілд відійшов у засвіти.

7525 Загальна інформація про життя і світогляд Дж. К. Екклза — [1]. Принагідно пригадаймо і протилежну у філософському плані постать — E. Kandel і його впливову працю 1998-го року, у якій сформульовано 5 принципів відношення сучасного біолога до проблеми *«мозку–розуму»* у типовому редукційно-фізикалістському ключі [2].

---

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Джон_Екклс* • *https://en.wikipedia.org/wiki/John_Eccles_(neurophysiologist)#Philosophy.*

[2] E. Kandel, 1998; приклад критики поглядів E. Kandel — S. Bagley, 2016 • *https://stevenbagley.net/blog/kandel-reduced.html.*

7526 T. Riekki та співавт., 2013; A. K. Willard, A. Norenzayan, 2013. **Див. також:** G. Pennycook та співавт., 2012; O. Yilmaz, 2021; C. E. Dean та співавт., 2022.

7527 Провидчий дар часто розкривається саме через митців, згадаймо хоча б Шевченка.

7528 Проблема полягає у тому, як віднайти талановитих осіб для формування вибірки: часто значущість таланту особистості розкривається набагато пізніше. Тим більше, як з'ясувати значущість праці, виконуваної у момент моніторингу? Чи виявиться вона дійсно нетривіальною? Застосування ж біологічних критеріїв талановитості заперечується вадним колом: обдаровану людину можна віднайти, маючи на руках матеріальні критерії талановитості, котрі ми й прагнемо сформулювати за допомогою таких експериментів. Та й навіть за вдалого моніторингу моментів реалізації таланту, якою буде доказова вага отриманого емпіричного матеріалу? Адже він з очевидних причин слабуватиме на казуальність.

7529 Питання у тому, чи можемо ми сутнісно вдосконалювати складні системи, а не фрагментарно покращувати певні функції, звужуючи чи навіть ламаючи ряд інших *(котрі могли б вдало проявитися в інших умовах)*. Схоже, ми лише *«майстри-ламайстри»,* а наші практичні успіхи у царині генної інженерії до болю нагадують контент рубрики *«Своими руками»* чи *«Маленькие хитрости»* академічного науково-популярного журналу *«Наука и жизнь»* епохи зрілого і всеперемагаючого соціалізму: там були поради, як, приміром, із старої хутрової шапки пошити дефіцитні теплі дитячі рукавиці, як із ацетону й пінопласту вибовтати добротний клей для кахелю, що відвалився у вбиральні, як *«реанімувати»* буханець передчасно здерев'янілого хліба і так далі, і тому подібне. Ми все ще не співтворці, точніше, залишаємось співтворцями лише тоді, коли нашого розуму 'багато не потрібно — у сфері біологічного розмноження і виховання нащадків. Цікаво, що вимога до вдосконалення власної психічної сфери рефреном проходить також і через усі релігії, питання лише у напрямку і проявах такого *«прогресу»,* що залежить у тому числі й від *«міри онтологічності»* феномену особистості у межах того чи іншого релігійно-містичного напрямку. Але й тут, у теологічній площині, виникає свій несподіваний поворот: а якщо раптом природних властивостей нововитвореного нами механоїда чи органоїда виявиться достатньо для повноцінної взаємодії з духовним джерелом вищих психічних функцій — чи стане такий об'єкт суб'єктом, у тому числі в релігійному сенсі слова? У християнській філософії це питання, думаємо, отримує просту відповідь: шляхи Господні недовідомі, від Нього, а також від впертості *(чи наполегливості?)* людини залежить, чи настане така можливість, чи ні. Від Нього й залежатиме і виконання закону, згідно з яким наявність певних матеріальних передумов *«зобов'язує»* долучення нематеріальної складової. У християнстві Бог сповідується Абсолютом і примусовий спосіб загалом недоречний, хіба що йтиметься про свободу особистості *«співтворця»* — людини. Врешті-решт, Бог, цінуючи свободу особистості, вповні допускає реалізацію такої обумовленості у випадку подружньої творчості, навіть якщо дитина у майбутньому *(Богу це вповні відомо)* стане Гітлером, Сталіним чи іншим душогубом. Бог може також допустити й власне невтручання: і тоді місце *«нематеріального»* у такому технічному новотворі людини уповні може зайняти одвічний ворог роду людського чи його посіпаки. Отже, стосовно *«суб'єктивізації»* людських новотворів з точки зору християнського світогляду — усе в руках Господніх. Зрештою, чи можемо ми заперечувати, що у плани Творця не входило вдосконалення людської істоти? Усе питання лише у тому, що *«методи»* справжнього вдосконалення навряд чи можуть бути *«безбожними»:* єдиним джерелом таких змін є сама Досконалість, наш же вклад у них — щонайменше, згода.

7530 За такого формулювання стає зрозумілішим християнський підхід до феномену страждання, відкриваються інші грані складних етичних проблем *(приміром, евтаназії),* розкривається моральна краса мотивації щоденних борців з буденністю — людей, для котрих у силу тих чи інших спонук щоденна поведінка стала перманентим *«зриванням шаблону»,* оскільки контрастувала зі схематизованою більшістю. Згадаймо борців за свободу й людські ідеали на теренах Радянського Союзу. Перечитаймо Стуса. І ми зрозуміємо, що введена у фокус рутинна боротьба з власною шаблонністю, яловістю, примітивною і тому поширеною рефлексійністю, тобто з власними недоліками і пристрастями — все це аргументована і сильна сторона багатьох варіантів релігійної поведінки. Лиш би боротьба ця сама не вироджувалася у шаблонність. Є також боротьба проти іншої крайності — тотальної казуальності, тобто хаосу, розпаду, доведеним до абсурду руйнуванням будь-якої сталості. У цьому сенсі шаблонність втрачає негативну конотацію: до певної міри *(відчуваної здебільшого ірраціонально)* вона стає позитивним явищем. У такому випадку сталість є проявом *«динамічної сталості»* протистояння розпаду. Порушення здорового балансу між цими двома вимірами поведінки є причиною багатьох відомих соціальних потворств, і не лише у релігійній сфері. Прикладів багато. У юридичній площині — доречність виконання закону і слушність його ігнорування чи зміни; у медицині — виконання протоколу лікування і відступ від нього; у мистецтві — дотримання канону *(чи моди)* і відхід від нього. Ймовірно, це пов'язано з тим, що нашими законами, частіше заборонними, ніж дозвільними, ніяк не вичерпується і, думаємо, не вичерпається усе буття, всі його локальні у часі і просторі варіації. За умови ж принципової й абсолютної окреслюваності буття у сучасному раціональному розумінні — часу й руху не існувало б *(узагалі)*. За *«легкої метризації»,* приміром, лише топологічної, але не геометричної *(див. далі)* — час і рух вичерпувалися б геометричними змінами. Адже хіба змінюються члени математичних рівностей? Ні, оскільки знак рівності

чи тотожної рівності унеможливлює щось інше, аніж жорстку єдність між обома частинами рівняння. Якщо в таких умовах існуватимуть *«напіврівності»* у *«метарівняннях»* — це означатиме, що буття принципово неохопне метричною сіткою, сіткою логіки, тобто має певний рівень ірраціональності. Отже, рухаючись тут і зараз, змінюючись не лише геометрично, а й топологічно, ми можемо бути впевнені, що світ принципово неохопний тим, що ми розуміємо під терміном *«ratio»* у геометрично чи топологічно вираженій формі. Звідси релятивність і тимчасовість наших шаблонів, а отже, їхня бімодальність: вони можуть мати як *«позитивні» (порівняно з примітивнішим упорядкуванням),* так і *«негативні» (порівняно з кращим упорядкуванням)* сторони. Про ідеологічну й іншу заангажованість такого оцінювання — нічого й говорити.

[7531] Важко не помітити, що спрощеність нейропсихологічних уявлень замикає суспільний цикл психологічно-поведінкової *«вульгаризації», «тривіалізації»* людини, її *«механізації»*. Характерні повідомлення з переднього краю нейронауки збуджують пристрасть наукових фантастів і фахівців зі *«штучного інтелекту»*, котрі рисують рутинні жанрові ситуації позалюдини *(транслюдини)* чи післялюдини *(постлюдини), її* вдосконалених у механістичний спосіб дериватів, що рясно виливається на метри кіноплівки. Маскульт формує суспільну думку й очікування, відтак — запит на відповідні дослідження й проєкти, що і замикає вадне коло. І от уже пересічний член суспільства войовничо переконаний, що його *«брудненькі, пронизані пивцем мізки»* — це щось на кшталт борозенок на городі у сільському дитинстві *(зневажаючи, зазвичай, селянськість як таку)*. А от смартфон, куплений за великі грошенята у надкушеному магазині, який навіть ідентифікує його відбиток пальців — це п'янкий подих нанотехнологічного майбутнього з рідкокристалічними тілами, як у Т-1000, чи металоорганікою, чи ще якимись прибамбасами... На наше щастя, серед митців, проникливість котрих часто відповідає творчій майстерності, існують ще такі, котрі здатні розгледіти у всьому цьому гармидері добрячу дешевизну. І тоді на світ виринають монументальні антиутопії, у котрих людська ірраціональність ще у моді, а *«органічні тіла»* помирають, незважаючи на гігантські технологічні звершення *«у далекій-далекій галактиці»*...

[7532] Вирощування обличчя? — Чому б і ні...

[7533] Англ. — *uncanny valley, «моторошного яру», «моторошної улоговини», «моторошної долини»;* у багатьох працях це спостереження розглядають гіпотезою.

[7534] Загальніше — перцептивної.

[7535] Приміром, обличчя ляльки чи робота.

[7536] Реалістичності.

[7537] Схожий психологічний механізм, імовірно, лежить в основі генези відчуття моторошності при зустрічі й упізнанні особи, котра для нас суттєво постарішала або змінилася у гірший бік внаслідок соматичної чи психічної хвороби, а також у випадку захоплення поглядом обличчя мерця.

[7538] Вперше такий розвиток подій окреслено японським робототехніком M. Mori [1]. Огляд розробки проблеми протягом останнього десятиліття: Y. T. Matsuda та співавт., 2012; E. Poliakoff та співавт., 2013; J. Kätsyri та співавт., 2015; K. F. MacDorman, D. Chattopadhyay, 2016; S. Lay та співавт., 2016; S. Wang, P. Rochat, 2017; J. Zhang та співавт., 2020; M. Dimitrova та співавт., 2024; A. Łukasik, A. Gut, 2025.

[1] M. Mori, 1970, 2012 • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Моторошна_долина.*

[7539] Ми вловлюємо цю різницю, не маючи змоги зрозуміти, в чому вона, і напевне саме тому відчуваємо, що втратили розуміння цього суб'єкта, він для нас став чужим і непередбачуваним, що й є однією з основних причин характерного для такого стану моторошного відчуття. І в той же час, невпевненість під час розпізнання особи може бути причиною не лише жаху, а й трепетного, урочистого піднесення; урочистість саме й забезпечується існуванням цієї дистантності між здогадом, ірраціональним передчуттям правильності здогаду і впевненістю у правильності розпізнання, між зовнішнім, явним, однак не вповні схожим на того, кого хотіли бачити чи бачите, і ним реальним. Також відомі психічні розлади, при котрих порушується самоідентифікація і саморозпізнання — відчуття ведення іншою, зовнішньою силою, відчуття *«зробленості»* власних дій тощо. **Див.:** *https://uk.wikipedia.org/wiki/Синдром_Кандинського_-_Клерамбо* • *https://ru.wikipedia.org/wiki/Синдром_Кандинского_-_Клерамбо.*

[7540] *A. cerebri media.*

[7541] Цей сегмент через своє розташування отримав назву острівцевого *(англ. — insular segment; https://www.imaios.com/en/eAnatomy/Anatomical-Parts/Insular-part-M2-segment).*

[7542] Інколи трифуркація — *https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_cerebral_artery.*

[7543] *https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_cerebral_artery* • T. G. Phan та співавт., 2014; S. Celik та співавт., 2018; E. C. Ribas та співавт., 2018 *(fig. 1 C)*. Див. також поля васкуляризації так званих передньо-присерединних і передньо-бічних пронизних артерій — ранніх гілочок, відповідно, передньої і середньої мозкових артерій: *https://en.wikipedia.org/wiki/Central_arteries#Anterolateral_central_arteries.*

[7544] Сегмент M3 середньої мозкової артерії — покришковий *(англ. — opercular segment).*

[7545] S. Celik та співавт., 2018, с. 42; див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_cerebral_artery#Structure.*

[7546] Див. с. 313–316.

[7547] Див. с. 214–215.

[7548] Разом з ніжками мозку отримує короткі гілки від задньої мозкової артерії *(E. F. Ciceri та співавт., 2001).*

[7549] Прилягає і отримує короткі гілки від основної артерії — *https://en.wikipedia.org/wiki/Basilar_artery*.

[7550] E. C. Ribas та співавт., 2018, *fig*. 6 B; між поверхнею кори острівця і порожниною бічного шлуночка — масив речовини мозку, товщиною, як нам здається, ~3 см, до якого входять головка хвостатого ядра, внутрішня капсула, бліда куля і огорожа; каудальніше між острівцем і третім шлуночком розташовані таламус, внутрішня капсула, бліда куля, лушпина і огорожа.

[7551] *https://en.wikipedia.org/wiki/Choroid_plexus.*

[7552] Опосередковано через речовину мозку; див. E. C. Ribas та співавт., 2018, *fig*. 6 B.

[7553] Опосередковано через речовину мозку; див. E. C. Ribas та співавт., 2018, *fig*. 6 B.

[7554] В. В. Медведєв, 1999; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010, с. 541–635; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013, с. 77–81, 93.

[7555] Йдеться про різницю між *«геометричним»* і *«топологічним»,* котра, на наш погляд, полягає у більшій «ригідності» першого варіанта опису світу порівняно з *«еластичністю»* другого. Однак слід розуміти саме відносний характер такої різниці: топологічне представлення теж доволі *«ригідне»,* оскільки задається певними правилами *(метрикою і переліками усіх можливих перетворень, наприклад, гомотопій і гомеоморфізмів),* тобто властивостями, котрі зберігаються при *«дозволених»* трансформаціях. Є й інші, глибші реляції. Усі геометричні властивості можуть, хоча би у мозку, тобто суб'єктивно, представлятися топологічними засобами завдяки операції співставлення впорядкованих послідовностей. Більша чи менша величина виявляється саме такою завдяки впорядкованості як топологічній властивості, котра може описуватися, приміром, ланцюгом зачеплень *(ланцюгом зачеплених кілець).* Кожен елемент зачепу може деформуватися і розтягуватися як завгодно, однак якщо аналогічні деформації торкатимуться й еталона — вони залишаться невідчутними. Великою мірою, увесь світ є саме топологічним, і його метризація — це фактично запис на тканину, сплетену з ниток, тобто на суто топологічне тло. Отже, вповні може виявитися, що геометрія — це

уявне, відносне, завжди виявне при зіставленні з еталоном поняття, котре є похідним від топології. Насправді, співвідношення між топологією і геометрією можуть виявитися обопільно убезмежненими: певна топологія може вироджуватися у безмежну множину геометричних втілень, але й певна геометрія при спробі її побудови топологічними засобами повинна всотати безмежність наповнення топологічними структурними елементами. Інтуїтивно, уникнути потреби у згадуваному еталонові, тобто удійснити геометрію топологічними засобами можна, напевне, лише тоді, коли змінність геометричного тіла вимагатиме атопологічної змінності його структури. Можливо, саме через це, незважаючи на безмежність з потужністю континууму, відрізок прямої — впорядкована множина дійсних чисел — геометричний, нерозтягливий, адже розтягливість відрізка нівелюватиме в тому числі особливий топологічний статус його кінців, внаслідок чого відрізок ставатиме гомеоморфним прямій *(а відрізок, на відміну від інтервалу, прямій не гомеоморфний).* Таке *«хования проблеми у безмежність»* може видатися моветоном — якщо топологічні елементи, котрі формують зчеплене, зіткане тло, еластичні, чому б їм не залишатися такими ж і тоді, коли їхня кількість безмежна? Однак може виявитися, що змінність геометрії тіла означає зміну топологічного його улаштування на *«мікрорівні»* й зміну потужності множини елементів, котрі його формують. Або навіть так: наявність геометричної змінності означає зміну макротопологічних характеристик об'єкта, що означає і зміну його *«структурних, мікротопологічних характеристик».* Наприклад, змінність форми одновимірного кільця можна описати, вичерпавши усі можливі варіанти; множина таких варіантів матиме вищу розмірність, аніж саме кільце, причому цілком зрозуміло, що розмірність може виявитися безмежно більшою і означатиме також зміну *«мікроструктури»* геометричного об'єкта — його елементи формуватимуть зв'язності не за принципом *«діадизованої тріади» (–A–B–C–),* а у вигляді тріадизованої тріади *(кожен елемент прямо пов'язаний з трьома іншими)* чи ще іншим чином. Якщо вдасться довести, що така зміна *«мікроструктурного улаштування»,* по-перше, атопологічна, а по-друге, означає зміну потужності множини, сформованої елементами, — гіпотеза про можливість визначення геометричних властивостей топологічними засобами виявиться вірною.

[7556] Див., наприклад, E. Deli та співавтори *(2017),* де пропонується топологічний засіб ув'язування швидких і повільних ЕЕГ-коливань *(як відображень одне одного у просторі вищої розмірності)* і формування універсальної часової шкали мережевих коливних процесів у мозку. Що це означає для теорії внутрішньої репрезентації часу, можна зрозуміти, ознайомившись з наявними у цій важливій ділянці нейропсихології гіпотезами *(див. с. 407–417).*

[7557] Йдеться про так звані *«вироби ручної роботи»,* наприклад, деякі автомобілі відомих брендів.

[7558] A. Irimia та співавт., 2012; A. Irimia, J. D. Van Horn, 2013, 2014, 2016; J. D. Van Horn та співавт., 2012; S. E. Petersen, O. Sporns, 2015; A. Ponce-Alvarez та співавт., 2015; Danielle S. Bassett, E. T. Bullmore, 2016; N. A. Crossley та співавт., 2016; C. Giusti та співавт., 2016; W. C. A. Lee та співавт., 2016; D. S Bassett, O. Sporns, 2017; J. Grandjean та співавт., 2017; R. D. Mill та співавт., 2017; M. W. Reimann та співавт., 2017; S. Shipp, 2017; D. S. Bassett та співавт., 2018; F. Battiston та співавт., 2018; A. P. Millán та співавт., 2018; A. E. Sizemore та співавт., 2018; B. Szalkai та співавт., 2018; N. Wang та співавт., 2018; M. Xing та співавт., 2018; F.-C. Yeh та співавт., 2018; F. Zhu та співавт., 2018; J. Zimmermann та співавт., 2018. За останні 7 років додалось не менше таких праць.

[7559] A. Gorzkiewicz, J. Szemraj, 2018.

[7560] Див. також: M. Á. García-Cabezas та співавт., 2019; L. Puelles та співавт., 2019.

[7561] Йдеться про зорову кору.

[7562] Йдеться про так звані глибокі нейронні мережі, англ. — *deep neural networks.*

[7563] B. Tadić та співавт., 2019; M. Andjelković та співавт., 2020; S. Frässle та співавт., 2020; F.-C. Yeh, 2022; O. Civier та співавт., 2023; J. Faskowitz та співавт., 2023; S. Salhi та співавт., 2023.

[7564] Анатомічне з'єднання передньої пронизаної речовини із передньою частиною поясної звивини — через прикінцеву звивину і підмозолисту область: L. P. Mark та співавт., 1994, *fig.* 2B, 3B • S. Vattoth, S. Mariya, 2023, *fig.* 8, підрисунковий підпис • L. Barany та співавт., 2024, *fig.* 1. Співвідношення між підмозолистою і прикінцевою звивиною, а також використання цих термінів у літературі — G. D. Spasojević та співавт., 2010, с. 317. Стосовно прикінцевої звивини у контексті анатомії звивин і борозен усього мозку — див. H. J. ten Donkelaar та співавт., 2018.

[7565] **Стосовно анатомічного з'єднання передньої пронизаної речовини з острівцем через поріг острівця** (*limen insulae*) — *https://en.wikipedia.org/wiki/Limen_insulae* • C. von Economo, 2009, *fig.* 21, а також с. 60, правий стовпчик, останній абзац • N. Sakamoto та співавт., 1999, *fig.* 2 • H. M. Duvernoy, 1999, *fig.* 21, 23 • C. Serra та співавт., 2019 a, табл. 2, рядок "*Limen insulae*". **Стосовно згаданого розташування гігантських веретеноподібних нейронів у острівці** — H. C. Evrard, 2019, *fig.* 2, 3.

[7566] Див. с. 236–239, 240–241.

[7567] Див. E. C. Ribas та співавт., 2018, *fig.* 1, *fig.* 4 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Central_arteries#Anterolateral_central_arteries*.

[7568] Англ. — *protomap hypothesis*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Protomap_(neuroscience).* Ознайомитись з концепцією можна у наступних джерелах: P. Rakic, 1988, 2009; S. C. Noctor та співавт., 2001; E. A. Grove, T. Fukuchi-Shimogori, 2003; I. Bystron та співавт., 2008; P. Shaw та співавт., 2008; P. Rakic та співавт., 2009; V. Fernández та співавт., 2016; L. Vasung та співавт., 2016; G. J. Clowry та співавт., 2017; C. de Juan Romero, V. Borrell, 2017; **див. також** стосовно молекулярних механізмів ранньої патернізації кори — D. D. M. O'Leary та співавт., 2007; J. F. Montiel, F. Aboitiz, 2015; I. K. Suzuki, P. Vanderhaeghen, 2015; G. Agirman та співавт., 2017. Стосовно міжвидової гомології протомапи — A. J. Reiner, 2000; J. Dugas-Ford, C. W. Ragsdale, 2015; M. Á. García-Cabezas та співавт., 2019. Стосовно механізмів утворення звивин, або *«озвивинення»* мозку *(«gyrification», «gyrogenesis»)* — L. Ronan, P. C. Fletcher, 2014; S. Budday та співавтю, 2015; G. F. Striedter та співавт., 2015.

[7569] Пері- і пострінальна кора.

[7570] Неокортексу — зорової, слухової, соматосенсорної, рухової і префронтальної кори.

[7571] Алокортексу.

[7572] Ентоpінальна ділянка *(і тому, зрозуміло, кора)* розглядається як частина парагіпокампальної ділянки *(G. W. van Hoesen та співавт., 2000, див. с. 378, виноска 5555).* І хоча ми не знаємо достеменно, що згадані автори вважають під терміном *«parahippocampal area»,* однойменна звивина містить і інші ділянки кори, а термін *«парагіпокампальна кора» — «is used to refer to an area that encompasses both the posterior parahippocampal gyrus and the medial portion of the fusiform gyrus»* [1].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Parahippocampal_gyrus.*

[7573] Див. також M. Á. García-Cabezas та співавт., 2019. Розташування кілець зазначених типів кори у зрілому мозку при погляді з медіальної поверхні півкулі через значний розвиток неокортексу *(еуламінатної кори)* протилежне *(M. Á. García-Cabezas та співавт., 2019, fig. 4)*: внутрішнє кільце — алокортикальне, більш зовнішнє — агранулярне лімбічне, далі назовні — дисгранулярне лімбічне і найзовнішніше — неокортикальне, еуламінатне; мезолімбічному кільцю відповідають агранулярне і дисгранулярне кільця.

[7574] Префронтальна кора наявна, ймовірно, навіть і у гризунів: H. B. M. Uylings та співавт., 2003.

[7575] Асоціативна тім'яна кора наявна, ймовірно, навіть і у гризунів: L. Krubitzer, J. Padberg, 2009.

[7576] У дорослої людини ACC поєднується з корою острівця через найімовірніше таку послідовність ділянок: підмозолисту звивину, паратермінальну *(прикінцеву)* звивину, діагональну смугу Брока, передню пронизану речовину і поріг острівця *(див. с. 475, виноски 7564, 7565)*.

[7577] Залишаючи, фактично, увесь зрілий неокортекс назовні; острівець у такому випадку був би латеральним випинанням кільця.

[7578] Звісно, теж частина нової кори: *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebral_cortex#Types_of_cortex*.

[7579] Можливі на наш погляд варіанти перекладу цього терміну не наводимо.

[7580] Можливі на наш погляд варіанти перекладу цього терміну не наводимо.

[7581] Йдеться про ділянку TG_{α} згідно з C. von Economo *(2009)*. Стосовно сучасної топографії ділянки T*G* загалом — S.-L. Ding та співавт., 2009; R. Insausti, 2013; B. Herlin та співавт., 2021. яка через тонку крайову ділянку T*J* поєднується з бічною частиною передньої пронизаної речовини [1]. Ділянка T*G* загалом бере участь у ряді вищих психічних функцій [2].

---

[1] C. von Economo, 2009, с. 132, а також *fig*. 21 на с. 59.

[2] S.-L. Ding та співавт., 2009, *"Discussion"*, пункт 8, останній абзац; B. Herlin та співавт., 2021.

[7582] *https://en.wikipedia.org/wiki/Limen_insulae*.

[7583] *«Дотик»* ніяк не означає, що місце контакту — нульвимірна точка.

[7584] Звичайно, на мікрорівні і зір, і дотик є тривимірними взаємодіями, оскільки відображають не лише властивості оболон об'єктів *(світло відбивається від кількох шарів об'єкта)*, а й надають фізичному медіатора інформацію про певні, пов'язані з внутрішнім улаштуванням властивості об'єкта *(спектр світла внаслідок відбивання змінюється)* і при цьому завершуються не оболоною людини, а проникають у внутрішнє середовище: світло проникає углиб сітківки *(до речі, деякі ділянки мозку експресують опсини, котрі вповні можуть виявитися світлочутливими — див. с. 339–341)*. Так само, дія механічної сили чи теплової енергії, безперечно, проникає до рівня дерми й глибше, впливаючи також і на нутрощі *(тобто, безсумнівно, сприймається й інтероцептивно)*. І інші впливи відбуваються не за типом дотику, а шляхом проникнення: хімічні аналізатори *(нюх і смак)* та акустичний аналізатор *(слух)* у силу властивостей фізичних *(приміром, акустичних хвиль)* чи хімічних посередників *(хімічний тривимірний контакт від «нутрощів» об'єкта до нутрощів людини — смак або нюх)*. Отже, усі ці впливи *«нормально»* пенетрують об'єкти, не травмуючи їх, не порушуючи топологію їхніх умовних оболон *(оскільки забезпечуються спеціальними продуцентами і приймачами)*. Тому, якщо оболони тіла, спрощуючи, вважати герметичними — такі впливи слід описувати у 4-вимірному просторі. Суттєвою відмінністю смакового, нюхового і слухового аналізаторів є менш виражене двовимірне мапування впливів. Хоча двовимірні мапи, щонайменше, за певними фізичними *(слух)* чи просторово-орієнтаційними *(нюх)* характеристиками вповні можуть реконструюватися під час опрацювання таких впливів. Питання стосовно розмірності ділянки дотику нетривіальне, адже цілком зрозуміло, що рецептивні поля наших аналізаторів уповні могли б розкладати всі стимули в одновимірний *(як, приміром, звукові коливання різної частоти)* чи, що цікавіше, — у тривимірний спосіб, забезпечуючи сприйняття тривимірних обєктів не проєктивно-площинно чи голографічно, а об'ємно. Переконані, що відповідь на це питання торкається філософсько-світоглядних сфер. Прикладом такого *«об'ємного»* сприйняття, на нашу думку, є інтероцепція. Причому, враховуючи навну інформацію про функцію цієї системи *(див. с. 216–218)*, припускаємо, що на рівні острівця й зацентральної звивини може відтворюватися інтероцептивна тривимірність: постцентральна звивина квазідвовимірна, а острівець, імовірно, містить ознаки одновимірної організації вздовж передньо-задньої осі.

[7585] У напрямку до точки, але, ясна річ, не у точку.

[7586] Яким чином елементи площини кіркового поля аналізатора — тимчасові групи нейронів — залишаються *«функціонально дискретизованими»* на тлі питомої континуальності *(у сенсі розповсюдження впливів звичними синаптичними механізмами)* нейронної мережі?

[7587] Стягування до як завгодно малого розміру, однак не в точку.

[7588] Мережевих корелятів сприйнятої і запам'ятованої, приміром, завдяки *«петльовим верстатам»* гіпокампально-енторінального комплексу. Можна запропонувати численні спекулятивні механізми зв'язку між функціональною топологією нейронної мережі, характером її осциляційної електричної активності і формуванням молекулярно-генетичних патернів на рівні окремих нейронів мережі.

[7589] Можливо, для інших *«петлювальних верстатів»* мозку такими ділянками є кора нового мозочка *(neocerebellum)*.

[7590] *Corpus striatum*.

[7591] Дорзомедіальної/ростролатеральної його частини.

[7592] Ростральної ділянки.

[7593] Оглянуто у: A. M. Graybiel, 2005; M. Rivin-Etzion та співавт., 2006.

[7594] Стріосоми, матриксні й інші компартменти; C. R. Gerfen, 1992; K. R. Brimblecombe, S. J. Cragg, 2016; E. M. Prager, J. L. Plotkin, 2019. Модульна організація комплементарна кластеризації дофамінергічних, середньомозкового походження, аферентів від кори і таламуса — C. R. Gerfen, 1992.

[7595] A. C. Kreitzer, R. C. Malenka, 2008; M. Deffains, H. Bergman, 2015; N. Abudukeyoumu та співавт., 2019; V. Pascoli та співавт., 2023.

[7596] Обмеженого популяцією стріарних інтернейронів.

[7597] *https://en.wikipedia.org/wiki/Central_arteries#Anterolateral_central_arteries*.

[7598] Приміром, смугасте тіло відіграє важливу роль у механізмах підкріплення, навчання, здійснення вибору *(оглянуто J. Cox, I. B. Witten, 2019)*, у реалізації підсвідомих і усвідомлених, раціональних поведінкових реакцій *(I. J. Bamford, N. S. Bamford, 2019)*, а також у патогенезі ряду психічних розладів — обсесивно-компульсивного *(T. W. Robbins та співавт., 2019; T. Macpherson, T. Hikida, 2019)*, великого депресивного й генералізованого тривожного, а також у формуванні залежностей *(аддикцій)* і шизофренії *(T. Macpherson, T. Hikida, 2019; R. A. McCutcheon та співавт., 2019)*.

[7599] Представлених на арені.

[7600] Сукупності нейронів.

[7601] Лінії не колапсують, не стягуються у точку.

[7602] Стосовно ділянок мозку, залучених до реалізації цієї функції, — див. с. 388–395.

[7603] За винятком, щонайменше, легень, нирок, надниркових, прищитоподібних, статевих, молочних і слинних залоз.

[7604] Йдеться про симетрію трубчастих органів, центр симетрії — центральна вісь трубки. Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/Осьова_симетрія*.

[7605] Тобто налагодження мережевих зв'язків через конвекситальні ділянки кори усередині петлі, по яких міжнейронні впливи *(йдеться, звісно, передусім, про збудження)* можуть розповсюджуватися від одного плеча петлі до іншого *«навпростець»*, поза петлею.

[7606] Ця частина петлі матиме волокна у *corpus callosum*.

[7607] Ця, зворотна частина петлі повинна проходити через стовбурові і/або діенцефальні структури.

[7608] Зокрема, саме цю думку покладено в основу концепції A. Tozzi й J. F. Peters *(2016, 2017 a, 2018)*. Вони використовують теорему Борсука – Уляма: кожне неперервне відобра-

ження із n-сфери — *об'єкта* [n+1]-*вимірного простору* — в евклідів n-простір відображає деяку пару діаметрально протилежних точок цієї n-сфери в одну точку n-простору [1]. Автори стверджують, що глобальну нейронну мережу, на котрій формуються кореляти 3-вимірних об'єктів зовнішнього чи внутрішнього світу, слід розглядати як 3-вимірну сферу в абстрактному 4-вимірному просторі. Це, з одного боку, інтерпретує білатеральне дублювання мереж мозку, з іншого — демонструє, що таке дублювання є основою буття мережі, описуваного 4-вимірним способом. Іще раз: автори констатують, що за наявності завжди парного мозкового відображення будь-яких об'єктів внутрішнього світу у білатералізовані нейронній мережі і у зв'язку з *«відчуваною»* нами 3-вимірністю таких об'єктів, нічого не залишається, як вважати топологічний еквівалент глобальної мозкової мережі — сферичною поверхнею 4-вимірної кулі. Тоді кожне парне, білатералізоване відображення якогось об'єкта на такій 3-сферичній топологічній мережі мозку при уявному проєктуванні на евклідів 3-вимірний простір, який ми мислимо і досвід якого ми щомиті переживаємо, *«даватиме»,* точніше, відповідатиме єдиному об'єкту нашої свідомості з 3-вимірними властивостями. Це пояснює, чому, незважаючи на те, що топологічно мережа мозку завдяки існуванню білатералізаційного подвоєння володіє фактично 4-вимірними властивостями, наш внутрішній світ, хоч і має особливості, котрі найпростіше описати, увівши додаткову розмірність *(уявне проходження через уявні ж 3-вимірні перешкоди, миттєві, позапросторові «переміщення» поміж точками уявного 3-вимірного простору, тощо),* все ж *«архітектурно»* й *«візуально» (йдеться про «внутрішній зір»)* є 3-вимірним, відповідним оточуючому світові. Хоча, правду кажучи, й оточуючий світ на мікрорівні може виявитися мислимим *(відображуваним)* у просторі більшої розмірності, додаткові ж вимірності, як вважають протягом останнього століття, можуть бути *«компактифікованими»* [2]. A. Tozzi і J. F. Peters *(2017 b)* використовують аналогічний підхід для розгляду функції мозку з термодинамічної перспективи, а також для аналізу феномену спонтанної активності мозку у контексті функції мережі оперантного спокою *(A. Tozzi й J.F. Peters, 2016).* До речі, автори розглядають цільну мережу мозку не як гіперсферу, а як гіпертороїд *(A. Tozzi та співавт., 2017),* прагнучи сформулювати обриси мережевої *«топодинаміки»* мозку *(термін наш — В. М.).* Зокрема, вони припускають, що аналіз фМРТ активності кори головного мозку свідчить про рухомість зони збудження, елементи організованого, поступального характеру якого можна виявити у межах 3-сфери *(гіперсфери; J. F. Peters та співавт., 2017 b),* тоді як при проєктуванні на звичайну, 2-вимірну сферу часові топографічні зміни активності кори vf.nm вигляд розшматованого, сказати б, просторово не впорядкованого процесу. Аналізуючи фМРТ-кореляти обробки і введення у сферу свідомості екстероцептивної інформації, автори відмічають, що розмірність топологічних еквівалентів мережевих корелятів такої інформації зростає, зростає й ентропія *(J. F. Peters та співавт., 2017 a).* Інтерпретуючи ту ж теорему Борсука – Уляма в еволюційному контексті, автори демонструють, що вона може бути фундаментом поступового помноження *«схожостей»,* збільшення кількості варіантів схожих організмів, тобто основою варіатизації живого *(A. Tozzi, J. F. Peters, 2018).* Однак, і це слід підкреслити, таке *«мультиплікативне конструювання»* [3], по-перше, вимагає усвідомлення, що зі збільшенням копій зростає й розмірність структури, котра їх *«вміщує»* і є похідною від первинної одновимірної *(анцестора такої генеалогії).* По-друге, такий механізм не розкриває власної доцільності. По-третє, він не відповідає на питання про причини очевидного ускладнення мультиплікованих багатовимірних варіантів *(на тлі співіснування з їхніми одновимірними відповідниками).* У зв'язку з цим усім додамо, що структурна *«дубльованість»* притаманна не лише мозку, а й ДНК, звідси — ДНК є ніяк не одновимірною, а щонайменше двовимірною системою. Враховуючи ж ще й квазідублювання хромосом — вона є тривимірною, а якщо взяти до уваги існування квадруплексів *(M. Rosandić та співавт., 2015)* або функціонально схожих генів — геном є структурою ще більшої розмірності. Згадаймо також, що у клітинах містяться квазікопії геному, транскриптому й протеому, експресується значна кількість генів *(йдеться про гени, котрі експресуються тією чи іншою мірою у всіх клітинах).* За таких умов картина стає загрозливо складною, адже клітини поєднані в групи, у тканинні компартменти, у тканини й органи... Якщо навіть не брати до уваги всю цю ієрархічність, розмірність на рівні простої сукупності копій геному у межах організму можна розрахувати комбінаторно. Усього в організмі ~$3.6–3.7 \times 10^{13}$ клітин *(E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023),* що трохи перевищує 2^{45} [4], тобто може бути наслідком 44-х генерацій мітотичного поділу *(апоптотична й інша елімінація не враховані)* і, якщо ми усе вірно зрозуміли, відповідати аналогічній кількості поколінь у схемі A. Tozzi й J. F. Peters *(2018).* Тобто така система може бути описаною в межах абстрактного 44-вимірного простору... Крім того, аналогічний підхід можна застосувати й для копій РНК, білків тощо... І ще статеве квазіподвоєння усіх організмів... Якщо це все має певне значення для функції мозку [5] — за такої, сказати б, *«топологічної ємності»* біологічної системи мислячої людини можна стверджувати, що геном завдяки мозковій топологічній машинерії взаємодії із зовнішнім світом є багатовимірним засобом, спроможним на досить повне відображення *(уміщення, охоплення)* всесвіту. Важливо, що людина здатна до самопізнання, отже, й пізнавальна топологічна машина людини принципово самопроєктуюча, може обирати увагою власну частину, створюючи її збільшене, деталізоване відображення у самій собі, з'ясовуючи її властивості пізнавальним апаратом, змінюючи при цьому себе усю. Згодом, у зміненій у такий спосіб сфері свідомості й пізнання, приміром, у її мережево-топологічних корелятах слід знову обирати увагою певні елементи, й усе повторюватиметься. Іншими словами — пізнаючи, людина може пізнавати й процедуру пізнання. І так до безкінечності. А це означатиме неухильне збільшення складності [6] мозкових корелятів психічної сфери, причому збільшення, котре у перспективі повинне торкатися фундаментальних властивостей матерії — *«матеріалу»* таких корелятів. Ясно, що такий процес або прямуватиме у безмежність, або матиме сингулярну точку, обумовлену, приміром, квантовомеханічними пересторогами, із формуванням *«прямого доступу»* машинерії пізнання до цього рівня, тобто з набуттям елементами сфери свідомості властивостей елементів матерії і, навпаки, посиленням *«інформаційно-ментальних рис»* матерії на елементарному рівні *(такі риси наявні уже зараз, інакше матерія б залишалася принципово непізнаваною).* Іншими словами, властивості елементів — учасників корелятів пізнаваного, будучи пізнаваними, фактично, відтворюватимуться у сфері свідомості: саме так ми прагнемо осягнути, відчути, хоч якось відобразити на умоглядному рівні, приміром, квантовомеханічні чи інші парадоксальні особливості світобуття. Чи дійдемо ми до цієї сингулярності — нового рівня *«єдності матерії і духу»* і які для цього необхідні передумови? У кожної світоглядної і релігійної доктрини — власна відповідь на це питання, як і відношення до можливості реалізації такого розвитку подій. До цієї площини проблематики ми ще повернемось в епілозі. А зараз звернімо увагу на інше. Можна небезпідставно припускати, що пізнання з топологічної точки зору — це побудова єдиного метатопологічного об'єкта, відповідника *«ключового знання»,* певної *«всеформули»,* з якої можна отримати топологічні еквіваленти будь-якої похідної інформації шляхом проєктування на простори меншої розмірності *(або шляхом зрізування просторами меншої розмірності).* Можна подумати, що такий *«метатопологічний об'єкт»,* всотаний у той чи інший спосіб особою, виповнює і стає її внутрішнім світом. Однак насправді це не так: якби свідомість, внутрішній світ і особистісне начало людини були тотожні певному *«метатопологічному об'єктові»* — це одразу означало б реальність вичерпного раціонального опису цих

атрибутів людськості і їхню незмінність: як уже зазначалося, топологічна фінітність непоєднувана зі змінністю, вона задана уся й одразу, вона, як і будь-які математичні вирази зв'язності, самототожна, як самовідповідними є обидві сторони будь-якої математичної рівності. Абсолют теж не може описуватися жодним *«метатопологічним об'єктом високої розмірності»* за визначенням. Можна також припускати, що рух, життя і час є дериватами певного *«руху підпростору, котрий зрізує метатопологічний об'єкт високої розмірності»,* тобто на котрий цей метатопологічний об'єкт проєктується. Але це вадна логіка, оскільки одразу постає питання про природу такого *«руху підпростору».* Далі. Що є матеріальним еквівалентом внутрішнього, психічного світу особистості? Чи не функціонуюча *«всемережа»* мозку? Відтворені на певних базових топологічних мережах *«відбитки»* різноманітних об'єктів, явищ тощо, котрі *(«відбитки»)* у силу коливної електрофізіологічної природи мережевих процесів мають істотний когерентний потенціал *(у сенсі здатності до суперпозиції, зберігаючи до певної міри своєрідність).* Як уже зазначалося, найвищі асоціативні центри кори *(наприклад, передній острівець, ACC, префронтальна кора, TPJ тощо)* забезпечують мережу для когерентного співпредставлення найрізноманітніших мережевих еквівалентів і атопологічне конструювання нових. Розсудливо підозрювати, що на найглибшому рівні принцип упорядкованості внутрішнього світу, ймовірно через складність, не має візуально-геометричних еквівалентів, ми лише *«інтуїтивно, підсвідомо відчуваємо»* існування, однак не бачимо зв'язків між певними об'єктами свідомості. Можливо, в основі такого представлення, такої *«квазіметризації»* лежить ступінь *«повнотної невисказності» («невимовності»), «непізнаваної новинності»,* а реалізація невисказного ядра особистості [7] здійснюється інструментами атопологічності, топологічності і геометричності [8] — тріадою взаємопов'язаних властивостей.

---

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Теорема_Борсука_—_Уляма.*

[2] Йдеться про припущення, що мають тяглість від теорії Калуци-Клейна (*https://uk.wikipedia.org/wiki/Теорія_Калуци_—_Клейна*) до n-вимірних многовидів Калабі-Яу у теорії суперструн (*https://uk.wikipedia.org/wiki/Многовид_Калабі_—_Яу*).

[3] Термін наш — В. М., у авторів — «*multiplicity from identity*».

[4] Див. *https://uk.wikipedia.org/wiki/Степені_2#Перші_96_степенів_двійки*.

[5] У цьому ми не сумніваємось; крім наведених вище міркувань, звернімо увагу на матеріал, поданий в Епілозі, зокрема на те, що взаємодії поміж елементами багатокомпонентних надмолекулярних комплексів, приміром, рибосом — нейроноподібні *(Y. Timsit, D. Bennequin, 2019).*

[6] Якщо цей термін залишатиметься доречним; можливі варіанти терміна: інформаційна ємність, топологічна ємність, топологічна складність тощо.

[7] Тобто, невимовного не через смислову порожнечу, а від надміру мислевповненості.

[8] Геометричність може виявитися *«гіпертопологічністю»* за суттю — див. вище.

7609 Хоча б для репрезентації часу.

7610 Останній має і півкулі, і ядра з топографічною і латералізаційною площинною організацією і дуже тісно пов'язаний з кінцевим мозком. Можна запропонувати й інші пари: *«неостріатум — великий мозок», «таламус — великий мозок»,* регіонарні пари — *«соматосенсорна — вісцероцептивна (задньоострівцева) кора»,* інші пари сенсорних ділянок кори різних модальностей, можливо, пари кіркових і підкіркових ділянок зорового й слухового аналізаторів, а також *«неостріатум — палеостріатум», «нижні оливи — мозочок»* тощо.

7611 Чи не на цих абстрактних рівнях можна намацати обриси мозкових корелятів вищих елементів психіки?

7612 Згадаймо, окрім іншого, що вісцероцепція є важливою підвалиною самоусвідомлення, у зв'язку з чим постає питання про її роль в улаштуванні просторовості внутрішнього, психічного світу людини...

7613 Стосовно можливої величини розмірності — див. одну із попередніх виносок.

7614 «***Гугологія*** *— розділ математики, об'єктами якого є великі числа і їх номенклатура»* [1]. Назва походить від терміна «*гугол*» — число, що дорівнює 10^{100} [2].

---

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Великі_числа*; див. також *https://googology.fandom.com/wiki/Googology_Wiki.*

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Гугол.*

7615 R. Lent та співавт., 2012; S. Herculano-Houzel, 2014. A. Goriely *(2025),* розглядаючи дві основні на його думку сучасні емпіричні праці за цією темою *(F. A. Azevedo та співавт., 2009; C. H. Andrade-Moraes та співавт., 2013)*, підсумовує, що на даний час існують дві групи результатів розрахунку кількості нейронів головного мозку людини: **1)** у межах 73–99 млрд нейронів для мозку неврологічно здорового чоловіка середнього і похилого віку [1] і **2)** у межах 61–73 млрд нейронів для мозку неврологічно здорової жінки старечого віку [2]. Мабуть, на основі цих двох груп даних A. Goriely *(2025)* заявляє, що на сьогодні кількість нейронів головного мозку людини слід оцінювати на рівні 62–94 млрд. Кількість клітин людського тіла складає ~3.72 × 10^{13} *(E. Bianconi та співавт., 2013),* або ≈36 трлн, тобто ≈3.6×10^{13} *(дорослий мужчина; I. A. Hatton та співавт., 2023),* причому ≈29 трлн без'ядерні *(Ibid.).* На усі клітини припадає 45 кг маси тіла дорослого мужчини вагою 70 кг, з них на скелетні міоцити *(< 0.002 % усіх ядерних клітин тіла)* — близько половини *(≈21.5 кг)*, більша частина решти — білі адипоцити *(≈12 кг; Ibid.)*. Кількість бактерій у організмі однієї дорослої людини *(мабуть, йдеться про дорослого мужчину)* — ≈38 трлн *(Ibid.).*

---

[1] Матеріал 4 осіб, віком 50–71 р.; F. A. Azevedo та співавт., 2009.

[2] Матеріал 5 осіб, віком 71–84 р.; C. H. Andrade-Moraes та співавт., 2013.

7616 C. S. von Bartheld та співавт., 2016: «*The current estimates of numbers of nonneuronal cells in the entire human brain ... place the total glial numbers well below 85 billion (since these 85 billion include ~20-25 billion endothelial cells)».* Порівняльно-біологічний аспект розглянуто S. Herculano-Houzel *(2009, 2011).* У приматів співвідношення глія/нейрони навіть менше одиниці при одній з найбільших густині нейронів у мозку серед досліджуваних таксонів *(див. fig. 9 с у праці S. Herculano-Houzel, 2011, а також S. Herculano-Houzel, 2014).* І все ж густина нейронів мозку деяких птахів *(папуг і співочих птахів — «vocal learning songbirds»)* удвічі більша, ніж у приматів *(S. Olkowicz та співавт., 2016).* Причому, *«для досягнення кількості нейронів, яку має людина, гризуну знадобиться мозок вагою близько 40 кг у тілі вагою близько 100 тонн»* і *«люди вагою 75 кг, якщо їх будувати за правилами масштабування гризунів, матимуть мозок не більше 150 г, який міститиме лише близько 3 мільярдів нейронів» (R. Lent та співавт., 2012).* Важливо підкреслити, що популярне до цього часу уявлення про зв'язок інтелектуальної здібності *(розумій — «обчислювальної здатності»)* і розміру мозку чи навіть кількості нейронів — помилкове *(J. Pietschnig та співавт., 2015).* Приміром, мозок африканського слона масою 4.6 кг містить 257 млрд нейронів, з яких 251 млрд *(97.5 %)* припадає на мозочок і 5.6 млрд — на кору великого мозку *(у людини на кору великого мозку припадає 16 млрд; S. Herculano-Houzel та співавт., 2014).* Маса мозку кашалота *(Physéter macrocéphalus)* — 7.8 кг, сірого кита *(Eschrichtius robustus)* — 4.3 кг, афаліни *(рід Афаліна родини Дельфінових)* — 1.5–1.6 кг [1]. Мабуть, найбільшою кількістю

нейронів кори головного мозку серед досліджених на даний час видів володіє гринда звичайна *(Globicephala melas)* з родини дельфінових — 37.2 млрд, причому, кількість гліоцитів головного мозку у представників цього виду складає 127 млрд, маса головного мозку — 3.1–4.6 кг, а співвідношення кількості гліоцитів до кількості нейронів — 3.4/1 *(H. S. Mortensen та співавт., 2014; A. M. M. Sousa та співавт., 2017).* Порівняйте цю цифру з 14–19 млрд нейронів кори головного мозку людини при набагато меншому співвідношення кількості гліоцитів до кількості нейронів. У корі головного мозку смугача малого *(Balaenoptera acutorostrata; маса півкулі головного мозку — 0.97–1.14 кг)* міститься 12.8 млрд нейронів і 98.2 млрд. гліоцитів *(N. Eriksen, B. Pakkenberg, 2007).* До речі, у ентеральній нервовій системі людини міститься 400–600 млн нейронів *(A. M. M. Sousa та співавт., 2017, з посиланням на J. B. Furness, 2006).* Інформацію щодо загальної кількості нейронів у організмі для представників різних видів із посиланнями на першоджерела наведено у [2]. Стосовно кількісних показників клітинних популяцій спинного мозку людини —див. виноску 65.

[1] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_animals_by_number_of_neurons.*

7617 При масовій частці у 81.2 % від маси головного мозку.

7618 При масовій частці у 7.8 % від маси головного мозку.

7619 При масовій частці у 10.3 % від маси головного мозку; R. Lent та співавт., 2012 з посиланням на: F. A. C. Azevedo та співавт., 2009.

7620 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на B. Pakkenberg, H. J. G. Gundersen, 1997.

7621 *A. M. M. Sousa та співавт., 2017 • https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebellar_granule_ce*

7622 B. Mota, S. Herculano-Houzel, 2014.

7623 B. Mota, S. Herculano-Houzel, 2014.

7624 Оглянуто M. A. Hofman, 2014.

7625 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html*, з посиланням на: S. S. Rengachary, R. G. Ellenbogen *(eds)*, 2005. Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Brain_size*.

7626 1300–1400 г [1], 1.3 кг [2], 1.2–1.4 кг [3]. Враховуючи, що середня по світу маса тіла людини *(станом на 2005 рік)* складає ~62 кг [4], для середньої маси мозку у 1.3 кг отримуємо величину масової частки мозку на рівні ~2 %.

[1] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#brain.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Brain_size#Humans.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_brain#Gross_anatomy.*

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_body_weight#By_region.*

7627 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на A. Peters, E. G. Jones, 1984. Ймовірно, йдеться про книгу: Cerebral Cortex. Functional Properties of Cortical Cells, E. G. Jones, A. Peters *(eds)*. Springer US, Springer Science+Business Media New York. 1984, 354 p.

7628 M. Wright та співавт., 2016, з посиланням на R. R. Llinás та співавт., 2004.

7629 Йдеться про осіб молодого віку; [1], з посиланням на B. Pakkenberg та співавторів *(2003)*, які, у свою чергу, посилаються *(мабуть, лише на методологію дослідження)* на Y. Tang та J. R. Nyengaard *(1997)*, котрі подають цифру довжини волокон білої речовини головного мозку людини на рівні 105–129 тис. км для 5 осіб жіночої статі і віком 18–57 років, з масою мозку 1310–1500 г. У праці L. Marner та співавторів *(2003)*, яку цитують A. M. M. Sousa та співавтори *(2017)*, цей показник визначено на рівні 176 тис. км для чоловіків у віці 20 років і 149 тис. км — для жінок того ж віку. З усіх трьох праць з первинним матеріалом важко зрозуміти, чи враховували автори волокна білої речовини стовбура мозку і мозочка.

[1] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html.*

7630 Причому, ~80 % волокон короткі (*~680 мкм завдовжки*), решта — довгі, мієлінізовані, з ймовірною середньою довжиною у кілька сатиметрів. Джерело: McCaslin T. Transmitting fibers in the brain: Total length and distribution of lengths [1]. Загальну довжину мієлінізованих волокон автор бере, як і у цитованих щойно працях, на рівні 150–180 тис., що викликає питання, чи враховані у всіх цих розрахунках мієлінізовані волокна білої речовини стовбура мозку і мозочка.

[1] *https://aiimpacts.org/transmitting-fibers-in-the-brain-total-length-and-distribution-of-lengths/.*

7631 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Відстань_до_Місяця*.

7632 Y. Tang та співавт., 2001.

7633 На 1 клітину Пуркіньє щура припадає ~200 *(175–200)* тис. синапсів від паралельних волокон *(T. Tyrrell, D. Willshaw, 1992)*, кількість клітин Пуркіньє людини — ~20 млн *(14–26 млн.; J. G. Nairn та співавт., 1989; C. S. von Bartheld та співавт., 2016)*, отже, кількість синапсів між паралельними волокнами і клітинами Пуркіньє — ~4 трлн. Кожна клітина Пуркіньє отримує по 500 синапсів від лазячих волокон *(J. I. Wadiche, C.E. Jahr, 2001)*, загалом — ~10 млрд. Кількість клітин-зерен у людини — ~50 млрд [1], кожна клітина-зерно отримує по 4 синапси від мохоподібних волокон *(H. Jorntell, C.-F. Ekerot, 2006, з посиланням на ряд першоджерел)*, загалом — ~200 млрд.

[1] M. Wright та співавт., 2016, з посиланням на R. R. Llinás та співавт., 2004 *(бібл. опис не наводимо)*; див. також виноску 2503.

7634 ~168 трлн *(168×10^{12})*.

7635 B. Pakkenberg та співавт., 2003. Інша цифра — $1.8–3.2 \times 10^{14}$ [1]. Цікаво, що кількість клітин людського тіла — $\sim 0.4 \times 10^{14}$ *(E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023)* і кількість молекул у одній клітині людського тіла, можливо, складає $\sim 10^{14}$ [2].

[1] *https://aiimpacts.org/scale-of-the-human-brain/#Number_of_synapses_in_theneocortex.*

[2] *https://www.quora.com/How-many-molecules-are-inside-one-cell.*

7636 J. C. Silbereis та співавт., 2016, с. 251, *box* 1. Автори позначають цю цифру як кількість синапсів у всій ЦНС дорослої людини, однак, з формальної точки зору, їхній розрахунок ґрунтується на кількості нейронів головного мозку людини *(~86 млрд)* і на середній кількості синапсів, що отримує один неокортикальний нейрон [дорослої] людини *(від 7.2 до 80 тис.)*.

7637 *https://uk.wikipedia.org/wiki/Галактика.*

7638 $1–4 \times 10^{11}$; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Чумацький_Шлях.*

7639 Від 2×10^{11} до 2×10^{12}; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Галактика.*

7640 *https://en.wikipedia.org/wiki/Star.*

7641 Йдеться про стани дендритних шипиків усередині *stratum radiatum* поля CA1 гіпокампа дорослого щура; вид нейронів з матеріалу статті встановити неможливо.

7642 Хоча з молекулярної чи навіть електрофізіологічної точки зору кількість функціональних станів синапсу взагалі з'ясувати складно саме через їхню назвичайно велику кількість. Матеріал, що наглядно емулює молекулярну машинерію синапсу — B. G. Wilhelm та співавт., 2014. Синаптоспецифіч-

ність на рівні постсинаптичного апарату добре ілюстрована K. S. Kosik, 2016; молекулярна машинерія синапсу загалом — M. Korte, D. Schmit, 2016.

[7643] Джерело — [1]. Інший, Побіжний розрахунок, заснований на неактуальних уявленнях про кількість нейронів і синапсів головного мозку людини дав результат у 2.5 ПБ [2]. Цифровий об'єм 1 млн книг складатиме 6 ПБ [3].

[1] *https://bgr.com/2016/01/21/brain-memory-capacity-petabyte/.*

[2] *https://www.cnsnevada.com/ з посиланням на https://www.scientificamerican.com/article/what-is-the-memory-capacity/.*

[3] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Петабайт.*

[7644] Котрі традиційно позначають як *«0»* і *«1»*.

[7645] Використовували розрахунок кількості розміщень з повтореннями: $\hat{P}(n, m) = n^m$, де $\hat{P}$ — кількість станів усієї множини синапсів, n — кількість станів кожного синапса, m — кількість синапсів в усій множині; під множиною синапсів розуміємо усю нейронну мережу [1]. Див. далі.

[1] https://uk.wikipedia.org/wiki/Розміщення_(комбінаторика)#Розміщення_з_повтореннями).

[7646] *«Disclaimer: This is obviously a very crude and imprecise estimation (in fact, it is ignoring some obvious parameters for the sake of simplicity). As Scott E. Page puts it: Even models that are far from accurate can teach us something. If one considers the design of future artificial brain, you can make these rough assumptions: A 32 bit floating point representation should suffice to capture synapse elasticity; There are about 86 billion neurons in the brain. The connectivity of which can be represented by a square matrix of size 86×10^{18} (86×10^9 to the power of 2). Each connection is weighted, 32-bit float. Resulting in $86 \times 10^{18} \times 32$ bits = 2752000000000000000000 bits (2.75 sextillion). These many bits result in these many states: $2^{2752000000000000000000}$. This obviously a very rough estimation — you don't account, for example, to membrane potential, although you can argue that discarding membrane potential while maintaining neural connectivity and synaptic strength should suffice to 'reignite' a frozen brain. Perhaps more importantly, a network structure can be represented by a matrix, but more often is represented by a sparse matrix — no neuron is connected to all other neurons, I believe 1000 is the average and some sources state that there are about 1.000 trillion synaptic connections»* **Джерело:** *https://psychology.stackexchange.com/questions/12406/how-many-possible-states-does-a-brain-have.*

[7647] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Число_Шеннона.*

[7648] За версією [1] йдеться про атоми, точніше, про атоми з масою на рівні, порівнюваному з масою атома водню [2].

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Large_numbers#In_the_everyday_world.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Observable_universe#Matter_content%E2%80%94number_of_atoms*

[7649] Річ у тім, що розраховуваний показник, як і у попередньому випадку *(див. виноску 7645)* отримується шляхом піднесення кількості станів кожного елемента до степеня, котрий дорівнює кількості елементів. Це означає, що, приміром, якщо кількість станів 10^{100}, а не 10, отримуємо кількість станів $10^{10^2 \times 10^{80}}$, тобто $10^{10^{82}}$, що, погодьтеся, не настільки уже й більше, аніж $10^{10^{80}}$. Однак, навіть ця, начебто мізерна різниця навряд чи реалістична: зараз важко уявити елементарну частку чи атом з кількістю станів на рівні гугола *(10^{100})*.

[7650] K. S. Kosik, 2016, с. 1170, лівий стовпчик, другий абзац зверху.

[7651] K. S. Kosik, 2016, с. 1170, лівий стовпчик, третій абзац зверху.

[7652] Ці гени експресуються найактивніше — «*most abundant genes*», решта — гени, що експресуються слабше, формують «*довгий хвіст*» гістограми розподілу кількості транскриптів — «*long tail of low abundance genes*».

[7653] Тобто ~4 % від 2 550 генів, мРНК котрих виявлено у дендриті.

[7654] K. S. Kosik, 2016, с. 1170, правий стовпчик, другий абзац зверху.

[7655] 500 генів на 5000 синапсів. За середньої довжини усіх гілок дендритного дерева для пірамідного нейрона поля CA1 на рівні 104 мкм і відомої довжини фрагмента дендритного стовбура, зайнятого одним синапсом, припускаючи однорідний розподіл транскриптів у цитоплазмі дендрита, кожна копія активно експресованих генів повинна, знову ж таки, обслуговувати 10 синапсів. K. S. Kosik, 2016, с. 1170 *(правий стовпчик, нижній абзац)*, *с.* 1171 *(лівий стовпчик, верхній абзац)*.

[7656] А також відкриває можливість для темпоральної специфікації синапсів. Для ознайомлення зі складністю молекулярної структури і функції синапсу, поглядами на проблеми синаптопластичності і синаптоспецифічності пропонуємо ряд грунтовних оглядів і оригінальних праць — N. A. O'Rourke та співавт., 2012; C. Sala, M. Segal, 2014; M. Korte, D. Schmitz, 2016; J. de Wit, A. Ghosh, 2016; L.-F. Chen та співавт., 2017; G. Condomitti, J. de Wit, 2018; H. R. Monday та співавт., 2018; D. Park та співавт., 2018; S. Reshetniak та співавт., 2020; J. R. Sanes, S. L. Zipursky, 2020; Z. Taoufiq та співавт., 2020; D. Rajgor та співавт., 2021; O. Sorokina та співавт., 2021; S. Heo та співавт., 2023; M. van Oostrum та співавт., 2023; C. Xu та співавт., 2024.

[7657] Функціональна архітектура котрої доволі складна; див., приміром — C. S. Von Bartheld, A. L. Altick, 2011.

[7658] **Джерело:** *https://uk.wikipedia.org/wiki/Розміщення_(комбінаторика)#Розміщення_з_повтореннями. «Кількість можливих розміщень з повтореннями із n елементів по m дорівнює n піднесене до степеня m: $\hat{P}(n, m) = n^m$».*

[7659] Його складу, особливостей просторового впорядкування тощо.

[7660] Приміром, якщо умовитися, що усі посттрансляційні механізми торкаються з однаковою частотою стосовно певних *(чи усіх)* амінокислотних залишків білка, кожен з них, навіть якщо вони послідовні [1], не може вважатися таким, що поглиблює варіатизацію, здійснену іншими. За таких умов ми зводили докупи усі ~400 видів посттрансляційних модифікацій амінокислотної послідовності. Звичайно, реальний стан справ інший і, ймовірно, деякі види варіатизації хімічної структури первинної амінокислотної послідовності білка майже незалежні один від одного, інші — залежні, причому, у градуальний спосіб, отже кожен наступний крок у послідовності варіатизацій все менш ймовірнісний і все більш обумовлений усіма попередніми. Отже, варіантів темпоральних ланцюгів таких посттрансляційних подій для кожного білка повинно бути менше, ніж у випадку використання моделі 400-ланкового каскаду необумовлених попередніми кроками, однак темпорально впорядкованої варіатизації. Тоді кількість варіантів на кожній часовій ланці розраховуватиметься як кількість розміщень з повтореннями *(див. вище)* — від останньої до першої, причому кількість варіантів на останній ланці ланцюга використовується у якості основи степеня, а кількість варіантів кожної попередньої у часі ланки — у якості величини показника степеня у формулі $\hat{P}(n, m) = n^m$. Фактично, саме таку модель було реалізовано у подальших розрахунках. Наскільки отримана таким способом кількість потенційних варіантів хімічної структури ординарного білка перевищує реальну — невідомо.

[1] Якщо механізми реалізуються послідовно — мабуть, слід формувати модель з урахуванням поступового зменшення точок прикладання кожного з них під час такого хімічного *«дозрівання»* молекули білка.

[7661] Повторимо, йдеться про темпоральний ланцюх механізмів, у кожній часовій парі якого механізми реалізуються на тому самому субстраті, однак у різний час, причому результат реалізації попереднього механізму не впливає на особливості *(архітектуру, потужність, тривалість тощо)* реалізації іншого.

[7662] Йдеться про формулу $\widehat{P}(n, m) = n^m$.

[7663] Тобто, для кожного з варіантів, отриманих на попередньому етапі варіатизації, реалізується наступний, у даному випадку — останній етап.

[7664] У даному випадку елементами системи є молекулярно-генетичні одиниці, структура яких має тяглість на етапі реалізації наявної у геномі клітини інформації про них: гени, первинні транскрипти, пре-мРНК, мРНК, амінокислотна послідовність, вторинна, третинна й інші варіанти структури синтезованого білка.

[7665] Приміром, кількісний показник варіативності синапса, нейрона чи мозку можна розрахувати тим же способом, беручи у якості основи степеня величину варіативності структури одного білка, а у якості показника степеня — кількість білкових одиниць у кожному з перерахованих компартментів живого. Тобто, згідно з тією ж формулою розрахунку кількості розміщень з повтореннями *(див. вище)* реалізовуватиметься операція з загальною варіативністю ординарного білка, де показником степеня розглядатиметься спершу кількість білків у синапсі *(отримаємо кількість варіацій протеому одного синапса)*, далі — кількість синапсів у всьому мозку *(отримаємо кількість варіацій протеому усього синаптому головного мозку)*. Аналогічно можна отримати кількість варіацій протеому усіх нейронів ординарного мозку разом узятих.

[7666] Приміром, якщо кожен варіант набору білків синапса формує певну функціональну сукупність, у межах котрої реалізуються певні, нерозкриті на етапі біосинтезу властивості кожного білка *(зокрема, під час чи завдяки взаємодіям білків синапса один з одним)*, ми повинні були б врахувати реалізовувані у такий спосіб варіанти білків синапса. Тоді варіативність синапса слід було б обраховувати описаним вище шляхом, беручи у якості основи степеня кількість цих нових варіантів білка, а у якості показника степеня — кількість усіх варіантів білка, розрахованих на попередньому етапі. Якщо ж синапс вважати певною новою сукупністю, котра має спектр своїх, інтегральних станів, при розрахунку загальної кількості станів синапса *(станів його протеому і певних, розглядуваних функційональних станів)* у якості основи степеня слід брати величину, що характеризує потенційну кількість інтегральних *(певних розглядуваних функціональних)* станів, а у якості показника степеня — величину, котра відповідає кількості обрахованих раніше варіантів його білкового профілю. Таким інтегральним, функціональним станом синапса може бути, наприклад, його електричні характеристики *(мембранний потенціал, трансмембранний йонний струм тощо)* або його геометрія. Як і у попередніх випадках, розрахункова модель ускладнюється тим, що обидві інтегральні характеристики певним чином залежать від конкретного протеомного профілю синапса. Тим не менш, кожен протеомний профіль синапса задає лише певну множину *(а не один єдиний)* електричних станів, котрі розкриваються під час функції синапса. Чи можна електричні властивості синапса дискретизувати і описувати сукупність їхніх проявів множиною? Напевне, так. Слід лише визначити релевантні критерії такої процедури.

[7667] Яку автори цитованої далі праці *(B. G. Wilhelm та співавт., 2014)* називають «*синаптосомою*», скоріш за все, нехтуючи асоційованим клаптем постсинаптичної мембрани.

[7668] Тобто, не для якоїсь окремої ділянки мозку.

[7669] Котра перегукується з інформацією, поданою S. G. N. Grant *(2019)*.

[7670] Пре- і постсинаптичної частини.

[7671] Йдеться про комбінації, у яких попри однаковий склад, порядок розташування елементів має значення; тут і надалі цей показник розраховували за формулою: $C_n^k = \frac{n!}{k! \times (n-k)!}$, де n — кількість елементів загальної множини, з котрої формують комбінації розміром у k елементів кожна, k — кількість елементів кожної з комбінацій, котру «*виотримують*», формують із загальної множини. **Джерело:** *https://ru.wikipedia.org/wiki/Сочетание.*

[7672] Що, правду кажучи, може виявитись сумнівним.

[7673] Йдеться про так звані «*комбінації з повтореннями*»; наскільки ми зрозуміли, мається на увазі, що усі ці «*повторення*», котрі відрізняються лише порядком розташування елементів, не враховуються, тобто враховуються лише як один варіант; тут і надалі цей показник *(про що уточняли текстуально)* розраховували за формулою: $\bar{C}_n^k = \frac{(n+k-1)!}{k! \times (n-1)!}$, де n — кількість елементів загальної множини, з котрої формують комбінації розміром у k елементів кожна, k — кількість елементів кожної з комбінацій, котру «*виотримують*» із загальної множини. **Джерело:** *https://uk.wikipedia.org/wiki/Розміщення_(комбінаторика)#Розміщення_з_повтореннями.*

[7674] Розраховуємо кількість розміщень з повтореннями: $\widehat{P}(n, m) = n^m$, де n — кількість варіантів вмісту кожної умовної комірки, m — кількість умовних комірок у розглядуваній множині *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Розміщення_(комбінаторика)#Розміщення_з_повтореннями)*.

[7675] Що, по-перше, є грубим обмеженням кількості можливих інтегральних станів нейрона, існування котрих обумовлюється не лише синаптомом, а й іншими впливами на нейрон, а по-друге, потребує подальших обмежувальних передумов задля окреслення смислу поняття «*інтегральний стан нейрона*».

[7676] R. Milo, 2013: «*Applying the estimated protein densities to mammalian cell volumes yields a value of about 1010 proteins per cell for cell lines with characteristic volumes of 2.000-4.000 μm^3*».

[7677] Розрахункова кількість усіх варіацій хімічної структури білка, отриманого внаслідок експресії одного гена, з урахуванням усіх посттрансляційних модифікацій, теоретично може складати у середньому ~10^{27} *(R. Aebersold та співавт., 2019)*.

[7678] Див. вище; B.G. Wilhelm та співавт., 2014.

[7679] Див. вище; R. Aebersold та співавт., 2019.

[7680] Це дозволяє нам використовувати у якості арифметичного інструменту обчислення кількості розміщень з повтореннями *(див. вступні зауваги до цього відступу на с. 483)*.

[7681] Нагадаємо, що ця кількість за однією з версій складає ~10^{27}; відомо ~400 видів посттрансляційних модифікацій білка, на одну молекулу білка у середньому припадає ~90 посттрпансляційних модифікацій [1]. До речі, аналогічна цифра фігурує у В. А. Кордюма *(2006, с. 35, перший абзац зверху)*, щоправда, у якості найстриманішої, за словами автора, ілюстрації ступеню варіативності результатів роботи системи біосинтезу білка.

---

[1] R. Aebersold та співавт., 2019. Див. також працю Y. Dai та співавт., 2019, й інші, свіжіші праці з цієї теми.

[7682] Цифру описано для дріжджів [1]. Згідно A. Tiessen та співавторами *(2012)*, ця величина для еукаріот складає 472 амінокислотних залишки. Крім того, медіана кривої розподілу величини мономерного білка у залежності від методу розрахунку у дріжджів відповідає 358–368 амінокислотним залишкам, у людини — 248–431 [2].

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Protein#Biosynthesis,* з посиланням на H. Lodish та співавт., 2004 *(бібл. опис не наводимо).*

[2] *https://book.bionumbers.org/how-big-is-the-average-protein/.*

[7683] Йдеться про комбінації без урахування фактору повторень *(див. вище)*, тобто порядок у межах однакових за «*внутрішнім складом*» станів **має** значення; під внутрішнім складом у даному випадку маємо на увазі перелік модифікацій, котрі реалізувалися на множині із 90 амінокислот; повторенням вважається наявність двох і більше ідентичних за внутрішнім складом 90-амінокислотних послідовностей, котрі, однак, можуть відрізнятися порядком розташування модифікацій у послідовності; використаний алгоритм обчислення комбінації враховує цю обставину, тобто враховує усі такі повторення; формула обрахунку: $C_n^k = \frac{n!}{k! \times (n-k)!}$, де n — кількість елементів загальної множини, з котрої формують комбінації розміром у k елементів кожна, k — кількість елементів кожної з комбінацій, котру «*виотримують*» із загальної множини. **Джерело:** *https://ru.wikipedia.org/wiki/Сочетание#Число_сочетаний.*

[7684] Котрий містить, виходячи з припущень B. G. Wilhelm та співавторів *(2014)*, не менше ~300 000 білкових молекул. Повторимо, ми припускаємо, що ці варіації хімічної структури для усіх актуально наявних однакових за первинною структурою молекул білків не обов'язково повинні бути відмінними — це дозволяє нам використовувати у якості арифметичного інструменту обчислення кількості розміщень з повтореннями *(див. вступні зауваги до цього відступу на с. 483)*.

[7685] Містить, ймовірно ~10^{10} білкових молекул *(R. Milo, 2013)*. Повторимо, ми припускаємо, що ці варіації хімічної структури для усіх актуально наявних однакових за первинною структурою молекул білків не обов'язково повинні бути відмінними — це дозволяє нам використовувати у якості арифметичного інструменту обчислення кількості розміщень з повтореннями *(див. вступні зауваги до цього відступу на с. 483)*.

[7686] Для 10^{15} синапсів: $(10^{3 \times 10^{105}})$1 000 000 000 000 000.

[7687] *https://en.wikipedia.org/wiki/Post-transcriptional_modification* • *https://en.wikipedia.org/wiki/RNA_editing* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Сплайсинг_РНК* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Редагування_РНК.*

[7688] Диплоїдний геном людини містить ~6.2 млрд нуклеотидів**. Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome#Size_of_the_human_genome.*

[7689] Англ. — *single nucleotide polymorphism*, SNP.

[7690] **Дослівно:** *«We find that a typical genome differs from the reference human genome at 4.1 million to 5.0 million sites»*. **Джерело:** 1000 Genomes Project Consortium та співавт., 2015. **Джерело взято з:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism#Frequency.*

[7691] Див. виноску 7682.

[7692] *https://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism#Types.*

[7693] Йдеться про «*A-to-I*»-редагування, див. с. 51.

[7694] A. Cappannini та співавт., 2024. Число видів хімічно змінених нуклеотидів, які можуть перебувати у складі РНК, перевищує 150: *«RNA building blocks include not only the four basic A, U, C and G ribonucleosides/ribonucleotides, but >150 chemically altered residues» (P. Boccaletto та співавт., 2022)*. Станом на літо 2025 року у ресурсі MODOMICS відображено 205 модифікувальних хімічних реакцій [1] і 335 видів модифікованих РНК-нуклеотидів [2].

[1] *https://iimcb.genesilico.pl/modomics/reactions.*

[2] в оригіналі — залишків, англ. — *residues*; *https://iimcb.genesilico.pl/modomics/modifications.*

[7695] B. Roy та співавтори *(2013)* пишуть: *«Sequence analyses predict that only around 10% of AS events are likely to delete, insert or modify functional domains in proteins and these events give a fairly straightforward approach to design suitable experiments for addressing the functional consequences of AS [10, 121]. As for the remaining 90% of AS events found in coding regions, they do not overlap with boundaries of functional protein domains or regions which are vital for overall protein folding [10]. Most AS events influence coiled or «loop» regions of secondary protein structures and the greater part of these coding sequences are situated on protein surfaces [122]. These regions help perform protein-protein interactions or interactions with other types of ligands [10]» (AS — alternative splicing).* На даний час проблема все ще очікує свого вирішення з використанням багатьох нових методів *(M. Reixachs-Solé, E. Eyras, 2022; T. Su та співавт., 2023)*. Критичне відношення до думки, що альтернативний сплайсинг значно збільшує варіативність протеому — M. L. Tress та співавт., 2017; S. A. Bhuiyan та співавт., 2018. **Джерело обох останніх посилань:** *https://en.wikipedia.org/wiki/ Alternative_splicing.*

[7696] Цифра фігурує у W. Jiang та L. Chen *(2020)*, але без посилання на першоджерело. Ми не з'ясовували походження цієї цифри, а також яким методом визначали ізоформи-транскрипти, чи чутливий цей метод до невеликих відмінностей нуклеотидної послідовності, чи є цей показник усередненим по усіх тканинах і органах тощо.

[7697] D. L. Black, 2000 • *https://www.the-scientist.com/alternative-splicing-provides-a-broad-menu-of-proteins-for-cells-66937.*

[7698] Йдеться про комбінації без урахування фактору повторень, тобто порядок у повторах **має** значення: $C_n^k = \frac{n!}{k! \times (n-k)!}$. **Джерело:** *https://ru.wikipedia.org/wiki/Сочетание#Число_сочетаний.*

[7699] Повторимо, що ми не врахували наявність темпоральних поколінь РНК-редагувальних чи посттрансляційних модифікацій білка, обмеження одними модифікаціями ймовірності реалізації інших, вплив кожного із варіантів хімічної структури білка на подальше структурування тощо.

[7700] Англ. — *chaperones; https://en.wikipedia.org/wiki/Chaperone_(protein).*

[7701] Див. патогенез пріонного захворювання: *https://en.wikipedia.org/wiki/Prion#Prion_replication.*

[7702] *https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_splicing.*

[7703] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mobile_genetic_elements* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Мобільні_елементи_геному.*

[7704] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Большие_числа#Применение_больших_чисел_в_других_областях_науки.*

[7705] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Большие_числа#Применение_больших_чисел_в_других_областях_науки.*

[7706] *https://en.wikipedia.org/wiki/Boltzmann_brain* • *https://ru.wikipedia.org/wiki/Больцмановский_мозг.*

[7707] Про верхню межу кількості таких станів говорити, як видно з порядку розглядуваних цифр, недоречно, оскільки вона навіть за таких умов перевершує наші уявлення про реалістичність.

[7708] **Джерело** — [1]. Йдеться про *«Час повернення Пуанкаре для квантового стану гіпотетичного ящика, котрий містить чорну діру, маса котрої дорівнює масі Всесвіту згідно з деякими інфляційними моделями...»* [2].

[1] *https://en.m.wikipedia.org/wiki/Large_numbers#Astronomical.*

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Большие_числа#Применение_больших_чисел_в_других_областях_науки.*

[7709] *https://en.wikipedia.org/wiki/Large_numbers#Standardized_system_of_writing* • *https://uk.wikipedia.org/wiki/Великі_числа.*

[7710] Ось схоже міркування на цю тему іншого автора, щоправда, виражене стосовно широти реалізації варіативності не у межах одного синапса, а у межах усього синаптому, наприклад, під час його формування чи функції *(тобто у контексті генерування синапсів de novo, а не їх функціональних трансформацій)*: *«When we consider that synapses are built from*

more than 1000 proteins in many different structural classes and they too are expressed in different combinations, then there is a potentially vast, if not unlimited, number of synapse types. Not only combinatorial usage of proteins can generate synapse diversity but also differential splicing and posttranslational modifications (14, 27). For example, alternatively spliced neurexin isoforms can potentially produce many thousands of different proteins from a single gene, and triggering of neurotransmitter receptors can induce posttranslational changes in hundreds of proteins (14, 27)» (S. G. N. Grant, 2019).

7711 Приміром, будь-який протеомний профіль синапса визначає певну множину можливих електричних станів його мембрани. Очевидно, що такі множини електричних станів при обмеженій точності верифікації міститимуть нерозрізнювані елементи. У цьому сенсі одним із важливих параметрів є площинний розподіл молекул йонних каналів у всій їх хімічній варіативності і особливості ландшафту мембранного потенціалу. Розрахунок варіативності станів синапса чи нейрона за цим параметром і оцінка частки значущих варіацій *(спробуйте не поспіхом відповісти на здавалося б просте питання: а чи можливі функціонально не значущі варіації?)* — справа майбутнього. Інші факториваріативність котрих повинна враховуватися — міжклітинна комунікація сигнальними молекулами, нейромодуляторами, факторами росту тощо, варіативність форми двомірної клітинної мембрани нейрона, групування синапсів астроцами, участь у міжнейронній комунікації ліквору тощо.

7712 $10^{5\,000\,000 - 2\,000} \approx 10^{5\,000\,000}$. Що означає «*істотний вплив*» — тут не деталізуватимемо, приймімо, що таким впливом є той, що суттєво змінює хоча б еферентну імпульсацію цього нейрона, хоча і таке визначення розпливчасте і залежатиме від прогресу уявлень про чутливість нейронів до аферентних входів від пресинаптичних стосовно них нейронів.

7713 Стани аксональних терміналей одного нейрона умовно розглядаємо незалежними один від одного.

7714 Стани аферентних синапсів одного нейрона умовно розглядаємо незалежними один від одного.

7715 У 10^8 разів.

7716 Такі «*цикли*» вповні можуть мати відповідник у реальних умовах, час їхньої реалізації важко розрахувати; у будь-якому випадку, зазначимо, що період життя білкової молекули у межах синапса обмежений годинами й добами *(L. D. Cohen, N E. Ziv, 2019)*.

7717 Чи хоча б паритетність його масштабу широті варіативності і тому відображальним потужностям нашого мозку.

7718 В. А. Кордюм, 2006, с. 211.

7719 1.5×10^{53} кг. **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Observable_universe.*

7720 Точніше, так: *(ймовірно, для спостережуваної частини Всесвіту) «dark energy and dark matter constitute 95% of the total massenergy content».* **Джерело:** *https://en.wikipedia.org/wiki/Dark_matter.*

7721 Що, нагадаємо, за такого спрощеного калькуляційного підходу відповідає кількості «*розміщень з повтореннями*»; $\widehat{P}(n, m) = n^m$, де n — кількість варіантів вмісту кожної умовної комірки, m — кількість умовних комірок у розглядуваній множині. **Джерело:** *https://uk.wikipedia.org/wiki/Розміщення_(комбінаторика)#Розміщення_з_повтореннями.*

7722 Відповідає параметру «*n*» у формулі $\widehat{P}(n, m) = n^m$.

7723 Відповідає параметру «*m*» у формулі $\widehat{P}(n, m) = n^m$.

7724 M. Korte, D. Schmitz, 2016; A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018.

7725 C. De Luca та співавт., 2018 — резюме; с. 3, правий стовбець, перший абзац знизу; *fig.* 2. Пентапартитна схема синапсу у іншій модифікації — J. A. Aramideh та співавт., 2021. Ще приклад використання пентапартитної схеми — M. Marcoli та співавт., 2023. A. Verkhratsky та M. Nedergaard *(2018)* подальший розвиток трипартитної моделі улаштування синапса, називають «*мультипартитним синапсом*» *(розділ XII, підрозділ F, пункт 2, с. 327).*

7726 C. Eroglu, B.A. Barres, 2010; N.J. Allen та співавт., 2012; G. Dallérac та співавт., 2013; R.-R. Ji та співавт., 2013; M. C. McKenna, 2013; Y. Ota та співавт., 2013; V. Gundersen та співавт., 2015; M. Nedergaard, A. Verkhratsky, 2012, 2018. У гіпокампі один астроцит клітинними виростами оточує і регулює функцію понад 100 000 синапсів — G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018.

7727 Тобто, менша за 100 %. Приміром, у речовині гіпокампа астроцитарні вирости вкутують *(англ. — enwrap)* ~57 % усіх синапсів *(M. Korte, D. Schmitz, 2016, з посиланням на M .R. Witcher та співавт., 2007)*, один астроцит вкриває до 6000 синапсів [1]. За іншими даними, у гіпокампі астроцитарні виростки вкривають ~50 % дрібних макулярних синапсів, цей показник складає ~90 % для великих грибоподібних шипиків і так званих пронизаних синапсів *(англ. — perforated synapses; A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, з посиланням на M. R. Witcher та співавт., 2007)*. При дослідженні органотипових культур 97 % комплексних синапсів і 78 % простих синапсів гіпокампа мають астрогліальне вкриття *(Ibid., з посиланням на I. Lushnikova та співавт., 2009)*. У новій корі ссавців гліоцитарні вирости вкутують 29–56 % збуджувальних синапсів, у IV шарі соматосенсорної кори — ~90 % *(Ibid., з посиланням на Y. Bernardinelli та співавт., 2014)*, у речовині гіпокампа кількість таких синапсів варіює у межах від 60 до 90 % *(Ibid., з посиланням на: R. Ventura та співавт., 1999; M.R. Witcher та співавт., 2007)*. У мозочку вирости клітин бергманівської гліїї вкривають майже 90 % синапсів між лазячими волокнами і клітинами Пуркіньє, а також ~65 % синапсів між паралельними волокнами і клітинами Пуркіньє *(Ibid., з посиланням на: J. Grosche та співавт., 1999; M. A. Xu-Friedman та співавт., 2001)*. Для синапсів, сформованих мохоподібними волокнами й дендритами клітин-зерен мозочка, цей показник складає ~15 % *(Ibid., з посиланням на: S. J. Mitchell та співавт., 2000; S. Sylantyev та співавт., 2013)*; однак астроцити, як відомо, вкривають мозочкові клубочки цілком, ізолюючи їх один від одного *(Ibid., з посиланням на A. Reichenbach та співавт., 2010)*. Астроцитарні виростки, що формують обгортку синапсу, тонкі, найчастіше менш ніж 100 нм у діаметрі, однак з дуже великою площею поверхні *(Ibid., з посиланням на A. Reichenbach та співавт., 2010)*, вони складають ~80 % усієї плазмалеми астроцита, але містять лише ~4–10 % цитоплазми астроцита, несуть значну кількість йонних каналів, рецепторів, переносників, регулюють вміст присинаптичного простору, функцію синапсу, а також забезпечують просторове розмежування, тобто ізоляцію синапсів *(Ibid.)*.

[1] Ibid., з посиланням на H. Kettenmann, B. R. Ransom, 2013 *(бібл. опис не наводимо).*

7728 З посиланням на M. Krzisch та співавт., 2015.

7729 Для астроцитів виявлено можливість накопичення, утримання у складі спеціалізованих везикул й реалізації медіаторів, що отримали назву «*гліотрансмітерів*» [1]. Ці медіатори чинять суттєвий вплив на синаптичну передачу й функцію нейронів *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)*. Останній факт ще раз аргументує використання терміна «*трипартитний синапс*» для означення більшості синапсів ЦНС *(Ibid.; M. M. Halassa та співавт., 2006)*. Від себе додамо — щонайменше трипартитний. Астроцитарні нейромедіатори суттєво і динамічно впливають на функцію нейронів — A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018 *(розділ XII, підрозділ F, пункт 4, с. 330).*

[1] Йдеться про глутамат, АТФ, D-серин тощо. Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Gliotransmitter.*

7730 В оригіналі — *«metabolic substrates».*

7731 В оригіналі — *«scavengers of reactive oxygen species».*

7732 Особливо Cl^-.

7733 Причому деякі речовини можуть вивільнятися кількома

різними шляхами.

[7734] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, розділ XII, підрозділ I, с. 333.

[7735] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018 *(розділ XII, підрозділ G, с. 331–332)*. Див. с. 313–316, а також: J. A. Filosa, J. A. Iddings, 2013; C. Howarth, 2014; J. A. Filosa та співавт., 2015; B. A. MacVicar, E. A. Newman, 2015; M. F. Muñoz та співавт., 2015; A. Lia та співавт., 2023.

[7736] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018: *«Notably in the adult awake behaving brain, astroglial calcium signaling is almost exclusively governed by the noradrenergic input from the locus coeruleus»*.

[7737] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, розділ XII, підрозділ L, с. 334.

[7738] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018: *«The main and most fundamental function of astroglia is sustaining homeostasis at all levels of CNS organization. … Astrocytes are the supportive cells of the CNS, and they provide this support on all levels of organization of the nervous tissue»*.

[7739] Відступаючи від цитування праці A. Verkhratsky та M. Nedergaard *(2018)*, пропонуємо тут ознайомитись, наприклад, з роботою, M. López-Hidalgo та J. Schummers *(2014)*.

[7740] A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, розділ XIII, с. 336–337. Див. також: M. Santello та співавт., 2019; D. Barnett та співавт., 2023. У цьому контексті цікава думка щодо *«посередницької»* ролі глії у контексті розглядуваної нами вище проблеми тіла-розуму *(T. A. Kato та співавт., 2013)*.

[7741] Передусім інтерлейкінів та хемокінів, завдяки котрим можуть підтримувати запальну відповідь на тлі патологічних станів *(C. J. Jensen та співавт., 2013)*. Свіжий огляд за цією темою — T. M. Fisher, S. A. Liddelow, 2024.

[7742] З посиланням на C. Erö та співавт., 2018.

[7743] Цікаво, що до цього часу існують моделі енграмування інформації *(споглядуваних чи поведінкових епізодів, понять)* певними вузькими ділянками мережі — тригерами активації цільного мережевого кореляту запам'ятованого епізоду чи поняття, котрі у гіпокампі можуть окреслюватися кількома нейронами і синапсами *(«'pointer group'»)*: розрахунки демонструють достатню для такої функції комбінаторну ємність синаптому гіпокампального комплексу *(йдеться про клітини-зерна зубчастої звивини — C. R. Legéndy, 2017)*.

[7744] Найґрунтовніший серед небагатьох відомих нам підхід до створення емуляції/моделі людського мозку з описом купи необхідних параметрів і колосальних методологічних проблем подано A. Sandberg та N. Bostrom *(2008)*. Найсвіжіші *(однак, на наш погляд, менш деталізовані)* праці на цю тему: J. D. Griffiths та співавт., 2022; J. Igarashi та співавт., 2025; O. B. K. Ali та співавт., 2025; див. також книгу Computational Modelling…, 2022.

[7745] N. Shigematsu та співавт., 2019; G. J. Gutierrez, S. Wang, 2023.

[7746] M. Ebner, S. Hameroff, 2011; A. Mercer, 2012.

[7747] A. Münster-Wandowski та співавт., 2013. Див. також: R. D. Traub та співавт., 2018; U. Choi та співавт., 2021; G. J. Gutierrez, S. Wang, 2023.

[7748] M. Tardivel та співавт., 2016; H.M. Nussenzveig, 2019; S. Bhat та співавт., 2020; S. Shanmughapriya та співавт., 2020; R. Chakraborty та співавт., 2023 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Tunneling_nanotube*.

[7749] Хоча б мітохондріального, — S. Shanmughapriya та співавт., 2020. Див. також виноску 3472 і T. Ikezu та співавт., 2024, *fig*. 1.

[7750] C. Frühbeis та співавт., 2013; G. Schiera та співавт., 2019; D. Nieves Torres, S. H. Lee, 2023; T. Ikezu та співавт., 2024.

[7751] Стосовно явища ектопічного генерування ПД у дистальних відділах аксонів — T. Dugladze та співавт., 2012; F. F. Trigo, 2019, у тому числі, у завдяки варикозитатам аксонів — Y. Gu та співавт., 2017. Стосовно аксонних варикозитатів у нормальному мозку і їхньому впливу на проведення ПД — Y. Gu та співавт., 2017; J. M. Griswold та співавт., 2025. Стосовно ролі аксона у *«обчислювальних»* функціях нейрона — T. Sasaki, 2013.

[7752] Стосовно аутогенної зміни медіаторного фенотипу у зрілих нейронів — D. Dulcis, N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2012, 2015; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2016; M. Bertuzzi та співавт., 2018; H. Bertels та співавт., 2022. Стосовно протонів у ролі нейромедіатора — S. M. Highstein та співавт., 2014, а також B. Fichtl та співавт., 2016, з посиланням на: K. Kaufmann, 1977; K. Kaufmann, 1977; K. Kaufmann, I. Silman, 1983 *(бібл. описи не наводимо)*.

[7753] R. Gutierrez, 2003, 2015; A. Münster-Wandowski та співавт., 2013; Y. Saito та співавт., 2014; C. C. Ceballos та співавт., 2024.

[7754] G. Hennequin та співавт., 2017; D. Gandolfi та співавт., 2020.

[7755] У якості прикладу — ендоканабіноїди *(A. Gorzkiewicz, J. Szemraj, 2018)*. Загалом — *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuromodulation*.

[7756] V. Gundersen та співавт., 2015; G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018; X. Zhang та співавт., 2021; A. Timmermann та співавт., 2023. Йдеться про NG2-позитивні гліоцити *(абревіатура — neural/glial antigen 2)*, які вважають попередниками олігодендроглії *(A. Nishiyama та співавт., 2014 • https://en.wikipedia.org/wiki/Oligodendrocyte_progenitor_cell)*.

[7757] R. M. Ransohoff, A. E. Cardona, 2010; H. Kettenmann та співавт., 2011; A. Aguzzi та співавт., 2013; R.-R. Ji та співавт., 2013; V. Gundersen та співавт., 2015; S. A. Wolf та співавт., 2017; E. M. York та співавт., 2018; A. Badimon та співавт., 2020; J. Cornell та співавт., 2022; K. Haruwaka та співавт., 2024.

[7758] NG2 — nerve/glial antigen 2.

[7759] Важливі для регуляції проліферації, диференціювання і мієлінізаційної активності NG2-гліоцитів; Q.-K. Yang та співавт., 2013. Див. також одну із попередніх виносок.

[7760] T. A. Kato та співавт., 2013. Див. також A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, розділ XIII, с. 336–337; M. Santello та співавт., 2019; D. Barnett та співавт., 2023.

[7761] На даний час з'ясовується лише роль у патологічних станах; B. Diamond, 2009; M. Levite, 2014; J. Dalmau та співавт., 2017; T. Kirschstein, R. Köhling, 2023.

[7762] Цитокінів, хемокінів тощо; A. Vezzani, B. Viviani, 2015; R. Dantzer, 2018.

[7763] H. D. VanGuilder та співавт., 2011.

[7764] D. Y. A. A. Wahab та співавт., 2019.

[7765] У тому числі на поведінкову активність організму *(R. Dantzer, 2018)* чи на залежні від гіпокампа когнітивні функції *(H. D. VanGuilder та співавт., 2011)*; цікаво, що імуносупресант циклоспорин А при системному введенні, окрім типового впливу, обумовлює збільшення активності нейронів острівця і мигдалеподібного комплексу, що може обумовлюватися дією на хеморецепторні ділянки мозку зі збільшеною проникністю гемато-енцефалічного бар'єра, наприклад, *area postrema* і NTS *(G. Pacheco-Lopez та співавт., 2013)*. Останні огляди за темою нейроімунних взаємодій: R. Kadam та співавт., 2024; M. A. Wheeler, F. J. Quintana, 2025.

[7766] MHC — major histocompatibility complex, головний комплекс гістосумісності; R. A. Corriveau та співавт., 1998; G. S. Huh та співавт., 2000; J. M. Redwine та співавт., 2001; C. J. Shatz, 2009; N. Escande-Beillard та співавт., 2010; A. Ribic та співавт., 2010; C. Cebrián та співавт., 2014; B. A. Eyford та співавт., 2023; M. J. Lazarczyk та співавт., 2023. Комплекс MHC-II експресується нейральними пргеніторами чи стовбуровими клітинами *(причому, мабуть й in vivo, протягом першого триместру внутрішньоутробного розвитку людини)* — B. Vagaska та співавт., 2016; див. також L. Yin та співавт., 2008. Описано вікову експреію MHC-II комплексу олігодендроцитами спинного мозку миші *(R. B. Catenacci та співавт., 2025)*, а також деякими нейронами чутливих вузлів спинномозкових нервів миші *(E. E. Whitaker та співавт., 2024)* і, мабуть, людини *(Ibid.,*

“Discussion”).

[7767] А отже, транскриптому і протеому.

[7768] A. Poduri та співавт., 2013; M.J. McConnell та співавт., 2017; A. Jourdon та співавт., 2020; S. Bizzotto, C. A. Walsh, 2022; S. Bizzotto, 2023; S. Gooley та співавт., 2024; R. R. Corrigan та співавт., 2025. Відомо про істотну генетичну варіативність нейронів у межах одного мозку *(M. J. McConnell та співавт., 2017)*. Цей же фактор важливий для розуміння генезу мозкової патології [1] — психічної [2] та нейродегенеративної *(M. J. Keogh та співавт., 2018),* зокрема, хвороби Альцгеймера *(M.-H. Lee та співавт., 2018),* а також епілепсії *(H. Y. Koh, J. H. Lee, 2018; S. Gooley та співавт., 2024)* і вад розвитку мозку *(A. Poduri та співавт., 2013)*. Причому підозрюють, що збільшення ймовірності та частоти патологічних мутацій у нейронах залежить від зовнішніх впливів*: «Accumulating evidence suggests that environmental factors drive some types of somatic mutations… Somatic mosaicism resulting from retrotransposition or other types of mutations may represent a bridge between environmental and genetic factors that predispose individuals to brain disorders» (T. A. Bedrosian та співавт., 2016).* А сам мутагенез, схоже, може відбуватися на рівні стовбурових чи незрілих клітин мозку, що розвивається *(M. J. Keogh та співавт., 2018)*. Мозаїчна анеуплоїдність генів статевих хромосом, щонайменше у DLPFC, мозочку і серед клітин крові має певні кореляти з функцією когнітивної сфери у контексті хвороби Альцгеймера *(E. J. Graham та співавт., 2019)*. Найімовірніше, ці дані описують те ж явище, що й результати ряду інших робіт, присвячених анеуплоїдності окремих нейронів мозку [3]. Враховуючи наявну інформацію стосовно спонтанного злиття МСК і нейронів Пуркіньє [4], а також щодо мутагенності МСК [5] і клітин крові *(E. J. Graham та співавт., 2019)*, не можна виключати і МСК-залежне привнесення мутацій у нейронну популяцію мозку, що може мати як патологічне, так і диверсифікаційне фізіологічне значення, як фактор ускладнення функціональної топології нейронної мережі *(див. с. 332–333).*

---

[1] T. A. Bedrosian та співавт., 2016; A. Jourdon та співавт., 2020; R. R. Corrigan та співавт., 2025.

[2] T. R. Insel, 2014; M. J. McConnell та співавт., 2017; S. Bizzotto, C. A. Walsh, 2022.

[3] S. C. Rehen та співавт., 2001; K. Herrup, Y. Yang, 2007; H.-G. Fischer та співавт., 2012; A.C.M. Paquola та співавт., 2016; J.M. Frade, N. López-Sánchez, 2017; M. J. McConnell та співавт., 2017; R. Sharma та співавт., 2017; E. Barrio-Alonso та співавт., 2018; J. Caneus та співавт., 2018; M. Leija-Salazar та співавт., 2018; B. M. Verheijen та співавт., 2018; D. Villela та співавт., 2018.

[4] M. Alvarez-Dolado та співавт., 2003; J. M. Weimann та співавт., 2003; K. Kemp та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016; D. Diaz та співавт., 2012; див. також C. Cusulin та співавт., 2012.

[5] J. Kim та співавт., 2009; D. J. Prockop, 2010; K. Kono та співавт., 2015; T. Borgonovo та співавт., 2015; B. G. Stultz та співавт., 2016; V. Nikitina та співавт., 2018; E. Karaöz, F. Tepeköy, 2019.

[7769] А не лише епігенетичної, транскриптомної чи протеомної.

[7770] A. Tozzi, 2015. Приміром, йдеться про рибосоми *(Y. Timsit, D. Bennequin, 2019; Y. Timsit, S. P. Grégoire 2021),* що особливо цікаво на тлі інформації про нестабільність рибосомальної ДНК під час хронічних нейродегенеративних процесів *(J. Hallgren та співавт., 2014).*

[7771] Див. с. 313–321, а також J. S. Coggan та співавт., 2018; E. Zisis та співавт., 2021.

[7772] Див. с. 339–342.

[7773] J. Wells, 2014.

[7774] Див. с. 330–331.

[7775] A. Sandberg, N. Bostrom, 2008, табл. 10. Свіжіших оглядових праць такого ж рівня ґрунтовності ми не знайшли. Із останніх розрахунків: B. T. Goult *(2021)*, імплементуючи можливості модульної просторової трансформації молекули таліну *(talin; ув’язує цитоскелет і позаклітинний матрикс)* у гіпотетичну схему обчислювальної функції нейронної мережі мозку, отримують інформаційну ємність одного синапса лише за цим одним структурно-функціональним показником на рівні 100 байтів, а мережі з 100 трлн синапсів — на рівні >10 ПБ. Цікавими у цьому контексті є дані щодо інформаційної ємності іншого біологічного елемента — ДНК. За даними P. Shen та співавторів (*2025, с. 679*) [1] 1 г ДНК може вмістити до 0.455×10^{21} байтів, тобто до 0.455 ЗБ (*зетабайт*), або до 455 ЕБ (*ексабайт*), чи до 455 000 ПБ інформації. V. Zhirnov та співавтори (*2016, с. 367*) повідомляють, що ~1 кг ДНК може вмістити $\sim10\times2^{24}$ бітів інформації, отже, 1 г може вмістити ~0.25 ЗБ інформації [2]. Трохи більшу цифру пропонують D. Panda та співавтори (*2018, с. 239, без посилань на першоджерела*): ~1 кг ДНК може вмістити 3×10^{24} бітів, або 0.375 ЗБ інформації. L. Ceze та співавтори (*2019, с. 456*), повідомляють, що інформаційна ємність ДНК складає до 10^{18} байтів/мм^3, тобто, якщо 1 мм^3 ДНК у тій її формі, яку беруть для оцінки автори, важить 1 г, маємо ~0,001 ЗБ, що, приміром, у 250 разів менше, ніж у V. Zhirnov та співавторів (*2016*). M. G. T. A. Rutten та співавтори (*2018, с. 366*) повідомляють, що максимальна густина ємності ДНК складає 2 біта/нуклеотид і тому 1 г однониткової ДНК може уміщати 455 ЕБ інформації, що співпадає з оцінкою P. Shen та співавторів (*2025*). S. Zhang та співавтори (*2021, с. 1*), посилаючись на L. Ceze та співавторів (*2019*), дають цифру інформаційної ємності 1 г ДНК на рівні $\sim4.2\times10^{21}$ бітів, тобто 525 ЕБ [3] (*у 525 разів більше, ніж у L. Ceze та співавт., 2019*). **У підсумку**, за сучасними оцінками інформаційна ємність 1 г ДНК може сягати ~0.5 ЗБ, зараз глобальний об’єм електронних даних має складати 175 ЗБ [4], у 2030 році — ~435 ЗБ [5], а у 2040 очікується на рівні від $0,25\times10^{24}$ до 10×0.875^{28} байтів, тобто від 250 до ~9 млн ЗБ [6], що може бути уміщено у масив ДНК масою від 0.5 кг до 17.5 т. **Однак, це все без урахування можливостей запису інформації на ДНК у епігенетичній формі, як хімічних модифікацій нуклеотидів** (*C. Zhang та співавт., 2024*), **а також, можливо і у топологічній** (*D. Han та співавт., 2010; W. Ji та співавт., 2024*) **чи геометричній формі** (*G. Chatterjee та співавт., 2017; M. Endo, H. Sugiyama 2018; X. Jing та співавт., 2025*).

[1] З посиланням N. Goldman та співавт., 2013. Хоча запропонована N. Goldman та співавторами (*2013*) технологія дає ємність у 2.2 ПБ на 1 г ДНК, про що ці автори зазначають у останньому абзаці основного тексту своєї статті, а також у підрозділі “*Information storage density*” додаткових матеріалів (“*Supplementary Information*”).

[2] 1 біт = 0,125 байт (*8 біт = 1 байт*); 1 г може містити $\sim2\times10^{21}$ біт, або $\sim(10\times(0.125\times2^{21}$ байт, тобто, $\sim0.25\times10^{21}$ байт, або ~250 ЕБ, або ~000 250 ПБ інформації.

[3] Якщо 1 біт = 0,125 байт, маємо, що автори оперують цифрою у $10\times0,525^{21}$ байт, тобто ~0.5 ЗБ, або 10×525^{18} байт, тобто 525 ЕБ.

[4] P. Shen та співавт., 2025 • *Reinsel D, Gantz J, Rydning J, IDC. The Digitization of the World, from Edge to Core. An IDC White Paper-#US44413318,* ***електронний доступ*** *— https://www.seagate.com/files/www-content/our-story/trends/files/idc-seagate-dataage-whitepaper.pdf.* **Джерело електронного посилання на працю**: *https://www.ipxo.com/blog/how-big-is-the-internet/.*

[5] P. Shen та співавт., 2025, з посиланням на IDC, 2021 (*бібл. опис не наводимо*).

[6] У праці V. Zhirnov та співавт., 2016 фігурують цифри 3×10^{24} бітів (*с. 366 — текст і fig. 1 b, консервативна оцінка*), 2×10^{24} бітів (*с. 367*) і 7×10^{28} бітів (*fig. 1 b, верхня межа прогностичної величини*); 1 біт = 0,125 байт, отже маємо межі оцінок від $0,25\times10^{24}$ байтів до 10×0.875^{28} байтів, тобто від 10×250^{21} байтів до $10\times000\ 750\ 8^{21}$

байтів. 13Б = 10^{21} байтів.

7776 Див., наприклад, виноску 7608.

7777 Виявних для певних спостерігачів — розумних у звичному для нас сенсі суб'єктів, а також «*для*» інших елементів *(мається на увазі станів, значущих для будь-яких медіаторів взаємодій; виникає побічне і недоречне тут питання: чи можливі невиявні стани?)*.

7778 Грамотний з філософської точки зору читач у цьому реченні легко перечепиться через кілька «*точок*», котрі потребують означення, тобто розкриття смислу, який вкладає у використані терміни автор. І все ж, залишмо це до часу.

7779 Відтворюваного, рутинно вживаного.

7780 Або навпаки: елементи тонших рівнів улаштування Всесвіту у цій ділянці знаходять відображення на елементах значно більшого мастшабу.

7781 Або такі ділянки; для самовільної їх появи у Всесвіті необхідно дуже багато часу — див. концепцію «*больцманівського мозку*» *(https://en.wikipedia.org/wiki/Boltzmann_brain)*.

7782 Оскільки однаковими матеріальними засобами відображаються структури різного рівня організації Всесвіту.

7783 Чи створення — залежно від філософських і світоглядних вподобань читача.

7784 Такий сценарій не є екстраординарним. Наприклад, завдяки металургійним технологіям з поширеної залізорудної сировини можуть вилучати залізо у складі чавуну чи феросплавів й отримувати різноманітні види сталі, котра поширюючись на увесь широкіл є фактором його хімічного урізноманітнення і, особливо у руках людини, — фізичного перетворення. Так само і у розглядуваному випадку: розкривані у межах мозку чи поруч *(у ділянках Всесвіту, долучених до мозку через спеціальні засоби фізичного зв'язку і впливу)*, можуть поширитися на широкіл звичними, відомими на даний час чи «*позалаштунковими*» шляхами. У якості останніх можна розглядати такі, що стосуються самого улаштування простору і часу, тобто їх імплементація у буття Всесвіту «*відбувається*» у інший, аніж регламентований властивостями простору і часу спосіб.

7785 Знову ж таки, це твердження вимагає пояснень: у нашому світі теж неможливо абсолютно виокремити жоден з елементів. Чи означає це, що перелік інструментів його топологічнго опису вичерпується антидискретним простором? Ні. Отже питання, як завжди, у межах спрощення, у виборі оптимальної для вирішення поставленого завдання схеми цієї процедури і отримання задовільної математичної моделі досліджуваного об'єкта.

7786 За однією з точок зору, у граничному висліді реалізація дослідницької програми у царині фізики приведе до тополо-гічного описання усіх рівнів світобуття — див. хоча б *https://en.wikipedia.org/wiki/Theory_of_everything*.

7787 Йдеться про звичний для сучасної психофізіології варіант сприйняття і усвідомлення інформації особистістю за участю її головного мозку.

7788 Мережевих, нейронних, синаптичних, молекулярно-генетичних тощо.

7789 Емісія і рецепція біофотонів; див. с. 339–342.

7790 Механогенна активність клітин, тканин, органів і рідин, механоцепція; див. с. 324–333.

7791 Термопродукція і терморецепція, міжклітинна «*термокомунікація*» тощо; див. с. 333–339.

7792 Йдеться про примарне явище ядерних перетворень у живих об'єктах. **Джерела:** *https://www.researchgate.net/publication/325868201_About_the_existence_of_nuclear_reactions_in_biological_systems* • V. I. Vysotskii, A. A. Kornilova, 2010, 2011, 2019.

7793 Див. с. 471.

7794 Див. припущення Р. Пенроуза, згадуване нами на с. 471. Йдеться про використання у «*ментально-когнітивному ключі*» елементів квантового, а можливо, й невідомого сучасній фізиці рівня улаштування буття, котрий не знаходить реалізації у інших ділянках Всесвіту, під час навіть найдраматичніших пертурбацій. Іншими словами, ми, всід за Р. Пенроузом *(щоправда, з інших міркувань)*, бачимо перспективною ідею про реалізацію на рівні мозку фізичних взаємодій, котрі на даний час ще не описані квантовою теорією і котрі, мабуть, стануть предметом розгляду нової теорії світобуття.

7795 Оскільки квантово-механічне «*вкорінення*» отримали все ще далеко не всі закони молекулярного рівня організації матерії; *https://en.wikipedia.org/wiki/Intermolecular_force#Quantum_mechanical_theories* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Covalent_bond#Quantum_mechanical_description*.

7796 Див. квантово-механічну інтерпретацію міжмолекулярних взаємодій; *https://en.wikipedia.org/wiki/Intermolecular_force#Quantum_mechanical_theories*.

7797 Див., наприклад, *https://en.wikipedia.org/wiki/Large_Hadron_Collider*.

7798 Клітини крові, мобільні клітини імунної системи.

7799 Аматорські *(однак, ґрунтовні)* розрахунки [1] дають цифру у межах від 1×10^9 до 1.3×10^{14}, або «*somewhere between 5 million and 2 trillion, probably closer to the higher end*». Як уже цитувалось вище, кількість білкових молекул має складати ~10^{10} *(R. Milo, 2013)*.

[1] *https://www.quora.com/How-many-molecules-are-inside-one-cell*.

7800 Нагадаємо, що кількість клітин людського тіла складає ~$3.6–3.7 \times 10^{13}$ *(E. Bianconi та співавт., 2013; I. A. Hatton та співавт., 2023)* а кількість клітин головного мозку людини, виходячи з наведених на початку **Епілогу** даних, слід оцінювати на рівні 122–188 млрд, тобто ~$1.2–1.9 \times 10^{11}$. Кількість атомів усього людського організму за таких розрахунків мала б складати ~4×10^{27}, що відповідає цифрі, наведеній R. A. Freitas Jr. *(1999, с. 71)* — ~7×10^{27}.

7801 Пс. 101:26-28: «*На початку Ти,* [Господи,] *землю створив, і небеса — діло рук Твоїх. Вони загинуть, Ти ж існуватимеш; вони, наче риза, постаріють; як одежу, переміниш їх, і вони зміняться. Ти ж усе Той Самий, і літа Твої не скінчаться*». Євр. 1:10–12 — цитата цього ж уривка псалма 101 у посланні ап. Павла до євреїв: «*Та "На початку Ти, Господи, заснував землю, і небеса — діло рук Твоїх; вони загинуть, а Ти перебуваєш, і всі постаріють, як риза, і як одяг згорнеш їх, і зміняться; але Ти Той самий, і літа Твої не скінчаться"*». **Джерело:** Біблія, 2004, с. 619, 1356.

7802 Апок. 21:1: «*І побачив я нове небо і нову землю, бо перше небо і перша земля минули, і моря вже нема*». **Джерело:** Біблія, 2004, с. 1385.

7803 Див. *https://en.wikipedia.org/wiki/Multiverse*.

7804 Хоча, скидається на те, що людина має особливості варіатизації генетичної інформації на етапах її експресії — J. A. Calarco та співавт., 2007; J. Rogers, R. A. Gibbs, 2014; B. E. Mittleman та співавт., 2021.

7805 Йдеться механізмі збереження і реалізації генетичної інформації.

7806 Йдеться про те, що феномен особистості немислимий, нерозкриваний, неможливий у самотності, тобто абсолютна самотність, «*голосамотність*», «*одноекземплярність*» особистості — нонсенс. Полишмо це твердження без пояснень.

7807 З посиланням на результати M. Helmstaedter та співавторів *(2013)*.

7808 З посиланням на: S. M. Plaza та співавт., 2014. Йдеться про одиницю обліку відпрацьованого часу «*man-year*» [1], в оригіналі — «*~14 G person-years*».

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Man-hour#Similar_units*.

7809 З посиланням на J. L. Morgan, J. W. Lichtman, 2013.

7810 ~31 000 модельних нейронів, котрі відтворюють існування 55 морфологічних і 207 морфоелектричних підтипів нейронів соматосенсорної кори щура із 36 млн віртуальних синапсів між ними *(X. Fan, H. Markram, 2019, з посиланням на H. Markram та співавт., 2015)*.

7811 Ось первинні дані для розрахунків X. Fan та H. Markram *(2019): «High-resolution real-time molecular simulation of the human brain would need ~4 × 10^{29} flops: ~90 billion neurons, ~1.000 trillion synapses; ~90 billion glial cells, ~450 billion vascular end feet, supporting ~450 trillion synapses; ~1 trillion molecules/cell, ~1.000 reactions/molecule/s, ~20 diffusion jumps/s; ~10.000 time steps/s»*. Попри адекватність усіх використаних цифр, очевидно, що авторами не враховано безліч, розглянутих нами вище, тонких особливостей будови і функції синапсів. Що саме потрібно брати до уваги уже зараз при емулюванні мозку добре видно з праці A. Sandberg та N. Bostrom *(2008)*. Стосовно сучасного стану проблеми — J. D. Griffiths та співавт., 2022; J. Igarashi та співавт., 2025; O. B. K. Ali та співавт., 2025; а також книга Computational Modelling..., 2022. До речі, усі програми емуляції мозку не враховують методологічне обмеження щодо вивчення мікроструктури і функції мозку, котре нагадує одну з популярних ілюстрацій квантовомеханічного принципу співвідношення невизначеностей: при прагненні чим точніше з'ясувати певний фізичний параметр квантової системи ми вносимо методологічні похибки в її стан і тим самим унеможливлюємо точну актуальну верифікацію всіх інших параметрів *(див. все ще актуальну працю A. H. Marblestone та співавт., 2013)*. Це ще одна причина нереалістичності проєктів «*оцифрування мозку*» задля «*оцифрування особистості*». Тим не менш, неточний, проте доволі складний відбиток, або «*цифрова модель особистості*», за умов спрощення наших уявлень про психіку людини, їх *(уявлень)* раціоналізації й відтворюваності, вповні може набути в очах пересічного носія сцієнтистського світогляду рис індивідуального особистісного буття. Так що, як і у випадку «*штучного інтелекту*», вповні можливе сприйняття суспільством такого результату як вдалого закінчення проєкту «*цифрового енграмування особистості*» з усіма трансгуманістичними наслідками. На наше переконання, навіть якщо з метафізичних чи богословських міркувань такий «*відбиток*» вповні може набути *(за незалежними від людини причинами)* окремого самоусвідомленого буття — це слід розглядати *(аналогічно до соматичного клонування)* як появу іншої істоти, іншої особистості.

7812 FLOPS — floating point operations per second, тобто, [кількість] «*операцій з рухомою комою на секунду*»; одиниця вимірювання швидкодії обчислювальних приладів [1]. До речі, згідно із даними A. Sandberg та N. Bostrom (*2008, табл. 9*), для емуляції людського мозку на електрофізіологічному рівні передбачалась вимога щодо рівня швидкодії комп'ютерного емулятора у 10^{22} FLOPS, для емуляції на рівні метаболому — 10^{25} FLOPS, на рівні протеому — 10^{26} FLOPS, з урахуванням окремих станів білкових комплексів — 10^{27} FLOPS, з урахуванням розподілу білкових комплексів — 10^{30} FLOPS, з урахуванням стохастичної поведінки окремих молекул — 10^{43} FLOPS, а для емулювання мозку на квантовому рівні — взагалі невідомо. І досягнути цих цифр людству, мабуть, вдасться ще не скоро (*J. Igarashi та співавт., 2025, табл. 1, 2, підрозділ 4.5, с. 72–73*).

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/FLOPS.*

7813 **Найпотужніший сучасний суперкомп'ютер *El Capitan*** [1]: швидкодія — $2.7 \cdot 10^{18}$ FLOPS [2], пам'ять — 5.4 ПБ, площа машинної зали — 700 м², довжина з'єднувальних кабелів — 145 км, споживання електроенергії — 30 МВт [3], система охолодження машини прокачує ~3 тис. л/с [4]. **Головний мозок людини:** швидкодія — $>10^{28}$ FLOPS, пам'ять — $>10^{8430}$ байт [5], площа основи черепа — ~0.02 м² [6], довжина магістральних (*тобто, мієлінових*) волокон головного мозку — до 180 тис. км [7], споживання енергії у стані спокою — на рівні 20 Вт [8], інтенсивність прокачування охолоджувача — 0.012–0.017 л/с [9].

[1] Повна назва машини: *Hewlett Packard Enterprise El Capitan.*

[2] 1.742 exaFLOPS (Rmax) / 2.746 exaFLOPS (Rpeak).

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/El_Capitan_(supercomputer).*

[4] *https://me.pcmag.com/en/computers-electronics/27876/inside-the-worlds-fastest-supercomputer-and-its-mission-to-test-nuclear-weapons.*

[5] Y. Wang та співавт., 2003.

[6] Якщо потилично-лобовий окіл голови дорослого чоловіка середнього зросту складає ~58 см (*K. M. Bushby та співавт., 1992 • https://www.craftyarncouncil.com/standards/ head-circumference-chart*), радіус кола аналогічної довжини повинен складати ~9 см, якщо середня товщина стінки голови (*уся товща від шкіри до павутинної оболони*) складає 0.8 см (*P. Sai Spandana, P. V. Jayasree, 2021*), тобто, середній внутрішній радіус голови людини складає ~8 см, а мозкова частина черепа є півсферою, площа основи цієї півсфери повинна складати ~200 см².

[7] Pakkenberg et al., 1997; 2003; Marner et al., 2003. Див. виноску 7629.

[8] L. Kováč, 2010; V. Balasubramanian, 2021; W. B. Levy, V. G. Calvert, 2021.

[9] Розраховано, зважаючи на те, що найбільша частина тепла від мозку відводиться таки кров'ю, що перфузується *(див. с. 333–336)* • швидкість її перфузії через весь головний мозок складає 750–1000 мл/хв — *https://faculty. washington.edu/chudler/facts.html, з посиланням на S. S. Rengachary, R. G. Ellenbogen (eds), 2005.*

7814 Вважається, що у людини на мозок припадає 15-21 % усієї метаболічної теплопродукції у стані спокою [1], а споживання енергії мозком становить ~20 Вт [2], маючи на увазі енергію, яку можна видобути при повному окисленні споживаної мозком глюкози *(W. B Levya, V. G. Calvert, 2021)*. Детальніше див. виноску 4901.

[1] M. Caputa, 2004; G. Bertolizio та співавт., 2011; Z. Padamsey, N. L. Rochefort, 2023.

[2] L. Kováč, 2010; V. Balasubramanian, 2021; W. B. Levy, V. G. Calvert, 2021.

7815 A. Sandberg, N. Bostrom, 2008, с. 37 і табл. 10.

7816 Йдеться про «*global information transmission rate for the biosphere*». M. Lingam та співавтори (*2023*) враховують лише молекулярні і хімічні взаємодії між прокаріотичними елементами біосфери, визначаючи кількість еукаріотичних організмів на три порядки меншою і тому нехтуючи взаємодіями між ними. Також автори демонструють, що рівень міжособистісної комунікації у межах людства складає ~3.2×10^{11} біт/с і тому теж нехтують ним. Кількість прокаріотичних клітин у біосфері автори приймають на рівні 1.2×10^{30}, тісні хімічні взаємодії визнають лише для тих із них, які перебувають у межах біоплівок (*60 %*), у стані активності (*40 %; мабуть, йдеться, про метаболічну активність*) і у моменти взаємодії (*1 % усього часу*). Елементарна швидкість передачі інформації між двома прокаріотичними організмами (*а також між клітиною та середовищем?*) на рівні ~10^{-4} біт/с. Навряд чи всі ці розрахунки адекватні з точки зору усього, що відомо про обчислювальні потужності і комунікацію між складовими мозку, а також щодо комунікації між клітинними організмами загалом.

7817 Наскільки ми зрозуміли, істотних змін біосферного показника, забезпечуваного прокаріотичними організмами, за умов сталого розвитку людства (*які автори беруть за основу*), — очікувати не варто.

7818 Між 50–51-ю і 191-ю добами з моменту запліднення. Йдеться саме про головний мозок людини.

7819 Від 32-ї доби *(кінець 4-го тижня після запліднення)* до 27-го тижня після запліднення, причому 85 % найбільшої попу-

ляції нейронів головного мозку людини — клітин-зерен мозочка формується у постнатальному періоді, до 11-го місяця життя [1], тобто від 32-ї до 813-ї доби після запліднення.

[1] J. C. Silbereis та співавт., 2016, з посиланням на M. C. Kiessling та співавт., 2014.

7820 Утричі більшу цифру озвучують S. Budday та співавтори *(2015)*: *«The first phase of brain development spans throughout the first half of gestation and is characterized by the creation of new neurons–at rates of up to 250,000 neurons per minute–and their migration toward the outer brain surface (Blows, 2003)».*

7821 J. C. Silbereis та співавт., 2016, с. 252, *box* 2.

7822 Йдеться, перш за все, про наслідки вимкнення функції важливого для формування пошарової структури кори головного мозку і мозочка гена RELN, який кодує білок рилін [1]. Така ситуація виглядає парадоксальною, адже за замовчуванням вважається, що просторова структура внутрішньокіркових мереж має значення, хоча б з точки зору їх оптимального впакування *(див. A. Mercer, A.M. Thomson, 2017).*

[1] J. Guy, J. F. Staiger, 2017 • *https://en.wikipedia.org/wiki/Reeler* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Reelin.*

7823 K. Kisler та співавт., 2017, з посиланням на B. V. Zlokovic, 2011; таксономічний ранг і біологічний вид істоти не вказано.

7824 У оригіналі — 15–25 м^2; A. D. Wong та співавт., 2013 *(підрозділ "Microvasculature of the human brain")*, з використанням первинних даних C. Crone, 1963 та P. M. Gross та співавт., 1983. До слова, загальна площа усіх судинних елементів кровоносної системи людини складає ~313 м^2 *(~298 м^2 припадає на капіляри; R. A. Freitas Jr., 1999, с. 212, табл. 8.1)*, площа поверхні слизової усього так званого шлунково-кишкового тракту дорослої людини мабуть складає ~32 м^2 *(H. F. Helander, L. Fändriks, 2014)*, а площа альвеолярного легеневого газообміну — 70–140 м^2 *(A. Ananda Rao, S. Johncy, 2022).*

7825 Розраховано нами для мозку масою 1500 г, виходячи з даних H. Wang та співавт., 2014 *(підрозділ "Cerebrospinal fluid")*, наведених з посиланням на: C. Crone, 1963; M. E. Raichle, 1983.

7826 A. K. Diem та співавт., 2018, з посиланням на A. R. Nelson та співавт., 2016. До слова, загальна довжина усіх судинних елементів кровоносної системи людини складає 19 000 км і майже 100 % припадає на капіляри *(R. A. Freitas Jr., 1999, с. 212, табл. 8.1).*

7827 A. K. Diem та співавт., 2018, без посилання на першоджерело. Тобто, ~15 нейронів припадає на 1 капіляр.

7828 A. H. Marblestone та співавт., 2013, з посиланням на R. F. Schmidt, G. Thews, 1989 *(бібл. опис не наводимо).*

7829 C. S. von Bartheld та співавт., 2016, розділ *"History of cell counts and estimates of cell numbers"*, підрозділ *"Entire human brain"*, останній абзац.

7830 A. K. Diem та співавт., 2018, без чіткого посилання на першоджерело.

7831 A. D. Wong та співавт., 2013, з посиланням на C. Nicholson 2001, який на с. 822 подає цю цифру з посиланням на S. M. Blinkov, I. I. Glezer, 1968, Chapter 15. Джерело даних S.M. Blinkov та I. I. Glezer ми не з'ясовували.

7832 B. V. Zlokovic, 2008, 2011; C.-Y. Xing та співавт., 2017. Див. виноску 4438.

7833 Див. виноску 7626.

7834 *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на S. S. Rengachary, R. G. Ellenbogen *(eds)*, 2005.

7835 Ibid.

7836 Що у 100 разів менше, ніж у печінці *(A. Verkhratsky, M. Nedergaard, 2018, с. 327, з посиланням на A. M. Brown, 2004).* Глікоген, як відомо — основна форма запасання глюкози у організмі *(https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose).*

7837 Йдеться про частки від споживання усім тілом людини; H. Wang та співавт., 2014, 2016; S. Camandola, M. P. Mattson, 2017; M. E. Watts та співавт., 2018. Див. також виноску 4899.

7838 *https://habr.com/ru/post/373741/* • Ю. И. Лучаков, П. Д. Шабанов *(2012)* для людини масою 70 кг дають цифру ~72 Вт, у тому числі для голови — ~15 Вт.

7839 Див. виноску 7814.

7840 G. Bertolizio та співавт., 2011, *"Introduction"*, перше речення • H. Wang та співавт., 2014, підрозділ *"Thermal gradients and intracerebral temperature fluctuations"*, перше речення. Див. також виноску 4902.

7841 У сенсі неможливості уявити через гігантську величину і відсутність адекватних відповідників зі спостережуваної реальності.

7842 Йдеться про одну із прикладних ситуацій, досліджуваних у **теорії Рамсея:** «*Теорія Ремзі* [саме так у оригіналі статті — В. М.] — *розділ математики, який вивчає умови, за яких у довільно сформованих математичних об'єктах зобов'язаний з'явитися певний порядок. … Завдання теорії Ремзі зазвичай звучать у формі питання "скільки елементів має бути в деякому об'єкті, щоб гарантовано виконувалося задана умова чи існувала задана структура?"*» [1]. **Генеза числа Грема:** «*Число Грема пов'язане з наступною проблемою в теорії Рамсея: розглянемо n-мірний гіперкуб і з'єднаємо всі пари вершин для отримання повного графа з вершинами. Розфарбуємо кожне ребро цього графа або в червоний, або у синій колір. При якому найменшому значенні n кожне таке розфарбування обов'язково міститиме розфарбований в один колір повний підграф із чотирма вершинами, які усі лежатимуть у одній площині?*» [2]. **Розміри числа Грема:** «*спостережуваний Всесвіт занадто малий, щоб умістити звичайний цифровий запис числа Грема, якщо припустити, що кожна цифра займатиме один планківський об'єм*» [3]. Іншим рекордсменом гугології є число **TREE(3)** — неймовірно більше, ніж число Грема, однак, теж є одним із важливих наслідків вирішення окремого випадку теорії графів — теореми Краскала [4]. Близьким з точки зору проблематики, у якій виникає, є також число **SSCG(3)** [5]. Інші два великі числа — **число Райо** [6] і число **Облівіон** [7]. Для зацікавлених: про гугоглогію і гугологізми— [8], великі числа у природознавстві — [9].

[1] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Теорія_Рамсея.*

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/ Число_Грэма* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Graham%27s_number#-Context* • переклад з російського тексту наш — В. М.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Graham%27s_number* • переклад наш — В. М.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Kruskal's_tree_theorem.*

[5] *https://googology.fandom.com/wiki/Subcubic_graph_number#Simple_subcubic_graph_numbers* • *https://en.wikipedia.org/wiki/Friedman's_SSCG_function* • *https://googology.fandom.com/ru/wiki/Число_подкубического_графа.*

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Rayo's_number* • *https://googology.fandom.com/wiki/Rayo's_number.*

[7] *https://googology.wikia.org/wiki/Oblivion.*

[8] *https://googology.wikia.org/wiki/Googology_Wiki.*

[9] *http://mrob.com/pub/math/numbers-20.html.*

7843 L. Feuillet та співавт., 2007: «*A 44-year-old man presented with a 2-week history of mild left leg weakness. At the age of 6 months, he had undergone a ventriculoatrial shunt, because of postnatal hydrocephalus of unknown cause. When he was 14 years old, he developed ataxia and paresis of the left leg, which resolved entirely after shunt revision. His neurological development and medical history were otherwise normal. He was a married father of two children, and worked as a civil servant. On neuro psychological testing, he proved to have an intelligence quotient (IQ) of 75: his verbal IQ was 84, and his performance IQ 70. CT*

showed severe dilatation of the lateral ventricles (figure); MRI revealed massive enlarge ment of the lateral, third, and fourth ventricles, a very thin cortical mantle and a posterior fossa cyst. We diagnosed a non-communicating hydrocephalus, with probable stenosis of Magendie's foramen (figure). The leg weakness improved partly after neuroendoscopic ventriculocisternostomy, but soon recurred; however, after a ventriculoperitoneal shunt was inserted, the findings on neurological examination became normal within a few weeks. The findings on neuropsychological testing and CT did not change».

[7844] Англ. — *intelligence quotient*, IQ.

[7845] R. Lewin, 1980: *«"There's a young student at this university", says Lorber, "who has an IQ of 126, has gained a first-class honors degree in mathematics, and is socially completely normal. And yet the boy has virtually no brain". The student's physician at the university noticed that the youth had a slightly larger than normal head, and so referred him to Lorber, simply out of interest. "When we did a brain scan on him", Lorber recalls, "we saw that instead of the normal 4.5-centimeter thickness of brain tissue between the ventricles and the cortical surface, there was just a thin layer of mantle measuring a millimeter or so. His cranium is filled mainly with cerebrospinal fluid"».*

[7846] E. D. G. Canu та співавт., 2005: *«Neuropsychological testing was consistent with severe cognitive deterioration and attention disorders. Language and praxis functions seemed to be preserved. Auditory oddball ERPs (P300) showed morphological abnormalities especially of late components. This case report demonstrates in vivo the level of adaptation to which human brain can reach under chronic mechanic stress conditions. The striking poor cerebral parenchyma representation and the relatively spared language and praxic abilities account for a functional reorganization of residual structures due to the neural plasticity».*

[7847] G. L. Alders та співавт., 2018: *«We present a case of a 60-year-old male referred to a tertiary psychiatric facility for diagnostic assessment due to low mood and behavioral changes. Neurological examination of the patient was unremarkable. ... Despite his striking degree of ventriculomegaly and cortical thinning, he presented primarily with psychiatric and cognitive complaints». «Neuropsychological Assessment The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 1997) revealed a borderline IQ of 79, with a verbal IQ of 88, non-verbal performance IQ of 74, poor working memory IQ of 71, verbal comprehension IQ of 93, and visual-spatial IQ of 80. The patient had difficulty completing tasks requiring working memory, which was in the 3rd percentile, and processing speed was extremely slow (in the 1st percentile). Hopkins Auditory Verbal Learning Test (Brandt, 1991) indicated severe memory impairment, with initial memory for only a few items, no significant recall between administrations, and inability to recall any information after a brief delay. Rey-Osterrieth Complex Figure Task (Osterrieth, 1944; Rey et al., 2014) performance indicated impaired visual spatial and working memory abilities with more attention to small details, missing elements and less attention to the overall image. The Stroop test (Stroop, 1935) indicated impaired executive function, scoring below the 1st percentile, with a severe inability to suppress automatic responses».*

[7848] A. M. García та співавт., 2017: *«At age 43, patient CG sustained a cerebral hemorrhage and a few months later, she suffered a second (ischemic) stroke. As a result, she exhibited extensive damage of the right hemisphere (including frontal, temporal, parietal, and occipital regions), left Sylvian and striatal areas, bilateral portions of the insula and the amygdala, and the splenium.* ***However, against all probability, she was unimpaired across a host of cognitive domains, including executive functions, attention, memory, language, sensory perception (e.g., taste recognition and intensity discrimination), emotional processing (e.g., experiencing of positive and negative emotions), and social cognition skills (prosody recognition, theory of mind, facial emotion recognition, and emotional evaluation).*** *Her functional integrity was further confirmed through neurological examination and contextualized observation of her performance in real-life tasks. In sum, CG's case resists straightforward classifications, as the extent and distribution of her lesions would typically produce pervasive, multidimensional deficits. We discuss the rarity of this patient against the backdrop of other reports of atypical cognitive preservation, expound the limitations of several potential accounts, and highlight the challenges that the case poses for current theories of brain organization and resilience» (виділено нами — В. М.).*

[7849] R. Lewin, 1980: *«Since the introduction of the safe, noninvasive brain scanning technique just a few years ago we have done more than 600 scans on patients with hydrocephalus». Lorber divides the subjects into four categories: those with minimally enlarged ventricles; those whose ventricles fill 50 to 70 percent of the cranium; those in which the ventricles fill between 70 and 90 percent of the intracranial space; and the most severe group, in which ventricle expansion fills 95 percent of the cranium. Many of the individuals in this last group, which forms just less than 10 percent of the total sample, are severely disabled, but half of them have IQ's greater than 100. This group provides some of the most dramatic examples of apparently normal function against all odds».*

[7850] A. M. M. Sousa та співавт., 2017: *«Moreover, humans affected by either congenital or acquired conditions where portions of the brain are severely underdeveloped or missing can have normal or near-normal intelligence and cognitive skills, with examples including some severe forms of microcephaly (Haslam and Smith, 1979; Kozma et al., 1996); childhood hemispherectomy (i.e., disconnection or removal of an entire cerebral hemisphere; Borgstein and Grootendorst, 2002; Devlin et al., 2003; Lie´geois et al., 2010; Pulsifer et al., 2004); a patient born with only one hemisphere (Muckli et al., 2009); craniopagus malformation (Lansdell, 1999; Stone and Goodrich, 2006; Todorov et al., 1974), including a pair of craniopagus twins that share a brain and mind (Squair, 2012); individuals with almost complete absence of the cerebellum (Glickstein, 1994; Yu et al., 2015); and a case of severe hydrocephaly (Feuillet et al., 2007)».*

[7851] A. Ibáñez та співавт., 2018: *«The goal of this work was to assess the anatomical and cognitive affectations from a unique case with massive bilateral frontal affectation. We report the case of GC, an eight-year old child with nearly complete affectation of bilateral frontal structures and spared temporal, parietal, occipital, and cerebellar regions. ... Neurological and neuropsychological examinations revealed a mixed pattern of affected (executive control/abstraction capacity) and considerably preserved (consciousness, language, memory, spatial orientation, and socio-emotional) functions. ... With its unique pattern of compromised and preserved structures and functions, this exceptional case offers new constraints and challenges for neurocognitive theories».*

[7852] R. Lewin, 1980; E. D. G. Canu та співавт., 2005; L. Feuillet та співавт., 2007; G. L. Alders та співавт., 2018, а також S. Oi та співавт., 1996, 2000.

[7853] Давньогрецьк. — **νεῦρον**, сухожилля, мотузка, шнур рогатки, тятива, сила, нерв тощо. **Джерело:** *https://en.wiktionary.org/ νεῦρον#Ancient_Greek.*

fons fontium

1. 1000 Genomes Project Consortium et al. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015 Oct 1;526(7571):68-74.
2. Aaronson ST, Conway CR. Vagus nerve stimulation: changing the paradigm for chronic severe depression? Psychiatr Clin North Am. 2018;41(3):409-18.
3. Abalo-Rodríguez I, Blithikioti C. Let's fail better: Using philosophical tools to improve neuroscientific research in psychiatry. Eur J Neurosci. 2024;60(10):6375-90.
4. Abbaszadeh HA et al. Stem cell transplantation and functional recovery after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. Anat Cell Biol. 2018;51(3):180-8.
5. Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. Neurochem Int. 2004;45(4):545-52.
6. Abbott NJ et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? Acta Neuropathol. 2018;135(3):387-407.
7. Abbott SB et al. C1 neurons excite locus coeruleus and A5 noradrenergic neurons along with sympathetic outflow in rats. J Physiol. 2012;590 (12):2897-915.
8. Abbott SB et al. Optogenetic stimulation of c1 and retrotrapezoid nucleus neurons causes sleep state-dependent cardiorespiratory stimulation and arousal in rats. Hypertension. 2013 a;61(4):835-41.
9. Abbott SB et al. Selective optogenetic activation of rostral ventrolateral medullary catecholaminergic neurons produces cardiorespiratory stimulation in conscious mice. J Neurosci. 2013 b;33(7):3164-77.
10. Abbott SB et al. Vesicular glutamate transporter 2 is required for the respiratory and parasympathetic activation produced by optogenetic stimulation of catecholaminergic neurons in the rostral ventrolateral medulla of mice in vivo. Eur J Neurosci. 2014;39(1):98-106.
11. Abboud FM, Benson CJ. ASICs and cardiovascular homeostasis. Neuropharmacology. 2015 Jul;94:87-98.
12. Abdel Shaheed C et al. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. Eur J Pain. 2017 Feb;21(2):228-37.
13. Abe N et al. Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour. Brain. 2009;132(Pt 5):1386-95.
14. Abeles M, Goldstein MH. Functional architecture in cat primary auditory cortex: columnar organization and organization according to depth. J Neurophysiol. 1970 Jan;33(1):172-87.
15. Abg Abd Wahab DY et al. Review on cross talk between neurotransmitters and neuroinflammation in striatum and cerebellum in the mediation of motor behaviour. Biomed Res Int. 2019 Nov 14;2019:1767203.
16. Abraham A et al. Creativity and the brain: uncovering the neural signature of conceptual expansion. Neuropsychologia. 2012 Jul;50(8):1906-17.
17. Abrusci G et al. Comparative Molecular Dynamics Investigation of the Electromotile Hearing Protein Prestin. Int J Mol Sci. 2021 Aug 2;22(15):8318.
18. Absinta M et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. Elife. 2017 Oct 3;6:e29738.
19. Abu H et al. Association of religiosity and spirituality with quality of life in patients with cardiovascular disease: a systematic review. Qual Life Res. 2018 Nov;27(11):2777-97.
20. Abudukeyoumu N et al. Cholinergic modulation of striatal microcircuits. Eur J Neurosci. 2019;49(5):604-22.
21. Accorsi-Mendonça D, Machado BH. Synaptic transmission of baro- and chemoreceptors afferents in the NTS second order neurons. Auton Neurosci. 2013 Apr;175(1-2):3-8.
22. Acerbo MJ, Hellmann B, Güntürkün O. Catecholaminergic and dopamine-containing neurons in the spinal cord of pigeons: An immunohistochemical study. J Chem Neuroanat. 2003;25(1):19-27.
23. Achache V et al. Enhanced spinal excitation from ankle flexors to knee extensors during walking in stroke patients. Clin Neurophysiol. 2010 Jun;121(6):930-8.
24. Achanta S et al. A Comprehensive Integrated Anatomical and Molecular Atlas of Rat Intrinsic Cardiac Nervous System. iScience. 2020;23(6):101140.
25. Achterberg J et al. Evidence for correlations between distant intentionality and brain function in recipients: a functional magnetic resonance imaging analysis. J Altern Complement Med. 2005;11(6):965-71.
26. Acsády L et al. GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus. J Neurosci. 1998;18(9):3386-403.
27. Adamantidis A, Lüthi A. Optogenetic dissection of sleep-wake states in vitro and in vivo. Handb Exp Pharmacol. 2019;253:125-51.
28. Adametz JH. Rate of recovery of functioning in cats with rostral reticular lesions. J Neurosurg. 1959 Jan;16(1):85-98.
29. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Acceleration induced head injury in the monkey. II. Neuropathology. Acta Neuropathol Suppl. 1981;7:26-8.
30. Adams KV, Morshead CM. Neural stem cell heterogeneity in the mammalian forebrain. Prog Neurobiol. 2018;170:2-36.
31. Adams M, Cavanagh JFR. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP): another step forward for spinal cord injury research. Spinal Cord. 2004;42(5):273-80.
32. Adegeest CY, Ter Wengel PV, Peul WC. Traumatic spinal cord injury: acute phase treatment in critical care. Curr Opin Crit Care. 2023;29(6):659-65.
33. Aderinto N, Abdulbasit MO, Olatunji D. Stem cell-based combinatorial therapies for spinal cord injury: a narrative review of current research and future directions. Ann Med Surg (Lond). 2023;85(8):3943-54.
34. Adewole DO et al. Bioactive Neuroelectronic Interfaces. Front Neurosci. 2019;13:269.
35. Adjei S, Wesson DW. Laminar and spatial localization of the islands of Calleja in mice. Neuroscience. 2015 Feb;287:137-43.
36. Adjei S et al. Age-dependent alterations in the number, volume, and localization of islands of Calleja within the olfactory tubercle. Neurobiol Aging. 2013;34(11):2676-82.
37. Adler A et al. Temporal convergence of dynamic cell assemblies in the striato-pallidal network. J Neurosci. 2012;32(7):2473-84.
38. Adler CM et al. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2007;61(6):776-81.
39. Adler D et al. Breathing and sense of self: visuo-respiratory conflicts alter body self-consciousness. Respir Physiol Neurobiol . 2014;203:68-74.
40. Adler DH et al. Histology-derived volumetric annotation of the human hippocampal subfields in postmortem MRI. Neuroimage. 2014 Jan 1;84:505-23.
41. Adriaansen JJ et al. Secondary health conditions and quality of life in persons living with spinal cord injury for at least ten years. J Rehabil Med. 2016 Nov 11;48(10):853-60.
42. Adzrago D et al. Between and Within Sexual Identity-Group Differences in Asthma Prevalence in the United States. Respir Care. 2022 Mar;67(3):331-8.
43. Aebersold R, et al. How many human proteoforms are there? Nat Chem Biol. 2018 Feb 14;14(3):206-14.
44. Afgoustidis A. Orientation maps in V1 and non-euclidean geometry. J Math Neurosci. 2015 Dec;5(1):24.
45. Agardh C et al. Risk of poor mental health and experience of violence among a young adult population with same-sex sexuality: a cross-sectional study in southern Sweden. BMJ Open. 2022 Feb 10;12(2):e052617.
46. Agassandian K et al. C1 catecholamine neurons form local circuit synaptic connections within the rostroventrolateral medulla of rat. Neuroscience. 2012 Dec;227(1):247-59.
47. Agata K, Inoue T. Survey of the differences between regenerative and non-regenerative animals. Dev Growth Differ. 2012;54(2):143-52.
48. Agduhr E. Über ein zentrales Sinnesorgan (?) bei den Vertebraten. Z Anat Entwicklungsgesch. 1922;66(3-6):223-360.
49. Agirdir BV et al. The canal of the posterior ampullar nerve: an important anatomic landmark in the posterior fossa transmeatal approach. Surg Radiol Anat. 2001 Sep;23(5):331-4.
50. Agirman G, Broix L, Nguyen L. Cerebral cortex development: an outside-in perspective. FEBS Lett. 2017 Dec;591(24):3978-92.
51. Agnati LF et al. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission. Neuroscience. 1995;69(3):711-26.
52. Agosta F et al state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. Neurobiol Aging . 2012;33(8):1564-78.
53. Agustín-Pavón C, Martínez-García F, Lanuza E. Focal lesions within the ventral striato-pallidum abolish attraction for male chemosignals in female mice. Behav Brain Res. 2014;259:292-6.
54. Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? Science. 2013 Jan 11;339(6116):156-61.
55. Ahad M et al. Insights into the neuropathology of cerebral ischemia and its mechanisms. Rev Neurosci. 2020 Jul 28;31(5):521-38.

56. Ahern TH et al. Cell death atlas of the postnatal mouse ventral forebrain and hypothalamus: effects of age and sex. J Comp Neurol. 2013;521(11):2551-69.
57. Ahmed OJ, Mehta MR. The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. Trends Neurosci. 2009;32(6):329-38.
58. Ahmed SBM, Prigent SA. Insights into the Shc Family of Adaptor Proteins. J Mol Signal. 2017;12:2.
59. Ahn H et al. Pre-hospital care management of a potential spinal cord injured patient: a systematic review of the literature and evidence-based guidelines. J Neurotrauma. 2011 Aug;28(8):1341-61.
60. Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: Bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. Stem Cells Transl Med. 2016 Jul;5(7):914-24.
61. Ahuja CS et al. Traumatic spinal cord injury — repair and regeneration. Neurosurgery. 2017 Mar 1;80(3S):S9–S22.
62. Ahumada-Galleguillos P et al. Directional asymmetry in the volume of the human habenula. Brain Struct Funct. 2017;222(2):1087-92.
63. Aicher SA, Reis DJ, Nicolae R, Milner TA. Monosynaptic projections from the medullary gigantocellular reticular formation to sympathetic preganglionic neurons in the thoracic spinal cord. J Comp Neurol. 1995;363(4):563-80.
64. Ainley V et al. 'Bodily precision': a predictive coding account of individual differences in interoceptive accuracy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160003.
65. Aizawa H et al. Molecular characterization of the subnuclei in rat habenula. J Comp Neurol. 2012;520(18):4051-66.
66. Ajami NE et al. Systems biology analysis of longitudinal functional response of endothelial cells to shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Oct 10;114(41):10990-5.
67. Akbik F, Cafferty WBJ, Strittmatter SM. Myelin associated inhibitors: a link between injury-induced and experience-dependent plasticity. Exp Neurol. 2012;235(1):43-52.
68. Akdeniz C et al. Sex-dependent association of perigenual anterior cingulate cortex volume and migration background, an environmental risk factor for schizophrenia. Schizophr Bull. 2017 Jul 1;43(4):925-34.
69. Akers KG et al. Concise review: regulatory influence of sleep and epigenetics on adult hippocampal neurogenesis and cognitive and emotional function. Stem Cells. 2018;36(7):969-76.
70. Akhlaghpour H et al. Dissociated sequential activity and stimulus encoding in the dorsomedial striatum during spatial working memory. Elife. 2016 Sep 16;5:e19507.
71. Akhter F et al. Projections from the dorsal peduncular cortex to the trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and other lower brainstem areas in rats. Neuroscience. 2014 Apr 25;266:23-37.
72. Akinola OB, Gabriel MO. Neuroanatomical and molecular correlates of cognitive and behavioural outcomes in hypogonadal males. Metab Brain Dis. 2018;33(2):491-505.
73. Akpinar S, Aydin H, Kutukcu Y. In restless legs syndrome, during changes in vigilance, the forced EEG shifts from alpha activity to delta or high alpha may lead to the altered states of dopamine receptor function and the symptoms. Med Hypotheses. 2007;69(2):273-81.
74. Al E et al. Heart-brain interactions shape somatosensory perception and evoked potentials. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 12;117(19):10575-84. Erratum: Heart-brain interactions shape somatosensory perception and evoked potentials. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(29):17448.
75. Al-Khater KM, Kerr R, Todd AJ. A quantitative study of spinothalamic neurons in laminae I, III and IV in lumbar and cervical segments of the rat spinal cord. J Comp Neurol. 2008;511(1):1-18.
76. Al-Qudah ZA, Yacoub HA, Souayah N. Disorders of the autonomic nervous system after hemispheric cerebrovascular disorders: an update. J Vasc Interv Neurol. 2015;8(4):43=52.
77. Alamia A et al. Pupil-linked arousal responds to unconscious surprisal. J Neurosci. 2019;39(27):5369-76.
78. Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunculopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. Brain. 2011;134(1):11=23.
79. Alam M et al. A brain-machine-muscle interface for restoring hindlimb locomotion after complete spinal transection in rats. PLoS One. 2014;9(8):e103764.
80. Alam M et al. Brain-machine interface facilitated neurorehabilitation via spinal stimulation after spinal cord injury: Recent progress and future perspectives. Brain Res. 2016;1646:25=33.
81. Albargothy NJ et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. Acta Neuropathol. 2018 Jul;136(1):139-52.
82. Albayram S et al. Pathological contrast enhancement of the oculomotor and trigeminal nerves caused by intracranial hypotension syndrome. Headache. 2011;51(5):804-8.
83. Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell (4th ed.). New York, Garland Science, 2002 a. Eggs. Available from: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/books/NBK26842/.
84. Alberts B et al. Molecular Biology of the Cell (4th ed.). New York, Garland Science, 2002 b. Membrane Proteins. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26878/.
85. Albrecht A et al. Shifts in excitatory/inhibitory balance by juvenile stress: a role for neuron-astrocyte interaction in the dentate gyrus. Glia. 2016 Jun;64(6):911-22.
86. Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. Neuropathol Appl Neurobiol. 1988 Jan-Feb;14(1):1-17.
87. Aldea R et al. Cerebrovascular smooth muscle cells as the drivers of intramural periarterial drainage of the brain. Front Aging Neurosci. 2019 Jan 23;11:1.
88. Alders GL et al. Volumetric MRI Analysis of a Case of Severe Ventriculomegaly. Front Hum Neurosci. 2018 Dec 6;12:495.
89. Alexander GM et al. CA2 neuronal activity controls hippocampal low gamma and ripple oscillations. Elife. 2018 Nov 2;7:e38052.
90. Alexander GM et al. Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. Neuron. 2009;63(1):27-39.
91. Alexander GM et al. Vagal nerve stimulation modifies neuronal activity and the proteome of excitatory synapses of amygdala/piriform cortex. J Neurochem. 2017 Feb;140(4):629-44.
92. Alexanian AR. Epigenetic modifiers promote efficient generation of neural-like cells from bone marrow-derived mesenchymal cells grown in neural environment. J Cell Biochem. 2007;100(2):362-71.
93. Alexanian AR et al. In vitro and in vivo characterization of neurally modified mesenchymal stem cells induced by epigenetic modifiers and neural stem cell environment. Stem Cells Dev. 2008;17(6):1123-30.
94. Aley PK et al. Hypoxia stimulates Ca^{2+} release from intracellular stores in astrocytes via cyclic ADP ribose-mediated activation of ryanodine receptors. Cell Calcium. 2006;39(1):95-100.
95. Alfaro-Cervello C et al. Biciliated ependymal cell proliferation contributes to spinal cord growth. J Comp Neurol. 2012;520(15):3528-52.
96. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. Endocrinology. 2012;153(2):647-58.
97. Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. Neuroscience. 1988;27(1):1-39.
98. Alho ATDL et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for the pedunculopontine nucleus: proof of concept and histological correlation. Brain Struct Funct. 2017 Aug;222(6):2547-58.
99. Ali AB, Thomson AM. Facilitating pyramid to horizontal oriens-alveus interneurone inputs: dual intracellular recordings in slices of rat hippocampus. J Physiol. 1998;507(1):185-99.
100. Ali OBK et al. Dialogue mechanisms between astrocytic and neuronal networks: A whole-brain modelling approach. PLoS Comput Biol. 2025;21(1):e1012683.
101. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. Front Neurol. 2019 Mar 22;10:282.

102. Allain AE, Ségu L, Meyrand P, Branchereau P. Serotonin controls the maturation of the GABA phenotype in the ventral spinal cord via 5-HT1B receptors. Ann N Y Acad Sci. 2010;1198:208-19.
103. Allan LM et al. Autonomic dysfunction in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul;78(7):671-7.
104. Allchin R et al. Electrical stimulation of the vagus increases extracellular glutamate recovered from the nucleus tractus solitarii of the cat by in vivo microdialysis. Exp Physiol. 1994 Mar 1;79(2):265-8.
105. Allcock LM et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2009;15(2):110-5.
106. Allen JL, Mowbray O. Sexual orientation, treatment utilization, and barriers for alcohol related problems: Findings from a nationally representative sample. Drug Alcohol Depend. 2016 Apr 1;161:323-30.
107. Allen LF, Inglis WL, Winn P. Is the cuneiform nucleus a critical component of the mesencephalic locomotor region? An examination of the effects of excitotoxic lesions of the cuneiform nucleus on spontaneous and nucleus accumbens induced locomotion. Brain Res Bull. 1996;41(4):201-10.
108. Allen M, Friston KJ. From cognitivism to autopoiesis: towards a computational framework for the embodied mind. Synthese. 2018;195(6):2459-82.
109. Allen M et al. Anterior insula coordinates hierarchical processing of tactile mismatch responses. Neuroimage. 2016 Feb 15;127:34-43.
110. Allen NJ et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. Nature. 2012 May 27;486(7403):410-4.
111. Allison AC. The secondary olfactory areas in the human brain. J Anat. 1954;88(4):481-8.
112. Allison WT. The intrigue is infectious: Impacts of prion protein during neural development. Dev Biol. 2018;441(1):1-3.
113. Allman J, Hakeem A, Watson K. Two phylogenetic specializations in the human brain. Neuroscientist. 2002 Aug;8(4):335-46.
114. Allman J et al. The von Economo neurons in frontoinsular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. Brain Struct Funct. 2010 Jun;214(5-6):495-517.
115. Allman JM et al. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. Trends Cogn Sci. 2005 Aug;9(8):367-73.
116. Allman JM et al. The von Economo neurons in the frontoinsular and anterior cingulate cortex. Ann N Y Acad Sci. 2011 Apr;1225:59-71.
117. Allman MJ, Meck WH. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. Brain. 2012;135(3):656-77.
118. Almarestani L et al. Morphological characterization of spinal cord dorsal horn lamina I neurons projecting to the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol. 2007 Sep 20;504(3):287-97.
119. Almeida A et al. Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. Eur J Neurosci. 2002;16(1):81-95.
120. Alonso MI, Gato A. Cerebrospinal fluid and neural stem cell niche control. Neural Regen Res. 2018;13(9):1546-7.
121. Alonso MI et al. Embryonic cerebrospinal fluid increases neurogenic activity in the brain ventricular-subventricular zone of adult mice. Front Neuroanat. 2017 Dec 19;11:124.
122. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. Heart Fail Rev. 2015;20(5):561-71.
123. Alosco ML et al. Decreased physical activity predicts cognitive dysfunction and reduced cerebral blood flow in heart failure. J Neurol Sci. 2014 Apr 15;339(1-2):169-75.
124. Alstermark B, Ekerot CF. The lateral reticular nucleus: a precerebellar centre providing the cerebellum with overview and integration of motor functions at systems level. A new hypothesis. J Physiol. 2013;591(22):5453-8.
125. Alti O, Vallesi A. Clarifying the Specificity of Transcranial Pulse Stimulation in Neuromodulatory-Based Therapeutic Applications. CNS Neurosci Ther. 2025;31(3):e70325.
126. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol. 1965 Jun;124(3):319-35.
127. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incoorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesi. J Comp Neurol. 1966;126(3):337-89.
128. Altman J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Anat Rec. 1963;145(4):573-91.
129. Altoè A, Shera CA. The cochlear ear horn: geometric origin of tonotopic variations in auditory signal processing. Sci Rep. 2020 Nov 25;10(1):20528.
130. Altoè A, Shera CA. The Long Outer-Hair-Cell RC Time Constant: A Feature, Not a Bug, of the Mammalian Cochlea. J Assoc Res Otolaryngol. 2023 Apr;24(2):129-45.
131. Altschul R. Die glomeruli der area praesubicularis. Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr. 1933 Dec;148(1):50-4.
132. Alunni A, Bally-Cuif L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. Development. 2016;143(5):741-53.
133. Alunni A, Bally-Cuif L. A comparative view of regenerative neurogenesis in vertebrates. Development. 2016 Mar 1;143(5):741-53.
134. Alvarez-Bolado G, Celio MR. The ventrolateral hypothalamic area and the parvafox nucleus: role in the expression of (positive) emotions? J Comp Neurol. 2016;524(8):1616-23.
135. Alvarez-Dolado M et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature. 2003 Oct 30;425(6961):968-73.
136. Álvarez-López MJ et al. Changes in the expression of inflammatory and epigenetic-modulatory genes after an intensive meditation retreat. Compr Psychoneuroendocrinol. 2022 Jun 23;11:100152. Alvarez F et al. Postnatal phenotype and localization of spinal cord V1 derived interneurons. J Comp Neurol. 2005 Dec 12;493(2):177-92.
137. Alvarez FJ, Fyffe RE. The continuing case for the Renshaw cell. J Physiol. 2007 Oct 1;584(Pt 1):31-45.
138. Alvarez FJ et al. Distribution of 5-hydroxytryptamine-immunoreactive boutons on α-motoneurons in the lumbar spinal cord of adult cats. J Comp Neurol. 1998;393(1):69-83.
139. Aly M et al. Learning naturalistic temporal structure in the posterior medial network. J Cogn Neurosci. 2018 Sep;30(9):1345-65.
140. Amaral DG, Insausti R, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. J Comp Neurol. 1987 Oct 15;264(3):326-55.
141. Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. Neurons, numbers and the hippocampal network. Prog Brain Res. 1990;83:1-11.
142. Amaral DG, Kondo H, Lavenex P. An analysis of entorhinal cortex projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subiculum of the neonatal macaque monkey. J Comp Neurol. 2014;522(7):1485-505.
143. Amaral DG, Kurz J. An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. J Comp Neurol. 1985;240(1):37-59.
144. Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). Prog Brain Res. 2007;163:3-22.
145. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. Neuroscience. 1989;31(3):571-91.
146. Amilhon B et al. Parvalbumin interneurons of hippocampus tune population activity at theta frequency. Neuron. 2015 Jun 3;86(5):1277-89.
147. Ammirati E, Scotti I, Camici PG. Can silent brain lesions be a target to guide anticoagulation treatment in patients with low-risk atrial fibrillation to reduce cognitive impairment? J Am Coll Cardiol. 2014;63(20):2174-5.
148. Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. Int J Cardiol. 2015;178:12-23.
149. Anaclet C, Fuller PM. Brainstem regulation of slow-wave-sleep. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:139-43.
150. Anaclet C, Pedersen NP, Fuller PM, Lu J. Brainstem circuitry regulating phasic activation of trigeminal motoneurons during REM sleep. PLoS One. 2010 Jan 20;5(1):e8788.
151. Anaclet C et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. Nat Commun. 2015 Nov 3;6:8744.
152. Anaclet C et al. Identification and characterization of a sleep-active cell group in the rostral medullary brainstem. J Neurosci. 2012 Dec 12;32(50):17970-6.
153. Anaclet C et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. Nat Neurosci. 2014 Sep;17(9):1217-24.

154. Anandasivam NS et al. Spinal fractures and/or spinal cord injuries are associated with orthopedic and internal organ injuries in proximity to the spinal injury. N Am Spine Soc J. 2021;6:100057.
155. Ananda Rao A, Johncy S. Tennis Courts in the Human Body: A Review of the Misleading Metaphor in Medical Literature. Cureus. 2022;14(1):e21474.
156. Andersen MR et al. Mutation of the planar cell polarity gene VANGL1 in adolescent idiopathic scoliosis. Spine (Phila Pa 1976). 2017 Jun 15;42(12):E702–E707.
157. Anderson DK et al. Cerebrospinal fluid lactate and electrolyte levels following experimental spinal cord injury. J Neurosurg. 1976;44(6):715-22.
158. Anderson DK et al. Spinal cord energy metabolism following compression trauma to the feline spinal cord. J Neurosurg. 1980;53(3):375-80.
159. Anderson SJ et al. A reinforcement-based learning paradigm increases anatomical learning and retention — a neuroeducation study. Front Hum Neurosci. 2018 Feb 6;12:38.
160. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. Lancet. 1999 Aug;354(9178):581-5.
161. Andjelković M, Tadić B, Melnik R. The topology of higher-order complexes associated with brain hubs in human connectomes. Sci Rep. 2020 Oct 14;10(1):17320.
162. Ando T et al. Degeneration of olivospinal tract in the upper cervical spinal cord of multiple system atrophy patients: Reappraisal of Helweg's triangular tract. Brain Pathol. 2024;34(3):e13226.
163. Andrade-Moraes CH et al. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. Brain. 2013;136(Pt 12):3738-52.
164. Andreatta-van Leyen S, Averill DB, Guertzenstein PG. Cardiorespiratory effects induced by acetazolamide on the ventromedullary surface of the cat. J Physiol. 1990 Feb 1;421(1):171-84.
165. Andreone BJ, Lacoste B, Gu C. Neuronal and vascular interactions. Annu Rev Neurosci. 2015 Jul 8;38:25-46.
166. Andreotti JP et al. Neural stem cell niche heterogeneity. Semin Cell Dev Biol. 2019 Nov;95:42-53.
167. Andreotti JP et al. Neurogenesis in the postnatal cerebellum after injury. Int J Dev Neurosci. 2018;67(55):33-6.
168. Andres KH, Von Düring M, Veh RW. Subnuclear organization of the rat habenular complexes. J Comp Neurol. 1999;407(1):130-50.
169. Andres KH et al. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. Anat Embryol (Berl). 1987;175(3):289-301.
170. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurones selectively responsive to cutaneous warming in cats. J Physiol. 2001;537(2):489-95.
171. Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. Ann N Y Acad Sci. 2014;1316(1):29-52.
172. Andrews E et al. Alterations in chondroitin sulfate proteoglycan expression occur both at and far from the site of spinal contusion injury. Exp Neurol. 2012;235(1):174-87.
173. Andrezik JA, Chan-Palay V, Palay SL. The nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. Conformation and Cytology. Anat Embryol (Berl). 1981 a;161(4):355-71.
174. Andrezik JA, Chan-Palay V, Palay SL. The nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. Demonstration of afferents by the retrograde transport of horseradish peroxidase. Anat Embryol (Berl). 1981 b;161(4):373-90.
175. Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Konstas AG. Targeting Schlemm's canal in the medical therapy of glaucoma: current and future considerations. Adv Ther. 2017;34(5):1049-69.
176. Andy OJ, Stephan H. The septum in the human brain. J Comp Neurol. 1968;133(3):383-410.
177. Angaut P, Bowsher D. Ascending projections of the medial cerebellar (fastigial) nucleus: an experimental study in the cat. Brain Res. 1970;24(1):49-68.
178. Angel HF, Seitz RJ. Violations of expectations as matter for the believing process. Front Psychol. 2017 May 29;8:772.
179. Angel L et al. Brain tissue pulsatility mediates cognitive and electrophysiological changes in normal aging: evidence from ultrasound tissue pulsatility imaging (TPI). Brain Cogn. 2018 Jun;123:74-80.
180. Anguera JA et al. Failure to engage spatial working memory contributes to age-related declines in visuomotor learning. J Cogn Neurosci. 2011;23(1):11-25.
181. Annese V et al. Physiological plasticity of neural-crest-derived stem cells in the adult mammalian carotid body. Cell Rep. 2017;19(3):471-8.
182. Ano GG, Vasconcelles EB. Religious coping and psychological adjustment to stress: a meta-analysis. J Clin Psychol. 2005;61(4):461-80.
183. Ansari D. Effects of development and enculturation on number representation in the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9(4):278-91.
184. Antal M et al. The termination pattern and postsynaptic targets of rubrospinal fibers in the rat spinal cord: a light and electron microscopic study. J Comp Neurol. 1992;325(1):22-37.
185. Anticevic A et al. The role of default network deactivation in cognition and disease. Trends Cogn Sci. 2012;16(12):584-92.
186. Antila S et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. J Exp Med. 2017 Dec 4;214(12):3645-67.
187. Antolin-Fontes B et al. The habenulo-interpeduncular pathway in nicotine aversion and withdrawal. Neuropharmacology. 2015 Sep;96(*Pt* B):213-22.
188. Antonovaite N et al. Regional variations in stiffness in live mouse brain tissue determined by depth-controlled indentation mapping. Sci Rep. 2018 Aug 21;8(1):12517.
189. Anversa P, Leri A. Innate regeneration in the aging heart: healing from within. Mayo Clin Proc. 2013;88(8):871-83.
190. Apergis-Schoute J et al. Optogenetic evidence for inhibitory signaling from orexin to MCH neurons via local microcircuits. J Neurosci. 2015 Apr 8;35(14):5435-41.
191. Apoorva F et al, Singh A. How biophysical forces regulate human B cell lymphomas. Cell Rep. 2018 Apr 10;23(2):499-511.
192. Apple DM, Fonseca RS, Kokovay E. The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. Brain Res. 2017;1655:270-6.
193. Appleyard SM et al. Visceral afferents directly activate catecholamine neurons in the solitary tract nucleus. J Neurosci. 2007;27(48):13292-302.
194. Apps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. The anterior cingulate gyrus and social cognition: tracking the motivation of others. Neuron. 2016;90(4):692-707.
195. Aracri P et al. Hypocretin (orexin) regulates glutamate input to fast-spiking interneurons in layer V of the Fr2 region of the murine prefrontal cortex. Cereb Cortex. 2015;25(5):1330-47.
196. Aramideh JA et al. Cytokine Signalling at the Microglial Penta-Partite Synapse. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13186.
197. Arango V et al. Catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla and nucleus of the solitary tract in the human. J Comp Neurol. 1988;273(2):224-40.
198. Aravamuthan BR, Angelaki DE. Vestibular responses in the macaque pedunculopontine nucleus and central mesencephalic reticular formation. Neuroscience. 2012;223:183-99.
199. Aravamuthan BR et al. Cortical and subcortical connections within the pedunculopontine nucleus of the primate Macaca mulatta determined using probabilistic diffusion tractography. J Clin Neurosci. 2009 Mar;16(3):413-20.
200. Aravamuthan BR et al. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine a*n*d subthalamic nuclei. Neuroimage. 2007;37(3):694-705.
201. Arbel-Ornath M et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. Acta Neuropathol. 2013 Sep;126(3):353-64.
202. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol . 2014 Oct 5;10(10):603-15.
203. Arcuri C et al. Parenchymal and non-parenchymal immune cells in the brain: A critical role in regulating CNS functions. Int J Dev Neurosci . 2019;77:26-38.
204. Aregueta-Robles UA et al. Organic electrode coatings for next-generation neural interfaces. Front Neuroeng. 2014 May 27;7:15.
205. Arendt T. Cell cycle activation and aneuploid neurons in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2012;46(1):125-35.
206. Arias-Carrión O et al. Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior. Int Arch Med. 2014 Jun 16;7:29.
207. Arisaka T et al. Effects of shear stress on glycosaminoglycan synthesis in vascular endothelial cells. Ann N Y Acad Sci. 1994;748:543-54.
208. Armand J. The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. Prog Brain Res. 1982;57:329-60.
209. Armour JA. Functional anatomy of intrathoracic neurons innervating the atria and ventricles. Hear Rhythm. 2010;7(7):994-6.
210. Armour JA. Potential clinical relevance of the «little brain» on the mammalian heart. Exp Physiol. 2008;93(2):165-76.

211. Armour JA et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat Rec. 1997;247(2):289-98.
212. Armstrong C et al. Target-selectivity of parvalbumin-positive interneurons in layer II of medial entorhinal cortex in normal and epileptic animals. Hippocampus. 2016 Jun;26(6):779-93.
213. Armstrong CL, Hopkins DA. Neurochemical organization of paratrigeminal nucleus projections to the dorsal vagal complex in the rat. Brain Res. 1998;785(1):49-57.
214. Armstrong T, Detweiler-Bedell B. Beauty as an emotion: the exhilarating prospect of mastering a challenging world. Rev Gen Psychol. 2008;12(4):305-29.
215. Arnold AP, Chen X, Itoh Y. What a difference an X or Y makes: sex chromosomes, gene dose, and epigenetics in sexual differentiation. Handb Exp Pharmacol. 2012;214(214):67-88.
216. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. J Neurosci Res. 2017 Jan 2;95(1-2):291-300.
217. Arnold Fr. Handbuch der Anatomie des Menschen. Zweiter Band, 2. Abtheilung. Freiburg Im Breisgau, Herder'sche Verlagshandlung, 1851. 1371 s.
218. Arnold JC et al. The distribution of cannabinoid-induced Fos expression in rat brain: differences between the Lewis and Wistar strain. Brain Res. 2001;921(1-2):240-55. Erratum in: Brain Res 2002;934(2):168.
219. Arnold JC et al. The distribution of cannabinoid-induced Fos expression in rat brain: differences between the Lewis and Wistar strain. Brain Res. 2001 Dec;921(1-2):240-55.
220. Arnold W. Myelination of the human spiral ganglion. Acta Otolaryngol Suppl. 1987;436:76-84.
221. Arnsten AF, Jin LE. Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;122:211-31.
222. Arnsten AFT. Prefrontal cortical network connections: key site of vulnerability in stress and schizophrenia. Int J Dev Neurosci. 2011;29(3):215-23.
223. Arnsten AFT. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. Nat Neurosci. 2015;18(10):1376-85.
224. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Dec;15 Suppl 3:S101-4.
225. Aronov D, Nevers R, Tank DW. Mapping of a non-spatial dimension by the hippocampal-entorhinal circuit. Nature. 2017 Mar 30;543(7647):719-22.
226. Arrigoni E, Chen MC, Fuller PM. The anatomical, cellular and synaptic basis of motor atonia during rapid eye movement sleep. J Physiol. 2016;594(19):5391-414.
227. Arroyo AC et al. Evaluation of Allergic Diseases in Transgender and Gender-Diverse Patients: A Case Study of Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan;10(1):352-4.
228. Arvanian VL et al. Chronic spinal hemisection in rats induces a progressive decline in transmission in uninjured fibers to motoneurons. Exp Neurol. 2009 Apr;216(2):471-80.
229. Arvidsson U et al. 5-Hydroxytryptamine, substance P, and thyrotropin-releasing hormone in the adult cat spinal cord segment L7: immunohistochemical and chemical studies. Synapse. 1990;6(3):237-70.
230. Arzy S et al. The «intrinsic» system in the human cortex and self-projection: a data driven analysis. Neuroreport. 2010;21(8):569-74.
231. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. Stem Cells. 2011;29(11):1650-5.
232. Asahara T et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997 Feb 14;275(5302):964-7.
233. Asanome M, Matsuyama K, Mori S. Augmentation of postural muscle tone induced by the stimulation of the descending fibers in the midline area of the cerebellar white matter in the acute decerebrate cat. Neurosci Res. 1998;30(3):257-69.
234. Ascoli GA et al. Quantitative morphometry of electrophysiologically identified CA3b interneurons reveals robust local geometry and distinct cell classes. J Comp Neurol. 2009 Aug 20;515(6):677-95.
235. Asgari M, de Zélicourt D, Kurtcuoglu V. Glymphatic solute transport does not require bulk flow. Sci Rep. 2016 Dec 8;6:38635.
236. Ashikari Y et al. A case of Guillain-Barré syndrome with meningeal irritation. Brain Dev. 2016 Jan;38(1):163-6.
237. Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. Physiol Rev. 2008 Jan;88(1):173-210.
238. Ashmore J. Outer Hair Cells and Electromotility. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Jul 1;9(7):a033522.
239. Ashmore J. The neuroscience of hearing or how to do a hard job with soft components. Brain Neurosci Adv. 2018 Nov 8;2:2398212818810687.
240. Ashmore JF. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. J Physiol. 1987 Jul;388:323-47.
241. Ashraf A, Clark M, So PW. The Aging of Iron Man. Front Aging Neurosci. 2018 Mar 12;10:65.
242. Ashton JL et al. Synaptic Plasticity in Cardiac Innervation and Its Potential Role in Atrial Fibrillation. Front Physiol. 2018 Mar 20;9:240.
243. Aspelund A et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. J Exp Med. 2015 Jun 29;212(7):991-9.
244. Aspelund A et al. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):3975-86.
245. Assinck P et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury. Nat Neurosci. 2017;20(5):637-47.
246. Assunção-Silva RC et al. Hydrogels and cell based therapies in spinal cord injury regeneration. Stem Cells Int. 2015;2015:948040.
247. Astier B et al. Anatomical evidence for multiple pathways leading from the rostral ventrolateral medulla (nucleus paragigantocellularis) to the locus coeruleus in rat. Neurosci Lett. 1990;118(2):141-6.
248. Aston-Jones G et al. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. Prog Brain Res. 1991;88:47-75.
249. Aston-Jones G et al. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. Science. 1986 Nov 7;234(4777):734-7.
250. Atasoy D et al. Deconstruction of a neural circuit for hunger. Nature. 2012;488(7410):172-7.
251. Athamneh AI, Suter DM. Quantifying mechanical force in axonal growth and guidance. Front Cell Neurosci. 2015 Sep 16;9:359.
252. Athanasiou A et al. A systematic review of investigations into functional brain connectivity following spinal cord injury. Front Hum Neurosci. 2017 Oct 25;11:517.
253. Atkins KD, Bickel CS. Effects of functional electrical stimulation on muscle health after spinal cord injury. Curr Opin Pharmacol. 2021;60:226-31.
254. Attard A, Larkin M. Art therapy for people with psychosis: a narrative review of the literature. Lancet Psychiatry. 2016 Nov;3(11):1067-78.
255. Attwell D et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. Nature. 2010;468(7321):232-43.
256. Attwell D et al. What is a pericyte? J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(2):451-5.
257. Audet MA, Descarries L, Doucet G. Quantified regional and laminar distribution of the serotonin innervation in the anterior half of adult rat cerebral cortex. J Chem Neuroanat. 1989;2(1):29-44.
258. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. Brain Res Rev. 1996;22(3):229-44.
259. Augusto-Oliveira M et al. Adult hippocampal neurogenesis in different taxonomic groups: possible functional similarities and striking controversies. Cells. 2019 Feb 5;8(2):125.
260. Avery SN, Clauss JA, Blackford JU. The Human BNST: functional role in anxiety and addiction. Neuropsychopharmacology. 2016;41(1):126-41.
261. Avolio A et al. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018 Mar 19;20(3):20.
262. Axelrod V et al. Increasing propensity to mind-wander with transcranial direct current stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(11):3314-9.
263. Ayache SS, Chalah MA. Moral Judgment: An Overlooked Deficient Domain in Multiple Sclerosis? Behav Sci (Basel). 2018 Nov 16;8(11):105.
264. Ayala G. A hitherto undifferentiated nucleus in the forebrain (Nucleus subputaminalis). Brain. 1915;37(3-4):433-48.
265. Ayala-Sarmiento AE et al. GAS1 is present in the cerebrospinal fluid and is expressed in the choroid plexus of the adult rat. Histochem Cell Biol. 2016 Sep;146(3):325-36.
266. Ayar Z et al. Efficacy of hydrogels for repair of traumatic spinal cord injuries: A systematic review and meta-analysis. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2022;110(6):1460-78.
267. Aydın Ç, Couto J et al. Locomotion modulates specific functional cell types in the mouse visual thalamus. Nat Commun. 2018 Nov 19;9(1):4882.
268. Ayloo S, Gu C. Transcytosis at the blood–brain barrier. Curr Opin Neurobiol. 2019;57:32-8.
269. Azagba S, Shan L, Latham K. Overweight and Obesity among Sexual Minority Adults in the United States. Int J Environ Res Public Health. 2019 May 23;16(10):1828.
270. Azam B et al. Spinal Cord Hemisection Facilitates Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Cells to Produce Serotonin in the Subchronic but Not the Chronic Phase. Neural Plast. 2015;2015:549671.
271. Azari NP et al. Neural correlates of religious experience. Eur J Neurosci. 2001 Apr;13(8):1649-52.

272. Azevedo FA et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. J Comp Neurol. 2009 Apr 10;513(5):532-41.
273. Aziz Q, Li Y, Tinker A. Potassium channels in the sinoatrial node and their role in heart rate control. Channels. 2018;12(1):356-66.
274. Aziz-Zadeh L, Kaplan JT, Iacoboni M. «Aha!»: The neural correlates of verbal insight solutions. Hum Brain Mapp. 2009 Mar;30(3):908-16.
275. Aznar S, Hervig MES. The 5-HT2A serotonin receptor in executive function: implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:63-82.
276. Aznar S, Klein AB. Regulating prefrontal cortex activation: an emerging role for the 5-HT2A serotonin receptor in the modulation of emotion-based actions? Mol Neurobiol. 2013;48(3):841-53.
277. Azuma M et al. Circumventricular organs of human brain visualized on post-contrast 3D fluid-attenuated inversion recovery imaging. Neuroradiology. 2018 Jun;60(6):583-90.
278. Baars BJ, Edelman DB. Consciousness, biology and quantum hypotheses. Phys Life Rev. 2012;9(3):285-94.
279. Babahosseini H et al. Unbalanced bidirectional radial stiffness gradients within the organ of Corti promoted by TRIOBP. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Jun 28;119(26):e2115190119.
280. Babo-Rebelo M, Buot A, Tallon-Baudry C. Neural responses to heartbeats distinguish self from other during imagination. Neuroimage. 2019 May 1;191:10-20.
281. Babo-Rebelo M, Richter CG, Tallon-Baudry C. Neural responses to heartbeats in the default network encode the self in spontaneous thoughts. J Neurosci. 2016;36(30):7829-40.
282. Babo-Rebelo M et al. Is the cardiac monitoring function related to the self in both the default network and right anterior insula? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160004.
283. Babstock D, Malsbury CW, Harley CW. The dorsal locus coeruleus is larger in male than in female Sprague-Dawley rats. Neurosci Lett. 1997;224(3):157-60.
284. Bach LM, Magoun HW. The vestibular nuclei as an excitatory mechanism for the cord. J Neurophysiol. 1947 Sep;10(5):331-7.
285. Bach LMN, Magoun HW. The vestibular nuclei as an excitatory mechanism for the cord. J Neurophysiol. 10: 331-337, 1947.
286. Bachy I, Kozyraki R, Wassef M. The particles of the embryonic cerebrospinal fluid: how could they influence brain development? Brain Res Bull. 2008;75(2-4):289-94.
287. Bacyinski A et al. The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy. Front Neuroanat. 2017 Nov 7;11:101.
288. Bäckhed F et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science. 2005 Mar 25;307(5717):1915-20.
289. Badcock PB, Friston KJ, Ramstead MJD. The hierarchically mechanistic mind: a free-energy formulation of the human psyche. Phys Life Rev. 2019;31:104-21.
290. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. J Neurosurg Spine. 2019;30(1):1-18.
291. Badimon A et al. Negative feedback control of neuronal activity by microglia. Nature. 2020;586(7829):417-23.
292. Badlangana NL et al. Observations on the giraffe central nervous system related to the corticospinal tract, motor cortex and spinal cord: what difference does a long neck make? Neuroscience. 2007;148(2):522-34.
293. Badlangana NL et al. Observations on the giraffe central nervous system related to the corticospinal tract, motor cortex and spinal cord: what difference does a long neck make? Neuroscience. 2007 Aug 24;148(2):522-34.
294. Badoud D, Tsakiris M. From the body's viscera to the body's image: is there a link between interoception and body image concerns? Neurosci Biobehav Rev. 2017;77:237-46.
295. Badran BW et al. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: a concurrent taVNS/fMRI study and review. Brain Stimul. 2018 May-Jun;11(3):492-500.
296. Baek A, Cho SR, Kim SH. Elucidation of gene expression patterns in the brain after spinal cord injury. Cell Transplant. 2017;26(7):1286-300.
297. Baekey DM et al. Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: insights into respiratory-sympathetic interactions. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):135-45.
298. Baek H, Pahk KJ, Kim H. A review of low-intensity focused ultrasound for neuromodulation. Biomed Eng Lett. 2017;7(2):135-42.
299. Baertsch NA et al. A spatially dynamic network underlies the generation of inspiratory behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(15):7493-502.
300. Bagnall MW, McLean DL. Modular organization of axial microcircuits in zebrafish. Science. 2014 Jan 10;343(6167):197-200.
301. Bagnato S et al. Long-lasting coma. Funct Neurol. 2014 Jan;29(3):201-5.
302. Bagriantsev SN, Gracheva EO, Gallagher PG. Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. J Biol Chem. 2014;289(46):31673-81.
303. Bahney J, von Bartheld CS. The Cellular Composition and Glia-Neuron Ratio in the Spinal Cord of a Human and a Nonhuman Primate: Comparison With Other Species and Brain Regions. Anat Rec (Hoboken). 2018;301(4):697-710.
304. Bahramisharif A et al. Serial representation of items during working memory maintenance at letter-selective cortical sites. PLoS Biol. 2018 Aug 15;16(8):e2003805.
305. Bai B. U1 snRNP alteration and neuronal cell cycle reentry in Alzheimer Disease. Front Aging Neurosci. 2018 Mar 23;10:75.
306. Baig MN et al. The Eastern heart and Galen's ventricle: a historical review of the purpose of the brain. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E3.
307. Bai H et al. Transcriptomic analysis of mouse cochleae suffering from gentamicin damage reveals the signalling pathways involved in hair cell regeneration. Sci Rep. 2019 Jul 19;9(1):10494.
308. Bailey M, Silver R. Sex differences in circadian timing systems: implications for disease. Front Neuroendocrinol. 2014 Jan;35(1):111-39.
309. Baimel C et al. Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. Br J Pharmacol. 2015 Jan;172(2):334-48.
310. Bajpai RP. Coherent nature of the radiation emitted in delayed luminescence of leaves. J Theor Biol. 1999;198(3):287-99.
311. Baker A et al. Specialized Subpopulations of Deep-Layer Pyramidal Neurons in the Neocortex: Bridging Cellular Properties to Functional Consequences. J Neurosci. 2018 Jun 13;38(24):5441-55.
312. Baker KG et al. Distribution, morphology and number of monoamine-synthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. Neuroscience. 1991;42(3):757-75.
313. Baker PM, Mizumori SJY. Control of behavioral flexibility by the lateral habenula. Pharmacol Biochem Behav. 2017;162:62-8.
314. Baker PM et al. The lateral habenula circuitry: reward processing and cognitive control. J Neurosci. 2016 Nov 9;36(45):11482-8.
315. Baker R, Berthoz A. Is the prepositus hypoglossi nucleus the source of another vestibulo-ocular pathway? Brain Res. 1975;86(1):121-7.
316. Baker SN. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. J Physiol. 2011;589(23):5603-12.
317. Bakheit AMO et al. The relation between Ashworth scale scores and the excitability of the α motor neurones in patients with post-stroke muscle spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(5):646-8.
318. Bakken TE et al. Comparative cellular analysis of motor cortex in human, marmoset and mouse. Nature. 2021 Oct;598(7879):111-9. Erratum in: Nature. 2022 Apr;604(7904):E8.
319. Bakker EN et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. Cell Mol Neurobiol. 2016 Mar;36(2):181-94.
320. Bakker ENTP, Naessens DMP, VanBavel E. Paravascular spaces: entry to or exit from the brain? Exp Physiol. 2019;104(7):1013-7.
321. Bakker J. The sexual differentiation of the human brain: role of sex hormones versus sex chromosomes. Curr Top Behav Neurosci. 2019;43:45-67.
322. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. Seizure. 2016;41:26-41.
323. Balaban CD, Beryozkin G. Organization of vestibular nucleus projections to the caudal dorsal cap of kooy in rabbits. Neuroscience. 1994;62(4):1217-36.
324. Balaban CD, Thayer JF. Neurological bases for balance-anxiety links. J Anxiety Disord. 2001;15(1-2):53-79.
325. Balan Júnior A et al. Barosensitive neurons in the rat tractus solitarius and paratrigeminal nucleus: a new model for medullary, cardiovascular reflex regulation. Can J Physiol Pharmacol. 2004 Jul;82(7):474-84.

326. Balasubramanian V. Brain power. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(32):e2107022118.
327. Balasubramanyan S et al. Sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons. J Neurophysiol. 2006;96(2):579-90.
328. Balle M et al. Resting parietal EEG asymmetry and cardiac vagal tone predict attentional control. Biol Psychol. 2013 May;93(2):257-61.
329. Bambury A et al. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. Br J Pharmacol. 2018;175(24):4430-8.
330. Bamford IJ, Bamford NS. The striatum's role in executing rational and irrational economic behaviors. Neuroscientist. 2019;25(5):475-90.
331. Bamshad M, Song CK, Bartness TJ. CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue. Am J Physiol. 1999 Jun;276(6):R1569-78.
332. Bandaru SP et al. Dendritic spine dysgenesis contributes to hyperreflexia after spinal cord injury. J Neurophysiol. 2015;113(5):1598-615.
333. Bangasser DA, Wiersielis KR, Khantsis S. Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. Brain Res. 2016;1641:177-88.
334. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. Gen Pharmacol. 1997;28(1):13-22.
335. Bannatyne BA et al. Differential projections of excitatory and inhibitory dorsal horn interneurons relaying information from group II muscle afferents in the cat spinal cord. J Neurosci. 2006;26(11):2871-80.
336. Bannister NJ, Larkman AU. Dendritic morphology of CA1 pyramidal neurones from the rat hippocampus: II. Spine distributions. J Comp Neurol. 1995 Sep 11;360(1):161-71.
337. Banovac I et al. Somato-dendritic morphology and axon origin site specify von Economo neurons as a subclass of modified pyramidal neurons in the human anterior cingulate cortex. J Anat. 2019 Sep;235(3):651-69.
338. Banovac I et al. Von Economo Neurons — Primate-Specific or Commonplace in the Mammalian Brain? Front Neural Circuits. 2021 Sep 1;15:714611.
339. Banzi R et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 1;4(4):CD002919.
340. Baño-Otálora B, Piggins HD. Contributions of the lateral habenula to circadian timekeeping. Pharmacol Biochem Behav. 2017;162:46-54.
341. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. Front Neuroendocrinol. 2011;32(2):214-26.
342. Bao J et al. NcRNAs: a potential treatment for spinal cord injury. Front Cell Neurosci. 2025;19:1645639.
343. Baptista P, Andrade JP. Adult hippocampal neurogenesis: regulation and possible functional and clinical correlates. Front Neuroanat. 2018 Jun 5;12:44.
344. Barabás B et al. Functionally linked amygdala and prefrontal cortical regions are innervated by both single and double projecting cholinergic neurons. Front Cell Neurosci. 2024;18:1426153.
345. Barakat MI et al. Surgical management of intractable spasticity. Eur Spine J. 2016;25(3):928-35 *(стаття відкликана редакцією через значний об'єм дублювання матеріалу, опублікованого кілька років раніше у іншому науковому журналі).*
346. Baranauskas M, Grabauskaitė A, Griškova-Bulanova I. Brain responses and self-reported indices of interoception: Heartbeat evoked potentials are inversely associated with worrying about body sensations. Physiol Behav. 2017 Oct 15;180:1-7.
347. Barany L et al. Topographical anatomy of the septum verum and its white matter connections. Sci Rep. 2024;14(1):18064.
348. Barbon A, Barlati S. Glutamate receptor RNA editing in health and disease. Biochem. 2011;76(8):882-9.
349. Barbon A et al. Acute spinal cord injury persistently reduces R/G RNA editing of AMPA receptors. J Neurochem. 2010 Jul;114(2):397-407.
350. Bardi L et al. Brain activation for spontaneous and explicit false belief tasks overlaps: new fMRI evidence on belief processing and violation of expectation. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12(3):391-400.
351. Bareš M et al. Consensus paper: decoding the contributions of the cerebellum as a time machine. From neurons to clinical applications. Cerebellum. 2019 Apr;18(2):266-86.
352. Barik S, de Beaurepaire R. Hypothermic effects of dopamine D3 receptor agonists in the island of Calleja Magna. Potentiation by D1 activation. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60(2):313-9.
353. Barker DJ et al. Multiplexed neurochemical signaling by neurons of the ventral tegmental area. J Chem Neuroanat . 2016;73:33-42.
354. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: past, present, and future research to determine its role and function. Front Neurosci. 2018 Aug 6;12:536.
355. Barker SA et al. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. Biomed Chromatogr. 2013;27(12):1690-700.
356. Barlow LA. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development. Dev. 2015;142(21):3620-9.
357. Barlow PW. The natural history of consciousness, and the question of whether plants are conscious, in relation to the Hameroff-Penrose quantum-physical 'Orch OR' theory of universal consciousness. Commun Integr Biol. 2015 Jul 9;8(4):e1041696.
358. Barmack NH, Fagerson M, Errico P. Cholinergic projection to the dorsal cap of the inferior olive of the rat, rabbit, and monkey. J Comp Neurol. 1993;328(2):263-81.
359. Barnes JM, Przybyla L, Weaver VM. Tissue mechanics regulate brain development, homeostasis and disease. J Cell Sci. 2017;130(1):71-82.
360. Barnett D et al. Astrocytes as Drivers and Disruptors of Behavior: New Advances in Basic Mechanisms and Therapeutic Targeting. J Neurosci. 2023;43(45):7463-71.
361. Barolat G et al. Epidural spinal cord stimulation in the management of spasms in spinal cord injury: a prospective study. Stereotact Funct Neurosurg. 1995;64(3):153-64.
362. Baron-Cohen S. Out of sight or out of mind? Another look at deception in autism. J Child Psychol Psychiatry. 1992;33(7):1141-55.
363. Barrallo-Gimeno A, Llorens J. Hair cell toxicology: With the help of a little fish. Front Cell Dev Biol. 2022 Dec 13;10:1085225.
364. Barreiro-Iglesias A, Sobrido-Cameán D, Shifman MI. Retrograde activation of the extrinsic apoptotic pathway in spinal-projecting neurons after a complete spinal cord injury in Lampreys. Biomed Res Int. 2017;2017:5953674.
365. Barrett FS, Griffiths RR. Classic hallucinogens and mystical experiences: phenomenology and neural correlates. Curr Top Behav Neurosci. 2018;36:393-430.
366. Barrett FS, Janata P. Neural responses to nostalgia-evoking music modeled by elements of dynamic musical structure and individual differences in affective traits. Neuropsychologia. 2016;91:234-46.
367. Barrett LF, Quigley KS, Hamilton P. An active inference theory of allostasis and interoception in depression. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160011.
368. Barrett LF, Simmons WK. Interoceptive predictions in the brain. Nat Rev Neurosci. 2015;16(7):419-29.
369. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2022;137:105640.
370. Barrio-Alonso E et al. Cell cycle reentry triggers hyperploidization and synaptic dysfunction followed by delayed cell death in differentiated cortical neurons. Sci Rep. 2018 Sep 25;8(1):14316.
371. Barron KD et al. Neurons of layer Vb of rat sensorimotor cortex atrophy but do not die after thoracic cord transection. J Neuropathol Exp Neurol. 1988 Jan 1;47(1):62-74.
372. Barros Filho TE, Molina AE. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) scale in Wistar rats. Clinics (Sao Paulo). 2008 Feb;63(1):103-8.
373. Barry C et al. Experience-dependent rescaling of entorhinal grids. Nat Neurosci. 2007 Jun 7;10(6):682-4.
374. Barson AJ, Sands J. Regional and segmental characteristics of the human adult spinal cord. J Anat. 1977;123(Pt 3):797-803.
375. Barson AJ. The vertebral level of termination of the spinal cord during normal and abnormal development. J Anat. 1970 May;106(Pt 3):489-97.
376. Bárta J, Brát R. Assessment of the effect of left atrial cryoablation enhanced by ganglionated plexi ablation in the treatment of atrial fibrillation in patients undergoing open heart surgery. J Cardiothorac Surg. 2017 Aug 17;12(1):69.
377. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of maternal and romantic love. Neuroimage. 2004;21(3):1155-66.
378. Barthas F et al. The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. Biol Psychiatry. 2015;77(3):236-45.

379. Bartkowska K et al. Adult Neurogenesis in the Mammalian Hypothalamus: Impact of Newly Generated Neurons on Hypothalamic Function. Neuroscience. 2023;515:83-92.
380. Bartlett H, Veenstra GJ, Weeks DL. Examining the cardiac NK-2 genes in early heart development. Pediatr Cardiol. 2010;31(3):335-41.
381. Bartol TM et al. Nanoconnectomic upper bound on the variability of synaptic plasticity. Elife. 2015 Nov 30;4:e10778.
382. Bartolomucci A et al. The extended granin family: structure, function, and biomedical implications. Endocr Rev. 2011;32(6):755-97.
383. Bartsch JC, Schott BH, Behr J. Hippocampal dysfunction in schizophrenia and aberrant hippocampal synaptic plasticity in rodent model psychosis: a selective review. Pharmacopsychiatry. 2019 Aug 1.
384. Bartus K et al. Chondroitin sulphate proteoglycans: key modulators of spinal cord and brain plasticity. Exp Neurol. 2012;235(1):5-17.
385. Barua NU et al. Intrastriatal convection-enhanced delivery results in widespread perivascular distribution in a pre-clinical model. Fluids Barriers CNS. 2012 Jan 20;9(1):2.
386. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. Ann Neurol. 1978;4(5):451-62.
387. Basch ML et al. Where hearing starts: the development of the mammalian cochlea. J Anat. 2016 Feb;228(2):233-54.
388. Basha D et al. Respiration organizes gamma synchrony in the prefronto-thalamic network. Sci Rep. 2023 May 26;13(1):8529.
389. Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). Semin Cell Dev Biol. 2015;45:77-83.
390. Basile B et al. Direct stimulation of the autonomic nervous system modulates activity of the brain at rest and when engaged in a cognitive task. Hum Brain Mapp. 2013 Jul;34(7):1605-14.
391. Bassant MH, Poindessous-Jazat F. Ventral tegmental nucleus of Gudden: a pontine hippocampal theta generator? Hippocampus. 2001;11(6):809-13.
392. Bassett DS, Bullmore ET. Small-World Brain Networks Revisited. Neuroscientist. 2017;23(5):499-516.
393. Bassett DS, Sporns O. Network neuroscience. Nat Neurosci. 2017;20(3):353-64.
394. Bassett DS, Zurn P, Gold JI. On the nature and use of models in network neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2018;19(9):566-78.
395. Bassett JP, Taube JS. Neural correlates for angular head velocity in the rat dorsal tegmental nucleus. J Neurosci. 2001 Aug 1;21(15):5740-51.
396. Bassi GS et al. Cortical stimulation in conscious rats controls joint inflammation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jun 8;84(Pt A):201-13.
397. Bassiri N. Material translations in the Cartesian brain. Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 2012;43(1):244-55.
398. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J Neurotrauma. 1995 Feb;12(1):1-21.
399. Bastian AJ. Moving, sensing and learning with cerebellar damage. Curr Opin Neurobiol. 2011;21(4):596-601.
400. Bastos P et al. Insights into the human brain proteome: disclosing the biological meaning of protein networks in cerebrospinal fluid. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(3):185-204.
401. Batabyal S et al. Label-free optical detection of action potential in mammalian neurons. Biomed Opt Express. 2017 Jul 19;8(8):3700-13.
402. Batailler M et al. DCX-expressing cells in the vicinity of the hypothalamic neurogenic niche: a comparative study between mouse, sheep, and human tissues. J Comp Neurol. 2014;522(8):1966-85.
403. Batailler M et al. Pineal-dependent increase of hypothalamic neurogenesis contributes to the timing of seasonal reproduction in sheep. Sci Rep. 2018 Apr 18;8(1):6188.
404. Batailler M et al. Sensitivity to the photoperiod and potential migratory features of neuroblasts in the adult sheep hypothalamus. Brain Struct Funct. 2016;221(6):3301-14.
405. Bateman GA, Brown KM. The measurement of CSF flow through the aqueduct in normal and hydrocephalic children: From where does it come, to where does it go? Child's Nerv Syst. 2012;28(1):55-63.
406. Bathelt J et al. The cingulum as a marker of individual differences in neurocognitive development. Sci Rep. 2019 Feb 19;9(1):2281.
407. Bátiz LF et al. Exosomes as novel regulators of adult neurogenic niches. Front Cell Neurosci. 2016 Jan 19;9:501. Bathgate RAD et al. Relaxin family peptides and their receptors. Physiol Rev. 2013;93(1):405-80.
408. Battiston F et al. Multiplex core-periphery organization of the human connectome. J R Soc Interface. 2018 Sep 12;15(146):20180514.
409. Baude M, Nielsen JB, Gracies JM. The neurophysiology of deforming spastic paresis: a revised taxonomy. Ann Phys Rehabil Med. 2019;62(6):426-30.
410. Baunsgaard CB et al. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation. Spinal Cord. 2016;54(9):702-8.
411. Bavi N et al. Principles of mechanosensing at the membrane interface. In: The biophysics of cell membranes. Springer series in biophysics. Epand R, Ruysschaert JM (eds). Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2017;19:85-119.
412. Bavis RW, MacFarlane PM. Developmental plasticity in the neural control of breathing. Exp Neurol. 2017;287:176-91.
413. Bayer SA. Neurogenesis in the olfactory tubercle and islands of Calleja in the rat. Int J Dev Neurosci. 1985;3(2):135-47.
414. Bayly PV et al. MR Imaging of Human Brain Mechanics In Vivo: New Measurements to Facilitate the Development of Computational Models of Brain Injury. Ann Biomed Eng. 2021;49(10):2677-92.
415. Bazak L et al. A-to-I RNA editing occurs at over a hundred million genomic sites, located in a majority of human genes. Genome Res. 2014 Mar;24(3):365-76.
416. Bazard P et al. Roles of Key Ion Channels and Transport Proteins in Age-Related Hearing Loss. Int J Mol Sci. 2021 Jun 7;22(11):6158.
417. Beall MJ, Lewis DA. Heterogeneity of layer II neurons in human entorhinal cortex. J Comp Neurol. 1992 Jul 8;321(2):241-66.
418. Beans C. Searching for the science behind art therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(3):707-10.
419. Beaty RE et al. Creativity and the default network: a functional connectivity analysis of the creative brain at rest. Neuropsychologia. 2014 Nov;64:92-8.
420. Beaty RE et al. Robust prediction of individual creative ability from brain functional connectivity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jan 30;115(5):1087-92.
421. Beaty R et al. Creative cognition and brain network dynamics. Trends Cogn Sci. 2016;20(2):87-95.
422. Beaudin SA et al. Borders and comparative cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in an F1 hybrid mouse. Cereb Cortex. 2013;23(2):460-76.
423. Beaumont E et al. Cervical vagus nerve stimulation augments spontaneous discharge in second- and higher-order sensory neurons in the rat nucleus of the solitary tract. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Aug 1;313(2):H354–H367.
424. Beauregard M, Paquette V. EEG activity in Carmelite nuns during a mystical experience. Neurosci Lett. 2008;444(1):1-4.
425. Beauregard M, Paquette V. Neural correlates of a mystical experience in Carmelite nuns. Neurosci Lett. 2006;405(3):186-90.
426. Bechtel W. How can philosophy be a true cognitive science discipline? Top Cogn Sci. 2010;2(3):357-66.
427. Beck F, Eccles JC. Quantum aspects of brain activity and the role of consciousness. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(23):11357-61.
428. Becker S. Neurogenesis and pattern separation: time for a divorce. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. 2017 May;8(3).
429. Beckstead RM, Kersey KS. Immunohistochemical demonstration of differential substance P-, met-enkephalin-, and glutamic-acid-decarboxylase-containing cell body and axon distributions in the corpus striatum of the cat. J Comp Neurol. 1985;232(4):481-98.
430. Beckwith N et al. Psychiatric epidemiology of transgender and nonbinary adult patients at an urban health center. LGBT Health. 2019 Feb/Mar;6(2):51-61.
431. Bednar JA, Wilson SP. Cortical maps. Neuroscientist. 2016;22(6):604-17.
432. Bedos M, Portillo W, Paredes RG. Neurogenesis and sexual behavior. Front Neuroendocrinol. 2018 Oct;51:68-79.
433. Bedos M et al. Mating-induced neurogenesis and cell proliferation in male rats depend on opioid signaling. PLoS One. 2025;20(9):e0329795.
434. Bedrosian TA, Linker S, Gage FH. Environment-driven somatic mosaicism in brain disorders. Genome Med. 2016 May 23;8(1):58.
435. Bedussi B et al. Paravascular channels, cisterns, and the subarachnoid space in the rat brain: a single compartment with preferential pathways. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 Apr;37(4):1374-85.
436. Bedussi B et al. Paravascular spaces at the brain surface: low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;38(4):719-26.
437. Behm M, Öhman M. RNA editing: a contributor to neuronal dynamics in the mammalian brain. Trends Genet. 2016;32(3):165-75.

438. Behrendt RP. Contribution of hippocampal region CA3 to consciousness and schizophrenic hallucinations. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(8):1121-36.
439. Bei Y, Wang F, Yang C, Xiao J. Telocytes in regenerative medicine. J Cell Mol Med. 2015;19(7):1441-54.
440. Beith ID. Reflex control of ipsilateral and contralateral paraspinal muscles. Exp Brain Res. 2012;218(3):433-40.
441. Beitz AJ, Mullett MA, Weiner LL. The periaqueductal gray projections to the rat spinal trigeminal, raphe magnus, gigantocellular pars alpha and paragigantocellular nuclei arise from separate neurons. Brain Res. 1983;288(1-2):307-14.
442. Belegu V et al. Restoring function after spinal cord injury: promoting spontaneous regeneration with stem cells and activity-based therapies. Neurosurg Clin N Am. 2007;18(1):143-68.
443. Belfi AM et al. Dynamics of aesthetic experience are reflected in the default-mode network. Neuroimage. 2019 Mar;188:584-97.
444. Beligala DH, De A, Geusz ME. A Meta-analysis characterizing stem-like gene expression in the suprachiasmatic nucleus and its circadian clock. Biomed Res Int. 2018 Jun 26;2018:3610603.
445. Beliveau V et al. Functional connectivity of the dorsal and median raphe nuclei at rest. Neuroimage. 2015;116:187-95.
446. Bell RD et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. Neuron. 2010 Nov 4;68(3):409-27.
447. Bellmund JL, Deuker L, Doeller CF. Mapping sequence structure in the human lateral entorhinal cortex. Elife. 2019 Aug 6;8:e45333.
448. Bellmund JL et al. Grid-cell representations in mental simulation. Elife. 2016 Aug 30;5:e17089.
449. Bellomo N, Outada N. A bridge towards a mathematical theory of living systems: Comment on “Physics of mind: experimental confirmations of theoretical predictions” by F. Schoeller, L. Perlovsky, and D. Arseniev. Phys Life Rev. 2018 Aug;25:73-4.
450. Beltran MJ, Mitchell PM, Collinge CA. Posterior to anteriorly directed screws for management of talar neck fractures. Foot Ankle Int. 2016;37(10):1130-6.
451. Bem D et al. Feeling the future: a meta-analysis of 90 experiments on the anomalous anticipation of random future events. F1000Res. 2015 Oct 30;4:1188.
452. Ben-Moshe H et al. ApoE4 exacerbates hippocampal pathology following acute brain penetration injury in female mice. J Mol Neurosci. 2020;70(1):32-44.
453. Benarroch EE. Circumventricular organs. Neurology. 2011;77(12):1198-204.
454. Benarroch EE. GABAB receptors: Structure, functions, and clinical implications. Neurology. 2012;78(8):578-84.
455. Benarroch EE. Medullary serotonergic system. Organization, effects, and clinical correlations. Neurology. 2014;83(12):1104-11.
456. Benarroch EE. Parabrachial nuclear complex: multiple functions and potential clinical implications. Neurology. 2016;86(7):676-83.
457. Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. Neurology. 2013;80(12):1148-55.
458. Benas S, Fernandez X, Kropff E. Modeled grid cells aligned by a flexible attractor. Elife. 2024;12:RP89851.
459. Bendel P et al. Atrophic enlargement of CSF volume after subarachnoid hemorrhage: correlation with neuropsychological outcome. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Feb;31(2):370-6.
460. Bendor D, Wilson MA. Biasing the content of hippocampal replay during sleep. Nat Neurosci. 2012;15(10):1439-44.
461. Bendtsen L et al. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. Eur J Pain (United Kingdom). 2016;20(2):166-75.
462. Benfatto M et al. : New Experimental Data and Analysis. Entropy (Basel). 2023 Oct 10;25(10):1431.
463. Benke D et al. GABAA receptors display association of gamma 2-subunit with alpha 1- and beta 2/3-subunits. J Biol Chem. 1991;266(7):4478-83.
464. Bennett DJ, Li Y, Siu M. Plateau potentials in sacrocaudal motoneurons of chronic spinal rats, recorded in vitro. J Neurophysiol. 2001;86(4):1955-71.
465. Bennett DJ et al. Evidence for plateau potentials in tail motoneurons of awake chronic spinal rats with spasticity. J Neurophysiol. 2001;86(4):1972-82.
466. Bennett DJ et al. Spasticity in rats with sacral spinal cord injury. J Neurotrauma. 1999;16(1):69-84.
467. Bennett DJ et al. Spastic long-lasting reflexes in the awake rat after sacral spinal cord injury. J Neurophysiol. 2004;91(5):2247-58.
468. Benowitz LI et al. Hemispheric specialization in nonverbal communication. Cortex. 1983 Apr;19(1):5-11.
469. Benoy A, Dasgupta A, Sajikumar S. Hippocampal area CA2: an emerging modulatory gateway in the hippocampal circuit. Exp Brain Res. 2018;236(4):919-31.
470. Benson H et al. Study of the Therapeutic Effects of Intercessory Prayer (STEP) in cardiac bypass patients: a multicenter randomized trial of uncertainty and certainty of receiving intercessory prayer. Am Heart J. 2006 Apr;151(4):934-42.
471. Benson MD et al. Ephrin-B3 is a myelin-based inhibitor of neurite outgrowth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(30):10694-9.
472. Bentivoglio M, Kristensson K, Rottenberg ME. Circumventricular organs and parasite neurotropism: neglected gates to the brain? Front Immunol. 2018 Dec 11;9:2877.
473. Benveniste H et al. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. Gerontology. 2019;65(2):106-19.
474. Beppu M et al. Isolation and characterization of cerebellum-derived stem cells in poststroke human brain. Stem Cells Dev. 2019 Apr 15;28(8):528-42.
475. Berendsen S et al. Three-dimensional reconstruction of the anterior olfactory nucleus in the human olfactory bulb and peduncle. Rev Arg de Anat Clin. 2016;7(1):10-6.
476. Berer K et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. Nature. 2011 Oct 26;479(7374):538-41.
477. Berger J, Rubinstein J. A flexible anatomical set of mechanical models for the organ of Corti. R Soc Open Sci. 2021 Sep 15;8(9):210016.
478. Bergfeld IO et al. Treatment-resistant depression and suicidality. J Affect Disord. 2018;235:362-7.
479. Berhouma M. Beyond the pineal gland assumption: a neuroanatomical appraisal of dualism in Descartes’ philosophy. Clin Neurol Neurosurg . 2013;115(9):1661-70.
480. Berkovich-Ohana A, Jennings PA, Lavy S. Contemplative neuroscience, self-awareness, and education. Prog Brain Res. 2019;244:355-85.
481. Berlowitz DJ et al. Positive airway pressure for sleep-disordered breathing in acute quadriplegia: a randomised controlled trial. Thorax. 2019 Mar;74(3):282-90.
482. Bernardinelli Y, Muller D, Nikonenko I. Astrocyte-synapse structural plasticity. Neural Plast. 2014;2014:232105.
483. Bernhardt BC, Singer T. The neural basis of empathy. Annu Rev Neurosci. 2012;35:1-23.
484. Bernhardt RR et al. Identification of spinal neurons in the embryonic and larval zebrafish. J Comp Neurol. 1990;302(3):603-16.
485. Bernier PJ, Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. J Neurosci. 1998;18(7):2486-97.
486. Bernroider G. Is there space for the quantum domain in consciousness research? Comment on “Consciousness, biology, and quantum hypotheses” by Baars and Edelman. Phys Life Rev. 2012;9(3):301-2.
487. Bernstein H, Hopf FA, Michod RE. The molecular basis of the evolution of sex. Adv Genet. 1987;24:323-70.
488. Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine a2 and a1 receptor signaling in the prefrontal cortex. Brain Res. 2016 Jun 15;1641(Pt B):189-96.
489. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Res Rev. 2003;42(1):33-84.
490. Bertels H et al. Neurotransmitter phenotype switching by spinal excitatory interneurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury. Nat Neurosci. 2022;25(5):617-29.
491. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. Auton Neurosci. 2000 Dec 20;85(1-3):1-17.
492. Bertolizio G, Mason L, Bissonnette B. Brain temperature: heat production, elimination and clinical relevance. Paediatr Anaesth. 2011;21(4):347-58.
493. Bertossi E et al. Transcranial direct current stimulation of the medial prefrontal cortex dampens mind-wandering in men. Sci Rep. 2017 Dec 5;7(1):16962.
494. Bertuzzi M, Chang W, Ampatzis K. Adult spinal motoneurons change their neurotransmitter phenotype to control locomotion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(42):E9926-E9933.
495. Besle J et al. Is Human Auditory Cortex Organization Compatible With the Monkey Model? Contrary Evidence From Ultra-High-Field Functional and Structural MRI. Cereb Cortex. 2019 Jan 1;29(1):410-28.

496. Best PJ, White AM, Minai A. Spatial processing in the brain: the activity of hippocampal place cells. Annu Rev Neurosci. 2001 Mar;24(1):459-86.
497. Betourne A et al. Decreased motivational properties of morphine in mouse models of cancerous- or inflammatory-chronic pain: implication of supraspinal neuropeptide FF(2) receptors. Neuroscience. 2008 Nov 11;157(1):12-21.
498. Betz W. Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. Centralblatt fur die medicinischen Wissenschaften. 1874; 12(37):578-80; 12(38):595-9.
499. Betz W. Die Untersuchungsmethode des Centralnerven-Systems des Menschen. Archiv für Mikroskopische Anatomie (Herausgegeben von Max Schultze; Bonn, Verlag von Max Cohen & Sohn). 1873; IX:101-17.
500. Betz W. Ueber die feinere Struktur der Gehirnrinde des Menschen. Centralblatt fur die medicinischen Wissenschaften. 1881; 19(11):193-5; 19(12):209-13; 19(13):231-33.
501. Bevan MD, Atherton JF, Baufreton J. Cellular principles underlying normal and pathological activity in the subthalamic nucleus. Curr Opin Neurobiol. 2006;16(6):621-8.
502. Beyrer C et al. The increase in global HIV epidemics in MSM. AIDS. 2013 Nov 13;27(17):2665-78.
503. Bezaire MJ, Soltesz I. Quantitative assessment of CA1 local circuits: knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. Hippocampus. 2013 Sep;23(9):751-85.
504. Bezler A et al. Tissue- and sex-specific small RNAomes reveal sex differences in response to the environment. PLoS Genet. 2019 Feb 8;15(2):e1007905.
505. Bhat S et al. Rab35 and its effectors promote formation of tunneling nanotubes in neuronal cells. Sci Rep. 2020 Oct 8;10(1):16803.
506. Bhat V, Onaivi ES, Sharma V. Endocannabinoid system components as potential neuroimmune therapeutic targets in tinnitus. Front Neurol. 2023 May 25;14:1148327.
507. Bhuiyan SA et al. Systematic evaluation of isoform function in literature reports of alternative splicing. BMC Genomics. 2018;19(1):637.
508. Białowąs J. Topography of the nuclei and distribution of acetylcholinesterase activity in the septum of the telencephalon in man. Folia Morphol. 1976;35(4):405-12.
509. Bianchi F et al. Membrane mechanical properties regulate the effect of strain on spontaneous electrophysiology in human iPSC-derived neurons. Neuroscience. 2019;404:165-74.
510. Bianciardi M et al. In vivo functional connectome of human brainstem nuclei of the ascending arousal, autonomic, and motor systems by high spatial resolution 7-Tesla fMRI. MAGMA. 2016 Jun;29(3):451-62.
511. Bianco IH, Wilson SW. The habenular nuclei: a conserved asymmetric relay station in the vertebrate brain. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2009;364(1519):1005-20.
512. Bianconi E et al. An estimation of the number of cells in the human body. Ann Hum Biol. 2013 Nov-Dec;40(6):463-71.
513. Bibi S et al. Is Botox for anal pain an effective treatment option? Postgrad Med. 2016;128(1):41-5.
514. Biering-Sørensen F, Jennum P, Laub M. Sleep disordered breathing following spinal cord injury. Respir Physiol Neurobiol. 2009 Nov;169(2):165-70.
515. Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. Spinal Cord. 2006;44(12):708-22.
516. Biktimirov A et al. Spinal cord stimulation and intrathecal baclofen therapy for patients with severe spasticity after spinal cord injury. Prog Brain Res. 2020;258:79-99.
517. Billette J, Tadros R. An integrated overview of AV node physiology. Pacing Clin Electrophysiol. 2019 Jul;42(7):805-20.
518. Billings JD et al. Factors associated with previously undiagnosed human immunodeficiency virus infection in a population of men who have sex with men and male-to-female transgender women in Lima, Peru. Medicine (Baltimore). 2016 Oct;95(42):e5147.
519. Bin-Alamer O et al. Penetrating spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis of clinical features and treatment outcomes. Spinal Cord. 2022 Oct;60(10):845-53.
520. Binder DK, Schaller K, Clusmann H. The seminal contributions of Johann-Christian Reil to anatomy, physiology, and psychiatry. Neurosurgery. 2007 Nov 1;61(5):1091-6.
521. Binder MD, Powers RK, Heckman CJ. Nonlinear Input-Output Functions of Motoneurons. Physiology (Bethesda). 2020 Jan 1;35(1):31-9.
522. Bingham B et al. Early adolescence as a critical window during which social stress distinctly alters behavior and brain norepinephrine activity. Neuropsychopharmacology. 2011;36(4):896-909.
523. Bischoff S et al. Spatial distribution of kainate receptor subunit mRNA in the mouse basal ganglia and ventral mesencephalon. J Comp Neurol. 1997;379(4):541-62.
524. Bischof M. Blophotons — the light in our cells. J Optomenic Photother. 2005 Mar;1-5.
525. Bisconte JC, Marty R. Analyse chronoarchitectonique du cereveau de rat par radioautographie. I. Histogenèse du télencéphale [Chronoarchitectonic analysis of the rat brain using radioautography. I. Histogenesis of the telencephalon]. J Hirnforsch. 1975;16(1):55-74.
526. Bittencourt JC et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. J Comp Neurol. 1992 May 8;319(2):218-45.
527. Bizzotto S, Walsh CA. Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2022;23(5):275-86.
528. Bizzotto S. The human brain through the lens of somatic mosaicism. Front Neurosci. 2023;17:1172469.
529. Bjerknes TL, Moser EI, Moser MB. Representation of geometric borders in the developing rat. Neuron. 2014 Apr 2;82(1):71-8.
530. Bjorefeldt A et al. Human cerebrospinal fluid increases the excitability of pyramidal neurons in the in vitro brain slice. J Physiol. 2015 Jan 1;593(1):231-43.
531. Bjorefeldt A et al. Neuromodulation via the cerebrospinal fluid: insights from recent in vitro studies. Front Neural Circuits. 2018 Feb 5;12:5.
532. Björklund A, Skagerberg G. Evidence for a major spinal cord projection from the diencephalic A11 dopamine cell group in the rat using transmitter-specific fluorescent retrograde tracing. Brain Res. 1979;177(1):170-5.
533. Blaabjerg M, Zimmer J. The dentate mossy fibers: structural organization, development and plasticity. Prog Brain Res. 2007;163:85-107.
534. Black DL. Protein diversity from alternative splicing: a challenge for bioinformatics and post-genome biology. Cell. 2000 Oct 27;103(3):367-70.
535. Black DS, Christodoulou G, Cole S. Mindfulness meditation and gene expression: a hypothesis-generating framework. Curr Opin Psychol. 2019;28:302-6.
536. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system. Physiol Behav. 2017;176(3):139-48.
537. Blackburn M, Van Vliet P, Mockett SP. Reliability of measurements obtained with the Modified Ashworth Scale in the lower extremities of people with stroke. Phys Ther. 2002;82(1):25-34.
538. Blackshaw S, Snyder SH. Encephalopsin: a novel mammalian extraretinal opsin discretely localized in the brain. J Neurosci. 1999 May 15;19(10):3681-90.
539. Blackstone C, O'Kane CJ, Reid E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway. Nat Rev Neurosci. 2011;12(1):31-42.
540. Blagoev KB et al. Modelling the magnetic signature of neuronal tissue. Neuroimage. 2007;37(1):137-48.
541. Blair HT, Gupta K, Zhang K. Conversion of a phase- to a rate-coded position signal by a three-stage model of theta cells, grid cells, and place cells. Hippocampus. 2008 Dec;18(12):1239-55.
542. Blair JA et al. Skeletal Trauma Research Consortium (STReC). Are spine injuries sustained in battle truly different? Spine J. 2012 Sep;12(9):824-9.
543. Blair ME, Shimp TA. Consequences of an unpleasant experience with music: a second-order negative conditioning perspective. Journal of Advertising, 1992;21(1):35-43.
544. Blanc F et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2016 Jul 20;8:31.
545. Blanco PJ, Müller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(3):108-17.
546. Blanco-Centurion C et al. Optogenetic activation of melanin-concentrating hormone neurons increases non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep during the night in rats. Eur J Neurosci. 2016 Nov;44(10):2846-57.
547. Bland BH, Oddie SD. Anatomical, electrophysiological and pharmacological studies of ascending brainstem hippocampal synchronizing pathways. Neurosci Biobehav Rev. 1998;22(2):259-73.
548. Bland BH et al. Intracellular records of carbachol-induced theta rhythm in hippocampal slices. Brain Res. 1988;447(2):364-8.

549. Blanke O, Metzinger T. Full-body illusions and minimal phenomenal selfhood. Trends Cogn Sci. 2009;13(1):7-13.
550. Blanke O, Slater M, Serino A. Behavioral, neural, and computational principles of bodily self-consciousness. Neuron. 2015;88(1):145-66.
551. Blanke O. Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. Nat Rev Neurosci. 2012;13(8):556-71.
552. Blanquie O et al. Homeostatic interplay between electrical activity and neuronal apoptosis in the developing neocortex. Neuroscience. 2017;358:190-200.
553. Blefari ML et al. Bilateral Rolandic operculum processing underlying heartbeat awareness reflects changes in bodily self-consciousness. Eur J Neurosci. 2017 May;45(10):1300-12.
554. Blesch A, Tuszynski MH. Spinal cord injury: plasticity, regeneration and the challenge of translational drug development. Trends Neurosci. 2009;32(1):41-7.
555. Blight AR. Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: analysis of myelinated axons by line-sampling. Neuroscience. 1983 Oct;10(2):521-43.
556. Blinkov SM, Glezer II. The Human Brain in Figures and Tables. New York, Basic Books/Plenum Press, 1968. 482 p.
557. Bliss TVP, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol. 1973;232(2):331-56.
558. Blom JN, Feng Q. Cardiac repair by epicardial EMT: current targets and a potential role for the primary cilium. Pharmacol Ther. 2018;186:114-29.
559. Blonder LX, Burns AF, Bowers D, Moore RW, Heilman KM. Right hemisphere facial expressivity during natural conversation. Brain Cogn. 1993 Jan;21(1):44-56.
560. Blondin DP, Haman F. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. Handb Clin Neurol. 2018;156:153-73.
561. Bluehm K. Commentary: Commentary: Beauty requires thought. Front Psychol. 2018 Oct 9;9:1917.
562. Blum A. A bedside conversation with Wilder Penfield. CMAJ. 2011;183(7):745-6.
563. Blumenthal NR, Hermanson O, Heimrich B, Shastri VP. Stochastic nanoroughness modulates neuron-astrocyte interactions and function via mechanosensing cation channels. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(45):16124-9.
564. Blyth BJ, Bazarian JJ. Traumatic alterations in consciousness: traumatic brain injury. Emerg Med Clin North Am. 2010;28(3):571-94.
565. Boakye M, Leigh BC, Skelly AC. Quality of life in persons with spinal cord injury: comparisons with other populations. J Neurosurg Spine. 2012;17(1 Suppl):29-37.
566. Bob P et al. Conscious brain, metacognition and schizophrenia. Int J Psychophysiol. 2016 Jul;105:1-8.
567. Boban M, Kostovic I, Simic G. Nucleus subputaminalis: neglected part of the basal nucleus of Meynert. Brain. 2006;129(Pt4):E42.
568. Boccaletto P et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. Nucleic Acids Res. 2018 Jan 4;46(D1):D303–D307.
569. Boccaletto P et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2021 update. Nucleic Acids Res. 2022;50(D1):D231-D235.
570. Boccara CN et al. Grid cells in pre- and parasubiculum. Nat Neurosci. 2010 Aug;13(8):987-94.
571. Boccia M et al. Where does brain neural activation in aesthetic responses to visual art occur? Meta-analytic evidence from neuroimaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jan;60:65-71.
572. Bochorishvili G et al. Pre-Bötzinger complex receives glutamatergic innervation from galaninergic and other retrotrapezoid nucleus neurons. J Comp Neurol. 2012 Apr 1;520(5):1047-61.
573. Bochorishvili G et al. The orexinergic neurons receive synaptic input from C1 cells in rats. J Comp Neurol. 2014;522(17):3834-46.
574. Bock O. Cajal, Golgi, Nansen, Schäfer and the neuron doctrine. Endeavour. 2013 Dec;37(4):228-34.
575. Bodranghien F et al. Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. Cerebellum. 2016 Jun;15(3):369-91.
576. Boeckle M et al. Neural correlates of conversion disorder: overview and meta-analysis of neuroimaging studies on motor conversion disorder. BMC Psychiatry. 2016 Jun 10;16:195.
577. Boehmer U, Miao X, Ozonoff A. Cancer survivorship and sexual orientation. Cancer. 2011 Aug 15;117(16):3796-804.
578. Boehmer U, Ozonoff A, Miao X. An ecological analysis of colorectal cancer incidence and mortality: differences by sexual orientation. BMC Cancer. 2011 Sep 21;11:400.
579. Boehmer U et al. Sexual minority population density and incidence of lung, colorectal and female breast cancer in California. BMJ Open. 2014 Mar 26;4(3):e004461.
580. Boehmer U et al. Sexual minority population density and incidence of lung, colorectal and female breast cancer in California. BMJ Open. 2014 Mar 26;4(3):e004461.
581. Böhm C et al. Routes to, from and within the subiculum. Cell Tissue Res. 2018;373(3):557-63.
582. Böhm UL et al. CSF-contacting neurons regulate locomotion by relaying mechanical stimuli to spinal circuits. Nat Commun. 2016 Mar 7;7:10866.
583. Bohr T et al. The glymphatic system: Current understanding and modeling. iScience. 2022 Aug 20;25(9):104987.
584. Boissard R et al. Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. Eur J Neurosci. 2003;18(6):1627-39.
585. Boissard R et al. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. Eur J Neurosci. 2002;16(10):1959-73.
586. Boisvert I et al. Cochlear implantation outcomes in adults: A s oping review. PLoS One. 2020 May 5;15(5):e0232421.
587. Bókkon I et al. Endogenous spontaneous ultraweak photon emission in the formation of eye-specific retinogeniculate projections before birth. Rev Neurosci. 2016 Jun 1;27(4):411-9.
588. Bókkon I et al. Estimation of the number of biophotons involved in the visual perception of a single-object image: biophoton intensity can be considerably higher inside cells than outside. J Photochem Photobiol B. 2010 Sep 2;100(3):160-6.
589. Bókkon I, Mallick BN, Tuszynski JA. Near death experiences: a multidisciplinary hypothesis. Front Hum Neurosci. 2013 Sep 11;7:533.
590. Bolam JP, Francis CM, Henderson Z. Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. Neuroscience. 1991;41(2-3):483-94.
591. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. Cell Stem Cell. 2018 Apr 5;22(4):589-599.e5.
592. Bollmann L, Koser DE, Shahapure R, Gautier HO, Holzapfel GA, Scarcelli G, Gather MC, Ulbricht E, Franze K. Microglia mechanics: immune activation alters traction forces and durotaxis. Front Cell Neurosci. 2015 Sep 23;9:363.
593. Bonaventura G, Incontro S, Iemmolo R, La Cognata V, Barbagallo I, Costanzo E, Barcellona ML, Pellitteri R, Cavallaro S. Dental mesenchymal stem cells and neuro-regeneration: a focus on spinal cord injury. Cell Tissue Res. 2020 Mar;379(3):421-8.
594. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. Front Neurosci. 2018 Feb 7;12:49.
595. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract. Front Immunol. 2017 Nov 2;8:1452.
596. Bonaz B et al. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(3):208-21.
597. Bonfanti L et al. Adult neurogenesis and «immature» neurons in mammals: an evolutionary trade-off in plasticity? Brain Struct Funct. 2024;229(8):1775-93.
598. Bono J, Wilmes KA, Clopath C. Modelling plasticity in dendrites: from single cells to networks. Curr Opin Neurobiol. 2017;46:136-41.
599. Bonzano S et al. Adult born olfactory bulb dopaminergic interneurons: molecular determinants and experience-dependent plasticity. Front Neurosci. 2016 May 6;10:189.
600. Boocock D et al. Theory of mechanochemical patterning and optimal migration in cell monolayers. Nat. Phys. 2021 Sep 28; 17, 267-74.
601. Booker SA, Vida I. Morphological diversity and connectivity of hippocampal interneurons. Cell Tissue Res. 2018;373(3):619-41.
602. Boon P et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. Curr Opin Neurol. 2018;31(2):198-210.
603. Boon P et al. Vagus nerve stimulation and cognition. Seizure. 2006;15(4):259-63.
604. Boonpirak N, Apinhasmit W. Length and caudal level of termination of the spinal cord in Thai adults. Acta Anat (Basel). 1994;149(1):74-8.

605. Booth KT et al. Intracellular Regulome Variability Along the Organ of Corti: Evidence, Approaches, Challenges, and Perspective. Front Genet. 2018 May 8;9:156.
606. Bordon Y. Neuroimmunology: a brain drain. Nat Rev Immunol. 2015 Jul;15(7):404.
607. Borghammer P. How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. Mov Disord. 2018;33(1):48-57.
608. Borgonovo T, Solarewicz MM, Vaz IM, Daga D, Rebelatto CL, Senegaglia AC, Ribeiro E, Cavalli IJ, Brofman PS. Emergence of clonal chromosomal alterations during the mesenchymal stromal cell cultivation. Mol Cytogenet. 2015 Dec 1;8:94.
609. Borison HL, Borison R, McCarthy LE. Brain stem penetration by horseradish peroxidase from the cerebrospinal fluid spaces in the cat. Exp Neurol. 1980;69(2):271-89.
610. Borjini N et al. Imaging the dynamic interactions between immune cells and the neurovascular interface in the spinal cord. Exp Neurol. 2019 Dec;322:113046.
611. Borlongan CV et al. Intracerebral transplantation of porcine choroid plexus provides structural and functional neuroprotection in a rodent model of stroke. Stroke. 2004 Sep;35(9):2206-10.
612. Borodinsky LN, Belgacem YH. Crosstalk among electrical activity, trophic factors and morphogenetic proteins in the regulation of neurotransmitter phenotype specification. J Chem Neuroanat. 2016;73:3-8.
613. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. Behav Brain Sci. 2018 Jan 24:1-54.
614. Borsboom D, Cramer AOJ, Kalis A. Reductionism in retreat. Behav Brain Sci. 2019 Jan;42:e32.
615. Bos et al. Activation of 5-HT2A receptors upregulates the function of the neuronal K-Cl cotransporter KCC2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jan 2;110(1):348-53.
616. Boss BD et al. On the numbers of neurons on fields CA1 and CA3 of the hippocampus of Sprague-Dawley and Wistar rats. Brain Res. 1987;406(1-2):280-7.
617. Bösch H, Steinkamp F, Boller E. Examining psychokinesis: the interaction of human intention with random number generators — a meta-analysis. Psychol Bull. 2006;132(4):497-523.
618. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. Neuropsychol Rev. 2010;20(3):261-70.
619. Boswell CW, Ciruna B. Understanding idiopathic scoliosis: a new Zebrafish school of thought. Trends Genet. 2017;33(3):183-96.
620. Bota M, Sporns O, Swanson LW. Neuroinformatics analysis of molecular expression patterns and neuron populations in gray matter regions: the rat BST as a rich exemplar. Brain Res. 2012;1450:174-93.
621. Botvinick M et al. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. Nature. 1999 Nov 11;402(6758):179-81.
622. Botvinick MM et al. Conflict monitoring and cognitive control. Psychol Rev. 2001;108(3):624-52.
623. Boudin H et al. Cellular distribution of neurotensin receptors in rat brain: immunohistochemical study using an antipeptide antibody against the cloned high affinity receptor. J Comp Neurol. 1996;373(1):76-89.
624. Boufidis D et al. Bio-inspired electronics: Soft, biohybrid, and «living» neural interfaces. Nat Commun. 2025;16(1):1861.
625. Boulenguez P et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. Nat Med. 2010 Mar;16(3):302-7.
626. Boulingre M, Portillo-Lara R, Green RA. Biohybrid neural interfaces: improving the biological integration of neural implants. Chem Commun (Camb). 2023;59(100):14745-58.
627. Boulos LJ, Darcq E, Kieffer BL. Translating the habenula — from rodents to humans. Biol Psychiatry. 2017;81(4):296-305.
628. Boulton M et al. Contribution of extracranial lymphatics and arachnoid villi to the clearance of a CSF tracer in the rat. Am J Physiol. 1999 Mar;276(3):R818-23.
629. Boulton M et al. Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. Am J Physiol. 1998 Jan;274(1):R88-96.
630. Boulton M et al. Drainage of CSF through lymphatic pathways and arachnoid villi in sheep: measurement of 125I-albumin clearance. Neuropathol Appl Neurobiol. 1996 Aug;22(4):325-33.
631. Bourassa EA et al. Selective C1 lesioning slightly decreases angiotensin II type I receptor expression in the rat rostral ventrolateral medulla (RVLM). Neurochem Res. 2015;40(10):2113-20.
632. Bourdillon P et al. Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. Front Neurosci. 2019 Mar 18;13:223.
633. Bourdillon P et al. Similarities and differences in neuroplasticity mechanisms between brain gliomas and nonlesional epilepsy. Epilepsia. 2017;58(12):2038-47.
634. Bouso J et al. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Apr;25(4):483-92.
635. Bouthenet ML et al. A detailed mapping of histamine H1-receptors in guinea-pig central nervous system established by autoradiography with [125I]iodobolpyramine. Neuroscience. 1988;26(2):553-600.
636. Bouwer FL et al. What makes a rhythm complex? The influence of musical training and accent type on beat perception. PLoS One. 2018 Jan 10;13(1):e0190322.
637. Bove C, Travagli RA. Neurophysiology of the brain stem in Parkinson's disease. J Neurophysiol. 2019 May 1;121(5):1856-64.
638. Bowary P, Greenberg BD. Noninvasive focused ultrasound for neuromodulation: a review. Psychiatr Clin North Am. 2018;41(3):505-14.
639. Bowen AE et al. Short sleep, insomnia symptoms, and evening chronotype are correlated with poorer mood and quality of life in adolescent transgender males. Sleep Health. 2021 Aug;7(4):445-50.
640. Bower NI, Hogan BM. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. J Mol Med. 2018;96(5):383-90.
641. Bower NI et al. Mural lymphatic endothelial cells regulate meningeal angiogenesis in the zebrafish. Nat Neurosci. 2017 Jun;20(6):774-83.
642. Bowers J. How sounds going into our ears become words going through our brains. Psychol Rev. 2016;123:600-12.
643. Boyajian CL, Loughlin SE, Leslie FM. Anatomical evidence for alpha-2 adrenoceptor heterogeneity: differential autoradiographic distributions of [3H]rauwolscine and [3H]idazoxan in rat brain. J Pharmacol Exp Ther. 1987;241(3):1079-91.
644. Boycott BB, Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. J Physiol. 1974;240(2):397-419.
645. Bozanovic-Sosic R, Mollanji R, Johnston MG. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001 Sep;281(3):R909-16.
646. Braak H, Braak E. The pyramidal cells of Betz within the cingulate and precentral gigantopyramidal field in the human brain. A Golgi and pigmentarchitectonic study. Cell Tissue Res. 1976 Sep 6;172(1):103-19.
647. Braak H, Del Tredici K. Anterior cingulate cortex TDP-43 pathology in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2018 Jan 1;77(1):74-83.
648. Braak H. A primitive gigantopyramidal field buried in the depth of the cingulate sulcus of the human brain. Brain Res. 1976 Jun 25;109(2):219-33.
649. Braak H. Zur Pigmentarchitektonik der Großhirnrinde des Menschen. I. Regio entorhinalis [Pigmentarchitecture of the human cortex cerebri. I. Regio entorhinalis]. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1972;127(3):407-38.
650. Braak H et al. Pathological TDP-43 changes in Betz cells differ from those in bulbar and spinal α-motoneurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol. 2017 Jan;133(1):79-90.
651. Brack KE. The heart's «little brain» controlling cardiac function in the rabbit. Exp Physiol. 2015;100(4):348-53.
652. Bradbury MW, Cole DF. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour. J Physiol. 1980 Feb 1;299(1):353-65.
653. Bradbury MW, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. Am J Physiol. 1981 Apr;240(4):F329-36.
654. Bradbury MW, Westrop RJ. Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. J Physiol. 1983 Jun 1;339(1):519-34.

655. Bradfield LA et al. The thalamostriatal pathway and cholinergic control of goal-directed action: interlacing new with existing learning in the striatum. Neuron. 2013;79(1):153-66.
656. Brailoiu E et al. Distribution and characterization of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 in the rat central nervous system. J Endocrinol. 2007;193(2):311-21.
657. Brakel K, Hook MA. SCI and depression: does inflammation commandeer the brain? Exp Neurol. 2019 Oct;320:112977.
658. Bramhall NF et al. Lgr5-positive supporting cells generate new hair cells in the postnatal cochlea. Stem Cell Reports. 2014 Feb 20;2(3):311-22.
659. Branchereau P, Chapron J, Meyrand P. Descending 5-hydroxytryptamine raphe inputs repress the expression of serotonergic neurons and slow the maturation of inhibitory systems in mouse embryonic spinal cord. J Neurosci. 2002;22(7):2598-606.
660. Branco AF, Allen BG. G protein-coupled receptor signaling in cardiac nuclear membranes. J Cardiovasc Pharmacol. 2015 Feb;65(2):101-9.
661. Brandon MP et al. Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning. Science. 2011 Apr 29;332(6029):595-9.
662. Bratincsák A, Kovács ZI, Palkovits M. Direct neuronal projection from a brainstem thermosensitive cell group to the preoptic thermoregulatory center. Neuroscience. 2008;156(4):966-72.
663. Bráz JM, Basbaum AI. Triggering genetically-expressed transneuronal tracers by peripheral axotomy reveals convergent and segregated sensory neuron-spinal cord connectivity. Neuroscience. 2009;163(4):1220-32.
664. Brecht M et al. An isomorphic mapping hypothesis of the grid representation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 Dec 23;369(1635):20120521.
665. Brechtel K et al. Intrinsic locomotor outcome in dorsal transection of rat spinal cord: predictive value of minimal incision depth. Spinal Cord. 2006;44(10):605-13.
666. Breit S et al. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. Front Psychiatry. 2018 Mar 13;9:44.
667. Brener J, Ring C. Towards a psychophysics of interoceptive processes: the measurement of heartbeat detection. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160015.
668. Brennan D, Wu T, Fan J. Morphometrical Brain Markers of Sex Difference. Cereb Cortex. 2021;31(8):3641-9.
669. Bresnahan JJ et al. The demographics of pain after spinal cord injury: A survey of our model system. Spinal Cord Ser Cases. 2022;8(1):14.
670. Breton É, Juster RP, Booij L. Gender and sex in eating disorders: A narrative review of the current state of knowledge, research gaps, and recommendations. Brain Behav. 2023 Apr;13(4):e2871.
671. Brevig HN et al. Hypocretin and GABA interact in the pontine reticular formation to increase wakefulness. Sleep. 2010;33(10):1285-93.
672. Briand LA et al. Modulators in concert for cognition: modulator interactions in the prefrontal cortex. Prog Neurobiol. 2007;83(2):69-91.
673. Bridgers SL et al. A cerebral effect of carotid sinus stimulation: observation during intraoperative electroencephalographic monitoring. Arch Neurol. 1985;42(6):574-7.
674. Brie B et al. Brain control of sexually dimorphic liver function and disease: the endocrine connection. Cell Mol Neurobiol. 2019 Mar;39(2):169-180.
675. Brielmann AA, Pelli DG. Beauty requires thought. Curr Biol. 2017 May 22;27(10):1506-1513.e3.
676. Brierley JB. The penetration of particulate matter from the cerebrospinal fluid into the spinal ganglia, peripheral nerves, and perivascular spaces of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1950;13(3):203-15.
677. Brigande JV, Heller S. Quo vadis, hair cell regeneration? Nat Neurosci. 2009 Jun;12(6):679-85.
678. Brimblecombe KR, Cragg SJ. The striosome and matrix compartments of the striatum: a path through the labyrinth from neurochemistry toward function. ACS Chem Neurosci. 2017;8(2):235-42.
679. Bringmann H. Sleep-active neurons: conserved motors of sleep. Genetics. 2018;208(4):1279-89.
680. Brinker T et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. Fluids Barriers CNS. 2014 May 1;11:10.
681. Brinkman DJ et al. Neuroimmune interactions in the gut and their significance for intestinal immunity. Cells. 2019;8(7):670.
682. Brinkmann S. Towards an expansive hybrid psychology: integrating theories of the mediated mind. Integr Psychol Behav Sci. 2011 Mar;45(1):1-20.
683. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. Front Cell Neurosci. 2015 Dec 17;9:476.
684. Broad KD et al. Previous maternal experience potentiates the effect of parturition on oxytocin receptor mRNA expression in the paraventricular nucleus. Eur J Neurosci. 1999;11(10):3725-37.
685. Broca P. Mémoires sur le cerveau de l'homme et des primates (introduction et des notes par S. Pozzi). Paris, C. Reinwald, 1888. 840 p.
686. Brocard C, Plantier V, Boulenguez P, Liabeuf S, Bouhadfane M, Viallat-Lieutaud A, Vinay L, Brocard F. Cleavage of Na(+) channels by calpain increases persistent Na(+) current and promotes spasticity after spinal cord injury. Nat Med. 2016 Apr;22(4):404-11.
687. Brock JA, McAllen RM. Spinal cord thermosensitivity: an afferent phenomenon? Temperature. 2016;3(2):232-9.
688. Brodin L et al. Three types of GABA-immunoreactive cells in the lamprey spinal cord. Brain Res. 1990;508(1):172-5.
689. Brohawn SG, Su Z, MacKinnon R. Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K+ channels. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(9):3614-9.
690. Broman N et al. Gambling, Gaming, and Internet Behavior in a Sexual Minority Perspective. A Cross-Sectional Study in Seven European Countries. Front Psychol. 2022 Apr 11;12:707645.
691. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. Neuron. 2010;68(5):815-34.
692. Brook A. Introduction: philosophy in and philosophy of cognitive science. Top Cogn Sci. 2009;1(2):216-30.
693. Brösamle C, Schwab ME. Cells of origin, course, and termination patterns of the ventral, uncrossed component of the mature rat corticospinal tract. J Comp Neurol. 1997;386(2):293-303.
694. Brosch R. What we 'see' when we read: visualization and vividness in reading fictional narratives. Cortex. 2018 Aug;105:135-143.
695. Broton JG et al. Kinematic analysis of limb position during quadrupedal locomotion in rats. J Neurotrauma. 1996;13(7):409-16.
696. Browder J, Browder A, Kaplan HA. The venous sinuses of the cerebral dura mater. I. Anatomical structures within the superior sagittal sinus. Arch Neurol. 1972 Feb;26(2):175-80.
697. Brown A, Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2019;14(12):2054-62.
698. Brown A, Weaver LC. The dark side of neuroplasticity. Exp Neurol. 2012;235(1):133-41.
699. Brown AM. Brain glycogen re-awakened. J Neurochem. 2004;89(3):537-52.
700. Brown B et al. Human papillomavirus-related cancer surveillance, prevention, and screening among transgender men and women: neglected populations at high risk. LGBT Health. 2017 Oct;4(5):315-9.
701. Brown CG et al. Study of the therapeutic effects of proximal intercessory prayer (STEPP) on auditory and visual impairments in rural Mozambique. South Med J. 2010 Sep;103(9):864-9.
702. Brown J et al. Prevalence of cancer risk factors among transgender and gender diverse individuals: a cross-sectional analysis using UK primary care data. Br J Gen Pract. 2023 Jun 29;73(732):e486-e492.
703. Brown R, Groves AK. Hear, Hear for Notch: Control of Cell Fates in the Inner Ear by Notch Signaling. Biomolecules. 2020 Feb 28;10(3):370.
704. Brown RE, McKenna JT. Turning a negative into a positive: ascending GABAergic control of cortical activation and arousal. Front Neurol. 2015 Jun 11;6:135.
705. Brown RE et al. Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev. 2012;92(3):1087-187.
706. Brown RE et al. Electrophysiological characterization of neurons in the dorsolateral pontine rapid-eye-movement sleep induction zone of the rat: intrinsic membrane properties and responses to carbachol and orexins. Neuroscience. 2006 Dec;143(3):739-55.
707. Brown R et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. Cardiovasc Res. 2018 Sep 1;114(11):1462-73.
708. Brown SP, Brenowitz SD, Regehr WG. Brief presynaptic bursts evoke synapse-specific retrograde inhibition mediated by endogenous cannabinoids. Nat Neurosci. 2003;6(10):1048-57.
709. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation. Gastroenterology. 2017;152(4):730-44.
710. Bruinstroop E et al. Spinal projections of the A5, A6 (locus coeruleus), and A7 noradrenergic cell groups in rats. J Comp Neurol. 2012 Jun 15;520(9):1985-2001.
711. Brüne M et al. Neuroanatomical correlates of suicide in psychosis: the possible role of von Economo neurons. PLoS One. 2011;6(6):e20936.

712. Brüne M et al. Von Economo neuron density in the anterior cingulate cortex is reduced in early onset schizophrenia. Acta Neuropathol. 2010 Jun;119(6):771-8.
713. Bruni JE, Reddy K. Ependyma of the central canal of the rat spinal cord: a light and transmission electron microscopic study. J Anat. 1987;152:55-70.
714. Bruno S et al. Role of extracellular vesicles in stem cell biology. Am J Physiol Cell Physiol. 2019 Aug 1;317(2):C303-C313.
715. Bryson JB et al. An optogenetic cell therapy to restore control of target muscles in an aggressive mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Elife. 2024;12:RP88250.
716. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Sep;92:104-27.
717. Bucchieri F et al. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? J Anat. 2015;227(5):702-3.
718. Buchanan GF, Richerson GB. Central serotonin neurons are required for arousal to CO2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(37):16354-9.
719. Buckley CL et al. The free energy principle for action and perception: a mathematical review. J Math Psychol. 2017;81:55-79.
720. Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. Front Cell Neurosci. 2015 Jul 8;9:257.
721. Budday S et al. Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation. J Mech Behav Biomed Mater. 2015 Jun;46:318-30.
722. Buetfering C, Allen K, Monyer H. Parvalbumin interneurons provide grid cell-driven recurrent inhibition in the medial entorhinal cortex. Nat Neurosci. 2014 May 6;17(5):710-8.
723. Buffington SA et al. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. Cell. 2016;165(7):1762-75.
724. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. Nat Rev Neurosci. 2005;6(10):755-65.
725. Buhusi CV, Oprisan SA, Buhusi M. Clocks within clocks: timing by coincidence detection. Curr Opin Behav Sci. 2016;8:207-13.
726. Buhusi CV, Oprisan SA. Time-scale invariance as an emergent property in a perceptron with realistic, noisy neurons. Behav Processes. 2013;95:60-70.
727. Buishas J, Gould IG, Linninger AA. A computational model of cerebrospinal fluid production and reabsorption driven by Starling forces. Croat Med J. 2014;55(5):481-97.
728. Bui TV et al C. Genetically identified spinal interneurons integrating tactile afferents for motor control. J Neurophysiol. 2015;114(6):3050-63.
729. Bullen A et al. Localized disorganization of the cochlear inner hair cell synaptic region after noise exposure. Biol Open. 2019 Jan 7;8(1):bio038547.
730. Buller KM et al. A critical role for the parabrachial nucleus in generating central nervous system responses elicited by a systemic immune challenge. J Neuroimmunol. 2004;152(1-2):20-32.
731. Bunney BS, Chiodo LA, Grace AA. Midbrain dopamine system electrophysiological functioning: a review and new hypothesis. Synapse. 1991;9(2):79-94.
732. Burazin TCD et al. Restricted, but abundant, expression of the novel rat gene-3 (R3) relaxin in the dorsal tegmental region of brain. J Neurochem. 2002;82(6):1553-7.
733. Burdakov D, Karnani MM, Gonzalez A. Lateral hypothalamus as a sensor-regulator in respiratory and metabolic control. Physiol Behav. 2013;121:117-24.
734. Burgalossi A, Brecht M. Cellular, columnar and modular organization of spatial representations in medial entorhinal cortex. Curr Opin Neurobiol. 2014 Feb;24(1):47-54.
735. Burgess N, Barry C, O'Keefe J. An oscillatory interference model of grid cell firing. Hippocampus. 2007;17(9):801-12.
736. Burgess N. Grid cells and theta as oscillatory interference: theory and predictions. Hippocampus. 2008;18(12):1157-74.
737. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. Neurology. 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2):S20-6.
738. Burke DA, Magnuson DSK. Basso, Beattie, and Bresnahan scale locomotor assessment following spinal cord injury and its utility as a criterion for other assessments. In: Animal models of acute neurological injuries II. Injury and mechanistic assessments, Volume 2, Chapter 47. Chen J, Xu X-M, Xu ZC, Zhang JH (eds). Humana Press. 2012. XVIII, 718 p., P. 591-604.
739. Burke D et al. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pain. 2017;21(1):29-44.
740. Burmeister J et al. Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical trigeminal neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015 Dec 3;16:550.
741. Burnashev N et al. Divalent ion permeability of AMPA receptor channels is dominated by the edited form of a single subunit. Neuron. 1992;8(1):189-98.
742. Burney RE et al. Incidence, characteristics, and outcome of spinal cord injury at trauma centers in North America. Arch Surg. 1993;128(5):596-9.
743. Burns A et al. Optimizing the management of disabling spasticity following spinal cord damage: the ability network — an international initiative. Arch Phys Med Rehabil. 2016 Dec;97(12):2222-8.
744. Burns CM et al. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. Nature. 1997 May 15;387(6630):303-8.
745. Burns SP et al. Sleep apnea syndrome in chronic spinal cord injury: associated factors and treatment. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(10):1334-9.
746. Burri A. Sexual sensation seeking, sexual compulsivity, and gender identity and its relationship with sexual functioning in a population sample of men and women. J Sex Med. 2017;14(1):69-77.
747. Burt JL et al. A psychophysiological evaluation of the perceived urgency of auditory warning signals. Ergonomics. 1995;38(11):2327-40.
748. Burwood G et al. Outer hair cell driven reticular lamina mechanical distortion in living cochleae. Hear Res. 2022 Sep 15;423:108405.
749. Bushby KM et al. Centiles for adult head circumference. Arch Dis Child. 1992;67(10):1286-7.
750. Bushman DM et al. Genomic mosaicism with increased amyloid precursor protein (APP) gene copy number in single neurons from sporadic Alzheimer's disease brains. Elife. 2015 Feb 4;4:e05116.
751. Bushman JD, Ye W, Liman ER. A proton current associated with sour taste: distribution and functional properties. FASEB J. 2015;29(7):3014-26.
752. Busija DW, Katakam PV. Mitochondrial mechanisms in cerebral vascular control: shared signaling pathways with preconditioning. J Vasc Res. 2014;51(3):175-89.
753. Bustamante G, Reiter PL, McRee AL. Cervical cancer screening among sexual minority women: findings from a national survey. Cancer Causes Control. 2021 Aug;32(8):911-7.
754. Butan C et al. Single particle cryo-EM structure of the outer hair cell motor protein prestin. Nat Commun. 2022 Jan 12;13(1):290.
755. Butcher LL et al. Organization of central cholinergic neurons revealed by combined in situ hybridization histochemistry and choline-O-acetyltransferase immunocytochemistry. Neurochem Int. 1992;21(3):429-45.
756. Butler AB, Hodos W. Comparative vertebrate neuroanatomy: evolution and adaptation (2nd ed.). New York, Wiley, 2005. 752 p.
757. Butler CD et al. Keratan sulfate proteoglycan phosphacan regulates mossy fiber outgrowth and regeneration. J Neurosci. 2004 Jan 14;24(2):462-73.
758. Butler D, Suddendorf T. Reducing the neural search space for hominid cognition: what distinguishes human and great ape brains from those of small apes? Psychon Bull Rev. 2014 Jun;21(3):590-619.
759. Butler MI et al. The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients?: Le microbiote intestinal et la santé mentale: que devrions-nous dire à nos patients? Can J Psychiatry. 2019;64(11):747-60.
760. Butler WE. Wavelet brain angiography suggests arteriovenous pulse wave phase locking. PLoS One. 2017 Nov 15;12(11):e0187014.
761. Butler WN, Taube JS. The nucleus prepositus hypoglossi contributes to head direction cell stability in rats. J Neurosci. 2015;35(6):2547-58.
762. Butruille L et al. Seasonal reorganization of hypothalamic neurogenic niche in adult sheep. Brain Struct Funct. 2018;223(1):91-109.
763. Butti C, Hof PR. The insular cortex: a comparative perspective. Brain Struct Funct. 2010 Jun 29;214(5-6):477-93.
764. Butti C et al. The cerebral cortex of the pygmy hippopotamus, Hexaprotodon liberiensis (Cetartiodactyla, Hippopotamidae): MRI, cytoarchitecture, and neuronal morphology. Anat Rec (Hoboken). 2014 Apr;297(4):670-700.
765. Butti C et al. The neocortex of cetaceans: cytoarchitecture and comparison with other aquatic and terrestrial species. Ann N Y Acad Sci. 2011 Apr;1225(1):47-58.
766. Butti C et al. The neocortex of cetartiodactyls: I. A comparative Golgi analysis of neuronal morphology in the bottlenose dolphin (Tursiops truncatus), the minke whale (Balaenoptera acutorostrata), and the humpback whale (Megaptera novaeangliae). Brain Struct Funct. 2015 Nov;220(6):3339-68.
767. Butti C et al. Total number and volume of Von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans. J Comp Neurol. 2009 Jul 10;515(2):243-59.
768. Butti C et al. Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. Cortex. 2013 Jan;49(1):312-26.
769. Büttner-Ennever JA et al. Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and Its homologue in man. J Comp Neurol. 1988;267(3):307-21.

770. Büttner-Ennever JA. The extraocular motor nuclei: organization and functional neuroanatomy. Prog Brain Res. 2006;151:95-125.
771. Buxhoeveden DP, Casanova MF. The minicolumn hypothesis in neuroscience. Brain. 2002 May;125(5):935-51.
772. Buxhoeveden DP. Minicolumn size and human cortex. Prog Brain Res. 2012;195:219-35.
773. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. Nat Neurosci. 2013 Feb 28;16(2):130-8.
774. Buzsáki G, Silva FL. High frequency oscillations in the intact brain. Prog Neurobiol. 2012 Sep;98(3):241-9.
775. Buzsáki G. Cognitive neuroscience: time, space and memory. Nature. 2013;497(7451):568-9.
776. Buzsáki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for «noisy» brain states. Neuroscience. 1989;31(3):551-70.
777. Buzsáki G et al. High-frequency network oscillation in the hippocampus. Science. 1992 May 15;256(5059):1025-7.
778. Bylsma LM, Gračanin A, Vingerhoets AJJM. The neurobiology of human crying. Clin Auton Res. 2019;29(1):63-73.
779. Byne W et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. Brain Res. 2000;856(1-2):254-8.
780. Byrne ML, Whittle S, Allen NB. The role of brain structure and function in the association between inflammation and depressive symptoms: a systematic review. Psychosom Med. 2016;78(4):389-400.
781. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci. 2008;9(2):110-22.
782. Caballero-Bleda M, Witter M. Projections from the presubiculum and the parasubiculum to morphologically characterized entorhinal-hippocampal projection neurons in the rat. Exp Brain Res. 1994;101(1):93-108.
783. Caballero-Bleda M, Witter MP. Regional and laminar organization of projections from the presubiculum and parasubiculum to the entorhinal cortex: An anterograde tracing study in the rat. J Comp Neurol. 1993 Feb 1;328(1):115-29.
784. Caban B et al. Postnatal development of the posterior hypothalamic theta rhythm and local cell discharges in rat brain slices. Dev Neurobiol. 2018;78(11):1049-63.
785. Caceres BA, Assessing and Addressing Cardiovascular Health in LGBTQ Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 Nov 10;142(19):e321-e332.
786. Caceres BA, Sharma Y, Doan D. Hypertension risk in sexual and gender minority individuals. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2022 May;20(5):339-41.
787. Caceres BA et al. A Systematic Review of Cardiovascular Disease in Sexual Minorities. Am J Public Health. 2017 Apr;107(4):e13–e21.
788. Cacha LA, Poznanski RR. Genomic instantiation of consciousness in neurons through a biophoton field theory. J Integr Neurosci. 2014 Jun;13(2):253-92.
789. Cadel L et al. Self-management of pain and depression in adults with spinal cord injury: a scoping review. J Spinal Cord Med. 2020 May;43(3):280-97.
790. Caggiano V et al. Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection. Nature. 2018 Jan 25;553(7689):455-60.
791. Cai CL, Molkentin JD. The elusive progenitor cell in cardiac regeneration. Circ Res. 2017 Jan 20;120(2):400-6.
792. Cai DJ et al. A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time. Nature. 2016 Jun 2;534(7605):115-8.
793. Cai J et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) attenuates infrasound-induced neuronal impairment by inhibiting microglia-mediated inflammation. J Nutr Biochem. 2014 Jul;25(7):716-25.
794. Cai J et al. Functional transferred DNA within extracellular vesicles. Exp Cell Res. 2016;349(1):179-83.
795. Cai Y et al. Prevalence and associated factors of condomless receptive anal intercourse with male clients among transgender women sex workers in Shenyang, China. J Int AIDS Soc. 2016 Jul 17;19(3 Suppl 2):20800.
796. Cajal on the cerebral cortex: An annotated translation of the complete writings; ed. J. DeFelipe & E.G. Jones. New York, Oxford University Press. 1988, 654 p.
797. Calarco JA et al. Global analysis of alternative splicing differences between humans and chimpanzees. Genes Dev. 2007 Nov 15;21(22):2963-75.
798. Calaresu FR et al. Cardiovascular and single unit responses elicited by stimulation of the islands of Calleja and by changes in arterial pressure. Brain Res. 1994;655(1-2):45-50.
799. Calcerrada M, Garcia-Ruiz C. Human ultraweak photon emission: key analytical aspects, results and future trends — a review. Crit Rev Anal Chem. 2019;49(4):368-81.
800. Calderone A et al. Brain Plasticity in Patients with Spinal Cord Injuries: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2024;25(4):2224.
801. Calguner E et al. Innervation of the rat anterior abdominal wall as shown by modified Sihler's stain. Med Princ Pract. 2006;15(2):98-101.
802. Calkins H. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. J Arrhythm. 2017 Oct;33(5):369-409.
803. Call JA et al. Acute failure of action potential conduction in mdx muscle reveals new mechanism of contraction-induced force loss. J Physiol. 2013;591(15):3765-76.
804. Calleja C. La region olfactoria del cerebro. Madrid, Imp. y Libr. de Nicolás Moya, 1893. 40 p.
805. Calton JL et al. Hippocampal place cell instability after lesions of the head direction cell network. J Neurosci. 2003;23(30):9719-31.
806. Calvo CF et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis. Genes Dev. 2011 Apr 15;25(8):831-44.
807. Calzo JP et al. Eating disorders and disordered weight and shape control behaviors in sexual minority populations. Curr Psychiatry Rep. 2017 Aug;19(8):49.
808. Camand E et al. Long-term changes in the molecular composition of the glial scar and progressive increase of serotoninergic fibre sprouting after hemisection of the mouse spinal cord. Eur J Neurosci. 2004;20(5):1161-76.
809. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. EMBO J. 2017;36(11):1474-92.
810. Cambi S et al. Cardiac interoception in Anorexia Nervosa: A resting-state heartbeat-evoked potential study. Eur Eat Disord Rev. 2024;32(3):417-30.
811. Cameron CD et al. Damage to the ventromedial prefrontal cortex is associated with impairments in both spontaneous and deliberative moral judgments. Neuropsychologia. 2018 Mar;111(5):261-8.
812. Camic PM et al. Conceptualising and understanding artistic creativity in the dementias: interdisciplinary approaches to research and practise. Front Psychol. 2018 Oct 3;9:1842.
813. Campbell MG, Giocomo LM. Self-motion processing in visual and entorhinal cortices: inputs, integration, and implications for position coding. J Neurophysiol. 2018 Oct 1;120(4):2091-106.
814. Campos CA, Ritter RC. NMDA-type glutamate receptors participate in reduction of food intake following hindbrain melanocortin receptor activation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Jan 1;308(1):R1-9.
815. Campos CA et al. Encoding of danger by parabrachial CGRP neurons. Nature. 2018;555(7698):617-20.
816. Canales-Johnson A. Auditory feedback differentially modulates behavioral and neural markers of objective and subjective performance when tapping to your heartbeat. Cereb Cortex. 2015 Nov;25(11):4490-503.
817. Canbay S et al. Anatomical relationship and positions of the lumbar and sacral segments of the spinal cord according to the vertebral bodies and the spinal roots. Clin Anat. 2014 Mar;27(2):227-33.
818. Candia-Rivera D et al. Interoception, network physiology and the emergence of bodily self-awareness. Neurosci Biobehav Rev. 2024;165:105864.
819. Caneus J et al. Mitotic defects lead to neuronal aneuploidy and apoptosis in frontotemporal lobar degeneration caused by MAPT mutations. Mol Biol Cell. 2018 Mar 1;29(5):575-86.
820. Cano G et al. Anatomical substrates for the central control of sympathetic outflow to interscapular adipose tissue during cold exposure. J Comp Neurol. 2003;460(3):303-26.
821. Canseco-Alba A, Rodríguez-Manzo G. Intra-VTA anandamide infusion produces dose-based biphasic effects on male rat sexual behavior expression. Pharmacol Biochem Behav. 2016;150-151:182-9.
822. Cansler HL et al. Neurochemical organization of the ventral striatum's olfactory tubercle. J Neurochem. 2020;152(4):425-48.
823. Cant NB, Benson CG. Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. Brain Res Bull. 2003 Jun 15;60(5-6):457-74.
824. Cantaut-Belarif Y et al. The Reissner fiber in the cerebrospinal fluid controls morphogenesis of the body axis. Curr Biol. 2018 Aug 6;28(15):2479-2486.e4.
825. Cantero JL et al. Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. J Neurosci. 2003;23(34):10897-903.

826. Canto CB, Witter MP. Cellular properties of principal neurons in the rat entorhinal cortex. I. The lateral entorhinal cortex. Hippocampus. 2012 Jun;22(6):1256-76.
827. Canto CB, Witter MP. Cellular properties of principal neurons in the rat entorhinal cortex. II. The medial entorhinal cortex. Hippocampus. 2012 Jun;22(6):1277-99.
828. Canto CB et al. All Layers of medial entorhinal cortex receive presubicular and parasubicular inputs. J Neurosci. 2012 Dec 5;32(49):17620-31.
829. Canto CB et al. The sleeping cerebellum. Trends Neurosci. 2017 May;40(5):309-23.
830. Canty AJ, Murphy M. Molecular mechanisms of axon guidance in the developing corticospinal tract. Prog Neurobiol. 2008;85(2):214-35.
831. Canu ED et al. Neuropsychophysiological findings in a case of long-standing overt ventriculomegaly (LOVA). Neurosci Lett. 2005 Sep 2;385(1):24-9.
832. Cao Y et al. Three-dimensional imaging of microvasculature in the rat spinal cord following injury. Sci Rep. 2015 Jul 29;5:12643.
833. Caous CA, Buck H de S, Lindsey CJ. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulbar, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions. Auton Neurosci Basic Clin. 2001;94(1-2):14-24.
834. Caous CA et al. Ultrastructural transneuronal degeneration study of axonal elements within the paratrigeminal nucleus in sinoaortic deafferented rats. Einstein (Sao Paulo). 2012;10(2):145-50.
835. Capaday C. The integrated nature of motor cortical function. Neuroscientist. 2004 Jun;10(3):207-20.
836. Capel B. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. Nat Rev Genet. 2017;18(11):675-89.
837. Capel RA, Terrar DA. The importance of Ca(2+)-dependent mechanisms for the initiation of the heartbeat. Front Physiol. 2015 Mar 25;6:80.
838. Capelli P et al. Locomotor speed control circuits in the caudal brainstem. Nature. 2017;551(7680):373-7.
839. Capolupo A, Freeman WJ, Vitiello G. Dissipation of «dark energy» by cortex in knowledge retrieval. Phys Life Rev. 2013;10(1):85-94.
840. Capone F et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability. J Neural Transm (Vienna). 2015 May;122(5):679-85.
841. Cappannini A et al. MODOMICS: a database of RNA modifications and related information. 2023 update. Nucleic Acids Res. 2024 Jan 5;52(D1):D239-D244.
842. Caprara GA, Peng AW. Mechanotransduction in mammalian sensory hair cells. Mol Cell Neurosci. 2022 May;120:103706.
843. Caprile T et al. Reissner fiber binds and transports away monoamines present in the cerebrospinal fluid. Mol Brain Res. 2003;110(2):177-92.
844. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. Pharmacol Ther. 2011;130(2):226-38.
845. Caputa M. Selective brain cooling: a multiple regulatory mechanism. J Therm Biol. 2004;29(7-8):691-702.
846. Carare RO, Hawkes CA, Weller RO. Afferent and efferent immunological pathways of the brain. Anatomy, function and failure. Brain Behav Immun. 2014 Feb;36:9-14.
847. Carare RO et al. Immune complex formation impairs the elimination of solutes from the brain: implications for immunotherapy in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun. 2013 Aug 9;1:48.
848. Carare RO et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. Neuropathol Appl Neurobiol. 2008 Apr;34(2):131-44.
849. Card JP et al. Efferent projections of rat rostroventrolateral medulla C1 catecholamine neurons: implications for the central control of cardiovascular regulation. J Comp Neurol. 2006 Dec 10;499(5):840-59.
850. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? Science. 2017 Oct 27;358(6362):478-82.
851. Carlsson A et al. Effect of acute transection on the synthesis and turnover of 5-HT in the rat spinal cord. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1973;277(1):1-12.
852. Carlyon RP, Goehring T. Cochlear Implant Research and Development in the Twenty-first Century: A Critical Update. J Assoc Res Otolaryngol. 2021 Oct;22(5):481-508.
853. Carpenter F, Burgess N, Barry C. Modulating medial septal cholinergic activity reduces medial entorhinal theta frequency without affecting speed or grid coding. Sci Rep. 2017 Nov 6;7(1):14573.
854. Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. Brain. 2000;123(4):836-44.
855. Carr L et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5497-502.
856. Carr O, De Vos M, Saunders KEA. Heart rate variability in bipolar disorder and borderline personality disorder: a clinical review. Evid Based Ment Health. 2018;21(1):23-30.
857. Carricondo F, Romero-Gómez B. The Cochlear Spiral Ganglion Neurons: The Auditory Portion of the VIII Nerve. Anat Rec (Hoboken). 2019 Mar;302(3):463-71.
858. Carrive P. Orexin, orexin receptor antagonists and central cardiovascular control. Front Neurosci. 2013 Dec 30;7:257.
859. Carruthers P, Veillet B. Consciousness operationalized, a debate realigned. Conscious Cogn. 2017 Oct;55:79-90.
860. Carstens KE, Dudek SM. Regulation of synaptic plasticity in hippocampal area CA2. Curr Opin Neurobiol. 2019;54:194-9.
861. Carter CS et al. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science. 1998 May 1;280(5364):747-9.
862. Carter ME et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. Nat Neurosci. 2010 Dec;13(12):1526-33.
863. Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. Am Fam Physician. 2008 Apr 1;77(7):971-8.
864. Carvalho AM et al. Tobacco use by sexual and gender minorities: findings from a Brazilian national survey. BMJ Open. 2023 Apr 12;13(4):e065738.
865. Carvalho M, De Paula V, Forlenza O. Effect of chronic treatment with lithium on protein cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) and tau protein in a primary culture of cortical neurons. Alzheimer's and Dementia. 2013;9(4):P718.
866. Carvalho MM et al. A Brainstem Locomotor Circuit Drives the Activity of Speed Cells in the Medial Entorhinal Cortex. Cell Rep. 2020;32(10):108123.
867. Casado A, Palma A, Paolieri D. The influence of sex information on gender word processing. J Psycholinguist Res. 2018;47(3):557-83.
868. Casella GTB et al. New vascular tissue rapidly replaces neural parenchyma and vessels destroyed by a contusion injury to the rat spinal cord. Exp Neurol. 2002;173(1):63-76.
869. Casley Smith JR, Foldi Borcsok E, Foldi M. The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles. Br J Exp Pathol. 1976;57(2):179-88.
870. Caspani G, Swann J. Small talk: microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain. Curr Opin Pharmacol. 2019;48:99-106.
871. Caspers S et al. The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. Neuroimage. 2006;33(2):430-48.
872. Cassam AK, Llewellyn-Smith IJ, Weaver LC. Catecholamine enzymes and neuropeptides are expressed in fibres and somata in the intermediate gray matter in chronic spinal rats. Neuroscience. 1997;78(3):829-41.
873. Cassam AK, Rogers KA, Weaver LC. Co-localization of substance P and dopamine β-hydroxylase with growth- associated protein-43 is lost caudal to a spinal cord transection. Neuroscience. 1999;88(4):1275-88.
874. Cassel JC et al. The reuniens and rhomboid nuclei: neuroanatomy, electrophysiological characteristics and behavioral implications. Prog Neurobiol. 2013;111:34-52.
875. Castillo P et al. A medullary inhibitory region for trigeminal motoneurons in the cat. Brain Res. 1991 May 24;549(2):346-9.
876. Castillo P et al. Strychnine blockade of the non-reciprocal inhibition of trigeminal motoneurons induced by stimulation of the parvocellular reticular formation. Brain Res. 1991 Dec 20;567(2):346-9.
877. Castle M, Comoli E, Loewy AD. Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. Neuroscience. 2005;134(2):657-69.
878. Castro DC, Bruchas MR. A Motivational and neuropeptidergic hub: anatomical and functional diversity within the nucleus accumbens shell. Neuron. 2019;102(3):529-52.
879. Catavero C, Bao H, Song J. Neural mechanisms underlying GABAergic regulation of adult hippocampal neurogenesis. Cell Tissue Res. 2018;371(1):33-46.
880. Catenacci RB et al. MHC class I and II expression and induction in oligodendrocytes varies with age. Sci Rep. 2025;15(1):18309.
881. Catsman-Berrevoets CE, Kuypers HG. Cells of origin of cortical projections to dorsal column nuclei, spinal cord and bulbar medial reticular formation in the rhesus monkey. Neurosci Lett. 1976 Dec;3(5-6):245-52.
882. Cauda F, Geminiani GC, Vercelli A. Evolutionary appearance of von Economo's neurons in the mammalian cerebral cortex. Front Hum Neurosci. 2014 Mar 14;8:104.

883. Cauda F et al. Functional anatomy of cortical areas characterized by Von Economo neurons. Brain Struct Funct. 2013 Jan;218(1):1-20.
884. Cauda F et al. Functional connectivity of the insula in the resting brain. Neuroimage. 2011;55(1):8-23.
885. Cavarsan CF et al. Is mossy fiber sprouting a potential therapeutic target for epilepsy? Front Neurol. 2018 Nov 30;9:1023.
886. Ceballos CC et al. Widespread co-release of glutamate and GABA throughout the mouse brain. Commun Biol. 2024;7(1):1502.
887. Cebrián C, Loike JD, Sulzer D. Neuronal MHC-I expression and its implications in synaptic function, axonal regeneration and Parkinson's and other brain diseases. Front Neuroanat. 2014;8:114.
888. Cechetto DF, Shoemaker JK. Functional neuroanatomy of autonomic regulation. Neuroimage. 2009;47(3):795-803.
889. Cechetto DF, Standaert DG, Saper CB. Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1985;240(2):153-60.
890. Cechetto DF. Cortical control of the autonomic nervous system. Exp Physiol. 2014;99(2):326-31.
891. Celik S et al. Anatomy of the insular arteries. У книзі: Turgut M, Yurttaş C, Tubbs R. (eds). Island of Reil (insula) in the human brain. Springer, Cham. 2018; 298 p., P. 39-53.
892. Centonze D. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity nervous pathways. Eur Neurol. 2014;72(Suppl 1):6-8.
893. Centonze D et al. Dopamine, acetylcholine, and nitric oxide systems interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. Rev Neurosci. 2003;14(3):207-16.
894. Cerminara NL et al. Structural basis of cerebellar microcircuits in the rat. J Neurosci. 2013;33(42):16427-42.
895. Cerminara NL et al. The periaqueductal grey modulates sensory input to the cerebellum: a role in coping behaviour? Eur J Neurosci. 2009;29(11):2197-206.
896. Cerritelli S et al. Activation of brainstem pro-opiomelanocortin neurons produces opioidergic analgesia, bradycardia and bradypnoea. PLoS One. 2016 Apr 14;11(4):e0153187.
897. Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. Handb Clin Neurol. 2013;117:45-57.
898. Cervera-Ferri A et al. Theta synchronization between the hippocampus and the nucleus incertus in urethane-anesthetized rats. Exp Brain Res. 2011 Jun;211(2):177-92.
899. Cervera-Ferri A et al. Glutamatergic projection from the nucleus incertus to the septohippocampal system. Neurosci Lett. 2012;517(2):71-6.
900. Ceze L, Nivala J, Strauss K. Molecular digital data storage using DNA. Nat Rev Genet. 2019;20(8):456-66.
901. Chai R et al. Wnt signaling induces proliferation of sensory precursors in the postnatal mouse cochlea. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 May 22;109(21):8167-72.
902. Chaieb L et al. Theta-gamma phase-phase coupling during working memory maintenance in the human hippocampus. Cogn Neurosci. 2015;6(4):149-57.
903. Chaitanya GV et al. Inflammation induces neuro-lymphatic protein expression in multiple sclerosis brain neurovasculature. J Neuroinflammation. 2013 Oct 14;10:125.
904. Chaix R et al. Differential DNA methylation in experienced meditators after an intensive day of mindfulness-based practice: Implications for immune-related pathways. Brain Behav Immun. 2020 Feb;84:36-44.
905. Chaker Z, Codega P, Doetsch F. A mosaic world: puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2016;5(6):640-58.
906. Chakrabarti R, Wichmann C. Nanomachinery Organizing Release at Neuronal and Ribbon Synapses. Int J Mol Sci. 2019 Apr 30;20(9):2147.
907. Chakraborty R et al. Tunnelling nanotubes between neuronal and microglial cells allow bi-directional transfer of α-Synuclein and mitochondria. Cell Death Dis. 2023;14(5):329.
908. Chakrapani V et al. A scoping review of lesbian, gay, bisexual, transgender, queer, and intersex (LGBTQI+) people's health in India. PLOS Glob Public Health. 2023 Apr 20;3(4):e0001362.
909. Chakravarthy K et al. Review of the uses of vagal nerve stimulation in chronic pain management. Curr Pain Headache Rep. 2015 Dec;19(12):54.
910. Chamberlain JD, Meier S, Mader L, Von Groote PM, Brinkhof MWG. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2015;44(3):182-98.
911. Chamberlain SR, Robbins TW. Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. J Psychopharmacol. 2013;27(8):694-718.
912. Chamberlin NL, Saper CB. Topographic organization of cardiovascular responses to electrical and glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1992 Dec 8;326(2):245-62.
913. Chamberlin NL, Saper CB. Topographic organization of respiratory responses to glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. J Neurosci. 1994 Nov;14(11 Pt1):6500-10.
914. Chambliss B. The mind-body problem. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. 2018 Jul;9(4):e1463.
915. Chan LJ et al. The relaxin peptide family — structure, function and clinical applications. Protein Pept Lett. 2011 Mar;18(3):220-9.
916. Chan DPC et al. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. Int J Infect Dis. 2016;49:47-58.
917. Chan DD et al. Statistical Characterization of Human Brain Deformation During Mild Angular Acceleration Measured In Vivo by Tagged Magnetic Resonance Imaging. J Biomech Eng. 2018;140(10):101005-1-13.
918. Chan PS, Lee LY, Davenport PW. Neural mechanisms of respiratory interoception. Auton Neurosci. 2024;253:103181.
919. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art therapy for Alzheimer's disease and other dementias. J Alzheimer's Dis. 2014;39(1):1-11.
920. Chancey JH et al. Hilar mossy cells provide the first glutamatergic synapses to adult-born dentate granule cells. J Neurosci. 2014;34(6):2349-54.
921. Chandler DJ, Gao WJ, Waterhouse BD. Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(18):6816-21.
922. Chandler DJ, Waterhouse BD, Gao WJ. New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. Front Neural Circuits. 2014 May 21;8:53.
923. Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. Front Psychiatry. 2018 May 22;9:201.
924. Chang EF. Towards large-scale, human-based, mesoscopic neurotechnologies. Neuron. 2015;86(1):68-78.
925. Chang HT, Kita H. Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. Brain Res. 1992;574(1-2):307-11.
926. Chang JC et al. Mitotic events in cerebellar granule progenitor cells that expand cerebellar surface area are critical for normal cerebellar cortical lamination in mice. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 Mar;74(3):261-72.
927. Chang LJ et al. Triangulating the neural, psychological, and economic bases of guilt aversion. Neuron. 2011 May;70(3):560-72.
928. Chang ML et al. Analyzing impetus of regenerative cellular therapeutics in myocardial infarction. J Clin Med. 2020 Apr 28;9(5):1277.
929. Chang SH et al. Mechanisms underlying UCP1 dependent and independent adipocyte thermogenesis. Obes Rev. 2019;20(2):241-51.
930. Chan-Palay V. The paratrigeminal nucleus. I. Neurons and synaptic organization. J Neurocytol. 1978;7(4):405-18.
931. Chardenot P et al. Expression profile and up-regulation of PRAX-1 mRNA by antidepressant treatment in the rat brain. Mol Pharmacol. 2002;62(6):1314-20.
932. Charuchinda C et al. Dopamine D2 receptors in the rat brain: autoradiographic visualization using a high-affinity selective agonist ligand. J Neurosci. 1987;7(5):1352-60.
933. Chase MH. Motor control during sleep and wakefulness: clarifying controversies and resolving paradoxes. Sleep Med Rev. 2013;17(4):299-312.
934. Chase MH et al. Effect of stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis on the membrane potential of cat lumbar motoneurons during sleep and wakefulness. Brain Res. 1986;386(1-2):237-44.
935. Chase MH et al. Role of medullary reticular neurons in the inhibition of trigeminal motoneurons during active sleep. Exp Neurol. 1984 May;84(2):364-73.
936. Chatterjee A, Vartanian O. Neuroaesthetics. Trends Cogn Sci. 2014 Jul;18(7):370-5.
937. Chatterjee A, Vartanian O. Neuroscience of aesthetics. Ann N Y Acad Sci. 2016 Apr;1369(1):172-94.

938. Chatterjee G et al. A spatially localized architecture for fast and modular DNA computing. Nat Nanotechnol. 2017;12(9):920-7.
939. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. Nat Rev Neurol. 2016;12(9):513-25.
940. Chee MJS, Arrigoni E, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone neurons release glutamate for feedforward inhibition of the lateral septum. J Neurosci. 2015;35(8):3644-51.
941. Chella Krishnan K, Mehrabian M, Lusis AJ. Sex differences in metabolism and cardiometabolic disorders. Curr Opin Lipidol. 2018;29(5):404-10.
942. Chen B et al. Repair of spinal cord injury by implantation of bFGF-incorporated HEMA-MOETACL hydrogel in rats. Sci Rep. 2015 Mar 12;5:9017.
943. Chen CY et al. Electrical stimulation of the rostral ventrolateral medulla promotes wakefulness in rats. Sleep Med. 2013;14(11):1076-84.
944. Chen F et al. Hydromechanical Structure of the Cochlea Supports the Backward Traveling Wave in the Cochlea In Vivo. Neural Plast. 2018 Jul 17;2018:7502648.
945. Chen G et al. Abnormal cerebellum-DMN regions connectivity in unmedicated bipolar II disorder. J Affect Disord. 2019 Jan 15;243:441-7.
946. Chen H et al. Neuropilin-2 regulates the development of selective cranial and sensory nerves and hippocampal mossy fiber projections. Neuron. 2000 Jan;25(1):43-56.
947. Chen JM et al. Effects of non-invasive brain stimulation on motor function after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. J Neuroeng Rehabil. 2023;20(1):3.
948. Chen L et al. Basal forebrain cholinergic neurons primarily contribute to inhibition of electroencephalogram delta activity, rather than inducing behavioral wakefulness in mice. Neuropsychopharmacology. 2016 Jul;41(8):2133-46.
949. Chen L et al. Pathways of cerebrospinal fluid outflow: a deeper understanding of resorption. Neuroradiology. 2015;57(2):139-47.
950. Chen LF, Zhou AS, West AE. Transcribing the connectome: roles for transcription factors and chromatin regulators in activity-dependent synapse development. J Neurophysiol. 2017;118(2):755-70.
951. Chen LL et al. Head-direction cells in the rat posterior cortex. Exp Brain Res. 1994 Sep;101(1):8-23.
952. Chen LM. Cortical representation of pain and touch: evidence from combined functional neuroimaging and electrophysiology in non-human primates. Neurosci Bull. 2018;34(1):165-77.
953. Chen MC et al. Ventral medullary control of rapid eye movement sleep and atonia. Exp Neurol. 2017 Apr;290(1):53-62.
954. Chen Q et al. Brain gray matter atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study. Front Hum Neurosci. 2017 Apr 28;11:211.
955. Chen RL et al. Decrease of transthyretin synthesis at the blood-cerebrospinal fluid barrier of old sheep. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Jul;60(7):852-8.
956. Chen RL et al. Insulin-like growth factor-II uptake into choroid plexus and brain of young and old sheep. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 Feb;63(2):141-8.
957. Chen W, Bacanamwo M, Harrison DG. Activation of p300 histone acetyltransferase activity is an early endothelial response to laminar shear stress and is essential for stimulation of endothelial nitric-oxide synthase mRNA transcription. J Biol Chem. 2008;283(24):16293-8.
958. Chen X, Scangos KW, Stuphorn V. Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. J Neurosci. 2010;30(44):14657-75.
959. Chen X et al. A Feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression. Neuron. 2018 Nov 21;100(4):799-815.e7.
960. Chen Y, Derkach VA, Smith PA. Loss of Ca(2+)-permeable AMPA receptors in synapses of tonic firing substantia gelatinosa neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. Exp Neurol. 2016 May;279:168-77.
961. Chen Y, Knight ZA. Making sense of the sensory regulation of hunger neurons. BioEssays. 2016;38(4):316-24.
962. Chen Y, Vanderweele TJ. Associations of religious upbringing with subsequent health and well-being from adolescence to young adulthood: an outcome-wide analysis. Am J Epidemiol. 2018;187(11):2355-64.
963. Chen Y et al. Effects of sciatic nerve axotomy on excitatory synaptic transmission in rat substantia gelatinosa. J Neurophysiol. 2009;102(6):3203-15.
964. Chen Y et al. Hedgehog Signaling Promotes the Proliferation and Subsequent Hair Cell Formation of Progenitor Cells in the Neonatal Mouse Cochlea. Front Mol Neurosci. 2017 Dec 21;10:426.
965. Chen YH et al. Urotensin II immunoreactivity in the human circulation: Evidence for widespread tissue release. Clin Chem. 2009;55(11):2040-8.
966. Cheney PD, Fetz EE. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. J Neurophysiol. 1980 Oct;44(4):773-91.
967. Cheng C et al. Characterization of the Transcriptomes of Lgr5+ Hair Cell Progenitors and Lgr5- Supporting Cells in the Mouse Cochlea. Front Mol Neurosci. 2017 Apr 26;10:122.
968. Cheng H et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114198.
969. Cheng MY, Leslie FM, Zhou QY. Expression of prokineticins and their receptors in the adult mouse brain. J Comp Neurol. 2006;498(6):796-809.
970. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Heart rate variability as a potential biomarker for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2019 Nov 1;204:107502.
971. Chesnokova V, Pechnick RN, Wawrowsky K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. Brain Behav Immun. 2016;58:1-8.
972. Chevaleyre V, Piskorowski RA. Hippocampal area CA2: an overlooked but promising therapeutic target. Trends Mol Med. 2016;22(8):645-55.
973. Chi OZ et al. Effects of anti-VEGF antibody on blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. Exp Neurol. 2007;204(1):283-7.
974. Chi OZ et al. Effects of deferoxamine on blood-brain barrier disruption and VEGF in focal cerebral ischemia. Neurol Res. 2008 Apr;30(3):288-93.
975. Chi RP, Snyder AW. Facilitate insight by non-invasive brain stimulation. PLoS One. 2011 Feb 2;6(2):e16655.
976. Chiang C, Aston-Jones G. Response of locus coeruleus neurons to footshock stimulation is mediated by neurons in the rostral ventral medulla. Neuroscience. 1993;53(3):705-15.
977. Chiaravalloti ND et al. Patterns of cognitive deficits in persons with spinal cord injury as compared with both age-matched and older individuals without spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2020;43(1):88-97.
978. Chiasserini D et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid extracellular vesicles: a comprehensive dataset. J Proteomics. 2014 Jun 25;106:191-204.
979. Chiba A, Oka S. Serotonin-immunoreactive structures in the central nervous system of the garfish Lepisosteus productus (Semionotiformes, Osteichthyes). Neurosci Lett. 1999;261(1-2):73-6.
980. Chicurel ME, Harris KM. Three-dimensional analysis of the structure and composition of CA3 branched dendritic spines and their synaptic relationships with mossy fiber boutons in the rat hippocampus. J Comp Neurol. 1992;325(2):169-82.
981. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow. Acta Physiol (Oxf). 2017 Feb;219(2):382-408.
982. Chiu CZ, Wang BW, Shyu KG. Angiotensin II and the JNK pathway mediate urotensin II expression in response to hypoxia in rat cardiomyocytes. J Endocrinol. 2014;220(3):233-46.
983. Choe MC. The pathophysiology of concussion. Curr Pain Headache Rep. 2016 Jun;20(6):42.
984. Choi JG, Shin JH, Kim BR. Botulinum toxin a injection into the subscapularis muscle to treat intractable hemiplegic shoulder pain. Ann Rehabil Med. 2016;40(4):592-9.
985. Choi JH, Pile-Spellman J. Selective brain hypothermia. Handb Clin Neurol. 2018;157:839-52.
986. Choi SH, Tanzi RE. Is Alzheimer's disease a neurogenesis disorder? Cell Stem Cell. 2019;25(1):7-8.
987. Choi U et al. Presynaptic coupling by electrical synapses coordinates a rhythmic behavior by synchronizing the activities of a neuron pair. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(20):e2022599118.
988. Cho JR et al. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. Neuron. 2017 Jun 21;94(6):1205-1219.e8.
989. Cho KH et al. Nerve distribution in myocardium including the atrial and ventricular septa in late stage human fetuses. Anat Cell Biol. 2019;52(1):48-56.
990. Cho N et al. Neurorestorative interventions involving bioelectronic implants after spinal cord injury. Bioelectron Med. 2019 Jul 11;5:10.
991. Cho S, Irianto J, Discher DE. Mechanosensing by the nucleus: from pathways to scaling relationships. J Cell Biol. 2017;216(2):305-15.
992. Chole RA, Tinling SP. Bone lining cells of the mammalian cochlea. Hear Res. 1994 May;75(1-2):233-43.

993. Chole RA, Tinling SP. Incomplete coverage of mammalian bone matrix by lining cells. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Jul;102(7):543-50.
994. Choleris E et al. Sex differences in the brain: implications for behavioral and biomedical research. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Feb;85:126-45.
995. Chong PS et al. Distribution of neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in adult male Sprague-Dawley rat brain. Acta Histochem. 2019;121(8):151437.
996. Chopek JW et al. Serotonin receptor and KCC2 gene expression in lumbar flexor and extensor motoneurons posttransection with and without passive cycling. J Neurophysiol. 2015;113(5):1369-76.
997. Chopra H et al. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. Stem Cells Int. 2018 Nov 18;2018:9847015.
998. Chou RH et al. The potential therapeutic applications of olfactory ensheathing cells in regenerative medicine. Cell Transplant. 2014;23(4-5):567-71.
999. Chrétien D et al. Mitochondria are physiologically maintained at close to 50 °C. PLoS Biol. 2018 Jan 25;16(1):e2003992.
1000. Christensen E. Studies on chronic subdural hematoma. Acta Psychiatr Scand. 1944 Jun;19(1-2):69-148.
1001. Christensen JF, Cela-Conde CJ, Gomila A. Not all about sex: neural and biobehavioral functions of human dance. Ann N Y Acad Sci. 2017;1400(1):8-32.
1002. Christensen JF, Gaigg SB, Calvo-Merino B. I can feel my heartbeat: dancers have increased interoceptive accuracy. Psychophysiology. 2018 Apr;55(4).
1003. Christensen JF, Gomila A. Introduction: art and the brain: from pleasure to well-being. Prog Brain Res. 2018;237:xxvii–xlvi.
1004. Christensen KA, Seager van Dyk I, Klaver E. Elevated insomnia symptom severity in university students: The role of sexual orientation and internalizing symptoms. J Am Coll Health. 2023 Jan 3:1-7.
1005. Christensen MD, Hulsebosch CE. Chronic central pain after spinal cord injury. J Neurotrauma. 1997 Aug;14(8):517-37.
1006. Christensen MD et al. Mechanical and thermal allodynia in chronic central pain following spinal cord injury. Pain. 1996 Nov;68(1):97-107.
1007. Christoffels VM et al. Development of the pacemaker tissues of the heart. Circ Res. 2010;106(2):240-54.
1008. Chrysikou EG, Weber MJ, Thompson-Schill SL. A matched filter hypothesis for cognitive control. Neuropsychologia. 2014;62:341-55.
1009. Chrysikou EG et al. Noninvasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use. Cogn Neurosci. 2013;4(2):81-9.
1010. Church RM, Broadbent HA. Alternative representations of time, number, and rate. Cognition. 1990 Nov;37(1-2):55-81.
1011. Churyukanov VV et al. Cortical control of nociceptive transmission from the heart. Bull Exp Biol Med. 1999;128(12):1206-8.
1012. Cianflone E et al. Molecular basis of functional myogenic specification of Bona Fide multipotent adult cardiac stem cells. Cell Cycle. 2018;17(8):927-46.
1013. Ciceri EF et al. Aneurysms of the posterior cerebral artery: classification and endovascular treatment. Am J Neuroradiol. 2001;22(1):27-34.
1014. Cichy RM, Kaiser D. Deep neural networks as scientific models. Trends Cogn Sci. 2019;23(4):305-17.
1015. Cifuentes M et al. Decreased cerebrospinal fluid flow through the central canal of the spinal cord of rats immunologically deprived of Reissner's fibre. Exp Brain Res. 1994;98(3):431-40.
1016. Ciliax BJ et al. Dopamine D(5) receptor immunolocalization in rat and monkey brain. Synapse. 2000;37(2):125-45.
1017. Cimpianu CL et al. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. J Neural Transm. 2017;124(1):145-58.
1018. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. Neuron. 2004;41(1):35-43.
1019. Civier O, Sourty M, Calamante F. MFCSC: Novel method to calculate mismatch between functional and structural brain connectomes, and its application for detecting hemispheric functional specialisations. Sci Rep. 2023 Mar 7;13(1):3485.
1020. Cizkova D et al. Spinal cord injury: animal models, imaging tools and the treatment strategies. Neurochem Res. 2020 J*a*n;45(1):134-43.
1021. Claiborne BJ, Amaral DG, Cowan WM. A light and electron microscopic analysis of the mossy fibers of the rat dentate gyrus. J Comp Neurol. 1986;246(4):435-58.
1022. Claiborne BJ, Amaral DG, Cowan WM. Quantitative, three-dimensional analysis of granule cell dendrites in the rat dentate gyrus. J Comp Neurol. 1990;302(2):206-19.
1023. Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. Behav Brain Sci. 2013;36(3):181-204.
1024. Clark BJ, Brown JE, Taube JS. Head direction cell activity in the anterodorsal thalamus requires intact supragenual nuclei. J Neurophysiol. 2012;108(10):2767-84.
1025. Clark BJ, Taube JS. Vestibular and attractor network basis of the head direction cell signal in subcortical circuits. Front Neural Circuits. 2012 Mar 20;6:7.
1026. Clarke L, van der Kooy D. The adult mouse dentate gyrus contains populations of committed progenitor cells that are distinct from subependymal zone neural stem cells. Stem Cells. 2011;29(9):1448-58.
1027. Clark KB. Basis for a neuronal version of Grover's quantum algorithm. Front Mol Neurosci. 2014 Apr 17;7:29.
1028. Clark SD et al. The urotensin II receptor is expressed in the cholinergic mesopontine tegmentum of the rat. Brain Res. 2001;923(1-2):120-7.
1029. Clark SD et al. Urotensin II acts as a modulator of mesopontine cholinergic neurons. Brain Res. 2005 Oct 19;1059(2):139-48.
1030. Clausi S et al. The cerebellar predictions for social interactions: theory of mind abilities in patients with degenerative cerebellar atrophy. Front Cell Neurosci. 2019 Jan 8;12:510.
1031. Clément O et al. Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic. Sleep. 2011 Apr 1;34(4):419-23.
1032. Clément O et al. The inhibition of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus induces waking and the activation of all adrenergic and noradrenergic neurons: a combined pharmacological and functional neuroanatomical study. PLoS One. 2014 May 8;9(5):e96851.
1033. Clément O et al. The lateral hypothalamic area controls paradoxical (REM) sleep by means of descending projections to brainstem GABAergic neurons. J Neurosci. 2012 Nov 21;32(47):16763-74.
1034. Cliffer KD et al. Consistent repeated M- and H-Wave recording in the hind limb of rats. Muscle Nerve. 1998 Nov;21(11):1405-13.
1035. Clifford GM et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021 Jan 1;148(1):38-47.
1036. Climer LK et al. Oncomodulin: The Enigmatic Parvalbumin Protein. Front Mol Neurosci. 2019 Oct 9;12:235.
1037. Clineschmidt BV, Pierce JE, Lovenberg W. Tryptophan hydroxylase and serotonin in spinal cord and brain stem before and after chronic transection. J Neurochem. 1971 Aug;18(8):1593-6.
1038. Clower DM, Dum RP, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. Cereb Cortex. 2005 Jul;15(7):913-20.
1039. Clowry GJ et al. Charting the protomap of the human telencephalon. Semin Cell Dev Biol. 2018;76:3-14.
1040. Cloyd MW, Low FN. Scanning electron microscopy of the subarachnoid space in the dog. I. Spinal cord levels. J Comp Neurol. 1974;153(4):325-67.
1041. Coan G, Mitchell CS. An Assessment of Possible Neuropathology and Clinical Relationships in 46 Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Autopsies. Neurodegener Dis. 2015;15(5):301-12.
1042. Coate TM, Scott MK, Gurjar M. Current concepts in cochlear ribbon synapse formation. Synapse. 2019 May;73(5):e22087.
1043. Coatti GC, Cavaçana N, Zatz M. The role of pericytes in amyotrophic lateral sclerosis. Adv Exp Med Biol. 2019;1147:137-46.
1044. Cobos I, Seeley WW. Human von Economo neurons express transcription factors associated with layer V subcerebral projection neurons. Cereb Cortex. 2015 Jan 1;25(1):213-20.
1045. Cochran SD, Björkenstam C, Mays VM. Sexual Orientation and All-Cause Mortality Among US Adults Aged 18 to 59 Years, 2001-2011. Am J Public Health. 2016 May;106(5):918-20.
1046. Coenen VA et al. The anatomy of the human medial forebrain bundle: ventral tegmental area connections to reward-associated subcortical and frontal lobe regions. Neuroimage Clin. 2018 Mar 18;18:770-783.
1047. Cofano F et al. Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury: Current Options, Limitations, and Future of Cell Therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(11):2698.
1048. Coggan JS et al. A Process for digitizing and simulating biologically realistic oligocellular networks demonstrated for the neuro-glio-vascular ensemble. Front Neurosci. 2018 Sep 25;12:664.
1049. Cohen LD, Ziv NE. Neuronal and synaptic protein lifetimes. Curr Opin Neurobiol. 2019 Aug;57:9-16.

1050. Cohen MS, Schwartz-Giblin S, Pfaff DW. Brainstem reticular stimulation facilitates back muscle motoneuronal responses to pudendal nerve input. Brain Res. 1987;405(1):155-8.
1051. Cohen R, Sprinzak D. Mechanical forces shaping the development of the inner ear. Biophys J. 2021 Oct 5;120(19):4142-4148.
1052. Cohen R et al. Mechanical forces drive ordered patterning of hair cells in the mammalian inner ear. Nat Commun. 2020 Oct 12;11(1):5137.
1053. Cohen R et al. Precise alternating cellular pattern in the inner ear by coordinated hopping intercalations and delaminations. Sci Adv. 2023 Feb 22;9(8):eadd2157.
1054. Coimbra NC et al. Neuroanatomical approaches of the tectum-reticular pathways and immunohistochemical evidence for serotonin-positive perikarya on neuronal substrates of the superior colliculus and periaqueductal gray matter involved in the elaboration of the defensive behavior and fear-induced analgesia. Exp Neurol. 2006 Jan;197(1):93-112.
1055. Coizet V et al. The parabrachial nucleus is a critical link in the transmission of short latency nociceptive information to midbrain dopaminergic neurons. Neuroscience. 2010 Jun;168(1):263-72.
1056. Coles JA et al. Where are we? The anatomy of the murine cortical meninges revisited for intravital imaging, immunology, and clearance of waste from the brain. Prog Neurobiol. 2017;156:107-48.
1057. Colgin LL. Mechanisms and functions of theta rhythms. Annu Rev Neurosci. 2013 Jul 8;36:295-312.
1058. Collinet C, Lecuit T. Programmed and self-organized flow of information during morphogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2021 Apr;22(4):245-265.
1059. Collins CM, Smith MB, Turner R. Model of local temperature changes in brain upon functional activation. J Appl Physiol. 2004;97(6):2051-5.
1060. Collins O et al. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2012;33(10):2324-33.
1061. Colloby SJ et al. Structural grey matter changes in the substantia innominata in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a DART-EL-VBM study. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;32(6):615-23.
1062. Colombo B et al. The combined effects of neurostimulation and priming on creative thinking. A preliminary tDCS study on dorsolateral prefrontal cortex. Front Hum Neurosci. 2015 Jul 17;9:403.
1063. Colrain IM. The K-complex: a 7-decade history. Sleep. 2005 Feb;28(2):255-73.
1064. Compston A. Cerebrospinal fluid had come a long way since Galen of Pergamon (130-200) declared the ventricles to be reservoirs for the animal spirits. Brain : a Journal of Neurology. 2015 Jun;138(Pt 6):1759-63.
1065. Computational Modelling of the Brain: Modelling Approaches to Cells, Circuits and Networks, M. Giugliano, M. Negrello, D. Linaro (eds). Cham (Switzerland), Springer Nature Switzerland AG, 2022. 359 p.
1066. Cona G, Scarpazza C. Where is the "where" in the brain? A meta-analysis of neuroimaging studies on spatial cognition. Hum Brain Mapp. 2019;40(6):1867-86.
1067. Conant D, Bouchard KE, Chang EF. Speech map in the human ventral sensory-motor cortex. Curr Opin Neurobiol. 2014;24(1):63-7.
1068. Conde SV et al. Carotid body, insulin, and metabolic diseases: unraveling the links. Front Physiol. 2014 Oct 29;5:418.
1069. Condliffe EG et al. Spinal inhibition and motor function in adults with spastic cerebral palsy. J Physiol. 2016;594(10):2691-705.
1070. Condomitti G, de Wit J. Heparan sulfate proteoglycans as emerging players in synaptic specificity. Front Mol Neurosci. 2018 Jan 26;11:14.
1071. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nat Neurosci. 2005;8(5):571-8.
1072. Conner JM et al. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: Evidence for anterograde axonal transport. J Neurosci. 1997;17(7):2295-313.
1073. Connor CE, Knierim JJ. Integration of objects and space in perception and memory. Nat Neurosci. 2017 Nov 1;20(11):1493-503.
1074. Constantinescu AO, O'Reilly JX, Behrens TEJ. Organizing conceptual knowledge in humans with a gridlike code. Science. 2016 Jun 17;352(6292):1464-8.
1075. Constantinople CM, Bruno RM. Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. Neuron. 2011 Mar;69(6):1061-8.
1076. Conta Steencken AC, Smirnov I, Stelzner DJ. Cell survival or cell death: differential vulnerability of long descending and thoracic propriospinal neurons to low thoracic axotomy in the adult rat. Neuroscience. 2011 Oct 27;194:359-71.
1077. Conte A et al. The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. Nat Rev Neurol. 2019;15(4):224-33.
1078. Cook Maher A et al. Psychological well-being in elderly adults with extraordinary episodic memory. PLoS One. 2017 Oct 23;12(10):e0186413.
1079. Cooper SR et al. Neuroimaging of individual differences: a latent variable modeling perspective. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Mar;98:29-46.
1080. Coote JH. Myths and realities of the cardiac vagus. J Physiol. 2013;591(17):4073-85.
1081. Corazzol M et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. Curr Biol. 2017 Sep 25;27(18):R994–R996.
1082. Cordero MI et al. Effects of paternal and peripubertal stress on aggression, anxiety, and metabolic alterations in the lateral septum. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(2):357-67.
1083. Corey DP. New TRP channels in hearing and mechanosensation. Neuron. 2003 Aug 14;39(4):585-8.
1084. Corey DP et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. Nature. 2004 Dec 9;432(7018):723-30.
1085. Cornelius ME et al. Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Mar 18;71(11):397-405.
1086. Cornell J et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. Neural Regen Res. 2022;17(4):705-16.
1087. Corre C et al. Separate effects of sex hormones and sex chromosomes on brain structure and function revealed by high-resolution magnetic resonance imaging and spatial navigation assessment of the Four Core Genotype mouse model. Brain Struct Funct. 2016 Mar;221(2):997-1016.
1088. Corrigan RR et al. Somatic Mosaicism in Brain Disorders. Annu Rev Pathol. 2025;20(1):13-32.
1089. Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ. Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. Neuron. 1998;21(3):505-20.
1090. Corsello SM et al. Biological aspects of gender disorders. Minerva Endocrinol. 2011 Dec;36(4):325-39.
1091. Corsi-Zuelli FMDG et al. Neuroimmune interactions in schizophrenia: focus on vagus nerve stimulation and activation of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. Front Immunol. 2017 May 31;8:618.
1092. Coscoy S, Barbry P. The ENaC/Deg family of cation channels. Adv Mol Cell Biol. 2004;32:303-29.
1093. Cosgrove KE et al. Area CA3 interneurons receive two spatially segregated mossy fiber inputs. Hippocampus. 2010 Sep;20(9):1003-9.
1094. Costanzo M, Zurzolo C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanisms and implication in neurodegeneration. Biochem J. 2013;452(1):1-17.
1095. Coste B et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. Nature. 2012 Feb 19;483(7388):176-81.
1096. Côté MP, Murray M, Lemay MA. Rehabilitation strategies after spinal cord injury: inquiry into the mechanisms of success and failure. J Neurotrauma. 2017 May 15;34(10):1841-57.
1097. Côté MP et al. Exercise modulates chloride homeostasis after spinal cord injury. J Neurosci. 2014;34(27):8976-87.
1098. Cottingham SL, Pfaff DW. Electrical stimulation of the midbrain central gray facilitates lateral vestibulospinal activation of back muscle EMG in the rat. Brain Res. 1987 Sep;421(1-2):397-400.
1099. Cottrell GT, Ferguson AV. Sensory circumventricular organs: central roles in integrated autonomic regulation. Regul Pept. 2004;117(1):11-23.
1100. Couch M. Clarifying the relation between mechanistic explanations and reductionism. Front Psychol. 2023;14:984949.
1101. Couey JJ, Witoelar A, Zhang SJ, Zheng K, Ye J, Dunn B, Czajkowski R, Moser MB, Moser EI, Roudi Y, Witter MP. Recurrent inhibitory circuitry as a mechanism for grid formation. Nat Neurosci. 2013 Mar;16(3):318-24.
1102. Coull JT, Nazarian B, Vidal F. Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. J Cogn Neurosci. 2008 Dec;20(12):2185-97.
1103. Coull JT et al. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. Neuroimage. 1999 Dec;10(6):705-15.
1104. Coulombe MA et al. Lower functional connectivity of the periaqueductal gray is related to negative affect and clinical manifestations of fibromyalgia. Front Neuroanat. 2017 Jun 8;11:47.
1105. Coulter JD, Ewing L, Carter C. Origin of primary sensorimotor cortical projections to lumbar spinal cord of cat and monkey. Brain Res. 1976 Feb 20;103(2):366-72.
1106. Courtice FC, Simmonds WJ. The removal of protein from the subarachnoid space. Aust J Exp Biol Med Sci. 1951;29(4):255-63.

1107. Coutinho V, Mutoh H, Knöpfel T. Functional topology of the mossy fibre-granule cell-Purkinje cell system revealed by imaging of intrinsic fluorescence in mouse cerebellum. Eur J Neurosci. 2004;20(3):740-8.
1108. Couto B et al. Heart evoked potential triggers brain responses to natural affective scenes: a preliminary study. Auton Neurosci. 2015 Dec;193:132-7.
1109. Cox BC et al. Spontaneous hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea in vivo. Development. 2014 Feb;141(4):816-29. Erratum in: Development. 2014 Apr;141(7):1599. Rubel, Edwin W [added].
1110. Cox CD et al. Removal of the mechanoprotective influence of the cytoskeleton reveals PIEZO1 is gated by bilayer tension. Nat Commun. 2016 Jan 20;7:10366.
1111. Cox J, Witten IB. Striatal circuits for reward learning and decision-making. Nat Rev Neurosci. 2019 Aug 6;20(8):482-94.
1112. Coyne TM et al. Marrow stromal cells transplanted to the adult brain are rejected by an inflammatory response and transfer donor labels to host neurons and glia. Stem Cells. 2006;24(11):2483-92.
1113. Craddock TJ, Tuszynski JA, Hameroff S. Cytoskeletal signaling: is memory encoded in microtubule lattices by CaMKII phosphorylation? PLoS Comput Biol. 2012 b;8(3):e1002421.
1114. Craddock TJA, Priel A, Tuszynski JA. Keeping time: could quantum beating in microtubules be the basis for the neural synchrony related to consciousness? J Integr Neurosci. 2014 b;13(2):293-311.
1115. Craddock TJA et al. Anesthetic alterations of collective terahertz oscillations in tubulin correlate with clinical potency: implications for anesthetic action and post-operative cognitive dysfunction. Sci Rep. 2017 Aug 29;7(1):9877.
1116. Craddock TJA et al. Anesthetics act in quantum channels in brain microtubules to prevent consciousness. Curr Top Med Chem. 2015;15(6):523-33.
1117. Craddock TJA et al. The feasibility of coherent energy transfer in microtubules. J R Soc Interface. 2014 a;11(100):2-10.
1118. Craddock TJ et al. Computational predictions of volatile anesthetic interactions with the microtubule cytoskeleton: implications for side effects of general anesthesia. PLoS One. 2012 a;7(6):e37251.
1119. Cragg JJ et al. Spinal cord injury and type 2 diabetes: results from a population health survey. Neurology. 2013 Nov 19;81(21):1864-8.
1120. Craig AD, Dostrovsky JO. Differential projections of thermoreceptive and nociceptive lamina I trigeminothalamic and spinothalamic neurons in the cat. J Neurophysiol. 2001;86(2):856-70.
1121. Craig AD, Krout K, Andrew D. Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat. J Neurophysiol. 2001 Sep;86(3):1459-80.
1122. Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci. 2009 Jan;10(1):59-70.
1123. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Curr Opin Neurobiol. 2003;13(4):500-5.
1124. Craig AD et al. Thermosensory activation of insular cortex. Nat Neurosci. 2000;3(2):184-90.
1125. Craig A et al. Cognitive impairment and mood states after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2017;34(6):1156-63.
1126. Crane NJ et al. Evidence of a heterogeneous tissue oxygenation: renal ischemia/reperfusion injury in a large animal model. J Biomed Opt. 2013 Mar;18(3):035001.
1127. Creps ES. Time of neuron origin in preoptic and septal areas of the mouse: an autoradiographic study. J Comp Neurol. 1974;157(2):161-243.
1128. Crestani C et al. Mechanisms in the bed nucleus of the stria terminalis involved in control of autonomic and neuroendocrine functions: a review. Curr Neuropharmacol. 2013;11(2):141-59.
1129. Crews L et al. Modulation of aberrant CDK5 signaling rescues impaired neurogenesis in models of Alzheimer's disease. Cell Death Dis. 2011 Feb 10;2(2):e120.
1130. Crick F. Do dendritic spines twitch? Trends Neurosci. 1982 Feb;5:44-6.
1131. Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2005;360(1458):1271-9.
1132. Criscuolo A, Schwartze M, Kotz SA. Cognition through the lens of a body-brain dynamic system. Trends Neurosci. 2022;45(9):667-77.
1133. Critchley H, Seth A. Will studies of macaque insula reveal the neural mechanisms of self-awareness? Neuron. 2012 May;74(3):423-6.
1134. Critchley HD, Eccles J, Garfinkel SN. Interaction between cognition, emotion, and the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol. 2013;117:59-77.
1135. Critchley HD, Garfinkel SN. Interactions between visceral afferent signaling and stimulus processing. Front Neurosci. 2015 Aug 27;9:286.
1136. Critchley HD, Harrison NA. Visceral influences on brain and behavior. Neuron. 2013;77(4):624-38.
1137. Critchley HD. Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. Int J Psychophysiol. 2009;73(2):88-94.
1138. Critchley HD et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. J Physiol. 2000 Feb;523(1):259-70.
1139. Critchley HD et al. Dissecting axes of autonomic control in humans: insights from neuroimaging. Auton Neurosci Basic Clin. 2011;161(1-2):34-42.
1140. Critchley HD et al. Mental stress and sudden cardiac death: asymmetric midbrain activity as a linking mechanism. Brain. 2005 Jan;128(Pt 1):75-85.
1141. Crivellato E, Ribatti D. Soul, mind, brain: greek philosophy and the birth of neuroscience. Brain Res Bull. 2007;71(4):327-36.
1142. Crnko S et al. Vasculature on the clock: circadian rhythm and vascular dysfunction. Vascul Pharmacol. 2018 Sep;108:1-7.
1143. Crocetto F et al. Impact of Sexual Activity on the Risk of Male Genital Tumors: A Systematic Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 11;18(16):8500.
1144. Crone C, Nielsen J. Central control of disynap'ic reciprocal inhibition in humans. Acta Physiol Scand. 1994;152(4):351-63.
1145. Crone C, Nielsen J. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. Exp Brain Res. 1989;78(1):28-32.
1146. Crone C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the 'indicator diffusion' method. Acta Physiol Scand. 1963;58(4):292-305.
1147. Crone C et al. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury. Brain. 2003;126(2):495-507.
1148. Crone C et al. Reciprocal inhibition and corticospinal transmission in the arm and leg in patients with autosomal dominant pure spastic paraparesis (ADPSP). Brain. 2004;127(12):2693-702.
1149. Crosby EC, Humphrey T. Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man J Comp Neurology. 1941;74(2):309-52.
1150. Crossley NA, Fox PT, Bullmore ET. Meta-connectomics: human brain network and connectivity meta-analyses. Psychol Med. 2016;46(5):897-907.
1151. Crowe MJ et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. Nat Med. 1997 Jan;3(1):73-6.
1152. Crum NF, Spencer CR, Amling CL. Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. Cancer. 2004;101(2):294-9.
1153. Cruse D et al. Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command. PLoS One. 2012;7(11):e49933.
1154. Crusio WE, Genthner-Grimm G, Schwegler H. A Quantitative-genetic analysis of hippocampal variation in the mouse. J Neurogenet. 2007 Jan 11;21(4):197-208.
1155. Crusio WE, Schwegler H. Learning spatial orientation tasks in the radial-maze and structural variation in the hippocampus in inbred mice. Behav Brain Funct. 2005 Apr 22;1(1):3.
1156. Cryan JF et al. The Microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013.
1157. Csaba G. The present and future of human sexuality: impact of faulty perinatal hormonal imprinting. Sex Med Rev. 2017;5(2):163-9.
1158. Császár N et al. Phosphene perception is due to the ultra-weak photon emission produced in various parts of the visual system: glutamate in the focus. Rev Neurosci. 2016;27(3):291-9.
1159. Cserr HF, Cooper DN, Milhorat TH. Flow of cerebral interstitial fluid as indicated by the removal of extracellular markers from rat caudate nucleus. Exp Eye Res. 1977;25:461-73.
1160. Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. Brain Pathol. 1992;2(4):269-76.
1161. Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000. Exp Neurol. 1974;45(1):50-60.
1162. Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. Physiol Rev. 1971 Apr;51(2):273-311.
1163. Cserr HF et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. Am J Physiol. 1981 Apr;240(4):F319-28.

1164. Cui S, Nakano T. Interoceptive Brain Processing Influences Moral Decision Making. Hum Brain Mapp. 2024 Dec 15;45(18):e70108.
1165. Cui Y, Huang T, Zhang X. RNA editing of microRNA prevents RNA-induced silencing complex recognition of target mRNA. Open Biol. 2015 Dec;5(12):150126.
1166. Cullen DK, Vernekar VN, LaPlaca MC. Trauma-induced plasmalemma disruptions in three-dimensional neural cultures are dependent on strain modality and rate. J Neurotrauma. 2011;28(11):2219-33.
1167. Cullheim S et al. Membrane area and dendritic structure in type-identified triceps surae alpha motoneurons. J Comp Neurol. 1987;255(1):68-81.
1168. Cunchillos JD, De Andrés I. Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle. Results in cerebellectomized cats. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982;53(5):549-58.
1169. Cunningham CL et al. TMIE Defines Pore and Gating Properties of the Mechanotransduction Channel of Mammalian Cochlear Hair Cells. Neuron. 2020 Jul 8;107(1):126-143.e8.
1170. Curless RG et al. Brain and spinal cord lesions in the newborn rat. Lab Anim. 1977 Oct;11(4):251-5.
1171. Curry CW et al. Asthma Remission Disparities Among US Youth by Sexual Identity and Race/Ethnicity, 2009-2017. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Sep;9(9):3396-406.
1172. Cursiefen C et al. Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Jul;43(7):2127-35.
1173. Cursiefen C et al. Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation. Cornea. 2006;25(4):443-7.
1174. Curtis AL et al. Corticotropin-releasing factor neurones of the central nucleus of the amygdala mediate locus coeruleus activation by cardiovascular stress. J Neuroendocrinol. 2002;14(8):667-82.
1175. Cusulin C et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells fuse with microglia and mature neurons. Stem Cells. 2012 Dec;30(12):2657-71.
1176. Czurkó A et al. Sustained activation of hippocampal pyramidal cells by 'space clamping' in a running wheel. Eur J Neurosci. 1999 Jan;11(1):344-52.
1177. Czyz M et al. Obtaining the olfactory bulb as a source of olfactory ensheathing cells with the use of minimally invasive neuroendoscopy-assisted supraorbital keyhole approach-cadaveric feasibility study. Br J Neurosurg. 2015;29(3):362-70.
1178. Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology. Neuron. 2018 a;100(2):375-88.
1179. Da Mesquita S et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature. 2018;560(7717):185-91. Erratum in: Nature. 2018 b;564(7734):E7.
1180. Da Rosa MI et al. A randomized clinical trial on the effects of remote intercessory prayer in the adverse outcomes of pregnancies. Cien Saude Colet. 2013 Aug;18(8):2379-84.
1181. Dabrowska J et al. Targeting corticotropin-releasing factor projections from the oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis using cell-type specific neuronal tracing studies in mouse and rat brain. J Neuroendocrinol. 2016 Dec;28(12):10.1111/jne.12442.
1182. Dadarlat MC, Stryker MP. Locomotion enhances neural encoding of visual stimuli in mouse V1. J Neurosci. 2017;37(14):3764-75.
1183. Dahan L, Rampon C, Florian C. Age-related memory decline, dysfunction of the hippocampus and therapeutic opportunities. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020 Aug 30;102:109943.
1184. Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand Suppl. 1964:Suppl. 232:1-55.
1185. Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand. 1964;Suppl. 232:1-55.
1186. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbo-spinal neuron systems. Acta Physiol. Scand. 1965; 64, Suppl. 247:1-36.
1187. Dai Y et al. Constructing Human Proteoform Families Using Intact-Mass and Top-Down Proteomics with a Multi-Protease Global Post-Translational Modification Discovery Database. J Proteome Res. 2019 Oct 4;18(10):3671-3680.
1188. Dalamagkas K et al. Translational regenerative therapies for chronic spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2018 Jun 15;19(6):1776.
1189. Dale N et al. The development of a population of spinal cord neurons and their axonal projections revealed by GABA immunocytochemistry in frog embryos. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1987;232(1267):205-15.
1190. Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease. Acta Neuropathol. 2011 Jul;122(1):1-9.
1191. Dallapiazza RF et al. Noninvasive neuromodulation and thalamic mapping with low-intensity fo$_{cu}$sed ultrasound. J Neurosurg. 2018 Mar;128(3):875-84.
1192. Dallérac G, Chever O, Rouach N. How do astrocytes shape synaptic transmission? Insights from electrophysiology. Front Cell Neurosci. 2013 Oct 1;7:159.
1193. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. Physiol Rev. 2017;97(2):839-87.
1194. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. Nat Rev Neurosci. 2013;14(2):143-52.
1195. Damasio A. Feelings of emotion and the self. Ann N Y Acad Sci. 2003;1001:253-61.
1196. Damasio A. Mental self: the person within. Nature. 2003 May 15;423(6937):227.
1197. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev. 2013;93(4):1847-92.
1198. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Reply to Orešković et al. Physiol Rev. 2016 Oct;96(4):1663-4.
1199. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev. 1994;74(2):323-64.
1200. Dampney RAL et al. Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: some critical questions. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2005;32(5-6):419-25.
1201. Dampney RAL et al. Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. Acta Physiol Scand. 2003;177(3):209-18.
1202. Dandolo LC, Schwabe L. Time-dependent memory transformation along the hippocampal anterior-posterior axis. Nat Commun. 2018 Mar 23;9(1):1205.
1203. Daniel SE, Rainnie DG. Stress modulation of opposing circuits in the bed nucleus of the stria terminalis. Neuropsychopharmacology. 2016;41(1):103-25.
1204. Danielson NB et al. Distinct contribution of adult-born hippocampal granule cells to context encoding. Neuron. 2016 Apr 6;90(1):101-12.
1205. Danielson NB et al. In vivo imaging of dentate gyrus mossy cells in behaving mice. Neuron. 2017 Feb 8;93(3):552-559.e4.
1206. Danjo T, Toyoizumi T, Fujisawa S. Spatial representations of self and other in the hippocampus. Science. 2018 Jan 12;359(6372):213-8.
1207. Danscher G, Zimmer J. An improved timm sulphide silver method for light and electron microscopic localization of heavy metals in biological tissues. Histochemistry. 1978;55(1):27-40.
1208. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. Physiol Rev. 2018;98(1):477-504.
1209. Danzer SC. Adult neurogenesis in the development of epilepsy. Epilepsy Curr. 2019;19(5):316-20.
1210. Dao DQ et al. Nicotine enhances excitability of medial habenular neurons via facilitation of neurokinin signaling. J Neurosci. 2014;34(12):4273-84.
1211. Darby RR, Pascual-Leone A. Moral enhancement using non-invasive brain stimulation. Front Hum Neurosci. 2017 Feb 22;11:77.
1212. Darchen F et al. Quantitative autoradiography of the rat brain vesicular monoamine transporter using the binding of [3H]dihydrotetrabenazine and 7-amino-8-[125I]iodoketanserin. Neuroscience. 1989;33(2):341-9.
1213. Darnall RA. The carotid body and arousal in the fetus and neonate. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Jan;185(1):132-43.
1214. Darrow DP. Focused ultrasound for neuromodulation. Neurotherapeutics. 2019;16(1):88-99.
1215. Darwinkel A et al. Distribution of orexin-1 receptor-green fluorescent protein- (OX1-GFP) expressing neurons in the mouse brain stem and pons: co-localization with tyrosine hydroxylase and neuronal nitric oxide synthase. Neuroscience. 2014;278(1):253-64.
1216. Dashtipour K et al. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity. Am J Phys Med Rehabil. 2015;94(3):229-38.
1217. Daulatzai MA. Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogentic cascade of Alzheimer's dementia-A novel hypothesis. Neurochem Res. 2012;37(4):846-68.

1218. Daume J et al. Cognitive control during audiovisual working memory engages frontotemporal theta-band interactions. Sci Rep. 2017 Oct 3;7(1):12585.
1219. Daume J et al. Phase-amplitude coupling and long-range phase synchronization reveal frontotemporal interactions during visual working memory. J Neurosci. 2017;37(2):313-22.
1220. Dautan D et al. Segregated cholinergic transmission modulates dopamine neurons integrated in distinct functional circuits. Nat Neurosci. 2016 Aug;19(8):1025-33.
1221. David N et al. The extrastriate cortex distinguishes between the consequences of one's own and others' behavior. Neuroimage. 2007 Jul 1;36(3):1004-14.
1222. Davidoff G et al. Closed head injury in acute traumatic spinal cord injury: incidence and risk factors. Arch Phys Med Rehabil. 1988;69(10):869-72.
1223. Davidoff G et al. Cognitive dysfunction and mild closed head injury in traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1985;66(8):489-91.
1224. Davidoff G et al. Depression and neuropsychological test performance in acute spinal cord injury patients: lack of correlation. Arch Clin Neuropsychol. 1990 b;5(1):77-88.
1225. Davidoff GN, Roth EJ, Richards JS. Cognitive deficits in spinal cord injury: epidemiology and outcome. Arch Phys Med Rehabil. 1992;73(3):275-84.
1226. Davidoff GN et al. Cognitive dysfunction in spinal cord injury patients: sensitivity of the Functional Independence Measure subscales vs neuropsychologic assessment. Arch Phys Med Rehabil. 1990 a;71(5):326-9.
1227. Davidson S et al. Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate. J Neurophysiol. 2012 Sep;108(6):1711-23.
1228. Davies G et al. A systematic review of structural MRI investigations within borderline personality disorder: Identification of key psychological variables of interest going forward. Psychiatry Res. 2020 Feb 13;286:112864.
1229. Davis AK et al. Survey of entity encounter experiences occasioned by inhaled N,N-dimethyltryptamine: Phenomenology, interpretation, and enduring effects. J Psychopharmacol. 2020;34(9):1008-20.
1230. Davis KD, Taylor KS, Anastakis DJ. Nerve injury triggers changes in the brain. Neuroscientist. 2011;17(4):407-22.
1231. Davoodi N, te Riele P, Langlois X. Examining dopamine D3 receptor occupancy by antipsychotic drugs via [3H]7-OH-DPAT ex vivo autoradiography and its cross-validation via c-fos immunohistochemistry in the rat brain. Eur J Pharmacol. 2014;740:669-75.
1232. Davson H, Kleeman CR, Levin E. Quantitative studies of the passage of different substances out of the cerebro-spinal fluid. J Physiol. 1962 Apr 1;161(1):126-42.
1233. Day R et al. Region specific expression of furin mRNA in the rat brain. Neurosci Lett. 1993;149(1):27-30.
1234. de Aguiar PRDC, Tatton-Ramos TP, Alminhana LO. Research on intercessory prayer: theoretical and methodological considerations. J Relig Health. 2017;56(6):1930-6.
1235. de Almeida FM et al. Molecular approaches for spinal cord injury treatment. Neural Regen Res. 2023;18(1):23-30.
1236. de Almodovar CR et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. Physiol Rev. 2009;89(2):607-48.
1237. de Andrés I, Garzón M, Reinoso-Suárez F. Functional anatomy of non-REM sleep. Front Neurol. 2011 Nov 15;2:70.
1238. de Barros Filho TEP et al. Gunshot injuries in the spine. Spinal Cord. 2014;52(7):504-10.
1239. de Camargo RY, Recio RS, Reyes MB. Heteroassociative storage of hippocampal pattern sequences in the CA3 subregion. PeerJ. 2018 Jan 2;6:e4203.
1240. De Cannière G. The olfactory striae: A historical perspective on the inconsistent anatomy of the bulbar projections. J Anat. 2024;244(1):170-83.
1241. de Castro F. Towards the sensory nature of the carotid body: hering, de castro and heymansdagger. Front Neuroanat. 2009 Dec 7;3:23.
1242. de Celis JF, Bray S. Feed-back mechanisms affecting Notch activation at the dorsoventral boundary in the Drosophila wing. Development. 1997 Sep;124(17):3241-51.
1243. De Couck M et al. The role of the vagus nerve in cancer prognosis: a systematic and a comprehensive review. J Oncol. 2018 Jul 2;2018:1236787.
1244. De Giusti VC, Villa-Abrille MC, Aiello EA. Interaction of Pacemaker Cells and Fibroblasts in the SAN. Another Way of Setting the «Clocks»? Circ Res. 2022;131(1):21-3.
1245. de Graaf MT et al. Flow cytometric characterization of cerebrospinal fluid cells. Cytometry B Clin Cytom. 2011 Sep;80(5):271-81.
1246. de Groot DMG, Bierman EPB. A critical evaluation of methods for estimating the numerical density of synapses. J Neurosci Methods. 1986 Oct;18(1-2):79-101.
1247. de Juan Romero C, Borrell V. Genetic maps and patterns of cerebral cortex folding. Curr Opin Cell Biol. 2017;49:31-7.
1248. De Jonghe BC et al. Food intake reductions and increases in energetic responses by hindbrain leptin and melanotan II are enhanced in mice with POMC-specific PTP1B deficiency. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012 Sep 1;303(5):E644-51.
1249. de la Peña E et al. The influence of cold temperature on cellular excitability of hippocampal networks. PLoS One. 2012;7(12):e52475.
1250. de Lecea L, Bourgin P. Neuropeptide interactions and REM sleep: a role for Urotensin II? Peptides. 2008;29(5):845-51.
1251. De Loof A. Only two sex forms but multiple gender variants: how to explain? Commun Integr Biol. 2018 Jan 31;11(1):e1427399.
1252. De Luca A et al. Sonic hedgehog patterning during cerebellar development. Cell Mol Life Sci. 2016;73(2):291-303.
1253. De Luca C et al. Neuro-immune hemostasis: homeostasis and diseases in the central nervous system. Front Cell Neurosci. 2018 Nov 26;12:459.
1254. De Marchis S, Fasolo A, Puche AC. Subventricular zone-derived neuronal progenitors migrate into the subcortical forebrain of postnatal mice. J Comp Neurol. 2004;476(3):290-300.
1255. De Simone R et al. Dural sinus collapsibility, idiopathic intracranial hypertension, and the pathogenesis of chronic migraine. Neurol Sci. 2019 May;40(Suppl 1):59-70.
1256. De Sousa A. Towards an integrative theory of consciousness: part 1 (neurobiological and cognitive models). Mens Sana Monogr. 2013 Jan;11(1):100-50.
1257. De Sousa Buck H, Caous CA, Lindsey CJ. Projections of the paratrigeminal nucleus to the ambiguus, rostroventrolateral and lateral reticular nuclei, and the solitary tract. Auton Neurosci Basic Clin. 2001;87(2-3):187-200.
1258. de Vente J et al. The three dimensional structure of the islands of Calleja: a single heterogenous cell complex. Neuroreport. 2001 Mar;12(3):565-8.
1259. De Vilhena Toledo MA, Junqueira LF. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 2008;8(2):109-18.
1260. De Winter F et al. Injury-induced class 3 semaphorin expression in the rat spinal cord. Exp Neurol. 2002 May;175(1):61-75.
1261. de Wit J, Ghosh A. Specification of synaptic connectivity by cell surface interactions. Nat Rev Neurosci. 2016;17(1):22-35.
1262. Dean CE et al. Paranormal beliefs and cognitive function: A systematic review and assessment of study quality across four decades of research. PLoS One. 2022;17(5):e0267360.
1263. Dean JG et al. Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. Sci Rep. 2019;9(1):9333.
1264. Debanne D et al. Axon physiology. Physiol Rev. 2011;91(2):555-602.
1265. Decety J, Michalska KJ, Kinzler KD. The contribution of emotion and cognition to moral sensitivity: a neurodevelopmental study. Cereb Cortex. 2012;22(1):209-20.
1266. Decety J, Yoder KJ. The emerging social neuroscience of justice motivation. Trends Cogn Sci. 2017;21(1):6-14.
1267. Dechadilok P, Deen WM. Electrostatic and electrokinetic effects on hindered convection in pores. J Colloid Interface Sci. 2009;338(1):135-44.
1268. Decq P. Physiopathologie de la spasticité [Pathophysiology of spasticity]. Neurochirurgie. 2003 May;49(2-3 Pt 2):163-84.
1269. Deen M et al. Serotonergic mechanisms in the migraine brain — a systematic review. Cephalalgia. 2017;37(3):251-64.
1270. Deepak KK. Meditation induces physical relaxation and enhances cognition: a perplexing paradox. Prog Brain Res. 2019;244:85-99.
1271. Deepeshwar S et al. Evolution from four mental states to the highest state of consciousness: a neurophysiological basis of meditation as defined in yoga texts. Prog Brain Res. 2019;244:31-83.
1272. Deery HA et al. Metabolic connectivity has greater predictive utility for age and cognition than functional connectivity. Brain Commun. 2025;7(1):fcaf075.
1273. Defaye M et al. Microbiota: a novel regulator of pain. J Neural Transm (Vienna). 2020 Apr;127(4):445-65.
1274. DeFelipe J. The dendritic spine story: an intriguing process of discovery. Front Neuroanat. 2015;9:14.

1275. Deffains M, Bergman H. Striatal cholinergic interneurons and cortico-striatal synaptic plasticity in health and disease. Mov Disord. 2015;30(8):1014-25.
1276. Deffit SN, Hundley HA. To edit or not to edit: regulation of ADAR editing specificity and efficiency. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2016 Jan-Feb;7(1):113-27.
1277. Degrazia D. Human-animal chimeras, «human» cognitive capacities, and moral status. Hastings Cent Rep. 2019;49(5):33-4.
1278. Dehkharghani S et al. Cerebral temperature dysregulation: MR thermographic monitoring in a nonhuman primate study of acute ischemic stroke. Am J Neuroradiol. 2017 Apr;38(4):712-20.
1279. Dehler S et al. An immune-CNS axis activates remote hippocampal stem cells following spinal transection injury. Front Mol Neurosci. 2018 Dec 11;11:443.
1280. Dehorter N et al. Tuning neural circuits by turning the interneuron knob. Curr Opin Neurobiol. 2017;42:144-51.
1281. Dekker S et al. Neuromyths in education: prevalence and predictors of misconceptions among teachers. Front Psychol. 2012 Oct 18;3:429.
1282. del Cid-Pellitero E, Garzón M. Hypocretin1/orexinA-immunoreactive axons form few synaptic contacts on rat ventral tegmental area neurons that project to the medial prefrontal cortex. BMC Neurosci. 2014 Sep 7;15:105.
1283. del Cid-Pellitero E, Garzón M. Hypocretin1/OrexinA axon targeting of laterodorsal tegmental nucleus neurons projecting to the rat medial prefrontal cortex. Cereb Cortex. 2011 Dec;21(12):2762-73.
1284. del Cid-Pellitero E, Jones BE. Immunohistochemical evidence for synaptic release of GABA from melanin-concentrating hormone containing varicosities in the locus coeruleus. Neuroscience. 2012;223:269-76.
1285. Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL. Breathing matters. Nat Rev Neurosci. 2018;19(6):351-67.
1286. Delezie J, Handschin C. Endocrine Crosstalk Between Skeletal Muscle and the Brain. Front Neurol. 2018;9:698.
1287. Deller T et al. The alvear pathway of the rat hippocampus. Cell Tissue Res. 1996;286(3):293-303.
1288. Dell LA et al. Cellular location and major terminal networks of the orexinergic system in the brain of two megachiropterans. J Chem Neuroanat. 2013;53:64-71.
1289. Dell'Italia J et al. Current State of Potential Mechanisms Supporting Low Intensity Focused Ultrasound for Neuromodulation. Front Hum Neurosci. 2022;16:872639.
1290. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 1990;13(7):281-5.
1291. DelRosso LM, Hoque R. The cerebellum and sleep. Neurol Clin. 2014;32(4):893-900.
1292. Delvendahl I, Straub I, Hallermann S. Dendritic patch-clamp recordings from cerebellar granule cells demonstrate electrotonic compactness. Front Cell Neurosci. 2015;9:93.
1293. Delwaide PJ, Oliver E. Short-latency autogenic inhibition (IB inhibition) in human spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(12):1546-50.
1294. Delwig A et al. Retinofugal projections from melanopsin-expressing retinal ganglion cells revealed by intraocular injections of cre-dependent virus. PLoS One. 2016 Feb 19;11(2):e0149501.
1295. Déli E, Tozzi A, Peters JF. Relationships between short and fast brain timescales. Cogn Neurodyn. 2017;11(6):539-52.
1296. Demartini B et al. Anorexia nervosa and functional motor symptoms: two faces of the same coin? J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2017 Fall;29(4):383-90.
1297. Demeter S, Rosene DL, van Hoesen GW. Interhemispheric pathways of the hippocampal formation, presubiculum, and entorhinal and posterior parahippocampal cortices in the rhesus monkey: the structure and organization of the hippocampal commissures. J Comp Neurol. 1985;233(1):30-47.
1298. Demirtas-Tatlidede A, Schmahmann JD. Morality: incomplete without the cerebellum? Brain. 2013;136(8):2007-9.
1299. Deng J et al. Cell Transplantation for Spinal Cord Injury: Tumorigenicity of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. Stem Cells Int. 2018;2018:5653787.
1300. Deng J et al. Comparative study of the reorganization in bilateral motor and sensory cortices after spinal cord hemisection in mice. Neuroreport. 2021;32(13):1082-90.
1301. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nat Rev Neurosci. 2010;11(5):339-50.
1302. Dennie D, Louboutin JP, Strayer DS. Migration of bone marrow progenitor cells in the adult brain of rats and rabbits. World J Stem Cells. 2016 Apr 26;8(4):136-57.
1303. Dennis M et al. In-depth extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adult out-of-hospital cardiac arrest. J Am Heart Assoc. 2020 May 18;9(10):e016521.
1304. Dennis PA et al. Posttraumatic stress, heart rate variability, and the mediating role of behavioral health risks. Psychosom Med. 2014;76(8):629-37.
1305. DePuy SD et al. Glutamatergic neurotransmission between the C1 neurons and the parasympathetic preganglionic neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus. J Neurosci. 2013 Jan 23;33(4):1486-97.
1306. Deraz O et al. Sexual Minority Status Disparities in Life's Essential 8 and Life's Simple 7 Cardiovascular Health Scores: A French Nationwide Population-Based Study. J Am Heart Assoc. 2023 Jun 6;12(11):e028429.
1307. Dergacheva O. Chronic intermittent hypoxia alters neurotransmission from lateral paragigantocellular nucleus to parasympathetic cardiac neurons in the brain stem. J Neurophysiol. 2015;113(1):380-9.
1308. Dergacheva O et al. Respiratory modulation of premotor cardiac vagal neurons in the brainstem. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):102-10.
1309. DeRidder MN et al. Traumatic mechanical injury to the hippocampus in vitro causes regional caspase-3 and calpain activation that is influenced by NMDA receptor subunit composition. Neurobiol Dis. 2006;22(1):165-76.
1310. Dershowitz LB et al. Spontaneous enteric nervous system activity generates contractile patterns prior to maturation of gastrointestinal motility. Neurogastroenterol Motil. 2024:e14890.
1311. Dervan AG, Roberts BL. Reaction of spinal cord central canal cells to cord transection and their contribution to cord regeneration. J Comp Neurol. 2003;458(3):293-306.
1312. Dervishi I et al. Protein-protein interactions reveal key canonical pathways, upstream regulators, interactome domains, and novel targets in ALS. Sci Rep. 2018 Oct 3;8(1):14732.
1313. Descarries L, Mechawar N. Ultrastructural evidence for diffuse transmission by monoamine and acetylcholine neurons of the central nervous system. Prog Brain Res. 2000;125:27-47.
1314. Deschênes M, Labelle A, Landry P. Morphological characterization of slow and fast pyramidal tract cells in the cat. Brain Res. 1979 Dec 14;178(2-3):251-74.
1315. Deshmukh AA et al. Global burden of HPV-attributable squamous cell carcinoma of the anus in 2020, according to sex and HIV status: A worldwide analysis. Int J Cancer. 2023 Feb 1;152(3):417-28.
1316. Deshmukh SS, Knierim JJ. Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. Front Behav Neurosci. 2011 Oct 28;5:69.
1317. Deshpande A et al. Retrograde monosynaptic tracing reveals the temporal evolution of inputs onto new neurons in the adult dentate gyrus and olfactory bulb. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):E1152-61.
1318. Desikan S et al. Target selectivity of septal cholinergic neurons in the medial and lateral entorhinal cortex. Proc Natl Acad Sci . 2018 Mar 13;115(11):E2644-52.
1319. Desmidt T et al. Brain tissue pulsatility is increased in midlife depression: a comparative study using ultrasound tissue pulsatility imaging. Neuropsychopharmacology. 2017 Dec;42(13):2575-82.
1320. Desmidt T et al. Ultrasound measures of brain pulsatility correlate with subcortical brain volumes in healthy young adults. Ultrasound Med Biol. 2018 Nov;44(11):2307-13.
1321. Desmond NL, Levy WB. Granule cell dendritic spine density in the rat hippocampus varies with spine shape and location. Neurosci Lett. 1985;54(2-3):219-24.
1322. Desseilles M et al. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. Sleep. 2008;31(6):777-94.

1323. DeStefano JG et al. Effect of shear stress on iPSC-derived human brain microvascular endothelial cells (dhBMECs). Fluids Barriers CNS. 2017 Aug 4;14(1):20.
1324. Deuker L et al. An event map of memory space in the hippocampus. Elife. 2016 Oct 6;5:e16534.
1325. Deuker L et al. Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region — integrating evidence for pattern separation and completion. Front Cell Neurosci. 2014 Mar 4;8:64.
1326. Deumens R, Koopmans GC, Joosten EAJ. Regeneration of descending axon tracts after spinal cord injury. Prog Neurobiol. 2005;77(1-2):57-89.
1327. Devadas K et al. Modulation of HIV replication in monocyte derived macrophages (MDM) by steroid hormones. PLoS One. 2018 Jan 26;13(1):e0191916.
1328. Devera A et al. Melanin-concentrating hormone (MCH) modulates the activity of dorsal raphe neurons. Brain Res. 2015 Feb 19;1598:114-28.
1329. DeVivo MJ, Black KJ, Stover SL. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1993;74(3):248-54.
1330. DeVivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. Spinal Cord. 2012;50(5):365-72.
1331. DeVivo MJ et al. Prevalence of spinal cord injury: a reestimation employing life table techniques. Arch Neurol. 1980 Nov;37(11):707-8.
1332. Devonshire IM, Dommett EJ. Neuroscience: viable applications in education? Neuroscientist. 2010;16(4):349-56.
1333. Devor A et al. «Overshoot» of O2 is required to maintain baseline tissue oxygenation at locations distal to blood vessels. J Neurosci. 2011;31(38):13676-81.
1334. Devue C et al. Here I am: the cortical correlates of visual self-recognition. Brain Res. 2007 Apr 27;1143:169-82.
1335. Dey A et al. YB-1 is elevated in medulloblastoma and drives proliferation in Sonic hedgehog-dependent cerebellar granule neuron progenitor cells and medulloblastoma cells. Oncogene. 2016 Aug 11;35(32):4256-68.
1336. Dezfouli A, Balleine BW. Habits, action sequences and reinforcement learning. Eur J Neurosci. 2012;35(7):1036-51.
1337. Di Chiro G. Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. Nature. 1964 Oct 1;204(4955):290-1.
1338. Di Chiro G. Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1966;5:988-1002.
1339. Di Chiro G et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: depiction with MR cisternography in dogs. Radiology. 1986 Jul;160(1):221-2.
1340. di Giacomo E et al. Estimating the Risk of Attempted Suicide Among Sexual Minority Youths: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2018 Dec 1;172(12):1145-52.
1341. Di Giovanna AP et al. Whole-brain vasculature reconstruction at the single capillary level. Sci Rep. 2018 Aug 22;8(1):12573.
1342. Di Ieva A, Yaşargil MG. Liquor cotunnii: the history of cerebrospinal fluid in Domenico Cotugnos work. Neurosurgery. 2008;63(2):352-8.
1343. Di Lernia D et al. Feel the time. Time perception as a function of interoceptive processing. Front Hum Neurosci. 2018 Mar 6;12:74.
1344. Di Luozzo M, Berni A, Nigri A. Origine anomala della coronaria destra dalla arteria polmonare: descrizione di un caso clinico. G Ital Cardiol. 1998;28(1):57-60.
1345. Di Rocco C et al. Continuous intraventricular cerebrospinal fluid pressure recording in hydrocephalic children during wakefulness and sleep. J Neurosurg. 1975;42(6):683-9.
1346. di Sarra G, Jha S, Roudi Y. The role of oscillations in grid cells' toroidal topology. PLoS Comput Biol. 2025;21(1):e1012776. Erratum in: PLoS Comput Biol. 2025;21(10):e1013623.
1347. Di Terlizzi R, Platt S. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part I — function and composition. Vet J. 2006 Nov;172(3):422-31.
1348. Diaconescu AO et al. Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12(4):618-34.
1349. Diamond B et al. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. Nat Rev Immunol. 2009;9(6):449-56.
1350. Diana P, Esposito S. LGBTQ+ Youth Health: An Unmet Need in Pediatrics. Children (Basel). 2022 Jul 11;9(7):1027.
1351. Dias ALA et al. Breathing Modulates Network Activity in Frontal Brain Regions during Anxiety. J Neurosci. 2025;45(2):e1191242024.
1352. Diaz J et al. Dopamine D3 receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. J Neurosci. 2000;20(23):8677-84.
1353. Díaz D et al. Mild cerebellar neurodegeneration of aged heterozygous PCD mice increases cell fusion of Purkinje and bone marrow-derived cells. Cell Transplant. 2012;21(7):1595-602.
1354. Díaz E et al. Morphologic and immunohistochemical organization of the human habenular complex. J Comp Neurol. 2011;519(18):3727-47.
1355. Díaz-Muñoz S et al. Electrophoretic mobility confirms reassortment bias among geographic isolates of segmented RNA phages. BMC Evol Biol. 2013 Sep 24;13:206.
1356. DiCicco-Bloom E et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. J Neurosci. 2006 Jun 28;26(26):6897-906.
1357. Diehl GW et al. Grid and nongrid cells in medial entorhinal cortex represent spatial location and environmental features with complementary coding schemes. Neuron. 2017 Apr;94(1):83-92.e6.
1358. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. Front Syst Neurosci. 2014 Apr 2;8:46.
1359. Diem AK et al. A control mechanism for intra-mural peri-arterial drainage via astrocytes: how neuronal activity could improve waste clearance from the brain. PLoS One. 2018 Oct 4;13(10):e0205276.
1360. Diensthuber M, Oshima K, Heller S. Stem/progenitor cells derived from the cochlear sensory epithelium give rise to spheres with distinct morphologies and features. J Assoc Res Otolaryngol. 2009 Jun;10(2):173-90.
1361. Dietz V, Schwab ME. From the rodent spinal cord injury model to human application: promises and challenges. J Neurotrauma. 2017;34(9):1826-30.
1362. Dietz V. Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: positive and negative effects. Exp Neurol. 2012;235(1):110-5.
1363. Dijkers MP et al. Systematic reviews of clinical benefits of exoskeleton use for gait and mobility in neurologic disorders: a tertiary study. Arch Phys Med Rehabil. 2021 Feb;102(2):300-13.
1364. Dijkstra AA et al. Von Economo neurons and fork cells: a neurochemical signature linked to monoaminergic function. Cereb Cortex. 2018 Jan 1;28(1):131-44.
1365. Dikker S et al. Brain-to-Brain Synchrony Tracks Real-World Dynamic Group Interactions in the Classroom. Curr Biol. 2017;27(9):1375-80.
1366. Dimitrova M et al. Psychophysics of user acceptance of social cyber-physical systems. Front Robot AI. 2024;11:1414853.
1367. Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis and mental health. Psychosom Med. 2017;79(8):920-6.
1368. Di Narzo AF et al. Decrease of mRNA editing after spinal cord injury is caused by down-regulation of ADAR2 that is triggered by inflammatory response. Sci Rep. 2015 Jul 30;5:12615.
1369. Ding BS et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. Nature. 2010 Nov 11;468(7321):310-5.
1370. Ding JB et al. Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. Neuron. 2010 Jul;67(2):294-307.
1371. Ding N et al. Cortical tracking of hierarchical linguistic structures in connected speech. Nat Neurosci. 2015;19(1):158-64.
1372. Ding SL. Comparative anatomy of the prosubiculum, subiculum, presubiculum, postsubiculum, and parasubiculum in human, monkey, and rodent. J Comp Neurol. 2013 Dec 15;521(18):4145-62.
1373. Ding SL et al. Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. J Comp Neurol. 2009;514(6):595-623.
1374. DiNuzzo M, Nedergaard M. Brain energetics during the sleep–wake cycle. Curr Opin Neurobiol. 2017 Dec;47(3):65-72.
1375. Diño MR, Mugnaini E. Distribution and phenotypes of unipolar brush cells in relation to the granule cell system of the rat cochlear nucleus. Neuroscience. 2008 Jun;154(1):29-50.
1376. Dion-Albert L et al. Sex differences in the blood-brain barrier: Implications for mental health. Front Neuroendocrinol. 2022;65:100989.
1377. Diong J et al. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury — a prospective cohort study. Spinal Cord. 2012 Aug;50(8):579-84.
1378. DiPatrizio NV, Simansky KJ. Activating parabrachial cannabinoid CB1 receptors selectively stimulates feeding of palatable foods in rats. J Neurosci. 2008;28(39):9702-9.
1379. Direktor M, Gass P, Inta D. Understanding the Therapeutic Action of Antipsychotics: From Molecular to Cellular Targets With Focus on the Islands of Calleja. Int J Neuropsychopharmacol. 2024;27(4):pyae018.
1380. Dirlich G et al. Cardiac field effects on the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;102(4):307-15.
1381. Dittrich L et al. Cortical nNOS neurons co-express the NK1 receptor and are depolarized by Substance P in multiple mammalian species. Front Neural Circuits. 2012 Jun 5;6:31.

1382. Dittrich L et al. Homeostatic sleep pressure is the primary factor for activation of cortical nNOS/NK1 neurons. Neuropsychopharmacology. 2015;40(3):632-9.
1383. Ditunno JF et al. Spinal shock revisited: a four-phase model. Spinal Cord. 2004;42(7):383-95.
1384. Djenoune L, Wyart C. Light on a sensory interface linking the cerebrospinal fluid to motor circuits in vertebrates. J Neurogenet. 2017;31(3):113-27.
1385. Djenoune L et al. Investigation of spinal cerebrospinal fluid-contacting neurons expressing PKD2L1: evidence for a conserved system from fish to primates. Front Neuroanat. 2014 May 6;8:26.
1386. Djenoune L et al. The dual developmental origin of spinal cerebrospinal fluid-contacting neurons gives rise to distinct functional subtypes. Sci Rep. 2017 Apr 7;7(1):719.
1387. Dlouhy B et al. Human forebrain neural synchronization and entrainment to breathing during wakefulness, sleep, and external mechanical ventilation. Res Sq [Preprint]. 2025:rs.3.rs-6568046. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12136201/.
1388. Do MTH. Melanopsin and the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: biophysics to behavior. Neuron. 2019 Oct 23;104(2):205-26.
1389. do Rego JC et al. Behavioral actions of urotensin-II. Peptides. 2008;29(5):838-44.
1390. Dobkin BH. What matters in cellular transplantation for spinal cord injury: the cells, the rehabilitation, or the best mix? Neurorehabil Neural Repair. 2010;24(1):7-9.
1391. Döbrössy M et al. Neurorehabilitation with neural transplantation. Neurorehabil Neural Repair. 2010 Oct;24(8):692-701.
1392. Dodd W et al. Spinal cord injury and neurogenic lower urinary tract dysfunction: what do we know and where are we going? J Mens Health. 2022;18(1):24.
1393. Dodick DW et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010 Jun;50(6):921-36.
1394. Doe CM et al. Loss of the imprinted snoRNA mbii-52 leads to increased 5htr2c pre-RNA editing and altered 5HT2CR-mediated behaviour. Hum Mol Genet. 2009 Jun 15;18(12):2140-8.
1395. Doeller CF, Barry C, Burgess N. Evidence for grid cells in a human memory network. Nature. 2010 Feb 20;463(7281):657-61.
1396. Doeppner TR et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression. Stem Cells Transl Med. 2015 Oct;4(10):1131-43.
1397. Doetzlhofer A et al. In vitro growth and differentiation of mammalian sensory hair cell progenitors: a requirement for EGF and periotic mesenchyme. Dev Biol. 2004 Aug 15;272(2):432-47.
1398. Dohle E et al. Toward the Clinical Translation of Implantable Brain-Computer Interfaces for Motor Impairment: Research Trends and Outcome Measures. Adv Sci (Weinh). 2025;12(32):e01912.
1399. Döhnel K et al. Functional activity of the right temporo-parietal junction and of the medial prefrontal cortex associated with true and false belief reasoning. Neuroimage. 2012;60(3):1652-61.
1400. Dombrowski KE et al. Ecto-ATPase: an activation marker necessary for effector cell function. Immunol Rev. 1998;161(7):111-8.
1401. Dommerholt J et al. A critical overview of the current myofascial pain literature — July 2016. J Bodyw Mov Ther. 2016 Jul;20(3):657-71.
1402. Domnisoru C, Kinkhabwala AA, Tank DW. Membrane potential dynamics of grid cells. Nature. 2013 Mar 14;495(7440):199-204.
1403. Dong HW et al. Decreased dynorphin A (1-17) in the spinal cord of spastic rats after the compressive injury. Brain Res Bull. 2005;67(3):189-95.
1404. Dong XY, Feng Z. Wake-promoting effects of vagus nerve stimulation after traumatic brain injury: upregulation of orexin-A and orexin receptor type 1 expression in the prefrontal cortex. Neural Regen Res. 2018 Feb;13(2):244-51.
1405. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells *of* the blood brain barrier. Curr Pharm Des. 2008;14(16):1581-93.
1406. Dos Santos RG et al. Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies: Hallucinogens and neuroimaging. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Dec;71:715-28.
1407. DosSantos MF, Moura BS, DaSilva AF. Reward circuitry plasticity in pain perception and modulation. Front Pharmacol. 2017 Nov 21;8:790.
1408. Dossin O et al. Characterization of a new radioiodinated probe for the alpha2C adrenoceptor in the mouse brain. Neurochem Int. 2000;36(1):7-18.
1409. Dotta BT et al. Biophoton emissions from cell cultures: biochemical evidence for the plasma membrane as the primary source. Gen Physiol Biophys. 2011;30(3):301-9.
1410. Doubal FN et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. Stroke. 2010;41(3):450-4.
1411. Douceau S, Deutsch Guerrero T, Ferent J. Establishing Hedgehog Gradients during Neural Development. Cells. 2023 Jan 5;12(2):225.
1412. Dougherty BJ et al. Respiratory outcomes after mid-cervical transplantation of embryonic medullary cells in rats with cervical spinal cord injury. Exp Neurol. 2016;278:22-6.
1413. Douguet D, Honoré E. Mammalian Mechanoelectrical Transduction: Structure and Function of Force-Gated Ion Channels. Cell. 2019 Oct 3;179(2):340-54.
1414. Dowler RN et al. Neuropsychological functioning following a spinal cord injury. Appl Neuropsychol. 1995 Aug-Nov;2(3-4):124-9.
1415. Drachman DA. Do we have brain to spare? Neurology. 2005;64(12):2004-5.
1416. Dragoi G, Tonegawa S. Distinct preplay of multiple novel spatial experiences in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 b May 28;110(22):9100-5.
1417. Dragoi G, Tonegawa S. Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. Nature. 2011 Jan 22;469(7330):397-401.
1418. Dragoi G, Tonegawa S. Selection of preconfigured cell assemblies for representation of novel spatial experiences. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 a Dec 23;369(1635):20120522.
1419. Dragojlovic N et al. Prevalence and Treatment Characteristics of Spastic Hypertonia on First-Time Admission to Acute Inpatient Rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil. 2022;101(4):348-52.
1420. Dragon CN et al. Transgender Medicare Beneficiaries and Chronic Conditions: Exploring Fee-for-Service Claims Data. LGBT Health. 2017 Dec;4(6):404-11.
1421. Drake CT, Chavkin C, Milner TA. Opioid systems in the dentate gyrus. Prog Brain Res. 2007;163:245-63.
1422. Drake MJ et al. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. Neurourol Urodyn. 2010 Jan;29(1):119-27.
1423. Dray C, Rougon G, Debarbieux F. Quantitative analysis by in vivo imaging of the dynamics of vascular and axonal networks in injured mouse spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(23):9459-64.
1424. Dreha-Kulaczewski S et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. J Neurosci. 2015;35(6):2485-91.
1425. Dreier JP et al. Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. Neuropharmacology. 2018;134:189-207.
1426. Drenger B et al. Changes in cerebrospinal fluid pressure and lactate concentrations during thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. Anesthesiology. 1997 Jan 1;86(1):41-7.
1427. Dresler M et al. Hacking the brain: dimensions of cognitive enhancement. ACS Chem Neurosci. 2019 Mar 20;10(3):1137-48.
1428. Dresler M et al. Neural correlates of dream lucidity obtained from contrasting lucid versus non-lucid REM sleep: a combined EEG/fMRI case study. Sleep. 2012 Jul 1;35(7):1017-20.
1429. Drew T, Rossignol S. Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. J Neurophysiol. 1990;64(3):767-81.
1430. Driessen AK et al. Multiple neural circuits mediating airway sensations: recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. Respir Physiol Neurobiol. 2016;226:115-20.
1431. Drukarch B, Wilhelmus MMM. Thinking about the action potential: the nerve signal as a window to the physical principles guiding neuronal excitability. Front Cell Neurosci. 2023;17:1232020.
1432. Du B et al. CD4+ αβ T cell infiltration into the leptomeninges of lumbar dorsal roots contributes to the transition from acute to chronic mechanical allodynia after adult rat tibial nerve injuries. J Neuroinflammation. 2018 Mar 15;15(1):81.
1433. Du Beau A et al. Neurotransmitter phenotypes of descending systems in the rat lumbar spinal cord. Neuroscience. 2012;227:67-79.
1434. Du J et al. Expression of TRPM8 in the distal cerebrospinal fluid-contacting neurons in the brain mesencephalon of rats. Cerebrospinal Fluid Res. 2009 Mar 17;6:3.

1435. Duan R et al. Clinical Benefit of Rehabilitation Training in Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2021;46(6):E398-E410.
1436. Duangchan C et al. Sexual minority status, school-based violence, and current tobacco use among youth. Tob Prev Cessat. 2022 Dec 15;8:46.
1437. Duarte-Guterman P et al. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. Horm Behav. 2015;74:37-52.
1438. Duarte R, Raphael J, Eldabe S. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults: an executive summary of the British Pain Society's recommendations for best clinical practice. Br J Pain. 2016;10(2):67-9.
1439. Dudek SM, Alexander GM, Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. Nat Rev Neurosci. 2016;17(2):89-102.
1440. Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. Cortex. 2014;58:325-37.
1441. Dugas-Ford J, Ragsdale CW. Levels of homology and the problem of neocortex. Annu Rev Neurosci. 2015;38:351-68.
1442. Duggan M, Tressoldi P. Predictive physiological anticipatory activity preceding seemingly unpredictable stimuli: an update of Mossbridge et al's meta-analysis. F1000Res. 2018 Mar 28;7:407.
1443. Dugladze T et al. Segregation of axonal and somatic activity during fast network oscillations. Science. 2012 Jun 15;336(6087):1458-61.
1444. Dulcis D, Spitzer NC. Reserve pool neuron transmitter respecification: novel neuroplasticity. Dev Neurobiol. 2012;72(4):465-74.
1445. Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL. Motor, cognitive, and affective areas of the cerebral cortex influence the adrenal medulla. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(35):9922-7.
1446. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. J Neurosci. 1991 Mar;11(3):667-89.
1447. Dun NJ et al. c-fos expression as a marker of central cardiovascular neurons. Biol Signals. 1995;4(3):117-23.
1448. Duma GM et al. Driving with Intuition: a preregistered study about the EEG anticipation of simulated random car accidents. PLoS One. 2017 Jan 19;12(1):e0170370.
1449. Dumitru I et al. Identification of proliferating neural progenitors in the adult human hippocampus. Science. 2025;389(6755):58-63.
1450. Dumont CM et al. Factors released from endothelial cells exposed to flow impact adhesion, proliferation, and fate choice in the adult neural stem cell lineage. Stem Cells Dev. 2017 Aug 15;26(16):1199-213.
1451. Dumont EC. What is the bed nucleus of the stria terminalis? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Nov 13;33(8):1289-90.
1452. Dumont Y et al. Autoradiographic distribution of [125I]Leu31,Pro34]PYY and [125I]PYY3-36 binding sites in the rat brain evaluated with two newly developed Y1 and Y2 receptor radioligands. Synapse. 1996;22(2):139-58.
1453. Duncan KC et al. HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. AIDS. 2015 Jan 28;29(3):305-11.
1454. Duncan RN et al. Hypothalamic radial glia function as self-renewing neural progenitors in the absence of Wnt/β-catenin signaling. Development. 2016 Jan 1;143(1):45-53.
1455. Dupin E, Sommer L. Neural crest progenitors and stem cells: from early development to adulthood. Dev Biol. 2012;366(1):83-95.
1456. Dupin E et al. The issue of the multipotency of the neural crest cells. Dev Biol. 2018;444:S47-59.
1457. Dupont G et al. Our current understanding of the lymphatics of the brain and spinal cord. Clin Anat. 2019 Jan;32(1):117-21.
1458. Duque-Colorado J et al. Hippocampus and cornu ammonis: mythonyms that prevail in Terminologia Anatomica, Terminologia Neuroanatomica, and Terminologia Histologica. Front Neuroanat. 2025;19:1582837.
1459. Duquette P. Increasing our insular world view: interoception and psychopathology for psychotherapists. Front Neurosci. 2017 Mar 21;11:135.
1460. Duricek M et al. Cough reflex sensitivity does not correlate with the esophageal sensitivity to acid in patients with gastroesophageal reflux disease. Respir Physiol Neurobiol. 2018 Nov;257:25-9.
1461. During MJ et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. Nat Med. 2003 Sep;9(9):1173-9.
1462. Duron E, Hanon O. Fibrillation atriale et fonctions cognitives [Atrial fibrillation and cognitive function]. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2010 Sep;8(3):209-14. French.
1463. Duschek S, Werner NS, Reyes del Paso GA. The behavioral impact of baroreflex function: a review. Psychophysiology. 2013;50(12):1183-93.
1464. Duschek S, Wörsching J, Reyes del Paso GA. Autonomic cardiovascular regulation and cortical tone. Clin Physiol Funct Imaging. 2015;35(5):383-92.
1465. Duschek S et al. Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. Biol Psychol. 2009;81(2):110-7.
1466. Dutschke LL et al. Brain tumor-associated psychosis and spirituality — a case report. Front Psychiatry. 2017 Nov 14;8:237.
1467. Duvernoy HM. The human brain: surface, three-dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply (in collabor. with P. Bourgouin et al.). Wien, Springer-Verlagl, 1999. 491 p.
1468. Duvernoy HM. The human hippocampus: An atlas of applied anatomy. J.F. Bergmann-Verlag Munich, 1988. 166 p.
1469. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? Brain. 2016 Mar;139(3):662-73.
1470. Düvel N, Wolf A, Kopiez R. Neuromyths in music education: prevalence and predictors of misconceptions among teachers and students. Front Psychol. 2017 Apr 24;8:629.
1471. Dworkin BR et al. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Jul 5;91(14):6329-33.
1472. Dyer JO et al. Abnormal coactivation of knee and ankle extensors is related to changes in heteronymous spinal pathways after stroke. J Neuroeng Rehabil. 2011 Aug 2;8:41.
1473. Dykes RW, Rasmusson DD, Hoeltzell PB. Organization of primary somatosensory cortex in the cat. J Neurophysiol. 1980;43(6):1527-46.
1474. D'Amico JM et al. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. Front Integr Neurosci. 2014 May 12;8:36. Erratum in: Front Integr Neurosci. 2014;8:49.
1475. D'Andrea G et al. Biochemistry of primary headaches: role of tyrosine and tryptophan metabolism. Neurol Sci. 2015;36:17-22.
1476. D'Angelo B et al. LPS-induced inflammatory response triggers cell cycle reactivation in murine neuronal cells through retinoblastoma proteins induction. Cell Cycle. 2017;16(24):2330-6.
1477. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and Alzheimer's diseases. Int J Mol Sci. 2019 Sep 23;20(19):4704.
1478. D'Souza CL. Art and neuroscience: The historical emergence and conceptual context of neuro-art. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Art History. School of Humanities and Social Science, Jacobs University, Bremen. 2012, 316 p.
1479. D'Souza CL. Art and neuroscience: the historical emergence and conceptual context of neuro-art: A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy in art history. Bremen, Jacobs University, School of Humanities and Social Science. 2012. 316 p.
1480. Eatock RA, Lysakowski A. Mammalian Vestibular Hair Cells. У книзі: Vertebrate Hair Cells, R. A. Eatock, R. R. Fay, A. N. Popper (eds). New York, Springer New York, 2006. 458 p., P. 348-442.
1481. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, De Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. Neuropsychopharmacology. 2018;43(5):937-52.
1482. Eban-Rothschild A et al. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep–wake behaviors. Nat Neurosci. 2016 Oct 5;19(10):1356-66.
1483. Ebbesen CL, Brecht M. Motor cortex — to act or not to act? Nat Rev Neurosci. 2017 Oct 18;18(11):694-705.
1484. Ebling FJP, Lewis JE. Tanycytes and hypothalamic control of energy metabolism. Glia. 2018;66(6):1176-84.
1485. Ebner M, Hameroff S. Lateral information processing by spiking neurons: a theoretical model of the neural correlate of consciousness. Comput Intell Neurosci. 2011;2011:247879.
1486. Echevarria-Cooper SL et al. Mapping the Microstructure and Striae of the Human Olfactory Tract with Diffusion MRI. J Neurosci. 2022;42(1):58-68.
1487. Edgerton VR et al. Training locomotor networks. Brain Res Rev. 2008 Jan;57(1):241-54.
1488. Edlow BL et al. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Jun;71(6):531-46.
1489. Effertz T, Moser T, Oliver D. Recent advances in cochlear hair cell nanophysiology: subcellular compartmentalization of electrical signaling in compact sensory cells. Fac Rev. 2020 Dec 21;9:24.
1490. Efimov IR et al. Mapping cardiac pacemaker circuits: methodological puzzles of the sinoatrial node optical mapping. Circ Res. 2010;106(2):255-71.

1491. Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap. New York, Chapman & Hall, 1994. 456 p.
1492. Eggermont LHP et al. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. Heart. 2012;98(18):1334-40.
1493. Eguibar JR et al. Yawning reduces facial temperature in the high-yawning subline of Sprague-Dawley rats. BMC Neurosci. 2017 Jan 3;18(1):3.
1494. Ehrsson HH et al. Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. J Neurophysiol. 2000 Jan 1;83(1):528-36.
1495. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. Annu Rev Neurosci. 2007;30:123-52.
1496. Eichenbaum H. On the integration of space, time, and memory. Neuron. 2017;95(5):1007-18.
1497. Eichenbaum H. The hippocampus as a cognitive map ... of social space. Neuron. 2015 Jul;87(1):9-11.
1498. Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. Nat Rev Neurosci. 2014;15(11):732-44.
1499. Eid L, Parent M. Chemical anatomy of pallidal afferents in primates. Brain Struct Funct. 2016;221(9):4291-317.
1500. Eisdorfer JT et al. Epidural Electrical Stimulation: A Review of Plasticity Mechanisms That Are Hypothesized to Underlie Enhanced Recovery From Spinal Cord Injury With Stimulation. Front Mol Neurosci. 2020;13:163.
1501. Eisen A. Electromyography in disorders of muscle tone. Can J Neurol Sci. 1987 Aug;14(3 Suppl):501-5.
1502. Eisen A. The Dying Forward Hypothesis of ALS: Tracing Its History. Brain Sci. 2021 Feb 27;11(3):300.
1503. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. Neuroscience. 2009;158(3):1021-9.
1504. Ekdahl CT. Microglial activation — tuning and pruning adult neurogenesis. Front Pharmacol. 2012 Mar 9;3:41.
1505. Ekerot CF, Jörntell H. Parallel fiber receptive fields: a key to understanding cerebellar operation and learning. Cerebellum. 2003;2(2):101-9.
1506. El-Gaby M, Shipton OA, Paulsen O. Synaptic plasticity and memory: insights from hippocampal left-right asymmetries. Neuroscientist. 2015;21(5):490-502.
1507. El Amki M et al. Hypothalamic, thalamic and hippocampal lesions in the mouse MCAO model: potential involvement of deep cerebral arteries? J Neurosci Methods. 2015;254:80-5.
1508. El Andaloussi S et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(5):347-57.
1509. El Falougy H, Benuska J. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. Bratisl Lek Listy. 2006;107(4):103-6.
1510. El Massri N et al. Evidence for encephalopsin immunoreactivity in interneurones and striosomes of the monkey striatum. Exp Brain Res. 2018 Apr;236(4):955-61.
1511. Elands J et al. Topography of the oxytocin receptor system in rat brain: an autoradiographical study with a selective radioiodinated oxytocin antagonist. J Chem Neuroanat. 1988;1(6):293-302.
1512. ElBasiouny SM, Schuster JE, Heckman CJ. Persistent inward currents in spinal motoneurons: important for normal function but potentially harmful after spinal cord injury and in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 2010 a;121(10):1669-79.
1513. Elbasiouny SM et al. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. Neurorehabil Neural Repair. b;24(1):23-33.
1514. Elgoyhen AB, Franchini LF. Prestin and the cholinergic receptor of hair cells: positively-selected proteins in mammals. Hear Res. 2011 Mar;273(1-2):100-8.
1515. Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute Traumatic Spinal Cord Injury. Neurol Clin. 2021;39(2):471-88.
1516. Elias H, Schwartz D. Surface areas of the cerebral cortex of mammals determined by stereological methods. Science. 1969 Oct 3;166(3901):111-3.
1517. Ellamil M et al. Evaluative and generative modes of thought during the creative process. Neuroimage. 2012;59(2):1783-94.
1518. Ellaway PH, Taylor A, Durbaba R. Muscle spindle and fusimotor activity in locomotion. J Anat. 2015;227(2):157-66.
1519. Elliott KL, Fritzsch B, Duncan JS. Evolutionary and Developmental Biology Provide Insights Into the Regeneration of Organ of Corti Hair Cells. Front Cell Neurosci. 2018 Aug 8;12:252.
1520. Elliott KL et al. Neurog1, Neurod1, and Atoh1 are essential for spiral ganglia, cochlear nuclei, and cochlear hair cell development. Fac Rev. 2021 May 11;10:47.
1521. Elliott ML et al. Need for Psychometric Theory in Neuroscience Research and Training: Reply to Kragel et al. (2021). Psychol Sci. 2021 Apr;32(4):627-629.
1522. Elliott ML et al. What Is the Test-Retest Reliability of Common Task-Functional MRI Measures? New Empirical Evidence and a Meta-Analysis. Psychol Sci. 2020;31(7):792-806.
1523. Ellis EF et al. A new model for rapid stretch-induced injury of cells in culture: characterization of the model using astrocytes. J Neurotrauma. 1995;12(3):325-39.
1524. Elson JL, Yates A, Pienaar IS. Pedunculopontine cell loss and protein aggregation direct microglia activation in parkinsonian rats. Brain Struct Funct. 2016;221(4):2319-41.
1525. Emmert K et al. Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? Neuroimage. 2016 Jan 1;124(Pt A):806-12.
1526. Emslie C, Lennox J, Ireland L. The role of alcohol in identity construction among LGBT people: a qualitative study. Sociol Heal Illn. 2017;39(8):1465-79.
1527. Endo M, Sugiyama H. DNA Origami Nanomachines. Molecules. 2018;23(7):1766.
1528. Engelhardt B, Coisne C. Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. Fluids Barriers CNS. 2011 Jan 18;8(1):4.
1529. Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. Trends Immunol. 2012;33(12):579-89.
1530. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. Nat Immunol. 2017;18(2):123-31.
1531. Engelhardt B et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2016;132(3):317-38.
1532. Engelhardt E. Cerebral localization of the mind and higher functions The beginnings. Dement Neuropsychol. 2018 Jul-Sep;12(3):321-5.
1533. Engelhardt E. Hippocampus discovery First steps. Dement Neuropsychol. 2016 Jan-Mar;10(1):58-62.
1534. Engelhardt E. Meynert and the basal nucleus. Dement Neuropsychol. 2013;7(4):435-8.
1535. Engelhardt E. Meynert and the basal nucleus. Dement Neuropsychol. 2013 Oct-Dec;7(4):435-8.
1536. Engel N. Sex differences in early embryogenesis: inter-chromosomal regulation sets the stage for sex-biased gene networks: the dialogue between the sex chromosomes and autosomes imposes sexual i^{d}entity soon after fertilization. Bioessays. 2018 Sep;40(9):e1800073.
1537. Engesaeth VG, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. Pediatr Pulmonol. 1993;16(1):9-12.
1538. Englot DJ, Blumenfeld H. Consciousness and epilepsy: why are complex-partial seizures complex? Prog Brain Res. 2009;177:147-70.
1539. Engström L, Engblom D, Blomqvist A. Systemic immune challenge induces preproenkephalin gene transcription in distinct autonomic structures of the rat brain. J Comp Neurol. 2003;462(4):450-61.
1540. Ennis M, Aston-Jones G. GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. J Neurosci. 1989;9(8):2973-81.
1541. Enzi B et al. Is our self nothing but reward? Neuronal overlap and distinction between reward and personal relevance and its relation to human personality. PLoS One. 2009 Dec 24;4(12):e8429.
1542. Erdener ŞE et al. Spatio-temporal dynamics of cerebral capillary segments with stalling red blood cells. J Cereb Blood Flow Metab. 2019 May;39(5):886-900.
1543. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004;13(1):9-15.
1544. Eriksen N, Pakkenberg B. Total neocortical cell number in the mysticete brain. Anat Rec (Hoboken). 2007 Jan;290(1):83-95.
1545. Erlangsen A et al. Transgender Identity and Suicide Attempts and Mortality in Denmark. JAMA. 2023 Jun 27;329(24):45-2153.
1546. Erlich SS et al. Ultrastructural morphology of the olfactory pathway for cerebrospinal fluid drainage in the rabbit. J Neurosurg. 1986;64(3):466-73.
1547. Ermakova YG et al. Thermogenetic neurostimulation with single-cell resolution. Nat Commun. 2017 May 22;8:15362.
1548. Ernst A et al. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. Cell. 2014 Feb 27;156(5):1072-83.
1549. Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia. Nature. 2010;468(7321):223-31.
1550. Erö C et al. A cell atlas for the mouse brain. Front Neuroinform. 2018 Nov 28;12:84. Erratum in: Front Neuroinform. 2019 Feb 19;13:7.

1551. Escande-Beillard N et al. Neurons preferentially respond to self-MHC class I allele products regardless of peptide presented. J Immunol. 2010 Jan 15;184(2):816-23.
1552. Escobedo N, Oliver G. Lymphangiogenesis: origin, specification, and cell fate determination. Annu Rev Cell Dev Biol. 2016 Oct 6;32:677-91.
1553. Esposito E et al. In cold blood: intraarteral cold infusions for selective brain cooling in stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(5):743-52.
1554. Esposito MS, Capelli P, Arber S. Brainstem nucleus MdV mediates skilled forelimb motor tasks. Nature. 2014;508(7496):351-6.
1555. Estelius J et al. Mass spectrometry-based analysis of cerebrospinal fluid from arthritis patients-immune-related candidate proteins affected by TNF blocking treatment. Arthritis Res Ther. 2019 Feb 15;21(1):60.
1556. Evans KC. Cortico-limbic circuitry and the airways: Insights from functional neuroimaging of respiratory afferents and efferents. Biol Psychol. 2010;84(1):13-25.
1557. Evarts EJ. Representation of movements and muscles by pyramidal tract neurons of the precentral motor cortex. In: Neurophysiological basis of normal and abnormal motor activities, Yahr MD, Pupura DP (eds). New York, Raven Press, 1967. 500 p., P. 215-53.
1558. Evarts EV. A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animals. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1968 a;24(1):83-6.
1559. Evarts EV. Effects of sleep and waking on spontaneous and evoked discharge of single units in visual cortex. Fed Proc. 1960 Dec;19:828-37.
1560. Evarts EV. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol. 1966 Nov;29(6):1011-27.
1561. Evarts EV. Relation of cell size to effects of sleep in pyramidal tract neurons. Prog Brain Res. 1965 a;18:81-91.
1562. Evarts EV. Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. J Neurophysiol. 1965 b;28:216-28.
1563. Evarts EV. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. J Neurophysiol. 1968 b;31(1):14-27.
1564. Evarts EV. Studies on Cerebral Mechanisms of Motor Control. Int J Neurosci. 1972;4(2):89-92.
1565. Evarts EV. Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurons during sleep and waking in the monkey. J Neurophysiol. 1964 Mar;27:152-71.
1566. Everett BG et al. Mortality risk among a sample of sexual minority women: A focus on the role of sexual identity disclosure. Soc Sci Med. 2021 Mar;272:113731.
1567. Evrard HC, Forro T, Logothetis NK. Von Economo neurons in the anterior insula of the macaque monkey. Neuron. 2012 May;74(3):482-9.
1568. Evrard HC. The Organization of the primate insular cortex. Front Neuroanat. 2019 May 8;13:43.
1569. Evrard HC. Von Economo and fork neurons in the monkey insula, implications for evolution of cognition. Curr. Opin. Behav. Sci. 2018;21:182-90.
1570. Evstratova A, Tóth K. Information processing and synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber terminals. Front Cell Neurosci. 2014 Feb 4;8:28.
1571. Ewenczyk C et al. Antisaccades in Parkinson disease: a new marker of postural control? Neurology. 2017 Feb 28;88(9):853-61.
1572. Eyford BA et al. Outside-in signaling through the major histocompatibility complex class-I cytoplasmic tail modulates glutamate receptor expression in neurons. Sci Rep. 2023;13(1):13079.
1573. Eyles D, Feldon J, Meyer U. Schizophrenia: do all roads lead to dopamine or is this where they start? Evidence from two epidemiologically informed developmental rodent models. Transl Psychiatry. 2012 Feb 21;2(2):e81.
1574. Ezra M et al. Connectivity-based segmentation of the periaqueductal gray matter in human with brainstem optimized diffusion MRI. Hum Brain Mapp. 2015;36(9):3459-71.
1575. Ezure K, Tanaka I. GABA, in some cases together with glycine, is used as the inhibitory transmitter by pump cells in the Hering-Breuer reflex pathway of the rat. Neuroscience. 2004;127(2):409-17.
1576. Ezzyat Y, Inhoff MC, Davachi L. Differentiation of human medial prefrontal cortex activity underlies long-term resistance to forgetting in memory. J Neurosci. 2018;38(48):10244-54.
1577. Facco E, Agrillo C, Greyson B. Epistemological implications of near-death experiences and other non-ordinary mental expressions: moving beyond the concept of altered state of consciousness. Med Hypotheses. 2015;85(1):85-93.
1578. Facco E, Lucangeli D, Tressoldi P. On the science of consciousness: epistemological reflections and clinical implications. Explor J Sci Heal. 2017;13(3):163-80.
1579. Facco E et al. The neurophenomenology of out-of-body experiences induced by hypnotic suggestions. Int J Clin Exp Hypn. 2019 Jan-Mar;67(1):39-68.
1580. Fadzan M, Bettany-Saltikov J. Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: past and present. Open Orthop J. 2018;11(1):1466-89.
1581. Faghih MM, Sharp MK. Is bulk flow plausible in perivascular, paravascular and paravenous channels? Fluids Barriers CNS. 2018 Jun 15;15(1):17.
1582. Fagius J, Wallin BG. Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man. J Neurol Sci. 1980;47(3):433-48.
1583. Fajardo C et al. Von Economo neurons are present in the dorsolateral (dysgranular) prefrontal cortex of humans. Neurosci Lett. 2008 Apr 25;435(3):215-8.
1584. Fakhoury M. The habenula in psychiatric disorders: more than three decades of translational investigation. Neurosci Biobehav Rev. 2017;83:721-35.
1585. Falahatkar S et al. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. BJU Int. 2015;116(4):641-9.
1586. Falci SP, Indeck C, Lammertse DP. Posttraumatic spinal cord tethering and syringomyelia: surgical treatment and long-term outcome. J Neurosurg Spine. 2009 Oct;11(4):445-60.
1587. Fallah A, Dance D, Burns AS. Rehabilitation of the individual with spinal cord injury. In: Essentials of Spinal Cord Injury: Basic Research to Clinical Practice, Fehlings MG et al. (eds). Thieme, 2013. 658 p., P. 235-43.
1588. Fallon JH, Koziell DA, Moore RY. Catecholamine innervation of the basal forebrain II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. J Comp Neurol. 1978 a;180(3):509-31.
1589. Fallon JH, Loughlin SE, Ribak CE. The islands of Calleja complex of rat basal forebrain. III. Histochemical evidence for a striatopallidal system. J Comp Neurol. 1983;218(1):91-120.
1590. Fallon JH. The islands of Calleja complex of rat basal forebrain II: Connections of medium and large sized cells. Brain Res Bull. 1983;10(6):775-93.
1591. Fallon JH et al. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. Science. 1984;224(4653):1107-9.
1592. Fallon JH et al. The islands of calleja: organization and connections. J Comp Neurol. 1978 b;181(2):375-95.
1593. Fan A et al. Stretch induced hyperexcitability of mice callosal pathway. Front Cell Neurosci. 2015 Aug 5;9:292.
1594. Fan X, Markram H. A brief history of simulation neuroscience. Front Neuroinform. 2019 May 7;13:32.
1595. Fann DYW et al. Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes. Ageing Res Rev. 2013;12(4):941-66.
1596. Fanni D et al. Each niche has an actor: multiple stem cell niches in the preterm kidney. Ital J Pediatr. 2015 Oct 15;41:78.
1597. Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? Neuron. 2010;65(1):7-19.
1598. Fard PJM, Tajvidi MR, Gharibzadeh S. High-pressure hydrocephalus: a novel analytical modeling approach. J Theor Biol. 2007;248(3):401-10.
1599. Farhadi M et al. How Transmembrane Inner Ear (TMIE) plays role in the auditory system: A mystery to us. J Cell Mol Med. 2021 May 13;25(13):5869-83.
1600. Farham CJ, Douglas RJ. The response of neurons of the medial pontomedullary reticular formation of rats to peripheral thermal stimuli. Brain Res. 1985;336(1):107-15.
1601. Farhy-Tselnicker I, Allen NJ. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. Neural Dev. 2018 May 1;13(1):7.
1602. Farias NC et al. Lys-[Leu8,des-Arg9]-bradykinin blocks lipopolysaccharide-induced SHR aorta hyperpolarization by inhibition of Ca(++)- and ATP-dependent K^+ channels. Eur J Pharmacol. 2004 Sep 13;498(1-3):163-9.
1603. Farkas O, Lifshitz J, Povlishock JT. Mechanoporation induced by diffuse traumatic brain injury: an irreversible or reversible response to injury? J Neurosci. 2006;26(12):3130-40.
1604. Farnham MMJ, Pilowsky PM. The role of PACAP in central cardiorespiratory regulation. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):65-75.
1605. Farrokhi E et al. Role of the nitrergic system of the cuneiform nucleus in cardiovascular responses in urethane-anesthetized male rats. Iran J Med Sci. 2017;42(5):473-80.
1606. Farrow TFD et al. Neural correlates of self-deception and impression-management. Neuropsychologia. 2015;67:159-74.
1607. Fasick V et al. The hippocampus and TNF: common links between chronic pain and depression. Neurosci Biobehav Rev. 2015;53:139-59.

1608. Faskowitz J et al. Connectome topology of mammalian brains and its relationship to taxonomy and phylogeny. Front Neurosci. 2023 Jan 11;16:1044372.
1609. Fathy YY et al. Differential insular cortex subregional vulnerability to α-synuclein pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 Apr;45(3):262-77.
1610. Fatterpekar GM et al. Cytoarchitecture of the human cerebral cortex: MR microscopy of excised specimens at 9.4 Tesla. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Sep;23(8):1313-21.
1611. Fattorini G et al. Co-expression of VGLUT1 and VGAT sustains glutamate and GABA co-release and is regulated by activity in cortical neurons. J Cell Sci. 2015;128(9):1669-73.
1612. Faull OK, Pattinson KT. The cortical connectivity of the periaqueductal gray and the conditioned response to the threat of breathlessness. Elife. 2017 Feb 17;6:e21749.
1613. Faykoo-Martinez M, Toor I, Holmes MM. Solving the neurogenesis puzzle: looking for pieces outside the traditional box. Front Neurosci. 2017 Sep 8;11:505.
1614. Fealey RD. Interoception and autonomic nervous system reflexes thermoregulation. Handb Clin Neurol. 2013;117:79-88.
1615. Fecteau S et al. Modulation of untruthful responses with non-invasive brain stimulation. Front Psychiatry. 2013 Feb 26;3:97.
1616. Fedele L, Brand T. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction. J Cardiovasc Dev Dis. 2020;7(4):54.
1617. Fédry J et al. The ancient gamete fusogen HAP2 is a eukaryotic class ii fusion protein. Cell. 2017 Feb 23;168(5):904-915.e10.
1618. Fehlings MG, Tator CH. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury. Exp Neurol. 1995;132(2):220-8.
1619. Fehlings MG et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. Global Spine J. 2017;7(3 Suppl):84S-94S.Finkel Z, Cai L. Transcription factors promote neural regeneration after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2022;17(11):2439-40.
1620. Fein LA et al. Risk factors for anal dysplasia in transgender women: a retrospective chart review. J Low Genit Tract Dis. 2018;22(4):336-9.
1621. Feinberg TE. Neuroontology, neurobiological naturalism, and consciousness: a challenge to scientific reduction and a solution. Phys Life Rev. 2012 Mar;9(1):13-34.
1622. Feinberg TE. The irreducible perspectives of consciousness. Semin Neurol. 1997 Jun;17(2):85-93.
1623. Felder RB, Mifflin SW. Modulation of carotid sinus afferent input to nucleus tractus solitarius by parabrachial nucleus stimulation. Circ Res. 1988;63(1):35-49.
1624. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. Nat Rev Neurosci. 2006 Mar;7(3):232-42.
1625. Feldman JL, Kam K. Facing the challenge of mammalian neural microcircuits: taking a few breaths may help. J Physiol. 2015 Jan 1;593(1):3-23.
1626. Feldman JL et al. The cardiorespiratory system within the brainstem. Eur J Neurosci. 1990; Suppl. 3, 171.
1627. Feliciano DM et al. Embryonic cerebrospinal fluid nanovesicles carry evolutionarily conserved molecules and promote neural stem cell amplification. PLoS One. 2014 Feb 12;9(2):e88810.
1628. Felix ER et al. Prevalence and Impact of Neuropathic and Nonneuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2022;103(4):729-37.
1629. Felix H. Anatomical differences in the peripheral auditory system of mammals and man. A mini review. Adv Otorhinolaryngol. 2002;59:1-10.
1630. Felix MS et al. Alteration of forebrain neurogenesis after cervical spinal cord injury in the adult rat. Front Neurosci. 2012 Apr 9;6:45.
1631. Feng Q et al. Verbal creativity is correlated with the dynamic reconfiguration of brain networks in the resting state. Front Psychol. 2019 Apr 24;10:894.
1632. Ferentzi E et al Interoceptive accuracy and body awareness — temporal and longitudinal associations in a non-clinical sample. Physiol Behav. 2018 Feb 1;184:100-7.
1633. Ferguson IA et al. Receptor-mediated retrograde transport in CNS neurons after intraventricular administration of NGF and growth factors. J Comp Neurol. 1991;313(4):680-92.
1634. Ferguson MA et al. Reward, salience, and attentional networks are activated by religious experience in devout Mormons. Soc Neurosci. 2018 Feb;13(1):104-16.
1635. Feringa ER, Gilbertie WJ, Vahlsing HL. Histologic evidence for death of cortical neurons after spinal cord transection. Neurology. 1984;34:1002-6
1636. Feringa ER, Vahlsing HL. Labeled corticospinal neurons one year after spinal cord transection. Neurosci Lett. 1985 Aug;58(3):283-6.
1637. Fernandes P et al. The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. Surg Radiol Anat. 2012;34(10):879-85.
1638. Fernando MR et al. New evidence that a large proportion of human blood plasma cell-free DNA is localized in exosomes. PLoS One. 2017 Aug 29;12(8):e0183915.
1639. Fernández-Espejo D, Owen AM. Detecting awareness after severe brain injury. Nat Rev Neurosci. 2013;14(11):801-9.
1640. Fernández-Guasti A et al. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. J Comp Neurol. 2000;425(3):422-35.
1641. Fernández-López B et al. The glutamatergic neurons *in* the spinal cord of the sea lamprey: an in situ hybridization and immunohistochemical study. PLoS One. 2012;7(10):e47898.
1642. Fernández de Sevilla D, Buño W. Presynaptic inhibition of Schaffer collateral synapses by stimulation of hippocampal cholinergic afferent fibres. Eur J Neurosci. 2003 Feb;17(3):555-8.
1643. Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? EMBO J. 2016 May 17;35(10):1021-44.
1644. Ferrante M et al. Distinct functional groups emerge from the intrinsic properties of molecularly identified entorhinal interneurons and principal cells. Cereb Cortex. 2017 Jun 1;27(6):3186-207.
1645. Ferrari C et al. The dorsomedial prefrontal cortex mediates the interaction between moral and aesthetic valuation: a TMS study on the beauty-is-good stereotype. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12(5):707-17.
1646. Ferrari PF et al. Two different mirror neuron networks: the sensorimotor (hand) and limbic (face) pathways. Neuroscience. 2017 Sep;358(3):300-15.
1647. Ferraye MU et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain. 2010 Jan;133(Pt 1):205-14.
1648. Ferreira JGP, Bittencourt JC, Adamantidis A. Melanin-concentrating hormone and sleep. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:152-8.
1649. Fettiplace R, Kim KX. The physiology of mechanoelectrical transduction channels in hearing. Physiol Rev. 2014 Jul;94(3):951-86.
1650. Fettiplace R, Nam JH. Tonotopy in calcium homeostasis and vulnerability of cochlear hair cells. Hear Res. 2019 May;376:11-21.
1651. Fettiplace R. Active hair bundle movements in auditory hair cells. J Physiol. 2006 Oct 1;576(Pt 1):29-36.
1652. Fettiplace R. Diverse Mechanisms of Sound Frequency Discrimination in the Vertebrate Cochlea. Trends Neurosci. 2020 Feb;43(2):88-102.
1653. Fettiplace R. Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. Compr Physiol. 2017 Sep 12;7(4):1197-227.
1654. Feuillet L, Dufour H, Pelletier J. Brain of a white-collar worker. Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):262.
1655. Fichtl B, Shrivastava S, Schneider MF. Protons at the speed of sound: predicting specific biological signaling from physics. Sci Rep. 2016 May 24;6:22874.
1656. Fidelin K et al. State-dependent modulation of locomotion by GABAergic spinal sensory neurons. Curr Biol. 2015 Dec 7;25(23):3035-47.
1657. Fields RD. Signaling by neuronal swelling. Sci Signal. 2011 Jan 11;4(155):tr1.
1658. Figueroa G. Neuroethics: the pursuit of transforming medical ethics in scientific ethics. Biol Res. 2016 Feb 20;49:11.
1659. Filip P, Lungu O V, Bareš M. Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders? Clin Neurophysiol. 2013;124(7):1269-76.
1660. Filippetti ML, Tsakiris M. Heartfelt embodiment: changes in body-ownership and self-identification produce distinct changes in interoceptive accuracy. Cognition. 2017;159:1-10.
1661. Filipp ME et al. Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans. Neural Regen Res. 2019 Jan;14(1):7-19.
1662. Fillafer C, Schneider MF. On the temperature behavior of pulse propagation and relaxation in worms, nerves and gels. PLoS One. 2013 Jun 21;8(6):e66773.
1663. Fillafer C et al. Cell surface deformation during an action potential. Biophys J. 2018;114(2):410-8.
1664. Filler AG. A historical hypothesis of the first recorded neurosurgical operation: Isis, Osiris, Thoth, and the origin of the djed cross. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E6.

1665. Filli L et al. Motor deficits and recovery in rats with unilateral spinal cord hemisection mimic the Brown-Séquard syndrome. Brain. 2011;134(8):2261-73.
1666. Filosa JA, Iddings JA. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Sep 1;305(5):H609-19.
1667. Filosa JA et al. Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. Neuroscience. 2016;323:96-109.
1668. Filous AR, Schwab JM. Determinants of axon growth, plasticity, and regeneration in the context of spinal cord injury. Am J Pathol. 2018;188(1):53-62.
1669. Finan JD et al. Regional mechanical properties of human brain tissue for computational models of traumatic brain injury. Acta Biomater. 2017;55:333-9.
1670. Fingerhut J, Prinz JJ. Wonder, appreciation, and the value of art. Prog Brain Res. 2018;237:107-28.
1671. Finisguerra A, Crescentini C, Urgesi C. Transcutaneous vagus nerve stimulation affects implicit spiritual self-representations. Neuroscience. 2019;412:144-59.
1672. Finkelstein A et al. Three-dimensional head-direction coding in the bat brain. Nature. 2015 Jan 8;517(7533):159-64.
1673. Finnerup NB. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. Spinal Cord. 2017;55(12):1046-50.
1674. Finnerup NB et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. J Pain. 2014 Jan;15(1):40-8.
1675. Firmin L et al. Axon diameters and conduction velocities in the macaque pyramidal tract. J Neurophysiol. 2014 Sep 15;112(6):1229-40.
1676. Fischer DB et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. Neurology. 2016 Dec 6;87(23):2427-34.
1677. Fischer HG et al. Changes in neuronal DNA content variation in the human brain during aging. Aging Cell. 2012;11(4):628-33.
1678. Fischer J et al. Sex-specific effects of TLR9 promoter variants on spontaneous clearance of HCV infection. Gut. 2017 Oct;66(10):1829-37.
1679. Fisch U. Transtemporal surgery of the internal auditory canal. Report of 92 cases, technique, indications and results. Adv Otorhinolaryngol. 1970;17:203-40.
1680. Fisher AD et al. The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity. Mol Cell Endocrinol. 2018;467:3-13.
1681. Fisher JP et al. New insights into the effects of age and sex on arterial baroreflex function at rest and during dynamic exercise in humans. Auton Neurosci. 2012 Dec;172(1-2):13-22.
1682. Fisher KM et al. Extensive somatosensory and motor corticospinal sprouting occurs following a central dorsal column lesion in monkeys. J Comp Neurol. 2018;526(15):2373-87.
1683. Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. Acta Neurol Scand. 2015 Jan;131(1):1-8.
1684. Fisher TM, Liddelow SA. Emerging roles of astrocytes as immune effectors in the central nervous system. Trends Immunol. 2024;45(10):824-36.
1685. Fitsiori A et al. Morphological and advanced imaging of epilepsy: beyond the basics. Children (Basel). 2019 Mar 11;6(3):43.
1686. Fitzgerald PB et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. Hum Brain Mapp. 2008;29(6):683-95.
1687. Fitzpatrick Z et al. Venous-plexus-associated lymphoid hubs support meningeal humoral immunity. Nature. 2024 Apr;628(8008):612-9.
1688. Flack JA, Sharma KD, Xie JY. Delving into the recent advancements of spinal cord injury treatment: A review of recent progress. Neural Regen Res. 2022;17(2):283-91.
1689. Flak JN et al. Leptin-inhibited PBN neurons enhance responses to hypoglycemia in negative energy balance. Nat Neurosci. 2014 Dec;17(12):1744-50.
1690. Flanders TM et al. Neonatal hydrocephalus. NeoReviews. 2018;19(8):e467–e477.
1691. Fletcher MM et al. The complexity of signalling mediated by the glucagon-like peptide-1 receptor. Biochem Soc Trans. 2016;44(2):582-8.
1692. Flore G et al. Gradient COUP-TFI expression is required for functional organization of the hippocampal septo-temporal longitudinal axis. Cereb Cortex. 2017 Feb 1;27(2):1629-43.
1693. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. Annu Rev Psychol. 2015 Jan 3;66:25-52.
1694. Flores EN et al. A non-canonical pathway from cochlea to brain signals tissue-damaging noise. Curr Biol. 2015 Mar 2;25(5):606-12.
1695. Flores Á et al. Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders. Trends Neurosci. 2015;38(9):550-9.
1696. Flores Á et al. The hypocretin/orexin system mediates the extinction of fear memories. Neuropsychopharmacology. 2014 Nov;39(12):2732-41.
1697. Floria M et al. Atrial fibril*l*ation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease. Turkish J Gastroenterol. 2017;28(2):88-93.
1698. Florman JE, Duffau H, Rughani AI. Lower motor neuron findings after upper motor neuron injury: insights from postoperative supplementary motor area syndrome. Front Hum Neurosci. 2013 Mar 18;7:85.
1699. Flournoy JC et al. A precision neuroscience approach to estimating reliability of neural responses during emotion processing: Implications for task-fMRI. Neuroimage. 2024;285:120503.
1700. Flyktman A et al. Transcranial light affects plasma monoamine levels and expression of brain encephalopsin in the mouse. J Exp Biol. 2015 May 15;218(Pt 10):1521-6.
1701. Flynn JR et al. *T*he role of propriospinal interneurons in recovery from spinal cord injury. Neuropharmacology. 2011;60(5):809-22.
1702. Fodstad H. The neuron theory. Stereotact Funct Neurosurg. 2001;77(1-4):20-4.
1703. Földi M et al. Lymphogenic haemangiopathy. "Prelymphatic" pathways in the wall of cerebral and cervical blood vessels. Angiologica. 1968;5(4):250-62.
1704. Földi M et al. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. Cells Tissues Organs. 1966;64(4):498-505.
1705. Földi M. The brain and the lymphatic system revisited. Lymphology. 1999 Jun;32(2):40-4.
1706. Fong H, Kurrasch DM. Developmental and functional relationships between hypothalamic tanycytes and embryonic radi*a*l glia. Front Neurosc*i*. 2023;16:1129414.
1707. Fontana HJ, Mazzucco J, Lescano S. The anterior perforated substance (APS) revisited: Commented anatomical and imagenological views. Brain Behav. 2023;13(12):e3029.
1708. Fore S et al. Information processing in the vertebrate habenula. Semin Cell Dev Biol . 2018;78:130-9.
1709. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. Compr Physiol. 2015 Apr;5(2):929-60.
1710. Forge A et al. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. Science. 1993 Mar 12;259(5101):1616-9.
1711. Forger NG. Past, present and future of epigenetics in brain sexual differentiation. J Neuroendocrinol. 2018 Feb;30(2):e12492.
1712. Fornasiero EF et al. Precisely measured protein lifetimes in the mouse brain reveal differences across tissues and subcellular fractions. Nat Commun. 2018 Oct 12;9(1):4230.
1713. Fort P, Luppi P -H, Jouvet M. Afferents to the nucleus reticularis parvicellularis of the cat medulla oblongata: a tract-tracing study with cholera toxin B subunit. J Comp Neurol. 1994;342(4):603-18.
1714. Forte G, Favieri F, Casagrande M. Heart rate variability and cognitive function: a systematic review. Front Neurosci. 2019 Jul 9;13:710.
1715. Fosarelli P. Outcomes of intercessory prayer for those who are ill: scientific and pastoral perspectives. Linacre Q. 2011 May;78(2):125-37.
1716. Fotuhi M et al. Differential localization of phosphoinositide-linked metabotropic glutamate receptor (mGluR1) and the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in rat brain. J Neurosci. 1993;13(5):2001-12.
1717. Fouad K, Tetzlaff W. Rehabilitative training and plasticity following spinal cord injury. Exp Neurol. 2012;235(1):91-9.
1718. Fouad K et al. Long-term viral brain-derived neurotrophic factor delivery promotes spasticity in rats with a cervical spinal cord hemisection. Front Neurol. 2013 Nov 19;4:187.
1719. Fouad K et al. The neuroanatomical-functional paradox in spinal cord injury. Nat Rev Neurol. 2021;17(1):53-62.
1720. Fouda AY, Fagan SC, Ergul A. Brain vasculature and cognition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Apr;39(4):593-602.
1721. Fountas KN et al. Intracranial temperature: is it different throughout the brain? Neurocrit Care. 2004;1(2):195-9.
1722. Fournier-Gosselin MP et al. Regional anatomy of the pedunculopontine nucleus: relevance for deep brain stimulation. Mov Disord. 2013;28(10):1330-6.
1723. Fowler CD, Liu Y, Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. Brain Res Rev. 2008;57(2):342-51.
1724. Fox AS, Shackman AJ. The central extended amygdala in fear and anxiety: Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. Neurosci Lett. 2019 Feb 6;693:58-67.

1725. Fox DT, Duronio RJ. Endoreplication and polyploidy: insights into development and disease. Development. 2013 Jan 1;140(1):3-12.
1726. Fox KC et al. Functional neuroanatomy of meditation: a review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jun;65:208-28.
1727. Fox KC et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Jun;43:48-73.
1728. Fox KCR et al. Intracranial electrophysiology of the human default network. Trends Cogn Sci. 2018;22(4):307-24.
1729. Fox ME et al. Medullary norepinephrine projections release norepinephrine into the contralateral bed nucleus of the stria terminalis. ACS Chem Neurosci. 2016;7(12):1681-9.
1730. Fox RJ et al. Anatomic details of intradural channels in the parasagittal dura: A possible pathway for flow of cerebrospinal fluid. Neurosurgery. 1996;39(1):84-91.
1731. Frade JM, López-Sánchez N. Neuronal tetraploidy in Alzheimer and aging. Aging (Albany NY). 2017 Oct 25;9(10):2014-5.
1732. Fradet L et al. Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. Spine (Phila Pa 1976). 2014;39(4):E262-9.
1733. Fraigne JJ et al. REM sleep at its core — circuits, neurotransmitters, and pathophysiology. Front Neurol. 2015 May 29;6:123.
1734. Frampton M. Embodiments of Will: Anatomical and Physiological Theories of Voluntary Animal Motion from Greek Antiquity to the Latin Middle Ages, 400 B.C — A.D. 1300. VDM Verlag Dr. Müller (1st ed.), 2008. 660 p. (нам була доступна лише анотація і зміст).
1735. Frank LM, Brown EN, Wilson M. Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. Neuron. 2000;27(1):169-78.
1736. Frank MM, Goodrich LV. Talking back: Development of the olivocochlear efferent system. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2018 Nov;7(6):e324.
1737. França TFA et al. Hippocampal neurogenesis and pattern separation: a meta-analysis of behavioral data. Hippocampus. 2017 Sep;27(9):937-50.
1738. Frankel EA, Shalaby TM, Orenstein SR. Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. Dig Dis Sci. 2006;51(4):635-40.
1739. Frankel HL et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord. 1998 Apr;36(4):266-74.
1740. Franklin TB et al. Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. Nat Neurosci. 2017 Feb;20(2):260-70.
1741. Frankowski JC, Kim YJ, Hunt RF. Selective vulnerability of hippocampal interneurons to graded traumatic brain injury. Neurobiol Dis. 2019 Sep;129:208-16.
1742. Franze K, Janmey PA, Guck J. Mechanics in neuronal development and repair. Annu Rev Biomed Eng. 2013;15:227-51.
1743. Frässle S et al. Whole-brain estimates of directed connectivity for human connectomics. Neuroimage. 2021 Jan 15;225:117491.
1744. Frederickson CJ et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1471S–83S.
1745. Freedman EG, Quessy S. Electrical stimulation of rhesus monkey nucleus reticularis gigantocellularis: II. Effects on metrics and kinematics of ongoing gaze shifts to visual targets. Exp Brain Res. 2004;156(3):357-76.
1746. Freitas Jr. RA. Nanomedicine, volume I: Basic capabilities. Landes Bioscience, Austin, Texas, U.S.A. 1999, 509 p.
1747. Freitas Jr. RA. Nanomedicine, volume I: Basic capabilities. Landes Bioscience, Georgetown, Texas, U.S.A. 1999, 509 p.
1748. Freund P et al. Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury. Brain. 2011 Jun;134(Pt 6):1610-22.
1749. Freund P et al. MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study. Lancet Neurol. 2013 Sep;12(9):873-81.
1750. Freund TF, Buzsáki G. Interneurons of the hippocampus. Hippocampus. 1998 Dec 7;6(4):347-470.
1751. Friberg-Fernros H. Clashes of consensus: on the problem of both justifying abortion of fetuses with Down syndrome and rejecting infanticide. Theor Med Bioeth. 2017;38(3):195-212.
1752. Frings M, Maschke M, Timmann D. Cerebellum and cognition: viewed from philosophy of mind. Cerebellum. 2007;6(4):328-34.
1753. Friston K, Buzsáki G. The functional anatomy of time: what and when in the brain. Trends Cogn Sci. 2016;20(7):500-11.
1754. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? Nat Rev Neurosci. 2010;11(2):127-38.
1755. Frith ME et al. Microbiota-dependent early-life programming of gastrointestinal motility. iScience. 2024;27(10):110895.
1756. Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Uber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). Epilepsy Behav. 2009 Jun;15(2):123-30.
1757. Frostell A et al. A Review of the Segmental Diameter of the Healthy Human Spinal Cord. Front Neurol. 2016;7:238.
1758. Froud KE et al. Type II spiral ganglion afferent neurons drive medial olivocochlear reflex suppression of the cochlear amplifier. Nat Commun. 2015 May 12;6:7115.
1759. Frühbeis C et al. Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. Front Cell Neurosci. 2013 Oct 30;7:182.
1760. Fu YH et al. The substantia nigra and ventral tegmental dopaminergic neurons from development to degeneration. J Chem Neuroanat. 2016;76(2015):98-107.
1761. Fry EJ et al. Regeneration of supraspinal axons after complete transection of the thoracic spinal cord in neonatal opossums (Monodelphis domestica). J Comp Neurol. 2003;466(3):422-44.
1762. Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of Reversible Changes in the Central Nervous System by Ultrasound. Science. 1958;127:83-4.
1763. Fry WJ et al. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. Science. 1955;122(3168):517-8.
1764. Fryer G, Morris T, Gibbons P. Paraspinal muscles and intervertebral dysfunction: Part one. J Manipulative Physiol Ther. 2004;27(4):267-74.
1765. Fryer G, Morris T, Gibbons P. Paraspinal muscles and intervertebral dysfunction: Part two. J Manipulative Physiol Ther. 2004;27(5):348-57.
1766. Fuchs EC et al. Local and distant input controlling excitation in layer II of the medial entorhinal cortex. Neuron. 2016 Jan;89(1):194-208.
1767. Fuchs PA, Glowatzki E. Synaptic studies inform the functional diversity of cochlear afferents. Hear Res. 2015 Dec;330(Pt A):18-25.
1768. Fudge JL, Haber SN. Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular and histochemical features. J Neurosci. 2002 Dec 1;22(23):10078-82.
1769. Fuentemilla L et al. Theta-coupled periodic replay in working memory. Curr Biol. 2010;20(7):606-12.
1770. Fuhrmann F et al. Locomotion, theta oscillations, and the speed-correlated firing of hippocampal neurons are controlled by a medial septal glutamatergic circuit. Neuron. 2015 Jun 3;86(5):1253-64.
1771. Fujimaru Y, Kosaka T. The distribution of two calcium binding proteins, calbindin D-28K and parvalbumin, in the entorhinal cortex of the adult mouse. Neurosci Res. 1996 Mar;24(4):329-43.
1772. Fujimura T, Okanoya K. Heart rate variability predicts emotional flexibility in response to positive stimuli. Psychology. 2012;03(08):578-82.
1773. Fujita Y, Okamoto K. Golgi apparatus of the motor neurons in patients with amyotrophic lateral sclerosis and in mice models of amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. 2005 Dec;25(4):388-94.
1774. Fujita Y et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of Betz cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1999 Feb 1;163(1):81-5.
1775. Fukuda K et al. Cardiac innervation and sudden cardiac death. Circ Res. 2015;116(12):2005-19.
1776. Fukuda M et al. Identification of an RNA element for specific coordination of A-to-I RNA editing on HTR2C pre-mRNA. Genes Cells. 2015 Oct;20(10):834-46.
1777. Fukushima H, Terasawa Y, Umeda S. Association between interoception and empathy: evidence from heartbeat-evoked brain potential. Int J Psychophysiol. 2011;79(2):259-65.
1778. Fuller P et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. J Comp Neurol. 2011;519(5):933-56.
1779. Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. J Physiol. 2007;584(3):735-41.
1780. Fulton JF, Liddell EGT, Andrioch DMK. The influence of unilateral destruction of the vestibular nuclei upon posture and the knee-jerk. Brain. 1930;53(3):327-43.
1781. Fulwiler CE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res Rev. 1984;7(3):229-59.
1782. Fumagalli M, Priori A. Functional and clinical neuroanatomy of morality. Brain. 2012;135(7):2006-21.
1783. Fung SJ et al. Projection neurons from the central nucleus of the amygdala to the nucleus pontis oralis. J Neurosci Res. 2011 Mar;89(3):429-36.
1784. Funk GD et al. Neuroglia and their roles in central respiratory control; an overview. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2015 Aug;186:83-95.
1785. Funk JR et al. Head and neck loading in everyday and vigorous activities. Ann Biomed Eng. 2011;39(2):766-76.

1786. Furlan JC, Gulasingam S, Craven BC. Epidemiology of War-Related Spinal Cord Injury Among Combatants: A Systematic Review. Global Spine J. 2019;9(5):545-58.
1787. Furlan JC, Gulasingam S, Craven BC. The Health Economics of the spinal cord injury or disease among veterans of war: A systematic review. J Spinal Cord Med. 2017;40(6):649-64.
1788. Furlong Y, Janca A. Epidemiology of personality disorders in individuals with gender dysphoria. Curr Opin Psychiatry. 2022 Jan 1;35(1):78-82.
1789. Furness JB. The enteric nervous system. Malden (Massachusetts), Blackwell Pub. Inc., 2006. 274 p.
1790. Furusawa K et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 2011 Jan;49(1):49-54.
1791. Fuster JM. The prefrontal cortex (4th ed.). Elsevier, Academic press, 2008. 424 p.
1792. Futamata H et al. Cryo-EM structures of thermostabilized prestin provide mechanistic insights underlying outer hair cell electromotility. Nat Commun. 2022 Oct 20;13(1):6208.
1793. Fuxe K et al. Extrasynaptic neurotransmission in the modulation of brain function. Focus on the striatal neuronal-glial networks. Front Physiol. 2012 Jun 4;3:136.
1794. Fyhn M et al. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. Nature. 2007 Mar 25;446(7132):190-4.
1795. Fyhn M et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. Science. 2004 Aug 27;305(5688):1258-64.
1796. Gaál B et al. Molecular composition and expression pattern of the extracellular matrix in a mossy fiber-generating precerebellar nucleus of rat, the prepositus hypoglossi. Neurosci Lett. 2015;594:122-6.
1797. Gabbott PL. Radial organisation of neurons and dendrites in human cortical areas 25, 32, and 32'. Brain Res. 2003 Dec 5;992(2):298-304.
1798. Gackière F, Vinay L. Serotonergic modulation of post-synaptic inhibition and locomotor alternating pattern in the spinal cord. Front Neural Circuits. 2014 Aug 28;8:102.
1799. Gage NM, Baars BJ. Fundamentals of Cognitive Neuroscience: A Beginner's Guide (2nd edn.); Chapter 5 — Sound, Speech, and Music Perception. Academic Press, 2018. 564 p., P. 143-84.
1800. Gaieski DF, Nathan BR, O'Brien NF. Emergency neurologic life support: meningitis and encephalitis. Neurocrit Care. 2015;23:110-8.
1801. Gaita F et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 19;62(21):1990-7.
1802. Gakuba C et al. General anesthesia inhibits the activity of the «glymphatic system». Theranostics. 2018 Jan 1;8(3):710-22.
1803. Galakhova AA et al. Evolution of cortical neurons supporting human cognition. Trends Cogn Sci. 2022 Nov;26(11):909-922.
1804. Galambos A et al. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. J Pain Res. 2019 Apr 11;12:1155-78.
1805. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? Trends Immunol. 2007;28(1):12-8.
1806. Galhardoni R et al. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. Neurology. 2019 Apr 30;92(18):e2165–e2175.
1807. Gallistel CR et al. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. Curr Opin Neurobiol. 1997;7(2):170-84.
1808. Gallo V et al. Selective release of glutamate from cerebellar granule cells differentiating in culture. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79(24):7919-23.
1809. Gallopin T et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. Nature. 2000 Apr 27;404(6781):992-5.
1810. Gallopin T et al. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. Neuroscience. 2005;134(4):1377-90.
1811. Gallup AC, Eldakar OT. The thermoregulatory theory of yawning: what we know from over 5 years of research. Front Neurosci. 2013 Jan 2;6:188.
1812. Gallup AC, Hack GD. Human paranasal sinuses and selective brain cooling: a ventilation system activated by yawning? Med Hypotheses. 2011;77(6):970-3.
1813. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. Chest. 2006 Nov;130(5):1596-604.
1814. Gami-Patel P et al; Netherlands Brain Bank, Rozemuller AJM, Hoozemans JJM, Dijkstra AA. Von Economo neurons are part of a larger neuronal population that are selectively vulnerable in C9orf72 frontotemporal dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019 Dec;45(7):671-80.
1815. Ganchrow D, Bernstein JJ. Thoracic dorsal funicular lesions affect the bouton patterns on, and diameters of, layer VB pyramidal cell somata in rat hindlimb cortex. J Neurosci Res. 1985;14(1):71-81.
1816. Gandhi S, Gupta J, Tripathi PP. The Curious Case of Human Hippocampal Neurogenesis. ACS Chem Neurosci. 2019;10(3):1131-2.
1817. Gandolfi D et al. Inhibitory Plasticity: From Molecules to Computation and Beyond. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1805.
1818. Ganis G, Rosenfeld JP, Meixner J, Kievit RA, Schendan HE. Lying in the scanner: covert countermeasures disrupt deception detection by functional magnetic resonance imaging. Neuroimage. 2011;55(1):312-9.
1819. Ganna A et al. Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. Science. 2019 Aug 30;365(6456):eaat7693.
1820. Ganong WF et al. Penetration of light into the brain of mammals. Endocrinology. 1963 Jun;72:962-3.
1821. Ganser S. Vergleichend — anatomische Studien über das Gehirn des Maulwurfs. Morphol Jahrb. 1882;7:591-725.
1822. Gantz SC et al. The evolving understanding of dopamine neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area. Annu Rev Physiol. 2018 Feb 10;80:219-41.
1823. Gao L et al. Glucose sensing by carotid body glomus cells: potential implications in disease. Front Physiol. 2014 Oct 15;5:398.
1824. Gao M et al. Templated agarose scaffolds for the support of motor axon regeneration into sites of complete spinal cord transection. Biomaterials. 2013;34(5):1529-36.
1825. Gao R et al. Exogenous neuritin promotes nerve regeneration after acute spinal cord injury in rats. Hum Gene Ther. 2016 Jul;27(7):544-54.
1826. Gao S et al. Activating an anterior nucleus gigantocellularis subpopulation triggers emergence from pharmacologically-induced coma in rodents. Nat Commun. 2019 Jul 1;10(1):2897.
1827. Gao X, Chen Y, Cheng P. Unlocking the potential of exercise: harnessing myokines to delay musculoskeletal aging and improve cognitive health. Front Physiol. 2024;15:1338875.
1828. Garcia AJ III et al. Cardiorespiratory coupling in health and disease. Auton Neurosci. 2013 Apr;175(1-2):26-37.
1829. Garcia AJ III et al. Chapter 3 — networks within networks: the neuronal control of breathing. Prog Brain Res. 2011;188:31-50.
1830. García AM et al. A lesion-proof brain? Multidimensional sensorimotor, cognitive, and socio-affective preservation despite extensive damage in a stroke patient. Front Aging Neurosci. 2017 Jan 10;8:335.
1831. Garcia E et al. Cytokine and growth factor activation in vivo and in vitro after spinal cord injury. Mediators Inflamm. 2016;2016:9476020.
1832. Garcia Nuñez D et al. Suicidal ideation and self-injury in LGB youth: a longitudinal study from urban Switzerland. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2022 Mar 14;16(1):21.
1833. Garcia SV et al. Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublaterodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. Brain. 2017;140(2):414-28.
1834. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. Brain. 2008;131(12):3132-46.
1835. Garcia-Falgueras A, Swaab DF. Sexual hormones and the brain: an essential alliance for sexual identity and sexual orientation. Endocr Dev. 2009;17:22-35.
1836. Garcia-Falgueras A et al. Sexual dimorphism in hybrids rats. Brain Res. 2006 Dec 6;1123(1):42-50.
1837. Garcia-Falgueras A et al. The expression of brain sexual dimorphism in artificial selection of rat strains. Brain Res. 2005 Aug 9;1052(2):130-8.
1838. Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Dec 20;87(Pt B):193-99.
1839. Garcia-Polite F et al. Pulsatility and high shear stress deteriorate barrier phenotype in brain microvascular endothelium. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 Jul;37(7):2614-25.
1840. Garcia-Rill E, Homma Y, Skinner RD. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1. Descending modulation. Prog Brain Res. 2004;143:283-90.
1841. Garcia-Rill E et al. Coherence and frequency in the reticular activating system (RAS). Sleep Med Rev. 2013;17(3):227-38.
1842. García-Alías G, Fawcett JW. Training and anti-CSPG combination therapy for spinal cord injury. Exp Neurol. 2012;235(1):26-32.

1843. García-Cabezas MÁ, Hacker JL, Zikopoulos B. Homology of neocortical areas in rats and primates based on cortical type analysis: an update of the Hypothesis on the Dual Origin of the Neocortex. Brain Struct Funct. 2023 Jun;228(5):1069-93.
1844. García-Cabezas MÁ, Zikopoulos B, Barbas H. The structural model: a theory linking connections, plasticity, pathology, development and evolution of the cerebral cortex. Brain Struct Funct. 2019 Apr 9;224(3):985-1008.
1845. García-Carmona JA, Milanés MV, Laorden ML. Brain stress system response after morphine-conditioned place preference. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(9):1999-2011.
1846. García-Cáceres C et al. Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic metabolism. Nat Neurosci. 2019;22(1):7-14.
1847. García-Cordero I et al. Feeling, learning from and being aware of inner states: interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016;371(1708):20160006.
1848. García-Medina NE, Miranda MI. Nucleus of the solitary tract chemical stimulation induces extracellular norepinephrine release in the lateral and basolateral amygdala. Brain Stimul. 2013;6(2):198-201.
1849. García-Segura LM et al. Localization of insulin-like growth factor I (IGF-I)-like immunoreactivity in the developing and adult rat brain. Brain Res. 1991;560(1-2):167-74.
1850. Gardner RJ et al. Toroidal topology of population activity in grid cells. Nature. 2022;602(7895):123-8.
1851. Gardner WJ. The brain's third circulation. Arch Neurol. 1977 Mar 1;34(3):200-200.
1852. Garey J et al. Genetic contributions to generalized arousal of brain and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Sep 16;100(19):11019-22.
1853. Garfield AS et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. Nat Neurosci. 2015;18(6):863-71.
1854. Garfield AS et al. A parabrachial-hypothalamic cholecystokinin neurocircuit controls counterregulatory responses to hypoglycem¡a. Cell Metab. 2014 Dec 2;20(6):1030-7.
1855. Garfinkel SN, Critchley HD. Threat and the body: how the heart supports fear processing. Trends Cogn Sci. 2016;20(1):34-46.
1856. Garfinkel SN et al. Fear from the heart: sensitivity to fear stimuli depends on individual heartbeats. J Neurosci. 2014;34(19):6573-82.
1857. Garfinkel SN et al. Interoceptive dimensions across cardiac and respiratory axes. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160014.
1858. Garfinkel SN et al. Knowing your own heart: distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. Biol Psychol. 2015;104:65-74.
1859. Garimella HT, Kraft RH, Przekwas AJ. Do blast induced skull flexures result in axonal deformation? PLoS One. 2018 Mar 16;13(3):e0190881.
1860. Garland EL et al. Testing the mindfulness-to-meaning theory: Evidence for mindful positive emotion regulation from a reanalysis of longitudinal data. PLoS One. 2017 Dec 6;12(12):e0187727.
1861. Garrard P et al. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: a preliminary characterization. J Neurol. 2008;255(3):398-405.
1862. Garrity AG et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):450-7.
1863. Gartlon JE et al. Urotensin-II, a neuropeptide ligand for GPR14, induces c-fos in the rat brain. Eur J Pharmacol. 2004;493(1-3):95-8.
1864. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. J Headache Pain. 2017 Dec;18(1):20.
1865. Gasparini S, Magee JC. State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. J Neurosci. 2006;26(7):2088-100.
1866. Gass JT, Chandler LJ. The plasticity of extinction: contribution of the prefrontal cortex in treating addiction through inhibitory learning. Front Psychiatry. 2013 May 30;4:46.
1867. Gasser PJ et al. Distribution of organic cation transporter 3, a corticosterone-sensitive monoamine transporter, in the rat brain. J Comp Neurol. 2009;512(4):529-55.
1868. Gato A, Desmond ME. Why the embryo still matters: CSF and the neuroepithelium as interdependent regulators of embryonic brain growth, morphogenesis and histiogenesis. Dev Biol. 2009;327(2):263-72.
1869. Gato A et al. Embryonic cerebrospinal fluid regulates neuroepithelial survival, proliferation, and neurogenesis in chick embryos. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2005 May;284(1):475-84.
1870. Gatome CW et al. Number estimates of neuronal phenotypes in layer II of the medial entorhinal cortex of rat and mouse. Neuroscience. 2010;170(1):156-65.
1871. Gatome CW et al. The entorhinal cortex of the Megachiroptera: a comparative study of Wahlberg's epauletted fruit bat and the straw-coloured fruit bat. Brain Struct Funct. 2010 May 4;214(4):375-93.
1872. Gatto G, Goulding M. Locomotion control: brainstem circuits satisfy the need for speed. Curr Biol. 2018;28(6):R256–R259.
1873. Gau R et al. Inhibition of cardiac baroreflex by noxious thermal stimuli: A key role for lateral paragigantocellular serotonergic cells. Pain. 2009;146(3):315-24.
1874. Gaudet AD et al. Spinal cord injury in rats disrupts the circadian system. eNeuro. 2018;5(6):ENEURO.0328-18.2018.
1875. Gausas RE, Daly T, Fogt F. D2-40 expression demonstrates lymphatic vessel characteristics in the dural portion of the optic nerve sheath. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2007;23(1):32-6.
1876. Gausas RE et al. Identification of human orbital lymphatics. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1999 Jul;15(4):252-9.
1877. Gautam J, Yao Y. Roles of pericytes in stroke pathogenesis. Cell Transplant. 2018;27(12):1798-808.
1878. Gautam M et al. Mitochondria, ER, and nuclear membrane defects reveal early mechanisms for upper motor neuron vulnerability with respect to TDP-43 pathology. Acta Neuropathol. 2019;137(1):47-69.
1879. Gautier O et al. Challenges of profiling motor neuron transcriptomes from human spinal cord. Neuron. 2023;111(23):3739-41.
1880. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(1):56-87. Erratum in: Lancet Neurol. 2021;20(12):e7.
1881. Ge F et al. Posttraumatic Stress Disorder and Alterations in Resting Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychiatry Investig. 2020;17(1):9-20.
1882. Gebara E et al. Heterogeneity of radial glia-like cells in the adult hippocampus. Stem Cells. 2016;34(4):997-1010.
1883. Ge S et al. Neural basis of action observation and understanding from first- and third-person perspectives: an fMRI study. Front Behav Neurosci. 2018 Nov 22;12:283.
1884. Geerling JC, Loewy AD. Aldosterone-sensitive neurons in the nucleus of the solitary tract: Efferent projections. J Comp Neurol. 2006 Jul 10;497(2):223-50.
1885. Geerling JC et al. Kölliker–Fuse GABAergic and glutamatergic neurons project to distinct targets. J Comp Neurol. 2017;525(8):1844-60.
1886. Gefen T et al. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. J Neurosci. 2015 Jan 28;35(4):1781-91.
1887. Gefen T et al. Von Economo neurons of the anterior cingulate across the lifespan and in Alzheimer's disease. Cortex. 2018;99:69-77.
1888. Geisler S, Trimble M. The lateral habenula: no longer neglected. CNS Spectr. 2008;13(6):484-9.
1889. Géléoc GS et al. A sugar transporter as a candidate for the outer hair cell motor. Nat Neurosci. 1999 Aug;2(8):713-9.
1890. Gelderd JB, Chopin SF. The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat. Anat Rec. 1977 May;188(1):45-7.
1891. Genç B et al. Apical dendrite degeneration, a novel cellular pathology for Betz cells in ALS. Sci Rep. 2017 Feb 6;7:41765.
1892. Geng A et al. KIF20A/MKLP2 regulates the division modes of neural progenitor cells during cortical development. Nat Commun. 2018 Jul 13;9(1):2707.
1893. Geng J et al. In touch with the mechanosensitive Piezo channels: structure, ion permeation, and mechanotransduction. Curr Top Membr. 2017;79:159-95.
1894. Gengatharan A, Bammann RR, Saghatelyan A. The role of astrocytes in the generation, migration, and integration of new neurons in the adult olfactory bulb. Front Neurosci. 2016 Apr 5;10:149.
1895. Gent TC, Bassetti C LA, Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus. Curr Opin Neurobiol. 2018;52:188-97.
1896. Gentsch A et al. Affective interoceptive inference: evidence from heart-beat evoked brain potentials. Hum Brain Mapp. 2019;40(1):20-33.
1897. George MS et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. Biol Psychiatry. 2000 Feb 15;47(4):287-95.
1898. Geranmayeh MH, Rahbarghazi R, Farhoudi M. Targeting pericytes for neurovascular regeneration. Cell Commun Signal. 2019 Mar 20;17(1):26.

1899. Gerashchenko D et al. Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 22;105(29):10227-32.
1900. Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. J Neural Transm Suppl. 1992;(36):43-59.
1901. Gergianaki I et al. Assessing spirituality: is there a beneficial role in the management of COPD? NPJ Prim Care Respir Med. 2019 May 28;29(1):23.
1902. Gericota B et al. Canine epidermal neural crest stem cells: characterization and potential as therapy candidate for a large animal model of spinal cord injury. Stem Cells Transl Med. 2014 Mar;3(3):334-45.
1903. Gerritsen RJS, Band GPH. Breath of life: the respiratory vagal stimulation model of contemplative activity. Front Hum Neurosci. 2018 Oct 9;12:397.
1904. Gervasoni D et al. Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. Eur J Neurosci. 1998;10(3):964-70.
1905. Gervasoni D et al. Role and origin of the GABAergic innervation of dorsal raphe serotonergic neurons. J Neurosci. 2000 Jun 1;20(11):4217-25.
1906. Geuter S, Koban L, Wager TD. The cognitive neuroscience of placebo effects: concepts, predictions, and physiology. Annu Rev Neurosci. 2017 Jul 25;40:167-88.
1907. Geyer S et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. Nature. 1996 Aug 29;382(6594):805-7.
1908. Geyh S et al. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. Spinal Cord. 2013 Apr;51(4):322-6.
1909. Gezelius H, López-Bendito G. Thalamic neuronal specification and early circuit formation. Dev Neurobiol. 2017 Jul;77(7):830-43.
1910. Ghaffari F et al. Spinal traumas and their treatments according to Avicenna's Canon of medicine. World Neurosurg. 2015;84(1):173-7.
1911. Ghamkhar L, Kahlaee AH. Trunk muscles activation pattern during walking in subjects with and without chronic low back pain: a systematic review. PM R. 2015;7(5):519-26.
1912. Ghanavati E, Nejati V, Salehinejad MA. Transcranial direct current stimulation over the posterior parietal cortex (PPC) enhances figural fluency: implications for creative cognition. J Cogn Enhanc. 2018;2(1):88-96.
1913. Ghashghaei HT, Barbas H. Neural interaction between the basal forebrain and functionally distinct prefrontal cortices in the rhesus monkey. Neuroscience. 2001;103(3):593-614.
1914. Ghaziri J et al. Subcortical structural connectivity of insular subregions. Sci Rep. 2018 Jun 5;8(1):8596.
1915. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. J Cell Mol Med. 2010;14(4):871-7.
1916. Ghosh A et al. Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. Nat Neurosci. 2010 Jan;13(1):97-104.
1917. Ghosh S, Hui SP. Axonal regeneration in zebrafish spinal cord. Regeneration. 2018 Mar;5(1):43-60.
1918. Ghosh S, Stansak K, Walters BJ. Cannabinoid Signaling in Auditory Function and Development. Front Mol Neurosci. 2021 May 17;14:678510.
1919. Ghysdael J, Neil JC, Vogt PK. A third class of avian sarcoma viruses, defined by related transformation-specific proteins of Yamaguchi 73 and Esh sarcoma viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(4):2611-5.
1920. Giannakopoulos P et al. Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. Brain Res Rev. 1997 Oct;25(2):217-45.
1921. Gibbon J. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. Psychol Rev. 1977;84(3):279-325.
1922. Gibbon J. Ubiquity of scalar timing note with a Poisson clock. J Math Psychol. 1992;36(2):283-93.
1923. Gibbon J et al. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. Curr Opin Neurobiol. 1997 Apr;7(2):170-84.
1924. Gierer A. Brain, mind and limitations of a scientific theory of human consciousness. BioEssays. 2008 May;30(5):499-505.
1925. Giger RJ et al. Guidance molecules in axon regeneration. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010 Jul;2(7):a001867.
1926. Gilerovich EG et al. Morphofunctional characteristics of the lumbar enlargement of the spinal cord in rats. Neurosci Behav Physiol. 2008 Oct;38(8):855-60.
1927. Gill LC et al. Functional recovery after cervical spinal cord injury: role of neurotrophin and glutamatergic signaling in phrenic motoneurons. Respir Physiol Neurobiol. 2016;226:128-36.
1928. Gimsa U, Mitchison NA, Brunner-Weinzierl MC. Immune privilege as an intrinsic CNS property: astrocytes protect the CNS against T-cell-mediated neuroinflammation. Mediators Inflamm. 2013;2013:320519.
1929. Giocomo LM et al. Grid cells use HCN1 channels for spatial scaling. Cell. 2011;147(5):1159-70.
1930. Giocomo LM et al. Topography of head direction cells in medial entorhinal cortex. Curr Biol. 2014 Feb;24(3):252-62.
1931. Gioia M et al. The cytoarchitecture of the adult human parabrachial nucleus: a Nissl and Golgi study. Arch Histol Cytol. 2000;63(5):411-24.
1932. Giordano F et al. Vagus nerve stimulation: surgical technique of implantation and revision and related morbidity. Epilepsia. 2017;58:85-90.
1933. Girardeau G et al. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. Nat Neurosci. 2009;12(10):1222-3.
1934. Girgis J et al. Reaching training in rats with spinal cord injury promotes plasticity and task specific recovery. Brain. 2007;130(11):2993-3003.
1935. Giroldini W et al. EEG correlates of social interaction at distance. F1000Res. 2015 Aug 3;4:457.
1936. Giubilini A, Minerva F. After-birth abortion: why should the baby live? J Med Ethics. 2013;39(5):261-3.
1937. Giuliano A et al. Hippocampal subfields at ultra high field MRI: an overview of segmentation and measurement methods. Hippocampus. 2017;27(5):481-94.
1938. Giusti C, Ghrist R, Bassett DS. Two's company, three (or more) is a simplex: algebraic-topological tools for understanding higher-order structure in neural data. J Comput Neurosci. 2016 Aug;41(1):1-14.
1939. Giza C, Greco T, Prins ML. Concussion: pathophysiology and clinical translation. Handb Clin Neurol. 2018;158:51-61.
1940. Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. Neurosurgery. 2014 Oct;75 Suppl 4(0 4):S24-33.
1941. Gizowski C, Bourque CW. The neural basis of homeostatic and anticipatory thirst. Nat Rev Nephrol. 2017;14(1):11-25.
1942. Glasser MF et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature. 2016 Aug 11;536(7615):171-8.
1943. Glaudot G et al. Length relationships between vertebral column and spinal cord: differential contributions of the cervical, thoracic and lumbosacral regions. Surg Radiol Anat. 2025;47(1):168.
1944. Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2019;5(12):1749-68. Erratum in: JAMA Oncol. 2020;6(3):444; JAMA Oncol. 2020;6(5):789; JAMA Oncol. 2021;7(3):466.
1945. Gloe T et al. Shear stress-induced release of basic fibroblast growth factor from endothelial cells is mediated by matrix interaction via integrin alpha(v)beta3. J Biol Chem. 2002 Jun 28;277(26):23453-8.
1946. Gnecchi M et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cells in tissue repair. Methods Mol Biol. 2016;1416:123-46.
1947. Gnudi L et al. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli. Clin Sci. 2015;129(12):1225-36.
1948. Goadsby PJ et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553-622.
1949. Gobbo M et al. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. J Neuroeng Rehabil. 2014 Feb 25;11:17.
1950. Gobron S et al. SCO-spondin is evolutionarily conserved in the central nervous system of the chordate phylum. Neuroscience. 1999;88(2):655-64.
1951. Goel V et al. Differential modulation of performance in insight and divergent thinking tasks with tDCS. J Probl Solving. 2015;8(1):23-35.
1952. Goff P. A priori physicalism, lonely ghosts and cartesian doubt. Conscious Cogn. 2012;21(2):742-6.
1953. Gogolla N. The insular cortex. Curr Biol. 2017 Jun 19;27(12):R580–R586.
1954. Goldman N et al. Towards practical, high-capacity, low-maintenance information storage in synthesized DNA. Nature. 2013;494(7435):77-80.
1955. Gomez DG et al. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: olfactory pathways. Acta Otolaryngol. 1985;100(5-6):429-36.
1956. Gómez DG et al. Development of arachnoid villi and granulations in man. Acta Anat (Basel). 1981;111(3):247-58.
1957. Gómez-Isla T et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. J Neurosci. 1996 Jul 15;16(14):4491-500.
1958. Gómez-Pinilla F et al. BDNF and learning: evidence that instrumental training promotes learning within the spinal cord by up-regulating BDNF expression. Neuroscience. 2007 Sep 21;148(4):893-906.
1959. Gómez-Pinilla F, Dao L, So V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. Brain Res. 1997;764(1-2):1-8.

1960. Gómez-Soriano J, Goiriena E, Taylor J. Spasticity therapy reacts to astrocyte GluA1 receptor upregulation following spinal cord injury. Br J Pharmacol. 2010;161(5):972-5.
1961. Gomila A, Christensen JF. On the moral import of the arts: the case of music. Prog Brain Res. 2018;237:471-84.
1962. Gonçalves JPB et al. Complementary religious and spiritual interventions in physical health and quality of life: a systematic review of randomized controlled clinical trials. PLoS One. 2017 Oct 19;12(10):e0186539.
1963. Gonçalves JPB et al. Religious and spiritual interventions in mental health care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Psychol Med. 2015;45(14):2937-49.
1964. Gonen-Yaacovi G et al. Rostral and caudal prefrontal contribution to creativity: a meta-analysis of functional imaging data. Front Hum Neurosci. 2013 Aug 14;7:465.
1965. Gong G, He Y, Evans AC. Brain connectivity: gender makes a difference. Neuroscientist. 2011;17(5):575-91.
1966. Gong JP et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. Brain Res. 2006 Feb 3;1071(1):10-23.
1967. Gonzales RB et al. Distribution of thorny excrescences on CA3 pyramidal neurons in the rat hippocampus. J Comp Neurol. 2001;430(3):357-68.
1968. Gonzalez J, Torterolo P, Tort ABL. Mechanisms and functions of respiration-driven gamma oscillations in the primary olfactory cortex. Elife. 2023;12:e83044.
1969. González-Acosta CA et al. Von Economo neurons in the human medial frontopolar cortex. Front Neuroanat. 2018 Aug 6;12:64.
1970. Gonzenbach RR et al. Nogo-A antibodies and training reduce muscle spasms in spinal cord-injured rats. Ann Neurol. 2010;68(1):48-57.
1971. Gooch CM et al. Interval timing disruptions in subjects with cerebellar lesions. Neuropsychologia. 2010 Mar;48(4):1022-31.
1972. Goodchild AK, Moon EA. Maps of cardiovascular and respiratory regions of rat ventral medulla: focus on the caudal medulla. J Chem Neuroanat. 2009;38(3):209-21.
1973. Goode TD, Maren S. Role of the bed nucleus of the stria terminalis in aversive learning and memory. Learn Mem. 2017;24(9):480-91.
1974. Goodman JR et al. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer's dementia subjects. Brain Behav Immun. 2018;73:34-40.
1975. Goodman T, Hajihosseini MK. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions. Front Neurosci. 2015 Oct 29;9:387.
1976. Goodrich LV. Early Development of the Spiral Ganglion. У книзі: The Primary Auditory Neurons of the Mammalian Cochlea, Dabdoub A, Fritzsch B, Popper AN, Fay RR (eds). New York, Springer New York, 2016. 286 p., P. 11-48.
1977. Goodridge JP et al. Cue control and head direction cells. Behav Neurosci. 1998;112(4):749-61.
1978. GoodSmith D et al. Spatial representations of granule cells and mossy cells of the dentate gyrus. Neuron. 2017 Feb 8;93(3):677-690.e5.
1979. Goodson JL, Kingsbury MA. What's in a name? Considerations of homologies and nomenclature for vertebrate social behavior networks. Horm Behav. 2013 Jun;64(1):103-12.
1980. Gooley S et al. Somatic mosaicism in focal epilepsies. Curr Opin Neurol. 2024;37(2):105-14.
1981. Gopalakrishnan S, Hor P, Ichida JK. New approaches for direct conversion of patient fibroblasts into neural cells. Brain Res. 2017;1656:2-13.
1982. Gopen Q, Rosowski JJ, Merchant SN. Anatomy of the normal human cochlear aqueduct with functional implications. Hear Res. 1997 May;107(1-2):9-22.
1983. Gorassini MA et al. Changes in locomotor muscle activity after treadmill training in subjects with incomplete spinal cord injury. J Neurophysiol. 2009;101(2):969-79.
1984. Gorassini MA et al. Role of motoneurons in the generation of muscle spasms after spinal cord injury. Brain. 2004;127(10):2247-58.
1985. Gorban AN, Makarov VA, Tyukin IY. The unreasonable effectiveness of small neural ensembles in high-dimensional brain. Phys Life Rev. 2019 Jul;29:55-88.
1986. Gordon I et al. Brain mechanisms for processing affective touch. Hum Brain Mapp. 2013;34(4):914-22.
1987. Goriely A. Eighty-six billion and counting: do we know the number of neurons in the human brain? Brain. 2025;148(3):689-91.
1988. Goriely A et al. Mechanics of the brain: perspectives, challenges, and opportunities. Biomech Model Mechanobiol. 2015 Oct;14(5):931-65.
1989. Gorzkiewicz A, Szemraj J. Brain endocannabinoid signaling exhibits remarkable complexity. Brain Res Bull. 2018 Sep;142:33-46.
1990. Goshgarian HG, Koistinen JM, Schmidt ER. Cell death and changes in the retrograde transport of horseradish peroxidase in rubrospinal neurons following spinal cord hemisection in the adult rat. J Comp Neurol. 1983;214(3):251-7.
1991. Gosselt AN et al. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. Crit Care. 2015 Sep 23;19(1):346.
1992. Gosseries O et al. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33(2):65-71.
1993. Goswami R et al. Forebrain organization representing baroreceptor gating of somatosensory afferents within the cortical autonomic network. J Neurophysiol. 2012;108(2):453-66.
1994. Goto M, Swanson LW, Canteras NS. Connections of the nucleus incertus. J Comp Neurol. 2001;438(1):86-122.
1995. Gould E, Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic projections to the substantia nigra from the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei. Neuroscience. 1989;28(3):611-23.
1996. Goulding M. Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction. Nat Rev Neurosci. 2009 Jul;10(7):507-18.
1997. Goult BT. The Mechanical Basis of Memory — the MeshCODE Theory. Front Mol Neurosci. 2021 Feb 25;14:592951
1998. Gourévitch B, Mellen N. The preBötzinger complex as a hub for network activity along the ventral respiratory column in the neonate rat. Neuroimage. 2014;98:460-74.
1999. Goutagny R, Jackson J, Williams S. Self-generated theta oscillations in the hippocampus. Nat Neurosci. 2009;12(12):1491-3.
2000. Goutagny R et al. Role of the dorsal paragigantocellular reticular nucleus in paradoxical (rapid eye movement) sleep generation: a combined electrophysiological and anatomical study in the rat. Neuroscience. 2008;152(3):849-57.
2001. Gouvêa TS et al. Striatal dynamics explain duration judgments. Elife. 2015 Dec 7;4:e11386.
2002. Gowda CR, Lundt LP. Mechanism of action of narcolepsy medications. CNS Spectr. 2014 Dec;19 Suppl 1:25-33; quiz 25-7, 34.
2003. Goyal A et al. Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. Nat Commun. 2020;11(1):2469.
2004. Gozal EA et al. Anatomical and functional evidence for trace amines as unique modulators of locomotor function in the mammalian spinal cord. Front Neural Circuits. 2014 Nov 7;8:134.
2005. Grabauskaitė A, Baranauskas M, Griškova-Bulanova I. Interoception and gender: what aspects should we pay attention to? Conscious Cogn. 2017;48:129-37.
2006. Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. Trends Cogn Sci. 2011;15(2):56-67.
2007. Grace KP, Horner RL. Evaluating the evidence surrounding pontine cholinergic involvement in REM sleep generation. Front Neurol. 2015 Sep 1;6:190.
2008. Grace KP, Liu H, Horner RL. 5-HT1A receptor-responsive pedunculopontine tegmental neurons suppress REM sleep and respiratory motor activity. J Neurosci. 2012 Feb 1;32(5):1622-33.
2009. Grace KP, Vanstone LE, Horner RL. Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur. J Neurosci. 2014;34(43):14198-209.
2010. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle and Nerve. 2005;31(5):535-51.
2011. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. Muscle and Nerve. 2005;31(5):552-71.
2012. Graco M, Berlowitz DJ, Green SE. Understanding the clinical management of obstructive sleep apnoea in tetraplegia: a qualitative study using the theoretical domains framework. BMC Health Serv Res. 2019 Jun 21;19(1):405.
2013. Graf von Keyserlingk D, Schramm U. Diameter of axons and thickness of myelin sheaths of the pyramidal tract fibres in the adult human medullary pyramid. Anat Anz. 1984;157(2):97-111
2014. Graham BA et al. Altered inhibitory synaptic transmission in superficial dorsal horn neurones in spastic and oscillator mice. J Physiol. 2003;551(3):905-16.
2015. Graham BA et al. Altered potassium channel function in the superficial dorsal horn of the spastic mouse. J Physiol. 2007;584(1):121-36.

2016. Graham EJ et al. Somatic mosaicism of sex chromosomes in the blood and brain. Brain Res. 2019 Oct 15;1721:146345.
2017. Graham JC, Hoffman GE, Sved AF. c-Fos expression in brain in response to hypotension and hypertension in conscious rats. J Auton Nerv Syst. 1995;55(1-2):92-104.
2018. Grahn JA, Brett M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. Cortex. 2009;45(1):54-61.
2019. Grandel H, Brand M. Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates. Dev Genes Evol. 2013;223(1-2):131-47.
2020. Grandel H, Brand M. Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates. Dev Genes Evol. 2013;223(1-2):131-47.
2021. Grandjean J et al. Structural basis of large-scale functional connectivity in the mouse. J Neurosci. 2017;37(34):8092-101.
2022. Granger AJ et al. Cotransmission of acetylcholine and GABA. Neuropharmacology. 2016;100:40-6.
2023. Grant G. Gustaf Retzius (1842-1919). J Neurol. 2011 Apr;258(4):706-7.
2024. Grant G. Gustaf Retzius and Camillo Golgi. J Hist Neurosci. 1999 Aug;8(2):151-63.
2025. Grant JE, Chamberlain SR. Does gambling differ in people with a minority sexual orientation? Ann Clin Psychiatry. 2023 Feb;35(1):23-30.
2026. Grant SGN. Synapse diversity and synaptome architecture in human genetic disorders. Hum Mol Genet. 2019 Nov 21;28(R2):R219-R225.
2027. Grateron L et al. Postnatal development of calcium-binding proteins immunoreactivity (parvalbumin, calbindin, calretinin) in the human entorhinal cortex. J Chem Neuroanat. 2003 Dec;26(4):311-6.
2028. Grath S, Parsch J. Sex-biased gene expression. Annu Rev Genet. 2016 Nov 23;50:29-44.
2029. Gratia JP. Genetic recombinational events in prokaryotes and their viruses: insight into the study of evolution and biodiversity. Antonie Van Leeuwenhoek. 2017 Dec;110(12):1493-514.
2030. Grattan DR. 60 Years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. J Endocrinol. 2015;226(2):T101-22.
2031. Grau C et al. Conscious brain-to-brain communication in humans using non-invasive technologies. PLoS One. 2014;9(8):e105225.
2032. Grau JW et al. When pain hurts: nociceptive stimulation induces a state of maladaptive plasticity and impairs recovery after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2017 May 15;34(10):1873-90.
2033. Grauers A, Einarsdottir E, Gerdhem P. Genetics and pathogenesis of idiopathic scoliosis. Scoliosis Spinal Disord. 2016 Nov 28;11:45.
2034. Graumann U et al. CD133 expressing pericytes and relationship to SDF-1 and CXCR4 in spinal cord injury. Curr Neurovasc Res. 2010;7(2):144-54.
2035. Graveland GA, Williams RS, Difiglia M. A Golgi study of the human neostriatum: neurons and afferent fibers. J Comp Neurol. 1985;234(3):317-33.
2036. Graves LY et al. Subacute and Chronic Spinal Cord Injury: A Scoping Review of Epigenetics and Secondary Health Conditions. Epigenet Insights. 2023;16:25168657231205679.
2037. Gray K, Schein C, Cameron CD. How to think about emotion and morality: circles, not arrows. Curr Opin Psychol. 2017;17:41-6.
2038. Gray MA et al. A cortical potential reflecting cardiac function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Apr 17;104(16):6818-23.
2039. Gray MA et al. Emotional appraisal is influenced by cardiac afferent information. Emotion. 2012 Feb;12(1):180-91.
2040. Gray PA. Transcription factors define the neuroanatomical organization of the medullary reticular formation. Front Neuroanat. 2013 May 14;7:7.
2041. Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol. 2005;15(6):638-44.
2042. Graydon K et al. Global burden of hearing impairment and ear disease. J Laryngol Otol. 2019 Jan;133(1):18-25.
2043. Gredal O et al. Unchanged total number of neurons in motor cortex and neocortex in amyotrophic lateral sclerosis: a stereological study. J Neurosci Methods. 2000 Feb 15;95(2):171-6.
2044. Green DJ et al. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. Physiol Rev. 2017;97(2):495-528.
2045. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):9-21.
2046. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. Neuropsychopharmacology. 2019;44(1):9-21.
2047. Greenwood BN et al. Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, 5-HT1A, 5-HT1B, and alpha 1b-adrenergic receptor mRNA in the rat raphe nuclei. Biol Psychiatry. 2005 Mar 1;57(5):559-68.
2048. Greenwood PM, Blumberg EJ, Scheldrup MR. Hypothesis for cognitive effects of transcranial direct current stimulation: externally- and internally-directed cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Mar;86:226-38.
2049. Greer JJ. Control of breathing activity in the fetus and newborn. Compr Physiol. 2012;2(3):1873-88.
2050. Griesbauer J et al. Propagation of 2D pressure pulses in lipid monolayers and its possible implications for biology. Phys Rev Lett. 2012 May 11;108(19):198103.
2051. Griffin DM, Strick PL. The motor cortex uses active suppression to sculpt movement. Sci Adv. 2020 Aug 21;6(34):eabb8395.
2052. Griffiths JD, Bastiaens SP, Kaboodvand N. Whole-Brain Modelling: Past, Present, and Future. Adv Exp Med Biol. 2022;1359:313-55.
2053. Griffiths RR et al. Survey of subjective «God encounter experiences»: Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. PLoS One. 2019 Apr 23;14(4):e0214377.
2054. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implications from preclinical studies. J Pain Res. 2017;10:2281-6.
2055. Grillner S, von Twickel A, Robertson B. The blueprint of the vertebrate forebrain — with special reference to the habenulae. Semin Cell Dev Biol. 2018;78:103-6.
2056. Grillner S. Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. Neuron. 2006;52(5):751-66.
2057. Grillner S et al. Mechanisms for selection of basic motor programs — roles for the striatum and pallidum. Trends Neurosci. 2005;28(7):364-70.
2058. Grimes DT et al. Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature. Science. 2016 Jun 10;352(6291):1341-4.
2059. Grimonprez A et al. The antidepressant mechanism of action of vagus nerve stimulation: evidence from preclinical studies. Neurosci Biobehav Rev. 2015;56:26-34.
2060. Grinberg LT, Heinsen H. Computer-assisted 3D reconstruction of the human basal forebrain complex. Dement Neuropsychol. 2007;1(2):140-6.
2061. Grinberg LT, Rueb U, Heinsen H. Brainstem: neglected locus in neurodegenerative diseases. Front Neurol. 2011 Jul 11;2:42.
2062. Griswold JM et al. Membrane mechanics dictate axonal pearls-on-a-string morphology and function. Nat Neurosci. 2025;28(1):49-61.
2063. Grocott T, Tambalo M, Streit A. The peripheral sensory nervous system in the vertebrate head: a gene regulatory perspective. Dev Biol. 2012 Oct 1;370(1):3-23.
2064. Groen RJM et al. Spinal cord injury with a stingray spine. Acta Neurochir (Wien). 2002;144(5):507-8.
2065. Groos WP et al. Organization of corticospinal neurons in the cat. Brain Res. 1978 Mar 31;143(3):393-419.
2066. Grosche J et al. Microdomains for neuron-glia interaction: parallel fiber signaling to bergmann glial cells. Nat Neurosci. 1999;2(2):139-43.
2067. Grossberg S, Schmajuk NA. Neural dynamics of adaptive timing and temporal discrimination during associative learning. Neural Networks. 1989;2(2):79-102.
2068. Gross CG. The discovery of motor cortex and its background. J Hist Neurosci. 2007 Jul-Sep;16(3):320-31.
2069. Gross J, Bhattacharya D. Uniting sex and eukaryote origins in an emerging oxygenic world. Biol Direct. 2010 Aug 23;5:53.
2070. Gross PM et al. Differences in function and structure of the capillary endothelium in gray matter, white matter and a circumventricular organ of rat brain. Blood Vessels. 1986;23(6):261-70.
2071. Grossman SD, Rosenberg LJ, Wrathall JR. Relationship of altered glutamate receptor subunit mRNA expression to acute cell loss after spinal cord contusion. Exp Neurol. 2001;168(2):283-9.
2072. Grote H. Commentary: Intentional observer effects on quantum randomness: a bayesian analysis reveals evidence against micro-psychokinesis. Front Psychol. 2018 Aug 3;9:1350.
2073. Grove EA, Fukuchi-Shimogori T. Generating the cerebral cortical area map. Annu Rev Neurosci. 2003;26:355-80.
2074. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. Stem Cells. 2004;22(4):487-500.
2075. Grube M et al. Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(25):11597-601.
2076. Gruber J et al. Heart rate variability as a potential indicator of positive valence system disturbance: a proof of concept investigation. Int J Psychophysiol. 2015;98(2):240-8.

2077. Grüntzig J, Hollmann F. Lymphatic vessels of the eye — old questions — new insights. Ann Anat. 2019 Jan;221:1-16.
2078. Grybko M, Sharma G, Vijayaraghavan S. Functional distribution of nicotinic receptors in CA3 region of the hippocampus. J Mol Neurosci. 2010;40(1-2):114-20.
2079. Grzybowski DM et al. Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. Cerebrospinal Fluid Res. 2007 Jul 16;4:6.
2080. Gu BM, van Rijn H, Meck WH. Oscillatory multiplexing of neural population codes for interval timing and working memory. Neurosci Biobehav Rev. 2015;48:160-85.
2081. Gu R et al. Love is analogous to money in human brain: coordinate-based and functional connectivity meta-analyses of social and monetary reward anticipation. Neurosci Biobehav Rev. 2019 May;100:108-28.
2082. Gu S et al. The energy landscape of neurophysiological activity implicit in brain network structure. Sci Rep. 2018 Feb 6;8(1):2507.
2083. Gu X, FitzGerald THB, Friston KJ. Modeling subjective belief states in computational psychiatry: interoceptive inference as a candidate framework. Psychopharmacology (Berl). 2019;236(8):2405-12.
2084. Gu X et al. Anterior insular cortex and emotional awareness. J Comp Neurol. 2013;521(15):3371-88.
2085. Gu Y, Gu C. Physiological and pathological functions of mechanosensitive ion channels. Mol Neurobiol. 2014 Oct 15;50(2):339-47.
2086. Gu Y et al. A map-like micro-organization of grid cells in the medial entorhinal cortex. Cell. 2018 Oct 18;175(3):736-750.e30.
2087. Gu Y et al. Polarity of varicosity initiation in central neuron mechanosensation. J Cell Biol. 2017 Jul 3;216(7):2179-99.
2088. Guardiani E et al. A new treatment paradigm for trigeminal neuralgia using Botulinum toxin type A. Laryngoscope. 2014;124(2):413-7.
2089. Gude F et al. Hedgehog is relayed through dynamic heparan sulfate interactions to shape its gradient. Nat Commun. 2023 Feb 10;14(1):758.
2090. Guell X et al. Functional gradients of the cerebellum. Elife. 2018 Aug 14;7:e36652.
2091. Guell X et al. LittleBrain: A gradient-based tool for the topographical interpretation of cerebellar neuroimaging findings. PLoS One. 2019 Jan 16;14(1):e0210028.
2092. Guerra G et al. The role of endothelial Ca2+Signaling in neurovascular coupling: a view from the lumen. Int J Mol Sci. 2018 Mar 21;19(4):938.
2093. Guerra MM et al. Understanding how the subcommissural organ and other periventricular secretory structures contribute via the cerebrospinal fluid to neurogenesis. Front Cell Neurosci. 2015 Dec 23;9:480.
2094. Guerrero-Cazares H et al. Brief report: Robo1 regulates the migration of human subventricular zone neural progenitor cells during development. Stem Cells. 2017 Jul;35(7):1860-5.
2095. Guerrier C et al. Robust network oscillations during mammalian respiratory rhythm generation driven by synaptic dynamics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(31):9728-33.
2096. Guijarro-Belmar A et al. Effectiveness of biomaterial-based combination strategies for spinal cord repair — a systematic review and meta-analysis of preclinical literature. Spinal Cord. 2022;60(12):1041-9.
2097. Guillery RW. Observations of synaptic structures: origins of the neuron doctrine and its current status. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005 Jun 29;360(1458):1281-307.
2098. Guillery RW. Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemporary knowledge change our view of the neuron doctrine? Brain Res Rev. 2007 Oct;55(2):411-21.
2099. Gulyaeva N V. Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: the price of stress response. Biochemistry (Mosc). 2019 Nov;84(11):1306-28.
2100. Gundersen V, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. Neuroglial transmission. Physiol Rev. 2015;95(3):695-726.
2101. Gunes SO, Metin Mahmutoglu A, Agarwal A. Genetic and epigenetic effects in sex determination. Birth Defects Res C Embryo Today. 2016 Dec;108(4):321-36.
2102. Güney Ö et al. Effects of γ-hydroxybutyrate on cerebrospinal fluid lactate and glucose levels after spinal cord trauma. J Clin Neurosci. 2004;11(5):517-20.
2103. Gungor NZ, Paré D. Functional heterogeneity in the bed nucleus of the stria terminalis. J Neurosci. 2016;36(31):8038-49.
2104. Günther MI et al. Cell-seeded alginate hydrogel scaffolds promote directed linear axonal regeneration in the injured rat spinal cord. Acta Biomater. 2015;27:140-50.
2105. Guo R et al. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. Br J Anaesth. 2019;123(5):637-54.
2106. Guo Y et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. Cell Death Dis. 2020 May 11;11(5):349.
2107. Gurevich EV, Himes JW, Joyce JN. Developmental regulation of expression of the D3 dopamine receptor in rat nucleus accumbens and islands of Calleja. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(1):587-98.
2108. Gurunathan S et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. Cells. 2019 Apr 3;8(4):307.
2109. Gustin SM et al. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. Cereb Cortex. 2010;20(6):1409-19.
2110. Guterstam A et al. Posterior cingulate cortex integrates the senses of self-location and body ownership. Curr Biol. 2015;25(11):1416-25.
2111. Gutierrez GJ, Wang S. Gap junctions: The missing piece of the connectome. Curr Biol. 2023;33(15):R819-R822.
2112. Gutierrez J et al. Brain arterial dilatation modifies the association between extracranial pulsatile hemodynamics and brain perivascular spaces: the Northern Manhattan Study. Hypertens Res. 2019 Jul;42(7):1019-28.
2113. Gutiérrez-Castellanos N et al. The vomeronasal cortex — afferent and efferent projections of the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in mice. Eur J Neurosci. 2014;39(1):141-58.
2114. Gutiérrez-Guzmán BE, Hernández-Pérez JJ, Olvera-Cortés ME. Serotonergic modulation of septo-hippocampal and septo-mamillaris theta activity during spatial learning, in the rat. Behav Brain Res. 2017;319:73-86.
2115. Gutiérrez R. The GABAergic phenotype of the «glutamatergic» granule cells of the dentate gyrus. Prog Neurobiol. 2003;71(5):337-58.
2116. Gutiérrez R. The plastic neurotransmitter phenotype of the hippocampal granule cells and of the moss in their messy fibers. J Chem Neuroanat. 2016;73:9-20.
2117. Gut NK, Winn P. Deep brain stimulation of d*i*fferent ped*u*nculopontine targets in a novel rodent model of parkinsonism. J Neurosci. 2015;35(12):4792-803.
2118. Gut NK, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus-A functional hypothesis from the comparative literature. Mov Disord. 2016;31(5):615-24.
2119. Guy J, Staiger JF. The functioning of a cortex without layers. Front Neuroanat. 2017 Jul 12;11:54.
2120. Guyenet PG, Abbott SBG. Chemoreception and asphyxia-induced arousal. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Sep;188(3):333-43.
2121. Guyenet PG, Bayliss DA. Neural control of breathing and CO2 homeostasis. Neuron. 2015 Sep;87(5):946-61.
2122. Guyenet PG, Darnall RA, Riley TA. Rostral ventrolateral medulla and sympathorespiratory integration in rats. Am J Physiol. 1990 Nov;259(5 Pt 2):R1063-74.
2123. Guyenet PG, Young BS. Projections of nucleus paragigantocellularis lateralis to locus coeruleus and other structures in rat. Brain Res. 1987;406(1-2):171-84.
2124. Guyenet PG. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. Compr Physiol. 2014;4(4):1511-62.
2125. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci. 2006;7(5):335-46.
2126. Guyenet PG et al. C1 neurons: the body's EMTs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Aug 1;305(3):R187-204.
2127. Guyenet PG et al. Regulation of ventral surface chemoreceptors by the central respiratory pattern generator. J Neurosci. 2005;25(39):8938-47.
2128. Güzelküçük Ü et al. Spinal cord injury resulting from gunshot wounds: a comparative study with non-gunshot causes. Spinal Cord. 2016 Sep;54(9):737-41.
2129. Guzmán-Venegas RA, Araneda OF, Silvestre RA. Differences between motor point and innervation zone locations in the biceps brachii. An exploratory consideration for the treatment of spasticity with botulinum toxin. J Electromyogr Kinesiol. 2014 Dec;24(6):923-7.
2130. Gwak YS et al. Locomotor recovery and mechanical hyperalgesia following spinal cord injury depend on age at time of injury in rat. Neurosci Lett. 2004;362(3):232-5.

2131. Ha SK et al. Magnetic resonance imaging and histopathological visualization of human dural lymphatic vessels. Bio Protoc. 2018 Apr 20;8(8):e2819.
2132. Haas BM et al. The inter rater reliability of the original and of the modified Ashworth scale for the assessment of spasticity in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 1996;34(9):560-4.
2133. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. Physiol Rev. 2008;88(3):1183-241.
2134. Haavisto A et al. Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. J Hear Lung Transplant. 2010;29(7):764-70.
2135. Habaguchi T et al. Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: II. Functional organization within the medullary reticular formation with respect to postsynaptic inhibition of forelimb and hindlimb motoneurons. Neuroscience. 2002;113(1):65-77.
2136. Habas C et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. J Neurosci. 2009 Jul 1;29(26):8586-94.
2137. Haberly LB, Price JL. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. II. Systems originating in the olfactory peduncle. J Comp Neurol. 1978;181(4):781-807.
2138. Hablitz LM et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. Sci Adv. ²019 Feb 27;5(2):eaav5447.
2139. Hadjiconstantinou M et al. Spinal cord serotonin: a biochemical and immunohistochemical study following transection analysis of indoles immunohistochemical procedures. Brain Res. 1984;322:245-54.
2140. Hafting T et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. Nature. 2005 Aug 19;436(7052):801-6.
2141. Hagan S, Hameroff SR, Tuszyński JA. Quantum computation in brain microtubules: decoherence and biological feasibility. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2002 Jun;65(6 Pt 1):061901.
2142. Hagiwara A et al. Optophysiological analysis of associational circuits in the olfactory cortex. Front Neural Circuits. 2012 Apr 19;6:18.
2143. Hagner M. The electrical excitability of the brain: toward the emergence of an experiment. J Hist Neurosci. 2012 Jul;21(3):237-49.
2144. Hahm SC, Yoon YW, Kim J. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alleviates spasticity after spinal contusion by inhibiting activated microglia in rats. Neurorehabil Neural Repair. 2015;29(4):370-81.
2145. Hains BC, Black JA, Waxman SG. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury. J Comp Neurol. 2003;462(3):328-41.
2146. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. Exp Physiol. 2014;99(2):312-9.
2147. Hajduk AM et al. Cognitive change in heart failure: a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(4):451-60.
2148. Hajnik T, Lai YY, Siegel JM. Atonia-related regions in the rodent pons and medulla. J Neurophysiol. 2000;84(4):1942-8.
2149. Hakamata Y et al. The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. PLoS One. 2013 Oct 9;8(10):e75526.
2150. Hakeem AY et al. Von Economo neurons in the elephant brain. Anat Rec (Hoboken). 2009 Feb;292(2):242-8.
2151. Hakizimana P, Fridberger A. Inner hair cell stereocilia are embedded in the tectorial membrane. Nat Commun. 2021 May 10;12(1):2604.
2152. Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. Trends Mol Med. 2007;13(2):54-63.
2153. Halassa MM et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. Neuron. 2009 Jan 29;61(2):213-9.
2154. Halassa MM et al. Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. Nat Neurosci. 2011 Sep 24;14(9):1118-20.
2155. Halassa MM et al. State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. Cell. 2014 Aug 14;158(4):808-21.
2156. Hale MW, Lowry CA. Functional topography of midbrain and pontine serotonergic systems: implications for synaptic regulation of serotonergic circuits. Psychopharmacology (Berl). 2011;213(2-3):243-64.
2157. Halford S et al. Characterization of a novel human opsin gene with wide tissue expression and identification of embedded and flanking genes on chromosome 1q43. Genomics. 2001 Mar 1;72(2):203-8.
2158. Hallgren J et al. Neurodegeneration-associated instability of ribosomal DNA. Biochim Biophys Acta. 2014 Jun;1842(6):860-8.
2159. Halt KJ et al. CD146(+) cells are essential for kidney vasculature development. Kidney Int. 2016 Aug;90(2):311-24.
2160. Hamada MS, Kole MHP. Myelin loss and axonal ion channel adaptations associated with gray matter neuronal hyperexcitability. J Neurosci. 2015;35(18):7272-86.
2161. Hamann M, Rossi DJ, Attwell D. Tonic and spillover inhibition of granule cells control information flow through cerebellar cortex. Neuron. 2002;33(4):625-33.
2162. Hamdane M et al. p25/Cdk5-mediated retinoblastoma phosphorylation is an early event in neuronal cell death. J Cell Sci. 2005 Mar 15;118(Pt 6):1291-8.
2163. Hameroff S, Penrose R. Conscious events as orchestrated space-time selections. J Conscious Stud. 1996 a;3(1):36-53.
2164. Hameroff S, Penrose R. Consciousness in the universe: a review of the «Orch OR» theory. Phys Life Rev. 2014;11(1):39-78.
2165. Hameroff S, Penrose R. Orchestrated Objective Reduction of Quantum Coherence in Brain Microtubules: The «Orch OR» Model for Consciousness. In: Toward a Science of Consciousness The First Tucson Discussions and Debates, Hameroff SR, Kaszniak AW, Scott AC (eds). Cambridge (MA), MIT Press, 1996 b, 806 p., P. 507-40.
2166. Hameroff S, Penrose R. Orchestrated reduction of quantum coherence in brain microtubules: a model for consciousness. Mathematics and Computers in Simulation. 1996 c;40(3-4):453-80.
2167. Hameroff S. Anesthesia, consciousness and hydrophobic pockets — a unitary quantum hypothesis of anesthetic action. Toxicol Lett. 1998 a;100-101:31-9.
2168. Hameroff S. Anesthesia: the «other side» of consciousness. Conscious Cogn. 2001 a;10(2):217-29; discussion 246-58.
2169. Hameroff S. A tale of two fields: comment on «Dissipation of 'dark energy' by cortex in knowledge retrieval» by Capolupo, Freeman and Vitiello. Phys Life Rev. 2013 Mar;10(1):95-6; discussion 112-6.
2170. Hameroff S. Consciousness, the brain, and spacetime geometry. Ann N Y Acad Sci. 2001 b;929:74-104.
2171. Hameroff S. How quantum brain biology can rescue conscious free will. Front Integr Neurosci. 2012 a;6:93.
2172. Hameroff S. Quantum brain biology complements neuronal assembly approaches to consciousness: Comment on «Consciousness, biology and quantum hypotheses» by Baars and Edelman. Phys Life Rev. 2012 b;9(3):303-5; discussion 306-7.
2173. Hameroff S. Quantum walks in brain microtubules — a biomolecular basis for quantum cognition? Top Cogn Sci. 2014 Jan;6(1):91-7.
2174. Hameroff S. The «conscious pilot» — dendritic synchrony moves through the brain to mediate consciousness. J Biol Phys. 2010 Jan;36(1):71-93.
2175. Hameroff S et al. Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness. Biosystems. 2002 Jan;64(1-3):149-68.
2176. Hameroff S et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study. Brain Stimul. 2013 May;6(3):409-15.
2177. Hameroff SR, Craddock TJ, Tuszynski JA. Quantum effects in the understanding of consciousness. J Integr Neurosci. 2014 Jun;13(2):229-52.
2178. Hameroff SR, Craddock TJ, Tuszynski JA. «Memory bytes» — molecular match for CaMKII phosphorylation encoding of microtubule lattices. J Integr Neurosci. 2010 Sep;9(3):253-67.
2179. Hameroff SR, Watt RC. Information processing in microtubules. J Theor Biol. 1982;98(4):549-61.
2180. Hameroff SR. Anesthetic action and «quantum consciousness»: a match made in olive oil. Anesthesiology. 2018 Aug;129(2):228-31.
2181. Hameroff SR. The brain is both neurocomputer and quantum computer. Cogn Sci. 2007 Nov 12;31(6):1035-45.
2182. Hameroff SR. The entwined mysteries of anesthesia and consciousness: is there a common underlying mechanism? Anesthesiology. 2006 Aug;105(2):400-12.
2183. Hameroff SR. 'Funda-mentality': is the conscious mind subtly linked to a basic level of the u^{n}iverse? Trends Cogn Sci. 1998 b;2(4):119-24.
2184. Hamid R et al. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. World J Urol. 2018 Oct;36(10):1517-27.
2185. Hammer RP Jr, Tomiyasu U, Scheibel AB. Degeneration of the human Betz cell due to amyotrophic lateral sclerosis. Exp Neurol. 1979 Feb;63(2):336-46.
2186. Hammer RP Jr et al. Withdrawal following cocaine self-administration decreases regional cerebral metabolic rate in critical brain reward regions. Synapse. 1993;14(1):73-80.

2187. Hammerschlag AR et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. Nat Genet. 2017 Nov;49(11):1584-92.
2188. Hamodat H, Fisk JD, Darvesh S. Cholinergic Neurons in Nucleus Subputaminalis in Primary Progressive Aphasia. Can J Neurol Sci. 2019;46(2):174-83.
2189. Hamson DK, Jones BA, Watson N V. Distribution of androgen receptor immunoreactivity in the brainstem of male rats. Neuroscience. 2004;127(4):797-803.
2190. Han D et al. Folding and cutting DNA into reconfigurable topological nanostructures. Nat Nanotechnol. 2010;5(10):712-7.
2191. Han H, Tao W, Zhang M. The dural entrance of cerebral bridging veins into the superior sagittal sinus: an anatomical comparison between cadavers and digital subtraction angiography. Neuroradiology. 2007;49(2):169-75.
2192. Han H et al. Implications of neurogenesis in depression through BDNF: rodent models, regulatory pathways, gut microbiota, and potential therapy. Mol Psychiatry. 2025;30(9):4409-21.
2193. Han H et al. Influence of the cortical midline structures on moral emotion and motivation in moral decision-making. Behav Brain Res. 2016;302:237-51.
2194. Han S et al. Elucidating an affective pain circuit that creates a threat memory. Cell. 2015;162(2):363-74.
2195. Han S et al. Neural consequences of religious belief on self-referential processing. Soc Neurosci. 2008;3(1):1-15.
2196. Han SW, Eaton HP, Marois R. Functional fractionation of the cingulo-opercular network: alerting insula and updating cingulate. Cereb Cortex. 2019;29(6):2624-38.
2197. Han W et al. Distinct roles of stereociliary links in the nonlinear sound processing and noise resistance of cochlear outer hair cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 19;117(20):11109-17.
2198. Han Y et al. Selective activation of cholinergic basal forebrain neurons induces immediate sleep-wake transitions. Curr Biol. 2014 Mar 17;24(6):693-8.
2199. Han Z et al. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. Ann Neurol. 2016;79(4):569-78.
2200. Hanlon K, Büning H, Géléoc GSG. Light at the end of the tunnel of Corti. Mol Ther Methods Clin Dev. 2023 May 23;29:437-8.
2201. Hanna A et al. Sustained release of neurotrophin-3 via calcium phosphate-coated sutures promotes axonal regeneration after spinal cord injury. J Neurosci Res. 2016 Jul;94(7):645-52.
2202. Hanna P et al. Innervation and Neuronal Control of the Mammalian Sinoatrial Node a Comprehensive Atlas. Circ Res. 2021;128(9):1279-96.
2203. Hannibal J et al. Central projections of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the macaque monkey. J Comp Neurol. 2014 Jul 1;522(10):2231-48.
2204. Hänninen A. Infections in MS: an innate immunity perspective. Acta Neurol Scand. 2017 Nov;136 Suppl 201:10-4.
2205. Hannocks MJ et al. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2018 Apr;38(4):669-86.
2206. Hansen S, Köhler C. The importance of the peripeduncular nucleus in the neuroendocrine control of sexual behavior and milk ejection in the rat. Neuroendocrinology. 1984;39(6):563-72.
2207. Hanson HE, Liebl AL. The Mutagenic Consequences of DNA Methylation within and across Generations. Epigenomes. 2022;6(4):33.
2208. Hardcastle K, Ganguli S, Giocomo LM. Cell types for our sense of location: where we are and where we are going. Nat Neurosci. 2017 Nov 1;20(11):1474-82.
2209. Harden KP. Genetic determinism, essentialism and reductionism: semantic clarity for contested science. Nat Rev Genet. 2023;24(3):197-204.
2210. Hargreaves GA et al. High ambient temperature increases 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, «ecstasy»)-induced Fos expression in a region-specific manner. Neuroscience. 2007;145(2):764-74.
2211. Harjanto D et al. RNA editing generates cellular subsets with diverse sequence within populations. Nat Commun. 2016 Jul 15;7:12145.
2212. Harlan RE, Garcia MM, Krause JE. Cellular localization of substance P- and neurokinin A-encoding preprotachykinin mRNA in the female rat brain. J Comp Neurol. 1989;287(2):179-212.
2213. Harris DJ, Vine SJ, Wilson MR. Neurocognitive mechanisms of the flow state. Prog Brain Res. 2017;234:221-43.
2214. Harris SS et al. Physiological and pathological brain activation in the anesthetized rat produces hemodynamic-dependent cortical temperature increases that can confound the BOLD fMRI signal. Front Neurosci. 2018 Aug 14;12:550.
2215. Harrison T et al. Calcium imaging of basal forebrain activity during innate and learned behaviors. Front Neural Circuits. 2016 May 9;10:36.
2216. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. Physiol Rev. 2016;96(3):873-909.
2217. Hartcher-O'Brien J, Brighouse C, Levitan CA. A single mechanism account of duration and rate processing via the pacemaker-accumulator and beat frequency models. Curr Opin Behav Sci. 2016 Apr;8:268-75.
2218. Hartman CG. How Large is the Mammalian Egg? A Review. The Quarterly Review of Biology. 1929 Sep;4(3):373-88.
2219. Hartung F et al. Behavioural and neural responses to facial disfigurement. Sci Rep. 2019 May 29;9(1):8021.
2220. Haruwaka K et al. Microglia enhance post-anesthesia neuronal activity by shielding inhibitory synapses. Nat Neurosci. 2024;27(3):449-61.
2221. Haruyama N et al. 8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes. Prog Neurobiol. 2019;180:101613.
2222. Harvey PJ et al. 5-HT2 receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury. J Neurophysiol. 2006 Sep;96(3):1158-70.
2223. Haselton JR, Guyenet PG. Ascending collaterals of medullary barosensitive neurons and C1 cells in rats. Am J Physiol. 1990 Apr;258(4 Pt 2):R1051-63.
2224. Hashimoto-Torii K et al. Detection of local and remote cellular damage caused by spinal cord and peripheral nerve injury using a heat shock signaling reporter system. IBRO Rep. 2018 Nov 6;5:91-8.
2225. Hashimoto M, Hibi M. Development and evolution of cerebellar neural circuits. Dev Growth Differ. 2012;54(3):373-89.
2226. Hashimoto M et al. Anatomical evidence for a direct projection from Purkinje cells in the mouse cerebellar vermis to medial parabrachial nucleus. Front Neural Circuits. 2018 Feb 7;12:6.
2227. Hassanali J, Pokhariyal G, Mwasina P. Comparative analysis of selected linear measurements of human and baboon brains. Eur J Anat. 2007;11(1):9-16.
2228. Hassani OK et al. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. J Neurosci. 2009;29(38):11828-40.
2229. Hassannejad Z et al. Axonal degeneration and demyelination following traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. J Chem Neuroanat. 2019;97:9-22.
2230. Hassanpour MS et al. How the heart speaks to the brain: neural activity during cardiorespiratory interoceptive stimulation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160017.
2231. Hasselmo ME, Stern CE. Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. Neuroimage. 2014;85(0 2):656-66.
2232. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. Curr Opin Neurobiol. 2006;16(6):710-5.
2233. Hasson U, Chen J, Honey CJ. Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing. Trends Cogn Sci. 2015 Jun;19(6):304-13.
2234. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. Nat Rev Neurosci. 2018;19(8):453-69.
2235. Hata K et al. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. J Cell Biol. 2006 Apr 10;173(1):47-58.
2236. Hatton IA et al. The human cell count and size distribution. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Sep 26;120(39):e2303077120.
2237. Hatzenbuehler ML et al. Corrigendum to «Structural stigma and all-cause mortality in sexual minority populations» [Soc. Sci. Med. 103 (2014) 33-41]. Soc Sci Med. 2018 Mar;200:271.
2238. Hatzenbuehler ML et al. Structural stigma and all-cause mortality among sexual minorities: Differences by sexual behavior? Soc Sci Med. 2020 Jan;244:112463.
2239. Hatzenbuehler ML et al. Structural stigma and all-cause mortality in sexual minority populations. Soc Sci Med. 2014 Feb;103:33-41. Erratum in: Soc Sci Med. 2017 Dec 11.

2240. Haug FM. Sulphide silver pattern and cytoarchitectonics of parahippocampal areas in the rat. Special reference to the subdivision of area entorhinalis (area 28) and its demarcation from the pyriform cortex. Adv Anat Embryol Cell Biol. 1976;52(4):3-73.
2241. Hawkes CA et al. Failure of perivascular drainage of β-amyloid in cerebral amyloid angiopathy. Brain Pathol. 2014;24(4):396-403.
2242. Hawkes CA et al. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. Acta Neuropathol. 2011 Apr;121(4):431-43.
2243. Hayashi Y et al. Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases. J Neurochem. 2018;147(5):584-94.
2244. Hayashi Y et al. Cells of a common developmental origin regulate REM/non-REM sleep and wakefulness in mice. Science. 2015 Nov 20;350(6263):957-61.
2245. Hayashi Y et al. Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens. Sci Rep. 2020 Apr 21;10(1):6740.
2246. Hayes JA, Wang X, Del Negro CA. Cumulative lesioning of respiratory interneurons disrupts and precludes motor rhythms in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(21):8286-91.
2247. Hayes M et al. ptk7 mutant zebrafish models of congenital and idiopathic scoliosis implicate dysregulated Wnt signalling in disease. Nat Commun. 2014 Sep 3;5:4777.
2248. Hayes TL, Lewis DA. Nonphosphorylated neurofilament protein and calbindin immunoreactivity in layer III pyramidal neurons of human neocortex. Cereb Cortex. 1992;2(1):56-67.
2249. Hays SA, Rennaker RL, Kilgard MP. Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease. Prog Brain Res. 2013;207:275-99.
2250. Hays SA. Enhancing rehabilitative therapies with vagus nerve stimulation. Neurotherapeutics. 2016;13(2):382-94.
2251. Hayward JN, Baker MA. A comparative study of the role of the cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in five mammals. Brain Res. 1969;16(2):417-40.
2252. Hayward JN, Baker MA. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. Am J Physiol. 1968;215(2):389-403.
2253. Hayward LF. Midbrain modulation of the cardiac baroreflex involves excitation of lateral parabrachial neurons in the rat. Brain Res. 2007;1145(1):117-27.
2254. Hayward RD et al. Associations of religious behavior and experiences with extent of regional atrophy in the orbitofrontal cortex during older adulthood. Religion Brain Behav. 2011;1(2):103-18.
2255. Hazrati LN, Parent A. Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. Brain Res. 1992;585(1-2):267-71.
2256. He G et al. Advances in the study of cholinergic circuits in the central nervous system. Ann Clin Transl Neurol. 2023;10(12):2179-91.
2257. He Y et al. Exoskeleton-Assisted Rehabilitation and Neuroplasticity in Spinal Cord Injury. World Neurosurg. 2024;185:45-54.
2258. He Z et al. Stem Cell-Based Therapies in Hearing Loss. Front Cell Dev Biol. 2021 Oct 21;9:730042.
2259. He ZG et al. The caudal pedunculopontine tegmental nucleus may be involved in the regulation of skeletal muscle activity by melanocortin-sympathetic pathway: a virally mediated trans-synaptic tracing study in spinally transected transgenic mice. Oncotarget. 2017 May 18;8(42):71859-66.
2260. Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. Compr Physiol. 2012;2(4):2629-82.
2261. Heckmann CJ, Gorassini MA, Bennett DJ. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: implications for motor output. Muscle Nerve. 2005 Feb;31(2):135-56.
2262. Hector SM et al. Cardiac arrhythmias associated with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2013;36(6):591-9.
2263. Hedegaard A et al. Postactivation depression of the Ia EPSP in motoneurons is reduced in both the G127X SOD1 model of amyotrophic lateral sclerosis and in aged mice. J Neurophysiol. 2015;114(2):1196-210.
2264. Hedreen JC et al. Topography of the magnocellular basal forebrain system in human brain. J Neuropathol Exp Neurol. 1984;43(1):1-21.
2265. Heemskerk JL et al. Prevalence and risk factors for neural axis anomalies in idiopathic scoliosis: a systematic review. Spine J. 2018;18(7):1261-71.
2266. Heemstra VL. Landmark article supports osteopathic medicine? Setting the record straight. J Am Osteopath Assoc. 2016 Apr;116(4):200.
2267. Hefferan MP et al. Spinal astrocyte glutamate receptor 1 overexpression after ischemic insult facilitates behavioral signs of spasticity and rigidity. J Neurosci. 2007 Oct 17;27(42):11179-91.
2268. Heimer L. The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide, Second Edition, Springer Verlag, New York, 1995 (1994). 520 p. (бібл. опис відтворено нами — В. М.).
2269. Heimer L et al. Substantia innominata: A notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. Neuroscience. 1997;76(4):957-1006.
2270. Heimrich KG et al. Gastric dysmotility in Parkinson's disease is not caused by alterations of the gastric pacemaker cells. NPJ Parkinsons Dis. 2019 Jul 26;5:15.
2271. Hein G et al. The brain's functional network architecture reveals human motives. Science. 2016 Mar 4;351(6277):1074-8.
2272. Hein L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. Cell Tissue Res. 2006;326(2):541-51.
2273. Heindl LM et al. Ciliary body lymphangiogenesis. Ophthalmology. 2013;120(7):41-2.
2274. Heindl LM et al. Intraocular lymphangiogenesis in malignant melanomas of the ciliary body with extraocular extension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 May;50(5):1988-95.
2275. Heindl LM et al. Intraocular lymphatics in ciliary body melanomas with extraocular extension: functional for lymphatic spread? Arch Ophthalmol. 2010;128(8):1001-8.
2276. Heinemann U et al. Properties of entorhinal cortex projection cells to the hippocampal formation. Ann N Y Acad Sci. 2000;911:112-26.
2277. Heinrich C, Rouaux C. Vers une régénération induite du système nerveux — reprogrammation des cellules somatiques endogènes en neurones [Inducing brain regeneration from within: in vivo reprogramming of endogenous somatic cells into neurons]. Med Sci (Paris). 2015 Jan;31(1):35-42. French.
2278. Heinrichs JH. On the relation of psychiatric disorder and neural defect. Front Psychol. 2014 Jan 29;5:40.
2279. Heinsen H, Hampel H, Teipel SJ. Response to Boban et al: computer-assisted 3D reconstruction of the nucleus basalis complex, including the nucleus subputaminalis (Ayala's nucleus). Brain. 2006;129(Pt4):E43.
2280. Heinsen H, Henn R, Eisenmenger W, Götz M, Bohl J, Bethke B, Lockemann U, Püschel K. Quantitative investigations on the human entorhinal area: left-right asymmetry and age-related changes. Anat Embryol (Berl). 1994 Aug;190(2):181-94.
2281. Heise C, Kayalioglu G. Cytoarchitecture of the Spinal Cord. In: The Spinal Cord, Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G (eds). Academic Press, 2009. P. 64-93.
2282. Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract — revisited. Scand J Gastroenterol. 2014;49(6):681-9.
2283. Helgren ME, Goldberger ME. The recovery of postural reflexes and locomotion following low thoracic hemisection in adult cats involves compensation by undamaged primary afferent pathways. Exp Neurol. 1993 Sep;123(1):17-34.
2284. Helion C, Ochsner KN. The role of emotion regulation in moral judgment. Neuroethics. 2018;11(3):297-308.
2285. Helmstaedter M et al. Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. Nature. 2013;500(7461):168-74.
2286. Hendricks WA et al. Predifferentiated embryonic stem cells prevent chronic pain behaviors and restore sensory function following spinal cord injury in mice. Mol Med. 2006 Jan-Mar;12(1-3):34-46.
2287. Henkel CK, Shneiderman A. Nucleus sagulum: projections of a lateral tegmental area to the inferior colliculus in the cat. J Comp Neurol. 1988;271(4):577-88.
2288. Hennequin G, Agnes EJ, Vogels TP. Inhibitory plasticity: balance, control, and codependence. Annu Rev Neurosci. 2017 Jul 25;40:557-79.
2289. Henry MJ, Herrmann B, Grahn JA. What can we learn about beat perception by comparing brain signals and stimulus envelopes? PLoS One. 2017 Feb 22;12(2):e0172454.
2290. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. Mayo Clin Proc. 2015;90(1):139-47.
2291. Heo DN et al. Multifunctional hydrogel coatings on the surface of neural cuff electrode for improving electrode-nerve tissue interfaces. Acta Biomater. 2016 Jul 15;39:25-33.

2292. Heo S et al. Experience-Induced Remodeling of the Hippocampal Post-synaptic Proteome and Phosphoproteome. Mol Cell Proteomics. 2023 Nov;22(11):100661.
2293. Herbert H, Moga MM, Saper CB. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. J Comp Neurol. 1990;293(4):540-80.
2294. Herbert H, Saper CB. Cholecystokinin-, galanin-, and corticotropin-releasing factor-like immunoreactive projections from the nucleus of the solitary tract to the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1990;293(4):581-98.
2295. Herbert H, Saper CB. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. J Comp Neurol. 1992;315(1):34-52.
2296. Herbert H. Evidence for projections from medullary nuclei onto serotonergic and dopaminergic neurons in the midbrain dorsal raphe nucleus of the rat. Cell Tissue Res. 1992;270(1):149-56.
2297. Herbet G, Moritz-Gasser S. Beyond language: mapping cognition and emotion. Neurosurg Clin N Am. 2019;30(1):75-83.
2298. Herbowski L. The maze of the cerebrospinal fluid discovery. Anat Res Int. 2013;2013:596027.
2299. Herculano-Houzel S, Avelino-de-Souza K, Neves K, Porfírio J, Messeder D, Mattos Feijó L, Maldonado J, Manger PR. The elephant brain in numbers. Front Neuroanat. 2014 Jun 12;8:46.
2300. Herculano-Houzel S. Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. Front Neuroanat. 2010;4:12.
2301. Herculano-Houzel S. Not all brains are made the same: new views on brain scaling in evolution. Brain Behav Evol. 2011;78(1):22-36.
2302. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. Glia. 2014;62(9):1377-91.
2303. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Front Hum Neurosci. 2009 Nov 9;3:31.
2304. Herisson F et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. Nat Neurosci. 2018 Sep;21(9):1209-17.
2305. Herkenham M, Nauta WJH. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. J Comp Neurol. 1977;173(1):123-45.
2306. Herkenham M, Nauta WJH. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. J Comp Neurol. 1979;187(1):19-47.
2307. Herlin B, Navarro V, Dupont S. The temporal pole: From anatomy to function-A literature appraisal. J Chem Neuroanat. 2021;113:101925.
2308. Herman AM et al. A cholinergic basal forebrain feeding circuit modulates appetite suppression. Nature. 2016 Oct 13;538(7624):253-6.
2309. Herman JP. Regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to stressors by the nucleus of the solitary tract/dorsal vagal complex. Cell Mol Neurobiol. 2018;38(1):25-35.
2310. Hermann GE et al. Descending spinal projections from the rostral gigantocellular reticular nuclei complex. J Comp Neurol. 2003;455(2):210-21.
2311. Hermans EJ et al. Fear bradycardia and activation of the human periaqueductal grey. Neuroimage. 2013;66:278-87.
2312. Hermundstad A et al. Structural foundations of resting-state and task-based functional connectivity in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 9;110(15):6169-74.
2313. Hernandez AE et al. Neuroemergentism: a framework for studying cognition and the brain. J Neurolinguistics. 2019 Feb;49:214-23.
2314. Hernandez-Miranda LR, Müller T, Birchmeier C. The dorsal spinal cord and hindbrain: from developmental mechanisms to functional circuits. Dev Biol. 2017;432(1):34-42.
2315. Hernesniemi JA et al. Prediction of Sudden Cardiac Death With Ultra-Short-Term Heart Rate Fluctuations. JACC Clin Electrophysiol. 2024;10(9):2010-20.
2316. Herpin A, Schartl M. Plasticity of gene-regulatory networks controlling sex determination: of masters, slaves, usual suspects, newcomers, and usurpators. EMBO Rep. 2015;16(10):1260-74.
2317. Herrera CG et al. Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. Nat Neurosci. 2016;19(2):290-8.
2318. Herrero JL et al. Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. J Neurophysiol. 2018;119(1):145-59.
2319. Herring N. Autonomic control of the heart: going beyond the classical neurotransmitters. Exp Physiol. 2015;100(4):354-8.
2320. Herrup K, Yang Y. Cell cycle regulation in the postmitotic neuron: oxymoron or new biology? Nat Rev Neurosci. 2007;8(5):368-78.
2321. Hersh AM et al. Advancements in the treatment of traumatic spinal cord injury during military conflicts. Neurosurg Focus. 2022;53(3):E15.
2322. Hershenov DB, Hershenov RJ. If abortion, then infanticide. Theor Med Bioeth. 2017;38(5):387-409.
2323. Herweg NA, Kahana MJ. Spatial representations in the human brain. Front Hum Neurosci. 2018 Jul 30;12:297.
2324. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Blood. 2003;102(10):3483-93.
2325. Hesse M, Welz A, Fleischmann BK. Heart regeneration and the cardiomyocyte cell cycle. Pflugers Arch. 2018 Feb;470(2):241-8.
2326. Hessol NA et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. Am J Epidemiol. 2007 May 15;165(10):1143-53.
2327. Heuermann ML et al. Regenerated hair cells in the neonatal cochlea are innervated and the majority co-express markers of both inner and outer hair cells. Front Cell Neurosci. 2022 Sep 16;16:841864.
2328. Hevner RF, Wong-Riley MT. Entorhinal cortex of the human, monkey, and rat: metabolic map as revealed by cytochrome oxidase. J Comp Neurol. 1992 Dec 15;326(3):451-69.
2329. Heyck M, Ibarra A. Microbiota and memory: A symbiotic therapy to counter cognitive decline? Brain Circ. 2019 Sep 30;5(3):124-9.
2330. Heydrich L, Blanke O. Distinct illusory own-body perceptions caused by damage to posterior insula and extrastriate cortex. Brain. 2013;136(3):790-803.
2331. Heydrich L et al. Cardio-visual full body illusion alters bodily self-consciousness and tactile processing in somatosensory cortex. Sci Rep. 2018 Jun 18;8(1):9230.
2332. Heymans MW et al. Back schools for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine (Phila Pa 1976). 2005 Oct 1;30(19):2153-63.
2333. Heys JG, Rangarajan KV, Dombeck DA. The functional micro-organization of grid cells revealed by cellular-resolution imaging. Neuron. 2014 Dec;84(5):1079-90.
2334. Hibino H, Kurachi Y. Molecular and physiological bases of the K+ circulation in the mammalian inner ear. Physiology (Bethesda). 2006 Oct;21:336-45.
2335. Hibino H et al. How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus. Pflugers Arch. 2010 Mar;459(4):521-33.
2336. Hicks TP, Onodera S. The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. Prog Neurobiol. 2012;96(2):165-75.
2337. Highstein SM et al. Evidence that protons act as neurotransmitters at vestibular hair cell-calyx afferent synapses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(14):5421-6.
2338. Higley MJ et al. Cholinergic interneurons mediate fast VGluT3-dependent glutamatergic transmission in the striatum. PLoS One. 2011 Apr 22;6(4):e19155.
2339. Hikida T, Morita M, Macpherson T. Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. Neurosci Res. 2016 Jul;108:1-5.
2340. Hilaire G et al. The role of serotonin in respiratory function and dysfunction. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):76-88.
2341. Hill DK. The volume change resulting from stimulation of a giant nerve fibre. J Physiol. 1950 Oct 16;111(3-4):304-27.
2342. Hill JM, Switzer RC 3rd. The regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain. Neuroscience. 1984;11(3):595-603.
2343. Hill RA et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. Neuron. 2015;87(1):95-110.
2344. Hilton L et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. Ann Behav Med. 2017 Apr;51(2):199-213.

2345. Hinahon E et al. Robot-applied resistance augments the effects of body weight–supported treadmill training on stepping and synaptic plasticity in a rodent model of spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair. 2017 Aug 25;31(8):746-57.
2346. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. Trends Cogn Sci. 2010 Oct;14(10):448-56.
2347. Hinman JR et al. Multiple running speed signals in medial entorhinal cortex. Neuron. 2016 Aug;91(3):666-79.
2348. Hinnant JB et al. Marital conflict, allostatic load, and the development of children's fluid cognitive performance. Child Dev. 2013 Nov;84(6):2003-14.
2349. Hirano A, Zimmerman HM. Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study. Arch Neurol. 1962 Sep;7:227-42.
2350. Hirasawa H, Betensky RA, Raviola E. Corelease of dopamine and GABA by a retinal dopaminergic neuron. J Neurosci. 2012;32(38):13281-91.
2351. Hirsch EC et al. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. Proc Natl Acad Sci. 1987 Aug 1;84(16):5976-80.
2352. Hirunpattarasilp C, Attwell D, Freitas F. The role of pericytes in brain disorders: from the periphery to the brain. J Neurochem. 2019;150(6):648-65.
2353. Hiscox LV et al. Sex-Based Contributors to and Consequences of Post-traumatic Stress Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2023;25(5):233-45.
2354. Hite S. Sexual behavior in the human female. Sex Cult. 2006;10(1):49-62.
2355. Hitier M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition. Front Integr Neurosci. 2014 Jul 23;8:59.
2356. Hitscherich K et al. The glymphatic-lymphatic continuum: opportunities for osteopathic manipulative medicine. J Am Osteopath Assoc. 2016 Mar;116(3):170-7.
2357. Hitti FL, Siegelbaum SA. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. Nature. 2014 Apr 23;508(7494):88-92.
2358. Hladky SB, Barrand MA. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. Fluids Barriers CNS. 2018 Oct 19;15(1):30.
2359. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. Fluids Barriers CNS. 2016 Oct 31;13(1):19.
2360. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. Fluids Barriers CNS. 2014 Dec 2;11(1):26.
2361. Hladky SB, Barrand MA. Metabolite clearance during wakefulness and sleep. Handb Exp Pharmacol. 2019;253:385-423.
2362. Hnasko TS et al. Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. J Neurosci. 2012;32(43):15076-85.
2363. Ho KC et al. Correlation of neuronal cell body size in motor cortex and hippocampus with body height, body weight, and axonal length. Int J Neurosci. 1992 Jul-Aug;65(1-4):147-53.
2364. Ho Y et al. PERK activation promotes medulloblastoma tumorigenesis by attenuating premalignant granule cell precursor apoptosis. Am J Pathol. 2016 Jul;186(7):1939-51.
2365. Hodge DR. A systematic review of the empirical literature on intercessory prayer. Res Soc Work Pract. 2007;17(2):174-87.
2366. Hodge RD et al. Transcriptomic evidence that von Economo neurons are regionally specialized extratelencephalic-projecting excitatory neurons. Nat Commun. 2020 Mar 3;11(1):1172.
2367. Hoegerl C. Landmark article supports osteopathic medicine. J Am Osteopath Assoc. 2015 Nov 1;115(11):646.
2368. Hoegerl C. Response: Landmark article supports osteopathic medicine. J Am Osteopath Assoc. 2016 Apr;116(4):200.
2369. Hoffman AM, Dow SW. Concise review: stem cell trials using companion animal disease models. Stem Cells. 2016;34(7):1709-29.
2370. Hoffmann T et al. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. J Neurosci. 2008;28(24):6281-4.
2371. Hofman MA. Evolution of the human brain: when bigger is better. Front Neuroanat. 2014;8:15.
2372. Hofman MA. Evolution of the human brain: when bigger is better. Front Neuroanat. 2014 Mar 27;8:15.
2373. Hofmann K et al. Tanycytes and a differential fatty acid metabolism in the hypothalamus. Glia. 2017 Feb;65(2):231-49.
2374. Hof PR, Perl DP. Neurofibrillary tangles in the primary motor cortex in Guamanian amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. Neurosci Lett. 2002 Aug 16;328(3):294-8.
2375. Hof PR, Van der Gucht E. Structure of the cerebral cortex of the humpback whale, Megaptera novaeangliae (Cetacea, Mysticeti, Balaenopteridae). Anat Rec (Hoboken). 2007 Jan;290(1):1-31.
2376. Hof PR et al. An unusual population of pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex of hominids contains the calcium-binding protein calretinin. Neurosci Lett. 2001 Jul;307(3):139-42.
2377. Hofstetter CP et al. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. Nat Neurosci. 2005 Mar;8(3):346-53.
2378. Hogan-Cann AD, Lu P, Anderson CM. Endothelial NMDA receptors mediate activity-dependent brain hemodynamic responses in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(21):10229-31.
2379. Holderith N et al. Release probability of hippocampal glutamatergic terminals scales with the size of the active zone. Nat Neurosci. 2012 Jun 10;15(7):988-97.
2380. Hollander SA, Callus E. Cognitive and psycholologic considerations in pediatric heart failure. J Card Fail. 2014 Oct;20(10):782-5.
2381. Höller Y et al. Factors affecting volume changes of the somatosensory cortex in patients with spinal cord injury: to be considered for future neuroprosthetic design. Front Neurol. 2017 Dec 11;8:662.
2382. Holloway BB et al. Monosynaptic glutamatergic activation of locus coeruleus and other lower brainstem noradrenergic neurons by the C1 cells *in* mice. J Neurosci. 2013;33(48):18792-805.
2383. Holmes CJ, Jones BE. Importance of cholinergic, GABAergic, serotonergic and other neurons in the medial medullary reticular formation for sleep-wake states studied by cytotoxic lesions in the cat. Neuroscience. 1994;62(4):1179-200.
2384. Holmes CJ, Mainville LS, Jones BE. Distribution of cholinergic, gabaergic and serotonergic neurons in the medial medullary reticular formation and their projections studied by cytotoxic lesions in the cat. Neuroscience. 1994;62(4):1155-78.
2385. Holmes G, May WP. On the Exact Origin of the Pyramidal Tracts in Man and other Mammals. Proc R Soc Med. 1909;2(Neurol Sect):92-100.
2386. Holmes GM, Blanke EN. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. Exp Neurol. 2019 Oct;320:113009.
2387. Holmes GM. Upper gastrointestinal dysmotility after spinal cord injury: is diminished vagal sensory processing one culprit? Front Physiol. 2012 Jul 17;3:277.
2388. Holmes MM. Social regulation of adult neurogenesis: a comparative approach. Front Neuroendocrinol. 2016 Apr;41:59-70.
2389. Holstege G. How the emotional motor system controls the pelvic organs. Sex Med Rev. 2016;4(4):303-28.
2390. Holstege G. The periaqueductal gray controls brainstem emotional motor systems including respiration. Prog Brain Res. 2014;209:379-405.
2391. Holstege JC, Bongers CMH. A glycinergic projection from the ventromedial lower brainstem to spinal motoneurons. An ultrastructural double labelling study in rat. Brain Res. 1991;566(1-2):308-15.
2392. Holt JR et al. Putting the Pieces Together: the Hair Cell Transduction Complex. J Assoc Res Otolaryngol. 2021 Dec;22(6):601-8.
2393. Holt MK et al. Serotonergic modulation of the activity of GLP-1 producing neurons in the nucleus of the solitary tract in mouse. Mol Metab. 2017;6(8):909-21.
2394. Holter KE et al. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Sep 12;114(37):9894-9.
2395. Holtz KA et al. Prevalence and Effect of Problematic Spasticity After Traumatic Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98(6):1132-8.
2396. Holtz KA et al. Prevalence and effect of problematic spasticity after traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98(6):1132-8.
2397. Honda T, Semba K. Serotonergic synaptic input to cholinergic neurons in the rat mesopontine tegmentum. Brain Res. 1994;647(2):299-306.
2398. Hong G et al. Mesh electronics: a new paradigm for tissue-like brain probes. Curr Opin Neurobiol. 2018;50:33-41.
2399. Hong W, Guan KL. The YAP and TAZ transcription co-activators: key downstream effectors of the mammalian Hippo pathway. Semin Cell Dev Biol. 2012;23(7):785-93.
2400. Honma S et al. Circadian oscillation of BMAL1, a partner of a mammalian clock gene Clock, in rat suprachiasmatic nucleus. Biochem Biophys Res Commun. 1998 Sep 8;250(1):83-7.
2401. Hoover WB, Vertes RP. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. Brain Struct Funct. 2007;212(2):149-79.

2402. Hoppenbrouwers SS et al. The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. Brain Res Rev. 2008;59(1):185-200.
2403. Hor JH et al. Cell cycle inhibitors protect motor neurons in an organoid model of spinal muscular atrophy. Cell Death Dis. 2018 Oct 27;9(11):1100.
2404. Hore Z, Denk F. Neuroimmune interactions in chronic pain — an interdisciplinary perspective. Brain Behav Immun. 2019 Jul;79:56-62.
2405. Horn A et al. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. Neuroimage. 2014;102(P1):142-51.
2406. Hornby TG et al. Windup of flexion reflexes in chronic human spinal cord injury: a marker for neuronal plateau potentials? J Neurophysiol. 2003;89(1):416-26.
2407. Horner AJ et al. Grid-like processing of imagined navigation. Curr Biol. 2016 Mar;26(6):842-7.
2408. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):331-43.
2409. Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev. 1966;18(2):925-64.
2410. Horsburgh A, Massoud TF. The circumventricular organs of the brain: conspicuity on clinical 3T MRI and a review of functional anatomy. Surg Radiol Anat. 2013;35(4):343-9.
2411. Horton JC, Adams DL. The cortical column: a structure without a function. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005 Apr 29;360(1456):837-62.
2412. Hosford PS, Gourine AV. What is the key mediator of the neurovascular coupling response? Neurosci Biobehav Rev. 2019 Jan;96:174-81.
2413. Hoshi E et al. The cerebellum communicates with the basal ganglia. Nat Neurosci. 2005;8(11):1491-3.
2414. Hoshino M. Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain. Dev Growth Differ. 2012;54(3):317-26.
2415. Hossain G, Myers MH, Kozma R. Spatial directionality found in frontal-parietal attentional networks. Neurosci J. 2018 Aug 30;2018:7879895.
2416. Hossaini M et al. Distribution of glycine/GABA neurons in the ventromedial medulla with descending spinal projections and evidence for an ascending glycine/GABA projection. PLoS One. 2012;7(4):e35293.
2417. Hosseini E. Brain-to-brain communication: the possible role of brain electromagnetic fields (As a Potential Hypothesis). Heliyon. 2021 Mar 1;7(3):e06363.
2418. Hostiuc S et al. The moral status of cerebral organoids. Regen Ther. 2019;10:118-22.
2419. Hoşrik EM, Cüceloğlu AE, Erpolat S. Therapeutic effects of islamic intercessory prayer on warts. J Relig Health. 2017;56(6):2053-60.
2420. Hottes TS et al. Lifetime prevalence of suicide attempts among sexual minority adults by study sampling strategies: A systematic review and meta-analysis. Am J Public Health. 2016;106(5):e1-12.
2421. Hottes TS et al. Lifetime Prevalence of Suicide Attempts Among Sexual Minority Adults by Study Sampling Strategies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Public Health. 2016 May;106(5):e1-12.
2422. Hou JM et al. Alterations of resting-state regional and network-level neural function after acute spinal cord injury. Neuroscience. 2014 Sep 26;277:446-54.
2423. Hou S, Rabchevsky AG. Autonomic consequences of spinal cord injury. Compr Physiol. 2014;4(4):1419-53.
2424. Hou W et al. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Nov;139(11):1781-94.
2425. Hou Y et al. Distribution of vascular endothelial growth factor receptor-3/Flt4 mRNA in adult rat central nervous system. J Chem Neuroanat. 2011 Sep;42(1):56-64.
2426. Hou YP, Manns ID, Jones BE. Immunostaining of cholinergic pontomesencephalic neurons for α1 versus α2 adrenergic receptors suggests different sleep-wake state activities and roles. Neuroscience. 2002;114(3):517-21.
2427. Hougaard A et al. Evidence of a Christmas spirit network in the brain: functional MRI study. BMJ. 2015 Dec 16;351:h6266.
2428. Houle JD, Ye JH. Survival of chronically-injured neurons can be prolonged by treatment with neurotrophic factors. Neuroscience. 1999;94(3):929-36.
2429. Hovda DA. The neurophysiology of concussion. Prog Neurol Surg. 2014;28:28-37.
2430. Howard JD, Kahnt T. Identity prediction errors in the human midbrain update reward-identity expectations in the orbitofrontal cortex. Nat Commun. 2018 Apr 23;9(1):1611.
2431. Howard MW et al. A distributed representation of internal time. Psychol Rev. 2015;122(1):24-53.
2432. Howard MW et al. A unified mathematical framework for coding time, space, and sequences in the hippocampal region. J Neurosci. 2014 Mar 26;34(13):4692-707.
2433. Howarth C. The contribution of astrocytes to the regulation of cerebral blood flow. Front Neurosci. 2014 May 9;8:103.
2434. Howell OW et al. Extensive grey matter pathology in the cerebellum in multiple sclerosis is linked to inflammation in the subarachnoid space. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Oct;41(6):798-813.
2435. Howlett JR, Paulus MP. The neural basis of testable and non-testable beliefs. PLoS One. 2015 May 5;10(5):e0124596.
2436. Hoy D et al. The Epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):769-81.
2437. Hrabětová S, Hrabe J, Nicholson C. Dead-space microdomains hinder extracellular diffusion in rat neocortex during ischemia. J Neurosci. 2003;23(23):8351-9.
2438. Hradek AC et al. Distinct chronology of neuronal cell cycle re-entry and tau pathology in the 3xTg-AD mouse model and Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2015;43(1):57-65.
2439. Hrncirik F et al. Models of Cochlea Used in Cochlear Implant Research: A Review. Ann Biomed Eng. 2023 Jul;51(7):1390-407.
2440. Hsieh TH et al. Time course quantification of spastic hypertonia following spinal hemisection in rats. Neuroscience. 2010 Apr 28;167(1):185-98.
2441. Hsieh YC, Puche AC. Development of the Islands of Calleja. Brain Res. 2013;1490:52-60.
2442. Hsieh YC, Puche AC. GABA modulation of SVZ-derived progenitor ventral cell migration. Dev Neurobiol. 2015;75(8):791-804.
2443. Hsu M et al. Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells. Nat Commun. 2019 Jan 16;10(1):229.
2444. Hua J et al. Measurement of absolute arterial cerebral blood volume in human brain without using a contrast agent. NMR Biomed. 2011 Dec;24(10):1313-25.
2445. Hua R et al. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy. Pain Physician. 2016 May;19(4):E659-66.
2446. Hu K et al. Scientific profile of brain–computer interfaces: bibliometric analysis in a 10-year period. Neurosci Lett. 2016;635:61-6.
2447. Hu R et al. Whole-brain monosynaptic afferent inputs to basal forebrain cholinergic system. Front Neuroanat. 2016 Oct 10;10:98.
2448. Hu W, An C, Chen WJ. Molecular mechanoneurobiology: an emerging angle to explore neural synaptic functions. Biomed Res Int. 2015;2015:486827.
2449. Hu X et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):245.
2450. Hu Y et al. Hemovascular progenitors in the kidney require sphingosine-1-phosphate receptor 1 for vascular development. J Am Soc Nephrol. 2016;27(7):1984-95.
2451. Hu YF et al. Epidermal neural crest stem cell (EPI-NCSC)-mediated recovery of sensory function in a mouse model of spinal cord injury. Stem Cell Rev Reports. 2010;6(2):186-98.
2452. Hu Z et al. Lymphatic vessel: origin, heterogeneity, biological functions, and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):9.
2453. Huang AL et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. Nature. 2006 Aug 24;442(7105):934-8.
2454. Huang B, Li G, Jiang XH. Fate determination in mesenchymal stem cells: a perspective from histone-modifying enzymes. Stem Cell Res Ther. 2015 Mar 19;6(1):35.
2455. Huang D et al. Activation of the DLPFC reveals an asymmetric effect in risky decision making: evidence from a tDCS study. Front Psychol. 2017 Jan 24;8:38.
2456. Huang Q et al. Fluid shear stress and tumor metastasis. Am J Cancer Res. 2018 May 1;8(5):763-77.
2457. Huang S, Ye L, Chen H. Sex determination and maintenance: the role of DMRT1 and FOXL2. Asian J Androl. 2017;19(6):619-24.
2458. Huang TT et al. Current understanding of gut microbiota in mood disorders: an update of human studies. Front Genet. 2019 Feb 19;10:98.
2459. Huang WA, Boyle NG, Vaseghi M. Cardiac innervation and the autonomic nervous system in sudden cardiac death. Card Electrophysiol Clin. 2017 Dec;9(4):665-79.
2460. Huang Y, Bai JY, Ren HT. PiRNA biogenesis and its functions. Russ J Bioorganic Chem. 2014;40(3):293-9.

2461. Huang Y. Analysis on artist neuropsychology and art creation. Transl Neurosci. 2019;10(1):64-9.
2462. Huang Y et al. The connectome from the cerebral cortex to skeletal muscle using viral transneuronal tracers: a review. Am J Transl Res. 2022 Jul 15;14(7):4864-79.
2463. Huang Z, Zang K, Reichardt LF. The origin recognition core complex regulates dendrite and spine development in postmitotic neurons. J Cell Biol. 2005;170(4):527-35.
2464. Huang Z et al. The temporal structure of resting-state brain activity in the medial prefrontal cortex predicts self-consciousness. Neuropsychologia. 2016;82:161-70.
2465. Huang ZL et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nat Neurosci. 2005 Jul;8(7):858-9.
2466. Hubbard JM et al. Intraspinal sensory neurons provide powerful inhibition to motor circuits ensuring postural control during locomotion. Curr Biol. 2016 Nov 7;26(21):2841-53.
2467. Hubel DH, Wiesel TN. Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex. J Physiol. 1963 Mar 1;165(3):559-68.
2468. Hubel DH. Single unit activity in striate cortex of unrestrained cats. J Physiol. 1959 Sep 2;147(2):226-38.
2469. Hubscher CH, Johnson RD. Responses of medullary reticular formation neurons to input from the male genitalia. J Neurophysiol. 1996 Oct 1;76(4):2474-82.
2470. Hubscher CH, Kaddumi EG, Johnson RD. Brain stem convergence of pelvic viscerosomatic inputs via spinal and vagal afferents. Neuroreport. 2004;15(8):1299-302.
2471. Hubscher CH et al. Select spinal lesions reveal multiple ascending pathways in the rat conveying input from the male genitalia. J Physiol. 2010;588(7):1073-83.
2472. Hucklenbroich P. Medical criteria of pathologicity and their role in scientific psychiatry-comments on the articles of Henrik Walter and Marco Stier. Front Psychol. 2014 Feb 19;5:128.
2473. Huda R et al. Acid-sensing ion channels contribute to chemosensitivity of breathing-related neurons of the nucleus of the solitary tract. J Physiol. 2012;590(19):4761-75.
2474. Hughes S et al. Characterisation of light responses in the retina of mice lacking principle components of rod, cone and melanopsin phototransduction signalling pathways. Sci Rep. 2016 Jun 15;6:28086.
2475. Hughes TL et al. Research on alcohol and other drug (AOD) use among sexual minority women: A global scoping review. PLoS One. 2020 Mar 18;15(3):e0229869.
2476. Hugnot JP, Franzen R. The spinal cord ependymal region: a stem cell niche in the caudal central nervous system. Front Biosci (Landmark Ed). 2011 Jan 1;16:1044-59.
2477. Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. Trends Neurosci. 2007;30(7):350-6.
2478. Huh CY et al. Excitatory inputs determine phase-locking strength and spike-timing of CA1 stratum oriens/alveus parvalbumin and somatostatin interneurons during intrinsically generated hippocampal theta rhythm. J Neurosci. 2016 Jun 22;36(25):6605-22.
2479. Huh GS et al. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. Science. 2000;290(5499):2155-9.
2480. Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain. Front Immunol. 2017 Aug 21;8:1014.
2481. Hui DS et al. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. Am Heart J . 2015;169(4):448-56.
2482. Huizar F et al. Interplay between morphogen-directed positional information systems and physiological signaling. Dev Dyn. 2020 Mar;249(3):328-41.
2483. Hulett JM, Armer JM. A Systematic review of spiritually based interventions and psychoneuroimmunological outcomes in breast cancer survivorship. Integr Cancer Ther. 2016;15(4):405-23.
2484. Hulett JM et al. Religiousness, spirituality, and salivary cortisol in breast cancer survivorship: a pilot study. Cancer Nurs. 2018 Mar/Apr;41(2):166-75.
2485. Hull MM, Madhavan D, Zaroff CM. Autistic spectrum disorder, epilepsy, and vagus nerve stimulation. Childs Nerv Syst. 2015 Aug;31(8):1377-85.
2486. Hulsey DR et al. Reorganization of motor cortex by vagus nerve stimulation requires cholinergic innervation. Brain Stimul. 2016 Mar-Apr;9(2):174-81.
2487. Huma Z, Maxwell DJ. The spino-bulbar-cerebellar pathway: organization and neurochemical properties of spinal cells that project to the lateral reticular nucleus in the rat. Front Neuroanat. 2015 Jan 22;9:1.
2488. Huma Z et al. Origin and neurochemical properties of bulbospinal neurons projecting to the rat lumbar spinal cord via the medial longitudinal fasciculus and caudal ventrolateral medulla. Front Neural Circuits. 2014 Apr 28;8:40.
2489. Humm JL et al. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post- lesion vulnerable period. Brain Res. 1998;783(2):286-92.
2490. Humm JL et al. Use-dependent exaggeration of brain injury: is glutamate involved? Exp Neurol. 1999;157(2):349-58.
2491. Hummos A, Franklin CC, Nair SS. Intrinsic mechanisms stabilize encoding and retrieval circuits differentially in a hippocampal network model. Hippocampus. 2014;24(12):1430-48.
2492. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain–induced depression. Cell Tissue Res. 2019;377(1):21-43.
2493. Hunt DL et al. A novel pyramidal cell type promotes sharp-wave synchronization in the hippocampus. Nat Neurosci. 2018;21(7):985-95.
2494. Hunter JP, Ashby P. Segmental effects of epidural spinal cord stimulation in humans. J Physiol. 1994;474(3):407-19.
2495. Hunter JV et al. Imaging techniques for in vivo quantitation of extracranial lymphatic drainage of the brain. Neuropathol Appl Neurobiol. 1995;21(3):185-8.
2496. Huntley MA et al. Complex regulation of ADAR-mediated RNA-editing across tissues. BMC Genomics. 2016 Jan 15;17:61.
2497. Huo S et al. Brain Health Outcomes in Sexual and Gender Minority Groups: Results From the All of Us Research Program. Neurology. 2024;103(8):e209863.
2498. Hurd YL et al. Preprotachykinin-A mRNA expression in the human and monkey brain: An in situ hybridization study. J Comp Neurol. 1999;411(1):56-72.
2499. Hur J et al. The value of clinical and translational neuroscience approaches to psychiatric illness. Behav Brain Sci. 2019 Mar 6;42(6188):e11.
2500. Hur W et al. A small-molecule inducer of the antioxidant response element. Chem Biol. 2010 May 28;17(5):537-47.
2501. Hurley MJ et al. Dopamine D3 receptors in the basal ganglia of the common marmoset and following MPTP and L-DOPA treatment. Brain Res. 1996;709(2):259-64.
2502. Hursh JB. Conduction velocity and diameter of nerve fibers. Am J Physiol. 1939;127:131-9.
2503. Hüsken U et al. Tcf7l2 is required for left-right asymmetric differentiation of habenular neurons. Curr Biol. 2014 Oct 6;24(19):2217-27.
2504. Hutchcraft ML et al. Differences in Health-Related Quality of Life and Health Behaviors Among Lesbian, Bisexual, and Heterosexual Women Surviving Cancer from the 2013 to 2018 National Health Interview Survey. LGBT Health. 2021 Jan;8(1):68-78.
2505. Hutmacher F. Why Is There So Much More Research on Vision Than on Any Other Sensory Modality? Front Psychol. 2019 Oct 4;10:2246.
2506. Hvoslef-Eide M et al. Facilitation of spatial working memory performance following intra-prefrontal cortical administration of the adrenergic alpha1 agonist phenylephrine. Psychopharmacology (Berl). 2015 Nov;232(21-22):4005-16.
2507. Hwang M et al. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2014;37(2):171-8.
2508. Hyman BT et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. Science. 1984 Sep 14;225(4667):1168-70.
2509. Hyman BT et al. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1986;20(4):472-81.
2510. Hümmert MW et al. Immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells by Chipcytometry. J Neuroinflammation. 2018 May 25;15(1):160.
2511. Ibáñez A et al. Early bilateral and massive compromise of the frontal lobes. Neuroimage Clin. 2018 Feb 27;18:543-52.
2512. Ichimura T, Fraser PA, Cserr HF. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. Brain Res. 1991;545(1-2):103-13.
2513. Ichinohe N et al. A voltage-gated potassium channel, Kv3.1b, is expressed by a subpopulation of large pyramidal neurons in layer 5 of the macaque monkey cortex. Neuroscience. 2004;129(1):179-85.
2514. Igarashi J. Future projections for mammalian whole-brain simulations based on technological trends in related fields. Neurosci Res. 2025;215:64-76.
2515. Igarashi KM. Plasticity in oscillatory coupling between hippocampus and cortex. Curr Opin Neurobiol. 2015 Dec;35:163-8.
2516. Igarashi KM. The entorhinal map of space. Brain Res. 2016 Apr;1637:177-87.
2517. Igarashi KM et al. Coordination of entorhinal–hippocampal ensemble activity during associative learning. Nature. 2014 Jun 16;510(7503):143-7.

2518. Igarashi KM et al. Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. J Neurosci. 2012 Jun 6;32(23):7970-85.
2519. Igelström KM, Graziano MSA. The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: a network perspective. Neuropsychologia. 2017 Oct;105:70-83.
2520. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. Brain Res Rev. 2007;56(1):27-78.
2521. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. Brain Res Rev. 2007 Nov;56(1):27-78.
2522. Ikemoto S. Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: intracranial self-administration studies. J Neurosci. 2003;23(28):9305-11.
2523. Ikezu T et alM. Extracellular Vesicle-Mediated Neuron-Glia Communications in the Central Nervous System. J Neurosci. 2024;44(40):e1170242024.
2524. Iliff JJ et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Sci Transl Med. 2012 Aug 15;4(147):147ra111.
2525. Iliff JJ et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. J Clin Invest. 2013 a Mar;123(3):1299-309.
2526. Iliff JJ et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. J Neurosci. 2013 b Nov 13;33(46):18190-9.
2527. Illes S. More than a drainage fluid: ¡he role of CSF in signaling in the brain and other effects on brain tissue. Handb Clin Neurol. 2017;146:33-46.
2528. Ilyas A et al. The centromedian nucleus: anatomy, physiology, and clinical implications. J Clin Neurosci. 2019 May;63:1-7.
2529. Imai T. Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb. Semin Cell Dev Biol. 2014;35:180-8.
2530. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. Nat Rev Neurosci. 2009;10(3):199-210.
2531. Inda MC, DeFelipe J, Muñoz A. Morphology and distribution of chandelier cell axon terminals in the mouse cerebral cortex and claustroamygdaloid complex. Cereb Cortex. 2009;19(1):41-54.
2532. Ingalhalikar M et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 14;111(2):823-8.
2533. Inglese M et al. Dilated perivascular spaces: hallmarks of mild traumatic brain injury. Am J Neuroradiol. 2005;26(4):719-24.
2534. Innocenti GM, Vercelli A. Dendritic bundles, minicolumns, columns, and cortical output units. Front Neuroanat. 2010 Mar 12;4:11.
2535. Insausti R, Amaral DG, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. J Comp Neurol. 1987 Oct 15;264(3):356-95.
2536. Insausti R, Amaral DG. Entorhinal cortex of the monkey: IV. Topographical and laminar organization of cortical afferents. J Comp Neurol. 2008 Aug 20;509(6):608-41.
2537. Insausti R, Amaral DG. Hippocampal formation. In: The human nervous system, 3rd ed., Mai J, Paxinos G (eds). Elsevier, 2012, 1428 p., P.896-942.
2538. Insausti R. Comparative neuroanatomical parcellation of the human and nonhuman primate temporal pole. J Comp Neurol. 2013;521(18):4163-76.
2539. Insausti R et al. Human medial temporal lobe in aging: Anatomical basis of memory preservation. Microsc Res Tech. 1998 Oct 1;43(1):8-15.
2540. Insausti R et al. The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. J Comp Neurol. 1995 May 1;355(2):171-98.
2541. Insausti R et al. The human periallocortex: layer pattern in presubiculum, parasubiculum and entorhinal cortex. A review. Front Neuroanat. 2017 Oct 4;11:84.
2542. Insel TR. Brain somatic mutations: the dark matter of psychiatric genetics. Mol Psychiatry. 2014;19(2):156-8.
2543. Inta D, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Alterations in postnatal neurogenesis and dopamine dysregulation in schizophrenia: a hypothesis. Schizophr Bull. 2011;37(4):674-80.
2544. Inta D et al. Adult neurogenesis in the human striatum: possible implications for psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2016;21(4):446-7.
2545. Inta D et al. Postnatal neurogenesis and dopamine alterations in early psychosis. Recent Pat CNS Drug Discov. 2012;7(3):236-42.
2546. Intiso D et al. Botulinum toxin type A for the treatment of neuropathic pain in neuro-rehabilitation. Toxins (Basel). 2015;7(7):2454-80.
2547. Ionta S et al. Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. Neuron. 2011 Apr 28;70(2):363-74.
2548. Ionta S et al. The brain network reflecting bodily self-consciousness: a functional connectivity study. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Dec 1;9(12):1904-13.
2549. Irigoyen P et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. Arthritis Rheum. 2005 Dec;52(12):3813-8.
2550. Irimia A, Van Horn JD. Scale-dependent variability and quantitative regimes in graph-theoretic representations of human cortical networks. Brain Connect. 2016;6(2):152-63.
2551. Irimia A, Van Horn JD. Systematic network lesioning reveals the core white matter scaffold of the human brain. Front Hum Neurosci. 2014 Feb 11;8:51.
2552. Irimia A, Van Horn JD. The structural, connectomic and network covariance of the human brain. Neuroimage. 2013 Feb;66(1):489-99.
2553. Irimia A et al. Circular representation of human cortical networks for subject and population-level connectomic visualization. Neuroimage. 2012 Apr;60(2):1340-51.
2554. Irizar H et al. Transcriptomic profile reveals gender-specific molecular mechanisms driving multiple sclerosis progression. PLoS One. 2014 Feb 28;9(2):e90482.
2555. Irizarry MC et al. Abeta deposition is associated with neuropil changes, but not with overt neuronal loss in the human amyloid precursor protein V717F (PDAPP) transgenic mouse. J Neurosci. 1997 Sep 15;17(18):7053-9.
2556. Irmak MK, Korkmaz A, Erogul O. Selective brain cooling seems to be a mechanism leading to human craniofacial diversity observed in different geographical regions. Med Hypotheses. 2004;63(6):974-9.
2557. Irmak MK. Schizophrenia or possession? J Relig Health. 2014;53(3):773-7.
2558. Irmak SO, de Lecea L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. Sleep. 2014 Dec 1;37(12):1941-51.
2559. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. Nat Rev Immunol. 2011;11(9):625-32.
2560. Isa T. The brain is needed to cure spinal cord injury. Trends Neurosci. 2017;40(10):625-36.
2561. Isaeva VV, Kasyanov NV, Presnov EV. Topological singularities and symmetry breaking in development. BioSystems. 2012;109(3):280-98.
2562. Ishibashi M, Gumenchuk I, Kang B, Steger C, Lynn E, Molina NE, Eisenberg LM, Leonard CS. Orexin receptor activation generates gamma band input to cholinergic and serotonergic arousal system neurons and drives an intrinsic Ca(2+)-dependent resonance in LDT and PPT cholinergic neurons. Front Neurol. 2015 Jun 2;6:120.
2563. Ishikawa A, Ishida Y, Nakamura S. Neurons in the lateral paragigantocellular nucleus projecting to the infralimbic cortex in rats: Electrical activity and response to changes in blood pressure. Neurosci Lett. 2001;311(1):57-60.
2564. Ishizuka N, Cowan WM, Amaral DG. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. J Comp Neurol. 1995;362(1):17-45.
2565. Ishizuka N, Weber J, Amaral DG. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. J Comp Neurol. 1990;295(4):580-623.
2566. Ishizu T, Zeki S. The experience of beauty derived from sorrow. Hum Brain Mapp. 2017;38(8):4185-200.
2567. Islami F et al. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol. 2017;46(3):924-38.
2568. Islam MR et al. Monkeypox and sex: Sexual orientations and encounters are key factors to consider. Health Sci Rep. 2023 Jan 19;6(1):e1069.
2569. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: windows of opportunity in the developing brain. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21(1):23-48.
2570. Isope P, Barbour B. Properties of unitary granule cell-->Purkinje cell synapses in adult rat cerebellar slices. J Neurosci. 2002 Nov 15;22(22):9668-78.
2571. Issa HA et al. Comparison of bonobo and chimpanzee brain microstructure reveals differences in socio-emotional circuits. Brain Struct Funct. 2019 Jan;224(1):239-51.
2572. Ito A et al. Immunocytochemical localization of the alpha subspecies of protein kinase C in rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990;87(8):3195-9.
2573. Ito A et al. The contribution of the dorsolateral prefrontal cortex to the preparation for deception and truth-telling. Brain Res. 2012 Jun 29;1464:43-52.

2574. Ito A et al. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in deception when remembering neutral and emotional events. Neurosci Res. 2011 Feb;69(2):121-8.
2575. Ito HT. Prefrontal–hippocampal interactions for spatial navigation. Neurosci Res. 2018;129:2-7.
2576. Ito HT et al. A prefrontal-thalamo-hippocampal circuit for goal-directed spatial navigation. Nature. 2015;522(7554):50-5.
2577. Ito J et al. Clinicopathologic Features of Two Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Who Maintained Communication Ability for Over 30 Years. J Neuropathol Exp Neurol. 2018 Nov 1;77(11):981-6.
2578. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. Prog Neurobiol. 2006;78(3-5):272-303.
2579. Ito M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. Nat Rev Neurosci. 2008 Apr;9(4):304-13.
2580. Ito M et al. Tissue regulatory T cells and neural repair. Int Immunol. 2019;31(6):361-9.
2581. Ito T, Kurata N, Fukunaga Y. Tissue-Resident Macrophages in the Stria Vascularis. Front Neurol. 2022 Feb 3;13:818395.
2582. Ito Y et al. Affective and temporal orientation of thoughts: electrophysiological evidence. Brain Res. 2019 Sep 15;1719:148-56.
2583. Itohara S et al. Isolation of a sarcoma virus from a spontaneous chicken tumor. Gan. 1978;69(6):825-30.
2584. Itskov V et al. Cell assembly sequences arising from spike threshold adaptation keep track of time in the hippocampus. J Neurosci. 2011;31(8):2828-34.
2585. Iturriaga R et al. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease. Biol Res. 2016 Feb 26;49:13.
2586. Ivancovsky T et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) targeting the left inferior frontal gyrus: Effects on creativity across cultures. Soc Neurosci. 2019;14(3):277-85.
2587. Iwahori N, Mizuno N. Entopeduncular nucleus of the cat: a Golgi study. Exp Neurol. 1981;72(3):654-61.
2588. Iwase K et al. Precise distribution of neuronal nitric oxide synthase mRNA in the rat brain revealed by non-radioisotopic in situ hybridization. Brain Res Mol Brain Res. 1998;53(1-2):1-12.
2589. Iyer AA, Groves AK. Transcription Factor Reprogramming in the Inner Ear: Turning on Cell Fate Switches to Regenerate Sensory Hair Cells. Front Cell Neurosci. 2021 Mar 29;15:660748.
2590. Iyer AA et al. Cellular reprogramming with ATOH1, GFI1, and POU4F3 implicate epigenetic changes and cell-cell signaling as obstacles to hair cell regeneration in mature mammals. Elife. 2022 Nov 29;11:e79712.
2591. Iyer JS et al. Endomicroscopy of the human cochlea using a micro-optical coherence tomography catheter. Sci Rep. 2021 Sep 9;11(1):17932.
2592. Iyer NR, Wilems TS, Sakiyama-Elbert SE. Stem cells for spinal cord injury: strategies to inform differentiation and transplantation. Biotechnol Bioeng. 2017 Feb;114(2):245-59.
2593. Iyilikci O, Balthazart J, Ball GF. Medial preoptic regulation of the ventral tegmental area related to the control of sociosexual behaviors. eNeuro. 2017 Jan 9;3(6):ENEURO.0283-16.2016.
2594. Izen RM et al. Postnatal development of lymphatic vasculature in the brain meninges. Dev Dyn. 2018;247(5):741-53.
2595. Izquierdo I, Furini CRG, Myskiw JC. Fear memory. Physiol Rev. 2016;96(2):695-750.
2596. Izumikawa M et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. Nat Med. 2005 Mar;11(3):271-6.
2597. Izzo R et al. Imaging of cervical spine traumas. Eur J Radiol. 2019;117:75-88.
2598. Izzo R et al. Imaging of thoracolumbar spine traumas. Eur J Radiol. 2022;154:110343.
2599. Izzy S. Traumatic Spinal Cord Injury. Continuum (Minneap Minn). 2024;30(1):53-72.
2600. Jabbari B. Botulinum neurotoxins in the treatment of refractory pain. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(12):676-85.
2601. Jackman K, Honig J, Bockting W. Nonsuicidal self-injury among lesbian, gay, bisexual and transgender populations: an integrative review. J Clin Nurs. 2016 Dec;25(23-24):3438-53.
2602. Jackson J et al. Reversal of theta rhythm flow through intact hippocampal circuits. Nat Neurosci. 2014 Oct;17(10):1362-70.
2603. Jackson PL, Rainville P, Decety J. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. Pain. 2006 b;125(1-2):5-9.
2604. Jackson PL et al. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. Neuropsychologia. 2006 a;44(5):752-61.
2605. Jackson SS et al. Analysis of Mortality Among Transgender and Gender Diverse Adults in England. JAMA Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2253687.
2606. Jacob C. Transcriptional control of neural crest specification into peripheral glia. Glia. 2015;63(11):1883-96.
2607. Jacob PY et al. Path integration maintains spatial periodicity of grid cell firing in a 1D circular track. Nat Commun. 2019 Feb 19;10(1):840.
2608. Jacob PY et al. Vestibular control of entorhinal cortex activity in spatial navigation. Front Integr Neurosci. 2014 Jun 5;8:38.
2609. Jacobs AM. Quantifying the beauty of words: a neurocognitive poetics perspective. Front Hum Neurosci. 2017 Dec 19;11:622. Erratum in: Front Hum Neurosci. 2018 Jan 30;12:12.
2610. Jacobs B et al. Comparative morphology of gigantopyramidal neurons in primary motor cortex across mammals. J Comp Neurol. 2018 Feb 15;526(3):496-536.
2611. Jacobs B et al. The neocortex of cetartiodactyls. II. Neuronal morphology of the visual and motor cortices in the giraffe (Giraffa camelopardalis). Brain Struct Funct. 2015 Sep;220(5):2851-72.
2612. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. Physiol Rev. 1992 Jan;72(1):165-229.
2613. Jacobs BL, Fornal CA. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. Neuropsychopharmacology. 1999 Aug;21(2 Suppl):9S–15S.
2614. Jacobs BL, Martín-Cora FJ, Fornal CA. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. Brain Res Rev. 2002;40(1-3):45-52.
2615. Jacobs J. Hippocampal theta oscillations are slower in humans than in rodents: implications for models of spatial navigation and memory. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2014 Feb 5;369(1635):20130304.
2616. Jacobs J et al. A sense of direction in human entorhinal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(14):6487-92.
2617. Jacobs J et al. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. Nat Neurosci. 2013 Sep;16(9):1188-90.
2618. Jacobs J et al. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. Brain. 2009;132(4):1022-37.
2619. Jacobs MS, Galaburda AM, McFarland WL, Morgane PJ. The insular formations of the dolphin brain: Quantitative cytoarchitectonic studies of the insular component of the limbic lobe. J Comp Neurol. 1984 May 20;225(3):396-432.
2620. Jacobson GA, Rokni D, Yarom Y. A model of the olivo-cerebellar system as a temporal pattern generator. Trends Neurosci. 2008;31(12):617-25.
2621. Jadhav SP et al. Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. Science. 2012 Jun 15;336(6087):1454-8.
2622. Jaeger CB et al. Some neurons of the rat central nervous system contain aromatic-L-amino-acid decarboxylase but not monoamines. Science. 1983 Mar 11;219(4589):1233-5.
2623. Jafri MS. Mechanisms of Myofascial Pain. Int Sch Res Notices. 2014;2014:523924.
2624. Jahn HM, Bergami M. Critical periods regulating the circuit integration of adult-born hippocampal neurons. Cell Tissue Res. 2018;371(1):23-32.
2625. Jaja BNR et al. Association of Pneumonia, Wound Infection, and Sepsis with Clinical Outcomes after Acute Traumatic Spinal Cord Injury. J Neurotrauma. 2019;36(21):3044-50.
2626. Jalalvand E. Functional role of cerebrospinal fluid-contacting cells in the spinal cord and hypothalamus. Thesis for doctoral degree (Ph.D.). Karolinska Institutet, Stockholm, 2017; 38 p.
2627. Jalalvand E et al. Cerebrospinal fluid-contacting neurons sense pH changes and motion in the hypothalamus. J Neurosci. 2018;38(35):7713-24.
2628. Jalalvand E et al. Ciliated neurons lining the central canal sense both fluid movement and pH through ASIC3. Nat Commun. 2016 Jan 8;7:10002.
2629. Jalalvand E et al. The spinal cord has an intrinsic system for the control of pH. Curr Biol. 2016;26(10):1346-51.
2630. Jamali M, Golshani M, Jamali Y. A proposed mechanism for mind-brain interaction using extended Bohmian quantum mechanics in Avicenna's monotheistic perspective. Heliyon. 2019 Jul 27;5(7):e02130.
2631. Jammes Y et al. Afferent and efferent components of the bronchial vagal branches in cats. J Auton Nerv Syst. 1982;5(2):165-76.
2632. Jan TA et al. Tympanic border cells are Wnt-responsive and can act as progenitors for postnatal mouse cochlear cells. Development. 2013 Mar;140(6):1196-206.

2633. Jang SH, Kim HS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage causes injury of the ascending reticular activating system: Relation to consciousness. Am J Neuroradiol. 2015;36(4):667-71.
2634. Jang SH, Kwon HG. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the hypothalamus in the human brain: a diffusion tensor imaging study. Neurosci Lett. 2015;590:58-61.
2635. Jang SH et al. Injury of the lower ascending reticular activating system in patients with hypoxic–ischemic brain injury: diffusion tensor imaging study. Neuroradiology. 2014;56(11):965-70.
2636. Jang SH et al. Recovery of injured lower portion of the ascending reticular activating system in a patient with traumatic brain injury. Am J Phys Med Rehabil. 2015;94(3):250-3.
2637. Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. Biol Psychol. 1996;42(1-2):29-51.
2638. Jankowska E, Slawinska U, Hammar I. On organization of a neuronal network in pathways from group II muscle afferents in feline lumbar spinal segments. J Physiol. 2002;542(1):301-14.
2639. Jankowska E. On the distribution of information from muscle spindles in the spinal cord; how much does it depend on random factors? J Anat. 2015;227(2):184-93.
2640. Jankowska E. Target cells of rubrospinal tract fibres within the lumbar spinal cord. Behav Brain Res. 1988;28(1-2):91-6.
2641. Jankowski J et al. Cell death as a regulator of cerebellar histogenesis and compartmentation. Cerebellum. 2011;10(3):373-92.
2642. Jannini EA et al. Male homosexuality: nature or culture? J Sex Med. 2010;7(10):3245-53.
2643. January A et al. Mental health and risk of secondary medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2014;20(1):1-12.
2644. Jara JH et al. Evidence for an early innate immune response in the motor cortex of ALS. J Neuroinflammation. 2017 Jun 26;14(1):129.
2645. Jara JH et al. MCP1-CCR2 and neuroinflammation in the ALS motor cortex with TDP-43 pathology. J Neuroinflammation. 2019 Oct 30;16(1):196.
2646. Jaumard NV et al. Relevant anatomic and morphological measurements of the rat spine: considerations for rodent models of human spine trauma. Spine (Phila Pa 1976). 2015 Oct 15;40(20):E1084-92.
2647. Jayakumar RP et al. Recalibration of path integration in hippocampal place cells. Nature. 2019 Feb 11;566(7745):533-7.
2648. Jean P et al. Macromolecular and electrical coupling between inner hair cells in the rodent cochlea. Nat Commun. 2020 Jun 25;11(1):3208.
2649. Jeanmonod D, Sindou M. Somatosensory function following dorsal root entry zone lesions in patients with neurogenic pain or spasticity. J Neurosurg. 1991;74(6):916-32.
2650. Jeanneteau F et al. Interactions of GIPC with dopamine D2, D3 but not D4 receptors define a novel mode of regulation of G protein-coupled receptors. Mol Biol Cell. 2004;15(2):696-705.
2651. Jeansson M et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. J Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2278-89.
2652. Jean-Xavier C et al. Retracing your footsteps: developmental insights to spinal network plasticity following injury. J Neurophysiol. 2018 Feb 1;119(2):521-36. Jedlicka P. Revisiting the quantum brain hypothesis: toward quantum (neuro)biology? Front Mol Neurosci. 2017 Nov 7;10:366.
2653. Jego S et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. Nat Neurosci. 2013 Nov;16(11):1637-43.
2654. Jégou S et al. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. J Comp Neurol. 2006 Mar 1;495(1):21-36.
2655. Jeitner TM, Battaile K, Cooper AJL. Critical evaluation of the changes in glutamine synthetase activity in models of cerebral stroke. Neurochem Res. 2015;40(12):2544-56.
2656. Jeng JY et al. Hair cell maturation is differentially regulated along the tonotopic axis of the mammalian cochlea. J Physiol. 2020 Jan;598(1):151-70.
2657. Jenkins DB, Henson MM, Henson OW Jr. Ultrastructure of the lining of the scala tympani of the bat, Pteronotus parnellii. Hear Res. 1983 Jul;11(1):23-32.
2658. Jenkinson N et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. Mov Disord. 2009 Feb 15;24(3):319-28.
2659. Jenny AB, Inukai J. Principles of motor organization of the monkey cervical spinal cord. J Neurosci. 1983;3(3):567-75.
2660. Jensen CJ, Massie A, De Keyser J. Immune players in the CNS: the astrocyte. J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(4):824-39.
2661. Jensen LJ, Holstein-Rathlou NH. The vascular conducted response in cerebral blood flow regulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2013;33(5):649-56.
2662. Jeon H, Lee SH. From neurons to social beings: short review of the mirror neuron system research and its socio-psychological and psychiatric implications. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018;16(1):18-31.
2663. Jeong HJ et al. Biomaterials and strategies for repairing spinal cord lesions. Neurochemistry International. 2021 Mar;144:104973.
2664. Jeong JW et al. Soft materials in neuroengineering for hard problems in neuroscience. Neuron. 2015;86(1):175-86.
2665. Jeong YC et al. Progress in brain-compatible interfaces with soft nanomaterials. Adv Mater. 2020 Sep;32(35):e1907522.
2666. Jeppesen DK et al. Reassessment of exosome composition. Cell. 2019 Apr 4;177(2):428-445.e18.
2667. Jerjian SJ, Sahani M, Kraskov A. Movement initiation and grasp representation in premotor and primary motor cortex mirror neurons. Elife. 2020 Jul 6;9:e54139.
2668. Jessen NA et al. The glymphatic system: a beginner's guide. Neurochem Res. 2015;40(12):2583-99.
2669. Ježek P, Jabůrek M, Porter RK. Uncoupling mechanism and redox regulation of mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1). Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2019 Mar 1;1860(3):259-69.
2670. Jha A et al. Functional connectivity of the pedunculopontine nucleus and surrounding region in Parkinson's disease. Cereb Cortex. 2017 Jan;27(1):54-67.
2671. Jha SK, Rauniyar K, Jeltsch M. Key molecules in lymphatic development, function, and identification. Ann Anat. 2018;219:25-34.
2672. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? Pain. 2013 Dec;154 Suppl 1(0 1):S10–S28.
2673. Ji W et al. Encoding signal propagation on topology-programmed DNA origami. Nat Chem. 2024;16(9):1408-17.
2674. Ji Y et al. In vivo microscopic diffusional kurtosis imaging with symmetrized double diffusion encoding EPI. Magn Reson Med. 2019 Jan;81(1):533-41.
2675. Jia HG et al. Colocalization of γ-aminobutyric acid and acetylcholine in neurons in the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei in the cat: a light and electron microscopic study. Brain Res. 2003;992(2):205-19.
2676. Jia M et al. Cerebrovascular endothelial function is impaired after experimental spinal cord injury. Faseb. J. 2016;30:998.2.
2677. Jia S, He DZ. Motility-associated hair-bundle motion in mammalian outer hair cells. Nat Neurosci. 2005 Aug;8(8):1028-34.
2678. Jia Z et al. Disrupted functional connectivity between the periaqueductal gray and other brain regions in a rat model of recurrent headache. Sci Rep. 2017 Jun 21;7(1):3960.
2679. Jian R et al. Repair of spinal cord injury by chitosan scaffold with glioma ECM and SB216763 implantation in adult rats. J Biomed Mater Res A. 2015 Oct;103(10):3259-72.
2680. Jiang L et al. BrainNet: A Multi-Person Brain-to-Brain Interface for Direct Collaboration Between Brains. Sci Rep. 2019;9(1):6115.
2681. Jiang W, Chen L. Alternative splicing: Human disease and quantitative analysis from high-throughput sequencing. Comput Struct Biotechnol J. 2020 Dec 24;19:183-95.
2682. Jiang W et al. Decoding the processing of lying using functional connectivity MRI. Behav Brain Funct. 2015 Jan 17;11(1):1.
2683. Jiang YQ, Zaaimi B, Martin JH. Competition with primary sensory afferents drives remodeling of corticospinal axons in mature spinal motor circuits. J Neurosci. 2016;36(1):193-203.
2684. Jiao L et al. The role of the nucleus basalis of Meynert in neuromodulation therapy: a systematic review from the perspective of neural network oscillations. Front Aging Neurosci. 2024;16:1376764.
2685. Jiao R et al. Interactions of the mechanosensitive channels with extracellular matrix, integrins, and cytoskeletal network in osmosensation. Front Mol Neurosci. 2017 Apr 5;10:96.
2686. Jibu M et al. Quantum optical coherence in cytoskeletal microtubules: implications for brain function. BioSystems. 1994;32(3):195-209.
2687. Jin BJ, Smith AJ, Verkman AS. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a «glymphatic» mechanism. J Gen Physiol. 2016;148(6):489-501.

2688. Jin J et al. Orexin neurons in the lateral hypothalamus project to the medial prefrontal cortex with a rostro-caudal gradient. Neurosci Lett. 2016 May 16;621:9-14.
2689. Jin MC et al. Stem cell therapies for acute spinal cord injury in humans: a review. Neurosurg Focus. 2019 Mar 1;46(3):E10.
2690. Jing X et al. DNA moiré superlattices. Nat Nanotechnol. 2025;20(10):1464-72.
2691. Jing Y et al. Microvascular protective role of pericytes in melatonin-treated spinal cord injury in the C57BL/6 mice. Chin Med J (Engl). 2014;127(15):2808-13.
2692. Johansson E et al. Mortality and causes of death of traumatic spinal cord injury in Finland. Spinal Cord. 2025;63(1):24-30.
2693. Johnson MW et al. Classic psychedelics: an integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. Pharmacol Ther. 2019;197:83-102.
2694. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. J Inflamm Res. 2018;11:203-13.
2695. Johnson SGB, Steinerberger S. Intuitions about mathematical beauty: a case study in the aesthetic experience of ideas. Cognition. 2019 Aug;189:242-59.
2696. Johnson SL et al. Hair Cell Afferent Synapses: Function and Dysfunction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Dec 2;9(12):a033175.
2697. Johnson SM, Koshiya N, Smith JC. Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Bötzinger complex "island". J Neurophysiol. 2001;85(4):1772-6.
2698. Johnstone DM et al. Turning On Lights to Stop Neurodegeneration: The Potential of Near Infrared Light Therapy in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Front Neurosci. 2016 Jan 11;9:500.
2699. Johnstone T et al. The voice of emotion: an FMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. Soc Cogn Affect Neurosci. 2006;1(3):242-9.
2700. Johnston KD et al. Access to cerebrospinal fluid absorption sites by infusion into vascular channels of the skull diploë. J Neurosurg. 2007;107(4):841-3.
2701. Johnston M, Armstrong D, Koh L. Possible role of the cavernous sinus veins in cerebrospinal fluid absorption. Cerebrospinal Fluid Res. 2007 Apr 16;4:3.
2702. Johnston M et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. Cerebrospinal Fluid Res. 2004 Dec 10;1(1):2.
2703. Johnston M et al. Subarachnoid injection of Microfil reveals connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatics in the non-human primate. Neuropathol Appl Neurobiol. 2005;31(6):632-40.
2704. Jones BE, Hassani OK. The role of Hcrt/Orx and MCH neurons in sleep-wake state regulation. Sleep. 2013 Dec 1;36(12):1769-72.
2705. Jones BE, Yang TZ. The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. J Comp Neurol. 1985;242(1):56-92.
2706. Jones EG. Microcolumns in the cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci. 2000 May 9;97(10):5019-21.
2707. Jones FD, Woosley RE. Delayed myelopathy secondary to retained intraspinal metallic fragment. Case report. J Neurosurg. 1981;55(6):979-82.
2708. Jones KF et al. A study of whether individual and dyadic relations between spirituality and resilience contribute to psychological adjustment among individuals with spinal cord injuries and their family members. Clin Rehabil. 2019;33(9):1503-14.
2709. Jones KF et al. Spirituality and its relationship with positive adjustment following traumatic brain injury: a scoping review. Brain Inj. 2018;32(13-14):1612-22.
2710. Jordan LM. Initiation of locomotion in mammals. Ann N Y Acad Sci. 1998 Nov 16;860:83-93.
2711. Jordan LM et al. Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals. Brain Res Rev. 2008;57(1):183-91.
2712. Jors K et al. Personal prayer in patients dealing with chronic illness: a review of the research literature. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:927973.
2713. Jörntell H, Ekerot CF. Properties of somatosensory synaptic integration in cerebellar granule cells in vivo. J Neurosci. 2006;26(45):11786-97.
2714. Jörntell H, Ekerot CF. Properties of somatosensory synaptic integration in cerebellar granule cells in vivo. J Neurosci. 2006;26(45):11786-97.
2715. Josipovic Z. Nondual awareness: Consciousness-as-such as non-representational reflexivity. Prog Brain Res. 2019;244:273-98.
2716. Josset N et al. Distinct contributions of mesencephalic locomotor region nuclei to locomotor control in the freely behaving mouse. Curr Biol. 2018 Mar 19;28(6):884-901.e3.
2717. Joung B, Chen PS. Function and dysfunction of human sinoatrial node. Korean Circ J. 2015;45(3):184-91.
2718. Jourdon A et al. The role of somatic mosaicism in brain disease. Curr Opin Genet Dev. 2020;65:84-90.
2719. Ju YK et al. The involvement of TRPC3 channels in sinoatrial arrhythmias. Front Physiol. 2015 Mar 25;6:86.
2720. Juarez B, Han MH. Diversity of dopaminergic neural circuits in response to drug exposure. Neuropsychopharmacology. 2016;41(10):2424-46.
2721. Julian JB et al. Human entorhinal cortex represents visual space using a boundary-anchored grid. Nat Neurosci. 2018 Feb 8;21(2):191-4.
2722. Jungen C et al. Disruption of cardiac cholinergic neurons enhances susceptibility to ventricular arrhythmias. Nat Commun. 2017 Jan 27;8:14155.
2723. Jung RE et al. The structure of creative cognition in the human brain. Front Hum Neurosci. 2013 Jul 8;7:330.
2724. Jung Y et al. Epidural Spinal Cord Stimulation for Spasticity: a Systematic Review of the Literature. World Neurosurg. 2024;183:227-238.e5.
2725. Jurčić N et al. GABAB receptors modulate Ca2+but not G protein-gated inwardly rectifying K+ channels in cerebrospinal-fluid contacting neurones of mouse brainstem. J Physiol. 2019 Jan;597(2):631-51.
2726. Jure I, Labombarda F. Spinal cord injury drives chronic brain changes. Neural Regen Res. 2017;12(7):1044-7.
2727. Jure I et al. Spinal cord injury impairs neurogenesis and induces glial reactivity in the hippocampus. Neurochem Res. 2017;42(8):2178-90.
2728. Jurk D et al. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. Aging Cell. 2012 Dec;11(6):996-1004.
2729. Jurkiewicz MT et al. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study. Neurology. 2006 Mar 14;66(5):762-4.
2730. Justice MJ. Sex matters in preclinical research. Dis Model Mech. 2024;17(3):dmm050759.
2731. Justus D et al. Glutamatergic synaptic integration of locomotion speed via septoentorhinal projections. Nat Neurosci. 2017 Jan;20(1):16-9.
2732. Jutzeler CR et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. Sci Rep. 2016 Jan 6;6:18534.
2733. Kaczor C. The Ethics of Abortion Women's Rights, Human Life, and the Question of Justice (3rd ed). UK, Routledge, 2023. 318 p.
2734. Kadam R et al. Brain-immune interactions: implication for cognitive impairments in Alzheimer's disease and autoimmune disorders. J Leukoc Biol. 2024;116(6):1269-90.
2735. Kaddumi EG, Hubscher CH. Convergence of multiple pelvic organ inputs in the rat rostral medulla. J Physiol. 2006;572(2):393-405.
2736. Kadrmas JL, Beckerle MC. The LIM domain: from the cytoskeleton to the nucleus. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(11):920-31.
2737. Kaeidi A et al. Direct facilitatory role of paragigantocellularis neurons in opiate withdrawal-induced hyperactivity of rat locus coeruleus neurons: an in vitro study. PLoS One. 2015 Jul 31;10(7):e0134873.
2738. Kafatos MC, Kato GC. Sheaf theoretic formulation for consciousness and qualia and relationship to the idealism of non-dual philosophies. Prog Biophys Mol Biol. 2017;131:242-50.
2739. Kafka J et al. Hypothermia in the course of acute traumatic spinal cord injury. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2020;80(2):172-8.
2740. Kahnt T et al. The neural code of reward anticipation in human orbitofrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(13):6010-5.
2741. Kaidonis G et al. Elucidating sex differences in response to cerebral ischemia: immunoregulatory mechanisms and the role of microRNAs. Prog Neurobiol. 2019;176:73-85.
2742. Kaiser K et al. WNT5A is transported via lipoprotein particles in the cerebrospinal fluid to regulate hindbrain morphogenesis. Nat Commun. 2019 Apr 2;10(1):1498.
2743. Kaiserman-Abramof IR, Peters A. Some aspects of the morphology of Betz cells in the cerebral cortex of the cat. Brain Res. 1972 Aug 25;43(2):527-46.
2744. Kajimura S et al. Causal relationship between effective connectivity within the default mode network and mind-wandering regulation and facilitation. Neuroimage. 2016;133:21-30.

2745. Kajiwara R et al. Convergence of entorhinal and CA3 inputs onto pyramidal neurons and interneurons in hippocampal area CA1 — an anatomical study in the rat. Hippocampus. 2008;18(3):266-80.
2746. Kalia M, Mesulam MM. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: I. The cervical vagus and nodose ganglion. J Comp Neurol. 1980 Sep 15;193(2):435-65.
2747. Kalinec F et al. A membrane-based force generation mechanism in auditory sensory cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Sep 15;89(18):8671-5.
2748. Kallitsounaki A, Williams DM. Autism Spectrum Disorder and Gender Dysphoria/Incongruence. A systematic Literature Review and Meta-Analysis. J Autism Dev Disord. 2023 Aug;53(8):3103-3117.
2749. Källström M et al. Mental health among sexual and gender minorities: A Finnish population-based study of anxiety and depression discrepancies between individuals of diverse sexual orientations and gender minorities and the majority population. PLoS One. 2022 Nov 4;17(11):e0276550.
2750. Kalmbach BE et al. Signature morpho-electric, transcriptomic, and dendritic properties of human layer 5 neocortical pyramidal neurons. Neuron. 2021 Sep 15;109(18):2914-27.e5.
2751. Kalyanasundaram A et al. Canine and human sinoatrial node: differences and similarities in the structure, function, molecular profiles, and arrhythmia. J Vet Cardiol. 2019 Apr;22:2-19.
2752. Kam K et al. Distinct inspiratory rhythm and pattern generating mechanisms in the preBötzinger Complex. J Neurosci. 2013 a;33(22):9235-45.
2753. Kam K et al. Emergence of population bursts from simultaneous activation of small subsets of preBötzinger complex inspiratory neurons. J Neurosci. 2013 b;33(8):3332-8.
2754. Kamei N et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to neovascularization and astrogliosis following spinal cord injury. J Neurosci Res. 2012 Dec;90(12):2281-92.
2755. Kamei N et al. Endothelial progenitor cells promote astrogliosis following spinal cord injury through Jagged1-dependent Notch signaling. J Neurotrauma. 2012 Jun 10;29(9):1758-69.
2756. Kamei N et al. Ex-vivo expanded human blood-derived CD133+ cells promote repair of injured spinal cord. J Neurol Sci. 2013 May 15;328(1-2):41-50.
2757. Kamelska-Sadowska AM, Wojtkiewicz J, Kowalski IM. Review of the current knowledge on the role of stem cell transplantation in neurorehabilitation. Biomed Res Int. 2019 Feb 25;2019:3290894.
2758. Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):425-39.
2759. Kamody RC, Grilo CM, Udo T. Disparities in DSM-5 defined eating disorders by sexual orientation among U.S. adults. Int J Eat Disord. 2020 Feb;53(2):278-287.
2760. Kanamori N, Sakai K, Jouvet M. Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the ventromedial medullary reticular formation of unrestrained cats. Brain Res. 1980;189(1):251-5.
2761. Kanbara K, Fukunaga M. Links among emotional awareness, somatic awareness and autonomic homeostatic processing. Biopsychosoc Med. 2016 May 10;10:16.
2762. Kanbar R et al. Photostimulation of Phox2b medullary neurons activates cardiorespiratory function in conscious rats. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(9):1184-94.
2763. Kandasamy M, Aigner L. Neuroplasticity, limbic neuroblastosis and neuro-regenerative disorders. Neural Regen Res. 2018;13(8):1322-6.
2764. Kandasamy M, Aigner L. Reactive neuroblastosis in Huntington's disease: a putative therapeutic target for striatal regeneration in the adult brain. Front Cell Neurosci. 2018 Mar 9;12:37.
2765. Kandasamy M et al. Possible existence of the hypothalamic-pituitary-hippocampal (HPH) axis: a reciprocal relationship between hippocampal specific neuroestradiol synthesis and neuroblastosis in ageing brains with special reference to menopause and neurocognitive disorders. Neurochem Res. 2019 Aug;44(8):1781-95.
2766. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). Principles of Neural Science. New York, McGraw Hill, 2000. 1414 p.
2767. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. Am J Psychiatry. 1998 Apr;155(4):457-69.
2768. Kandler K, Clause A, Noh J. Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. Nat Neurosci. 2009 Jun;12(6):711-7.
2769. Kandler K, Herbert H. Auditory projections from the cochlear nucleus to pontine and mesencephalic reticular nuclei in the rat. Brain Res. 1991;562(2):230-42.
2770. Kane PM, Vinen K, Murtagh FEM. Palliative care for advanced renal disease: a summary of the evidence and future direction. Palliat Med. 2013;27(9):817-21.
2771. Kaneko A, Matsushita A, Sankai Y. A 3D nanofibrous hydrogel and collagen sponge scaffold promotes locomotor functional recovery, spinal repair, and neuronal regeneration after complete transection of the spinal cord in adult rats. Biomed Mater. 2015 Jan 13;10(1):015008.
2772. Kaneko N, Sawamoto K. Go with the flow: cerebrospinal fluid flow regulates neural stem cell proliferation. Cell Stem Cell. 2018;22(6):783-4.
2773. Kang E et al. Adult neurogenesis and psychiatric disorders. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Sep 1;8(9):a019026.
2774. Kang S et al. Rescue of glutamate transport in the lateral habenula alleviates depression- and anxiety-like behaviors in ethanol-withdrawn rats. Neuropharmacology. 2018;129:47-56.
2775. Kang YJ, Smith M, Canfell K. Anal cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. PLoS One. 2018 Oct 19;13(10):e0205105. Erratum in: PLoS One. 2019 May 8;14(5):e0216884.
2776. Kanisicak O, Vagnozzi RJ, Molkentin JD. Identity crisis for regenerative cardiac cKit+ cells. Circ Res. 2017 Oct 27;121(10):1130-2.
2777. Kaniusas E et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I — A physiological perspective. Front Neurosci. 2019 Aug 9;13:854.
2778. Kanjhan R, Noakes PG, Bellingham MC. Emerging roles of filopodia and dendritic spines in motoneuron plasticity during development and disease. Neural Plast. 2016;2016:3423267.
2779. Kanju P, Liedtke W. Pleiotropic function of TRPV4 ion channels in the central nervous system. Exp Physiol. 2016;101(12):1472-6.
2780. Kann O, Kovács R. Mitochondria and neuronal activity. Am J Physiol Cell Physiol. 2007 Feb;292(2):C641-57.
2781. Kannan H, Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus tractus solitarius with the hypothalamic paraventricular nucleus: Their possible involvement in neural control of the cardiovascular system in rats. Brain Res. 1985;329(1-2):205-12.
2782. Kannan L et al. Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. NeuroRehabilitation. 2019;44(4):493-510.
2783. Kapa S, DeSimone CV, Asirvatham SJ. Innervation of the heart: an invisible grid within a black box. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(3):245-57.
2784. Kaplan JT, Gimbel SI, Harris S. Neural correlates of maintaining one's political beliefs in the face of counterevidence. Sci Rep. 2016 Dec 23;6:39589.
2785. Kaplan R, Friston KJ. Entorhinal transformations in abstract frames of reference. PLoS Biol. 2019 May 2;17(5):e3000230.
2786. Kapogiannis D et al. Brain networks shaping religious belief. Brain Connect. 2014;4(1):70-9.
2787. Kapogiannis D et al. Neuroanatomical variability of religiosity. PLoS One. 2009 Sep 28;4(9):e7180.
2788. Kar SK, Sarkar S. Neuro-stimulation techniques for the management of anxiety disorders: an update. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2016;14(4):330-7.
2789. Karachi C et al. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. J Neurosci. 2012;32(27):9396-401.
2790. Karageorghis CI et al. Brain mechanisms that underlie music interventions in the exercise domain. Prog Brain Res. 2018;240:109-25.
2791. Karakoyun A et al. Electrophysiological and clinical evaluation of the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on the spasticity in the hemiplegic stroke patients. J Phys Ther Sci. 2015;27(11):3407-11.
2792. Karalis N, Sirota A. Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states. Nat Commun. 2022 Jan 24;13(1):467.
2793. Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. Circ Res. 2015;116(8):1413-30.
2794. Karaöz E, Tepeköy F. Differentiation potential and tumorigenic risk of rat bone marrow stem cells are affected by long-term in vitro expansion. Turkish J Hematol. 2019;36(4):255-65.
2795. Karim AA et al. The truth about lying: inhibition of the anterior prefrontal cortex improves deceptive behavior. Cereb Cortex. 2010 Jan;20(1):205-13.

2796. Karim NO et al. Spontaneous migration of a bullet in the spinal subarachnoid space causing delayed radicular symptoms. Neurosurgery. 1986 Jan;18(1):97-100.
2797. Karimi-Abdolrezaee S et al. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord. J Neurosci. 2010;30(5):1657-76.
2798. Karlins NL, Marmolya G, Snow N. Computed tomography for the evaluation of knife impalement injuries: case report. J Trauma. 1992 May;32(5):667-8.
2799. Karlsson MP, Frank LM. Awake replay of remote experiences in the hippocampus. Nat Neurosci. 2009;12(7):913-8.
2800. Karow M et al. Direct pericyte-to-neuron reprogramming via unfolding of a neural stem cell-like program. Nat Neurosci. 2018 Jul;21(7):932-40.
2801. Karton I, Bachmann T. Effect of prefrontal transcranial magnetic stimulation on spontaneous truth-telling. Behav Brain Res. 2011;225(1):209-14.
2802. Karton I, Rinne JM, Bachmann T. Facilitating the right but not left DLPFC by TMS decreases truthfulness of object-naming responses. Behav Brain Res. 2014;271:89-93.
2803. Karton I et al. Deception rate in a «lying game»: different effects of excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation of right and left dorsolateral prefrontal cortex not found with inhibitory stimulation. Neurosci Lett. 2014;583:21-5.
2804. Karunakaran KD et al. Differences in cortical gray matter atrophy of paraplegia and tetraplegia after complete spinal cord injury. J Neurotrauma. 2019 Jun 15;36(12):2045-51.
2805. Kash TL et al. Neuropeptide regulation of signaling and behavior in the BNST. Mol Cells. 2015 Jan 31;38(1):1-13.
2806. Kasischke KA et al. Two-photon NADH imaging exposes boundaries of oxygen diffusion in cortical vascular supply regions. J Cereb Blood Flow Metab. 2011 Jan;31(1):68-81.
2807. Kastner A, Matarazzo V. Neuroprotective and neurorestorative processes after spinal cord injury: the case of the bulbospinal respiratory neurons. Neural Plast. 2016;2016:7692602.
2808. Kastrup B. An ontological solution to the mind-body problem. Philosophies. 2017;2(2):10.
2809. Kastrup B. There is an 'unconscious,' but it may well be conscious. Eur J Psychol. 2017;13(3):559-72.
2810. Kastrup B. Why materialism is baloney: How True Skeptics Know There is No Death and Fathom Answers to Life, the Universe, and Everything. Winchester, Iff Books, 2014. 256 p.
2811. Katayama S et al. Numerous conglomerate inclusions in slowly progressive familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. J Neurol Sci. 1999 Dec 1;171(1):72-7.
2812. Kathner-Schaffert C et al. Early stroke induces long-term impairment of adult neurogenesis accompanied by hippocampal-mediated cognitive decline. Cells. 2019 Dec 17;8(12):1654.
2813. Kato G et al. Three-dimensional organization of local excitatory and inhibitory inputs to neurons in laminae III-IV of the spinal dorsal horn. J Physiol. 2013;591(22):5645-60.
2814. Kato TA, Watabe M, Kanba S. Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: a novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. Front Psychiatry. 2013 Oct 21;4:139.
2815. Kätsyri J et al. A review of empirical evidence on different uncanny valley hypotheses: support for perceptual mismatch as one road to the valley of eeriness. Front Psychol. 2015 Apr 10;6:390.
2816. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition in humans. Prog Neurobiol. 1999;57(3):325-55.
2817. Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. Brain. 1982 Mar;105(Pt 1):103-24.
2818. Kaufman JA et al. Selective reduction of Von Economo neuron number in agenesis of the corpus callosum. Acta Neuropathol. 2008 Nov;116(5):479-89.
2819. Kaur S, Saper CB. Neural circuitry underlying waking up to hypercapnia. Front Neurosci. 2019 Apr 26;13:401.
2820. Kaur S, Saxena RN, Mallick BN. GABAergic neurons in prepositus hypoglossi regulate REM sleep by its action on locus coeruleus in freely moving rats. Synapse. 2001;42(3):141-50.
2821. Kaur S et al. A genetically defined circuit for arousal from sleep during hypercapnia. Neuron. 2017 Dec 6;96(5):1153-1167.e5.
2822. Kaur S et al. Glutamatergic signaling from the parabrachial nucleus plays a critical role in hypercapnic arousal. J Neurosci. 2013 May 1;33(18):7627-40.
2823. Kaushik S, Persson AI. Unlocking the dangers of a stiffening brain. Neuron. 2018;100(4):763-5.
2824. Kawabata S et al. Grafted human iPS cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury. Stem Cell Reports. 2016 Jan 12;6(1):1-8.
2825. Kawabata K et al. Alterations in cognition-related cerebello-cerebral networks in multiple system atrophy. Cerebellum. 2019 Aug;18(4):770-80.
2826. Kawaguchi Y et al. Striatal interneurones: chemical, physiological and morphological characterization. Trends Neurosci. 1995;18(12):527-35.
2827. Kawahara H, Hanayama R. The role of exosomes/extracellular vesicles in neural signal transduction. Biol Pharm Bull. 2018;41(8):1119-25.
2828. Kawamura Y et al. Extracellular vesicles as trans-genomic agents: emerging roles in disease and evolution. Cancer Sci. 2017;108(5):824-30.
2829. Kawashima T. The role of the serotonergic system in motor control. Neurosci Res. 2018;129:32-9.
2830. Kawato M. Internal models for motor control and trajectory planning. Curr Opin Neurobiol. 1999;9(6):718-27.
2831. Kay K et al. A hippocampal network for spatial coding during immobility and sleep. Nature. 2016;531(7593):185-90.
2832. Kayalioglu G. Projections from the Spinal Cord to the Brain. In: The Spinal Cord, Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G (eds). Academic Press, 2009(2008). 408 p. P. 148-67.
2833. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. Nat Rev Neurosci. 2009;10(8):573-84.
2834. Kazenwadel J, Harvey NL. Morphogenesis of the lymphatic vasculature: a focus on new progenitors and cellular mechanisms important for constructing lymphatic vessels. Dev Dyn. 2016;245(3):209-19.
2835. Kazim SF et al. Corticospinal Motor Circuit Plasticity After Spinal Cord Injury: Harnessing Neuroplasticity to Improve Functional Outcomes. Mol Neurobiol. 2021;58(11):5494-516.
2836. Kc P, Dick TE. Modulation of cardiorespiratory function mediated by the paraventricular nucleus. Respir Physiol Neurobiol . 2010;174(1-2):55-64.
2837. Keller AV et al. Nociceptor-dependent locomotor dysfunction after clinically-modeled hindlimb muscle stretching in adult rats with spinal cord injury. Exp Neurol. 2019 Aug;318:267-76.
2838. Keller GB, Bonhoeffer T, Hübener M. Sensorimotor mismatch signals in primary visual cortex of the behaving mouse. Neuron. 2012;74(5):809-15.
2839. Kelley MW. Cellular commitment and differentiation in the organ of Corti. Int J Dev Biol. 2007;51(6-7):571-83.
2840. Kelley P, Evans MDR, Kelley J. Making memories: why time matters. Front Hum Neurosci. 2018 Oct 16;12:400.
2841. Kelly JP. Loss of consciousness: pathophysiology and implications in grading and safe return to play. J Athl Train. 2001;36(3):249-52.
2842. Kelly JR et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. Front Cell Neurosci. 2015 Oct 14;9:392.
2843. Kelly MC et al. Atoh1 directs the formation of sensory mosaics and induces cell proliferation in the postnatal mammalian cochlea in vivo. J Neurosci. 2012 May 9;32(19):6699-710.
2844. Kelly MP, Guillaume TJ, Lenke LG. Spinal deformity associated with Chiari malformation. Neurosurg Clin N Am. 2015;26(4):579-85.
2845. Kemp A, Manahan-Vaughan D. The hippocampal CA1 region and dentate gyrus differentiate between environmental and spatial feature encoding through long-term depression. Cereb Cortex. 2008;18(4):968-77.
2846. Kemp A, Manahan-Vaughan D. β-Adrenoreceptors comprise a critical element in learning-facilitated long-term plasticity. Cereb Cortex. 2008;18(6):1326-34.
2847. Kemp K, Wilkins A, Scolding N. Cell fusion in the brain: two cells forward, one cell back. Acta Neuropathol. 2014;128(5):629-38.
2848. Kemp KC et al. Purkinje cell injury, structural plasticity and fusion in patients with Friedreich's ataxia. Acta Neuropathol Commun. 2016;4(1):53.
2849. Kemp K et al. Fusion between human mesenchymal stem cells and rodent cerebellar Purkinje cells. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011 Feb;37(2):166-78.
2850. Kemp K et al. Purkinje cell fusion and binucleate heterokaryon formation in multiple sclerosis cerebellum. Brain. 2012;135(10):2962-72.

2851. Kemp PJ et al. Regulation of recombinant human brain tandem P domain K+ channels by hypoxia: a role for O2 in the control of neuronal excitability? J Cell Mol Med. 2004;8(1):38-44.
2852. Kempermann G et al. Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. Cell Stem Cell. 2018 Jul 5;23(1):25-30.
2853. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. Trends Cogn Sci. 2012 Nov;16(11):559-72.
2854. Kennedy HJ, Crawford AC, Fettiplace R. Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification. Nature. 2005 Feb 24;433(7028):880-3.
2855. Keogh MJ et al. High prevalence of focal and multi-focal somatic genetic variants in the human brain. Nat Commun. 2018 Oct 15;9(1):4257.
2856. Keppler J, Shani I. Cosmopsychism and consciousness research: a fresh view on the causal mechanisms underlying phenomenal states. Front Psychol. 2020 Mar 5;11:371.
2857. Kerman IA. Organization of brain somatomotor-sympathetic circuits. Exp Brain Res. 2008;187(1):1-16.
2858. Kerman IA et al. Relationship of presympathetic-premotor neurons to the serotonergic transmitter system in the rat brainstem. J Comp Neurol. 2006 Dec 20;499(6):882-96.
2859. Kernder A et al. Acid-sensing hypothalamic neurons controlling arousal. Cell Mol Neurobiol. 2014;34(6):777-89.
2860. Kern M et al. Heart cycle-related effects on event-related potentials, spectral power changes, and connectivity patterns in the human ECoG. Neuroimage. 2013;81:178-90.
2861. Kernell D. The motoneurone and its muscle fibres. New York, Oxford University Press, 2006. 360 p.
2862. Kerstein PC et al. Mechanosensitive TRPC1 channels promote calpain proteolysis of talin to regulate spinal axon outgrowth. J Neurosci. 2013 Jan 2;33(1):273-85.
2863. Kervezee L et al. Diurnal variation in P-glycoprotein-mediated transport and cerebrospinal fluid turnover in the brain. AAPS J. 2014 Sep;16(5):1029-37.
2864. Kesner RP. An analysis of dentate gyrus function (an update). Behav Brain Res. 2018;354:84-91.
2865. Kesner RP. Exploration of the neurobiological basis for a three-system, multiattribute model of memory. Curr Top Behav Neurosci. 2018;37:325-59.
2866. Kessler BA et al. Age-related loss of orexin/hypocretin neurons. Neuroscience. 2011 Mar;178(1):82-8.
2867. Kettenmann H et al. Physiology of microglia. Physiol Rev. 2011 Apr;91(2):461-553.
2868. Key A, Retzius G. Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm, Norstedt & Söner, 1876. 380 s. У ряді електронних фондів рік виходу цієї праці зазначено як 1875-1876; у літературі найчастіше фігурує рік виходу 1875; ми наводимо бібліографічний опис наявного у нас електронного екземпляру праці.
2869. Keysers C, Paracampo R, Gazzola V. What neuromodulation and lesion studies tell us about the function of the mirror neuron system and embodied cognition. Curr Opin Psychol. 2018;24:35-40.
2870. Khakh BS. Astrocyte–neuron interactions in the striatum: insights on identity, form, and function. Trends Neurosci. 2019;42(9):617-30.
2871. Khakpai F et al. Septo-hippocampo-septal loop and memory formation. Basic Clin Neurosci. 2013;4(1):5-23.
2872. Khalifeh M et al. Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Am Dent Assoc. 2016;147(12):959-973.e1.
2873. Khalsa SS et al. Interoception and mental health: a roadmap. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2018 Jun;3(6):501-13.
2874. Khalsa SS et al. The pathways of interoceptive awareness. Nat Neurosci. 2009;12(12):1494-6.
2875. Khan AM et al. Ciliary body lymphangiogenesis in uveal melanoma with and without extraocular extension. Ophthalmology. 2013;120(2):306-10.
2876. Khan FI, Ahmed Z. Experimental Treatments for Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells. 2022;11(21):3409.
2877. Khan IS et al. Deep brain stimulation for memory modulation: a new frontier. World Neurosurg. 2019;126:638-46.
2878. Khan S et al. A systematic review of mesenchymal stem cells in spinal cord injury, intervertebral disc repair and spinal fusion. Curr Stem Cell Res Ther. 2018;13(4):316-23 — доступне лише резюме: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891440/.
2879. Khan S et al. Invasive Brain-Computer Interface for Communication: A Scoping Review. Brain Sci. 2025;15(4):336.
2880. Khan SI et al. An Insight into the Prospects and Drawbacks of Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injuries: Ongoing Trials and Future Directions. Brain Sci. 2023;13(12):1697.
2881. Khanday MA et al. Noradrenaline from locus coeruleus neurons acts on pedunculo-pontine neurons to prevent REM sleep and induces its loss-associated effects in rats. eNeuro. 2016 Dec 8;3(6):ENEURO.0108-16.2016.
2882. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CEH. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. J Neuroimmunol. 2011;238(1-2):1-11.
2883. Khankan RR et al. Olfactory ensheathing cell transplantation after a complete spinal cord transection mediates neuroprotective and immunomodulatory mechanisms to facilitate regeneration. J Neurosci. 2016 Jun 8;36(23):6269-86.
2884. Khoonsari PE et al. Systematic analysis of the cerebrospinal fluid proteome of fibromyalgia patients. J Proteomics. 2019 a;190:35-43.
2885. Khoonsari PE et al. The human CSF pain proteome. J Proteomics. 2019 b;190:67-76.
2886. Khorasanizadeh M et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Spine. 2019 Feb 15:1-17.
2887. Khoury J, Doghramji K. Primary sleep disorders. Psychiatr Clin North Am. 2015;38(4):683-704.
2888. Khyeam S, Lee S, Huang GN. Genetic, Epigenetic, and Post-Transcriptional Basis of Divergent Tissue Regenerative Capacities Among Vertebrates. Adv Genet (Hoboken). 2021;2(2):e10042.
2889. Kibar Z et al. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1432-7.
2890. Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. Neuropathol Appl Neurobiol. 1993;19(6):480-8.
2891. Kidd EJ, Michel AD, Humphrey PP. Autoradiographic distribution of [3H]L-NG-nitro-arginine binding in rat brain. Neuropharmacology. 1995;34(1):63-73.
2892. Kidd SA et al. Severe Mental Illness in LGBT Populations: A Scoping Review. Psychiatr Serv. 2016 Jul 1;67(7):779-83. Erratum in: Psychiatr Serv. 2016 May 1;67(5):550.
2893. Kidd SA et al. Severe mental illness in LGBT populations: a scoping review. Psychiatr Serv. 2016 Jul;67(7):779-83.
2894. Kidwell M, Ellenbroek BA. Heart and soul: heart rate variability and major depression. Behav Pharmacol. 2018;29(1998):152-64.
2895. Kiecker C. The origins of the circumventricular organs. J Anat. 2018;232(4):540-53.
2896. Kiehn O, Eken T. Functional role of plateau potentials in vertebrate motor neurons. Curr Opin Neurobiol. 1998;8(6):746-52.
2897. Kiehn O, Eken T. Prolonged firing in motor units: Evidence of plateau potentials in human motoneurons? J Neurophysiol. 1997;78(6):3061-8.
2898. Kiehn O. Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. Nat Rev Neurosci. 2016;17(4):224-38.
2899. Kiessling MC et al. Cerebellar granule cells are generated postnatally in humans. Brain Struct Funct. 2014 Jul;219(4):1271-86.
2900. Kikanloo SR, Tarpada SP, Cho W. Etiology of adolescent idiopathic scoliosis: a literature review. Asian Spine J. 2019 Jun;13(3):519-26.
2901. Kilinc D. The emerging role of mechanics in synapse formation and plasticity. Front Cell Neurosci. 2018 Dec 6;12:483.
2902. Killeen PR, Fetterman JG. A behavioral theory of timing. Psychol Rev. 1988;95(2):274-95.
2903. Killeen PR, Fetterman JG. The behavioral theory of timing: transition analyses. J Exp Anal Behav. 1993 Mar;59(2):411-22.
2904. Killer HE, Laeng HR, Groscurth P. Lymphatic capillaries in the meninges of the human optic nerve. J Neuroophthalmol. 1999 Dec;19(4):222-8.
2905. Killian NJ, Jutras MJ, Buffalo EA. A map of visual space in the primate entorhinal cortex. Nature. 2012 Nov 28;491(7426):761-4.
2906. Kilpatrick DL et al. Nuclear factor I and cerebellar granule neuron development: an intrinsic-extrinsic interplay. Cerebellum. 2012 Mar;11(1):41-9.
2907. Kim C, Jeong J, Kim SJ. Recent Progress on Non-Conventional Microfabricated Probes for the Chronic Recording of Cortical Neural Activity. Sensors (Basel). 2019;19(5):1069.
2908. Kim DH et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. J Am Geriatr Soc. 2006 Nov;54(11):1751-7.
2909. Kim EJ et al. Selective frontoinsular von Economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal dementia. Cereb Cortex. 2012 Feb;22(2):251-9.
2910. Kim GH et al. A mechanical spike accompanies the action potential in mammalian nerve terminals. Biophys J. 2007;92(9):3122-9.

2911. Kim HG et al. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature. Psychiatry Investig. 2018;15(3):235-45.
2912. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. Biomol Ther. 2018;26(4):335-42.
2913. Kim HY et al. Prevalence and Characteristics of Neuropathic Pain in Patients With Spinal Cord Injury Referred to a Rehabilitation Center. Ann Rehabil Med. 2020;44(6):438-49.
2914. Kim J et al. Biological characterization of long-term cultured human mesenchymal stem cells. Arch Pharm Res. 2009 a Jan;32(1):117-26.
2915. Kim J et al. Electrophysiological effects of orexins/hypocretins on pedunculopontine tegmental neurons in rats: an in vitro study. Peptides. 2009 b;30(2):191-209.
2916. Kim J et al. Sad faces increase the heartbeat-associated interoceptive information flow within the salience network: a MEG study. Sci Rep. 2019 Jan 23;9(1):430.
2917. Kim JH et al. Ganglion cardiacum or juxtaductal body of human fetuses. Anat Cell Biol. 2018;51(4):266.
2918. Kim KJ et al. Vasculo-neuronal coupling: retrograde vascular communication to brain neurons. J Neurosci. 2016;36(50):12624-39.
2919. Kim M, Maguire EA. Can we study 3D grid codes non-invasively in the human brain? Methodological considerations and fMRI findings. Neuroimage. 2019 Feb 1;186:667-78.
2920. Kim MS et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. Gut. 2020 Feb;69(2):283-294.
2921. Kim MW et al. Endogenous self-peptides guard immune privilege of the central nervous system. Nature. 2025;637(8044):176-83.
2922. Kim MY et al. A novel approach to mapping the atrial ganglionated plexus network by generating a distribution probability atlas. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018 Dec;29(12):1624-34.
2923. Kim P et al. Delayed myelopathy induced by chronic compression in the rat spinal cord. Ann Neurol. 2004;55(4):503-11.
2924. Kim SH et al. Electrogenic transport and K(+) ion channel expression by the human endolymphatic sac epithelium. Sci Rep. 2015 Dec 14;5:18110.
2925. Kim SH et al. Nucleus prepositus hypoglossi lesions produce a unique ocular motor syndrome. Neurology. 2016;87(19):2026-33.
2926. Kim SM, Frank LM. Hippocampal lesions impair rapid learning of a continuous spatial alternation task. PLoS One. 2009;4(5):e5494.
2927. Kim T et al. Disrupted sleep-wake regulation in type 1 equilibrative nucleoside transporter knockout mice. Neuroscience. 2015 Sep 10;303:211-9.
2928. Kim U, Chang SY. Dendritic morphology, local circuitry, and intrinsic electrophysiology of neurons in the rat medial and lateral habenular nuclei of the epithalamus. J Comp Neurol. 2005;483(2):236-50.
2929. Kim Y, Nirenberg M. Drosophila NK-homeobox genes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(20):7716-20.
2930. Kim YK, Nam KI, Song J. The glymphatic system in diabetes-induced dementia. Front Neurol. 2018 Oct 31;9:867.
2931. Kimura E et al. Neurons expressing the aryl hydrocarbon receptor in the locus coeruleus and island of Calleja major are novel targets of dioxin in the mouse brain. Histochem Cell Biol. 2021;156(2):147-63. Erratum in: Histochem Cell Biol. 2021;156(3):293.
2932. Kimura RS. The ultrastructure of the organ of Corti. Int Rev Cytol. 1975;42:173-222.
2933. King EM et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies. Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1585-93.
2934. King EM et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies. Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1585-93.
2935. King HH. Lymphatic vessels found in the brain — osteopathic considerations, part 2: now in humans and monkeys. J Am Osteopath Assoc. 2018 Jan 1;118(1):53.
2936. King HH. Lymphatic vessels found in the brain — osteopathic considerations. J Am Osteopath Assoc. 2015;115(10):627.
2937. King MD et al. q-Space imaging of the brain. Magn Reson Med. 1994 Dec;32(6):707-13.
2938. Kingsbury L et al. Correlated Neural Activity and Encoding of Behavior across Brains of Socially Interacting Animals. Cell. 2019;178(2):429-446.e16.
2939. Kingsbury MA, Wilson LC. The role of VIP in social behavior: neural hotspots for the modulation of affiliation, aggression, and parental care. Integr Comp Biol. 2016;56(6):1238-49.
2940. Kinney HC et al. The serotonergic anatomy of the developing human medulla oblongata: implications for pediatric disorders of homeostasis. J Chem Neuroanat. 2011 Jul;41(4):182-99.
2941. Kinoshita A et al. Immunohistochemical localization of metabotropic glutamate receptors, mGluR7a and mGluR7b, in the central nervous system of the adult rat and mouse: a light and electron microscopic study. J Comp Neurol. 1998;393(3):332-52.
2942. Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. Science. 2016 Aug 19;353(6301):766-71.
2943. Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. Nat Cell Biol. 2018 Apr;20(4):373-81.
2944. Kireev MV et al. Functional interactions between the caudate nuclei and inferior frontal gyrus providing deliberate deception. Hum Physiol. 2015;41(1):22-6.
2945. Kirouac GJ, Pittman QJ. Identification of barosensitive neurons in the mediobasal forebrain using juxtacellular labeling. Am J Physiol. 1999;276(6):R1766-71.
2946. Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2015;56:315-29.
2947. Kirsch LP, Urgesi C, Cross ES. Shaping and reshaping the aesthetic brain: emerging perspectives on the neurobiology of embodied aesthetics. Neurosci Biobehav Rev. 2016;62:56-68.
2948. Kirschstein T, Köhling R. Functional changes in neuronal circuits due to antibody-driven autoimmune response. Neurobiol Dis. 2023;184:106221.
2949. Kisler K et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. Nat Rev Neurosci. 2017 Jul 18;18(7):419-34.
2950. Kitamura N et al. Avian sarcoma virus Y73 genome sequence and structural similarity of its transforming gene product to that of Rous sarcoma virus. Nature. 1982;297(5863):205-8.
2951. Kitamura T. Driving and regulating temporal association learning coordinated by entorhinal-hippocampal network. Neurosci Res. 2017 Aug;121:1-6.
2952. Kitamura T et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. Science. 2017 Apr 7;356(6333):73-8.
2953. Kitamura T et al. Entorhinal cortical ocean cells encode specific contexts and drive context-specific fear memory. Neuron. 2015 Sep;87(6):1317-31.
2954. Kitamura T et al. Island cells control temporal association memory. Science. 2014 Feb 21;343(6173):896-901.
2955. Kitzman P. Alteration in axial motoneuronal morphology in the spinal cord injured spastic rat. Exp Neurol. 2005;192(1):100-8.
2956. Kiviniemi V et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity — Glymphatic pulsation mechanisms? J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Jun;36(6):1033-45.
2957. Kivisäkk P et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4+ T-cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8389-94.
2958. Kiyashchenko LI et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. J Neurosci. 2002 Jul 1;22(13):5282-6.
2959. Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. Dis Model Mech. 2016 Oct 1;9(10):1125-37.
2960. Klabunde M, Collado D, Bohon C. An interoceptive model of bulimia nervosa: a neurobiological systematic review. J Psychiatr Res. 2017 Nov;94:36-46.
2961. Klapka N et al. Suppression of fibrous scarring in spinal cord injury of rat promotes long-distance regeneration of corticospinal tract axons, rescue of primary motoneurons in somatosensory cortex and significant functional recovery. Eur J Neurosci. 2005 Dec;22(12):3047-58.
2962. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. Nat Immunol. 2017;18(2):132-41.
2963. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. BioEssays. 2012 Dec;34(12):1050-9.
2964. Klein TA, Ullsperger M, Danielmeier C. Error awareness and the insula: links to neurological and psychiatric diseases. Front Hum Neurosci. 2013 Feb 4;7:14.
2965. Kleinman CL, Adoue V, Majewski J. RNA editing of protein sequences: a rare event in human transcriptomes. RNA. 2012 Sep;18(9):1586-96.
2966. Kleinmintz OM et al. Participation of the left inferior frontal gyrus in human originality. Brain Struct Funct. 2018 Jan;223(1):329-41.
2967. Klempa B. Reassortment events in the evolution of hantaviruses. Virus Genes. 2018;54(5):638-46.
2968. Klimecki O et al. The impact of meditation on healthy ageing — the current state of knowledge and a roadmap to future directions. Curr Opin Psychol. 2019;28:223-8.

2969. Klimesch W, Arora A. The EEG frequency architecture, coupled oscillations and consciousness. Comment on «Consciousness, biology and quantum hypotheses» by Baars and Edelman. Phys Life Rev. 2012;9(3):295-6.
2970. Klingler J. Die makroskopische anatomie der Ammonsformation. Denkschr Schweiz Naturf Ges. 1948;LXXVII(1):1-80.
2971. Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Dec 23;369(1635):20130369.
2972. Knikou M, Mummidisetty CK. Locomotor training improves premotoneuronal control after chronic spinal cord injury. J Neurophysiol. 2014;111(11):2264-75.
2973. Knikou M. Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions. Clin Neurophysiol. 2010;121(10):1655-68.
2974. Knowles MR et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):913-22.
2975. Knudsen L et al. Review of neuroimaging studies related to pain modulation. Scand J Pain. 2018 Jul 1;2(3):108-20.
2976. Ko CC et al. Acidic fibroblast growth factor in spinal cord injury. Neurospine. 2019 Dec;16(4):728-38.
2977. Ko HY et al. Gross quantitative measurements of spinal cord segments in human. Spinal Cord. 2004;42(1):35-40.
2978. Kobayashi K, Hsu M. Neural mechanisms of updating under reducible and irreducible uncertainty. J Neurosci. 2017;37(29):6972-82.
2979. Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. N Engl J Med. 2012 May 17;366(20):1945; author reply: 1946.
2980. Kobayashi Y, Inoue Y, Isa T. Pedunculo-pontine control of visually guided saccades. Prog Brain Res. 2004;143(03):439-45.
2981. Kobayashi Y, Matsuyama K, Mori S. Distribution of serotonin cells projecting to the pontomedullary reticular formation in the cat. Neurosci Res. 1994 Jul;20(1):43-55.
2982. Kobayashi Y, Saito Y, Isa T. Facilitation of saccade initiation by brainstem cholinergic system. Brain Dev. 2001 Dec;23 Suppl 1:S24-7.
2983. Kobro-Flatmoen A, Nagelhus A, Witter MP. Reelin-immunoreactive neurons in entorhinal cortex layer II selectively express intracellular amyloid in early Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2016 Sep;93:172-83.
2984. Kobro-Flatmoen A, Witter MP. Neuronal chemo-architecture of the entorhinal cortex: a comparative review. Eur J Neurosci. 2019 Nov 29;50(10):3627-62.
2985. Koch C et al. Neural correlates of consciousness: progress and problems. Nat Rev Neurosci. 2016 May 20;17(5):307-21.
2986. Kodama T, Lai YY, Siegel JM. Changes in inhibitory amino acid release linked to pontine-induced atonia: an in vivo microdialysis study. J Neurosci. 2003;23(4):1548-54.
2987. Kodani S, Soya S, Sakurai T. Excitation of gabaergic neurons in the bed nucleus of the stria terminalis triggers immediate transition from non-rapid eye movement sleep to wakefulness in mice. J Neurosci. 2017;37(30):7164-76.
2988. Koek RJ et al. Neuromodulatory treatments for post-traumatic stress disorder (PTSD). Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Jun 8;92:148-60.
2989. Koelliker A (1896) Handbuch der Gewebelehre des Menschen. Vol 2: Nervensystem des Menschen und der Thiere. 6te auf., Leipzig: W. Engelmann, 874 s. Available from: http://archive.org/details/handbuchdergeweb02kl.
2990. Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. Nat Rev Neurosci. 2014;15(3):170-80.
2991. Koelsch S. Investigating the neural encoding of emotion with music. Neuron. 2018;98(6):1075-9.
2992. Koenig HG. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. ISRN Psychiatry. 2012 Dec 16;2012:278730.
2993. Koenig HG. Research on religion, spirituality, and mental health: a review. Can J Psychiatry. 2009;54(5):283-91.
2994. Koenig J et al. The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. Science. 2011 Apr 29;332(6029):592-5.
2995. Koffler J et al. Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. Nat Med. 2019;25(2):263-9.
2996. Koganezawa N et al. The role of drebrin in dendritic spines. Mol Cell Neurosci. 2017;84:85-92.
2997. Koh HY, Lee JH. Brain somatic mutations in epileptic disorders. Mol Cells. 2018;41(10):881-8.
2998. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? Cerebrospinal Fluid Res. 2005 Sep 20;2:6.
2999. Kohan DE. Progress in gene targeting: using mutant mice to study renal function and disease. Kidney Int. 2008;74(4):427-37.
3000. Köhler C, Chan-Palay V. Distribution of gamma aminobutyric acid containing neurons and terminals in the septal area. An immunohistochemical study using antibodies to glutamic acid decarboxylase in the rat brain. Anat Embryol (Berl). 1983;167(1):53-65.
3001. Köhler C. Intrinsic projections of the retrohippocampal region in the rat brain. I. The subicular complex. J Comp Neurol. 1985 Jun 22;236(4):504-22.
3002. Köhling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. Epilepsy Res. 2011;97(3):318-23.
3003. Kohlmeier KA. Off the beaten path: drug addiction and the pontine laterodorsal tegmentum. ISRN Neurosci. 2013 Jun 23;2013:604847.
3004. Kohman RA, Rhodes JS. Neurogenesis, inflammation and behavior. Brain Behav Immun. 2013 Jan;27(1):22-32.
3005. Kohyama J, Lai YY, Siegel JM. Inactivation of the pons blocks medullary-induced muscle tone suppression in the decerebrate cat. Sleep. 1998;21(7):695-9.
3006. Kokubo Y et al. Accumulation of neurofilaments and SOD1-immunoreactive products in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis with I113T SOD1 mutation. Arch Neurol. 1999 Dec;56(12):1506-8.
3007. Kolakowski LF Jr et al. Molecular characterization and expression of cloned human galanin receptors GALR2 and GALR3. J Neurochem. 1998 Dec;71(6):2239-51.
3008. Kolmer W. Das "Sagittalorgan" der Wirbeltiere. Z Anat Entwicklungsgesch. 1921;60(3-6):652-717.
3009. Kolmer W. Uber das Sagittalorgan, ein zentrales Sinnesorgan der Wirbeltiere, insbesondere beim Affen. Zeitschrift fur Zellforsch und Mikroskopische Anat. 1931;13(1):236-48.
3010. Komlosh ME et al. A novel MRI phantom to study interstitial fluid transport in the glymphatic system. Magn Reson Imaging. 2019;56:181-6.
3011. Komorowski RW, Manns JR, Eichenbaum H. Robust conjunctive item-place coding by hippocampal neurons parallels learning what happens where. J Neurosci. 2009 Aug 5;29(31):9918-29.
3012. Konadhode RR et al. Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. J Neurosci. 2013 Jun 19;33(25):10257-63.
3013. Kong L, Domarecka E, Szczepek AJ. Histamine and Its Receptors in the Mammalian Inner Ear: A Scoping Review. Brain Sci. 2023 Jul 20;13(7):1101.
3014. Kong XY et al. Robust upregulation of serotonin 2A receptors after chronic spinal transection of rats: An immunohistochemical study. Brain Res. 2010;1320:60-8.
3015. Konietzny A, Bär J, Mikhaylova M. Dendritic actin cytoskeleton: structure, functions, and regulations. Front Cell Neurosci. 2017 May 18;11:147.
3016. Kono K et al. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. Biologicals. 2015 Mar;43(2):146-9.
3017. Konopacki J, Bland BH, Roth SH. Carbachol-induced EEG «theta» in hippocampal formation slices: evidence for a third generator of theta in CA3c area. Brain Res. 1988;451(1-2):33-42.
3018. Konopacki J, Bland BH, Roth SH. Phase shifting of CA1 and dentate EEG theta rhythms in hippocampal formation slices. Brain Res. 1987 b;417(2):399-402.
3019. Konopacki J et al. Cholinergic theta rhythm in transected hippocampal slices: independent CA1 and dentate generators. Brain Res. 1987 a;436(2):217-22.
3020. Koo BB, Bagai K, Walters AS. Restless legs syndrome: current concepts about disease pathophysiology. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016 Jul 22;6:401.
3021. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. Neuron. 2008;59(1):11-34.
3022. Koole C et al. Recent advances in understanding GLP-1R (glucagon-like peptide-1 receptor) function. Biochem Soc Trans. 2013 Feb 1;41(1):172-9.
3023. Koopman ACM, Taziaux M, Bakker J. Age-related changes in the morphology of tanycytes in the human female infundibular nucleus/median eminence. J Neuroendocrinol. 2017 May;29(5):42-9.

3024. Koopmans F et al. Comparative Hippocampal Synaptic Proteomes of Rodents and Primates: Differences in Neuroplasticity-Related Proteins. Front Mol Neurosci. 2018 Oct 2;11:364.
3025. Kopach O et al. Development of inflammation-induced hyperalgesia and allodynia is associated with the upregulation of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II dorsal horn neurons. Front Physiol. 2012 Oct 2;3:391.
3026. Kopach O et al. Inflammation alters trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II neurons of the rat spinal dorsal horn. Pain. 2011 Apr;152(4):912-23.
3027. Kopach O et al. Inflammatory-induced changes in synaptic drive and postsynaptic AMPARs in lamina II dorsal horn neurons are cell-type specific. Pain. 2015;156(3):428-38.
3028. Kopach O et al. Opposite, bidirectional shifts in excitation and inhibition in specific types of dorsal horn interneurons are associated with spasticity and pain post-SCI. Sci Rep. 2017 Jul 19;7(1):5884.
3029. Kopach O et al. PKCα is required for inflammation-induced trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II dorsal horn neurons during the maintenance of persistent inflammatory pain. J Pain. 2013;14(2):182-92.
3030. Koplin JJ. Human-animal chimeras: the moral insignificance of uniquely human capacities. Hastings Cent Rep. 2019;49(5):23-32.
3031. Kopp A. Dmrt genes in the development and evolution of sexual dimorphism. Trends Genet. 2012 Apr;28(4):175-84.
3032. Kopsida E et al. The role of the Y chromosome in brain function. Open Neuroendocrinol J. 2009 Aug 19;2(1):20-30.
3033. Kordower JH et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2001 Feb;49(2):202-13.
3034. Koren T, Rolls A. Immunoception: Defining brain-regulated immunity. Neuron. 2022 Nov 2;110(21):3425-8.
3035. Koren T et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. Cell. 2021 Nov 24;184(24):5902-5915.e17. Erratum in: Cell. 2021 Dec 9;184(25):6211.
3036. Korkotian E, Segal M. Spike-associated fast contraction of dendritic spines in cultured hippocampal neurons. Neuron. 2001;30(3):751-8.
3037. Korneliussen HK. Fiber spectra of spinal nerve roots in cetacea (Balaenoptera physalus). J Comp Neurol. 1964;123(3):325-33.
3038. Kornhuber J, Gulbins E. New Molecular Targets for Antidepressant Drugs. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(9):894.
3039. Korogod N, Petersen CC, Knott GW. Ultrastructural analysis of adult mouse neocortex comparing aldehyde perfusion with cryo fixation. Elife. 2015 Aug 11;4:e05793.
3040. Korotkova T et al. Reconciling the different faces of hippocampal theta: The role of theta oscillations in cognitive, emotional and innate behaviors. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Feb;85:65-80.
3041. Korte M, Schmitz D. Cellular and system biology of memory: timing, molecules, and beyond. Physiol Rev. 2016;96(2):647-93.
3042. Korte SM et al. Mesencephalic cuneiform nucleus and its ascending and descending projections serve stress-related cardiovascular responses in the rat. J Auton Nerv Syst. 1992;41(1-2):157-76.
3043. Kosaka T, Kosaka K. Neuronal organization of the main olfactory bulb revisited. Anat Sci Int. 2016;91(2):115-27.
3044. Kosaka T et al. A fatal neuromuscular disease in an adult patient after poliomyelitis in early childhood: consideration of the pathology of post-polio syndrome. Neuropathology. 2013 Feb;33(1):93-101.
3045. Koser DE et al. Mechanosensing is critical for axon growth in the developing brain. Nat Neurosci. 2016 Dec;19(12):1592-8.
3046. Koshimizu H et al. Chromogranin A: a new proposal for trafficking, processing and induction of granule biogenesis. Regul Pept. 2010;160(1-3):153-9.
3047. Kosik KS. Life at low copy number: how dendrites manage with so few mRNAs. Neuron . 2016;92(6):1168-80.
3048. Koster S et al. Risk factors of delirium after cardiac surgery. A systematic review. Eur J Cardiovasc Nurs. 2011;10(4):197-204.
3049. Köster M et al. Theta-gamma coupling binds visual perceptual features in an associative memory task. Sci Rep. 2018 Dec 6;8(1):17688.
3050. Kostka M et al. Muscle-brain crosstalk mediated by exercise-induced myokines — insights from experimental studies. Front Physiol. 2024;15:1488375.
3051. Kotchoubey B et al. Methodological problems on the way to integrative human neuroscience. Front Integr Neurosci. 2016 Nov 29;10:41.
3052. Kou I et al. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis. Nat Genet. 2013 Jun;45(6):676-9.
3053. Kourtesis I et al. Ultrastructural correlates of enhanced norepinephrine and neuropeptide Y cotransmission in the spontaneously hypertensive rat brain. ASN Neuro. 2015 Oct 29;7(5):1759091415610115.
3054. Koutsikou S, Apps R, Lumb BM. Top down control of spinal sensorimotor circuits essential for survival. J Physiol. 2017;595(13):4151-8.
3055. Koutsikou S et al. Neural substrates underlying fear-evoked freezing: the periaqueductal grey-cerebellar link. J Physiol. 2014 May 15;592(10):2197-213.
3056. Koutsikou S et al. The periaqueductal gray orchestrates sensory and motor circuits at multiple levels of the neuraxis. J Neurosci. 2015 Oct 21;35(42):14132-47.
3057. Kouvaros S, Papatheodoropoulos C. Prominent differences in sharp waves, ripples and complex spike bursts between the dorsal and the ventral rat hippocampus. Neuroscience. 2017;352:131-43.
3058. Kovác L. The 20 W sleep-walkers. EMBO Rep. 2010;11(1):2.
3059. Kow L-M, Pfaff DW. Responses of medullary reticulospinal and other reticular neurons to somatosensory and brainstem stimulation in anesthetized or freely-moving ovariectomized rats with or without estrogen treatment. Exp Brain Res. 1982 Jul;47(2):191-202.
3060. Koyama R, Ikegaya Y. The molecular and cellular mechanisms of axon guidance in mossy fiber sprouting. Front Neurol. 2018 May 29;9:382.
3061. Koyama R et al. Developmental switch in axon guidance modes of hippocampal mossy fibers in vitro. Dev Biol. 2004;267(1):29-42.
3062. Koyama R et al. Group II metabotropic glutamate receptor activation is required for normal hippocampal mossy fibre development in the rat. J Physiol. 2002;539(1):157-62.
3063. Kozakevych RB et al. Development of chitosan/gelatin-based scaffolds for nerve tissue engineering. In: Materials of the Neurology and rehabilitation international symposium «Peripheral nerve reconstruction after severe injures». Kyiv, National Bogomoletz Medical University, 2016 b:19-20.
3064. Kozakevych RB et al. Development of chitosan/carbon nanotubes composites for neural tissue engineering. In: Proceedings of Ukrainian conference with international participation «Chemistry, Physics and Technology of Surface». Kyiv, Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS Ukraine, 2016 a:172.
3065. Kragel PA et al. Functional MRI Can Be Highly Reliable, but It Depends on What You Measure: A Commentary on Elliott et al. (2020). Psychol Sci. 2021;32(4):622-6.
3066. Kramer AC et al. Tyrosine hydroxylase in the ventral tegmental area of rams with high or low libido — a role for dopamine. Anim Reprod Sci. 2017 Dec;187:152-8.
3067. Kraskov A et al. Slowly-Conducting Pyramidal Tract Neurons in Macaque and Rat. Cereb Cortex. 2020 May 14;30(5):3403-18.
3068. Kraskov A et al. The Corticospinal Discrepancy: Where are all the Slow Pyramidal Tract Neurons? Cereb Cortex. 2019 Aug 14;29(9):3977-81.
3069. Kraus BJ et al. During running in place, grid cells integrate elapsed time and distance run. Neuron. 2015 Nov;88(3):578-89.
3070. Kraus BJ et al. Hippocampal «time cells»: time versus path integration. Neuron. 2013;78(6):1090-101.
3071. Kraus N, Nicol T. Brainstem Encoding of Speech and Music Sounds in Humans. У книзі: The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem, K. Kandler (ed.). Oxford Academic, 2019. 824 p., P. 741-58.
3072. Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Gene Ther. 2002;9(11):754-8.
3073. Krause M, Theiss C, Brüne M. Ultrastructural alterations of von Economo neurons in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Anat Rec. 2017 Nov;300(11):2017-24.
3074. Krayenbühl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. Neurol Med Chir (Tokyo). 1968;10:1-24.
3075. Kraynak TE et al. Functional neuroanatomy of peripheral inflammatory physiology: a meta-analysis of human neuroimaging studies. Neurosci Biobehav Rev. 2018;94:76-92.
3076. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. Neuron. 2008 Nov 26;60(4):543-54.
3077. Krementsov DN et al. Genetic variation in chromosome Y regulates susceptibility to influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Mar 28;114(13):3491-6.

3078. Kremer H et al. Spiritual coping predicts CD4-cell preservation and undetectable viral load over four years. AIDS Care. 2015;27(1):71-9.
3079. Krenz NR, Weaver LC. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. Neuroscience. 1998;85(2):443-58.
3080. Krenzer M et al. Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. PLoS One. 2011;6(10):e24998.
3081. Kreukels BPC, Guillamon A. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. Int Rev Psychiatry. 2016;28(1):120-8.
3082. Krieger NR, Megill JR, Sterling P. Granule cells in the rat olfactory tubercle accumulate 3H-gamma-aminobutyric acid. J Comp Neurol. 1983;215(4):465-71.
3083. Krieger SN et al. Cerebral blood volume changes during brain activation. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(8):1618-31.
3084. Krimer LS et al. The entorhinal cortex: an examination of cyto- and myeloarchitectonic organization in humans. Cereb Cortex. 1997;7(8):722-31.
3085. Kroeger D et al. Cholinergic, glutamatergic, and GABAergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus have distinct effects on sleep/wake behavior in mice. J Neurosci. 2017 Feb 1;37(5):1352-66.
3086. Krohn F et al. The integrated brain network that controls respiration. Elife. 2023 Mar 8;12:e83654.
3087. Kropff E et al. Speed cells in the medial entorhinal cortex. Nature. 2015;523(7561):419-24.
3088. Krout KE, Belzer RE, Loewy AD. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. J Comp Neurol. 2002;448(1):53-101.
3089. Krout KE, Jansen ASP, Loewy AD. Periaqueductal gray matter projection to the parabrachial nucleus in rat. J Comp Neurol. 1998;401(4):437-54.
3090. Krout KE, Mettenleiter TC, Loewy AD. Single CNS neurons link both central motor and cardiosympathetic systems: a double-virus tracing study. Neuroscience. 2003;118(3):853-66.
3091. Krubitzer L, Padberg J. Evolution of Association Pallial Areas: Parietal Association Areas in Mammals. In: Encyclopedia of Neuroscience, Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U (eds). Heidelberg, Springer Berlin, 2009. 4398 p., P. 1225-1231.
3092. Krueger EA et al. Changes in sexual identity and substance use during young adulthood. Drug Alcohol Depend. 2022 Dec 1;241:109674.
3093. Krueger RC Jr et al. Neural progenitors populate the cerebrospinal fluid of preterm patients with hydrocephalus. J Pediatr. 2006 Mar;148(3):337-40.
3094. Krukoff TL et al. Expression of c-fos protein in rat brain elicited by electrical stimulation of the pontine parabrachial nucleus. J Neurosci. 1992;12(9):3582-90.
3095. Kruman II et al. Cell cycle activation linked to neuronal cell death initiated by DNA damage. Neuron. 2004 Feb 19;41(4):549-61.
3096. Krupic J, Burgess N, O'Keefe J. Neural representations of location composed of spatially periodic bands. Science. 2012 Aug 17;337(6096):853-7.
3097. Kruschwitz JD et al. Self-control is linked to interoceptive inference: craving regulation and the prediction of aversive interoceptive states induced with inspiratory breathing load. Cognition. 2019 Dec;193:104028.
3098. Krystal JH et al. Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective. Biol Psychiatry. 2017 May 15;81(10):874-85.
3099. Krzisch M et al. Pre-existing astrocytes form functional perisynaptic processes on neurons generated in the adult hippocampus. Brain Struct Funct. 2015 Jul;220(4):2027-42.
3100. Kshettry VR, Mindea SA, Batjer HH. The management of cranial injuries in antiquity and beyond. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E8.
3101. Kubanek J et al. Ultrasound elicits behavioral responses through mechanical effects on neurons and ion channels in a simple nervous system. J Neurosci. 2018;38(12):3081-91.
3102. Kubanek J et al. Ultrasound modulates ion channel currents. Sci Rep. 2016 Apr 26;6:24170.
3103. Kubin L. Carbachol models of REM sleep: recent developments and new directions. Arch Ital Biol. 2001 Feb;139(1-2):147-68.
3104. Kubin L. Sleep-wake control of the upper airway by noradrenergic neurons, with and without intermittent hypoxia. Prog Brain Res. 2014;209:255-74.
3105. Kubota D et al. Endogenous waves in hippocampal slices. J Neurophysiol. 2003;89(1):81-9.
3106. Kubota M et al. Greater epithelial ridge cells are the principal organoid-forming progenitors of the mouse cochlea. Cell Rep. 2021 Jan 19;34(3):108646.
3107. Kubota Y, Hattori R, Yui Y. Three distinct subpopulations of GABAergic neurons in rat frontal agranular cortex. Brain Res. 1994 Jun;649(1-2):159-73.
3108. Küchler M et al. Red nucleus projections to distinct motor neuron pools in the rat spinal cord. J Comp Neurol. 2002 Jul 8;448(4):349-59.
3109. Kucinski A, Sarter M. Modeling parkinson's disease falls associated with brainstem cholinergic systems decline. Behav Neurosci. 2015;129(2):96-104.
3110. Kuhla A et al. Advanced glycation end products are mitogenic signals and trigger cell cycle reentry of neurons in Alzheimer's disease brain. Neurobiol Aging. 2015;36(2):753-61.
3111. Kumar JR et al. Relaxin' the brain: a case for targeting the nucleus incertus network and relaxin-3/RXFP3 system in neuropsychiatric disorders. Br J Pharmacol. 2017 May;174(10):1061-76.
3112. Kumar M et al. Endogenous cerebellar neurogenesis in adult mice with progressive ataxia. Ann Clin Transl Neurol. 2014 Dec;1(12):968-81.
3113. Kumar R et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. World Neurosurg. 2018 May;113:e345–e363.
3114. Kumaran D, Maguire EA. The human hippocampus: cognitive maps or relational memory? J Neurosci. 2005 Aug 3;25(31):7254-9.
3115. Kumaran D, Melo HL, Duzel E. The emergence and representation of knowledge about social and nonsocial hierarchies. Neuron. 2012 Nov;76(3):653-66.
3116. Kumaran D et al. Computations underlying social hierarchy learning: distinct neural mechanisms for updating and representing self-relevant information. Neuron. 2016 Dec;92(5):1135-47.
3117. Kundi S, Bicknell R, Ahmed Z. The role of angiogenic and wound-healing factors after spinal cord injury in mammals. Neurosci Res. 2013 May–Jun;76(1-2):1-9.
3118. Kunec S, Hasselmo ME, Kopell N. Encoding and retrieval in the CA3 region of the hippocampus: a model of theta-phase separation. J Neurophysiol. 2005;94(1):70-82.
3119. Kunimatsu J, Suzuki TW, Ohmae S, Tanaka M. Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. Elife. 2018 Jul 2;7:e35676.
3120. Kunoy B. Legal problems relating to differences arising between recommendations of the CLCS and the submission of a particular state. Publ Ocean Dev. 2011;68:305-50.
3121. Kupcova Skalnikova H et al. Signaling proteins in spinal parenchyma and dorsal root ganglion in rat with spinal injury-induced spasticity. J Proteomics. 2013 Oct 8;91:41-57.
3122. Kuroki S, Tachibana M. Epigenetic regulation of mammalian sex determination. Mol Cell Endocrinol. 2018;468:31-8.
3123. Kurtzke JF. Epidemiology of spinal cord injury. Exp Neurol. 1975 Sep;48(3 pt. 2):163-236.
3124. Kuwaki T, Zhang W. Orexin neurons as arousal-associated modulators of central cardiorespiratory regulation. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):43-54.
3125. Kuwana SI et al. Electrophysiological and morphological characteristics of GABAergic respiratory neurons in the mouse pre-Bötzinger complex. Eur J Neurosci. 2006;23(3):667-74.
3126. Kweon HJ, Suh BC. Acid-sensing ion channels (ASICs): therapeutic targets for neurological diseases and their regulation. BMB Rep. 2013;46(6):295-304.
3127. Kwon BK et al. Reaxotomy of chronically injured rubrospinal neurons results in only modest cell loss. Exp Neurol. 2002;177(1):332-7.
3128. Kwon BK et al. Survival and regeneration of rubrospinal neurons 1 year after spinal cord injury. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 5;99(5):3246-51.
3129. Kwon D, Ahn HJ, Kang KS. Generation of human neural stem cells by direct phenotypic conversion. Results Probl Cell Differ. 2018;66:103-21.
3130. Labaka A et al. Biological sex differences in depression: a systematic review. Biol Res Nurs. 2018;20(4):383-92.
3131. Lacolley P et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. Cardiovasc Res. 2012;95(2):194-204.
3132. Lacoste B et al. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain. J Pineal Res. 2015;58(4):397-417.
3133. Lacroix JJ, Wijerathne TD. PIEZO channels as multimodal mechanotransducers. Biochem Soc Trans. 2025;53(1):BST20240419.
3134. Lacroix S et al. Bilateral corticospinal projections arise from each motor cortex in the macaque monkey: a quantitative study. J Comp Neurol. 2004 May 24;473(2):147-61.
3135. Ladher RK. Changing shape and shaping change: Inducing the inner ear. Semin Cell Dev Biol. 2017 May;65:39-46.
3136. Ladpli R, Brodal A. Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. Brain Res. 1968 Apr;8(1):65-96.

3137. Lagarde J et al. Neuropsychological disorders induced by cerebellar damage Ann Phys Rehabil Med. 2009;52(4):360-70.
3138. Lagos P et al. Effects on sleep of melanin-concentrating hormone (MCH) microinjections into the dorsal raphe nucleus. Brain Res. 2009;1265(5982):103-10.
3139. Lagos P et al. Microinjection of the melanin-concentrating hormone into the lateral basal forebrain increases REM sleep and reduces wakefulness in the rat. Life Sci. 2012;90(23-24):895-9.
3140. Lahav A, Skoe E. An acoustic gap between the NICU and womb: a potential risk for compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants. Front Neurosci. 2014 Dec 5;8:381.
3141. Lahoz-Beltra R, Hameroff SR, Dayhoff JE. Cytoskeletal logic: a model for molecular computation via Boolean operations in microtubules and microtubule-associated proteins. BioSystems. 1993;29(1):1-23.
3142. Lai HC, Seal RP, Johnson JE. Making sense out of spinal cord somatosensory development. Development. 2016 Oct 1;143(19):3434-48.
3143. Lainé J, Axelrad H. The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex. J Comp Neurol. 1994;339(2):159-73.
3144. Lai YY, Siegel JM. Brainstem-mediated locomotion and myoclonic jerks. I. Neural substrates. Brain Res. 1997;745(1-2):257-64.
3145. Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. J Neurosci. 1988;8(12):4790-6.
3146. Lai YY et al. Behavioral response and transmitter release during atonia elicited by medial medullary stimulation. J Neurophysiol. 2010; 104(4):2024-33.
3147. Lakatta EG, Maltsev VA, Vinogradova TM. A Coupled SYSTEM of intracellular Ca^{2+} clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. Circ Res. 2010;106(4):659-73.
3148. Lal A, Roudebush WE, Chosed RJ. Embryo biopsy can offer more information than just ploidy status. Front Cell Dev Biol. 2020 Feb 12;8:78.
3149. Lalonde R, Strazielle C. Neuroanatomical pathways underlying the effects of hypothalamo-hypophysial-adrenal hormones on exploratory activity. Rev Neurosci. 2017;28(6):617-48.
3150. Lalwani S et al. Hospital acquired infections: preventable cause of mortality in spinal cord injury patients. J Lab Physicians. 2014;6(1):36-9.
3151. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. J Neuroimmune Pharmacol. 2013;8(4):840-56.
3152. Lamas JA, Rueda-Ruzafa L, Herrera-Pérez S. Ion channels and thermosensitivity: TRP, TREK, or Both? Int J Mol Sci. 2019 May 14;20(10):2371.
3153. Lamb KM, Hirose H, Cavarocchi NC. Preparation and technical considerations for percutaneous cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. J Card Surg. 2013 Mar;28(2):190-2.
3154. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. Neuroimage. 2011;54(3):2492-502.
3155. Lamotte CC, Johns DR, de Lanerolle NC. Immunohistochemical evidence of indolamine neurons in monkey spinal cord. J Comp Neurol. 1982;206(4):359-70.
3156. Lamotte CC. Vasoactive intestinal polypeptide cerebrospinal fluid-contacting neurons of the monkey and cat spinal central canal. J Comp Neurol. 1987;258(4):527-41.
3157. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movernent: Robert Wartenbeg lecture. Neurology. 1980;30(12):1303-13.
3158. Landenmark HK, Forgan DH, Cockell CS. An Estimate of the Total DNA in the Biosphere. PLoS Biol. 2015;13(6):e1002168.
3159. Landry M, Lifshitz M, Raz A. Brain correlates of hypnosis: a systematic review and meta-analytic exploration. Neurosci Biobehav Rev. 2017;81:75-98.
3160. Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM. Differential visualization of dopamine D2 and D3 receptor sites in rat brain. A comparative study using in situ hybridization histochemistry and ligand binding autoradiography. Eur J Neurosci. 1993;5(2):145-53.
3161. Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM. Dopamine D3 receptor mRNA and binding sites in human brain. Brain Res Mol Brain Res. 1993;18(1-2):187-92.
3162. Lane N. Hot mitochondria? PLoS Biol. 2018 Jan 25;16(1):e2005113.
3163. Lang D, Glukhov AV. Functional microdomains in heart's pacemaker: a step beyond classical electrophysiology and remodeling. Front Physiol. 2018 Nov 27;9:1686.
3164. Lang R et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. Pharmacol Rev. 2015;67(1):118-75.
3165. Lange S et al. Brain pericyte plasticity as a potential drug target in CNS repair. Drug Discov Today. 2013 May;18(9-10):456-63.
3166. Langleben DD et al. Brain activity during simulated deception: an event-related functional magnetic resonance study. Neuroimage. 2002 Mar;15(3):727-32.
3167. Lanuza E et al. Sexual pheromones and the evolution of the reward system of the brain: the chemosensory function of the amygdala. Brain Res Bull. 2008;75(2-4):460-6.
3168. Lanza G et al. Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome. Sleep Med. 2017;31:49-60.
3169. Lapeyre E, Kuks JBM, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. NeuroRehabilitation. 2010;27(2):193-200.
3170. LaPlaca MC et al. High rate shear strain of three-dimensional neural cell cultures: A new in vitro traumatic brain injury model. J Biomech. 2005;38(5):1093-105.
3171. LaPlaca MC et al. Mechanoporation is a potential indicator of tissue strain and subsequent degeneration following experimental traumatic brain injury. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2019 Apr;64:2-13.
3172. Larkman AU, Kingdom U. Dendritic morphology of CAl pyramidal neurones from the rat hippocampus: II. Spine distributions. J Comp Neurol. 1995;171:161-71.
3173. Larriva-Sahd JA. Some predictions of Rafael Lorente de Nó 80 years later. Front Neuroanat. 2014 Dec 3;8:147.
3174. Larsen K et al. Differential A-to-I RNA editing of the serotonin-2C receptor G-protein-coupled, HTR2C, in porcine brain tissues. Biochimie. 2016;121:189-96.
3175. Lassek AM. The human pyramidal tract. II. A numerical investigation of the Betz cells of thc motor area. Arch Neurol Psychiut (Chic). 1940;44:718-24.
3176. Lasztóczi B et al. Terminal field and firing selectivity of cholecystokinin-expressing interneurons in the hippocampal CA3 area. J Neurosci. 2011;31(49):18073-93.
3177. Latash ML. One more time about motor (and non-motor) synergies. Exp Brain Res. 2021 Oct;239(10):2951-67.
3178. Latash ML. Understanding and Synergy: A Single Concept at Different Levels of Analysis? Front Syst Neurosci. 2021 Nov 18;15:735406.
3179. Latif WA, Ggha S. Understanding Neurobehavioural Dynamics: A Close-Up View on Psychiatry and Quantum Mechanics. Malays J Med Sci. 2019;26(1):147-56.
3180. Latuske P, Toader O, Allen K. Interspike intervals reveal functionally distinct cell populations in the medial entorhinal cortex. J Neurosci. 2015 Aug 5;35(31):10963-76.
3181. Lauer M, Senitz D. Dendritic excrescences seem to characterize hippocampal CA3 pyramidal neurons in humans. J Neural Transm. 2006;113(10):1469-75.
3182. Laureys S et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. Neuroimage. 2002 Oct;17(2):732-41.
3183. Lavazza A, Massimini M. Cerebral organoids and consciousness: how far are we willing to go? J Med Ethics. 2018;44(9):613-4.
3184. Lavelle WF, Carl AL. From advanced imaging... When a broken pencil is more than just a broken pencil. Spine J. 2005;5(4):473-4.
3185. Lavezzi AM et al. Cytoarchitectural organization of the parabrachial/Kölliker-Fuse complex in man. Brain Dev. 2004;26(5):316-20.
3186. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. J Comp Neurol. 1994;344(2):210-31.
3187. Lawson RP et al. The habenula encodes negative motivational value associated with primary punishment in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Aug 12;111(32):11858-63.
3188. Lay S et al. Circling around the uncanny valley: design principles for research into the relation between human likeness and eeriness. Iperception. 2016 Dec 6;7(6):2041669516681309.

3189. Lazarczyk MJ et al. The intracellular domain of major histocompatibility class-I proteins is essential for maintaining excitatory spine density and synaptic ultrastructure in the brain. Sci Rep. 2023;13(1):6448.
3190. Lazarini F et al. Adult neurogenesis restores dopaminergic neuronal loss in the olfactory bulb. J Neurosci. 2014 Oct 22;34(43):14430-42.
3191. Lazarus M et al. Arousal effect of caffeine depends on adenosine A2A receptors in the shell of the nucleus accumbens. J Neurosci. 2011 Jul 6;31(27):10067-75.
3192. Lazarus M et al. Role of the basal ganglia in the control of sleep and wakefulness. Curr Opin Neurobiol. 2013 Oct;23(5):780-5.
3193. Le Blon D et al. Immune remodelling of stromal cell grafts in the central nervous system: therapeutic inflammation or (harmless) side-effect? J Tissue Eng Regen Med. 2017 Oct;11(10):2846-52.
3194. Le Duigou C et al. Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network. Front Cell Neurosci. 2014 Jan 8;7:262.
3195. Le Pera D et al. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. Clin Neurophysiol. 2001 Sep;112(9):1633-41.
3196. Le Van Quyen M et al. High-frequency oscillations in human and monkey neocortex during the wake-sleep cycle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 16;113(33):9363-8. Lertkiatmongkol P et al. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). Curr Opin Hematol. 2016;23(3):253-9.
3197. Lebedev MA, Pimashkin A, Ossadtchi A. Navigation patterns and scent marking: underappreciated contributors to hippocampal and entorhinal spatial representations? Front Behav Neurosci. 2018 Jun 5;12:98.
3198. Lebow MA, Chen A. Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2016;21(4):450-63.
3199. Lecchini-Visintini A et al. The pulsing brain: state of the art and an interdisciplinary perspective. Interface Focus. 2025;15(1):20240058.
3200. Lecourtier L, Kelly PH. A conductor hidden in the orchestra? Role of the habenular complex in monoamine transmission and cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2007;31(5):658-72.
3201. Lecrux C, Bourourou M, Hamel E. How reliable is cerebral blood flow to map changes in neuronal activity? Auton Neurosci. 2019 Mar;217:71-9.
3202. Leder H, Nadal M. Ten years of a model of aesthetic appreciation and aesthetic judgments: the aesthetic episode — developments and challenges in empirical aesthetics. Br J Psychol. 2014 Nov;105(4):443-64.
3203. Lee AG et al. Stress amplifies sex differences in primate prefrontal profiles of gene expression. Biol Sex Differ. 2017 Nov 2;8(1):36.
3204. Lee AM et al. Identification of a brainstem circuit regulating visual cortical state in parallel with locomotion. Neuron. 2014;83(2):455-66.
3205. Lee AS et al. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. Nat Med. 2013;19(8):998-1004.
3206. Lee BH et al. Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain. Brain Res. 2004 Sep 10;1020(1-2):37-44.
3207. Lee BN, Grubbs JB. Problem gambling within sexual and gender minorities: A systematic review. Addict Behav. 2023 Sep;144:107742.
3208. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. Brain. 2014;137(1):12-32.
3209. Lee CL, Kuo HC. Long-term efficacy and safety of repeated intravescial onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Toxins (Basel). 2015;7(10):4283-93.
3210. Lee DA et al. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. Nat Neurosci. 2012 Mar 25;15(5):700-2.
3211. Lee DJ et al. Review of the neural oscillations underlying meditation. Front Neurosci. 2018 Mar 26;12:178.
3212. Lee HJ et al. Cholinergic vs. noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. J Comp Neurol. 1988;275(4):469-92.
3213. Lee HS, Kim MA, Waterhouse BD. Retrograde double-labeling study of common afferent projections to the dorsal raphe and the nuclear core of the locus coeruleus in the rat. J Comp Neurol. 2005;481(2):179-93.
3214. Lee IS et al. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(6):793-805.
3215. Lee JK, Zheng B. Role of myelin-associated inhibitors in axonal repair after spinal cord injury. Exp Neurol. 2012;235(1):33-42.
3216. Lee JW, Jung MW. Separation or binding? Role of the dentate gyrus in hippocampal mnemonic processing. Neurosci Biobehav Rev. 2017;75:183-94.
3217. Lee JW et al. Predifferentiated GABAergic neural precursor transplants for alleviation of dysesthetic central pain following excitotoxic spinal cord injury. Front Physiol. 2012 May 31;3:167.
3218. Lee KE et al. The neuroprotective mechanism of ampicillin in a mouse model of transient forebrain ischemia. Korean J Physiol Pharmacol. 2016;20(2):185-92.
3219. Lee K et al. Molecular mechanism of Jmjd3-mediated interleukin-6 gene regulation in endothelial cells underlying spinal cord injury. J Neurochem. 2012 Jul;122(2):272-82.
3220. Lee MH et al. Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons. Nature. 2018 Nov;563(7733):639-45.
3221. Lee SJ, Nam TW, Kim CH, Hwang JM. Knowledge and attitude of nonpsychiatric physicians regarding suicide in spinal cord injury patients and need for structured psychiatric education for suicide prevention: A prospective survey pilot study. Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(11):e14901.
3222. Lee SR et al. Atrial innervation patterns of intrinsic cardiac autonomic nerves. J Korean Med Sci. 2018 Aug 27;33(39):e253.
3223. Lee SW et al. Epidemiology of demographic, clinical characteristics and hospital course of patients with spinal cord injury associated with vertebral fracture in a large private health care system in the United States. J Spinal Cord Med. 2024;47(6):933-43.
3224. Lee SW et al. Epidemiology of demographic, clinical characteristics and hospital course of patients with spinal cord injury associated with vertebral fracture in a large private health care system in the United States. J Spinal Cord Med. 2024 Nov;47(6):933-43.
3225. Lee T et al. I want to lie about not knowing you, but my precuneus refuses to cooperate. Sci Rep. 2013;3:1636.
3226. Lee WC et al. Anatomy and function of an excitatory network in the visual cortex. Nature. 2016 Apr 21;532(7599):370-4.
3227. Lee Y, Kim B, Choi S. On-chip cell staining and counting platform for the rapid detection of blood cells in cerebrospinal fluid. Sensors (Basel). 2018 Apr 7;18(4):1124.
3228. Lee YJ. Cell Fate Determination of Lymphatic Endothelial Cells. Int J Mol Sci. 2020 Jul 6;21(13):4790.
3229. Leemann S et al. The PV2 cluster of parvalbumin neurons in the murine periaqueductal gray: connections and gene expression. Brain Struct Funct. 2022;227(6):2049-72.
3230. Leffler SR et al. A mathematical model of granule cell generation during mouse cerebellum development. Bull Math Biol. 2016;78(5):859-78.
3231. Legon W et al. Neuromodulation with single-element transcranial focused ultrasound in human thalamus. Hum Brain Mapp. 2018;39(5):1995-2006.
3232. Legéndy CR. On the «data stirring» role of the dentate gyrus of the hippocampus. Rev Neurosci. 2017;28(6):599-615.
3233. Lehmann ED, Deutsch T. Application of computers in diabetes care — a review. I. Computers for data collection and interpretation. Med Inform (Lond). 1995 Oct–Dec;20(4):281-302. — не пам'ятаю по змісту
3234. Lehoux S, Jones EA. Shear stress, arterial identity and atherosclerosis. Thromb Haemost. 2016 Mar;115(3):467-73.
3235. Lehtinen MK et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. Neuron. 2011 Mar 10;69(5):893-905.
3236. Leibovici L. Effects of remote, retroactive intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: Randomised controlled trial. Br Med J. 2001;323(7327):1450-1.
3237. Leija-Salazar M, Piette C, Proukakis C. Review: Somatic mutations in neurodegeneration. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Apr;44(3):267-85.
3238. Leiner HC. Solving the mystery of the human cerebellum. Neuropsychol Rev. 2010;20(3):229-35.
3239. Leise EM. Modular construction of nervous systems: a basic principle of design for invertebrates and vertebrates. Brain Res Brain Res Rev. 1990 Jan–Apr;15(1):1-23.
3240. Leite-Almeida H, Valle-Fernandes A, Almeida A. Brain projections from the medullary dorsal reticular nucleus: An anterograde and retrograde tracing study in the rat. Neuroscience. 2006;140(2):577-95.
3241. Leite J et al. Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. PLoS One. 2011;6(9):e24140.
3242. Leitner FC et al. Spatially segregated feedforward and feedback neurons support differential odor processing in the lateral entorhinal cortex. Nat Neurosci. 2016 Jul;19(7):935-44.
3243. Leloup L et al. Cathodal transcranial direct current stimulation on the right temporo-parietal junction modulates the use of mitigating circumstances during moral judgments. Front Hum Neurosci. 2016 Jul 12;10:355.

3244. Lemmon VP et al. MIASCI Consortium. Minimum information about a spinal cord injury experiment: a proposed reporting standard for spinal cord injury experiments. J Neurotrauma. 2014 Aug 1;31(15):1354-61.
3245. Lemon N, Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors contribute to de novo hippocampal LTD mediated by novel spatial exploration or locus coeruleus activity. Cereb Cortex. 2012;22(9):2131-8.
3246. Lemon R, Kraskov A. Starting and stopping movement by the primate brain. Brain Neurosci Adv. 2019 Mar 15;3:2398212819837149.
3247. Lemon R. Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system. F1000Res. 2019 Mar 11;8:F1000 Faculty Rev-274.
3248. Lemon RN. Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci. 2008;31:195-218.
3249. Lemon RN. The Cortical «Upper Motoneuron» in Health and Disease. Brain Sci. 2021 May 12;11(5):619.
3250. Lenc T, Keller PE, Varlet M, Nozaradan S. Neural tracking of the musical beat is enhanced by low-frequency sounds. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(32):8221-6.
3251. Lenggenhager B et al. Video ergo sum: manipulating bodily self-consciousness. Science. 2007 Aug 24;317(5841):1096-9.
3252. Lent R et al. How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision. Eur J Neurosci. 2012 Jan;35(1):1-9.
3253. Leonard CS, Llinás R. Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling rem sleep: an in vitro electrophysiological study. Neuroscience. 1994;59(2):309-30.
3254. Leone AG et al. Cancer in Transgender and Gender-Diverse Persons: A Review. JAMA Oncol. 2023 Apr 1;9(4):556-63.
3255. Leung AK, Sigalet DL. Acute abdominal pain in children. Am Fam Physician. 2003 Jun 1;67(11):2321-6.
3256. Leuwer RM, Westhofen M. Surgical anatomy of the singular nerve. Acta Otolaryngol. 1996 Jul;116(4):576-80.
3257. Levant B. Differential distribution of D3 dopamine receptors in the brains of several mammalian species. Brain Res. 1998;800(2):269-74.
3258. Levasseur A, Mac-Thiong JM, Richard-Denis A. Are early clinical manifestations of spasticity associated with long-term functional outcome following spinal cord injury? A retrospective study. Spinal Cord. 2021;59(8):910-6.
3259. Levenson JC et al. Sleep among gender minority adolescents. Sleep. 2021 Mar 12;44(3):zsaa185.
3260. Levey AI et al. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. J Neurosci. 1991;11(10):3218-26.
3261. Levin S. Crippling disorders in the Bible. S Afr Med J. 1957;31(1):16-7.
3262. Levinson HN. The cerebellar-vestibular predisposition to anxiety disorders. Percept Mot Skills. 1989;68(1):323-38.
3263. Levit D et al. Pain and transition: evaluating fibromyalgia in transgender individuals. Clin Exp Rheumatol. 2021 May-Jun;39 Suppl 130(3):27-32.
3264. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. J Neural Transm (Vienna). 2014 Aug;121(8):1029-75.
3265. Levitt M, Levitt JH. The deafferentation syndrome in monkeys: dysesthesias of spinal origin. Pain. 1981;10(2):129-47.
3266. Levy DJ, Glimcher PW. The root of all value: a neural common currency for choice. Curr Opin Neurobiol. 2012 Dec;22(6):1027-38.
3267. Levy Nogueira M et al. Mechanical stress as the common denominator between chronic inflammation, cancer, and Alzheimer's disease. Front Oncol. 2015 Sep 17;5:197.
3268. Levy WB, Calvert VG. Communication consumes 35 times more energy than computation in the human cortex, but both costs are needed to predict synapse number. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(18):e2008173118.
3269. Lewin R. Is your brain really necessary? Science. 1980 Dec 12;210(4475):1232-4.
3270. Lewis FT. The significance of the term hippocampus. J Comp Neurol. 1923;35(3):213-30.
3271. Lewis GJ et al. Widespread associations between trait conscientiousness and thickness of brain cortical regions. Neuroimage. 2018 Aug 1;176:22-8.
3272. Lewis JE et al. Examining gender-specific mental health risks after gender-affirming surgery: a national database study. J Sex Med. 2025 Feb 25:qdaf026.
3273. Lewis KE. How do genes regulate simple behaviours? Understanding how different neurons in the vertebrate spinal cord are genetically specified. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2006;361(1465):45-66.
3274. Lia A et al. Two decades of astrocytes in neurovascular coupling. Front Netw Physiol. 2023;3:1162757.
3275. Li AS et al. Exploring the ability to deceive in children with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord. 2011;41(2):185-95.
3276. Li D et al. Asphyxia-activated corticocardiac signaling accelerates onset of cardiac arrest. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 21;112(16):E2073-82.
3277. Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. Nat Med. 2003 Oct;9(10):1293-9.
3278. Li H et al. Three-dimensional tonotopic mapping of the human cochlea based on synchrotron radiation phase-contrast imaging. Sci Rep. 2021 Feb 24;11(1):4437.
3279. Li J, Zhou J, Shi Y. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. Ann Anat. 1996;178(3):259-61.
3280. Li J. Liquid-liquid phase separation in hair cell stereocilia development and maintenance. Comput Struct Biotechnol J. 2023 Feb 24;21:1738-45.
3281. Li J et al. Connectivity of pacemaker neurons in the neonatal rat superficial dorsal horn. J Comp Neurol. 2015 May 1;523(7):1038-53.
3282. Li J et al. PIEZO2 mediates ultrasonic hearing via cochlear outer hair cells in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jul 13;118(28):e2101207118.
3283. Li J et al. Transcranial direct current stimulation of the right lateral prefrontal cortex changes a priori normative beliefs in voluntary cooperation. Front Neurosci. 2018 Aug 31;12:606.
3284. Li K et al. Human iPS cell-derived astrocyte transplants preserve respiratory function after spinal cord injury. Exp Neurol. 2015 Sep;271:479-92.
3285. Li LS et al. Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats. PeerJ. 2017 Jan 10;5:e2865.
3286. Li N et al. Nuclear spin attenuates the anesthetic potency of xenon isotopes in mice: implications for the mechanisms of anesthesia and consciousness. Anesthesiology. 2018 Aug;129(2):271-7.
3287. Li P et al. 3D Digital Anatomic Angioarchitecture of the Rat Spinal Cord: A Synchrotron Radiation Micro-CT Study. Front Neuroanat. 2020 Jul 22;14:41.
3288. Li SB, Jones JR, de Lecea L. Hypocretins, neural systems, physiology, and psychiatric disorders. Curr Psychiatry Rep. 2016 Jan;18(1):7.
3289. Li T et al. The finer scale of consciousness: quantum theory. Ann Transl Med. 2019 Oct;7(20):585.
3290. Li W et al. Notch inhibition induces mitotically generated hair cells in mammalian cochleae via activating the Wnt pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6;112(1):166-71.
3291. Li WG, Xu TL. ASIC3 channels in multimodal sensory perception. ACS Chem Neurosci. 2011;2(1):26-37.
3292. Li X-G et al. Axonal and dendritic arborization of an intracellularly labeled chandelier cell in the CA1 region of rat hippocampus. Exp Brain Res. 1992 Sep;90(3):519-25.
3293. Li X-J et al. Follistatin promotes LIN28B-mediated supporting cell reprogramming and hair cell regeneration in the murine cochlea. Sci Adv. 2022 Feb 11;8(6):eabj7651.
3294. Li X et al. A diffusion tensor imaging study of brain microstructural changes related to religion and spirituality in families at high risk for depression. Brain Behav. 2019 c;9(2):e01209.
3295. Li X et al. Aligned scaffolds with biomolecular gradients for regenerative medicine. Polymers (Basel). 2019 a;11(2):341.
3296. Li X et al. Aquaporin-4 maintains ependymal integrity in adult mice. Neuroscience. 2009;162(1):67-77.
3297. Li X et al. Inconsistency between cortical reorganization and functional connectivity alteration in the sensorimotor cortex following incomplete cervical spinal cord injury. Brain Imaging Behav. 2020 Dec;14(6):2367-77.
3298. Li X et al. Meningeal lymphatic vessels mediate neurotropic viral drainage from the central nervous system. Nat Neurosci. 2022 May;25(5):577-87.

3299. Li X et al. Scaffold-facilitated locomotor improvement post complete spinal cord injury: motor axon regeneration versus endogenous neuronal relay formation. Biomaterials. 2019 b;197:20-31.
3300. Li X et al. The dorsal raphe nucleus receives afferents from alpha-like retinal ganglion cells and intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Dec;56(13):8373-81.
3301. Li XG et al. The hippocampal CA3 network: an in vivo intracellular labeling study. J Comp Neurol. 1994;339(2):181-208.
3302. Li XJ et al. TRIM71 reactivation enhances the mitotic and hair cell-forming potential of cochlear supporting cells. EMBO Rep. 2023 Sep 6;24(9):e56562.
3303. Li Y, Bennett DJ. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats. J Neurophysiol. 2003;90(2):857-69.
3304. Li Y, Gorassini MA, Bennett DJ. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. J Neurophysiol. 2004;91(2):767-83.
3305. Li Y, Grosh K. Direction of wave propagation in the cochlea for internally excited basilar membrane. J Acoust Soc Am. 2012 Jun;131(6):4710-21.
3306. Li Y, Grosh K. The Coda of the Transient Response in a Sensitive Cochlea: A Computational Modeling Study. PLoS Comput Biol. 2016 Jul 5;12(7):e1005015.
3307. Li Y et al. Electronic bypass of spinal lesions: activation of lower motor neurons directly driven by cortical neural signals. J Neuroeng Rehabil. 2014 a;11:107.
3308. Li Y et al. Optimization of a mouse locomotor rating system to evaluate compression-induced spinal cord injury: correlation of locomotor and morphological injury indices. J Neurosurg Spine. 2006;4(2):165-73.
3309. Li Y et al. Pericytes impair capillary blood flow and motor function after chronic spinal cord injury. Nat Med. 2017 Jun;23(6):733-41.
3310. Li Y et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. Physiol Rev. 2014;94(4):991-1026.
3311. Li Y et al. Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. J Neurophysiol. 2014 b;111(1):145-63.
3312. Li Z, Brittan M, Mills NL. A Multimodal Omics Framework to Empower Target Discovery for Cardiovascular Regeneration. Cardiovasc Drugs Ther. 2024;38(2):223-36.
3313. Li Z et al. Micro-CT study of the human cochlear aqueduct. Surg Radiol Anat. 2018 Jun;40(6):713-20.
3314. Liang H, Watson C, Paxinos G. Terminations of reticulospinal fibers originating from the gigantocellular reticular formation in the mouse spinal cord. Brain Struct Funct. 2016;221(3):1623-33.
3315. Liang X, Evans SM, Sun Y. Development of the cardiac pacemaker. Cell Mol Life Sci. 2017 Apr 21;74(7):1247-59.
3316. Liberati G et al. Nociceptive local field potentials recorded from the human insula are not specific for nociception. PLoS Biol. 2016 Jan 6;14(1):e1002345.
3317. Liddelow SA et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017 Jan 26;541(7638):481-7.
3318. Liesveld JL, Rothberg PG. Mixed chimerism in SCT: conflict or peaceful coexistence? Bone Marrow Transplant. 2008;42(5):297-310.
3319. Li et al. Genetic lineage tracing of nonmyocyte population by dual recombinases. Circulation. 2018 Aug 21;138(8):793-805.
3320. Lifshitz M, van Elk M, Luhrmann TM. Absorption and spiritual experience: a review of evidence and potential mechanisms. Conscious Cogn. 2019 Aug;73:102760.
3321. Lim DA, Alvarez-Buylla A. The adult ventricular-subventricular zone (V-SVZ) and olfactory bulb (OB) neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 May 2;8(5):a018820.
3322. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. Hear Res. 1986;22:117-46.
3323. Lim R, Brichta AM. Anatomical and physiological development of the human inner ear. Hear Res. 2016 Aug;338:9-21.
3324. Lim SW et al. Anxiety and depression in patients with traumatic spinal cord injury: a nationwide population-based cohort study. PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0169623.
3325. Limanowski J, Hecht H. Where do we stand on locating the self? Psychology. 2011;02(04):312-7.
3326. Lin A et al. A Review of Functional Restoration From Spinal Cord Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury. Neurospine. 2022;19(3):703-34.
3327. Lin CJ, Bozovic D. Effects of Efferent Activity on Hair Bundle Mechanics. J Neurosci. 2020 Mar 18;40(12):2390-402.
3328. Lin J et al. Correction: Neural correlates of creative insight: Amplitude of low-frequency fluctuation of resting-state brain activity predicts creative insight. PLoS One. 2019 Feb 27;14(2):e0213212.
3329. Lin J et al. Neural correlates of creative insight: amplitude of low-frequency fluctuation of resting-state brain activity predicts creative insight. PLoS One. 2018 Aug 30;13(8):e0203071. Erratum in: PLoS One. 2019 Feb 27;14(2):e0213212.
3330. Lin LC et al. Preferential tau aggregation in von Economo neurons and fork cells in frontotemporal lobar degeneration with specific MAPT variants. Acta Neuropathol Commun. 2019 Oct 22;7(1):159.
3331. Lin L et al. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) improved functional recovery of spinal cord injury partly by promoting axonal regeneration. Neurochem Int. 2018;115:80-4.
3332. Lin LH et al. Astrocytes in the rat nucleus tractus solitarii are critical for cardiovascular reflex control. J Neurosci. 2013;33(47):18608-17.
3333. Lin XY et al. Cell Transplantation and neuroengineering approach for spinal cord injury treatment: a summary of current laboratory findings and review of literature. Cell Transplant. 2016;25(8):1425-38.
3334. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. J Card Surg. 2012;27(4):481-92.
3335. Lin Z et al. Ultrasound stimulation modulates voltage-gated potassium currents associated with action potential shape in hippocampal CA1 pyramidal neurons. Front Pharmacol. 2019 May 22;10:544.
3336. Lindenfors P. Divine placebo: health and the evolution of religion. Hum Ecol. 2009; 47:157-63.
3337. Lindsay SL, Barnett SC. Are nestin-positive mesenchymal stromal cells a better source of cells for CNS repair? Neurochem Int. 2017;106:101-7.
3338. Lindsey BG, Rybak IA, Smith JC. Computational models and emergent properties of respiratory neural networks. Compr Physiol. 2012 Jul;2(3):1619-70.
3339. Lindsley DB, Bowden JW, Magoun HW. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1949;1(4):475-86.
3340. Lindström M, Rosvall M. Sexual orientation and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study in southern Sweden. Public Health Pract (Oxf). 2020 Jul 12;1:100032.
3341. Lindvall O, Stenevi U. Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat. Cell Tissue Res. 1978;190(3):383-407.
3342. Ling T et al. Full-field interferometric imaging of propagating action potentials. Light Sci Appl. 2018 Dec 12;7:107.
3343. Lingam M, Frank A, Balbi A. Planetary Scale Information Transmission in the Biosphere and Technosphere: Limits and Evolution. Life (Basel). 2023;13(9):1850.
3344. Linninger AA et al. Starling forces drive intracranial water exchange during normal and pathological states. Croat Med J. 2017;58(6):384-94.
3345. Lintunen M et al. Postnatal expression of H1-receptor mRNA in the rat brain: correlation to L-histidine decarboxylase expression and local upregulation in limbic seizures. Eur J Neurosci. 1998;10(7):2287-301.
3346. Lipovsek M, Elgoyhen AB. The evolutionary tuning of hearing. Trends Neurosci. 2023 Feb;46(2):110-123.
3347. Lipschitz R, Block J. Stab wounds of the spinal cord. Lancet. 1962 Jul;280(7248):169-72.
3348. Lisman J. The challenge of understanding the brain: where we stand in 2015. Neuron. 2015 May 20;86(4):864-82.
3349. Lisman J. Working memory: the importance of theta and gamma oscillations. Curr Biol. 2010;20(11):R490-2.
3350. Lisman JE, Jensen O. The θ-γ neural code. Neuron. 2013 Mar 20;77(6):1002-16.
3351. Lisman JE. Role of the dual entorhinal inputs to hippocampus: a hypothesis based on cue/action (non-self/self) couplets. Prog Brain Res. 2007;163:615-26.
3352. Liszczak TM et al. Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. J Neurosurg. 1983;58(1):18-26.
3353. Litt A et al. Is the brain a quantum computer? Cogn Sci. 2006;30(3):593-603.

3354. Liu A et al. Effects of vagus nerve stimulation on cognitive functioning in rats with cerebral ischemia reperfusion. J Transl Med. 2016 Apr 27;14:101.
3355. Liu AK et al. Hippocampal CA2 Lewy pathology is associated with cholinergic degeneration in Parkinson's disease with cognitive decline. Acta Neuropathol Commun. 2019;7(1):61.
3356. Liu AKL et al. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2015;129(4):527-40.
3357. Liu AKL et al. Review: revisiting the human cholinergic nucleus of the diagonal band of Broca. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44(7):647-62.
3358. Liu AY et al. Brain stimulation in the treatment of late-life severe mental illness other than unipolar nonpsychotic depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Mar;22(3):216-40.
3359. Liu C et al. Towards tunable consensus clustering for studying functional brain connectivity during affective processing. Int J Neural Syst. 2017 Mar;27(2):1650042.
3360. Liu CY et al. Morphological and physiological evidence of a synaptic connection between the lateral parabrachial nucleus and neurons in the A7 catecholamine cell group in rats. J Biomed Sci. 2015 Sep 18;22(1):79.
3361. Liu D, Pavathuparambil Abdul Manaph N, Al-Hawwas M, Zhou XF, Liao H. Small molecules for neural stem cell induction. Stem Cells Dev. 2018 Mar 1;27(5):297-312.
3362. Liu F et al. Natural polymers for organ 3D bioprinting. Polymers (Basel). 2018 Nov 16;10(11):1278.
3363. Liu H et al. Molecular and cytological profiling of biological aging of mouse cochlear inner and outer hair cells. Cell Rep. 2022 Apr 12;39(2):110665.
3364. Liu J, Lughofer E, Zeng X. Toward model building for visual aesthetic perception. Comput Intell Neurosci. 2017;2017:1292801.
3365. Liu J et al. Nestin-expressing cell types in the temporal lobe and hippocampus: morphology, differentiation, and proliferative capacity. Glia. 2018 Jan;66(1):62-77.
3366. Liu J et al. Suppression of stimulus artifact contaminating electrically evoked electromyography. NeuroRehabilitation. 2014;34(2):381-9.
3367. Liu KY, Howard R. Why has adult hippocampal neurogenesis had so little impact on psychiatry? Br J Psychiatry. 2018;212(4):193-4.
3368. Liu P et al. Crosstalk between the gut microbiota and the brain: an update on neuroimaging findings. Front Neurol. 2019 Aug 13;10:883.
3369. Liu P et al. Disrupted intrinsic connectivity of the periaqueductal gray in patients with functional dyspepsia: a resting-state fMRI study. Neurogastroenterol Motil. 2017 Aug;29(8):1-8.
3370. Liu PF et al. Activation of P2X3 receptors in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus neurons reduces formalin-induced pain behavior via PAG in a rat model. Neuroscience. 2017 Sep 1;358:93-102.
3371. Liu RT et al. Prevalence and correlates of non-suicidal self-injury among lesbian, gay, bisexual, and transgender individuals: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2019 Dec;74:101783.
3372. Liu RT et al. Suicidal Ideation and Behavior Among Sexual Minority and Heterosexual Youth: 1995-2017. Pediatrics. 2020 Mar;145(3):e20192221.
3373. Liu S, Xie YY, Wang B. Role and prospects of regenerative biomaterials in the repair of spinal cord injury. Neural Regen Res. 2019;14(8):1352-63.
3374. Liu S et al. A Comparative Study of Different Stem Cell Transplantation for Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. World Neurosurg. 2022;159:e232-e243.
3375. Liu S et al. Biomaterial-supported cell transplantation treatments for spinal cord injury: challenges and perspectives. Front Cell Neurosci. 2018 Jan 11;11:430.
3376. Liu S et al. Brain activity and connectivity during poetry composition: toward a multidimensional model of the creative process. Hum Brain Mapp. 2015 Sep;36(9):3351-72.
3377. Liu SG et al. ZL006 protects spinal cord neurons against ischemia-induced oxidative stress through AMPK-PGC-1α-Sirt3 pathway. Neurochem Int. 2017 Sep;108:230-7.
3378. Liu SJ et al. Long-term synaptic plasticity in cerebellar stellate cells. Cerebellum. 2008;7(4):559-62.
3379. Liu SQJ, Cull-Candy SG. Synaptic activity at calcium-permeable AMPA receptors induces a switch in receptor subtype. Nature. 2000;405 (6785):454-8.
3380. Liu W et al. Distribution of Immune Cells Including Macrophages in the Human Cochlea. Front Neurol. 2021 Nov 22;12:781702.
3381. Liu X, Li SJ, Hudetz AG. Increased precuneus connectivity during propofol sedation. Neurosci Lett. 2014;561:18-23.
3382. Liu X et al. A Comparison of PKD2L1-Expressing Cerebrospinal Fluid Contacting Neurons in Spinal Cords of Rodents, Carnivores, and Primates. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13582.
3383. Liu X et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in neurodegenerative diseases with cognitive impairment: an update on evidence and mechanisms. Neural Regen Res. 2025 Feb 24, Epub ahead of print.
3384. Liu X et al. Development of electrophysiological properties of nucleus gigantocellularis neurons correlated with increased CNS arousal. Dev Neurosci. 2016;38(4):295-310.
3385. Liu X et al. Repulsive guidance molecule b inhibits neurite growth and is increased after spinal cord injury. Biochem Biophys Res Commun. 2009;382(4):795-800.
3386. Liu Y, Sumpter DJT. Is the golden ratio a universal constant for self-replication? PLoS One. 2018 Jul 16;13(7):e0200601.
3387. Liu YC, Sachs BD. Erectile function in male rats after lesions in the lateral paragigantocellular nucleus. Neurosci Lett. 1999;262(3):203-6.
3388. Liu Y et al. Brainstem and thalamic projections from a craniovascular sensory nervous centre in the rostral cervical spinal dorsal horn of rats. Cephalalgia. 2009;29(9):935-48.
3389. Liu Y et al. Grafts of BDNF-producing fibroblasts rescue axotomized rubrospinal neurons and prevent their atrophy. Exp Neurol. 2002;178(2):150-64.
3390. Liu Y et al. Impact of Alternative Splicing on the Human Proteome. Cell Rep. 2017 Aug 1;20(5):1229-41.
3391. Liu Y et al. Repulsive Wnt signaling inhibits axon regeneration after CNS injury. J Neurosci. 2008 Aug 13;28(33):8376-82.
3392. Liu Z et al. Age-dependent in vivo conversion of mouse cochlear pillar and Deiters' cells to immature hair cells by Atoh1 ectopic expression. J Neurosci. 2012 May 9;32(19):6600-10.
3393. Liu ZH. Mechanisms and novel therapies in cervical spinal cord injury. 2015. Thesis submitted to the Queen Mary University of London in candidature for the degree of Doctor of Philosophy. 285 p. Available from: http://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/12862. Див. також: Liu ZH, Yip PK, Adams L, Davies M, Lee JW, Michael GJ, Priestley JV, Michael-Titus AT. A single bolus of docosahexaenoic acid promotes neuroplastic changes in the innervation of spinal cord interneurons and motor neurons and improves functional recovery after spinal cord injury. J Neurosci. 2015 Sep 16;35(37):12733-52.
3394. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT method. Methods. 2001;25(4):402-8.
3395. Livesey AC, Wall MB, Smith AT. Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. Neuropsychologia. 2007;45(2):321-31.
3396. Livesey MR et al. Maturation and electrophysiological properties of human pluripotent stem cell-derived oligodendrocytes. Stem Cells. 2016 Apr;34(4):1040-53.
3397. Livingston NA et al. Identifying Posttraumatic Stress Disorder and Disparity Among Transgender Veterans Using Nationwide Veterans Health Administration Electronic Health Record Data. LGBT Health. 2022 Feb-Mar;9(2):94-102.
3398. Lledo PM, Valley M. Adult olfactory bulb neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Aug 1;8(8):a018945.
3399. Llewellyn-Smith IJ, Gnanamanickam GJ, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon (PPG) neurons innervate neurochemically identified autonomic neurons in the mouse brainstem. Neuroscience. 2013 Jan 15;229:130-43.
3400. Llewellyn-Smith IJ et al. Preproglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain. Neuroscience. 2011 Apr;180(0):111-21.
3401. Llinás RR, Walton KD, Lang EJ. Cerebellum. У книзі: The Synaptic Organization of the Brain, G. M. Shepherd (ed.). New York, Oxford University Press, 2004. 736 p., P. 271-310.
3402. Llorens-Martín M et al. Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer's disease. Front Neuroanat. 2014;8:38.

3403. Lo Giudice C et al. Quantifying RNA Editing in Deep Transcriptome Datasets. Front Genet. 2020 Mar 6;11:194.
3404. Lo WW et al. The endolymphatic duct and sac. AJNR Am J Neuroradiol. 1997 May;18(5):881-7.
3405. Lobier M, Palva JM, Palva S. High-alpha band synchronization across frontal, parietal and visual cortex mediates behavioral and neuronal effects of visuospatial attention. Neuroimage. 2018;165:222-37.
3406. Locatelli P et al. Targeting the cardiomyocyte cell cycle for heart regeneration. Curr Drug Targets. 2018;20(2):241-54.
3407. Lockmann ALV et al. A respiration-coupled rhythm in the rat hippocampus independent of theta and slow oscillations. J Neurosci. 2016;36(19):5338-52.
3408. Lockwood PL. The anatomy of empathy: vicarious experience and disorders of social cognition. Behav Brain Res. 2016;311:255-66.
3409. Loewy AD, Wallach JH, McKellar S. Efferent connections of the ventral medulla oblongata in the rat. Brain Res Rev. 1981;3(1):63-80.
3410. Loffredo F, Lee RT. Therapeutic vasculogenesis: it takes two. Circ Res. 2008;103(2):128-30.
3411. Logue SF, Gould TJ. The neural and genetic basis of executive function. Pharmacol Biochem Behav. 2014;123:45-54.
3412. Lohmeier TE, Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. Physiology. 2015;30(2):148-58.
3413. Lohrberg M, Wilting J. The lymphatic vascular system of the mouse head. Cell Tissue Res . 2016;366(3):667-77.
3414. Lohse MJ. The ins and outs of adrenergic signaling. J Mol Med. 2015;93(9):955-62.
3415. Lokmic Z. Isolation, identification, and culture of human lymphatic endothelial cells. Methods Mol Biol. 2016;1430:77-90.
3416. Lømo T. Discovering long-term potentiation (LTP) — recollections and reflections on what came after. Acta Physiol (Oxf). 2018 Feb;222(2):e12921.
3417. Lømo T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. Acta Physiol Scand. 1966;68(Suppl 277):128.
3418. Lømo T. The discovery of long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2003;358(1432):617-20.
3419. Long KR, Huttner WB. How the extracellular matrix shapes neural development. Open Biol. 2019 Jan 31;9(1):180216.
3420. Long LL, Bunce JG, Chrobak JJ. Theta variation and spatiotemporal scaling along the septotemporal axis of the hippocampus. Front Syst Neurosci. 2015 Mar 16;9:37.
3421. Long X et al. Allocentric and egocentric spatial representations coexist in rodent medial entorhinal cortex. Nat Commun. 2025;16(1):356.
3422. Loopuijt LD. Distribution of dopamine D-2 receptors in the rat striatal complex and its comparison with acetylcholinesterase. Brain Res Bull. 1989;22(5):805-17.
3423. López-Barneo J et al. Oxygen-sensing by arterial chemoreceptors: mechanisms and medical translation. Mol Aspects Med. 2016 Feb–Mar;47-48:90-108.
3424. López-Barneo J et al. The neurogenic niche in the carotid body and its applicability to antiparkinsonian cell therapy. J Neural Transm. 2009;116(8):975-82.
3425. López-Hidalgo M, Schummers J. Cortical maps: a role for astrocytes? Curr Opin Neurobiol. 2014 Feb;24(1):176-89.
3426. López-Larraz E et al. Control of an ambulatory exoskeleton with a brain-machine interface for spinal cord injury gait rehabilitation. Front Neurosci. 2016 Aug 3;10:359.
3427. López-Muñoz F et al. La glándula pineal como instrumento físico de las facultades del alma: una conexión histórica persistente [The pineal gland as physical tool of the soul faculties: a persistent historical connection]. Neurologia. 2012 Apr;27(3):161-8.
3428. López-Muñoz F et al. Sadness as a passion of the soul: a psychopathological consideration of the Cartesian concept of melancholy. Brain Res Bull. 2011;85(1-2):42-53.
3429. Lopez-Rojas J, Kreutz MR. Mature granule cells of the dentate gyrus — passive bystanders or principal performers in hippocampal function? Neurosci Biobehav Rev. 2016 May;64:167-74.
3430. Lorber J. Is your brain really necessary? Nurs Mirror. 1981;152(18):29-30.
3431. Lorente de No R. Architectonics and structure of the cerebral cortex. Physiol Nerv Syst. 1938;291-330.
3432. Lorenz L, Doherty A, Casey P. The role of religion in buffering the impact of stressful life events on depressive symptoms in patients with depressive episodes or adjustment disorder. Int J Environ Res Public Health. 2019 Apr 8;16(7):1238.
3433. Lorincz A, Nusser Z. Cell-type-dependent molecular composition of the axon initial segment. J Neurosci. 2008;28(53):14329-40.
3434. Lother A, Kohl P. The heterocellular heart: identities, interactions, and implications for cardiology. Basic Res Cardiol. 2023;118(1):30.
3435. Lou HC, Changeux JP, Rosenstand A. Towards a cognitive neuroscience of self-awareness. Neurosci Biobehav Rev. 2017;83:765-73.
3436. Lou HC et al. Parietal cortex and representation of the mental Self. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 27;101(17):6827-32.
3437. Louie DR, Eng JJ, Lam T; Spinal Cord Injury Research Evidence (SCIRE) Research Team. Gait speed using powered robotic exoskeletons after spinal cord injury: a systematic review and correlational study. J Neuroeng Rehabil. 2015 Oct 14;12:82.
3438. Loukas M et al. Jean Baptiste Paulin Trolard (1842-1910): his life and contributions to neuroanatomy. J Neurosurg. 2010 Jun;112(6):1192-6.
3439. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. Trends Immunol. 2015 a;36(10):569-77.
3440. Louveau A et al. Corrigendum: Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2016 May 12;533(7602):278.
3441. Louveau A et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature. 2015 b;523(7560):337-41.
3442. Louveau A et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. J Clin Invest. 2017;127(9):3210-9.
3443. Love JA, Leslie RA. The effects of raised ICP on lymph flow in the cervical lymphatic trunks in cats. J Neurosurg. 1984;60(3):577-81.
3444. Lovero KL et al. Suicide in Global Mental Health. Curr Psychiatry Rep. 2023 Jun;25(6):255-262.
3445. Loverro G et al. Prevalence of human papillomavirus infection in a clinic sample of transsexuals in Italy. Sex Transm Infect. 2016;92(1):67-9.
3446. Loverro G et al. Prevalence of human papillomavirus infection in a clinic sample of transsexuals in Italy. Sex Transm Infect. 2016 Feb;92(1):67-9.
3447. Löw K et al. Netrin-1 is a novel myelin-associated inhibitor to axon growth. J Neurosci. 2008;28(5):1099-108.
3448. Lowen AC. It's in the mix: reassortment of segmented viral genomes. PLoS Pathog. 2018 Sep 13;14(9):e1007200.
3449. Lowry CA et al. Identification of an immune-responsive mesolimbocortical serotonergic system: potential role in regulation of emotional behavior. Neuroscience. 2007 May 11;146(2):756-72.
3450. Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. Exp Neurol. 2014 Sep;259(1):57-63.
3451. Lozano-Lorca M et al. Ejaculation Frequency and Prostate Cancer: CAPLIFE Study. World J Mens Health. 2023 Jul;41(3):724-33.
3452. Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
3453. Lu D et al. Bone-derived Nestin-positive mesenchymal stem cells improve cardiac function via recruiting cardiac endothelial cells after myocardial infarction. Stem Cell Res Ther. 2019 Apr 27;10(1):127.
3454. Lu J et al. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. Nature. 2006;441(7093):589-94.
3455. Lu J et al. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. J Neurosci. 2000;20(10):3830-42.
3456. Lu J et al. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. J Neurosci. 2002;22(11):4568-76.
3457. Lu L et al. Topography of place maps along the CA3-to-CA2 axis of the hippocampus. Neuron. 2015;87(5):1078-92.
3458. Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Induction of bone marrow stromal cells to neurons: differentiation, transdifferentiation, or artifact? J Neurosci Res. 2004;77(2):174-91.
3459. Lu X et al. Polyethylene glycol in spinal cord injury repair: a critical review. J Exp Pharmacol. 2018;10:37-49.
3460. Lu Y, Perl ER. Selective action of noradrenaline and serotonin on neurones of the spinal superficial dorsal horn in the rat. J Physiol. 2007;582(1):127-36.
3461. Lu YB et al. Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Nov 21;103(47):17759-64.
3462. Lucas-Neto L et al. The nucleus accumbens beyond the anterior commissure: implications for psychosurgery. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(5):291-9.
3463. Lucas-Neto L et al. Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. Acta Neurochir (Wien). 2013 Dec;155(12):2389-98.

3464. Lucassen MF et al. Sexual minority youth and depressive symptoms or depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. Aust N Z J Psychiatry. 2017 Aug;51(8):774-87.
3465. Lucassen PJ et al. Adult neurogenesis, human after all (again): classic, optimized, and future approaches. Behav Brain Res. 2020;381:112458.
3466. Lucchiari C, Sala PM, Vanutelli ME. Promoting creativity through transcranial direct current stimulation (tDCS). A critical review. Front Behav Neurosci. 2018 Aug 2;12:167.
3467. Luders E, Kurth F. The neuroanatomy of long-term meditators. Curr Opin Psychol. 2019;28:172-8.
3468. Luders E et al. The unique brain anatomy of meditation practitioners: alterations in cortical gyrification. Front Hum Neurosci. 2012 Feb 29;6:34.
3469. Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. Nat Rev Neurosci. 2006;7(2):126-36.
3470. Luesma MJ et al. Enteric Nervous System and Its Relationship with Neurological Diseases. J Clin Med. 2024;13(18):5579.
3471. Luft CD, Bhattacharya J. Aroused with heart: modulation of heartbeat evoked potential by arousal induction and its oscillatory correlates. Sci Rep. 2015 Oct 27;5:15717.
3472. Lugert S et al. Glypican-2 levels in cerebrospinal fluid predict the status of adult hippocampal neurogenesis. Sci Rep. 2017 Apr 25;7:46543.
3473. Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord. 2015;53(4):252-64.
3474. Łukasik A, Gut A. From robots to chatbots: unveiling the dynamics of human-AI interaction. Front Psychol. 2025;16:1569277.
3475. Lukić IK et al. Virtual dissection: a lesson from the 18th century. Lancet. 2003 Dec;362(9401):2110-3.
3476. Lundberg A, Voorhoeve P. Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. Acta Physiol Scand. 1962 Nov-Dec;56:201-19.
3477. Lundberg PO. The nuclei gemini: two hitherto undescribed nerve cell collections in the hypothalamus of the rabbit. J Comp Neurol. 1962;119:311-6.
3478. Lundgaard I et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 Jun;37(6):2112-24.
3479. Lund JS. Anatomical substrates for functional columns in macaque monkey primary visual cortex. Cereb Cortex. 2003 Jan 1;13(1):15-24.
3480. Luo Q et al. The neural basis of implicit moral attitude — an IAT study using event-related fMRI. Neuroimage. 2006 May 1;30(4):1449-57.
3481. Luo Q et al. The neural correlates of integrated aesthetics between moral and facial beauty. Sci Rep. 2019 Feb 13;9(1):1980.
3482. Luo X et al. Disrupted cerebellar connectivity with the central executive network and the default-mode network in unmedicated bipolar II disorder. Front Psychiatry. 2018 Dec 18;9:705.
3483. Luo Y, Sugihara I. Cerebellar afferents originating from the medullary reticular formation that are different from mossy, climbing or monoaminergic fibers in the rat. Brain Res. 2014;1566:31-46.
3484. Luo Y et al. Transplantation of NSCs with OECs alleviates neuropathic pain associated with NGF downregulation in rats following spinal cord injury. Neurosci Lett. 2013 Aug 9;549:103-8.
3485. Luoto S. Commentary: beauty requires thought. Front Psychol. 2017 Aug 2;8:1281.
3486. Luppi PH, Clément O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. Curr Opin Neurobiol. 2013 a;23(5):786-92.
3487. Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep. Sleep Med Rev. 2017;32:85-94.
3488. Luppi PH et al. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. Pflugers Arch. 2012 Jan;463(1):43-52.
3489. Luppi PH et al. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. Sleep Med. 2013 b;14(8):714-8.
3490. Luppi PH et al. The nuclei of origin of monoaminergic, peptidergic, and cholinergic afferents to the cat nucleus reticularis magnocellularis: a double-labeling study with cholera toxin as a retrograde tracer. J Comp Neurol. 1988 Nov 1;277(1):1-20.
3491. Lushnikova I et al. Synaptic potentiation induces increased glial coverage of excitatory synapses in CA1 hippocampus. Hippocampus. 2009;19(8):753-62.
3492. Lush P, Dienes Z. Time perception and the experience of agency in meditation and hypnosis. PsyCh J. 2019;8(1):36-50.
3493. Luskin MB, Price JL. The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. J Comp Neurol. 1983;216(3):264-91.
3494. Lustig C, Matell MS, Meck WH. Not "just" a coincidence: frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. Memory. 2005;13(3-4):441-8.
3495. Lutterschmidt DI et al. Sexually dimorphic patterns of cell proliferation in the brain are linked to seasonal life-history transitions in red-sided garter snakes. Front Neurosci. 2018 Jun 1;12:364.
3496. Lüthi A, Lüscher C. Pathological circuit function underlying addiction and anxiety disorders. Nat Neurosci. 2014;17(12):1635-43.
3497. Lutz A et al. Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 16;101(46):16369-73.
3498. Lutz APC et al. Enhanced cortical processing of cardio-afferent signals in anorexia nervosa. Clin Neurophysiol. 2019;130(9):1620-7.
3499. Luvizutto GJ et al. Ancient Observation of Spinal Cord Injury: The Case of the Assyrian Lion. World Neurosurg. 2018;116:149-51.
3500. Luzardo A, Ludvig EA, Rivest F. An adaptive drift-diffusion model of interval timing dynamics. Behav Processes. 2013 May;95(1):90-9.
3501. Luz LL, Szucs P, Safronov B V. Peripherally driven low-threshold inhibitory inputs to lamina I local-circuit and projection neurones: a new circuit for gating pain responses. J Physiol. 2014;592(7):1519-34.
3502. Lv H et al. Vagus nerve stimulation for depression: a systematic review. Front Psychol. 2019 Jan 31;10:64.
3503. Lv X, Wu Z, Li Y. Innervation of the cerebral dura mater. Neuroradiol J. 2014 Jun;27(3):293-8.
3504. Lynn BO et al. Comprehensive quantification of the spastic catch in children with cerebral palsy. Res Dev Disabil. 2013 Jan;34(1):386-96.
3505. Lynn JG, Putnam TJ. Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. Am J Pathol 1944;20(3):637-49.
3506. Lynn JG et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. J General Physiology. 1942; 26(2):179-93.
3507. Ma J et al. Perspectives on Cigarette Use, Vaping, and Antitobacco Campaigns Among Adolescent Sexual Minority Males and Gender Diverse Youth. LGBT Health. 2022 Oct;9(7):479-488.
3508. Ma M et al. N-myc is a key switch regulating the proliferation cycle of postnatal cerebellar granule cell progenitors. Sci Rep. 2015 Aug 4;5:12740.
3509. Ma Q et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. J Neuroinflammation. 2019 Mar 1;16(1):53.
3510. Ma Q et al. Rapid lymphatic efflux limits cerebrospinal fluid flow to the brain. Acta Neuropathol. 2019 Jan;137(1):151-65.
3511. Ma S, Gundlach AL. Ascending control of arousal and motivation: role of nucleus incertus and its peptide neuromodulators in behavioural responses to stress. J Neuroendocrinol. 2015 Jun;27(6):457-67.
3512. Ma WL et al. Visceral and orofacial somatic afferent fiber terminals converge onto the same neuron in paratrigeminal nucleus: an electron microscopic study in rats. Auton Neurosci Basic Clin. 2007;131(1-2):45-9.
3513. Ma Z et al. Epidermal Neural Crest Stem Cell Conditioned Medium Enhances Spinal Cord Injury Recovery via PI3K/AKT-Mediated Neuronal Apoptosis Suppression. Neurochem Res. 2024;49(10):2854-70.
3514. Ma-Kellams C. Cross-cultural differences in somatic awareness and interoceptive accuracy: a review of the literature and directions for future research. Front Psychol. 2014 Dec 3;5:1379.
3515. Maass A et al. Functional subregions of the human entorhinal cortex. Elife. 2015 Jun 8;4:e06426.
3516. Maass A et al. Laminar activity in the hippocampus and entorhinal cortex related to novelty and episodic encoding. Nat Commun. 2014 Nov 26;5:5547.
3517. Maccaferri G. Stratum oriens horizontal interneurone diversity and hippocampal network dynamics. J Physiol. 2005;562(1):73-80.
3518. MacDonald CJ. Prospective and retrospective duration memory in the hippocampus: is time in the foreground or background? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Jan 20;369(1637):20120463.
3519. MacDonald CJ et al. Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats. J Neurosci. 2013;33(36):14607-16.
3520. Macdonald K et al. Dispelling the myth: training in education or neuroscience decreases but does not eliminate beliefs in neuromyths. Front Psychol. 2017 Aug 10;8:1314.

3521. MacDorman KF, Chattopadhyay D. Reducing consistency in human realism increases the uncanny valley effect; increasing category uncertainty does not. Cognition. 2016;146:190-205.
3522. Macey PM et al. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. Sleep. 2008 Jul;31(7):967-77.
3523. MacFarlane MP, Glenn TC. Neurochemical cascade of concussion. Brain Inj. 2015;29(2):139-53.
3524. Machado A, Malheiro MT, Erlhagen W. Learning to time: a perspective. J Exp Anal Behav. 2009;92(3):423-58.
3525. Machado A. Learning the temporal dynamics of behavior. Psychol Rev. 1997;104(2):241-65.
3526. Machalek DA et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):487-500.
3527. Macias M et al. Locomotor exercise alters expression of pro-brain-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB in the spinal cord of adult rats. Eur J Neurosci. 2007 Apr;25(8):2425-44.
3528. Macias MY et al. Pain with no gain: allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury. Exp Neurol. 2006;201(2):335-48.
3529. Mack J, Squier W, Eastman JT. Anatomy and development of the meninges: implications for subdural collections and CSF circulation. Pediatr Radiol. 2009 Mar;39(3):200-10.
3530. Mack ML, Love BC, Preston AR. Building concepts one episode at a time: the hippocampus and concept formation. Neurosci Lett. 2018 Jul;680:31-8.
3531. Mack ML, Love BC, Preston AR. Dynamic updating of hippocampal object representations reflects new conceptual knowledge. Proc Natl Acad Sci. 2016 Nov 15;113(46):13203-8.
3532. MacLarnon A. The scaling of gross dimensions of the spinal cord in primates and other species. J Hum Evol. 1996;30(1):71-87.
3533. MacManus DB et al. Region and species dependent mechanical properties of adolescent and young adult brain tissue. Sci Rep. 2017 Oct 23;7(1):13729.
3534. Macpherson T, Hikida T. Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(6):289-301.
3535. MacQueen R, Fisher P, Williams D. A qualitative investigation of masculine identity after traumatic brain injury. Neuropsychol Rehabil. 2020;30(2):298-314.
3536. MacVicar BA, Newman EA. Astrocyte regulation of blood flow in the brain. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Mar 27;7(5):a020388.
3537. Madden CJ, Morrison SF. Central nervous system circuits that control body temperature. Neurosci Lett. 2019;696:225-32.
3538. Madden CJ, Santos da Conceicao EP, Morrison SF. Vagal afferent activation decreases brown adipose tissue (BAT) sympathetic nerve activity and BAT thermogenesis. Temperature. 2017;4(1):89-96.
3539. Madhavan M et al. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2018;15(12):744-56.
3540. Madroñal N et al. Rapid erasure of hippocampal memory following inhibition of dentate gyrus granule cells. Nat Commun. 2016 Mar 18;7:10923.
3541. Maekawa F et al. The mechanisms underlying sexual differentiation of behavior and physiology in mammals and birds: relative contributions of sex steroids and sex chromosomes. Front Neurosci. 2014 Aug 14;8:242.
3542. Magee JC. Dendritic mechanisms of phase precession in hippocampal CA1 pyramidal neurons. J Neurophysiol. 2001;86(1):528-32.
3543. Maggi R, Zasso J, Conti L. Neurodevelopmental origin and adult neurogenesis of the neuroendocrine hypothalamus. Front Cell Neurosci. 2015 Jan 6;8:440.
3544. Magnon C. What a wonderful world! Genes Dev. 2024;38(17-20):802-4.
3545. Magnusson T. Effect of chronic transection on dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the rat spinal cord. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1973;278(1):13-22.
3546. Maher BJ, Westbrook GL. Co-transmission of dopamine and GABA in periglomerular cells. J Neurophysiol. 2008;99(3):1559-64.
3547. Mahmoud R, Wainwright SR, Galea LA. Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: regulation, implications, and potential mechanisms. Front Neuroendocrinol. 2016 Apr;41:129-52.
3548. Mahoney JS et al. Spasticity experience domains in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88(3):287-94.
3549. Mahony AA et al. Beyond injecting drug use: investigation of a Victorian cluster of hepatitis C among HIV-infected men who have sex with men. Med J Aust. 2013 Mar 4;198(4):210-4.
3550. Mai X et al. Using tDCS to explore the role of the right temporo-parietal junction in theory of mind and cognitive empathy. Front Psychol. 2016 Mar 15;7:380.
3551. Maidenbaum S et al. Grid-like hexadirectional modulation of human entorhinal theta oscillations. Proc Natl Acad Sci. 2018 Oct 16;115(42):10798-803.
3552. Maier IC. The influence of physical activity on plastic processes within the injured spinal cord. A dissertation submitted to ETH Zurich for the degree of Doctor of Sciences. 2008. 186 p. Available from: https://doi.org/10.3929/ethz-a-005694173.
3553. Maier LJ et al. Pharmacological cognitive enhancement in healthy individuals: a compensation for cognitive deficits or a question of personality? PLoS One. 2015 Jun 24;10(6):e0129805.
3554. Maier MA, Dechamps MC, Pflitsch M. Intentional observer effects on quantum randomness: a Bayesian analysis reveals evidence against micro-psychokinesis. Front Psychol. 2018 Mar 21;9:379.
3555. Maison S, Liberman LD, Liberman MC. Type II Cochlear Ganglion Neurons Do Not Drive the Olivocochlear Reflex: Re-Examination of the Cochlear Phenotype in Peripherin Knock-Out Mice. eNeuro. 2016 Aug 17;3(4):ENEURO.0207-16.2016.
3556. Majczyński H, Sławińska U. Locomotor recovery after thoracic spinal cord lesions in cats, rats and humans. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2007;67(3):235-57.
3557. Makarenko VV et al. CaV3.2 T-type Ca2+ channels mediate the augmented calcium influx in carotid body glomus cells by chronic intermittent hypoxia. J Neurophysiol. 2016 Jan 1;115(1):345-54.
3558. Makovac E et al. Fear processing is differentially affected by lateralized stimulation of carotid baroreceptors. Cortex. 2018 Feb;99:200-12.
3559. Makrygianni EA, Chrousos GP. Neural Progenitor Cells and the Hypothalamus. Cells. 2023;12(14):1822.
3560. Malek AM et al. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. J Clin Invest. 1993 Oct 1;92(4):2013-21.
3561. Malekzadeh H et al. Direct Cost of Illness for Spinal Cord Injury: A Systematic Review. Global Spine J. 2022;12(6):1267-81.
3562. Maley CT, Becker JE, Shultz EKB. Electroconvulsive therapy and other neuromodulation techniques for the treatment of psychosis. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2019;28(1):91-100.
3563. Malfliet A et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. Eur J Pain. 2017 May;21(5):769-86.
3564. Malgrange B et al. Proliferative generation of mammalian auditory hair cells in culture. Mech Dev. 2002 Mar;112(1-2):79-88.
3565. Malhotra S et al. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. Clin Rehabil. 2009;23(7):651-8.
3566. Mălîia MD et al. Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. Cortex. 2018 Dec;109:303-21.
3567. Malik VA, Di Benedetto B. The blood-brain barrier and the EphR/ephrin system: perspectives on a link between neurovascular and neuropsychiatric disorders. Front Mol Neurosci. 2018 Apr 12;11:127.
3568. Maliken BD, Molkentin JD. Undeniable evidence that the adult mammalian heart lacks an endogenous regenerative stem cell. Circulation. 2018;138(8):806-8.
3569. Malloch S, Trevarthen C. The human nature of music. Front Psychol. 2018 Oct 4;9:1680.
3570. Maloney KJ, Mainville L, Jones BE. c-Fos expression in dopaminergic and GABAergic neurons of the ventral mesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. Eur J Neurosci. 2002;15(4):774-8.
3571. Maloney KJ, Mainville L, Jones BE. Differential c-Fos expression in cholinergic, monoaminergic, and GABAergic cell groups of the pontomesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. J Neurosci. 1999;19(8):3057-72.
3572. Maloveska M et al. Dynamics of Evans blue clearance from cerebrospinal fluid into meningeal lymphatic vessels and deep cervical lymph nodes. Neurol Res. 2018 May;40(5):372-80.
3573. Mameli F et al. Dorsolateral prefrontal cortex specifically processes general — but not personal — knowledge deception: multiple brain networks for lying. Behav Brain Res. 2010 Aug 25;211(2):164-8.

3574. Mameli F et al. Lies tell the truth about cognitive dysfunction in essential tremor: an experimental deception study with the guilty knowledge task. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Sep;84(9):1008-13.
3575. Mameli F et al. The guilty brain: the utility of neuroimaging and neurostimulation studies in forensic field. Rev Neurosci. 2017 Feb 1;28(2):161-72.
3576. Manaye KF et al. Quantification of cholinergic and select non-cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain. Neuroscience. 1999 Mar;89(3):759-70.
3577. Maneshi MM, Sachs F, Hua SZ. A threshold shear force for calcium influx in an astrocyte model of traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2015;32(13):1020-9.
3578. Maneshi MM, Sachs F, Hua SZ. Heterogeneous cytoskeletal force distribution delineates the onset Ca2+ influx under fluid shear stress in astrocytes. Front Cell Neurosci. 2018 Mar 16;12:69.
3579. Maneshi MM et al. Mechanical stress activates NMDA receptors in the absence of agonists. Sci Rep. 2017 Jan 3;7:39610.
3580. Manger P et al. Modular subdivisions of dolphin insular cortex: does evolutionary history repeat itself? J Cogn Neurosci. 1998 Mar;10(2):153-66.
3581. Mangin JF et al. Spatial normalization of brain images and beyond. Med Image Anal. 2016 Oct;33:127-33.
3582. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev. 2008;88(3):919-82.
3583. Manickam V, Dhakshinamoorthy V, Perumal E. Iron oxide nanoparticles induces cell cycle-dependent neuronal apoptosis in mice. J Mol Neurosci. 2018;64(3):352-62.
3584. Manjila S et al. From hypothermia to cephalosomatic anastomoses: the legacy of Robert White (1926-2010) at case Western Reserve University of Cleveland. World Neurosurg. 2018;113:14-25.
3585. Mankin EA et al. Hippocampal CA2 activity patterns change over time to a larger extent than between spatial contexts. Neuron. 2015 Jan;85(1):190-201.
3586. Mann JJ. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 Feb 25;368(1615):20120537.
3587. Mann ZF, Kelley MW. Development of tonotopy in the auditory periphery. Hear Res. 2011 Jun;276(1-2):2-15.
3588. Mannion N et al. New insights into the biological role of mammalian ADARs; the RNA editing proteins. Biomolecules. 2015;5(4):2338-62.
3589. Manns JR, Howard MW, Eichenbaum H. Gradual changes in hippocampal activity support remembering the order of events. Neuron. 2007;56(3):530-40.
3590. Manohar A et alA. Cortex-dependent recovery of unassisted hindlimb locomotion after complete spinal cord injury in adult rats. Elife. 2017 Jun 29;6:e23532.
3591. Mansi L et al. REDIportal: millions of novel A-to-I RNA editing events from thousands of RNAseq experiments. Nucleic Acids Res. 2021 Jan 8;49(D1):D1012–D1019.
3592. Mantilla CB et al. Phrenic motoneuron expression of serotonergic and glutamatergic receptors following upper cervical spinal cord injury. Exp Neurol. 2012;234(1):191-9.
3593. Manto M, Mariën P. Schmahmann's syndrome — identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. Cerebellum Ataxias. 2015 Feb 27;2:2.
3594. Mantovani G et al. Controversies and misconceptions related to cerebrospinal fluid circulation: a review of the literature from the historical pioneers' theories to current models. Biomed Res Int. 2018 Nov 26;2018:2928378.
3595. Manuello J et al. Mindfulness meditation and consciousness: an integrative neuroscientific perspective. Conscious Cogn. 2016;40:67-78.
3596. Manzo RP, Gomez DG, Potts DG. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Inner ear pathways. Acta Otolaryngol. 1990 May-Jun;109(5-6):389-96.
3597. Manzoni T. The cerebral ventricles, the animal spirits and the dawn of brain localization of function. Arch Ital Biol. 1998;136(2):103-52.
3598. Manzo RP, Gomez DG, Potts DG. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: inner ear pathways. Acta Otolaryngol. 1990;109(5-6):389-96.
3599. Mao D, Hinds PW. p35 is required for CDK5 activation in cellular senescence. J Biol Chem. 2010;285(19):14671-80.
3600. Maoiléidigh DÓ, Ricci AJ. A Bundle of Mechanisms: Inner-Ear Hair-Cell Mechanotransduction. Trends Neurosci. 2019 Mar;42(3):221-36.
3601. Marais A et al. The future of quantum biology. J R Soc Interface. 2018 Nov 14;15(148):20180640.
3602. Marazziti D et al. The neurobiology of moral sense: facts or hypotheses? Ann Gen Psychiatry. 2013 Mar 6;12(1):6.
3603. Marblestone AH et al. Physical principles for scalable neural recording. Front Comput Neurosci. 2013 Oct 21;7:137.
3604. Marburg O. The structure and fiber connections of the human habenula. J Comp Neurol. 1944;80(2):211-33.
3605. Marchi M et al. Post-traumatic stress disorder among LGBTQ people: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Psychiatr Sci. 2023 Jul 11;32:e44.
3606. Marcoli M et al. Modulating brain integrative actions as a new perspective on pharmacological approaches to neuropsychiatric diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;13:1038874.
3607. Marcus JN et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. J Comp Neurol. 2001 Jun 18;435(1):6-25.
3608. Marei HE et al. Therapeutic potential of human olfactory bulb neural stem cells for spinal cord injury in rats. Spinal Cord. 2016 Oct;54(10):785-97.
3609. Maresca G et al. A novel use of virtual reality in the treatment of cognitive and motor deficit in spinal cord injury: a case report. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(50):e13559.
3610. Margulies DS et al. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 24;106(47):20069-74.
3611. Marian V, Hayakawa S. Neuroemergentism: at the intersection of ontogeny and phylogeny. J Neurolinguistics. 2019 Feb;49:252-4.
3612. Marina N. Brain metabolic sensing and metabolic signaling at the level of an astrocyte. Glia. 2018 Jun;66(6):1185-99.
3613. Marion S, Weiner DM, Caron MG. RNA editing induces variation in desensitization and trafficking of 5-hydroxytryptamine 2c receptor isoforms. J Biol Chem. 2004;279(4):2945-54.
3614. Mark LP et al. Anatomic moment. The septal area. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(2):273-6.
3615. Markov AV, Kaznacheev IS. Evolutionary consequences of polyploidy in prokaryotes and the origin of mitosis and meiosis. Biol Direct. 2016 Jun 8;11:28.
3616. Markram H et al. Reconstruction and simulation of neocortical microcircuitry. Cell. 2015 Oct 8;163(2):456-92.
3617. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying stem-cell therapy's benefits and risks. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1007-9.
3618. Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. J Neurosurg. 1975;43(5):523-34.
3619. Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. J Neurosurg. 1978;48(3):332-44.
3620. Marner L et al. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. J Comp Neurol. 2003 Jul 21;462(2):144-52.
3621. Marotta M et al. Isolation, characterization, and differentiation of multipotent neural progenitor cells from human cerebrospinal fluid in fetal cystic myelomeningocele. Stem Cell Res. 2017 Jul;22:33-42.
3622. Marque P, Brassat D. Physiopathologie de la spasticité [Pathophysiology of spasticity]. Revue Neurologique. 2012;168 (Suppl 3):S36–S44.
3623. Marrocco J, McEwen BS. Sex in the brain: hormones and sex differences. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(4):373-83.
3624. Marshall AC, Gentsch A, Schütz-Bosbach S. Interoceptive cardiac expectations to emotional stimuli predict visual perception. Emotion. 2019 Jul 1. [доступне лише резюме].
3625. Marshall AC, Gentsch A, Schütz-Bosbach S. The interaction between interoceptive and action states within a framework of predictive coding. Front Psychol. 2018 Feb 20;9:180.
3626. Marshall AC et al. Cardiac interoceptive learning is modulated by emotional valence perceived from facial expressions. Soc Cogn Affect Neurosci. 2018;13(7):677-86.
3627. Marshall AC et al. Exteroceptive expectations modulate interoceptive processing: repetition-suppression effects for visual and heartbeat evoked potentials. Sci Rep. 2017 Nov 28;7(1):16525.
3628. Marshall E et al. Non-suicidal self-injury and suicidality in trans people: A systematic review of the literature. Int Rev Psychiatry. 2016;28(1):58-69.
3629. Marshall E et al. Non-suicidal self-injury and suicidality in trans people: a systematic review of the literature. Int Rev Psychiatry. 2016;28(1):58-69.

3630. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. Auton Neurosci Basic Clin. 2014;182:65-9.
3631. Martelli D, Stanić D, Dutschmann M. The emerging role of the parabrachial complex in the generation of wakefulness drive and its implication for respiratory control. Respir Physiol Neurobiol. 2013;188(3):318-23.
3632. Martin EM, Pavlides C, Pfaff D. Multimodal sensory responses of nucleus reticularis gigantocellularis and the responses' relation to cortical and motor activation. J Neurophysiol. 2010;103(5):2326-38.
3633. Martin EM et al. Molecular and neuroanatomical characterization of single neurons in the mouse medullary gigantocellular reticular nucleus. J Comp Neurol. 2011;519(13):2574-93.
3634. Martinac B. Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction. J Cell Sci. 2004;117(12):2449-60.
3635. Martinez-Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. Front Neuroanat. 2011 Apr 5;5:22.
3636. Martinez-Martin E et al. An active system for visually-guided reaching in 3D across binocular fixations. ScientificWorldJournal. 2014 Feb 4;2014:179391.
3637. Martin K, Groves AK. Competence of cranial ectoderm to respond to Fgf signaling suggests a two-step model of otic placode induction. Development. 2006;133(5):877-87.
3638. Martin LJ et al. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. Brain Res Bull. 1998;46(4):281-309.
3639. Martin LJ et al. The bed nucleus-amygdala continuum in human and monkey. J Comp Neurol. 1991;309(4):445-85.
3640. Martins I, Tavares I. Reticular formation and pain: the past and the future. Front Neuroanat. 2017 Jul 5;11:51.
3641. Martins QP et al. Hearing and language development in children with brainstem implants: a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 Nov-Dec;88 Suppl 3(Suppl 3):S225-S234.
3642. Martínez JJ, Rahsepar B, White JA. Anatomical and electrophysiological clustering of superficial medial entorhinal cortex interneurons. eNeuro. 2017 Oct 16;4(5):ENEURO.0263-16.2017.
3643. Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Neural progenitor cell terminology. Front Neuroanat. 2018 Dec 6;12:104.
3644. Martínez-Molina N et al. Neural correlates of specific musical anhedonia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Nov 15;113(46):E7337–E7345.
3645. Martínez-Vargas D et al. Effect of electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract on electroencephalographic spectral power and the sleep-wake cycle in freely moving cats. Brain Stimul. 2017;10(1):116-25.
3646. Marvel CL, Desmond JE. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. Neuropsychol Rev. 2010;20(3):271-9.
3647. Maryniak A et al. Does atrioventricular reentry tachycardia (AVRT) or atrioventricular nodal reentry tachycardia (AVNRT) in children affect their cognitive and emotional development? Pediatr Cardiol. 2013;34(4):893-7.
3648. März JW, Holm S, Biller-Andorno N. Monkeypox, stigma and public health. Lancet Reg Health Eur. 2022 Oct 31;23:100536.
3649. Marzban H et al. Cellular commitment in the developing cerebellum. Front Cell Neurosci. 2015 Jan 12;8:450.
3650. Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annu Rev Neurosci. 2001;24:737-77.
3651. Mason P. Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. J Comp Neurol. 2005;493(1):2-8.
3652. Massari VJ, Tizabi Y, Jacobowitz DM. Potential noradrenergic regulation of serotonergic neurons in the median raphe nucleus. Exp Brain Res. 1979;34(1):177-82.
3653. Massey S, Vanhoestenberghe A, Duffell L. Neurophysiological and clinical outcome measures of the impact of electrical stimulation on spasticity in spinal cord injury: Systematic review and meta-analysis. Front Rehabil Sci. 2022;3:1058663.
3654. Masters KS, Spielmans GI, Goodson JT. Are there demonstrable effects of distant intercessory prayer? A meta-analytic review. Ann Behav Med. 2006;32(1):21-6.
3655. Matell MS, Meck WH. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. Cogn Brain Res. 2004;21(2):139-70.
3656. Matheny M et al. Targeted leptin receptor blockade: Role of ventral tegmental area and nucleus of the solitary tract leptin receptors in body weight homeostasis. J Endocrinol. 2014;222(1):27-41.
3657. Mather M et al. Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: how arousal amplifies selectivity in perception and memory. Behav Brain Sci. 2016 Jan;39:e200.
3658. Matheus Gauy M et al. A hippocampal model for behavioral time acquisition and fast bidirectional replay of spatio-temporal memory sequences. Front Neurosci. 2018 Dec 19;12:961.
3659. Mathieu E et al. In vivo imaging of lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in mouse. Fluids Barriers CNS. 2013 Dec 21;10(1):35.
3660. Mathis V et al. The lateral habenula as a relay of cortical information to process working memory. Cereb Cortex. 2017;27(12):5485-95.
3661. Mathur SN et al. Long-term intrathecal baclofen: outcomes after more than 10 years of treatment. PM R. 2014 Jun;6(6):506-513.e1.
3662. Mato M, Ookawara S. A simple method for observation of capillary nets in rat brain cortex. Experientia. 1979 Apr 15;35(4):501-3.
3663. Matsubara Y et al. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. Pediatr Radiol. 2017;47(12):1659-69.
3664. Matsuda YT et al. Infants prefer the faces of strangers or mothers to morphed faces: An uncanny valley between social novelty and familiarity. Biol Lett. 2012;8(5):725-8.
3665. Matsumae M et al. Changing the currently held concept of cerebrospinal fluid dynamics based on shared findings of cerebrospinal fluid motion in the cranial cavity using various types of magnetic resonance imaging techniques. Neurol Med Chir (Tokyo). 2019 Apr 15;59(4):133-46.
3666. Matsumae M et al. Research into the physiology of cerebrospinal fluid reaches a new horizon: intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid may contribute to maintenance of homeostasis in the central nervous system. Neurol Med Chir (Tokyo). 2016 Jul 15;56(7):416-41.
3667. Matsumoto M, Hikosaka O. Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. Nat Neurosci. 2009;12(1):77-84.
3668. Matsumoto N, Kitanishi T, Mizuseki K. The subiculum: unique hippocampal hub and more. Neurosci Res. 2019 Jun;143:1-12.
3669. Matsumura M et al. Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. Neuroscience. 2000;98(1):97-110.
3670. Matsuoka T et al. An autopsied case of sporadic adult-onset amyotrophic lateral sclerosis with FUS-positive basophilic inclusions. Neuropathology. 2011 Feb;31(1):71-6.
3671. Matsuura I et al. BMP inhibition enhances axonal growth and functional recovery after spinal cord injury. J Neurochem. 2008;105(4):1471-9.
3672. Matsuyama K, Drew T. Vestibulospinal and reticulospinal neuronal activity during locomotion in the intact cat. I. Walking on a level surface. J Neurophysiol. 2000 Nov 1;84(5):2237-56.
3673. Matsuyama K, Ohta Y, Mori S. Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). Brain Res. 1988;460(1):124-41.
3674. Matsuyama K et al. Termination mode and branching patterns of reticuloreticular and reticulospinal fibers of the nucleus reticularis pontis oralis in the cat: an anterograde PHA-L tracing study. Neurosci Res. 1993;17(1):9-21.
3675. Matt E et al. Current state of clinical ultrasound neuromodulation. Front Neurosci. 2024;18:1420255.
3676. Mattucci S et al. Basic biomechanics of spinal cord injury — How injuries happen in people and how animal models have informed our understanding. Clin Biomech (Bristol). 2019;64:58-68.
3677. Mau W et al. The same hippocampal CA1 population simultaneously codes temporal information over multiple timescales. Curr Biol. 2018;28(10):1499-1508.e4.
3678. Maung HH. Dualism and its place in a philosophical structure for psychiatry. Med Heal Care Philos. 2019;22(1):59-69.
3679. Mauretti A et al. Cardiac Progenitor Cells and the Interplay with Their Microenvironment. Stem Cells Int. 2017;2017:7471582.
3680. Mavaddat N et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). Stroke. 2014 May;45(5):1381-6.
3681. Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD. Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. Gastroenterology. 2006 Dec;131(6):1925-42.
3682. Mayeur A et al. Potential of olfactory ensheathing cells from different sources for spinal cord repair. PLoS One. 2013 Apr 24;8(4):e62860.

3683. Mayne RG et al. Cytoarchitectonic analysis of Fos-immunoreactivity in brainstem neurones following visceral stimuli in conscious rats. J Neuroendocrinol. 1998;10(11):839-47.
3684. Mayseless N, Shamay-Tsoory SG. Enhancing verbal creativity: modulating creativity by altering the balance between right and left inferior frontal gyrus with tDCS. Neuroscience. 2015 Apr 16;291:167-76.
3685. Mazensky D, Flesarova S, Sulla I. Arterial Blood Supply to the Spinal Cord in Animal Models of Spinal Cord Injury. A Review. Anat Rec (Hoboken). 2017 Dec;300(12):2091-2106.
3686. Mazzatenta A et al. In the carotid body, galanin is a signal for neurogenesis in young, and for neurodegeneration in the old and in drug-addicted subjects. Front Physiol. 2014 Oct 31;5:427.
3687. Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical stimulations of the human insula: their contribution to the ictal semiology of insular seizures. J Clin Neurophysiol. 2017;34(4):307-14.
3688. Mazzola L et al. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. Ann Neurol. 2014;76(4):609-19.
3689. Mazzone SB, Undem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. Physiol Rev. 2016;96(3):975-1024.
3690. McAllen RM. Identification and properties of sub-retrofacial bulbospinal neurones: a descending cardiovascular pathway in the cat. J Auton Nerv Syst. 1986;17(2):151-64.
3691. McAllen RM. Mediation of the fastigial pressor response and a somatosympathetic reflex by ventral medullary neurones in the cat. J Physiol. 1985;368(1):423-33.
3692. McAllister JP, Wagshul ME, Rashid S, Li J. Measurement of capillary pulsations in the rat neocortex with two-photon laser scanning confocal microscopy. Fluids Barriers CNS. 2009;6:S10.
3693. McBain CJ, Traynelis SF, Dingledine R. Regional variation of extracellular space in the hippocampus. Science. 1990 Aug 10;249(4969):674-7.
3694. McBride RL et al. Prelabeled red nucleus and sensorimotor cortex neurons of the rat survive 10 and 20 weeks after spinal cord transection. J Neuropathol Exp Neurol. 1989 Sep 1;48(5):568-76.
3695. McCaughey EJ et al. Spinal cord injury caused by stab wounds: incidence, natural history, and relevance for future research. J Neurotrauma. 2016 Aug;33(15):1416-21.
3696. McClain Z, Peebles R. Body image and eating disorders among lesbian, gay, bisexual, and transgender youth. Pediatr Clin North Am. 2016;63(6):1079-90.
3697. McClain Z, Peebles R. Body Image and Eating Disorders Among Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Youth. Pediatr Clin North Am. 2016 Dec;63(6):1079-90.
3698. McClelland T. Can self-representationalism explain away the apparent irreducibility of consciousness? Synthese. 2016;193:1755-76.
3699. McCleskey PE. Anogenital Dermatitis in Men Who Have Sex with Men. Dermatol Clin. 2020 Apr;38(2):227-32.
3700. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. J Neurosurg. 1983;59(3):369-83.
3701. McConnell MJ et al. Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: the brain somatic mosaicism network. Science. 2017 Apr 28;356(6336):eaal1641.
3702. McCraty R, Atkinson M, Bradley RT. Electrophysiological evidence of intuition: Part 1. The surprising role of the heart. J Altern Complement Med. 2004;10(1):133-43.
3703. McCrea RA, Baker R. Anatomical connections of the nucleus prepositus of the cat. J Comp Neurol. 1985;237(3):377-407.
3704. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. Trends Neurosci. 2019;42(3):205-20.
3705. McDonald K. Social support and mental health in LGBTQ adolescents: a review of the literature. Issues Ment Health Nurs. 2018;39(1):16-29.
3706. McDonald WM. Neuromodulation treatments for geriatric mood and cognitive disorders. Am J Geriatr Psychiatry. 2016;24(12):1130-41.
3707. McFadden JT. Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants. J Neurosurg. 1972;36(5):598-603.
3708. McFarland JL, Fuchs AF. Discharge patterns in nucleus prepositus hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus during horizontal eye movement in behaving macaques. J Neurophysiol. 1992;68(1):319-32.
3709. McGeough BL, Sterzing PR. A systematic review of family victimization experiences among sexual minority youth. J Prim Prev. 2018 Oct;39(5):491-528.
3710. McGovern AE et al. Distinct brainstem and forebrain circuits receiving tracheal sensory neuron inputs revealed using a novel conditional anterograde transsynaptic viral tracing system. J Neurosci. 2015 b;35(18):7041-55.
3711. McGovern AE et al. Evidence for multiple sensory circuits in the brain arising from the respiratory system: an anterograde viral tract tracing study in rodents. Brain Struct Funct. 2015 a;220(6):3683-99.
3712. McGrew L et al. RNA editing of the human serotonin 5-HT2C receptor disrupts transactivation of the small G-protein RhoA. Mol Pharmacol. 2004;65(1):252-6.
3713. McKemmish LK et al. Penrose-Hameroff orchestrated objective-reduction proposal for human consciousness is not biologically feasible. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2009 Aug;80(2 Pt 1):021912.
3714. McKenna MC. Glutamate pays its own way in astrocytes. Front Endocrinol (Lausanne). 2013 Dec 16;4:191.
3715. McKim DB et al. Neuroinflammatory dynamics underlie memory impairments after repeated social defeat. J Neurosci. 2016;36(9):2590-604.
3716. McKinley MJ et al. From sensory circumventricular organs to cerebral cortex: neural pathways controlling thirst and hunger. J Neuroendocrinol. 2019 Mar;31(3):e12689.
3717. McKitrick DJ, Krukoff TL, Calaresu FR. Expression of c-fos protein in rat brain after electrical stimulation of the aortic depressor nerve. Brain Res. 1992;599(2):215-22. Erratum in: Brain Res 1993;611(1):180.
3718. McLean WJ et al. Clonal Expansion of Lgr5-Positive Cells from Mammalian Cochlea and High-Purity Generation of Sensory Hair Cells. Cell Rep. 2017 Feb 21;18(8):1917-29.
3719. McMahan J. Infanticide and moral consistency. J Med Ethics. 2013;39(5):273-80.
3720. McMahill BG et al. Feasibility study of canine epidermal neural crest stem cell transplantation in the spinal cords of dogs. Stem Cells Transl Med. 2015 Oct;4(10):1173-86.
3721. McMahon AP. Development of the mammalian kidney. Curr Top Dev Biol. 2016;117:31-64.
3722. McMullan S, Pilowsky PM. The effects of baroreceptor stimulation on central respiratory drive: a review. Respir Physiol Neurobiol. 2010;174(1-2):37-42.
3723. McNaughton BL, Barnes CA, O'Keefe J. The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats. Exp Brain Res. 1983 Sep;52(1):72-86.
3724. McNaughton BL, Chen LL, Markus EJ. «Dead reckoning», landmark learning, and the sense of direction: a neurophysiological and computational hypothesis. J Cogn Neurosci. 1991 Spring;3(2):190-202.
3725. McNaughton BL et al. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. Nat Rev Neurosci. 2006 Aug;7(8):663-78.
3726. McPherson DR. Sensory Hair Cells: An Introduction to Structure and Physiology. Integr Comp Biol. 2018 Aug 1;58(2):282-300.
3727. McPherson T et al. Intrinsic rhythmicity predicts synchronization-continuation entrainment performance. Sci Rep. 2018 Aug 6;8(1):11782.
3728. Meads C, Martin A, Grierson J, Varney J. Systematic review and meta-analysis of diabetes mellitus, cardiovascular and respiratory condition epidemiology in sexual minority women. BMJ Open. 2018 Apr 17;8(4):e020776.
3729. Meaney DF, Smith DH. Cellular biomechanics of central nervous system injury. Handb Clin Neurol. 2015;127:105-14.
3730. Meck WH, Penney TB, Pouthas V. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. Curr Opin Neurobiol. 2008;18(2):145-52.
3731. Medaglia JD, Lynall M-E, Bassett DS. Cognitive network neuroscience. J Cogn Neurosci. 2015 Aug;27(8):1471-91.
3732. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the relationship between the antigens of blood and skin. Br J Exp Pathol. 1946;27(1944):15-24.
3733. Medina J, Workman JL. Maternal experience and adult neurogenesis in mammals: Implications for maternal care, cognition, and mental health. J Neurosci Res. 2020;98(7):1293-308.
3734. Medori M, Spelzini G, Scicolone G. Molecular complexity of visual mapping: a challenge for regenerating therapy. Neural Regen Res. 2020 Mar;15(3):382-9.

3735. Medvediev VV et al. Giant Fusiform Cells of the Brain: Discovery, Identification, and Probable Functions. Cytol. Genet. 2024, 58, 411-27.
3736. Medvediev V et al. Five discoveries of Volodymyr Betz. Part one. Betz and the islands of entorhinal cortex. USMYJ. 2023;136(1):30-59.
3737. Meek TH et al. Functional identification of a neurocircuit regulating blood glucose. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Apr 5;113(14):E2073-82.
3738. Meeks JP, Mennerick S. Action potential initiation and propagation in CA3 pyramidal axons. J Neurophysiol. 2007;97(5):3460-72.
3739. Meenderink SWF, Dong W. Organ of Corti vibrations are dominated by longitudinal motion in vivo. Commun Biol. 2022 Nov 24;5(1):1285.
3740. Megías M, Álvarez-Otero R, Pombal MA. Calbindin and calretinin immunoreactivities identify different types of neurons in the adult lamprey spinal cord. J Comp Neurol. 2003;455(1):72-85.
3741. Megías M et al. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. Neuroscience. 2001;102(3):527-40.
3742. Mehling W. Differentiating attention styles and regulatory aspects of self-reported interoceptive sensibility. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160013.
3743. Mehnert J, Schulte L, Timmann D, May A. Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. Neuroimage. 2017;150:112-8.
3744. Mei N, Condamin M, Boyer A. The composition of the vagus nerve of the cat. Cell Tissue Res. 1980;209(3):423-31.
3745. Mei X et al. Human inner ear blood supply revisited: the Uppsala collection of temporal bone-an international resource of education and collaboration. Ups J Med Sci. 2018 Sep;123(3):131-42.
3746. Mei X et al. Vascular Supply of the Human Spiral Ganglion: Novel Three-Dimensional Analysis Using Synchrotron Phase-Contrast Imaging and Histology. Sci Rep. 2020 Apr 3;10(1):5877. Erratum in: Sci Rep. 2020 May 1;10(1):7681.
3747. Meinig G, Deisenroth K. Dose- and time-dependent effects of dexamethasone on rat brain following cold-injury oedema. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1990;51:100-3.
3748. Meites E, Wilkin TJ, Markowitz LE. Review of human papillomavirus (HPV) burden and HPV vaccination for gay, bisexual, and other men who have sex with men and transgender women in the United States. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):2016007.
3749. Meixner JB Jr. Applications of neuroscience in criminal law: legal and methodological issues. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15(2):513.
3750. Mejías-Aponte CA, Drouin C, Aston-Jones G. Adrenergic and noradrenergic innervation of the midbrain ventral tegmental area and retrorubral field: Prominent inputs from medullary homeostatic centers. J Neurosci. 2009;29(11):3613-26.
3751. Mekki M et al. Robotic rehabilitation and spinal cord injury: a narrative review. Neurotherapeutics. 2018;15(3):604-17.
3752. Melani A et al. Ecto-ATPase inhibition: ATP and adenosine release under physiological and ischemic in vivo conditions in the rat striatum. Exp Neurol. 2012 Jan;233(1):193-204.
3753. Melcher T, Falkai P, Gruber O. Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. Brain Res Rev. 2008;59(1):96-124.
3754. Melkonian D, Blumenthal T, Barin E. Quantum theory of mass potentials. PLoS One. 2018 Jul 5;13(7):e0198929.
3755. Meller ST, Gebhart GF. A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. Neuroscience. 1992;48(3):501-24.
3756. Mello GBM, Soares S, Paton JJ. A scalable population code for time in the striatum. Curr Biol. 2015;25(9):1113-22.
3757. Mello-Carpes PB, Izquierdo I. The nucleus of the solitary tract → nucleus paragigantocellularis → locus coeruleus → CA1 region of dorsal hippocampus pathway is important for consolidation of object recognition memory. Neurobiol Learn Mem. 2013 Feb;100:56-63.
3758. Mello-Carpes PB et al. Hippocampal noradrenergic activation is necessary for object recognition memory consolidation and can promote BDNF increase and memory persistence. Neurobiol Learn Mem. 2016 Jan;127:84-92.
3759. Melzer S et al. Long-range-projecting GABAergic neurons modulate inhibition in hippocampus and entorhinal cortex. Science. 2012 Mar 23;335(6075):1506-10.
3760. Mena-Segovia J, Bolam JP. Rethinking the pedunculopontine nucleus: from cellular organization to function. Neuron. 2017;94(1):7-18.
3761. Mena-Segovia J. Structural and functional considerations of the cholinergic brainstem. J Neural Transm. 2016;123(7):731-6.
3762. Mena-Segovia J et al. Cholinergic brainstem neurons modulate cortical gamma activity during slow oscillations. J Physiol. 2008;586(12):2947-60.
3763. Mena-Segovia J et al. GABAergic neuron distribution in the pedunculopontine nucleus defines functional subterritories. J Comp Neurol. 2009;515(4):397-408.
3764. Menant O et al. The benefits of magnetic resonance imaging methods to extend the knowledge of the anatomical organisation of the periaqueductal gray in mammals. J Chem Neuroanat. 2016;77:110-20.
3765. Mencke I et al. Atonal music: can uncertainty lead to pleasure? Front Neurosci. 2019 Jan 8;12:979.
3766. Mendelowitz D. C1 Neurons in the RVLM: are they catecholaminergic in name only? (Commentary on Abbott et al.). Eur J Neurosci. 2014 Jan;39(1):97.
3767. Mendelsohn AR, Larrick JW. Inflammation, stem cells, and the aging hypothalamus. Rejuvenation Res. 2017 Aug;20(4):346-9.
3768. Mendonça MV et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. Stem Cell Res Ther. 2014 Nov 17;5(6):126.
3769. Mendoza J. Circadian neurons in the lateral habenula: clocking motivated behaviors. Pharmacol Biochem Behav. 2017 Nov;162:55-61.
3770. Meneses A. 5-HT systems: emergent targets for memory formation and memory alterations. Rev Neurosci. 2013;24(6):629-64.
3771. Meneses A. Memory formation and memory alterations: 5-HT6 and 5-HT7 receptors, novel alternative. Rev Neurosci. 2014;25(3):325-56.
3772. Menétrey D, Leah J, de Pommery J. Efferent projections of the paratrigeminal nucleus in the rat. Neurosci Lett. 1987 Jan;73(1):48-52.
3773. Mengod G et al. Visualization of a dopamine D1 receptor mRNA in human and rat brain. Brain Res Mol Brain Res. 1991;10(2):185-91.
3774. Mengod G et al. Visualization of dopamine D1, D2 and D3 receptor mRNAs in human and rat brain. Neurochem Int. 1992;20 Suppl:33S-43S.
3775. Mentink RA et al. The planar cell polarity protein VANG-1/Vangl negatively regulates Wnt/β-catenin signaling through a Dvl dependent mechanism. PLoS Genet. 2018 Dec 7;14(12):e1007840.
3776. Mercer A, Thomson AM. Cornu Ammonis regions-antecedents of cortical layers? Front Neuroanat. 2017 Sep 26;11:83.
3777. Mercer A. Electrically coupled excitatory neurones in cortical regions. Brain Res. 2012;1487:192-7.
3778. Merchant H, Harrington DL, Meck WH. Neural basis of the perception and estimation of time. Annu Rev Neurosci. 2013;36:313-36.
3779. Merchant H et al. Finding the beat: a neural perspective across humans and non-human primates. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 Mar 19;370(1664):20140093.
3780. Merchant H et al. Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. Exp Brain Res. 2008;184(2):233-48.
3781. Merchenthaler I et al. In situ hybridization histochemical localization of prodynorphin messenger RNA in the central nervous system of the rat. J Comp Neurol. 1997;384(2):211-32.
3782. Merline M, Kalil K. Cell death of corticospinal neurons is induced by axotomy before but not after innervation of spinal targets. J Comp Neurol. 1990 Jun 15;296(3):506-16.
3783. Merrill DA, Chiba AA, Tuszynski MH. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. J Comp Neurol. 2001 Oct 1;438(4):445-56.
3784. Mertelsmann R. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. J Hematother Stem Cell Res. 2000 Dec;9(6):957-60.
3785. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Functional role of voltage gated Ca(2+) channels in heart automaticity. Front Physiol. 2015 Feb 2;6:19.
3786. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. T-type channels in the sino-atrial and atrioventricular pacemaker mechanism. Pflugers Arch Eur J Physiol. 2014;466(4):791-9.
3787. Mestre H et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. Elife. 2018 Dec 18;7:e40070.
3788. Mesulam MM et al. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. Neuroscience. 1984 Jul;12(3):669-86.
3789. Mesulam MM et al. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. J Comp Neurol. 1983 a;214(2):170-97.
3790. Mesulam MM et al. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1–Ch6). Neuroscience. 1983 b;10(4):1185-201.

3791. Mesulam MM et al. Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. J Comp Neurol. 1989;283(4):611-33.
3792. Metz GA et al. Efficient testing of motor function in spinal cord injured rats. Brain Res. 2000 Nov 17;883(2):165-77.
3793. Metzger M, Bueno D, Lima LB. The lateral habenula and the serotonergic system. Pharmacol Biochem Behav. 2017;162:22-8.
3794. Meye FJ et al. Synaptic and cellular profile of neurons in the lateral habenula. Front Hum Neurosci. 2013 Dec 16;7:860.
3795. Meyer G. Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. J Comp Neurol. 1987 Aug 15;262(3):402-28.
3796. Meyer G et al. Direct projections from the reticular formation of the medulla oblongata to the anterior cingulate cortex in the mouse and the rat. Brain Res. 1986;398(1):207-11.
3797. Meyer G et al. NADPH-d activity in the islands of Calleja: a regulatory system of blood flow to the ventral striatum/pallidum? Neuroreport. 1994;5(10):1281-4.
3798. Meyer-Luehmann M et al. Extracellular amyloid formation and associated pathology in neural grafts. Nat Neurosci. 2003 Apr;6(4):370-7.
3799. Meyer-Schwesinger C. The role of renal progenitors in renal regeneration. Nephron. 2016;132(2):101-9.
3800. Meyfour A et al. Chromosome-centric human proteome project allies with developmental biology: a case study of the role of Y chromosome genes in organ development. J Proteome Res. 2017 Dec 1;16(12):4259-72.
3801. Meynert T. Vom Gehirne der Saugethiere (Capitel XXXI). У книзі: Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere. Zweiter Band, Cap. XXX–XXXVIII, S. Stricker (hrsg.). Leipzig, W. Engelmann, 1872. 661-1248 s., S. 694-808.
3802. Meysami S et al. MRI volumetric quantification in persons with a history of traumatic brain injury and cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2019;72(1):293-300.
3803. Mezey É, Palkovits M. Neuroanatomy: Forgotten findings of brain lymphatics. Nature. 2015 Aug 27;524(7566):415.
3804. Miall C. The storage of time intervals using oscillating neurons. Neural Comput. 1989 Sep;1(3):359-71.
3805. Miao C, Cao Q, Moser M-B, Moser EI. Parvalbumin and somatostatin interneurons control different space-coding networks in the medial entorhinal cortex. Cell. 2017 Oct;171(3):507-521.e17.
3806. Micera S et al. Advanced Neurotechnologies for the Restoration of Motor Function. Neuron. 2020;105(4):604-20.
3807. Micevych PE, Abelson L. Distribution of mRNAs coding for liver and heart gap junction proteins in the rat central nervous system. J Comp Neurol. 1991;305(1):96-118.
3808. Middleton JW et al. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study. Spinal Cord. 2012;50(11):803-11.
3809. Miettinen R et al. Estimation of the total number of hippocampal CA1 pyramidal neurons: new methodology applied to helpless rats. J Neurosci Methods. 2012;205(1):130-8.
3810. Migaud M, Butrille L, Batailler M. Seasonal regulation of structural plasticity and neurogenesis in the adult mammalian brain: focus on the sheep hypothalamus. Front Neuroendocrinol. 2015 Apr;37:146-57.
3811. Migaud M et al. Adult neurogenesis and reproductive functions in mammals. Theriogenology. 2016;86(1):313-23.
3812. Migliorini F et al. Pharmacological management of secondary chronic spinal cord injury: a systematic review. Br Med Bull. 2024;151(1):49-68.
3813. Mikkonen M, Soininen H, Pitkanen A. Distribution of parvalbumin-, calretinin-, and calbindin-D28k-immunoreactive neurons and fibers in the human entorhinal cortex. J Comp Neurol. 1997 Nov 10;388(1):64-88.
3814. Mikkonen M et al. Morphology of spiny neurons in the human entorhinal cortex: intracellular filling with Lucifer Yellow. Neuroscience. 2000 Mar;96(3):515-22.
3815. Milani-Nejad N, Janssen PM. Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. Pharmacol Ther. 2014;141(3):235-49.
3816. Miles R, Wong RK. Excitatory synaptic interactions between CA3 neurones in the guinea-pig hippocampus. J Physiol. 1986 Apr 1;373(1):397-418.
3817. Mileykovskiy BY et al. Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons located in the locus coeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region. J Neurosci. 2000;20(22):8551-8.
3818. Milhorat TH. The third circulation revisited. J Neurosurg. 1975;42(6):628-45.
3819. Milinis K, Young CA. Systematic review of the influence of spasticity on quality of life in adults with chronic neurological conditions. Disabil Rehabil. 2016;38(15):1431-41.
3820. Mill RD, Ito T, Cole MW. From connectome to cognition: The search for mechanism in human functional brain networks. Neuroimage. 2017 Oct;160(3):124-39.
3821. Millán AP, Torres JJ, Bianconi G. Complex network geometry and frustrated synchronization. Sci Rep. 2018 Jul 2;8(1):9910.
3822. Millen JW, Woollam DHM. The reticular perivascular tissue of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1954 Nov 1;17(4):286-94.
3823. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. Curr Opin Neurobiol. 2015 Feb;30:51-8.
3824. Miller DJ et al. Prolonged myelination in human neocortical evolution. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Oct 9;109(41):16480-5.
3825. Miller EK, Erickson CA, Desimone R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. J Neurosci. 1996;16(16):5154-67.
3826. Miller GA. Mistreating psychology in the decades of the brain. Perspect Psychol Sci. 2010 Nov;5(6):716-43.
3827. Miller KJ, Hermes D, Staff NP. The current state of electrocorticography-based brain-computer interfaces. Neurosurg Focus. 2020;49(1):E2.
3828. Miller KK et al. Dimensions of a Living Cochlear Hair Bundle. Front Cell Dev Biol. 2021 Nov 25;9:742529.
3829. Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking on SCI patients. Med Devices Evid Res. 2016;455-66.
3830. Miller L et al. Neural correlates of personalized spiritual experiences. Cereb Cortex. 2019 Jun 1;29(6):2331-8.
3831. Miller L et al. Neuroanatomical correlates of religiosity and spirituality: a study in adults at high and low familial risk for depression. JAMA Psychiatry. 2014 Feb;71(2):128-35.
3832. Millet GY et al. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. Eur J Appl Physiol. 2011;111(10):2489-500.
3833. Millhouse OE, Heimer L. Cell configurations in the olfactory tubercle of the rat. J Comp Neurol. 1984 Oct 1;228(4):571-97.
3834. Millhouse OE, Heimer L. Cell configurations in the olfactory tubercle of the rat. J Comp Neurol. 1984;228(4):571-97.
3835. Millhouse OE. Granule cells of the olfactory tubercle and the question of the islands of Calleja. J Comp Neurol. 1987 Nov 1;265(1):1-24.
3836. Mills CD, Hains BC, Johnson KM, Hulsebosch CE, Hulsebosch CE. Strain and model differences in behavioral outcomes after spinal cord injury in rat. J Neurotrauma. 2001;18(8):743-56.
3837. Mills MC. How do genes affect same-sex behavior? Science. 2019 Aug 30;365(6456):869-70.
3838. Mills NP et al. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. Am J Psychiatry. 2005;162(8):1530-2.
3839. Mills PB et al. Early predictors of developing problematic spasticity following traumatic spinal cord injury: A prospective cohort study. J Spinal Cord Med. 2020;43(3):315-30.
3840. Milo R. What is the total number of protein molecules per cell volume? A call to rethink some published values. Bioessays. 2013 Dec;35(12):1050-5.
3841. Mimee A, Ferguson AV. Glycemic state regulates melanocortin, but not nesfatin-1, responsiveness of glucose-sensing neurons in the nucleus of the solitary tract. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Apr 15;308(8):R690-9.
3842. Minson J et al. Quantitative analysis of spinally projecting adrenaline-synthesising neurons of C1, C2 and C3 groups in rat medulla oblongata. J Auton Nerv Syst. 1990;30(3):209-20.
3843. Minuth WW, Denk L. Special morphological features at the interface of the renal stem/progenitor cell niche force to reinvestigate transport of morphogens during nephron induction. Biores Open Access. 2016;5(1):49-60.
3844. Miranda-Mendizábal A et al. Sexual orientation and suicidal behaviour in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2017 Aug;211(2):77-87.
3845. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: a new approach for treating mental illness? Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(8):1230-6.
3846. Missig G et al. Parabrachial nucleus (PBn) pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) signaling in the amygdala: implication for the sensory and behavioral effects of pain. Neuropharmacology. 2014 Nov;86(1):38-48.
3847. Missios S. Hippocrates, Galen, and the uses of trepanation in the ancient classical world. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E11.

3848. Mitani A et al. Descending projections from the gigantocellular tegmental field in the cat: Cells of origin and their brainstem and spinal cord trajectories. J Comp Neurol. 1988;268(4):546-66.
3849. Mitani TT et al. Amyotrophic lateral sclerosis with speech apraxia, predominant upper motor neuron signs, and prominent iron accumulation in the frontal operculum and precentral gyrus. Neuropathology. 2021 Aug;41(4):324-31.
3850. Mitchell SJ, Silver RA. GABA spillover from single inhibitory axons suppresses low-frequency excitatory transmission at the cerebellar glomerulus. J Neurosci. 2000;20(23):8651-8.
3851. Mitler MM, Dement WC. Cataplectic-like behavior in cats after micro-injections of carbachol in pontine reticular formation. Brain Res. 1974;68(2):335-43.
3852. Mitrofanis J. Why and how does light therapy offer neuroprotection in Parkinson's disease? Neural Regen Res. 2017 Apr;12(4):574-5.
3853. Mittelstaedt H. Origin and processing of postural information. Neurosci Biobehav Rev. 1998;22(4):473-8.
3854. Mittelstaedt H. Somatic graviception. Biol Psychol. 1996;42(1-2):53-74.
3855. Mittleman BE et al. Divergence in alternative polyadenylation contributes to gene regulatory differences between humans and chimpanzees. Elife. 2021 Feb 17;10:e62548.
3856. Mittleman G et al. Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizophrenia. Synapse. 2008;62(7):544-50.
3857. Miura M, Kato S, von Lüdinghausen M. Lymphatic drainage of the cerebrospinal fluid from monkey spinal meninges with special reference to the distribution of the epidural lymphatics. Arch Histol Cytol. 1998 Aug;61(3):277-86.
3858. Miura M, Reis DJ. The paramedian reticular nucleus: a site of inhibitory interaction between projections from fastigial nucleus and carotid sinus nerve acting on blood pressure. J Physiol. 1971 Jul 1;216(2):441-60.
3859. Miura M, Reis DJ. The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. J Physiol. 1972 Jun 1;223(2):525-48.
3860. Miura N, Watanabe T. Potential of M-wave elicited by double pulse for muscle fatigue evaluation in intermittent muscle activation by functional electrical stimulation for motor rehabilitation. J Med Eng. 2016;2016:1-12.
3861. Miyan JA et al. Cerebrospinal fluid supports viability and proliferation of cortical cells in vitro, mirroring in vivo development. Cerebrospinal Fluid Res. 2006 Mar 20;3:2.
3862. Miyashita T, Williams CL. Glutamatergic transmission in the nucleus of the solitary tract modulates memory through influences on amygdala noradrenergic systems. Behav Neurosci. 2002;116(1):13-21.
3863. Miyawaki EK, Bhattacharyya S, Torre M. Revisiting a Telencephalic Extent of the Ascending Reticular Activating System. Cell Mol Neurobiol. 2023;43(6):2591-602.
3864. Miyawaki T et al. Visualization and molecular characterization of whole-brain vascular networks with capillary resolution. Nat Commun. 2020 Feb 27;11(1):1104.
3865. Miyazato M et al. An alpha1-adrenoceptor blocker terazosin improves urine storage function in the spinal cord in spinal cord injured rats. Life Sci. 2013;92(2):125-30.
3866. Mizuhashi S et al. Cyclic nucleotide-mediated regulation of hippocampal mossy fiber development: a target-specific guidance. J Neurosci. 2001;21(16):6181-94.
3867. Mizumori S, Williams J. Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. J Neurosci. 1993 Sep 1;13(9):4015-28.
3868. Mizuseki K et al. Theta oscillations provide temporal windows for local circuit computation in the entorhinal-hippocampal loop. Neuron. 2009 Oct;64(2):267-80.
3869. Mizutari K et al. Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. Neuron. 2013 Jan 9;77(1):58-69. Erratum in: Neuron. 2013 Apr 24;78(2):403. Erratum in: Neuron. 2015 Apr 8;96(1):341.
3870. Moalem G, Grafe P, Tracey DJ. Chemical mediators enhance the excitability of unmyelinated sensory axons in normal and injured peripheral nerve of the rat. Neuroscience. 2005;134(4):1399-411.
3871. Moayedi-Nia S et al. HIV prevalence and sexual behaviors among transgender women in Tehran, Iran. AIDS Behav. 2019 Jun;23(6):1590-3.
3872. Moberg S, Takahashi N. Neocortical layer 5 subclasses: From cellular properties to roles in behavior. Front Synaptic Neurosci. 2022 Oct 28;14:1006773.
3873. Mochizuki A et al. Frontotemporal dementia with ubiquitinated neuronal inclusions presenting with primary lateral sclerosis and parkinsonism: clinicopathological report of an autopsy case. Acta Neuropathol. 2004 Apr;107(4):377-80.
3874. Mochizuki Y et al. Proportional neuronal loss between the primary motor and sensory cortex in amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 2011 Sep 26;503(1):73-5.
3875. Mochizuki Y et al. The somatosensory cortex in multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2008 Aug 15;271(1-2):174-9.
3876. Modinos G, Ormel J, Aleman A. Activation of anterior insula during self-reflection. PLoS One. 2009;4(2):e4618.
3877. Mòdol L et al. Differential effects on KCC2 expression and spasticity of ALS and traumatic injuries to motoneurons. Front Cell Neurosci. 2014 Jan 24;8:7.
3878. Moeendarbary E et al. The soft mechanical signature of glial scars in the central nervous system. Nat Commun. 2017 Mar 20;8:14787.
3879. Mofleh R, Kocsis B. Delta-range coupling between prefrontal cortex and hippocampus supported by respiratory rhythmic input from the olfactory bulb in freely behaving rats. Sci Rep. 2021 Apr 14;11(1):8100.
3880. Moga MM et al. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1990;295(4):624-61.
3881. Moghaddam A et al. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2015;16(4):7900-16.
3882. Mohamed FB et al. Brain mapping of deception and truth telling about an ecologically valid situation: functional MR imaging and polygraph investigation — initial experience. Radiology. 2006;238(2):679-88.
3883. Mohammadi MR, Khaleghi A. Transsexualism: a different viewpoint to brain changes. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018;16(2):136-43.
3884. Mohan RA, Boukens BJ, Christoffels VM. Developmental origin of the cardiac conduction system: insight from lineage tracing. Pediatr Cardiol. 2018;39(6):1107-14.
3885. Mohanta SK et al. Cardiovascular Brain Circuits. Circ Res. 2023;132(11):1546-65.
3886. Mohanty CB, Bhat D, Indira Devi B. Role of central plasticity in the outcome of peripheral nerve regeneration. Neurosurgery. 2015;77(3):418-23.
3887. Mohanty V et al. Comparison of cumulant expansion and q-space imaging estimates for diffusional kurtosis in brain. Magn Reson Imaging. 2018;48:80-8.
3888. Möhle L et al. Ly6C(hi) Monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. Cell Rep. 2016 May 31;15(9):1945-56.
3889. Mohedano-Moriano A et al. Topographical and laminar distribution of cortical input to the monkey entorhinal cortex. J Anat. 2007 Aug;211(2):250-60.
3890. Moi D et al. Discovery of archaeal fusexins homologous to eukaryotic HAP2/GCS1 gamete fusion proteins. Nat Commun. 2022;13(1):3880.
3891. Mole TB et al. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury with and without neuropathic pain. NeuroImage Clin. 2014;5:28-35.
3892. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Is the mirror neuron system involved in imitation? A short review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(7):975-80.
3893. Molina B et al. Cognitive performance of people with traumatic spinal cord injury: a cross-sectional study comparing people with subacute and chronic injuries. Spinal Cord. 2018 Aug;56(8):796-805.
3894. Molinari E et al. Human parietofrontal networks related to action observation detected at rest. Cereb Cortex. 2013 Jan;23(1):178-86.
3895. Moll J et al. Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 17;103(42):15623-8.
3896. Moll J et al. The neural basis of human moral cognition. Nat Rev Neurosci. 2005 Oct;6(10):799-809.
3897. Moll J et al. The self as a moral agent: linking the neural bases of social agency and moral sensitivity. Soc Neurosci. 2007;2(3-4):336-52.

3898. Monday HR, Younts TJ, Castillo PE. Long-term plasticity of neurotransmitter release: emerging mechanisms and contributions to brain function and disease. Annu Rev Neurosci. 2018 Jul 8;41:299-322.
3899. Moniem I, Kafetzopoulos V. Sex differences in schizophrenia: symptomatology, treatment efficacy and adverse effects. Front Psychiatry. 2025;16:1594334.
3900. Montchal ME, Reagh ZM, Yassa MA. Precise temporal memories are supported by the lateral entorhinal cortex in humans. Nat Neurosci. 2019 Feb 14;22(2):284-8.
3901. Montgomery JE et al. Intraspinal serotonergic neurons consist of two, temporally distinct populations in developing zebrafish. Dev Neurobiol. 2016;76(6):673-87.
3902. Monti JM, Torterolo P, Lagos P. Melanin-concentrating hormone control of sleep-wake behavior. Sleep Med Rev. 2013;17(4):293-8.
3903. Monti JM et al. Increased REM sleep after intra-locus coeruleus nucleus microinjection of melanin-concentrating hormone (MCH) in the rat. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015;56:185-8.
3904. Monti MM et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report. Brain Stimul. 2016;9(6):940-1.
3905. Montiel JF, Aboitiz F. Pallial patterning and the origin of the isocortex. Front Neurosci. 2015 Oct 14;9:377.
3906. Montoya P, Schandry R, Müller A. Heartbeat evoked potentials (HEP): topography and influence of cardiac awareness and focus of attention. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1993;88(3):163-72.
3907. Moonen G et al. A New acute impact-compression lumbar spinal cord injury model in the rodent. J Neurotrauma. 2016 Feb 1;33(3):278-89.
3908. Moore CI, Cao R. The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing. J Neurophysiol. 2008 May;99(5):2035-47.
3909. Moore JP. Interoceptive signals from the heart and coronary circulation in health and disease. Auton Neurosci. 2024;253:103180.
3910. Moradi G et al. The prevalence of hepatitis C and hepatitis B in lesbian, gay, bisexual and transgender populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2022 Mar 26;27(1):47.
3911. Moraes LJ et al. A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. Psychol Heal Med. 2018;23(6):635-52.
3912. Morairty SR et al. A role for cortical nNOS/NK1 neurons in coupling homeostatic sleep drive to EEG slow wave activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Dec 10;110(50):20272-7.
3913. Morales FR et al. Brainstem glycinergic neurons and their activation during active (rapid eye movement) sleep in the cat. Neuroscience. 2006;142(1):37-47.
3914. Morales M, Bloom FE. The 5-HT3 receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. J Neurosci. 1997 May 1;17(9):3157-67.
3915. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2017;18(2):73-85.
3916. Moraru E, Onose G. Data condensed synt$_n$esis regarding kinesiotherapeutic procedures used in spasticity therapy. J Med Life. 2014;7(3):317-21.
3917. Morawietz G et al; RITA Group; NACAD Group. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice — Part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups. Exp Toxicol Pathol. 2004 Jul;55(6):433-49.
3918. Moreau-Fauvarque C et al. The transmembrane semaphorin Sema4D/CD100, an inhibitor of axonal growth, is expressed on oligodendrocytes and upregulated after CNS lesion. J Neurosci. 2003 Oct 8;23(27):9229-39.
3919. Morecraft RJ et al. Cytoarchitecture and cortical connections of the anterior cingulate and adjacent somatomotor fields in the rhesus monkey. Brain Res Bull. 2012 Mar 10;87(4-5):457-97.
3920. Morecraft RJ et al. Lack of somatotopy among corticospinal tract fibers passing through the primate craniovertebral junction and cervical spinal cord: pathoanatomical substrate of central cord syndrome and cruciate paralysis. J Neurosurg. 2021 Oct 8:1-15.
3921. Morecraft RJ et al. Terminal distribution of the corticospinal projection from the hand/arm region of the primary motor cortex to the cervical enlargement in rhesus monkey. J Comp Neurol. 2013 Dec 15;521(18):4205-35.
3922. Moreira TS et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. Braz J Med Biol Res. 2011 Sep;44(9):883-9.
3923. Moreira TS et al. Independent purinergic mechanisms of central and peripheral chemoreception in the rostral ventrolateral medulla. J Physiol. 2015;593(5):1067-74.
3924. Morelli SA, Sacchet MD, Zaki J. Common and distinct neural correlates of personal and vicarious reward: a quantitative meta-analysis. Neuroimage. 2015 May;112(3):244-53.
3925. Moreno A et al. Neurophysiological, metabolic and cellular compartments that drive neurovascular coupling and neuroimaging signals. Front Neuroenergetics. 2013 Mar 28;5:3.
3926. Morgado-Valle C, Baca SM, Feldman JL. Glycinergic pacemaker neurons in preBötzinger complex of neonatal mouse. J Neurosci. 2010;30 (10):3634-9.
3927. Morgan JL, Lichtman JW. Why not connectomics? Nat Methods. 2013;10(6):494-500.
3928. Mori F et al. Fetal spinal cord transplants rescue some axotomized rubrospinal neurons from retrograde cell death in adult rats. Exp Neurol. 1997;143(1):45-60.
3929. Mori F et al. The pedunculopontine tegmental nucleus as a motor and cognitive interface between the cerebellum and basal ganglia. Front Neuroanat. 2016 Nov 7;10:109.
3930. Mori M, MacDorman KF, Kageki N. The uncanny valley. IEEE Robot Autom Mag. 2012 June;19(2):98-100.
3931. Mori M. The uncanny valley. Energy. 1970;7(4):33-5 (in Japanese).
3932. Mori S et al. Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russell in the cerebellum. Can J Physiol Pharmacol. 2000;78(11):945-57.
3933. Mori Y et al. TRP channels in oxygen physiology: distinctive functional properties and roles of TRPA1 in O2 sensing. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2017;93(7):464-82.
3934. Morilak DA, Garlow SJ, Ciaranello RD. Immunocytochemical localization and description of neurons expressing serotonin2 receptors in the rat brain. Neuroscience. 1993;54(3):701-17.
3935. Morishita M, Maejima S, Tsukahara S. Gonadal hormone-dependent sexual differentiation of a female-biased sexually dimorphic cell group in the principal nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis in mice. Endocrinology. 2017;158(10):3512-25.
3936. Morita H et al. Pedunculopontine nucleus stimulation: where are we now and what needs to be done to move the field forward? Front Neurol. 2014 Dec 4;5:243.
3937. Morita S, Miyata S. Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain. Cell Tissue Res. 2012;349(2):589-603.
3938. Morita S et al. Heterogeneous vascular permeability and alternative diffusion barrier in sensory circumventricular organs of adult mouse brain. Cell Tissue Res. 2016 Feb;363(2):497-511.
3939. Morita T et al. Shear stress increases heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA levels in human vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1993 Nov;197(1):256-62.
3940. Morley JE. Cognition and nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014 Jan;17(1):1-4.
3941. Morris AW et al. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. Acta Neuropathol. 2016 May;131(5):725-36.
3942. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. Science. 1997 Oct 17;278(5337):412-9.
3943. Morrison SF, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. Annu Rev Physiol. 2019 Feb 10;81:285-308.
3944. Morrison SF. Central neural control of thermoregulation and brown adipose tissue. Auton Neurosci. 2016 Apr;196(503):14-24.
3945. Morrison SF. Efferent neural pathways for the control of brown adipose tissue thermogenesis and shivering. Handb Clin Neurol. 2018;156:281-303.
3946. Morrison SF et al. Glutamate in the spinal sympathetic intermediolateral nucleus: localization by light and electron microscopy. Brain Res. 1989;503(1):5-15.
3947. Morrison SJ et al. Prospective identification, isolation by flow cytometry, and in vivo self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. Cell. 1999 Mar;96(5):737-49.

3948. Mortensen HS et al. Quantitative relationships in delphinid neocortex. Front Neuroanat. 2014 Nov 26;8:132.
3949. Mortensen OA, Sullivan WE. The cerebrospinal fluid and the cervical lymph nodes. Anat Rec. 1933 Jul;56(4):359-63.
3950. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995 May;7(2):251-67.
3951. Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. Annu Rev Neurosci. 2008 Jul;31(1):69-89.
3952. Moser EI, Moser MB, McNaughton BL. Spatial representation in the hippocampal formation: a history. Nat Neurosci . 2017 Nov 1;20(11):1448-64.
3953. Moser EI, Moser MB. Grid cells and neural coding in high-end cortices. Neuron. 2013 Oct 30;80(3):765-74.
3954. Moser EI et alB. Grid cells and cortical representation. Nat Rev Neurosci. 2014 Jul 11;15(7):466-81.
3955. Moses LE. Heart rate of the albino rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1946;63(1):58-62.
3956. Moshayedi P et al. Mechanosensitivity of astrocytes on optimized polyacrylamide gels analyzed by quantitative morphometry. J Phys Condens Matter. 2010 May 19;22(19):194114.
3957. Moshayedi P et al. The relationship between glial cell mechanosensitivity and foreign body reactions in the central nervous system. Biomaterials. 2014 Apr;35(13):3919-25.
3958. Moskopp D. Neurosurgery and the Holy Bible. Neurosurg Rev. 1996;19(2):97-104.
3959. Mossbridge J, Tressoldi P, Utts J. Predictive physiological anticipation preceding seemingly unpredictable stimuli: a meta-analysis. Front Psychol. 2012 Oct 17;3:390.
3960. Moss J et al. Fine processes of Nestin-GFP-positive radial glia-like stem cells in the adult dentate gyrus ensheathe local synapses and vasculature. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 May 3;113(18):E2536-45.
3961. Mossbridge JA et al. Predicting the unpredictable: critical analysis and practical implications of predictive anticipatory activity. Front Hum Neurosci. 2014 Mar 25;8:146.
3962. Mota B, Herculano-Houzel S. All brains are made of this: a fundamental building block of brain matter with matching neuronal and glial masses. Front Neuroanat. 2014 Nov 12;8:127.
3963. Mott FW. The Oliver-Sharpey Lectures on the cerebro-spinal fluid. Lancet. 1910;176(4531):1-8 (бібл. опис відтворено нами — В.М.).
3964. Motta A et al. Dense connectomic reconstruction in layer 4 of the somatosensory cortex. Science. 2019;366(6469):eaay3134.
3965. Motta SC, Carobrez AP, Canteras NS. The periaqueductal gray and primal emotional processing critical to influence complex defensive responses, fear learning and reward seeking. Neurosci Biobehav Rev. 2017;76:39-47.
3966. Mouchet P et al. Immunohistochemical study of catecholaminergic cell bodies in the rat spinal cord. Brain Res Bull. 1986 Mar;16(3):341-53.
3967. Mould RR et al. Ultra weak photon emission-a brief review. Front Physiol. 2024 Feb 14;15:1348915.
3968. Moulton EA et al. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? Brain Res Rev. 2010;65(1):14-27.
3969. Mountcastle V. The columnar organization of the neocortex. Brain. 1997 Apr 1;120(4):701-22.
3970. Mountcastle VB. Introduction. Computation in cortical columns. Cereb Cortex. 2003;13(1):2-4.
3971. Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. J Neurophysiol. 1957 Jul 1;20(4):408-34.
3972. Mouriki-Zervou A. The Cognitive Dimension of Art: Aesthetic and Educational Value. Int J Learn Ann Rev. 2011;18(1):1-12.
3973. Mouton PR et al. Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. J Chem Neuroanat. 1994;7(3):185-90.
3974. Moxon KA, Foffani G. Brain-machine interfaces beyond neuroprosthetics. Neuron. 2015;86(1):55-67.
3975. Moyed S et al. MR imaging of penetrating spinal trauma. Am J Roentgenol. 1999 Nov;173(5):1387-91.
3976. Mueggler T et al. Restricted diffusion in the brain of transgenic mice with cerebral amyloidosis. Eur J Neurosci. 2004;20(3):811-7.
3977. Mueller JK, Tyler WJ. A quantitative overview of biophysical forces impinging on neural function. Phys Biol. 2014 Aug 26;11(5):051001. Цитати у нашому тексті за препринтом: Mueller J, Tyler WJ. A quantitative overview of biophysical forces governing neural function. arXiv:1309.6277 [q-bio.NC].
3978. Mueller LE et al. Intra-ventral tegmental area microinjections of urotensin II modulate the effects of cocaine. Behav Brain Res. 2015 Feb 1;278:271-9.
3979. Mueller PS, Plevak DJ, Rummans TA. Religious involvement, spirituality, and medicine: implications for clinical practice. Mayo Clin Proc. 2001;76(12):1225-35.
3980. Mueller S et al. Convergent findings of altered functional and structural brain connectivity in individuals with high functioning autism: a multimodal MRI study. PLoS One. 2013 Jun 18;8(6):e67329.
3981. Mufson EJ et al. Distribution and retrograde transport of trophic factors in the central nervous system: Functional implications for the treatment of neurodegenerative diseases. Prog Neurobiol. 1999 b;57(4):451-84.
3982. Mufson EJ et al. Estrogen receptor immunoreactivity within subregions of the rat forebrain: neuronal distribution and association with perikarya containing choline acetyltransferase. Brain Res. 1999 a;849(1-2):253-74.
3983. Muheremu A, Peng J, Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. Tissue Cell. 2016 Aug;48(4):328-33.
3984. Muhl L et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-B and its receptor (VEGFR1) in murine heart, lung and kidney. Cell Tissue Res. 2016 Jul;365(1):51-63.
3985. Muir GM et al. Disruption of the head direction cell signal after occlusion of the semicircular canals in the freely moving chinchilla. J Neurosci. 2009 Nov 18;29(46):14521-33.
3986. Muir K, Madill A, Brown C. Individual differences in emotional processing and autobiographical memory: interoceptive awareness and alexithymia in the fading affect bias. Cogn Emot. 2017;31(7):1392-404.
3987. Mulcahy JS et al. Heart rate variability as a biomarker in health and affective disorders: a perspective on neuroimaging studies. Neuroimage. 2019;202:116072.
3988. Mulders WHAM, West MJ, Slomianka L. Neuron numbers in the presubiculum, parasubiculum, and entorhinal area of the rat. J Comp Neurol. 1997 Aug 18;385(1):83-94.
3989. Müller C, Remy S. Septo-hippocampal interaction. Cell Tissue Res. 2018 Sep 18;373(3):565-75.
3990. Müller-Pinzler L et al. Negativity-bias in forming beliefs about own abilities. Sci Rep. 2019 Oct 8;9(1):14416.
3991. Mumaw CL et al. Microglial priming through the lung-brain axis: the role of air pollution-induced circulating factors. FASEB J. 2016 May;30(5):1880-91.
3992. Munoz F et al. Modulation of brain function and behavior by focused ultrasound. Curr Behav Neurosci Reports. 2018 Jun 9;5(2):153-64.
3993. Muñoz MF, Puebla M, Figueroa XF. Control of the neurovascular coupling by nitric oxide-dependent regulation of astrocytic Ca(2+) signaling. Front Cell Neurosci. 2015 Mar 10;9:59.
3994. Muñoz RI et al. The subcommissural organ and the Reissner fiber: old friends revisited. Cell Tissue Res. 2019 Feb;375(2):507-29.
3995. Münster-Wandowski A, Gómez-Lira G, Gutiérrez R. Mixed neurotransmission in the hippocampal mossy fibers. Front Cell Neurosci. 2013 Nov 22;7:210.
3996. Muqtadar H, Testai FD, Gorelick PB. The dementia of cardiac disease. Curr Cardiol Rep. 2012;14(6):732-40.
3997. Muramatsu R et al. The ratio of 'deleted in colorectal cancer' to 'uncoordinated-5A' netrin-1 receptors on the growth cone regulates mossy fibre directionality. Brain. 2010 Jan;133(Pt 1):60-75.
3998. Murata K. Hypothetical Roles of the Olfactory Tubercle in Odor-Guided Eating Behavior. Front Neural Circuits. 2020;14:577880.
3999. Murata K. Hypothetical roles of the olfactory tubercle in odor-guided eating behavior. Front Neural Circuits. 2020 Nov 11;14:577880.
4000. Murata K et al. Endogenous opioids in the olfactory tubercle and their roles in olfaction and quality of life. Front Neural Circuits. 2024;18:1408189.
4001. Murayama S, Bouldin TW, Suzuki K. Immunocytochemical and ultrastructural studies of upper motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol. 1992;83(5):518-24.
4002. Muren C, Wadin K, Dimopoulos P. Radioanatomy of the singular nerve canal. Eur. Radiol. 1991;1:65-9.
4003. Murphy C, Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. J Interv Card Electrophysiol. 2016;46(1):9-18.
4004. Murphy J et al. Interoception and psychopathology: a developmental neuroscience perspective. Dev Cogn Neurosci. 2017;23:45-56.
4005. Murphy MA et al. Molecular dynamics simulations showing 1-palmitoyl-2-oleoyl-phosphatidylcholine (POPC) membrane mechanoporation damage under different strain paths. J Biomol Struct Dyn. 2019 Mar;37(5):1346-59.

4006. Murphy SJ et al. Sex differences in microRNA expression during developmentin rat cortex. Neurochem Int. 2014 Nov;77(1):24-32.
4007. Murray AM et al. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(23):11271-5.
4008. Murray EA, Coulter JD. Organization of corticospinal neurons in the monkey. J Comp Neurol. 1981 Jan 10;195(2):339-65.
4009. Murray KC et al. Polysynaptic excitatory postsynaptic potentials that trigger spasms after spinal cord injury in rats are inhibited by 5-HT1B and 5-HT1F receptors. J Neurophysiol. 2011 Aug;106(2):925-43.
4010. Murray KC et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT2C receptors. Nat Med. 2010 Jun;16(6):694-700.
4011. Musi N et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. Aging Cell. 2018 Dec;17(6):e12840.
4012. Musienko P et al. Multi-system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. Exp Neurol. 2012;235(1):100-9.
4013. Mussel M, Schneider MF. It sounds like an action potential: unification of electrical, chemical and mechanical aspects of acoustic pulses in lipids. J R Soc Interface. 2019 a;16(151):20180743.
4014. Mussel M, Schneider MF. Similarities between action potentials and acoustic pulses in a van der Waals fluid. Sci Rep. 2019 b;9(1):2467.
4015. Myers B et al. Ascending mechanisms of stress integration: Implications for brainstem regulation of neuroendocrine and behavioral stress responses. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Mar;74:366-75.
4016. Myers PZ, Eisen JS, Westerfield M. Development and axonal outgrowth of identified motoneurons in the zebrafish. J Neurosci. 1986;6(8):2278-89.
4017. Myers SA et al. Does the preclinical evidence for functional remyelination following myelinating cell engraftment into the injured spinal cord support progression to clinical trials? Exp Neurol. 2016;283:560-72.
4018. Na YR et al. The early synthesis of p35 and activation of CDK5 in LPS-stimulated macrophages suppresses interleukin-10 production. Sci Signal. 2015 Nov 24;8(404):ra121.
4019. Nadal M, Chatterjee A. Neuroaesthetics and art's diversity and universality. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. 2019 May;10(3):e1487.
4020. Nadeem R et al. Impact of cardiopulmonary bypass time on postoperative duration of mechanical ventilation in patients undergoing cardiovascular surgeries: a systemic review and regression of metadata. Cureus. 2019 Nov 6;11(11):e6088.
4021. Nadol JB Jr. Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals. Hear Res. 1988 Aug;34(3):253-66.
4022. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. Acta Neuropathol. 2009;118(2):197-217.
4023. Nagai M, Hoshide S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. J Am Soc Hypertens. 2010;4(4):174-82.
4024. Naganawa S et al. Communication between cochlear perilymph and cerebrospinal fluid through the cochlear modiolus visualized after intratympanic administration of Gd-DTPA. Radiat Med. 2008 Dec;26(10):597-602.
4025. Nagata JM, Ganson KT, Austin SB. Emerging trends in eating disorders among sexual and gender minorities. Curr Opin Psychiatry. 2020 Nov;33(6):562-7.
4026. Nagatsu I et al. Aromatic l-amino acid decarboxylase-immunoreactive neurons in and around the cerebrospinal fluid-contacting neurons of the central canal do not contain dopamine or serotonin in the mouse and rat spinal cord. Brain Res. 1988;475(1):91-102.
4027. Nagayama S, Homma R, Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. Front Neural Circuits. 2014 Sep 3;8:98.
4028. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. Physiol Rev. 2013;93(4):1543-62.
4029. Nairn JG et al. On the number of Purkinje cells in the human cerebellum: unbiased estimates obtained by using the «fractionator». J Comp Neurol. 1989 Dec 22;290(4):527-32.
4030. Naito H et al. Precise location of fast and slow pyramidal tract cells in cat sensorimotor cortex. Brain Res. 1969 Jun;14(1):237-9.
4031. Najafzadeh N et al. Rat hair follicle stem cells differentiate and promote recovery following spinal cord injury. Neural Regen Res. 2013;8(36):3365-72.
4032. Nakagawa K et al. Motor point stimulation primarily activates motor nerve. Neurosci Lett. 2020 Sep 25;736:135246.
4033. Nakagomi T et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. Stem Cells. 2015 Jun;33(6):1962-74.
4034. Nakahara S, Matsumoto M, van Erp TGM. Hippocampal subregion abnormalities in schizophrenia: a systematic review of structural and physiological imaging studies. Neuropsychopharmacol Reports. 2018 Dec;38(4):156-66.
4035. Nakamura K, Kawabata H. Transcranial direct current stimulation over the medial prefrontal cortex and left primary motor cortex (mPFC-lPMC) affects subjective beauty but not ugliness. Front Hum Neurosci. 2015 Dec 8;9:654.
4036. Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature. Nat Neurosci. 2008;11(1):62-71.
4037. Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. J Physiol. 2011;589(14):3641-58.
4038. Nakamura K. Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors. Handb Clin Neurol. 2018;156:263-79.
4039. Nakamura K et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by cellular labile iron. Exp Hematol. 2016 Feb;44(2):116-24.
4040. Nakamura K et al. Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. J Neurosci. 2004 Jun 9;24(23):5370-80.
4041. Nakamura NH, Oku Y, Fukunaga M. «Brain-breath» interactions: respiration-timing-dependent impact on functional brain networks and beyond. Rev Neurosci. 2024;35(2):165-82.
4042. Nakamura NH et al. Hippocampal ensemble dynamics and memory performance are modulated by respiration during encoding. Nat Commun. 2023 Jul 27;14(1):4391.
4043. Nakane Y et al. Intrinsic photosensitivity of a deep brain photoreceptor. Curr Biol. 2014 Jul 7;24(13):R596-7.
4044. Nakashima K et al. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. Brain. 1989;112(3):681-97.
4045. Nakasone H et al. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. Haematologica. 2015 Nov;100(11):1477-85.
4046. Nakazawa K. Dentate mossy cell and pattern separation. Neuron. 2017 Feb 8;93(3):465-7. Erratum in: Neuron. 2017 Mar 8;93(5):1236.
4047. Nakhal MM et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2024;14(10):1234.
4048. Nalepa I et al. α1-Adrenergic receptor subtypes in the central nervous system: insights from genetically engineered mouse models. Pharmacol Rep. 2013;65(6):1489-97.
4049. Nam H, Kerman IA. Distribution of catecholaminergic presympathetic-premotor neurons in the rat lower brainstem. Neuroscience. 2016 Jun 2;324:430-45.
4050. Namboodiri VM, Rodriguez-Romaguera J, Stuber GD. The habenula. Curr Biol. 2016 Oct 10;26(19):R873–R877.
4051. Nambu T et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. Brain Res. 1999;827(1-2):243-60.
4052. Namkung H, Kim S-H, Sawa A. The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. Trends Neurosci. 2017 Apr;40(4):200-7.
4053. Nan J et al. Brain-based correlations between psychological factors and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2015 Jan 1;21(1):103-10.
4054. Nana AL et al. Neurons selectively targeted in frontotemporal dementia reveal early stage TDP-43 pathobiology. Acta Neuropathol. 2019 Jan;137(1):27-46.
4055. Nankali A, Wang Y, Strimbu CE, Olson ES, Grosh K. A role for tectorial membrane mechanics in activating the cochlear amplifier. Sci Rep. 2020 Oct 19;10(1):17620.
4056. Naples JG, Ruckenstein MJ. Cochlear Implant. Otolaryngol Clin North Am. 2020 Feb;53(1):87-102.
4057. Narayana PA. White matter changes in patients with mild traumatic brain injury: MRI perspective. Concussion. 2017 Mar 22;2(2):CNC35.
4058. Nardone R et al. Cortical morphometric changes after spinal cord injury. Brain Res Bull. 2018 Mar;137:107-19.
4059. Nardone R et al. Serotonergic transmission after spinal cord injury. J Neural Transm (Vienna). 2015 Feb;122(2):279-95.
4060. Nascimento SS, Oliveira LR, DeSantana JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: a systematic review of neuroimaging studies. Complement Ther Med. 2018 Aug;39:137-45.

4061. Nasimi A, Shafei MN, Alaei H. Glutamate injection into the cuneiform nucleus in rat, produces correlated single unit activities in the Kolliker-Fuse nucleus and cardiovascular responses. Neuroscience. 2012 Oct 25;223:439-46.
4062. Nategh M et al. Inactivation of nucleus incertus impairs passive avoidance learning and long term potentiation of the population spike in the perforant path-dentate gyrus evoked field potentials in rats. Neurobiol Learn Mem. 2016;130:185-93.
4063. National Research Council. Hearing Loss: Determining Eligibility for Social Security Benefits, Dobie RA, Van Hemel SB (eds). Washington (DC), National Academies Press, 2005. 320 p. Available from: https://nap.nationalacademies.org/catalog/11099/hearing-loss-determining-eligibility-for-social-security-benefits.
4064. Nattie E, Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. Compr Physiol. 2012;2(1):221-54.
4065. Nau M et al. Hexadirectional coding of visual space in human entorhinal cortex. Nat Neurosci. 2018 Feb 8;21(2):188-90.
4066. Naumann RK et al. Conserved size and periodicity of pyramidal patches in layer 2 of medial/caudal entorhinal cortex. J Comp Neurol. 2016 Mar 9;524(4):783-806.
4067. Naumann RK et al. Structural modularity and grid activity in the medial entorhinal cortex. J Neurophysiol. 2018 Jun 1;119(6):2129-44.
4068. Nauta WJ. Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. Brain. 1958 Sep;81(3):319-40.
4069. Navarro-Lobato I, Genzel L. The up and down of sleep: from molecules to electrophysiology. Neurobiol Learn Mem. 2019 Apr;160:3-10.
4070. Navarro-Sanchis C et al. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by sleep: impact on mental health. Front Neural Circuits. 2017 Oct 12;11:74.
4071. Navarro Schröder T et al. Functional topography of the human entorhinal cortex. Elife. 2015 Jun 8;4:e06738.
4072. Navratilova E et al. Endogenous opioid activity in the anterior cingulate cortex is required for relief of pain. J Neurosci. 2015 May 6;35(18):7264-71.
4073. Naylor RM, Baker DJ, Van Deursen JM. Senescent cells*:* a novel therapeutic target for aging and age-related diseases. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(1):105-16.
4074. Neddens J, Buonanno A. Expression of the neuregulin receptor ErbB4 in the brain of the rhesus monkey (Macaca mulatta). PLoS One. 2011;6(11):e27337.
4075. Nedergaard M, Verkhratsky A. Artifact versus reality — how astrocytes contribute to synaptic events. Glia. 2012 Jul;60(7):1013-23.
4076. Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. Science. 2013 Jun 28;340(6140):1529-30.
4077. Nedoboy PE et al. pSer40 tyrosine hydroxylase immunohistochemistry identifies the anatomical location of C1 neurons in rat RVLM that are activated by hypotension. Neuroscience. 2016;317:162-72.
4078. Neef J et al. Quantitative optical nanophysiology of Ca2+ signaling at inner hair cell active zones. Nat Commun. 2018 Jan 18;9(1):290.
4079. Neely ST. Mathematical modeling of cochlear mechanics. J Acoust Soc Am. 1985 Jul;78(1 Pt 2):345-52.
4080. Negami M et al. Sympathetic skin response and heart rate variability as diagnostic tools for the differential diagnosis of Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a diagnostic test study. BMJ Open. 2013 Mar 1;3(3):e001796.
4081. Negi N, Das BK. CNS: Not an immunoprivilaged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. Int Rev Immunol. 2018;37(1):57-68.
4082. Negro A et al. Chronic migraine treatment: from OnabotulinumtoxinA onwards. Expert Rev Neurother. 2016;16(10):1217-27.
4083. Neirinckx V et al. Adult bone marrow mesenchymal and neural crest stem cells are chemoattractive and accelerate motor recovery in a mouse model of spinal cord injury. Stem Cell Res Ther. 2015 Nov 4;6:211.
4084. Neirinckx V et al. Concise review: Spinal cord injuries: how could adult mesenchymal and neural crest stem cells take up the challenge. Stem Cells. 2014;32(4):829-43.
4085. Neisser J. Neural correlates of consciousness reconsidered. Conscious Cogn. 2012;21(2):681-90.
4086. Nelson AR et al. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):887-900.
4087. Nemeroff CB et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. Neuropsychopharmacology. 2006 Jul;31(7):1345-55.
4088. Németh A et al. Antibiotic-induced release of small extracellular vesicles (exosomes) with surface-associated DNA. Sci Rep. 2017 Aug 15;7(1):8202.
4089. Nenciovici L, Allaire-Duquette G, Masson S. Brain activations associated with scientific reasoning: a literature review. Cogn Process. 2019;20(2):139-61.
4090. Neo P et al. Septal elicitation of hippocampal theta rhythm did not repair cognitive and emotional deficits resulting from vestibular lesions. Hippocampus. 2012;22(5):1176-87.
4091. Neto L et al. The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. Neuromodulation. 2008 Jan;11(1):13-22.
4092. Neves G, Cooke SF, Bliss TVP. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci. 2008;9(1):65-75.
4093. New PW, Currie KE. Development of a comprehensive survey of sexuality issues including a self-report version of the International Spinal Cord Injury sexual function basic data sets. Spinal Cord. 2016;54(8):584-91.
4094. Newberg AB, Iversen J. The neural basis of the complex mental task of meditation: neurotransmitter and neurochemical considerations. Med Hypotheses. 2003;61(2):282-91.
4095. Newman DB, Ginsberg CY. Brainstem reticular nuclei that project to the cerebellum in rats a retrograde tracer study. Brain Behav Evol. 1992;39(1):24-38.
4096. Newman EL, Climer JR, Hasselmo ME. Grid cell spatial tuning reduced following systemic muscarinic receptor blockade. Hippocampus. 2014 Jun;24(6):643-55.
4097. Newton BW, Hamill RW. The morphology and distribution of rat serotoninergic intraspinal neurons: an immunohistochemical study. Brain Res Bull. 1988;20(3):349-60.
4098. Ng CK et al. Medicinal chemistry of ρ GABAC receptors. Future Med Chem. 2011 Feb;3(2):197-209.
4099. Ng MTL, Stammers AT, Kwon BK. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury. Transl Stroke Res. 2011;2(4):474-91.
4100. Ng SK et al. The relat^{i}on^{s}hip between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain brain changes: a systematic review of MRI and fMRI Studies. Clin J Pain. 2018 Mar;34(3):237-61.
4101. Ng YS et al. Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. Dev Dyn. 2001 Feb;220(2):112-21.
4102. Ngun TC, Vilain E. The biological basis of human sexual orientation: is there a role for epigenetics? Adv Genet. 2014;86:167-84.
4103. Nguyen Chi V et al. Hippocampal respiration-driven rhythm distinct from theta oscillations in awake mice. J Neurosci. 2016 Jan 6;36(1):162-77.
4104. Nguyen JD et al. DNA methylation in the mouse cochlea promotes maturation of supporting cells and contributes to the failure of hair cell regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Aug 15;120(33):e2300839120.
4105. Nguyen TM et al. Structured cerebellar connectivity supports resilient pattern separation. Nature. 2023;613(7944):543-9. Erratum in: Nature. 2023;614(7946):E18.
4106. Nguyen TT et al. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2018 Apr;99:50-61.
4107. Ngwenya LB, Danzer SC. Impact of traumatic brain injury on neurogenesis. Front Neurosci. 2019 Jan 9;12:1014.
4108. Ni G, Elliott SJ, Ayat M, Teal PD. Modelling cochlear mechanics. Biomed Res Int. 2014;2014:150637.
4109. Ni RJ et al. Whole-brain mapping of afferent projections to the bed nucleus of the stria terminalis in tree shrews. Neuroscience. 2016 Oct 1;333:162-80.
4110. Ni W et al. Wnt activation followed by Notch inhibition promotes mitotic hair cell regeneration in the postnatal mouse cochlea. Oncotarget. 2016 Oct 11;7(41):66754-68.
4111. Nicholas AP, Pieribone V, Hökfelt T. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain: an in situ hybridization study. J Comp Neurol. 1993;328(4):575-94.

4112. Nichols NL et al. Intrinsic chemosensitivity of individual nucleus tractus solitarius (NTS) and locus coeruleus (LC) neurons from neonatal rats. Adv Exp Med Biol. 2008;605:348-52.
4113. Nicholson C, Hrabětová S. Brain extracellular space: the final frontier of neuroscience. Biophys J. 2017;113(10):2133-42.
4114. Nicholson C, Kamali-Zare P, Tao L. Brain extracellular space as a diffusion barrier. Comput Vis Sci. 2011;14(7):309-25.
4115. Nicholson C. Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue Rep Prog Phys. 2001;64(7): 815-84.
4116. Nicholson C. Signals that go with the flow. Trends Neurosci. 1999;22(4):143-5.
4117. Nickolls P et al. Forces consistent with plateau-like behaviour of spinal neurons evoked in patients with spinal cord injuries. Brain. 2004;127(3):660-70.
4118. Nicolini P et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. PLoS One. 2014 May 6;9(5):e96656.
4119. Niedermeyer E. Hippocampic theta rhythm. Clin EEG Neurosci. 2008;39(4):191-3.
4120. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity — from a basic science point of view. Acta Physiol. 2007;189(2):171-80.
4121. Nielsen JS, Dyrby TB, Lundell H. Magnetic resonance temporal diffusion tensor spectroscopy of disordered anisotropic tissue. Sci Rep. 2018 Feb 13;8(1):2930.
4122. Nielson JL, Strong MK, Steward O. A reassessment of whether cortical motor neurons die following spinal cord injury. J Comp Neurol. 2011 Oct 1;519(14):2852-69.
4123. Nielson JL et al. Unexpected survival of neurons of origin of the pyramidal tract after spinal cord injury. J Neurosci. 2010;30(34):11516-28.
4124. Nieto-Bona MP, Garcia-Segura LM, Torres-Alemán I. Transynaptic modulation by insulin-like growth factor I of dendritic spines in Purkinje cells. Int J Dev Neurosci. 1997 Oct;15(6):749-54.
4125. Nieto-Quero A et al. Do changes in microglial status underlie neurogenesis impairments and depressive-like behaviours induced by psychological stress? A systematic review in animal models. Neurobiol Stress. 2021;15:100356.
4126. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. Prog Brain Res. 2012;195:123-63.
4127. Nieves Torres D, Lee SH. Inter-neuronal signaling mediated by small extracellular vesicles: wireless communication? Front Mol Neurosci. 2023;16:1187300.
4128. Nihei K, McKee AC, Kowall NW. Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients. Acta Neuropathol. 1993;86(1):55-64.
4129. Nikitina V et al. Clonal chromosomal and genomic instability during human multipotent mesenchymal stromal cells long-term culture. PLoS One. 2018 Feb 12;13(2):e0192445.
4130. Nikolaev YA et al. Single mechanically-gated cation channel currents can trigger action potentials in neocortical and hippocampal pyramidal neurons. Brain Res. 2015;1608:1-13.
4131. Nilssen ES et al. Inhibitory connectivity dominates the fan cell network in layer II of lateral entorhinal cortex. J Neurosci. 2018 Nov 7;38(45):9712-27.
4132. Nilssen ES et al. Neurons and networks in the entorhinal cortex: a reappraisal of the lateral and medial entorhinal subdivisions mediating parallel cortical pathways. Hippocampus. 2019 Dec 13;29(12):1238-54.
4133. Nilsson C et al. Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging. Am J Physiol. 1992 Jan;262(1 Pt 2):R20-4.
4134. Nimchinsky EA et al. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 27;96(9):5268-73.
4135. Nimchinsky EA et al. Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. J Comp Neurol. 1995 Apr 24;355(1):27-37.
4136. Ninaus M et al. Neural substrates of cognitive control under the belief of getting neurofeedback training. Front Hum Neurosci. 2013 Dec 26;7:914.
4137. Ninomiya T et al. Origin of Multisynaptic Corticospinal Pathway to Forelimb Segments in Macaques and Its Reorganization After Spinal Cord Injury. Front Neural Circuits. 2022 Apr 6;16:847100.
4138. Nirgudkar P et al. Ethanol exposure during development reduces GABAergic/glycinergic neuron numbers and lobule volumes in the mouse cerebellar vermis. Neurosci Lett. 2016;632:86-91.
4139. Nishimura Y, Isa T. Cortical and subcortical compensatory mechanisms after spinal cord injury in monkeys. Exp Neurol. 2012;235(1):152-61.
4140. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. Prog Neurobiol. 1997;52(1):27-78.
4141. Nishiyama A, Suzuki R, Zhu X. NG2 cells (polydendrocytes) in brain physiology and repair. Front Neurosci. 2014;8:133.
4142. Nisimaru N. Cardiovascular modules in the cerebellum. Jpn J Physiol. 2004;54(5):431-48.
4143. Nisimaru N et al. Orexin-neuromodulated cerebellar circuit controls redistribution of arterial blood flows for defense behavior in rabbits. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Aug 27;110(35):14124-31.
4144. Nissilä J et al. Encephalopsin (OPN3) protein abundance in the adult mouse brain. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. 2012 Nov;198(11):833-9.
4145. Nist-Lund C, Kim J, Koehler KR. Advancements in inner ear development, regeneration, and repair through otic organoids. Curr Opin Genet Dev. 2022 Oct;76:101954.
4146. Niswender CM et al. RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity. J Biol Chem. 1999;274(14):9472-8.
4147. Nitz D, Siegel J. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. Am J Physiol. 1997 a;273(1 Pt 2):R451-5.
4148. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. Neuroscience. 1997 b;78(3):795-801.
4149. Noctor SC et al. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. Nature. 2001;409(6821):714-20.
4150. Nógrádi A, Király E, Mihály A. Neuronal carbonic anhydrase activity in the central nervous system of the rat: light- and electron histochemical investigations of the islands of Calleja. Acta Histochem. 1989;85(2):187-93.
4151. Nógrádi A, Mihály A. Expression and quantitative changes of carbonic anhydrase in developing neurones of rat central nervous system. Int J Dev Neurosci. 1991;9(6):555-61.
4152. Noguchi Y, Oizumi R. Electric stimulation of the right temporo-parietal junction induces a task-specific effect in deceptive behaviors. Neurosci Res. 2018;128:33-9.
4153. Nogueira AB et al: Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Neurosurgery. 2018 Sep 1;83(3):E133–E137.
4154. Noiseux N et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. Mol Ther. 2006 Dec;14(6):840-50.
4155. Nolan CR et al. The race to learn: spike timing and STDP can coordinate learning and recall in CA3. Hippocampus. 2011;21(6):647-60.
4156. Nolan M et al. Betz cells of the primary motor cortex. J Comp Neurol. 2024 Jan;532(1):e25567.
4157. Nomoto S et al. Distribution of RGS4 mRNA in mouse brain shown by in situ hybridization. Biochem Biophys Res Commun. 1997;241(2):281-7.
4158. Nordmann GC, Hochstoeger T, Keays DA. Magnetoreception-A sense without a receptor. PLoS Biol. 2017 Oct 23;15(10):e2003234.
4159. Normandin JJ, Murphy AZ. Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. J Comp Neurol. 2008;508(5):771-94.
4160. Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. Trends Cogn Sci. 2004;8(3):102-7.
4161. Northoff G et al. Self-referential processing in our brain — a meta-analysis of imaging studies on the self. Neuroimage. 2006 May 15;31(1):440-57.
4162. Noseda R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. Headache. 2017;57:97-111.
4163. Nota NM et al. Brain sexual differentiation and effects of cross-sex hormone therapy in transpeople: a resting-state functional magnetic resonance study. Neurophysiol Clin. 2017 Dec;47(5-6):361-70.
4164. Nothacker HP, Clark S. From heart to mind: the urotensin II system and its evolving neurophysiological role. FEBS J. 2005;272(22):5694-702.
4165. Nour MM et al. Dopaminergic basis for signaling belief updates, but not surprise, and the link to paranoia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 23;115(43):E10167–E10176.

4166. Nout Y et al. Methods for functional assessment after C7 spinal cord hemisection in the rhesus monkey. Neurorehabil Neural Repair. 2012 Jul-Aug;26(6):556-69.
4167. Novejarque A et al. Amygdaloid projections to the ventral striatum in mice: direct and indirect chemosensory inputs to the brain reward system. Front Neuroanat. 2011;5:54.
4168. Nozaki K, Kubo R, Furukawa Y. Serotonin modulates the excitatory synaptic transmission in the dentate granule cells. J Neurophysiol. 2016;115(6):2997-3007.
4169. Nozaradan S. Exploring how musical rhythm entrains brain activity with electroencephalogram frequency-tagging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Dec 19;369(1658):20130393.
4170. Nozaradan S et al. EEG frequency-tagging and input-output comparison in rhythm perception. Brain Topogr. 2018;31(2):153-60.
4171. Ntranos A, Casaccia P. The microbiome-gut-behavior axis: crosstalk between the gut microbiome and oligodendrocytes modulates behavioral responses. Neurotherapeutics. 2018;15(1):31-5.
4172. Nugent AC et al. Sex differences in the neural correlates of autonomic arousal: a pilot PET study. Int J Psychophysiol. 2011 Jun;80(3):182-91.
4173. Nunzi MG, Mugnaini E. Aspects of the neuroendocrine cerebellum: expression of secretogranin II, chromogranin A and chromogranin B in mouse cerebellar unipolar brush cells. Neuroscience. 2009;162(3):673-87.
4174. Nunès A et al. Measurements and morphometric landmarks of the human spinal cord: A cadaveric study. Clin Anat. 2023;36(4):631-40.
4175. Nussenzveig HM. Are cell membrane nanotubes the ancestors of the nervous system? Eur Biophys J. 2019 Oct;48(7):593-8.
4176. Nutton V. Embodiments of will. Perspect Biol Med. 2010 Spring;53(2):271-88.
4177. Nuñez A, Buño W. The Theta Rhythm of the Hippocampus: From Neuronal and Circuit Mechanisms to Behavior. Front Cell Neurosci. 2021;15:649262.
4178. Nuñez JM et al. Intentional false responding shares neural substrates with response conflict and cognitive control. Neuroimage. 2005;25(1):267-77.
4179. Nybo L, Secher NH, Nielsen B. Inadequate heat release from the human brain during prolonged exercise with hyperthermia. J Physiol. 2002;545(2):697-704.
4180. Nybo L, Secher NH. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. Prog Neurobiol. 2004;72(4):223-61.
4181. Nyíri G et al. Large variability in synaptic N-methyl-D-aspartate receptor density on interneurons and a comparison with pyramidal-cell spines in the rat hippocampus. Neuroscience. 2003;119(2):347-63.
4182. Nygren LG, Olson L. A new major projection from locus coeruleus: the main source of noradrenergic nerve terminals in the ventral and dorsal columns of the spinal cord. Brain Res. 1977;132(1):85-93.
4183. Oakman SA et al. Distribution of pontomesencephalic cholinergic neurons projecting to substantia nigra differs significantly from those projecting to ventral tegmental area. J Neurosci. 1995;15(9):5859-69.
4184. Obermayer J et al. Cholinergic modulation of cortical microcircuits is layer-specific: evidence from rodent, monkey and human brain. Front Neural Circuits. 2017 Dec 8;11:100.
4185. Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. Development. 2019 Feb 18;146(4):dev156059.
4186. Obladen M. Animatio: a history of ideas on the beginning of personhood. J Perinat Med. 2018;46(4):355-64.
4187. Ocko SA et al. Emergent elasticity in the neural code for space. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(50):E11798–E11806.
4188. Odding E, Roebroeck ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. Disabil Rehabil. 2006;28(4):183-91.
4189. Odéen I, Knutsson E. Evaluation of the effects of muscle stretch and weight load in patients with spastic paraplegia. Scand J Rehabil Med. 1981;13(4):117-21.
4190. Odoardi F et al. T-cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. Nature. 2012 Aug 30;488(7413):675-9.
4191. Oettl LL et al. Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing. Neuron. 2016 May 4;90(3):609-21.
4192. Ogino Y, Vascak M, Povlishock JT. Intensity specific repetitive mild traumatic brain injury evokes an exacerbated burden of neocortical axonal injury. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77(9):782-92.
4193. Ogoh S et al. Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Apr;288(4):H1526-31.
4194. Ogundele OM, Lee CC, Francis J. Thalamic dopaminergic neurons projects to the paraventricular nucleus-rostral ventrolateral medulla/C1 neural circuit. Anat Rec. 2017;300(7):1307-14.
4195. Oh JD et al. Cholinergic neurons in the rat central nervous system demonstrated by in situ hybridization of choline acetyltransferase mRNA. Neuroscience. 1992;47(4):807-22.
4196. Ohara S et al. Intrinsic projections of layer Vb neurons to layers Va, III, and II in the lateral and medial entorhinal cortex of the rat. Cell Rep. 2018 Jul 3;24(1):107-16.
4197. Ohmae S, Kunimatsu J, Tanaka M. Cerebellar roles in self-timing for sub- and supra-second intervals. J Neurosci. 2017;37(13):3511-22.
4198. Ohno M et al. Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor beta-1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. J Clin Invest. 1995 Mar;95(3):1363-9.
4199. Ohtake T. Ascending projections from the gigantocellular reticular and dorsal paragigantocellular nuclei of the medulla oblongata in the rat: an anterograde PHA-L tracing study. Neurosci Res. 1992;14(2):96-116.
4200. Ohura S, Kamiya H. Short-term depression of axonal spikes at the mouse hippocampal mossy fibers and sodium channel-dependent modulation. eNeuro. 2018 Feb 20;5(1):ENEURO.0415-17.2018.
4201. Ohyama T, Groves AK, Martin K. The first steps towards hearing: mechanisms of otic placode induction. Int J Dev Biol. 2007;51(6-7):463-72.
4202. Oi S, Sato O, Matsumoto S. Neurological and medico-social problems of spina bifida patients in adolescence and adulthood. Childs Nerv Syst. 1996 Apr;12(4):181-7.
4203. Oi S et al. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. J Neurosurg. 2000 Jun;92(6):933-40.
4204. Oishi Y et al. Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. Nat Commun. 2017 Sep 29;8(1):734.
4205. Okada K, Hashimoto K, Kobayashi K. Cholinergic regulation of object recognition memory. Front Behav Neurosci. 2022;16:996089.
4206. Okada K, Kobayashi Y. Fixational saccade-related activity of pedunculopontine tegmental nucleus neurons in behaving monkeys. Eur J Neurosci. 2014 Aug;40(4):2641-51.
4207. Okamoto Y et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. Acta Neuropathol. 2012 Mar;123(3):381-94.
4208. Okano Y, Sando I, Myers EN. Branch of the singular nerve (posterior ampullary nerve) in the otic capsule. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980 Jan-Feb;89(1 Pt 1):13-9.
4209. Oku Y et al. Respiratory calcium fluctuations in low-frequency oscillating astrocytes in the pre-Bötzinger complex. Respir Physiol Neurobiol. 2016;226:11-7.
4210. Okuyama T et al. Ventral CA1 neurons store social memory. Science. 2016 Sep 30;353(6307):1536-41.
4211. Oler JA et al. Connectivity between the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis in the non-human primate: neuronal tract tracing and developmental neuroimaging studies. Brain Struct Funct. 2017;222(1):21-39.
4212. Olinski LE et al. Endogenous opsin 3 (OPN3) protein expression in the adult brain using a novel OPN3-mCherry knock-in mouse model. eNeuro. 2020 Sep 3;7(5):ENEURO.0107-20.2020.
4213. Oliva I, Wanat MJ. Ventral tegmental area afferents and drug-dependent behaviors. Front Psychiatry. 2016 Mar 7;7:30.
4214. Olivares-Moreno R et al. Corticospinal vs Rubrospinal Revisited: An Evolutionary Perspective for Sensorimotor Integration. Front Neurosci. 2021 Jun 11;15:686481.
4215. Oliveri RS, Bello S, Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models. Neurobiol Dis. 2014;62:338-53.
4216. Olkowicz S et al. Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jun 28;113(26):7255-60.

4217. Olsson R. Structure and development of Reissner's fibre in the caudal end of Amphioxus and some lower vertebrates. Acta Zool. 1955 Jun;36(2):167-98.
4218. Olsson R. Studies on the subcommissural organ. Acta Zool. 1958 Jun;39(1):71-102.
4219. Olstad EW et al. Ciliary beating compartmentalizes cerebrospinal fluid flow in the brain and regulates ventricular development. Curr Biol. 2019 Jan 21;29(2):229-241.e6.
4220. Olucha-Bordonau FE et al. Chapter 18 — Amygdala: Structure and Function. In: The Rat Nervous System (Fourth ed.), Paxinos G (ed.). Academic Press. 2015, 1035 p., P. 441-90.
4221. Olucha-Bordonau FE et al. Cytoarchitecture and efferent projections of the nucleus incertus of the rat. J Comp Neurol. 2003;464(1):62-97.
4222. Olude MA et al. The vertebral column, ribs, and sternum of the African giant rat (Cricetomys gambianus Waterhouse). Scientific World Journal. 2013 Oct 28;2013:973537.
4223. Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact. Bull World Health Organ. 2019 Oct 1;97(10):646-646A. Erratum in: Bull World Health Organ. 2020 Feb 1;98(2):148.
4224. Omer DB et al. Social place-cells in the bat hippocampus. Science. 2018 Jan 12;359(6372):218-24.
4225. Omigie D. Basic, specific, mechanistic? Conceptualizing musical emotions in the brain. J Comp Neurol. 2016;524(8):1676-86.
4226. Omrani M et al. Perspectives on classical controversies about the motor cortex. J Neurophysiol. 2017 Sep 1;118(3):1828-48.
4227. Ong JJ et al. Anal HPV detection in men who have sex with men living with HIV who report no recent anal sexual behaviours: baseline analysis of the Anal Cancer Examination (ACE) study. Sex Transm Infect. 2016 Aug;92(5):368-70.
4228. Onifer SM, Rabchevsky AG, Scheff SW. Rat models of traumatic spinal cord injury to assess motor recovery. ILAR J. 2007 Jan 1;48(4):385-95.
4229. Ono K, Niimi K. Afferent projections to the thalamic mediodorsal nucleus in the cat studied by retrograde and anterograde axonal transport of horseradish peroxidase. J Hirnforsch. 1986;27(6):597-610.
4230. Opendak M, Briones BA, Gould E. Social behavior, hormones and adult neurogenesis. Front Neuroendocrinol. 2016 Apr;41:71-86.
4231. Oppenheimer S, Cechetto D. The insular cortex and the regulation of cardiac function. Compr Physiol. 2016;6(2):1081-133.
4232. Oppenheim RW. Adult hippocampal neurogenesis in mammals (and humans): the death of a central dogma in neuroscience and its replacement by a new dogma. Dev Neurobiol. 2019;79(3):268-80.
4233. Oprisan SA, Buhusi M, Buhusi CV. A population-based model of the temporal memory in the hippocampus. Front Neurosci. 2018 b;12:521.
4234. Oprisan SA et al. Scalar timing in memory: a temporal map in the hippocampus. J Theor Biol. 2018 a;438:133-42.
4235. Opris I, Chang S, Noga BR. What is the evidence for inter-laminar integration in a prefrontal cortical minicolumn? Front Neuroanat. 2017 Dec 14;11:116.
4236. Opstad TB et al. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. Exp Gerontol. 2019 May;119:53-60.
4237. Ordikhani F, Sheth S, Zustiak SP. Polymeric particle-mediated molecular therapies to treat spinal cord injury. Int J Pharm. 2017;516(1-2):71-81.
4238. Orer HS, Gebber GL, Barman SM. Medullary lateral tegmental field neurons influence the timing and pattern of phrenic nerve activity in cats. J Appl Physiol. 2006;101(2):521-30.
4239. Orešković D, Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. Fluids Barriers CNS. 2014 Jul 27;11:16.
4240. Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. Prog Neurobiol. 2011;94(3):238-58.
4241. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? Physiol Rev. 2016;96(4):1661-2.
4242. Orešković D, Radoš M, Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. Pediatr Neurosurg. 2017 a;52(6):417-25.
4243. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. Neuroscience. 2017 b;354:69-87.
4244. Orr J et al. Religious attendance, religious importance, and the pathways to depressive symptoms in men and women aged 50 and over living in Ireland. Res Aging. 2019;41(9):891-911.
4245. Örnung G et al. Distribution of glutamate-, glycine- and GABA-immunoreactive nerve terminals on dendrites in the cat spinal motor nucleus. Exp Brain Res. 1998;118(4):517-32.
4246. Ortega-Martínez M et al. Detection of a novel stem cell probably involved in normal turnover of the lung airway epithelium. J Cell Mol Med. 2015;19(11):2679-81.
4247. Ortega-Sáenz P et al. Neurotrophic properties, chemosensory responses and neurogenic niche of the human carotid body. Adv Exp Med Biol. 2015;860:139-52.
4248. Ortega F et al. Using an adherent cell culture of the mouse subependymal zone to study the behavior of adult neural stem cells on a single-cell level. Nat Protoc. 2011 Nov 3;6(12):1847-59.
4249. Ortega MT et al. Sexual dimorphism in brain transcriptomes of Amami spiny rats (Tokudaia osimensis): a rodent species where males lack the Y chromosome. BMC Genomics. 2019 Jan 25;20(1):87.
4250. Ortloff AR et al. Role of the subcommissural organ in the pathogenesis of congenital hydrocephalus in the HTx rat. Cell Tissue Res. 2013 Jun;352(3):707-25.
4251. Orts-Del'Immagine A et al. A single polycystic kidney disease 2-like 1 channel opening acts as a spike generator in cerebrospinal fluid-contacting neurons of adult mouse brainstem. Neuropharmacology. 2016 Feb;101:549-65.
4252. Orts-Del'Immagine A et al. Morphology, distribution and phenotype of polycystin kidney disease 2-like 1-positive cerebrospinal fluid contacting neurons in the brainstem of adult mice. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2):e87748.
4253. Orzeł-Gryglewska J, Matulewicz P, Jurkowlaniec E. Brainstem system of hippocampal theta induction: the role of the ventral tegmental area. Synapse. 2015;69(11):553-75.
4254. Oshima K et al. Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. J Assoc Res Otolaryngol. 2007 Mar;8(1):18-31.
4255. Oshiro M et alM. Suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance. Br J Pharmacol. 2010 Nov;161(5):976-85.
4256. Osoegawa C et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2018 Jul;197:34-44.
4257. Osorio C et al. The post-amyloid era in Alzheimer's disease: trust your gut feeling. Front Aging Neurosci. 2019 Jun 26;11:143.
4258. Ostatníková D et al. Testosterone and the brain: from cognition to autism. Physiol Res. 2020;69(Suppl 3):S403-S419.
4259. Osterthun R et al. Causes of death following spinal cord injury during inpatient rehabilitation and the first five years after discharge. A Dutch cohort study. Spinal Cord. 2014;52(6):483-8.
4260. Otake K et al. Morphology of pulmonary rapidly adapting receptor relay neurons in the rat. J Comp Neurol. 2001;430(4):458-70.
4261. Otake T, Kuroiwa A. Molecular mechanism of male differentiation is conserved in the SRY-absent mammal, Tokudaia osimensis. Sci Rep. 2016 Sep 9;6:32874.
4262. Ota S, Tsuchiya K, Akiyama H. «Forme fruste» of amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a report of five autopsy cases without dementia and with ubiquitinated intraneuronal inclusions. Neuropathology. 2005 Dec;25(4):326-35.
4263. Ota Y, Zanetti AT, Hallock RM. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. Neural Plast. 2013;2013:185463.
4264. Oteir AO et al. The epidemiology of pre-hospital potential spinal cord injuries in Victoria, Australia: a six year retrospective cohort study. Inj Epidemiol. 2016 Dec;3(1):25.
4265. Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in man. J Appl Physiol. 1950 May;2(11):592-607.
4266. Ott K, Tarlov E, Crowell R, Papadakis N. Retained intracranial metallic foreign bodies. Report of two cases. J Neurosurg. 1976;44(1):80-3.
4267. Otte E, Vlachos A, Asplund M. Engineering strategies towards overcoming bleeding and glial scar formation around neural probes. Cell Tissue Res. 2022;387(3):461-77.

4268. Oudega M, Perez MA. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. J Physiol. 2012;590(16):3647-63.
4269. Overbeek TJ, van Boxtel A, Westerink JH. Respiratory sinus arrhythmia responses to cognitive tasks: effects of task factors and RSA indices. Biol Psychol. 2014 May;99:1-14.
4270. Overgaard K et al. Relations between excitability and contractility in rat soleus muscle: role of the Na^+-K^+ pump and Na^+/K^+ gradients. J Physiol. 1999 Jul 1;518(Pt 1):215-25.
4271. Owen AD et al. Religious factors and hippocampal atrophy in late life. PLoS One. 2011 Mar 30;6(3):e17006.
4272. Owen AM, Coleman MR. Detecting awareness in the vegetative state. Ann N Y Acad Sci. 2008;1129:130-8.
4273. Owen M, Guta MP. Physically sufficient neural mechanisms of consciousness. Front Syst Neurosci. 2019 Jul 4;13:24.
4274. Owens AP et al. Interoceptive inference: from computational neuroscience to clinic. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jul;90:174-83.
4275. Owens AP et al. Investigating the relationship between cardiac interoception and autonomic cardiac control using a predictive coding framework. Auton Neurosci. 2018 Mar;210:65-71.
4276. Ozturk S, Yalta K, Yetkin E. Golden ratio: a subtle regulator in our body and cardiovascular system? Int J Cardiol. 2016;223:143-5.
4277. O'Dell TJ et al. β-Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. Learn Mem. 2015 Aug 18;22(9):461-71.
4278. O'Donnell J et al. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. Neurochem Res. 2012 Nov 21;37(11):2496-512.
4279. O'Herron P et al. Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo. Nature. 2016 Jun 16;534(7607):378-82.
4280. O'Keefe J, Burgess N. Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. Hippocampus. 2005;15(7):853-66.
4281. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res. 1971 Nov;34(1):171-5.
4282. O'Keefe J et al. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1998 Aug 29;353(1373):1333-40.
4283. O'Leary DD, Chou SJ, Sahara S. Area patterning of the mammalian cortex. Neuron. 2007 Oct 25;56(2):252-69.
4284. O'Leary OF, Cryan JF. A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(12):675-87.
4285. O'Leary OF et al. The vagus nerve modulates BDNF expression and neurogenesis in the hippocampus. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Feb;28(2):307-16.
4286. O'Malley AM et al. Towards an understanding of semaphorin signalling in the spinal cord. Gene. 2014;553(2):69-74.
4287. O'Mara SM, Aggleton JP. Space and memory (far) beyond the hippocampus: many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing. Front Neural Circuits. 2019 Aug 7;13:52.
4288. O'Quinn MP et al. Epicardial injection of nanoformulated calcium into cardiac ganglionic plexi suppresses autonomic nerve activity and postoperative atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2019 Apr;16(4):597-605.
4289. O'Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. J Neuropathol Exp Neurol. 1986 Sep;45(5):588-608.
4290. O'Reilly K, Wilson N, Peters K. Narrative literature review: health, activity and participation issues for women following traumatic brain injury. Disabil Rehabil. 2018;40(19):2331-42.
4291. O'Rourke NA et al. Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. Nat Rev Neurosci. 2012 May 10;13(6):365-79.
4292. O'Sullivan JD et al. Gradients of glucose metabolism regulate morphogen signalling required for specifying tonotopic organisation in the chicken cochlea. Elife. 2023 Aug 4;12:e86233.
4293. Özkan ZE. Macro-anatomical investigations on the skeletons of mole-rat (Spalax leucodon Nordmann) III. Skeleton axiale. Vet. arhiv. 2007;77:281-9.
4294. Pace S, Sautebin L, Werz O. Sex-biased eicosanoid biology: Impact for sex differences in inflammation and consequences for pharmacotherapy. Biochem Pharmacol. 2017 Dec 1;145:1-11.
4295. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nat Rev Neurosci. 2002;3(8):591-605.
4296. Pacheco N et al. Interventions and cognitive functioning in adults with traumatic spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. Disabil Rehabil. 2019 Jul 27:1-17.
4297. Pacheco-López G et al. Neurobehavioural activation during peripheral immunosuppression. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;16(1):137-49.
4298. Pacini S, Petrini I. Are MSCs angiogenic cells? New insights on human nestin-positive bone marrow-derived multipotent cells. Front Cell Dev Biol. 2014 May 20;2:20.
4299. Paczkowska E et al. Evidence for proangiogenic cellular and humoral systemic response in patients with acute onset of spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2015 Nov;38(6):729-44.
4300. Padamsey Z, Rochefort NL. Paying the brain's energy bill. Curr Opin Neurobiol. 2023;78:102668.
4301. Page RL et al. Religiosity and health: a holistic biopsychosocial perspective. J Holist Nurs. 2020;38(1):89-101.
4302. Pajer K, Bellák T, Nógrádi A. Stem Cell Secretome for Spinal Cord Repair: Is It More than Just a Random Baseline Set of Factors? Cells. 2021;10(11):3214.
4303. Pajer K et al. Cytokine signaling by grafted neuroectodermal stem cells rescues motoneurons destined to die. Exp Neurol. 2014 Nov;261:180-9.
4304. Pajer K et al. Grafted murine induced pluripotent stem cells prevent death of injured rat motoneurons otherwise destined to die. Exp Neurol. 2015 Jul;269:188-201.
4305. Pakkenberg B, Gundersen HJG. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. J Comp Neurology. 1997;384:312-20.
4306. Pakkenberg B et al. Aging and the human neocortex. Exp Gerontology. 2003;38:95-9.
4307. Pal LR, Moult J. Genetic basis of common human disease: Insight into the role of missense SNPs from genome-wide association studies. J Mol Biol. 2015 Jul 3;427(13):2271-89.
4308. Palacios JM, Probst A, Cortés R. Mapping receptors in the human brain. Trends Neurosci. 1986;9:284-9.
4309. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. Neuroscience. 1981;6(1):15-37.
4310. Palacios JM. Serotonin receptors in brain revisited. Brain Res. 2016;1645:46-9.
4311. Palazzo E et al. Nociception modulation by supraspinal group III metabotropic glutamate receptors. J Neurochem. 2017;141(4):507-19.
4312. Palazzo E et al. Supraspinal metabotropic glutamate receptor subtype 8: a switch to turn off pain. Amino Acids. 2014;46(6):1441-8.
4313. Pallier PN et al. Chromosomal and environmental contributions to sex differences in the vulnerability to neurological and neuropsychiatric disorders: Implications for therapeutic interventions. Prog Neurobiol. 2022;219:102353.
4314. Palmer JA et al. Revisiting Cardiac Biology in the Era of Single Cell and Spatial Omics. Circ Res. 2024;134(12):1681-702.
4315. Palmieri RM, Ingersoll CD, Hoffman MA. The Hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. J Athl Train. 2004;39(3):268-77.
4316. Pan B et al. TMC1 Forms the Pore of Mechanosensory Transduction Channels in Vertebrate Inner Ear Hair Cells. Neuron. 2018 Aug 22;99(4):736-753.e6.
4317. Pan H et al. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Can J Anesth. 2019;66(12):1489-500.
4318. Pan X et al. Actomyosin-II protects axons from degeneration induced by mild mechanical stress. J Cell Biol. 2024;223(8):e202206046.
4319. Panciera T et al. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(12):758-70.
4320. Pancotti L, Topolnik L. Cholinergic. Modulation of Dendritic Signaling in Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons. Neuroscience. 2022;489:44-56.
4321. Panda D et al. DNA as a digital information storage device: Hope or hype? 3 Biotech. 2018;8(5):239.

4322. Pandyan AD et al. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. Clin Rehabil. 1999;13(5):373-83.
4323. Pandyan AD et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. Disabil Rehabil. 2005 Jan 7-21;27(1-2):2-6.
4324. Pang CCC et al. Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: a long-known region with a new potential role in neurodegeneration. Neuroscientist. 2019;25(2):167-80.
4325. Pang J et al. Altered interoceptive processing in generalized anxiety disorder — a heartbeat-evoked potential research. Front Psychiatry. 2019 Sep 5;10:616.
4326. Panossian L et al. SIRT1 regulation of wakefulness and senescence-like phenotype in wake neurons. J Neurosci. 2011;31(11):4025-36.
4327. Paoletti P et al. Zinc at glutamatergic synapses. Neuroscience. 2009 Jan;158(1):126-36.
4328. Papa NP et al. Ejaculatory frequency and the risk of aggressive prostate cancer: Findings from a case-control study. Urol Oncol. 2017 Aug;35(8):530.e7-530.e13.
4329. Papadatou-Pastou M, Haliou E, Vlachos F. Brain knowledge and the prevalence of neuromyths among prospective teachers in Greece. Front Psychol. 2017 May 29;8:804.
4330. Paquola ACM, Erwin JA, Gage FH. Insights into the role of somatic mosaicism in the brain. Curr Opin Syst Biol. 2017;1:90-4.
4331. Pardal R, López Barneo J. Mature neurons modulate neurogenesis through chemical signals acting on neural stem cells. Dev Growth Differ. 2016;58(5):456-62.
4332. Paredes MF et al. Brain size and limits to adult neurogenesis. J Comp Neurol. 2016;524(3):646-64.
4333. Paredes MF et al. Does Adult Neurogenesis Persist in the Human Hippocampus? Cell Stem Cell. 2018;23(6):780-1.
4334. Parent A, O'Reilly-Fromentin J. Distribution and morphological characteristics of acetylcholinesterase-containing neurons in the basal forebrain of the cat. Brain Res Bull. 1982;8(2):183-96.
4335. Parenti R et al. The projections of the lateral reticular nucleus to the deep cerebellar nuclei. An experimental analysis in the rat. Eur J Neurosci. 1996;8(10):2157-67.
4336. Parfenov VA et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 May 21;15:1381-402.
4337. Park D et al. Molecular mechanisms of synaptic specificity: spotlight on hippocampal and cerebellar synapse organizers. Mol Cells. 2018;41(5):373-80.
4338. Park DY et al. Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. J Clin Invest. 2014 Sep;124(9):3960-74.
4339. Park G et al. Cardiac vagal tone is correlated with selective attention to neutral distractors under load. Psychophysiology. 2013;50(4):398-406.
4340. Park HD, Blanke O. Coupling inner and outer body for self-consciousness. Trends Cogn Sci. 2019 a;23(5):377-88.
4341. Park HD, Blanke O. Heartbeat-evoked cortical responses: underlying mechanisms, functional roles, and methodological considerations. Neuroimage. 2019 b;197:502-11.
4342. Park HD, Tallon-Baudry C. The neural subjective frame: from bodily signals to perceptual consciousness. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Mar 17;369(1641):20130208.
4343. Park HD et al. Neural sources and underlying mechanisms of neural responses to heartbeats, and their role in bodily self-consciousness: an intracranial EEG study. Cereb Cortex. 2018 Jul 1;28(7):2351-64.
4344. Park HD et al. Spontaneous fluctuations in neural responses to heartbeats predict visual detection. Nat Neurosci. 2014;17(4):612-8.
4345. Park HD et al. Transient modulations of neural responses to heartbeats covary with bodily self-consciousness. J Neurosci. 2016;36(32):8453-60.
4346. Park H et al. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. Age Ageing. 2007;36(2):157-63.
4347. Park JS et al. Persistent inflammation induces GluR2 internalization via NMDA receptor-triggered PKC activation in dorsal horn neurons. J Neurosci. 2009 Mar 11;29(10):3206-19.
4348. Park SC. Neurogenesis and antidepressant action. Cell Tissue Res. 2019;377(1):95-106.
4349. Parkes I, Chintawar S, Cader MZ. Neurovascular dysfunction in dementia — human cellular models and molecular mechanisms. Clin Sci (Lond). 2018 Feb 14;132(3):399-418.
4350. Parnia et al. AWARE-AWAreness during REsuscitation-a prospective study. Resuscitation. 2014 Dec;85(12):1799-805.
4351. Parolisi R, Cozzi B, Bonfanti L. Humans and dolphins: decline and fall of adult neurogenesis. Front Neurosci. 2018 Jul 20;12:497.
4352. Parthasarathy S et al. Plant Pathology and Disease Management: Principles and Practices. Chapter 6. Sexual Reproduction in Fungi and Chromista. Delhi, Elite Publishing House, 2023. 456 p., P. 55-64.
4353. Partida E et al. Cardiovascular dysfunction following spinal cord injury. Neural Regen Res. 2016;11(2):189-94.
4354. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain. 2003;126(7):1524-36.
4355. Parvizi J, Kastner S. Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. Nat Neurosci. 2018;21(4):474-83.
4356. Paschen-Wolff MM, Kidd JD, Paine EA. The State of the Research on Opioid Outcomes Among Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Queer, and Other Sexuality- and Gender-Diverse Populations: A Scoping Review. LGBT Health. 2023 Jan;10(1):1-17.
4357. Pascoli V et al. Cell-type specific synaptic plasticity in dorsal striatum is associated with punishment-resistance compulsive-like cocaine self-administration in mice. Neuropsychopharmacology. 2023;48(3):448-58.
4358. Pastalkova E et al. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. Science. 2008 Sep 5;321(5894):1322-7.
4359. Pastoll H et al. Feedback inhibition enables θ-nested γ oscillations and grid firing fields. Neuron. 2013 Jan 9;77(1):141-54.
4360. Paszkowiak JJ, Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. Vasc Endovascular Surg. 2003;37(1):47-57.
4361. Patejdl R, Zettl UK. Spasticity in multiple sclerosis: contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. Autoimmun Rev. 2017;16(9):925-36.
4362. Pathak MM et al. Stretch-activated ion channel Piezo1 directs lineage choice in human neural stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Nov 11;111(45):16148-53.
4363. Patil I, Calò M et al. Neuroanatomical correlates of forgiving unintentional harms. Sci Rep. 2017 Apr 6;7:45967.
4364. Patil I, Calò M et al. The behavioral and neural basis of empathic blame. Sci Rep. 2017 Jul 12;7(1):5200.
4365. Paton JFR, Waki H. Is neurogenic hypertension related to vascular inflammation of the brainstem? Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(2):89-94.
4366. Patra A et al. Morphology and Morphometry of Human Paracentral Lobule: An Anatomical Study with its Application in Neurosurgery. Asian J Neurosurg. 2021 May 28;16(2):349-54.
4367. Patriquin MA, Lorenzi J, Scarpa A. Relationship between respiratory sinus arrhythmia, heart period, and caregiver-reported language and cognitive delays in children with autism spectrum disorders. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2013;38(3):203-7.
4368. Patten SA et al. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis. J Clin Invest. 2015 Mar 2;125(3):1124-8.
4369. Patz S et al. Imaging localized neuronal activity at fast time scales through biomechanics. Sci Adv. 2019 Apr 17;5(4):eaav3816.
4370. Pauc R, Young A. Little-known neurons of the medial wall: a literature review of pyramidal cells of the cingulate gyrus. J Chiropr Med. 2010 Sep;9(3):115-20.
4371. Paul A, Chaker Z, Doetsch F. Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis. Science. 2017 Jun 30;356(6345):1383-6.
4372. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. Brain Struct Funct. 2010;214(5-6):451-63.
4373. Pauza DH et al. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. Anat Rec. 2000;259(4):353-82.
4374. Paveliev M et al. HB-GAM (pleiotrophin) reverses inhibition of neural regeneration by the CNS extracellular matrix. Sci Rep. 2016 Sep 27;6:33916.
4375. Pavlidis P, Madison DV. Synaptic transmission in pair recordings from CA3 pyramidal cells in organotypic culture. J Neurophysiol. 1999;81(6):2787-97.
4376. Pavlinkova G. Molecular Aspects of the Development and Function of Auditory Neurons. Int J Mol Sci. 2021 Dec 24;22(1):131.
4377. Paxinos G et al. Organization of Brainstem Nuclei. In: The Human Nervous System, 3rd ed. Chapter 8. Mai J, Paxinos G (eds). Amsterdam: Elsevier Academic Press. 2012, 1428 p., P. 260-327.

4378. Payne SC, Furness JB, Stebbing MJ. Bioelectric neuromodulation for gastrointestinal disorders: effectiveness and mechanisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(2):89-105.
4379. Peacock WJ, Shrosbree RD, Key AG. A review of 450 stabwounds of the spinal cord. South African Med J. 1977;51(26):961-4.
4380. Pearce JM. The nucleus of Theodor Meynert (1833-1892). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(9):1358.
4381. Pearce MT et al. Neuroaesthetics: the cognitive neuroscience of aesthetic experience. Perspect Psychol Sci. 2016 Mar;11(2):265-79.
4382. Pederzoli L, De Stefano E, Tressoldi P. Hypno-death-experiences: death experiences during hypnotic life regressions. Death Stud. 2019 Jun 18:1-5.
4383. Pedroni A et al. Decoding the molecular, cellular, and functional heterogeneity of zebrafish intracardiac nervous system. Nat Commun. 2024;15(1):10483.
4384. Pedroso JL et al. Sleep disorders in cerebellar ataxias. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Apr;69(2A):253-7.
4385. Peigh G, Cavarocchi N, Hirose H. Saving life and brain with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a single-center analysis of in-hospital cardiac arrests. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;150(5):1344-9.
4386. Pellegrino G et al. A comparative study of the neural stem cell niche in the adult hypothalamus of human, mouse, rat and gray mouse lemur (Microcebus murinus). J Comp Neurol. 2018 Jun 15;526(9):1419-43.
4387. Pelot NA, Grill WM. Effects of vagal neuromodulation on feeding behavior. Brain Res. 2018 Aug;1693(3):180-7.
4388. Peng H, Abdel-Latif A. Cellular therapy for ischemic heart disease: an update. Adv Exp Med Biol. 2019;1201:195-213.
4389. Peng K et al. Brodmann area 10: Collating, integrating and high level processing of nociception and pain. Prog Neurobiol. 2018;161:1-22.
4390. Peng L et al. Functional connectivity changes in the entorhinal cortex of taxi drivers. Brain Behav. 2018 Sep;8(9):e01022.
4391. Peng X et al. A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer. Cancer Cell. 2018 May 14;33(5):817-828.e7.
4392. Pennartz CMA, Farisco M, Evers K. Indicators and criteria of consciousness in animals and intelligent machines: an inside-out approach. Front Syst Neurosci. 2019 Jul 16;13:25.
4393. Penney TB et al. Interval-timing deficits in individuals at high risk for schizophrenia. Brain Cogn. 2005;58(1):109-18.
4394. Pennycook G et al. Analytic cognitive style predicts religious and paranormal belief. Cognition. 2012;123(3):335-46.
4395. Penrose, R. On gravity's role in quantum state reduction. Gen Relat Gravit. 1996;28(5):581-600.
4396. Penrose R, Hameroff S. What 'Gaps'? Reply to Grush and Churchland. Journal of Consciousness Studies. 1995;2(2):98-111.
4397. Penrose R. Consciousness, the brain, and spacetime geometry: an addendum. Some new developments on the Orch OR model for consciousness. Ann N Y Acad Sci. 2001 Apr;929:105-10.
4398. Penrose R. Shadows of the Mind: A Search for the Missing Science of Consciousness. United States, Oxford University Press, 1994. 457 p.
4399. Penrose R. The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Minds, and The Laws of Physics. United Kingdom, Oxford University Press, 1989. 480 p.
4400. Peplow PV. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. Neural Regen Res. 2014 Aug 1;9(15):1425-9.
4401. Pepperell R. Art, energy, and the brain. Prog Brain Res. 2018;237:417-35.
4402. Peppiatt CM et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. Nature. 2006;443(7112):700-4.
4403. Peragine DE et al. Contrasting effects of opposite- versus same-sex housing on hormones, behavior and neurogenesis in a eusocial mammal. Horm Behav. 2016 May;81:28-37.
4404. Perez JC. Codon populations in single-stranded whole human genome DNA are fractal and fine-tuned by the golden ratio 1.618. Interdiscip Sci. 2010 Sep;2(3):228-40.
4405. Perez SM et al. Vagal nerve stimulation reverses aberrant dopamine system function in the methylazoxymethanol acetate rodent model of schizophrenia. J Neurosci. 2014;34(28):9261-7.
4406. Perez-Aso M et al. The three α1-adrenoceptor subtypes show different spatio-temporal mechanisms of internalization and ERK1/2 phosphorylation. Biochim Biophys Acta. 2013 Oct;1833(10):2322-33.
4407. Perge JA, Niven JE, Mugnaini E, Balasubramanian V, Sterling P. Why do axons differ in caliber? J Neurosci. 2012 Jan 11;32(2):626-38.
4408. Pernu TK. The five marks of the mental. Front Psychol. 2017 Jul 7;8:1084.
4409. Perogamvros L et al. Increased heartbeat-evoked potential during REM sleep in nightmare disorder. Neuroimage Clin. 2019;22:101701.
4410. Pérez-Clausell J, Danscher G. Intravesicular localization of zinc in rat telencephalic boutons. A histochemical study. Brain Res. 1985 Jun 24;337(1):91-8.
4411. Pérez-Escobar JA et al. Visual landmarks sharpen grid cell metric and confer context specificity to neurons of the medial entorhinal cortex. Elife. 2016 Jul 23;5:e16937.
4412. Pérez J et al. Localization of somatostatin (SRIF) SSTR-1, SSTR-2 and SSTR-3 receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1994;349(2):145-60.
4413. Pérez-García CG et al. Reelin-immunoreactive neurons in the adult vertebrate pallium. J Chem Neuroanat. 2001 Jan;21(1):41-51.
4414. Perreault MC, Glover JC. Glutamatergic reticulospinal neurons in the mouse: developmental origins, axon projections, and functional connectivity. Ann N Y Acad Sci. 2013;1279(1):80-9.
4415. Perrier JF et al. Modulation of the intrinsic properties of motoneurons by serotonin. Curr Pharm Des. 2013;19(24):4371-84.
4416. Perrin FE et al. Anatomical study of serotonergic innervation and 5-HT(1A) receptor in the human spinal cord. Cell Death Dis. 2011 Oct 13;2(10):e218.
4417. Perry RH et al. The substantia innominata and adjacent regions in the human brain: histochemical and biochemical observations. J Anat. 1984;138(Pt 4):713-32.
4418. Persinger MA et al. Congruence of energies for cerebral photon emissions, quantitative EEG activities and –5 nT changes in the proximal geomagnetic field support spin-based hypothesis of consciousness. J Conscious Exploration Res. 2013;4:1.
4419. Pertici V et al. The use of poly(N-[2-hydroxypropyl]-methacrylamide) hydrogel to repair a T10 spinal cord hemisection in rat: a behavioural, electrophysiological and anatomical examination. ASN Neuro. 2013 May 30;5(2):149-66.
4420. Peteet JR. Proximal intercessory prayer. South Med J. 2010 Sep;103(9):853.
4421. Peter N, Kleinjung T. Neuromodulation for tinnitus treatment: an overview of invasive and non-invasive techniques. J Zhejiang Univ Sci B. 2019;20(2):116-30.
4422. Peters A, Kara DA. The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex. IV. The organization of pyramidal cells. J Comp Neurol. 1987;260(4):573-90.
4423. Peters A, Sethares C. Myelinated axons and the pyramidal cell modules in monkey primary visual cortex. J Comp Neurol. 1996 Feb 5;365(2):232-55.
4424. Peters A, Walsh TM. A study of the organization of apical dendrites in the somatic sensory cortex of the rat. J Comp Neurol. 1972;144(3):253-68.
4425. Petersen SE, Sporns O. Brain networks and cognitive architectures. Neuron. 2015 Oct;88(1):207-19.
4426. Peters JF et al. Bold-independent computational entropy assesses functional donut-like structures in brain fMRI images. Front Hum Neurosci. 2017 b;11:38.
4427. Peters JF et al. The human brain from above: an increase in complexity from environmental stimuli to abstractions. Cogn Neurodyn. 2017 a;11(4):391-4.
4428. Peterson BW, Abzug C. Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. J Neurophysiol. 1975;38(6):1421-35.
4429. Peterson D et al. Fibroblast growth factor-2 protects entorhinal layer II glutamatergic neurons from axotomy-induced death. J Neurosci. 1996 Feb 1;16(3):886-98.
4430. Peterson MD et al. Cardiovascular and metabolic morbidity following spinal cord injury. Spine J. 2021;21(9):1520-7.
4431. Petitpré C et al. Single-cell RNA-sequencing analysis of the developing mouse inner ear identifies molecular logic of auditory neuron diversification. Nat Commun. 2022 Jul 5;13(1):3878.
4432. Petracca YL et al. The late and dual origin of cerebrospinal fluid-contacting neurons in the mouse spinal cord. Development. 2016 Mar 1;143(5):880-91.

4433. Petrik D et al. Epithelial sodium channel regulates adult neural stem cell proliferation in a flow-dependent manner. Cell Stem Cell. 2018 Jun 1;22(6):865-878.e8.
4434. Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. J Exp Med. 2018;215(1):35-49.
4435. Petruska JC et al. Changes in motoneuron properties and synaptic inputs related to step training after spinal cord transection in rats. J Neurosci. 2007 Apr 18;27(16):4460-71.
4436. Petter E et al. Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. Neurosci Biobehav Rev. 2016;71:739-55.
4437. Petzschner FH et al. Computational psychosomatics and computational psychiatry: toward a joint framework for differential diagnosis. Biol Psychiatry. 2017;82(6):421-30.
4438. Petzschner FH et al. Focus of attention modulates the heartbeat evoked potential. Neuroimage. 2019;186:595-606.
4439. Peyrache A et al. Internally organized mechanisms of the head direction sense. Nat Neurosci. 2015;18(4):569-75.
4440. Peyron C et al. Lower brainstem catecholamine afferents to the rat dorsal raphe nucleus. J Comp Neurol. 1996;364(3):402-13.
4441. Peyron C et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci. 1998 Dec 1;18(23):9996-10015.
4442. Peyronnard JM et al. Motor, sympathetic and sensory innervation of rat skeletal muscles. Brain Res. 1986 May 14;373(1-2):288-302.
4443. Pezzulo G et al. Internally generated sequences in learning and executing goal-directed behavior. Trends Cogn Sci. 2014;18(12):647-57.
4444. Pfaff DW, Martin EM, Faber D. Origins of arousal: Roles for medullary reticular neurons. Trends Neurosci. 2012;35(8):468-76.
4445. Pfefferbaum A et al. Cerebral blood flow in posterior cortical nodes of the default mode network decreases with task engagement but remains higher than in most brain regions. Cereb Cortex. 2011 Jan;21(1):233-44.
4446. Pflieger FJ et al. The role of neutrophil granulocytes in immune-to-brain communication. Temperature. 2018;5(4):296-307.
4447. Pham L et al. Adolescent changes in hindbrain noradrenergic A2 neurons in male rats. Brain Res. 2017;1666:11-6.
4448. Phan TG et al. Computer modeling of anterior circulation stroke: proof of concept in cerebrovascular occlusion. Front Neurol. 2014 Sep 19;5:176.
4449. Phelan KD, Falls WM. The interstitial system of the spinal trigeminal tract in the rat: anatomical evidence for morphological and functional heterogeneity. Somatosens Mot Res. 1989;6(4):367-99.
4450. Phelps PE, Vaughn JE. Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in rat ventral striatum: a light and electron microscopic study. J Neurocytol. 1986;15(5):595-617.
4451. Phillips AA et al. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Apr;36(4):647-64.
4452. Phillips AA et al. Rigid and remodelled: cerebrovascular structure and function after experimental high-thoracic spinal cord transection. J Physiol. 2016 Mar 15;594(6):1677-88.
4453. Phillips AA et al. Transient hypertension after spinal cord injury leads to cerebrovascular endothelial dysfunction and fibrosis. J Neurotrauma. 2018 Feb 1;35(3):573-81.
4454. Phillips MJ, Needham M, Weller RO. Role of cervical lymph nodes in autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. J Pathol. 1997;182(4):457-64.
4455. Phillips-Silver J, Trainor LJ. Feeling the beat: movement influences infant rhythm perception. Science. 2005 Jun 3;308(5727):1430.
4456. Piarulli A et al. Ultra-slow mechanical stimulation of olfactory epithelium modulates consciousness by slowing cerebral rhythms in humans. Sci Rep. 2018 Apr 26;8(1):6581.
4457. Picard MA et al. The roles of Dmrt (Double sex/Male-abnormal-3 Related Transcription factor) genes in sex determination and differentiation mechanisms: Ubiquity and diversity across the animal kingdom. C R Biol. 2015 Jul;338(7):451-62.
4458. Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. Cereb Cortex. 1996;6(3):342-53.
4459. Picca A et al. Mitochondrial-derived vesicles as candidate biomarkers in Parkinson's disease: rationale, design and methods of the EXosomes in PArkiNson Disease (EXPAND) study. Int J Mol Sci. 2019 May 14;20(10):2373.
4460. Pickard GE, So KF, Pu M. Dorsal raphe nucleus projecting retinal ganglion cells: why Y cells? Neurosci Biobehav Rev. 2015 Oct 6;57(6188):118-31.
4461. Pickles JO. Auditory pathways: anatomy and physiology. Handb Clin Neurol. 2015;129:3-25.
4462. Picoli CC et al. Pericytes act as key players in spinal cord injury. Am J Pathol. 2019 Jul;189(7):1327-37.
4463. Pienaar IS, van de Berg W. A non-cholinergic neuronal loss in the pedunculopontine nucleus of toxin-evoked Parkinsonian rats. Exp Neurol. 2013;248:213-23.
4464. Pierce JP et al. Hippocampal mossy fiber leu-enkephalin immunoreactivity in female rats is significantly altered following both acute and chronic stress. J Chem Neuroanat. 2014;55:9-17.
4465. Pierrot-Deseilligny E, Katz R, Morin C. Evidence for Ib inhibition in human subjects. Brain Res. 1979;166(1):176-9.
4466. Pietsch M et al. Spiral Form of the Human Cochlea Results from Spatial Constraints. Sci Rep. 2017 Aug 8;7(1):7500. Erratum in: Sci Rep. 2018 May 1;8(1):7020.
4467. Pietschnig J et al. Meta-analysis of associations between human brain volume and intelligence differences: how strong are they and what do they mean? Neurosci Biobehav Rev. 2015;57:411-32.
4468. Pignatelli M, Beyeler A, Leinekugel X. Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. J Physiol Paris. 2012;106(3-4):81-92.
4469. Piltti KM et al. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury. Stem Cells Transl Med. 2013;2(12):961-74.
4470. Pinard A, Seddik R, Bettler B. GABAB receptors: physiological functions and mechanisms of diversity. Adv Pharmacol. 2010;58:231-55.
4471. Pinault D. Backpropagation of action potentials generated at ectopic axonal loci: hypothesis that axon terminals integrate local environmental signals. Brain Res Rev. 1995;21(1):42-92.
4472. Pinci F et al. Tumor necrosis factor is a necroptosis-associated alarmin. Front Immunol. 2022;13:1074440.
4473. Pineda SS et al. Single-cell dissection of the human motor and prefrontal cortices in ALS and FTLD. Cell. 2024 Apr 11;187(8):1971-89.e16.
4474. Pinho AL et al. Connecting to create: expertise in musical improvisation is associated with increased functional connectivity between premotor and prefrontal areas. J Neurosci. 2014;34(18):6156-63.
4475. Pinna F et al. Mental health in transgender individuals: a systematic review. Int Rev Psychiatry. 2022 May-Jun;34(3-4):292-359.
4476. Pinos H et al. The development of sex differences in the locus coeruleus of the rat. Brain Res Bull. 2001;56(1):73-8.
4477. Pinsent A et al. A systematic review of reported reassortant viral lineages of influenza A. BMC Infect Dis. 2016 Jan 5;16:3.
4478. Pinter MM, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. Spinal Cord. 2000 Sep;38(9):524-31.
4479. Pinto AR et al. Revisiting cardiac cellular composition. Circ Res. 2016 Feb 5;118(3):400-9.
4480. Pinto ML et al. Topographic organization of the projections from the interstitial system of the spinal trigeminal tract to the parabrachial nucleus in the rat. Brain Res. 2006 Oct 3;1113(1):137-45.
4481. Pinto S et al. Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. Brain. 2014 Oct;137(Pt 10):2759-72.
4482. Piochon C, Kano M, Hansel C. LTD-like molecular pathways in developmental synaptic pruning. Nat Neurosci. 2016;19(10):1299-310.
4483. Pistikova A, Brozka H, Stuchlik A. Adult neurogenesis in the hippocampus from a perspective of discrimination and generalization: a hypothesis. Physiol Res. 2017;66(3):441-8.
4484. Piumatti M et al. Non-newly generated, «immature» neurons in the sheep brain are not restricted to cerebral cortex. J Neurosci. 2018 Jan 24;38(4):826-42.
4485. Pizzo ME et al. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. J Physiol. 2018 Feb 1;596(3):445-75.
4486. Placeres AF, Fiorati RC. Assessment instruments and depression rates in people with spinal cord injury: a systematic review. Rev Esc Enferm USP. 2018 Dec 13;52:e03388.
4487. Planques A et al. OTX2 signals from the choroid plexus to regulate adult neurogenesis. eNeuro. 2019 May 7;6(2):ENEURO.0262-18.2019.
4488. Platz T et al. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. Disabil Rehabil. 2005;27(1-2):7-18.

4489. Plaza SM, Scheffer LK, Chklovskii DB. Toward large-scale connectome reconstructions. Curr Opin Neurobiol. 2014;25:201-10.
4490. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2018 Jan 24;13:379-94.
4491. Plog BA et al. When the air hits your brain: decreased arterial pulsatility after craniectomy leading to impaired glymphatic flow. J Neurosurg. 2019 May 17:1-14.
4492. Plowey ED, Waldrop TG. Cobalt injections into the pedunculopontine nuclei attenuate the reflex diaphragmatic responses to muscle contraction in rats. J Appl Physiol. 2004;96(1):301-7.
4493. Plöderl M, Tremblay P. Mental health of sexual minorities. A systematic review. Int Rev Psychiatry. 2015;27(5):367-85.
4494. Plöderl M, Tremblay P. Mental health of sexual minorities. A systematic review. Int Rev Psychiatry. 2015 Sep 3;27(5):367-85.
4495. Poduri A et al. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. Science. 2013 Jul 5;341(6141):1237758.
4496. Poeppl TB et al. A neural circuit encoding sexual preference in humans. Neurosci Biobehav Rev. 2016;68:530-6.
4497. Poldrack RA, Yarkoni T. From brain maps to cognitive ontologies: informatics and the search for mental structure. Annu Rev Psychol. 2016 Jan 4;67(1):587-612.
4498. Polgár E et al. Expression of AMPA receptor subunits at synapses in laminae I-III of the rodent spinal dorsal horn. Mol Pain. 2008 Jan 23;4:5.
4499. Poli D et al. Pattern separation and completion of distinct axonal inputs transmitted via micro-tunnels between co-cultured hippocampal dentate, CA3, CA1 and entorhinal cortex networks. J Neural Eng. 2018 Aug;15(4):046009.
4500. Poliakoff E et al. Can looking at a hand make your skin crawl? Peering into the uncanny valley for hands. Perception. 2013;42(9):998-1000.
4501. Pollak Dorocic I et al. A whole-brain atlas of inputs to serotonergic neurons of the dorsal and median raphe nuclei. Neuron. 2014 Aug 6;83(3):663-78.
4502. Pollatos O, Gramann K, Schandry R. Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. Hum Brain Mapp. 2007;28(1):9-18.
4503. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: a dipole source localization study. Hum Brain Mapp. 2005;26(1):54-64.
4504. Pollatos O, Schandry R. Accuracy of heartbeat perception is reflected in the amplitude of the heartbeat-evoked brain potential. Psychophysiology. 2004;41(3):476-82.
4505. Pollatos O et al. Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. Brain Res. 2007;1141(1):178-87.
4506. Pollatos O et al. Changes in interoceptive processes following brain stimulation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160016.
4507. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. Cerebrospinal Fluid Res. 2010 Jun 21;7:9.
4508. Pollock MS, Mistlberger RE. Rapid eye movement sleep induction by microinjection of the GABA-A antagonist bicuculline into the dorsal subcoeruleus area of the rat. Brain Res. 2003;962(1-2):68-77.
4509. Ponce-Alvarez A et al. Resting-state temporal synchronization networks emerge from connectivity topology and heterogeneity. PLoS Comput Biol. 2015 Feb 18;11(2):e1004100.
4510. Pong M, Horn KM, Gibson AR. Pathways for control of face and neck musculature by the basal ganglia and cerebellum. Brain Res Rev. 2008;58(2):249-64.
4511. Ponseti J et al. Decoding pedophilia: increased anterior insula response to infant animal pictures. Front Hum Neurosci. 2018 Jan 23;11:645.
4512. Ponti G, Farinetti A, Marraudino M, Panzica G, Gotti S. Sex steroids and adult neurogenesis in the ventricular-subventricular zone. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Apr 9;9:156.
4513. Popli R et al. Clinical impact of H-Y alloimmunity. Immunol Res. 2014;58(2-3):249-58.
4514. Popp FA. Properties of biophotons and their theoretical implications. Indian J Exp Biol. 2003;41(5):391-402.
4515. Popp FA et al. Biophoton emission. New evidence for coherence and DNA as source. Cell Biophys. 1984;6(1):33-52.
4516. Popp FA et al. Physical aspects of biophotons. Experientia. 1988;44(7):576-85.
4517. Poppenk J et al. Long-axis specialization of the human hippocampus. Trends Cogn Sci. 2013;17(5):230-40.
4518. Porcaro C et al. Contradictory reasoning network: an EEG and FMRI study. PLoS One. 2014 Mar 25;9(3):e92835.
4519. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. Int J Psychophysiol. 2001;42(2):123-46.
4520. Porrino LJ, Goldman-Rakic PS. Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP. J Comp Neurol. 1982;205(1):63-76.
4521. Porter WR, Sedlmayr JC, Witmer LM. Vascular patterns in the heads of crocodilians: blood vessels and sites of thermal exchange. J Anat. 2016;229(6):800-24.
4522. Pospíšil P, Prasad A, Rác M. Role of reactive oxygen species in ultra-weak photon emission in biological systems. J Photochem Photobiol B. 2014 Oct 5;139:11-23.
4523. Posporelis S et al. Decoupling of brain temperature and glutamate in recent onset of schizophrenia: a 7T proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2018 Mar;3(3):248-54.
4524. Poss KD. Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals. Nat Rev Genet. 2010;11(10):710-22.
4525. Potasman I et al. The Groll-Hirschowitz syndrome. Clin Genet. 2008 Apr 23;28(1):76-9.
4526. Poteat T et al. Global epidemiology of HIV infection and related syndemics affecting transgender people. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72:S210–S219.
4527. Poteat T et al. HIV prevalence and behavioral and psychosocial factors among transgender women and cisgender men who have sex with men in 8 African countries: a cross-sectional analysis. PLoS Med. 2017 Nov 7;14(11):e1002422.
4528. Pothos EM, Busemeyer JR. Can quantum probability provide a new direction for cognitive modeling? Behav Brain Sci. 2013;36(3):255-74.
4529. Poucet B et al. Independence of landmark and self-motion-guided navigation: a different role for grid cells. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013 Dec 23;369(1635):20130370.
4530. Poudel GR et al. Network Representation of fMRI Data Using Visibility Graphs: The Impact of Motion and Test-Retest Reliability. Neuroinformatics. 2024;22(2):107-18.
4531. Powley TL et al. Vagal innervation of the stomach reassessed: brain-gut connectome uses smart terminals. Ann N Y Acad Sci. 2019 Oct;1454(1):14-30.
4532. Praet J et al. Early inflammatory responses following cell grafting in the CNS trigger activation of the subventricular zone: a proposed model of sequential cellular events. Cell Transplant. 2015;24(8):1481-92.
4533. Prager EM, Plotkin JL. Compartmental function and modulation of the striatum. J Neurosci Res. 2019;97(12):1503-14.
4534. Prasad A, Pospíšil P. Towards the two-dimensional imaging of spontaneous ultra-weak photon emission from microbial, plant and animal cells. Sci Rep. 2013;3:1211.
4535. Prasad A et al. New perspective in cell communication: potential role of ultra-weak photon emission. J Photochem Photobiol B. 2014 Oct 5;139:47-53.
4536. Prechtl JC, Powley TL. The fiber composition of the abdominal vagus of the rat. Anat Embryol (Berl). 1990;181(2):101-15.
4537. Preller KH et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 May 3;113(18):5119-24.
4538. Prendergast J, Stelzner DJ. Changes in the magnocellular portion of the red nucleus following thoracic hemisection in the neonatal and adult rat. J Comp Neurol. 1976;166(2):163-71.
4539. Preston JL, Ritter RS, Hepler J. Neuroscience and the soul: competing explanations for the human experience. Cognition. 2013;127(1):31-7.
4540. Preston-Ferrer P et al. Anatomical organization of presubicular head-direction circuits. Elife. 2016 Jun 10;5:e14592.
4541. Prestori F, Mapelli L, D'Angelo E. Diverse neuron properties and complex network dynamics in the cerebellar cortical inhibitory circuit. Front Mol Neurosci. 2019 Nov 7;12:267.
4542. Pretegiani E, Optican LM. Eye movements in Parkinson's disease and inherited parkinsonian syndromes. Front Neurol. 2017 Nov 9;8:592.

4543. Pretorius E et al. The potential of LPS-binding protein to reverse amyloid formation in plasma fibrin of individuals with Alzheimer-type dementia. Front Aging Neurosci. 2018 Aug 22;10:257.
4544. Pretz CR et al. Trajectories of life satisfaction after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 2016 Oct;97(10):1706-1713.e1.
4545. Preuss TM, Kaas JH. Parvalbumin-like immunoreactivity of layer V pyramidal cells in the motor and somatosensory cortex of adult primates. Brain Res. 1996 Mar 18;712(2):353-7.
4546. Preuss TM. The human brain: rewired and running hot. Ann N Y Acad Sci. 2011 May;1225 Suppl 1(Suppl 1):E182-91.
4547. Previtera ML et al. Regulation of dendrite arborization by substrate stiffness is mediated by glutamate receptors. Ann Biomed Eng. 2010;38(12):3733-43.
4548. Prevot V et al. The versatile tanycyte: a hypothalamic integrator of reproduction and energy metabolism. Endocr Rev. 2018;39(3):333-68.
4549. Price JL et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001 Sep;58(9):1395-402.
4550. Price RD et al. RNA editing of the human serotonin 5-HT2C receptor alters receptor-mediated activation of G13 protein. J Biol Chem. 2001;276(48):44663-8.
4551. Prieto ML, Maduke M. Towards an ion-channel-centric approach to ultrasound neuromodulation. Curr Opin Behav Sci. 2024;56:101355.
4552. Prince LY et al. Neuromodulation of the feedforward dentate gyrus-CA3 microcircuit. Front Synaptic Neurosci. 2016 Oct 17;8:32.
4553. Prineas JW. Multiple sclerosis: presence of lymphatic capillaries and lymphoid tissue in the brain and spinal cord. Science. 1979 Mar 16;203(4385):1123-5.
4554. Pring EX et al. Music communicates social emotions: Evidence from 750 music excerpts. Sci Rep. 2024 Nov 13;14(1):27766.
4555. Printzlau F, Wolstencroft J, Skuse DH. Cognitive, behavioral, and neural consequences of sex chromosome aneuploidy. J Neurosci Res. 2017;95(1-2):311-9.
4556. Prinz M et al. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. Nat Neurosci. 2011;14(10):1227-35.
4557. Prochazkova E, Kret ME. Connecting minds and sharing emotions through mimicry: a neurocognitive model of emotional contagion. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Sep;80:99-114.
4558. Prochnow D et al. Anterior and posterior subareas of the dorsolateral frontal cortex in socially relevant decisions based on masked affect expressions [version 1; referees: 2 approved with reservations]. F1000Res. 2015;3:212.
4559. Prockop DJ. Defining the probability that a cell therapy will produce a malignancy. Mol Ther. 2010 Jul;18(7):1249-50.
4560. Prokop S et al. PharmacoSTORM nanoscale pharmacology reveals cariprazine binding on Islands of Calleja granule cells. Nat Commun. 2021;12(1):6505.
4561. Prokopakis EP et al. The golden ratio in facial symmetry. Rhinology. 2013 Mar;51(1):18-21.
4562. Proulx ST et al. Use of a PEG-conjugated bright near-infrared dye for functional imaging of rerouting of tumor lymphatic drainage after sentinel lymph node metastasis. Biomaterials. 2013 Jul;34(21):5128-37.
4563. Przekwas A, Somayaji MR, Gupta RK. Synaptic mechanisms of blast-induced brain injury. Front Neurol. 2016 Jan 21;7:2.
4564. Puelles L et al. Concentric ring topology of mammalian cortical sectors and relevance for patterning studies. J Comp Neurol. 2019;527(10):1731-52.
4565. Punnakkal P et al. Morphological, biophysical and synaptic properties of glutamatergic neurons of the mouse spinal dorsal horn. J Physiol. 2014;592(4):759-76.
4566. Purves D, Lichtman JW. Neuronal death during development. Princ Neural Dev. 1985;131-53.
4567. Puvenna V et al. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. Brain Res. 2016 Jan 1;1630:225-40.
4568. Qi R et al. Sexual minority status and symptoms of psychosis: The role of bullying, discrimination, social support, and drug use — Findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey 2007. Psychol Psychother. 2020 Sep;93(3):503-19.
4569. Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? Neuroimage. 2011;57(3):1221-33.
4570. Qiu MH, Chen MC, Fuller PM, Lu J. Stimulation of the pontine parabrachial nucleus promotes wakefulness via extra-thalamic forebrain circuit nodes. Curr Biol. 2016;26(17):2301-12.
4571. Qiu X, Müller U. Mechanically gated ion channels in mammalian hair cells. Front Cell Neurosci. 2018 Apr 11;12:100.
4572. Quadri SA et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury. Neurosurg Rev. 2020;43(2):425-41.
4573. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. Ann N Y Acad Sci. 2018;1428:112-28.
4574. Quan YZ et al. Reprogramming by drug-like molecules leads to regeneration of cochlear hair cell-like cells in adult mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Apr 25;120(17):e2215253120.
4575. Quessy S, Freedman EG. Electrical stimulation of rhesus monkey nucleus reticularis gigantocellularis: I. Characteristics of evoked head movements. Exp Brain Res. 2004;156(3):342-56.
4576. Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Oct 17;17(12):94.
4577. Quinn A, Koopman P. The molecular genetics of sex determination and sex reversal in mammals. Semin Reprod Med. 2012;30(5):351-63.
4578. Quinn GP et al. Cancer and lesbian, gay, bisexual, transgender/transsexual, and queer/questioning (LGBTQ) populations. CA Cancer J Clin. 2015 Sep–Oct;65(5):384-400.
4579. Quinn TA, Kohl P. Mechano-sensitivity of cardiac pacemaker function: pathophysiological relevance, experimental implications, and conceptual integration with other mechanisms of rhythmicity. Prog Biophys Mol Biol. 2012;110(2-3):257-68.
4580. Rabchevsky AG. Segmental organization of spinal reflexes mediating autonomic dysreflexia after spinal cord injury. Prog Brain Res. 2006;152:265-74.
4581. Racine E et al. Can neuroscience contribute to practical ethics? A critical review and discussion of the methodological and translational challenges of the neuroscience of ethics. Bioethics. 2017 Jun;31(5):328-37.
4582. Radford J et al. Photon transport through the entire adult human head. Neurophotonics. 2025;12(2):025014.
4583. Radin D. Electrocortical correlations between pairs of isolated people: A reanalysis. F1000Res. 2017 May 15;6:676.
4584. Raedt R et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. J Neurochem. 2011 May;117(3):461-9.
4585. Raffone A et al. Toward a brain theory of meditation. Prog Brain Res. 2019;244:207-32.
4586. Raghanti MA et al. An analysis of von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans, artiodactyls, and perissodactyls. Brain Struct Funct. 2015 Jul;220(4):2303-14.
4587. Raghanti M et al. A Comparison of the cortical structure of the bowhead whale (Balaena mysticetus), a basal mysticete, with other cetaceans. Anat Rec (Hoboken). 2019 May;302(5):745-60.
4588. Rahimi-Movaghar V et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in developing countries: a systematic review. Neuroepidemiology. 2013;41(2):65-85.
4589. Rahimi SY et al. Medieval neurosurgery: contributions from the Middle East, Spain, and Persia. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E14.
4590. Rahnama M et al. Emission of mitochondrial biophotons and their effect on electrical activity of membrane via microtubules. J Integr Neurosci. 2011;10(1):65-88.
4591. Rai M, Demontis F. Muscle-to-Brain Signaling Via Myokines and Myometabolites. Brain Plast. 2022;8(1):43-63.
4592. Raichle ME. Neurogenic control of blood-brain barrier permeability. Acta Neuropathol Suppl. 1983;8:75-9.
4593. Raichle ME et al. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jan 16;98(2):676-82.
4594. Raifman J et al. Sexual Orientation and Suicide Attempt Disparities Among US Adolescents: 2009-2017. Pediatrics. 2020 Mar;145(3):e20191658.
4595. Raignault A et al. Pulse pressure-dependent cerebrovascular eNOS regulation in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(2):413-24.
4596. Rainbow TC, Parsons B, Wolfe BB. Quantitative autoradiography of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81(5):1585-9.
4597. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nat Rev Neurosci. 2001;2(4):263-73.
4598. Raineteau O. Plastic responses to spinal cord injury. Behav Brain Res. 2008;192(1):114-23.
4599. Rainey JC, Furman CR, Gearhardt AN. Food addiction among sexual minorities. Appetite. 2018;120:16-22.

4600. Rajgor D, Welle TM, Smith KR. The Coordination of Local Translation, Membranous Organelle Trafficking, and Synaptic Plasticity in Neurons. Front Cell Dev Biol. 2021 Jul 14;9:711446.
4601. Rajkumar R, Kumar JR, Dawe GS. Priming locus coeruleus noradrenergic modulation of medial perforant path-dentate gyrus synaptic plasticity. Neurobiol Learn Mem. 2017;138:215-25.
4602. Rajna Z et al. 3D multi-resolution optical flow analysis of cardiovascular pulse propagation in human brain. IEEE Trans Med Imaging. 2019 Sep;38(9):2028-36.
4603. Rakic P. Confusing cortical columns. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 26;105(34):12099-100.
4604. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. Nat Rev Neurosci. 2009;10(10):724-35.
4605. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. Science. 1988 Jul 8;241(4862):170-6.
4606. Rakic P et al. Decision by division: making cortical maps. Trends Neurosci. 2009;32(5):291-301.
4607. Ramakonar H, Fehlings MG. 'Time is Spine': New evidence supports decompression within 24 h for acute spinal cord injury. Spinal Cord. 2021;59(8):933-4.
4608. Ramalho J, Castillo M. Dementia resulting from traumatic brain injury. Dement Neuropsychol. 2015 Oct-Dec;9(4):356-68.
4609. Ramanathan S et al. Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. J Neurosci. 2002;22(18):8158-69.
4610. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. Am Fam Physician. 2013;88(4):231-8.
4611. Ramaswami G, Li JB. Identification of human RNA editing sites: A historical perspective. Methods. 2016 Sep 1;107:42-7.
4612. Ramaswamy S, Markram H. Anatomy and physiology of the thick-tufted layer 5 pyramidal neuron. Front Cell Neurosci. 2015 Jun 26;9:233.
4613. Ramer MS. Endogenous neurotrophins and plasticity following spinal deafferentation. Exp Neurol. 2012;235(1):70-7.
4614. Ramezani F et al. Photobiomodulation for spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. Physiol Behav. 2020;224:112977.
4615. Ramirez JM, Baertsch N. Defining the rhythmogenic elements of mammalian breathing. Physiology. 2018;33(5):302-16.
4616. Ramirez JM. The integrative role of the sigh in psychology, physiology, pathology, and neurobiology. Prog Brain Res. 2014;209:91-129.
4617. Ramírez-Barrantes R et al. Default mode network, meditation, and age-associated brain changes: what can we learn from the impact of mental training on well-being as a psychotherapeutic approach? Neural Plast. 2019 Apr 2;2019:7067592.
4618. Ramírez E, Ortega AR, Reyes Del Paso GA. Anxiety, attention, and decision making: The moderating role of heart rate variability. Int J Psychophysiol. 2015;98(3 Pt 1):490-6.
4619. Ramkumar V et al. Transient Receptor Potential Channels and Auditory Functions. Antioxid Redox Signal. 2022 Jun;36(16-18):1158-70.
4620. Ramón-Moliner E, Nauta WJ. The isodendritic core of the brain stem. J Comp Neurol. 1966;126(3):311-35.
4621. Ramos-Moreno T et al. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity: immunomapping of intracellular and secreted Reelin in the adult rat brain. Eur J Neurosci. 2006 Jan 18;23(2):401-22.
4622. Ramsden HL et al. Laminar and dorsoventral molecular organization of the medial entorhinal cortex revealed by large-scale anatomical analysis of gene expression. PLoS Comput Biol. 2015 Jan 23;11(1):e1004032.
4623. Ramstead MJD, Badcock PB, Friston KJ. Answering Schrödinger's question: a free-energy formulation. Phys Life Rev. 2018 Mar;24:1-16.
4624. Ran C et al. A brainstem map for visceral sensations. Nature. 2022 Sep;609(7926):320-6. Erratum in: Nature. 2022 Nov;611(7934):E6.
4625. Ran QS et al. Activation of the Notch signaling pathway promotes neurovascular repair after traumatic brain injury. Neural Regen Res. 2015;10(8):1258-64.
4626. Ranade SS, Syeda R, Patapoutian A. Mechanically activated ion channels. Neuron. 2015 Sep;87(6):1162-79.
4627. Ranft K et al. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. Psychol Med. 2010;40(4):557-67.
4628. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012;13(10):713-26.
4629. Rango M, Bonifati C, Bresolin N. Post-activation brain warming: a 1-H MRS thermometry study. PLoS One. 2015 May 26;10(5):e0127314.
4630. Rangroo Thrane V et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. Sci Rep. 2013;3:2582.
4631. Rank MM et al. Adrenergic receptors modulate motoneuron excitability, sensory synaptic transmission and muscle spasms after chronic spinal cord injury. J Neurophysiol. 2011;105(1):410-22.
4632. Rank MM et al. Role of endogenous release of norepinephrine in muscle spasms after chronic spinal cord injury. J Neurophysiol. 2007;97(5):3166-80.
4633. Ransohoff RM, Cardona AE. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. Nature. 2010;468(7321):253-62.
4634. Rao RP et al. A direct brain-to-brain interface in humans. PLoS One. 2014;9(11):e111332.
4635. Rao SM, Mayer AR, Harrington DL. The evolution of brain activation during temporal processing. Nat Neurosci. 2001;4(3):317-23.
4636. Rao SN, Pearse DD. Regulating axonal responses to injury: the intersection between signaling pathways involved in axon myelination and the inhibition of axon regeneration. Front Mol Neurosci. 2016 Jun 8;9:33.
4637. Raper D, Louveau A, Kipnis J. How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? Trends Neurosci. 2016;39(9):581-6.
4638. Rapp PR, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(18):9926-30.
4639. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. Physiol Rev. 2013;93(2):681-766.
4640. Rash JA, Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. Atten Defic Hyperact Disord. 2012 Dec;4(4):167-77.
4641. Räsänen J. Pro-life arguments against infanticide and why they are not convincing. Bioethics. 2016;30(9):656-62.
4642. Rashid S, McAllister JP, Yu Y, Wagshul ME. Neocortical capillary flow pulsatility is not elevated in experimental communicating hydrocephalus. J Cereb Blood Flow Metab . 2012;32(2):318-29.
4643. Rasia-Filho AA et al. The Subcortical-Allocortical-Neocortical continuum for the Emergence and Morphological Heterogeneity of Pyramidal Neurons in the Human Brain. Front Synaptic Neurosci. 2021 Mar 11;13:616607.
4644. Rastetter RH, Smith CA, Wilhelm D. The role of non-coding RNAs in male sex determination and differentiation. Reproduction. 2015;150(3):R93-107.
4645. Rastmanesh R, Pitkänen M. Can the Brain Be Relativistic? Front Neurosci. 2021;15:659860.
4646. Ratcliff R, McKoon G. The diffusion decision model: theory and data for two-choice decision tasks. Neural Comput. 2008 Apr;20(4):873-922.
4647. Ratcliff R, Rouder JN. A diffusion model account of masking in two-choice letter identification. J Exp Psychol Hum Percept Perform. 2000;26(1):127-40.
4648. Ratcliff R. A theory of memory retrieval. Psychol Rev. 1978;85(2):59-108.
4649. Ratcliff R et al. Diffusion decision model: current issues and history. Trends Cogn Sci. 2016;20(4):260-81.
4650. Rath MF, Rohde K, Moller M. Circadian oscillations of molecular clock components in the cerebellar cortex of the rat. Chronobiol Int. 2012;29(10):1289-99.
4651. Rath MF, Rovsing L, Møller M. Circadian oscillators in the mouse brain: molecular clock components in the neocortex and cerebellar cortex. Cell Tissue Res. 2014;357(3):743-55.
4652. Rathelot JA, Strick PL. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 23;103(21):8257-62.
4653. Rathelot JA, Strick PL. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jan 20;106(3):918-23.
4654. Ratnasingam D et al. An unusual recovery from traumatic brain injury in a young man. Linacre Q. 2015 Feb;82(1):55-66.
4655. Rattay F, Minassian K, Dimitrijevic MR. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. quantitative analysis by computer modeling. Spinal Cord. 2000 Aug;38(8):473-89.
4656. Rau H, Elbert T. Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. Biol Psychol. 2001;57(1-3):179-201.
4657. Rauch L. The poet syndrome: opiates, psychosis and creativity. J Psychoactive Drugs. 2000;32(3):343-9.
4658. Rauch MF et al. Engineering angiogenesis following spinal cord injury: a coculture of neural progenitor and endothelial cells in a degradable polymer implant leads to an increase in vessel density and formation of the blood-spinal cord barrier. Eur J Neurosci. 2009 Jan;29(1):132-45.

4659. Ravignani A et al. Why do durations in musical rhythms conform to small integer ratios? Front Comput Neurosci. 2018 Nov 28;12:86.
4660. Ray CA, Monahan KD. The vestibulosympathetic reflex in humans: neural interactions between cardiovascular reflexes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002;29(1-2):98-102.
4661. Ray L, Iliff JJ, Heys JJ. Analysis of convective and diffusive transport in the brain interstitium. Fluids Barriers CNS. 2019 Mar 6;16(1):6.
4662. Ray S, Brecht M. Structural development and dorsoventral maturation of the medial entorhinal cortex. Elife. 2016 Apr 2;5:e13343.
4663. Ray S et al. Complementary modular microcircuits of the rat medial entorhinal cortex. Front Syst Neurosci. 2017 Apr 10;11:20.
4664. Ray S et al. Grid-layout and theta-modulation of layer 2 pyramidal neurons in medial entorhinal cortex. Science. 2014 Feb 21;343(6173):891-6.
4665. Rayegani SM et al. The effect of electrical passive cycling on spasticity in war veterans with spinal cord injury. Front Neurol. 2011 Jun 20;2:39.
4666. Raznahan A et al. Globally divergent but locally convergent X- and Y-chromosome influences on cortical development. Cereb Cortex. 2016 Jan;26(1):70-9.
4667. Reagh ZM, Yassa MA. Object and spatial mnemonic interference differentially engage lateral and medial entorhinal cortex in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 7;111(40):E4264-73.
4668. Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune communication in health and disease. Physiol Rev. 2018;98(4):2287-316.
4669. Rebola N, Carta M, Mulle C. Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding. Nat Rev Neurosci. 2017;18(4):209-21.
4670. Rebollo I et al. Stomach-brain synchrony reveals a novel, delayed-connectivity resting-state network in humans. Elife. 2018 Mar 21;7:e33321.
4671. Redgrave J et al. Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. Brain Stimul. 2018 Nov-Dec;11(6):1225-38.
4672. Redgrave P, Mitchell IJ, Dean P. Further evidence for segregated output channels from superior colliculus in rat: ipsilateral tecto-pontine and tecto-cuneiform projections have different cells of origin. Brain Res. 1987;413(1):170-4.
4673. Redies C. Combining universal beauty and cultural context in a unifying model of visual aesthetic experience. Front Hum Neurosci. 2015 Apr 28;9:218.
4674. Redmond SA et al. Development of ependymal and postnatal neural stem cells and their origin from a common embryonic progenitor. Cell Rep. 2019 Apr 9;27(2):429-441.e3.
4675. Redwine JM, Buchmeier MJ, Evans CF. In Vivo Expression of major histocompatibility complex molecules on oligodendrocytes and neurons during viral infection. Am J Pathol. 2001 Oct;159(4):1219-24.
4676. Rees C et al. Graph theoretic and motif analyses of the hippocampal neuron type potential connectome. eNeuro. 2016 Nov 18;3(6):ENEURO.0205-16.2016.
4677. Reeson P et al. Delayed inhibition of VEGF signaling after stroke attenuates blood-brain barrier breakdown and improves functional recovery in a comorbidity-dependent manner. J Neurosci. 2015 Apr 1;35(13):5128-43.
4678. Regnerus M. Is structural stigma's effect on the mortality of sexual minorities robust? A failure to replicate the results of a published study. Soc Sci Med. 2017 Sep;188:157-65.
4679. Regnerus M. "Measurement and analytic vulnerabilities in the study of structural stigma". Soc Sci Med. 2020 Jan;244:112567.
4680. Rehen S et al. Chromosomal variation in neurons of the developing and adult mammalian nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(23):13361-6.
4681. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. Restor. Neurol. Neurosci. 2003;21(3-4):79-96.
4682. Reichenbach A, Derouiche A, Kirchhoff F. Morphology and dynamics of perisynaptic glia. Brain Res Rev. 2010;63(1-2):11-25.
4683. Reichenbach T, Hudspeth AJ. The physics of hearing: fluid mechanics and the active process of the inner ear. Rep Prog Phys. 2014 Jul;77(7):076601.
4684. Reichert CB. Der Bau des menschlichen Gehirns. Leipzig, Verlag von Wilhelm Engelmann, 1859. 99 s.
4685. Reichling DB, Basbaum AI. Contribution of brainstem GABAergic circuitry to descending antinociceptive controls: II. Electron microscopic immunocytochemical evidence of gabaergic control over the projection from the periaqueductal gray to the nucleus raphe magnus in the rat. J Comp Neurol. 1990;302(2):378-93.
4686. Reid GA, Geula C, Darvesh S. The cholinergic system in the basal forebrain of the Atlantic white-sided dolphin (Lagenorhynchus acutus). J Comp Neurol. 2018;526(12):1910-1926.
4687. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. Semin Nephrol. 2009;29(4):321-37.
4688. Reimann MW et al. Cliques of neurons bound into cavities provide a missing link between structure and function. Front Comput Neurosci. 2017 Jun 12;11:48.
4689. Reimers JR et al. The revised Penrose-Hameroff orchestrated objective-reduction proposal for human consciousness is not scientifically justified: Comment on "Consciousness in the universe: A review of the 'Orch OR' theory" by Hameroff and Penrose. Phys Life Rev. 2014;11(1):101-3.
4690. Reina MA et al. Ultrastructural findings in human spinal pia mater in relation to subarachnoid anesthesia. Anesth Analg. 2004;98(5):1479-85.
4691. Reiner AJ. A hypothesis as to the organization of cerebral cortex in the common amniote ancestor of modern reptiles and mammals. Novartis Found Symp. 2000;228:83-108.
4692. Reinitz A et al. Human brain microvascular endothelial cells resist elongation due to shear stress. Microvasc Res. 2015 May;99(1):8-18.
4693. Reisig K, Clyne AM. Fibroblast growth factor-2 binding to the endothelial basement membrane peaks at a physiologically relevant shear stress. Matrix Biol. 2010;29(7):586-93.
4694. Reisser CM et al. Transition from environmental to partial genetic sex determination in Daphnia through the evolution of a female-determining incipient W chromosome. Mol Biol Evol. 2017 Mar 1;34(3):575-88.
4695. Reiter RJ et al. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow–Robin perivascular spaces. Brain Struct Funct. 2014;219(6):1873-87.
4696. Reixachs-Solé M, Eyras E. Uncovering the impacts of alternative splicing on the proteome with current omics techniques. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2022 Jul;13(4):e1707.
4697. Rejc E et al. Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic. Sci Rep. 2017 Oct 26;7(1):13476.
4698. Rekling JC et al. Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev. 2000 Jan 4;80(2):767-852.
4699. Ren C et al. Cerebrospinal fluid-stem cell interactions may pave the path for cell-based therapy in neurological diseases. Stem Cell Res Ther. 2018 Mar 9;9(1):66.
4700. Ren J et al. Habenula "cholinergic" neurons co-release glutamate and acetylcholine and activate postsynaptic neurons via distinct transmission modes. Neuron. 2011 Feb 10;69(3):445-52.
4701. Ren LQ et al. Production of dopamine by aromatic L-amino acid decarboxylase cells after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2016 Jun 15;33(12):1150-60.
4702. Ren LQ et al. The time course of serotonin 2C receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study. Neuroscience. 2013;236:31-46.
4703. Rengachary SS, Ellenbogen RG (eds). Principles of Neurosurgery. Edinburgh, Elsevier Mosby, 2005 (2004 — на сайті https://www.amazon.com). 880 p.
4704. Rennels ML et al. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. Brain Res. 1985 Feb 4;326(1):47-63.
4705. Rennó-Costa C, Tort ABL. Place and grid cells in a loop: implications for memory function and spatial coding. J Neurosci. 2017 Aug 23;37(34):8062-76.
4706. Rentería R et al. Prevalence of 12-month mental and substance use disorders in sexual minority college students in Mexico. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2021 Feb;56(2):247-57.
4707. Requena T et al. Bioinformatic Integration of Molecular Networks and Major Pathways Involved in Mice Cochlear and Vestibular Supporting Cells. Front Mol Neurosci. 2018 Apr 5;11:108.

4708. Resch JM et al. Aldosterone-sensing neurons in the NTS exhibit state-dependent pacemaker activity and drive sodium appetite via synergy with angiotensin II signaling. Neuron. 2017 Sep 27;96(1):190-206.e7.
4709. Reshamwala R et al. Survival and Integration of Transplanted Olfactory Ensheathing Cells are Crucial for Spinal Cord Injury Repair: Insights from the Last 10 Years of Animal Model Studies. Cell Transplant. 2019;28(1 suppl):132S-159S.
4710. Reshetniak S et al. A comparative analysis of the mobility of 45 proteins in the synaptic bouton. EMBO J. 2020 Aug 17;39(16):e104596.
4711. Retzius G. Das menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie (I. Text, II. Tafeln). Norstedt & Sohne. Stockholm. 1896. I — 168 s., II–XCVI blätter.
4712. Reuter U et al. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(7):796-804.
4713. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol. 1952 Jun;96(3):415-95.
4714. Rey J, Sarntinoranont M. Pulsatile flow drivers in brain parenchyma and perivascular spaces: a resistance network model study. Fluids Barriers CNS. 2018 Jul 16;15(1):20.
4715. Reybrouck M, Vuust P, Brattico E. Brain connectivity networks and the aesthetic experience of music. Brain Sci. 2018 Jun 12;8(6):107.
4716. Reyes R et al. Immunolocalization of the arachidonic acid and mechanosensitive baseline TRAAK potassium channel in the nervous system. Neuroscience. 1999;95(3):893-901.
4717. Reyes-Irisarri E, Pérez-Torres S, Mengod G. Neuronal expression of cAMP-specific phosphodiesterase 7B mRNA in the rat brain. Neuroscience. 2005;132(4):1173-85.
4718. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol. 1963;17:208-12.
4719. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopague stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 1963;17:208-12.
4720. Rho MJ, Cabana T, Drew T. Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary reticular formation of the cat: a quantitative retrograde tracing study. J Comp Neurol. 1997;388(2):228-49.
4721. Rhoton AL. Cranial anatomy and surgical approaches. LWW, 2024. 784 p.
4722. Ribak CE, Seress L. Five types of basket cell in the hippocampal dentate gyrus: a combined Golgi and electron microscopic study. J Neurocytol. 1983;12(4):577-97.
4723. Ribak CE, Shapiro LA. Ultrastructure and synaptic connectivity of cell types in the adult rat dentate gyrus. Prog Brain Res. 2007;163:155-66.
4724. Ribas EC et al. Microsurgical anatomy of the central core of the brain. J Neurosurg. 2018;129(3):752-69.
4725. Ribatti D. An historical note on the cell theory. Exp Cell Res. 2018 Mar 1;364(1):1-4.
4726. Ribic A et al. Neuronal MHC class I molecules are involved in excitatory synaptic transmission at the hippocampal mossy fiber synapses of marmoset monkeys. Cell Mol Neurobiol. 2010 Aug;30(6):827-39.
4727. Riccelli R et al. Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12(4):671-84.
4728. Riccomagno MM, Kolodkin AL. Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. Annu Rev Cell Dev Biol. 2015;31:779-805.
4729. Rice WR, Friberg U, Gavrilets S. Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development. Q Rev Biol. 2012 Dec;87(4):343-68.
4730. Rice WR, Friberg U, Gavrilets S. Homosexuality via canalized sexual development: a testing protocol for a new epigenetic model. BioEssays. 2013;35(9):764-70.
4731. Rice WR, Friberg U, Gavrilets S. Sexually antagonistic epigenetic marks that canalize sexually dimorphic development. Mol Ecol. 2016;25(8):1812-22.
4732. Richard JE et al. GLP-1 receptor stimulation of the lateral parabrachial nucleus reduces food intake: neuroanatomical, electrophysiological, and behavioral evidence. Endocrinology. 2014 Nov;155(11):4356-67.
4733. Richards JG et al. Resolving GABAA/benzodiazepine receptors: cellular and subcellular localization in the CNS with monoclonal antibodies. J Neurosci. 1987;7(6):1866-86.
4734. Richards JS et al. Spinal cord injury and concomitant traumatic brain injury. Am J Phys Med Rehabil. 1988 Oct;67(5):211-6.
4735. Richardson GP, Lukashkin AN, Russell IJ. The tectorial membrane: one slice of a complex cochlear sandwich. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Oct;16(5):458-64.
4736. Ridderinkhof KR et al. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. Science. 2004 Oct 15;306(5695):443-7.
4737. Rider JR et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol. 2016 Dec;70(6):974-82.
4738. Ridray S et al. Coexpression of dopamine D1 and D3 receptors in islands of Calleja and shell of nucleus accumbens of the rat: opposite and synergistic functional interactions. Eur J Neurosci. 1998;10(5):1676-86.
4739. Riedel A et al. Comparison of the rat dorsal and ventral striatopallidal system. A study using the GABA(A)-receptor alpha1-subunit and parvalbumin immunolabeling. Exp Brain Res. 1998;121(2):215-21.
4740. Riekki T, Lindeman M, Lipsanen J. Conceptions about the mindbody problem and their relations to afterlife beliefs, paranormal beliefs, religiosity, and ontological confusions. Adv Cogn Psychol. 2013;9(3):112-20.
4741. Rinaman L, Comer J. Antagonism of central glucagon-like peptide-1 receptors enhances lipopolysaccharide-induced fever. Auton Neurosci Basic Clin. 2000;85(1-3):98-101.
4742. Rinaman L. Hindbrain noradrenergic A2 neurons: diverse roles in autonomic, endocrine, cognitive, and behavioral functions. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011 Feb;300(2):R222-35.
4743. Ring C et al. Effects of heartbeat feedback on beliefs about heart rate and heartbeat counting: a cautionary tale about interoceptive awareness. Biol Psychol. 2015;104:193-8.
4744. Rinne JO et al. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. Park Relat Disord. 2008;14(7):553-7.
4745. Risold PY, Swanson LW. Connections of the rat lateral septal complex. Brain Res Rev. 1997;24(2-3):115-95.
4746. Ritchey Z et al. Age-associated hippocampal volume changes in childhood arterial ischemic stroke. Child's Nerv Syst. 2019;35(2):295-300.
4747. Ritzen EM. Advances in anatomy, embryology and cell biology ergebnisse der anatomie und entwicklungsgeschichte revues d'anatomie et de morphologic expérimentale. Mol Cell Endocrinol. 1978 May;10(3):344-5.
4748. Riva A et al. The evolution of anatomical illustration and wax modelling in Italy from the 16th to early 19th centuries. J Anat. 2010;216(2):209-22.
4749. Riva P et al. Selective changes in moral judgment by noninvasive brain stimulation of the medial prefrontal cortex. Cogn Affect Behav Neurosci. 2019;19(4):797-810.
4750. Rivara CB et al. Stereologic characterization and spatial distribution patterns of Betz cells in the human primary motor cortex. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Feb;270(2):137-51.
4751. Rivera A et al. Uncoupling protein 2/3 immunoreactivity and the ascending dopaminergic and noradrenergic neuronal systems: relevance for volume transmission. Neuroscience. 2006;137(4):1447-61.
4752. Rivera FJ, Hinrichsen B, Silva ME. Pericytes in multiple sclerosis. Adv Exp Med Biol. 2019;1147:167-87.
4753. Rivest F, Bengio Y. Adaptive drift-diffusion process to learn time intervals. 2011; Available from: http://arxiv.org/abs/1103.2382.
4754. Rivlin-Etzion M et al. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. Curr Opin Neurobiol. 2006;16(6):629-37.
4755. Rizwan A et al. Nocturnal swallowing and arousal threshold in individuals with chronic spinal cord injury. J Appl Physiol. 2018;125(2):445-52.
4756. Rizzo MA et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2004;10(5):589-95.
4757. Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. Nat Rev Neurosci. 2005;6(1):57-69.
4758. Rizzoti K, Lovell-Badge R. Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2017;445:7-13.
4759. Roballo KCS et al. Regulation of neural stem cells by choroid plexus cells population. Neurosci Lett. 2016;626:35-41.
4760. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. Neuron. 2019;102(1):27-47.
4761. Robel S, Berninger B, Götz M. The stem cell potential of glia: lessons from reactive gliosis. Nat Rev Neurosci. 2011;12(2):88-104.

4762. Robert V et al. Hippocampal area CA2: properties and contribution to hippocampal function. Cell Tissue Res. 2018;373(3):525-40.
4763. Roberts A, Clarke JD. The neuroanatomy of an amphibian embryo spinal cord. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1982;296(1081):195-212.
4764. Roberts A. Surgical management of spasticity. J Child Orthop. 2013;7(5):389-94.
4765. Roberts B et al. High glucose increases action potential firing of catecholamine neurons in the nucleus of the solitary tract by increasing spontaneous glutamate inputs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017 Sep 1;313(3):R229–R239.
4766. Roberts BL, Meredith GE, Maslam S. Immunocytochemical analysis of the dopamine system in the brain and spinal cord of the European eel, Anguilla anguilla. Anat Embryol (Berl). 1989;180(4):401-12.
4767. Roberts HJ, Noble JM. Education research: Changing medical student perceptions of dementia: an arts-centered experience. Neurology. 2015;85(8):739-41.
4768. Roberts JC et al. The distribution of 5-HT(6) receptors in rat brain: an autoradiographic binding study using the radiolabelled 5-HT(6) receptor antagonist [(125)I]SB-258585. Brain Res. 2002;934(1):49-57.
4769. Roberts L, Ahmed I, Davison A. Intercessory prayer for the alleviation of ill health. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2:CD000368 [PubMed: Roberts L, Ahmed I, Hall S, Davison A. Intercessory prayer for the alleviation of ill health. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;2009(2):CD000368].
4770. Robertson RG, Rolls ET, Georges-François P. Spatial view cells in the primate hippocampus: effects of removal of view details. J Neurophysiol. 1998;79(3):1145-56.
4771. Robertson SD et al. Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity. Nat Neurosci. 2013;16(8):1016-23.
4772. Robinson NTM et al. Medial entorhinal cortex selectively supports temporal coding by hippocampal neurons. Neuron. 2017 May 3;94(3):677-688.e6.
4773. Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev. 2001 Jul;81(3):1305-52.
4774. Rochefort C, Lefort JM, Rondi-Reig L. The cerebellum: a new key structure in the navigation system. Front Neural Circuits. 2013 Mar 13;7:35.
4775. Rodrigo J et al. Localization of nitric oxide synthase in the adult rat brain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1994;345(1312):175-221.
4776. Rodrigo J et al. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in the nervous system, with special mention of the islands of Calleja and the circunventricular organs. Histol Histopathol. 2002;17(3):973-1003.
4777. Rodriguez-Seijas C, Morgan TA, Zimmerman M. A Population-Based Examination of Criterion-Level Disparities in the Diagnosis of Borderline Personality Disorder Among Sexual Minority Adults. Assessment. 2021 Jun;28(4):1097-109.
4778. Rodriguez-Seijas C, Morgan TA, Zimmerman M. Is There a Bias in the Diagnosis of Borderline Personality Disorder Among Lesbian, Gay, and Bisexual Patients? Assessment. 2021 Apr;28(3):724-38.
4779. Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. Peptides. 2010 Apr;31(4):757-76.
4780. Rodríguez EM, Rodríguez S, Hein S. The subcommissural organ. Microsc Res Tech. 1998 Apr 15;41(2):98-123.
4781. Rodríguez EM et al. Cell biology of the subcommissural organ. Int Rev Cytol. 1992;135:39-121.
4782. Rodríguez S, Caprile T. Functional aspects of the subcommissural organ-Reissner's fiber complex with emphasis in the clearance of brain monoamines. Microsc Res Tech. 2001 Mar 1;52(5):564-72.
4783. Rodríguez S et al. Changes in the cerebrospinal-fluid monoamines in rats with an immunoneutralization of the subcommissural organ-Reissner's fiber complex by maternal delivery of antibodies. Exp Brain Res. 1999 Oct;128(3):278-90.
4784. Rodríguez-Vázquez M et al. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine. Biomed Res Int. 2015;2015:821279.
4785. Roe CA, Sonnex C, Roxburgh EC. Two meta-analyses of noncontact healing studies. Explor J Sci Heal. 2015;11(1):11-23.
4786. Roelofs K. Freeze for action: neurobiological mechanisms in animal and human freezing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017 Apr 19;372(1718):20160206.
4787. Roeper J. Dissecting the diversity of midbrain dopamine neurons. Trends Neurosci. 2013;36(6):336-42.
4788. Rogalski EJ et al. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. J Cogn Neurosci. 2013 Jan;25(1):29-36.
4789. Rogers J, Gibbs RA. Comparative primate genomics: emerging patterns of genome content and dynamics. Nat Rev Genet. 2014 May;15(5):347-59.
4790. Roghani A et al. Distribution of the vesicular transporter for acetylcholine in the rat central nervous system. Neuroscience. 1998;82(4):1195-212.
4791. Roh D et al. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats. Cell Transplant. 2013;22(9):1577-90.
4792. Rohde E, Pachler K, Gimona M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord–derived mesenchymal stromal cells for clinical testing. Cytotherapy. 2019;21(6):581-92.
4793. Rohde M et al. MicroRNA profile of human endo-/perilymph. J Neurol. 2018 Oct;265(Suppl 1):26-28.
4794. Rohr CS et al. Girls' attentive traits associate with cerebellar to dorsal attention and default mode network connectivity. Neuropsychologia. 2019 Apr;127:84-92.
4795. Rolls A. Immunoception: the insular cortex perspective. Cell Mol Immunol. 2023 Nov;20(11):1270-6.
4796. Rolls ET, Mills P. The generation of time in the hippocampal memory system. Cell Rep. 2019 Aug 13;28(7):1649-1658.e6.
4797. Rolls ET, O'Mara SM. View-responsive neurons in the primate hippocampal complex. Hippocampus. 1995;5(5):409-24.
4798. Rolls ET, Robertson RG, Georges-François P. Spatial view cells in the primate hippocampus. Eur J Neurosci. 1997 Aug;9(8):1789-94.
4799. Rolls ET. A quantitative theory of the functions of the hippocampal CA3 network in memory. Front Cell Neurosci. 2013 a;7:98.
4800. Rolls ET. A scientific theory of Ars Memoriae: spatial view cells in a continuous attractor network with linked items. Hippocampus. 2017 May;27(5):570-9.
4801. Rolls ET. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. Front Syst Neurosci. 2013 b;7:74.
4802. Rolls ET. The storage and recall of memories in the hippocampo-cortical system. Cell Tissue Res. 2018 Sep;373(3):577-604.
4803. Rolland AS et al. Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. Mov Disord. 2011;26(9):1648-56.
4804. Rollenhagen A, Lübke JH. The mossy fiber bouton: the «common» or the «unique» synapse? Front Synaptic Neurosci. 2010 Mar 15;2:2.
4805. Romand S et al. Morphological development of thick-tufted layer v pyramidal cells in the rat somatosensory [co]rtex. Front Neuroanat. 2011 Feb 17;5:5.
4806. Romero GE, Trussell LO. Central circuitry and function of the cochlear efferent systems. Hear Res. 2022 Nov;425:108516.
4807. Romeu-Mejia R, Giza CC, Goldman JT. Concussion pathophysiology and injury biomechanics. Curr Rev Musculoskelet Med. 2019 Jun 28;12(2):105-16.
4808. Romez C, Zaritzky D, Brown JW. Case Report of gastroparesis healing: 16 years of a chronic syndrome resolved after proximal intercessory prayer. Complement Ther Med. 2019 Apr;43:289-94.
4809. Ronaghi M, Nasr M, Heller S. Concise review: Inner ear stem cells--an oxymoron, but why? Stem Cells. 2012 Jan;30(1):69-74.
4810. Ronan L, Fletcher PC. From genes to folds: a review of cortical gyrification theory. Brain Struct Funct. 2015;220(5):2475-83.
4811. Ronchi R et al. Right insular damage decreases heartbeat awareness and alters cardio-visual effects on bodily self-consciousness. Neuropsychologia. 2015 Apr;70:11-20.
4812. Roosevelt R et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. Brain Res. 2006 Nov;1119(1):124-32.
4813. Root DH et al. Norepinephrine activates dopamine D4 receptors in the rat lateral habenula. J Neurosci. 2015 a;35(8):3460-9.
4814. Root DH et al. The ventral pallidum: subregion-specific functional anatomy and roles in motivated behaviors. Prog Neurobiol. 2015 b;130:29-70.
4815. Roozendaal B. Glucocorticoid receptor activation in the rat nucleus of the solitary tract facilitates memory consolidation: involvement of the basolateral amygdala. Eur J Neurosci. 1999;11(4):1317-23.
4816. Ropireddy D, Bachus SE, Ascoli GA. Non-homogeneous stereological properties of the rat hippocampus from high-resolution 3D serial reconstruction of thin histological sections. Neuroscience. 2012 Mar;205(1):91-111.

4817. Ropireddy D et al. Axonal morphometry of hippocampal pyramidal neurons semi-automatically reconstructed after in vivo labeling in different CA3 locations. Brain Struct Funct. 2011 Mar;216(1):1-15.
4818. Rosen AM, Victor JD, di Lorenzo PM. Temporal coding of taste in the parabrachial nucleus of the pons of the rat. J Neurophysiol. 2011;105 (4):1889-96.
4819. Rosen DS et al. Anodal tDCS to right dorsolateral prefrontal cortex facilitates performance for novice jazz improvisers but hinders experts. Front Hum Neurosci. 2016 Nov 16;10:579.
4820. Rosen LG et al. Molecular and neuronal plasticity mechanisms in the amygdala-prefrontal cortical circuit: implications for opiate addiction memory formation. Front Neurosci. 2015 Nov 5;9:399.
4821. Rosen SD et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. Ann Intern Med. 1996 Jun 1;124(11):939-49.
4822. Rosandić M et al. Trinucleotide's quadruplet symmetries and natural symmetry law of DNA creation ensuing Chargaff's second parity rule. J Biomol Struct Dyn. 2016;34(7):1383-94.
4823. Roselli CE. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. J Neuroendocrinol. 2018 Jul;30(7):e12562.
4824. Rosenfeld CS. Brain sexual differentiation and requirement of SRY: why or why not? Front Neurosci. 2017 Nov 16;11:632.
4825. Ross B, McKendy K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010 May;298(5):R1156-72.
4826. Rossi F, Gianola S, Corvetti L. The strange case of Purkinje axon regeneration and plasticity. Cerebellum. 2006;5(2):174-82.
4827. Rosso G, Liashkovich I, Shahin V. In situ investigation of interrelationships between morphology and biomechanics of endothelial and glial cells and their nuclei. Adv Sci (Weinh). 2018 Nov 10;6(1):1801638.
4828. Roš H et al. Distinct types of non-cholinergic pedunculopontine neurons are differentially modulated during global brain states. Neuroscience. 2010 Sep;170(1):78-91.
4829. Roth E et al. A controlled study of neuropsychological deficits in acute spinal cord injury patients. Paraplegia. 1989 Dec;27(6):480-9.
4830. Roth MM et al. Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. Nat Neurosci. 2016;19(2):299-307.
4831. Rouleau N et al. When is the brain dead? Living-like electrophysiological responses and photon emissions from applications of neurotransmitters in fixed post-mortem human brains. PLoS One. 2016 Dec 1;11(12):e0167231.
4832. Rowland DC et al. Functional properties of stellate cells in medial entorhinal cortex layer II. Elife. 2018 Sep 14;7:e36664.
4833. Rowland DC et al. Ten years of grid cells. Annu Rev Neurosci. 2016 Jul 8;39(1):19-40.
4834. Rowland DC et al. Transgenically targeted rabies virus demonstrates a major monosynaptic projection from hippocampal area CA2 to medial entorhinal layer II neurons. J Neurosci. 2013 Sep 11;33(37):14889-98.
4835. Rowson SA et al. Chronic adolescent stress sex-specifically alters the hippocampal transcriptome in adulthood. Neuropsychopharmacology. 2019 Jun;44(7):1207-15.
4836. Roy A. The theory of localist representation and of a purely abstract cognitive system: the evidence from cortical columns, category cells, and multisensory neurons. Front Psychol. 2017 Feb 16;8:186.
4837. Roy B, Haupt LM, Griffiths LR. Review: Alternative Splicing (AS) of Genes As An Approach for Generating Protein Complexity. Curr Genomics. 2013 May;14(3):182-94.
4838. Royeck M et al. Role of axonal NaV1.6 sodium channels in action potential initiation of CA1 pyramidal neurons. J Neurophysiol. 2008;100(4):2361-80.
4839. Rüb U et al. The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. Acta Neuropathol. 2001 Jun;101(6):555-64.
4840. Rubel EW, Dew LA, Roberson DW. Mammalian vestibular hair cell regeneration. Science. 1995 Feb 3;267(5198):701-7.
4841. Rubertone JA et al. The rat parvocellular reticular formation: I. Afferents from the cerebellar nuclei. Neurosci Lett. 1990;119(1):79-82.
4842. Rubinstein M, Low MJ. Molecular and functional genetics of the proopiomelanocortin gene, food intake regulation and obesity. FEBS Lett . 2017 Sep;591(17):2593-606.
4843. Ruby P, Decety J. How would You feel versus how do you think She would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. J Cogn Neurosci. 2004;16(6):988-99.
4844. Rudick RA, Zirretta DK, Herndon RM. Clearance of albumin from mouse subarachnoid space: a measure of CSF bulk flow. J Neurosci Methods. 1982;6(3):253-9.
4845. Ruff CC, Fehr E. The neurobiology of rewards and values in social decision making. Nat Rev Neurosci. 2014;15(8):549-62.
4846. Ruggiero F et al. Transcranial direct current stimulation of the left temporal lobe modulates insight. Creat Res J. 2018;30(2):143-51.
4847. Ruigrok AN et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Feb;39(100):34-50.
4848. Ruitenberg MJ et al. Ex vivo adenoviral vector-mediated neurotrophin gene transfer to olfactory ensheathing glia: effects on rubrospinal tract regeneration, lesion size, and functional recovery after implantation in the injured rat spinal cord. J Neurosci. 2003 Aug 6;23(18):7045-58.
4849. Ruiz MI, Aceituno D, Rada G. Art therapy for schizophrenia? Medwave. 2017 Jan 19;17(Suppl1):e6845. Резюме — англ., повний текст — іспанською, https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6845?tab=ingles.
4850. Ruiz-Rizzo AL et al. Decreased cingulo-opercular network functional connectivity mediates the impact of aging on visual processing speed. Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:50-60.
4851. Runemark A et al. Hybridization, sex-specific genomic architecture and local adaptation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2018 Oct 5;373(1757):20170419.
4852. Rusai K et al. The serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 in hypoxic renal injury. Cell Physiol Biochem. 2009;24(5-6):577-84.
4853. Rusanescu G, Mao J. Peripheral nerve injury induces adult brain neurogenesis and remodelling. J Cell Mol Med. 2017;21(2):299-314.
4854. Ruscio MG, Bradley King S, Haun HL. Social isolation increases cell proliferation in male and cell survival in female California mice (Peromyscus californicus). Physiol Behav . 2015;151:570-6.
4855. Russell ST, Fish JN. Mental health in lesbian, gay, bisexual, and transgender (LGBT) youth. Annu Rev Clin Psychol. 2016;12:465-87.
4856. Rusu MC, Hostiuc S. Critical review: Cardiac telocytes vs cardiac lymphatic endothelial cells. Ann Anat. 2019;222:40-54.
4857. Rutherford MA, von Gersdorff H, Goutman JD. Encoding sound in the cochlea: from receptor potential to afferent discharge. J Physiol. 2021 May;599(10):2527-57.
4858. Rutherford MA. Resolving the structure of inner ear ribbon synapses with STED microscopy. Synapse. 2015 May;69(5):242-55.
4859. Rutten MGTA et al. Encoding information into polymers. Nat Rev Chem. 2018;2, 365-81.
4860. Ryan PJ, Ma S, Olucha-Bordonau FE, Gundlach AL. Nucleus incertus — an emerging modulatory role in arousal, stress and memory. Neurosci Biobehav Rev. 2011 May;35(6):1326-41.
4861. Rybachuk O et al. Heterogeneous pHPMA hydrogel promotes neuronal differentiation of bone marrow derived stromal cells in vitro and in vivo. Biomed Mater. 2023 b;18(1).
4862. Rybachuk O et al. Neuronal differentiation and inhibition of glial differentiation of murine neural stem cells by pHPMA hydrogel for the repair of injured spinal cord. Exp Neurol. 2023 a;368:114497.
4863. Rybak IA et al. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. Prog Brain Res. 2007;165:201-20.
4864. Rye D et al. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. J Comp Neurol. 1987;259(4):483-528.
4865. Rysevaite K et al. Morphologic pattern of the intrinsic ganglionated nerve plexus in mouse heart. Hear Rhythm. 2011;8(3):448-54.
4866. Sá Filho AS et al. Exerkines: A Crosstalk between Lactate Production, Exercise and Mental Health. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2024;23(9):1057-60.
4867. Sá M et al. Anatomical asymmetries in the human hippocampal formation. Acta Stereol. 1999;161-76. Saalmann YB. Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. Front Syst Neurosci. 2014 May 9;8:83.

4868. Saaltink DJ et al. Doublecortin and doublecortin-like are expressed in overlapping and non-overlapping neuronal cell population: implications for neurogenesis. J Comp Neurol. 2012;520(13):2805-23.
4869. Saarikallio S, Erkkilä J. The role of music in adolescents' mood regulation. Psychol Music. 2007;35(1):88-109.
4870. Saba L, Tagliagambe S. Quantitative medicine: Tracing the transition from holistic to reductionist approaches. A new «quantitative holism» is possible? J Public Health Res. 2023;12(2):22799036231182271.
4871. Sabet AA et al. Deformation of the human brain induced by mild angular head acceleration. J Biomech. 2008;41(2):307-15.
4872. Sabirzhanov B et al. Inhibition of NOX2 signaling limits pain-related behavior and improves motor function in male mice after spinal cord injury: participation of IL-10/miR-155 pathways. Brain Behav Immun. 2019 Aug;80:73-87.
4873. Sabourin JC et al. A mesenchymal-like ZEB1(+) niche harbors dorsal radial glial fibrillary acidic protein-positive stem cells in the spinal cord. Stem Cells. 2009 Nov;27(11):2722-33.
4874. Saburkina I et al. Epicardial neural ganglionated plexus of ovine heart: anatomic basis for experimental cardiac electrophysiology and nerve protective cardiac surgery. Heart Rhythm. 2010 Jul;7(7):942-50.
4875. Saburkina I et al. Morphological pattern of intrinsic nerve plexus distributed on the rabbit heart and interatrial septum. J Anat. 2014 May;224(5):583-93.
4876. Sachdeva R, Nightingale TE, Krassioukov AV. The blood pressure pendulum following spinal cord injury: implications for vascular cognitive impairment. Int J Mol Sci. 2019 May 18;20(10):2464.
4877. Sachdeva R et al. Cognitive function after spinal cord injury: a systematic review. Neurology. 2018;91(13):611-21.
4878. Sachs F, Morris CE. Mechanosensitive ion channels in nonspecialized cells. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1998;132:1-77.
4879. Sachs M, Habibi A, Damasio H. Reflections on music, affect, and sociality. Prog Brain Res. 2018;237:153-72.
4880. Sadakane K, Kondo M, Nisimaru N. Direct projection from the cardiovascular control region of the cerebellar cortex, the lateral nodulus-uvula, to the brainstem in rabbits. Neurosci Res. 2000;36(1):15-26.
4881. Saffari M et al. Spiritual coping, religiosity and quality of life: a study on muslim patients undergoing haemodialysis. Nephrology. 2013;18(4):269-75.
4882. Safieddine S, El-Amraoui A, Petit C. The auditory hair cell ribbon synapse: from assembly to function. Annu Rev Neurosci. 2012;35:509-28.
4883. Sagen J, Pappas GD, Pollard HB. Analgesia induced by isolated bovine chromaffin cells implanted in rat spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(19):7522-6.
4884. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2005;32(5-6):450-6.
4885. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. Curr Pharm Des. 2007;13(22):2310-22.
4886. Sai Spandana P, Jayasree PV. Numerical Computation of SAR in Human Head with Transparent Shields Using Transmission Line Method. Prog Electromagnet Res M. 2021;105:31-44.
4887. Sai X, Ladher RK. Early steps in inner ear development: induction and morphogenesis of the otic placode. Front Pharmacol. 2015 Feb 10;6:19.
4888. Saint Martin M et al. Baroreflex sensitivity, vascular risk factors, and cognitive function in a healthy elderly population: The PROOF cohort. J Am Geriatr Soc. 2013;61(12):2096-102.
4889. Saint-Pol J et al. Targeting and crossing the blood-brain barrier with extracellular vesicles. Cells. 2020;9(4):851.
4890. Saint Martin M et al. Eight-year parallel change in baroreflex sensitivity and memory function in a sample of healthy older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(2):270-5.
4891. Saito N et al. Cellular and intracellular localization of epsilon-subspecies of protein kinase C in the rat brain; presynaptic localization of the epsilon-subspecies. Brain Res. 1993;607(1-2):241-8.
4892. Saito Y, Zhang Y, Yanagawa Y. Electrophysiological and morphological properties of neurons in the prepositus hypoglossi nucleus that express both ChAT and VGAT in a double-transgenic rat model. Eur J Neurosci. 2015;41(8):1036-48.
4893. Sakadžić S. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. Nat Commun. 2014 Dec 8;5:5734.
4894. Sakai H, Woody CD. Relationships between axonal diameter, soma size, and axonal conduction velocity of HRP-filled, pyramidal tract cells of awake cats. Brain Res. 1988 Sep 13;460(1):1-7.
4895. Sakai K, Crochet S, Onoe H. Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. Arch Ital Biol. 2001 Feb;139(1-2):93-107.
4896. Sakai K. Are there sleep-promoting neurons in the mouse parafacial zone? Neuroscience. 2017 Dec 26;367:98-109.
4897. Sakai K. Behavioural state-specific neurons in the mouse medulla involved in sleep-wake switching. Eur J Neurosci. 2018 Jun;47(12):1482-503.
4898. Sakai K et al. Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat: An HRP study. Brain Res. 1979 Nov;176(2):233-54.
4899. Sakamoto M, Kageyama R, Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. Front Neurosci. 2014 May 26;8:121.
4900. Sakamoto N et al. The human basal forebrain. Part I. An overview. У книзі: Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 15. The Primate Nervous System, Part III, Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T. (eds). Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1999. 434 p., P. 1-55.
4901. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011 Dec;128(6):309-16.
4902. Saksela O et al. Endothelial cell-derived heparan sulfate binds basic fibroblast growth factor and protects it from proteolytic degradation. J Cell Biol. 1988;107(2):743-51.
4903. Sakuma R et al. Brain pericytes serve as microglia-generating multipotent vascular stem cells following ischemic stroke. J Neuroinflammation. 2016 Mar 7;13(1):57.
4904. Sakuma R et al. Comparative characterization of ischemia-induced brain multipotent stem cells with mesenchymal stem cells: similarities and differences. Stem Cells Dev. 2018 Oct 1;27(19):1322-38.
4905. Sakurai T et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998;92(4):573-85.
4906. Sala C, Segal M. Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. Physiol Rev. 2014;94(1):141-88.
4907. Salari V et al. Relationship between intelligence and spectral characteristics of brain biophoton emission: Correlation does not automatically imply causation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Sep 20;113(38):E5540-1.
4908. Salazar V, Bolaños P, Del Castillo JR. Enteric Nervous System: Identification of a Novel Neuronal Sensory Network in the Duodenal Epithelium. J Histochem Cytochem. 2023;71(11):601-30.
4909. Saleem AB et al. Integration of visual motion and locomotion in mouse visual cortex. Nat Neurosci. 2013;16(12):1864-9.
4910. Salerian AJ, Saleri NG, Salerian JA. Brain temperature may influence mood: a hypothesis. Med Hypotheses. 2008;70(3):497-500.
4911. Salgado S, Kaplitt MG. The nucleus accumbens: a comprehensive review. Stereotact Funct Neurosurg. 2015 Feb 18;93(2):75-93.
4912. Salhi S et al. Network analysis of the human structural connectome including the brainstem. PLoS One. 2023 Apr 6;18(4):e0272688.
4913. Saliani A et al. Axon and Myelin Morphology in Animal and Human Spinal Cord. Front Neuroanat. 2017 Dec 22;11:129.
4914. Salio C et al. Costorage of BDNF and neuropeptides within individual dense-core vesicles in central and peripheral neurons. Dev Neurobiol. 2007 Feb 15;67(3):326-38.
4915. Salman IM. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of cardiovascular function. Curr Hypertens Rep. 2016 Mar;18(3):18.
4916. Salmina AB et al. Pericytes in Alzheimer's disease: novel clues to cerebral amyloid angiopathy pathogenesis. Adv Exp Med Biol. 2019;1147:147-66.
4917. Salomon R et al. Insula mediates heartbeat related effects on visual consciousness. Cortex. 2018 Apr;101:87-95.
4918. Salomon R et al. The insula mediates access to awareness of visual stimuli presented synchronously to the heartbeat. J Neurosci. 2016 May 4;36(18):5115-27.
4919. Salt AN, Hirose K. Communication pathways to and from the inner ear and their contributions to drug delivery. Hear Res. 2018 May;362:25-37.

4920. Salvador RB, Tomotani BM. The Kraken: when myth encounters science. Hist Cienc Saude Manguinhos. 2014 Aug-Sep;21(3):971-94.
4921. Salvi R et al. Inner Hair Cell Loss Disrupts Hearing and Cochlear Function Leading to Sensory Deprivation and Enhanced Central Auditory Gain. Front Neurosci. 2017 Jan 18;10:621.
4922. Salway T et al. A systematic review and meta-analysis of disparities in the prevalence of suicide ideation and attempt among bisexual populations. Arch Sex Behav. 2019 Jan;48(1):89-111.
4923. Salway T et al. Preventable mortality among sexual minority Canadians. SSM Popul Health. 2022 Oct 27;20:101276.
4924. Salz DM et al. Time cells in hippocampal area CA3. J Neurosci. 2016 Jul 13;36(28):7476-84.
4925. Salzman KL et al. Giant tumefactive perivascular spaces. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Feb;26(2):298-305.
4926. Sammons M et al. Brain-body physiology: Local, reflex, and central communication. Cell. 2024;187(21):5877-90.
4927. Samsonovich AV, Ascoli GA. A simple neural network model of the hippocampus suggesting its pathfinding role in episodic memory retrieval. Learn Mem. 2005;12(2):193-208.
4928. Sanchez GM, Burridge AL. Decision making in head injury management in the Edwin Smith Papyrus. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E5.
4929. Sanchez K, Rowe FJ. Role of neural integrators in oculomotor systems: a systematic narrative literature review. Acta Ophthalmol. 2018; 96(2):e111–e118.
4930. Sanchez-Ramos JR. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood. J Neurosci Res. 2002;69(6):880-93.
4931. Sandalic D et al. Cognitive Impairment in Individuals With Spinal Cord Injury: Findings of a Systematic Review With Robust Variance and Network Meta-analyses. Neurology. 2022;99(16):e1779-e1790.
4932. Sandberg A, Bostrom N. Whole Brain Emulation: A Roadmap. Technical Report #2008-3. Future of Humanity Institute, Oxford University, 2008. 130 p.
4933. Sanders TR, Kelley MW. Specification of neuronal subtypes in the spiral ganglion begins prior to birth in the mouse. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Nov 29;119(48):e2203935119.
4934. Sandrone S et al. A (delayed) history of the brain lymphatic system. Nat Med. 2019 Apr;25(4):538-40.
4935. Sanes JR, Zipursky SL. Synaptic Specificity, Recognition Molecules, and Assembly of Neural Circuits. Cell. 2020;181(3):536-56. Erratum in: Cell. 2020;181(6):1434-5.
4936. Sang L et al. Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. Neuroimage. 2012 Jul 16;61(4):1213-25.
4937. Sankari A et al. Sleep-disordered breathing and spinal cord injury: a state-of-the-art review. Chest. 2019;155(2):438-45.
4938. Sanner CA, Cunningham TJ, Goldberger ME. NMDA receptor blockade rescues Clarke's and red nucleus neurons after spinal hemisection. J Neurosci. 1994;14(11 I):6472-80.
4939. Santello M, Toni N, Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. Nat Neurosci. 2019;22(2):154-66.
4940. Santiago RV. Electromyographic indicators of recovery from spinal cord injury. An undergraduate thesis presented in partial fulfillment of the requirements for graduation with distinction from the School of Allied Medical Professions of The Ohio State University. 2007; 58 p. Available from: https://kb.osu.edu/bitstream/handle/1811/28354/1/Raquel_Santiago_Research_Thesis_final.pdf.
4941. Santillo AF, Englund E. Greater loss of von Economo neurons than loss of layer II and III neurons in behavioral variant frontotemporal dementia. Am J Neurodegener Dis. 2014;3(2):64-71.
4942. Santillo AF, Nilsson C, Englund E. von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia. Neuropathol Appl Neurobiol. 2013 Aug 9;39(5):572-9.
4943. Santoro G et al. The anatomic location of the soul from the heart, through the brain, to the whole body, and beyond: A journey through western history, science, and philosophy. Neurosurgery. 2009;65(4):633-43.
4944. Santos D, Luzio A, Coimbra AM. Zebrafish sex differentiation and gonad development: A review on the impact of environmental factors. Aquat Toxicol. 2017;191:141-63.
4945. Santos M et al. Von Economo neurons in autism: a stereologic study of the frontoinsular cortex in children. Brain Res. 2011 Mar 22;1380:206-17.
4946. Santos VR et al. Life and death in the hippocampus: What's bad? Epilepsy Behav. 2019 Nov 20:106595.
4947. Saper CB, Chelimsky TC. A cytoarchitectonic and histochemical study of nucleus basalis and associated cell groups in the normal human brain. Neuroscience. 1984;13(4):1023-37.
4948. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci. 2001;24(12):726-31.
4949. Saper CB, Fuller PM. Wake–sleep circuitry: an overview. Curr Opin Neurobiol. 2017;44:186-92.
4950. Saper CB. The spinoparabrachial pathway: shedding new light on an old path. J Comp Neurol. 1995;353(4):477-9.
4951. Saper CB et al. Sleep state switching. Neuron. 2010;68(6):1023-42.
4952. Sapin E et al. Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. PLoS One. 2009;4(1):e4272.
4953. Saponaro F et al. Myokines and Microbiota: New Perspectives in the Endocrine Muscle-Gut Axis. Nutrients. 2024;16(23):4032.
4954. Saponjic J, Radulovacki M, Carley DW. Respiratory pattern modulation by the pedunculopontine tegmental nucleus. Respir Physiol Neurobiol. 2003 Nov;138(2-3):223-37.
4955. Sapru HN. Role of the hypothalamic arcuate nucleus in cardiovascular regulation. Auton Neurosci Basic Clin. 2013;175(1-2):38-50.
4956. Sapsford I, Buontempo J, Weller RO. Basement membrane surfaces and perivascular compartments in normal human brain and glial tumours. A scanning electron microscope study. Neuropathol Appl Neurobiol. 1983 May;9(3):181-94.
4957. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nat Rev Neurosci. 2009;10(3):211-23.
4958. Sarel A et al. Vectorial representation of spatial goals in the hippocampus of bats. Science. 2017 Jan 13;355(6321):176-80.
4959. Sargolini F et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. Science. 2006 May 5;312(5774):758-62.
4960. Sarhan M et al. BDNF parabrachio-amygdaloid pathway in morphine-induced analgesia. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Aug;16(7):1649-60.
4961. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Boltshauser E. Area postrema: fetal maturation, tumors, vomiting center, growth, role in neuromyelitis optica. Pediatr Neurol. 2019 May;94:21-31.
4962. Sarret P et al. Distribution of NTS3 receptor/sortilin mRNA and protein in the rat central nervous system. J Comp Neurol. 2003;461(4):483-505.
4963. Sartorius A et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. Biol Psychiatry. 2010 Jan 15;67(2):e9–e11.
4964. Saruhashi Y, Young W, Perkins R. The recovery of 5-HT immunoreactivity in lumbosacral spinal cord and locomotor function after thoracic hemisection. Exp Neurol. 1996 Jun;139(2):203-13.
4965. Sasaki M et al. MRI identification of dorsal hippocampus homologue in human brain. Neuroreport. 2004 Oct 5;15(14):2173-6.
4966. Sasaki R et al. [An Autopsy Case of Globular Glial Tauopathy Presenting with Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dementia]. Brain Nerve. 2016 Aug;68(8):945-50. Japanese.
4967. Sasaki S, Iwata M. Immunocytochemical and ultrastructural study of the motor cortex in patients with lower motor neuron disease. Neurosci Lett. 2000 Mar 3;281(1):45-8.
4968. Sasaki S, Iwata M. Motor neuron disease with predominantly upper extremity involvement: a clinicopathological study. Acta Neuropathol. 1999 Dec;98(6):645-50.
4969. Sasaki S, Iwata M. Ultrastructural study of Betz cells in the primary motor cortex of the human brain. J Anat. 2001 Dec;199(Pt 6):699-708.
4970. Sasaki S, Maruyama S. Immunocytochemical and ultrastructural studies of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol. 1994;87(6):578-85.
4971. Sasaki S, Yamashita T, Shin K. Autophagy in spinal motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice: an implication for a role of calcium in increased autophagy flux in ALS. Neurosci Lett. 2015;598:79-84.
4972. Sasaki S et al. Unique nuclear vacuoles in the motor neurons of conditional ADAR2-knockout mice. Brain Res. 2014;1550:36-46.
4973. Sasaki T, Leutgeb S, Leutgeb JK. Spatial and memory circuits in the medial entorhinal cortex. Curr Opin Neurobiol. 2015 Jun;32:16-23.
4974. Sasaki T. The axon as a unique computational unit in neurons. Neurosci Res. 2013;75(2):83-8.

4975. Sasaki T. The axon as a unique computational unit in neurons. Neurosci Res. 2013;75(2):83-8.
4976. Sastre JP, Sakai K, Jouvet M. Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? Brain Res. 1981;229(1):147-61.
4977. Sato JR et al. Brain imaging analysis can identify participants under regular mental training. PLoS One. 2012;7(7):e39832.
4978. Sato M et al. Transportin 1 in the mouse brain: appearance in regions of neurogenesis, cerebrospinal fluid production/sensing, and circadian clock. J Comp Neurol. 2011;519(9):1770-80.
4979. Satpute AB et al Deconstructing arousal into wakeful, autonomic and affective varieties. Neurosci Lett. 2019 Feb 6;693:19-28.
4980. Sattigeri RM. Action Potential: A Vortex Phenomena; Driving Membrane Oscillations. Front Comput Neurosci. 2020;14:21.
4981. Sattiraju A, Mintz A. Pericytes in glioblastomas: multifaceted role within tumor microenvironments and potential for therapeutic interventions. Adv Exp Med Biol. 2019;1147:65-91.
4982. Satzer D, Guillaume DJ. Hearing loss in hydrocephalus: a review, with focus on mechanisms. Neurosurg Rev. 2016 Jan;39(1):13-24; discussion 25.
4983. Sätzler K et al. Three-dimensional reconstruction of a calyx of Held and its postsynaptic principal neuron in the medial nucleus of the trapezoid body. J Neurosci. 2002;22(24):10567-79.
4984. Sauer G, Richter CP, Klinke R. Sodium, potassium, chloride and calcium concentrations measured in pigeon perilymph and endolymph. Hear Res. 1999 Mar;129(1-2):1-6.
4985. Saulino M et al. Medical cost impact of intrathecal baclofen therapy for severe spasticity. Neuromodulation. 2015;18(2):141-9.
4986. Saunders A, Granger AJ, Sabatini BL. Corelease of acetylcholine and GABA from cholinergic forebrain neurons. Elife. 2015 a;4:e06412.
4987. Saunders A et al. A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. Nature. 2015 b;521(7550):85-9.
4988. Sauter B et al. Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. Differential expression of CD31, CD34, and type IV collagen with lymphatic endothelial cells vs blood capillary endothelial cells in normal human skin, lymphangioma, and hemangioma in situ. J Histochem Cytochem. 1998 Feb;46(2):165-76.
4989. Savage KE et al. Neurogenic fever after acute traumatic spinal cord injury: a qualitative systematic review. Global Spine J. 2016 Sep;6(6):607-14.
4990. Savary E et al. Cochlear stem/progenitor cells from a postnatal cochlea respond to Jagged1 and demonstrate that notch signaling promotes sphere formation and sensory potential. Mech Dev. 2008 Aug;125(8):674-86.
4991. Savary E et al. Distinct population of hair cell progenitors can be isolated from the postnatal mouse cochlea using side population analysis. Stem Cells. 2007 Feb;25(2):332-9.
4992. Savas JN. The cochlea is built to last a lifetime. Hear Res. 2023 Sep 1;436:108821.
4993. Save E, Sargolini F. Disentangling the role of the MEC and LEC in the processing of spatial and non-spatial information: contribution of lesion studies. Front Syst Neurosci. 2017 Oct 27;11:81.
4994. Savelli F, Knierim JJ. Strides toward a structure-function understanding of cortical representations of allocentric space. Neuron. 2014 Dec;84(6):1108-9.
4995. Savelli F, Yoganarasimha D, Knierim JJ. Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. Hippocampus. 2008 Dec;18(12):1270-82.
4996. Saviane C, Mohajerani MH, Cherubini E. An ID-like current that is downregulated by Ca^{2+} modulates information coding at CA3-CA3 synapses in the rat hippocampus. J Physiol. 2003 Oct 15;552(Pt 2):513-24.
4997. Savitz JB et al. Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder: a high-resolution magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry. 2011 Feb 15;69(4):336-43.
4998. Sawamoto K et al. New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. Science. 2006 Feb 3;311(5761):629-32.
4999. Sawchenko PE, Swanson LW. The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. Brain Res Rev. 1982;4(3):275-325.
5000. Sawchenko PE. Central connections of the sensory and motor nuclei of the vagus nerve. J Auton Nerv Syst. 1983;9(1):13-26.
5001. Saxon DW, Hopkins DA. Efferent and collateral organization of paratrigeminal nucleus projections: an anterograde and retrograde fluorescent tracer study in the rat. J Comp Neurol. 1998;402(1):93-110.
5002. Saxon DW, Hopkins DA. Ultrastructure and synaptology of the paratrigeminal nucleus in the rat: primary pharyngeal and laryngeal afferent projections. Synapse. 2006;59(4):220-34.
5003. Scaglioni G et al. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. J Physiol. 2003;548(2):649-61.
5004. Scammell TE et al. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. Neuroscience. 2001;107(4):653-63.
5005. Scanavacca MI, Hachul D. Ganglionated plexi ablation to treat patients with refractory neurally mediated syncope and severe vagal-induced bradycardia. Arq Bras Cardiol. 2019;112(6):709-12.
5006. Scesa G, Adami R, Bottai D. iPSC Preparation and Epigenetic Memory: Does the Tissue Origin Matter? Cells. 2021;10(6):1470.
5007. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Oct;28(10):1563-79.
5008. Schaefer N et al. The malleable brain: plasticity of neural circuits and behavior — a review from students to students. J Neurochem. 2017 Sep;142(6):790-811.
5009. Schafer M, Schiller D. Navigating social space. Neuron. 2018;100(2):476-89.
5010. Schaffert N et al. A review on the relationship between sound and movement in sports and rehabilitation. Front Psychol. 2019 Feb 12;10:244.
5011. Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. Nat Rev Urol. 2016 Oct;13(10):584-95.
5012. Schain AJ et al. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. J Neurosci. 2017;37(11):2904-15.
5013. Schandry R, Montoya P. Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. Biol Psychol. 1996;42(1-2):75-85.
5014. Schandry R, Sparrer B, Weitkunat R. From the heart to the brain: a study of heartbeat contingent scalp potentials. Int J Neurosci. 1986 Nov;30(4):261-75.
5015. Schandry R, Weitkunat R. Enhancement of heartbeat-related brain potentials through cardiac awareness training. Int J Neurosci. 1990 Aug;53(2-4):243-53.
5016. Schandry R. Heart beat perception and emotional experience. Psychophysiology. 1981 Jul;18(4):483-8.
5017. Scharfman HE, Bernstein HL. Potential implications of a monosynaptic pathway from mossy cells to adult-born granule cells of the dentate gyrus. Front Syst Neurosci. 2015 Aug 19;9:112.
5018. Scharfman HE, MacLusky NJ. Sex differences in hippocampal area CA3 pyramidal cells. J Neurosci Res. 2017;95(1-2):563-75.
5019. Scharfman HE. Advances in understanding hilar mossy cells of the dentate gyrus. Cell Tissue Res. 2018;373(3):643-52.
5020. Scharfman HE. The CA3 «backprojection» to the dentate gyrus. Prog Brain Res. 2007;163:627-37.
5021. Schäfer MK, Eiden LE, Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for the vesicular acetylcholine transporter. I. Central nervous system. Neuroscience. 1998;84(2):331-59.
5022. Schäfer MK et al. Gene expression of prohormone and proprotein convertases in the rat CNS: a comparative in situ hybridization analysis. J Neurosci. 1993;13(3):1258-79.
5023. Scheer JR et al. Alcohol use, behavioral and mental health help-seeking, and treatment satisfaction among sexual minority women. Alcohol Clin Exp Res. 2022 Apr;46(4):641-56.
5024. Scheibel ME, Scheibel AB. The dendritic structure of the human Betz cell. In: Architectonics of the Cerebral Cortex, Brazier MAB, Petsche H (eds). New York, Raven Press, 1978. 486 p., P. 43-57.
5025. Scheibel ME, Tomiyasu U, Scheibel AB. The aging human Betz cell. Exp Neurol. 1977 Sep;56(3):598-609.
5026. Scheibel ME et al. Basilar dendrite bundles of giant pyramidal cells. Exp Neurol. 1974 Feb;42(2):307-19.
5027. Schenkel E, Siegel JM. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. Neurosci Lett. 1989;98(2):159-65.
5028. Schevernels H et al. The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition. Epilepsy Behav. 2016 Nov;64(Pt A):171-9.

5029. Schiefecker AJ et al. Brain temperature but not core temperature increases during spreading depolarizations in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2018 Mar;38(3):549-58.
5030. Schienle A, Scharmüller W. Cerebellar activity and connectivity during the experience of disgust and happiness. Neuroscience. 2013;246:375-81.
5031. Schiera G, Di Liegro CM, Di Liegro I. Cell-to-cell communication in learning and memory: from neuro- and glio-transmission to information exchange mediated by extracellular vesicles. Int J Mol Sci. 2019 Dec 30;21(1):266.
5032. Schiller D et al. Memory and space: towards an understanding of the cognitive map. J Neurosci. 2015 Oct 14;35(41):13904-11.
5033. Schimmelpfennig J, Jankowiak-Siuda K. Exploring DMT: Endogenous role and therapeutic potential. Neuropharmacology. 2025;268:110314.
5034. Schindler I et al. Measuring aesthetic emotions: a review of the literature and a new assessment tool. PLoSOne. 2017 Jun 5;12(6):e0178899.
5035. Schirmer A, Meck WH, Penney TB. The socio-temporal brain: connecting people in time. Trends Cogn Sci. 2016;20(10):760-72.
5036. Schiweck C et al. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. Psychol Med. 2019;49(2):200-11.
5037. Schley D et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. J Theor Biol. 2006;238(4):962-74.
5038. Schmahmann JD, Pandya DN. Sagittal Stratum. У книзі: Fiber Pathways of the Brain (online edn.). New York, Oxford Academic, 2006. P. 517-26.
5039. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121(4):561-79.
5040. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. J Neuropsychiatr. 2004;16(3):367-78.
5041. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. Neurosci Lett. 2019 Jan 1;688:62-75.
5042. Schmahmann JD et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. Neuroimage. 1999 Sep;10(3 Pt 1):233-60.
5043. Schmauss C. Regulation of serotonin 2C receptor Pre-mRNA editing by serotonin. Int Rev Neurobiol. 2005;63:83-100.
5044. Schmidt BJ, Hochman S, MacLean JN. NMDA receptor-mediated oscillatory properties: potential role in rhythm generation in the mammalian spinal cord. Ann N Y Acad Sci. 1998 Nov 16;860:189-202.
5045. Schmidt BJ, Jordan LM. The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. Brain Res Bull. 2000;53(5):689-710.
5046. Schmidt ERE, Pasterkamp RJ. The molecular mechanisms controlling morphogenesis and wiring of the habenula. Pharmacol Biochem Behav. 2017;162:29-37.
5047. Schmidt HD et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the ventral tegmental area decreases the reinforcing efficacy of cocaine. Neuropsychopharmacology. 2016 Jun;41(7):1917-28.
5048. Schmidt H et al. Axonal synapse sorting in medial entorhinal cortex. Nature. 2017 Sep 20;549(7673):469-75.
5049. Schmidt TM, Chen S-K, Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. Trends Neurosci. 2011 Nov;34(11):572-80.
5050. Schmidt-Hieber C, Häusser M. Cellular mechanisms of spatial navigation in the medial entorhinal cortex. Nat Neurosci. 2013 Mar 10;16(3):325-31.
5051. Schneider B, Koenigs M. Human lesion studies of ventromedial prefrontal cortex. Neuropsychologia. 2017;107:84-93.
5052. Schoeller F, Perlovsky L, Arseniev D. Physics of mind: experimental confirmations of theoretical predictions. Phys Life Rev. 2018;25:45-68.
5053. Schoenberg P, Vago DR. Mapping meditative states and stages with electrophysiology: concepts, classifications, and methods. Curr Opin Psychol. 2019 Aug;28:211-7.
5054. Schoenberg PLA et al. Mapping complex mind states: EEG neural substrates of meditative unified compassionate awareness. Conscious Cogn. 2018;57(June 2017):41-53.
5055. Schofield BR, Beebe NL. Descending Auditory Pathways and Plasticity. У книзі: The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem, K. Kandler (ed.). Oxford Academic, 2019. 824 p., P. 611-38.
5056. Scholkmann F. Long range physical cell-to-cell signalling via mitochondria inside membrane nanotubes: a hypothesis. Theor Biol Med Model. 2016 Jun 6;13(1):16.
5057. Schotland JL et al. Synaptic and nonsynaptic monoaminergic neuron systems in the lamprey spinal cord. J Comp Neurol. 1996;372(2):229-44.
5058. Schottler J, Vogel LC, Sturm P. Spinal cord injuries in young children: a review of children injured at 5 years of age and younger. Dev Med Child Neurol. 2012;54(12):1138-43.
5059. Schramm LP. Spinal sympathetic interneurons: their identification and roles after spinal cord injury. Prog Brain Res. 2006;152:27-37.
5060. Schroedl F et al. Consensus statement on the immunohistochemical detection of ocular lymphatic vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Oct 14;55(10):6440-2.
5061. Schrödl F et al. Lymphatic markers in the adult human choroid. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Nov;56(12):7406-16.
5062. Schuld A, Blum WF, Pollmächer T. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. Ann Neurol. 2002 May;51(5):660; author reply 660-1.
5063. Schultz H, Sommer T, Peters J. Direct evidence for domain-sensitive functional subregions in human entorhinal cortex. J Neurosci. 2012 Apr 4;32(14):4716-23.
5064. Schultz SR, Rolls ET. Analysis of information transmission in the Schaffer collaterals. Hippocampus. 1999;9(5):582-98.
5065. Schultze-Kraft M et al. The point of no return in vetoing self-initiated movements. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 26;113(4):1080-5.
5066. Schulz A et al. Altered patterns of heartbeat-evoked potentials in depersonalization/derealization disorder: neurophysiological evidence for impaired cortical representation of bodily signals. Psychosom Med. 2015 Jun;77(5):506-16.
5067. Schulz SM. Neural correlates of heart-focused interoception: a functional magnetic resonance imaging meta-analysis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160018.
5068. Schumm WR, Crawford DW. Difficulties With Methodology in Social Science Research With Controversial Issues Regarding Human Sexuality. Linacre Q. 2023 May;90(2):194-216.
5069. Schurr A. Cerebral Energy Metabolism: Measuring and Understanding Its Rate [Internet]. Cellular Metabolism and Related Disorders. IntechOpen; 2020. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84376.
5070. Schwartenbeck P, FitzGerald THB, Dolan R. Neural signals encoding shifts in beliefs. Neuroimage. 2016 Jan 15;125:578-86.
5071. Schwartz S. Neurons of origin of the perforant path. Exp Neurol. 1981 Oct;74(1):305-12.
5072. Schwartz SA, Dossey L. Nonlocality, intention, and observer effects in healing studies: laying a foundation for the future. Explore (NY). 2010 Sep-Oct;6(5):295-307.
5073. Schwartz SJ et al. Psychology and neuroscience: how close are we to an integrative perspective? Reply to Staats (2016) and Tryon (2016). Am Psychol. 2016 b;71(9):898-9.
5074. Schwartz SJ et al. The role of neuroscience within psychology: a call for inclusiveness over exclusiveness. Am Psychol. 2016 a;71(1):52-70.
5075. Schwartz WJ, Reppert SM. Neural regulation of the circadian vasopressin rhythm in cerebrospinal fluid: a pre-eminent role for the suprachiasmatic nuclei. J Neurosci. 1985;5(10):2771-8.
5076. Schwartze M, Keller PE, Kotz SA. Spontaneous, synchronized, and corrective timing behavior in cerebellar lesion patients. Behav Brain Res. 2016;312:285-93.
5077. Schwarzacher SW, Rüb U, Deller T. Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. Brain. 2011;134(1):24-35.
5078. Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. Curr Biol. 2015 Nov 2;25(21):R1051–R1056.
5079. Schwarz LA et al. Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. Nature. 2015 Aug 6;524(7563):88-92.
5080. Schwarz N et al. Human cerebrospinal fluid promotes long-term neuronal viability and network function in human neocortical organotypic brain slice cultures. Sci Rep. 2017 Sep 25;7(1):12249.
5081. Schwegler H, Crusio WE. Correlations between radial-maze learning and structural variations of septum and hippocampus in rodents. Behav Brain Res. 1995;67(1):29-41.

5082. Schwindt PC et al. Slow conductances in neurons from cat sensorimotor cortex in vitro and their role in slow excitability changes. J Neurophysiol. 1988 Feb;59(2):450-67.
5083. Schytz HW, Hargreaves R, Ashina M. Challenges in developing drugs for primary headaches. Prog Neurobiol. 2017;152:70-88.
5084. Scorcioni R, Ascoli GA. Algorithmic reconstruction of complete axonal arborizations in rat hippocampal neurons. Neurocomputing. 2005;65-66:15-22.
5085. Scorcioni R, Lazarewicz MT, Ascoli GA. Quantitative morphometry of hippocampal pyramidal cells: differences between anatomical classes and reconstructing laboratories. J Comp Neurol. 2004;473(2):177-93.
5086. Scremin OU. Cerebral vascular system. In: Paxinos G, editor. The rat nervous system. 4th ed., London: Elsevier; 2015. Capter 31; p. 985-1011.
5087. Seano G et al. Solid stress in brain tumours causes neuronal loss and neurological dysfunction and can be reversed by lithium. Nat Biomed Eng. 2019 Mar;3(3):230-45.
5088. Seckl J, Lightman S. Cerebrospinal fluid neurohypophysial peptides in benign intracranial hypertension. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(12):1538-41.
5089. Sedaghat K et al. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 8 in the rat brain: Enrichment in thalamic neurons and their efferent projections. Neuroscience. 2008;156(2):319-33.
5090. Šedý J et al. Methods for behavioral testing of spinal cord injured rats. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):550-80.
5091. Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. Curr Opin Neurol. 2008 Dec;21(6):701-7.
5092. Seeley WW et al. Distinctive neurons of the anterior cingulate and frontoinsular cortex: a historical perspective. Cereb Cortex. 2012 Feb;22(2):245-50.
5093. Seeley WW et al. Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. Ann Neurol. 2006 Dec;60(6):660-7.
5094. Sébille SB et al. Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. Neuroimage. 2017 Feb 15;147:66-78.
5095. Sébille SB et al. Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region. Mov Disord. 2019 Feb;34(2):218-27.
5096. Segal JP et al. Circadian control of pain and neuroinflammation. J Neurosci Res. 2018;96(6):1002-20.
5097. Segal M. Muscle Overactivity in the Upper Motor Neuron Syndrome: Pathophysiology. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2018;29(3):427-36.
5098. Segal MB. Extracellular and cerebrospinal fluids. J Inherit Metab Dis. 1993;16(4):617-38.
5099. Segarra AB et al. The brain-heart connection: frontal cortex and left ventricle angiotensinase activities in control and captopril-treated hypertensive rats-a bilateral study. Int J Hypertens. 2013;2013:156179.
5100. Segelcke D, Messlinger K. Putative role of 5-HT2B receptors in migraine pathophysiology. Cephalalgia. 2017 Apr;37(4):365-71.
5101. Segers LS et al. Functional connectivity in the pontomedullary respiratory network. J Neurophysiol. 2008 Oct;100(4):1749-69.
5102. Seif M, Ziegler G, Freund P. Progressive ventricles enlargement and cerebrospinal fluid volume increases as a marker of neurodegeneration in patients with spinal cord injury: a longitudinal magnetic resonance imaging study. J Neurotrauma. 2018 Dec 15;35(24):2941-6.
5103. Seif M et al. Quantitative MRI of rostral spinal cord and brain regions is predictive of functional recovery in acute spinal cord injury. Neuroimage Clin. 2018 Aug 19;20:556-63.
5104. Seifert G, Steinhäuser C. Heterogeneity and function of hippocampal macroglia. Cell Tissue Res. 2018 Sep;373(3):653-70.
5105. Seifert J. What is Life? The Originality, Irreducibility, and Value of Life. Amsterdam – Atlanta GA, Rodopi, 1997. 163 p.
5106. Seifert K, Spottke A, Fliessbach K. Effects of sculpture based art therapy in dementia patients — a pilot study. Heliyon. 2017 Nov 22;3(11):e00460.
5107. Seitz J et al. Impact of sex and reproductive status on memory circuitry structure and function in early midlife using structural covariance analysis. Hum Brain Mapp. 2019 Mar;40(4):1221-33.
5108. Seitz R, Löhler J, Schwendemann G. Ependyma and meninges of the spinal cord of the mouse. A light-and electron-microscopic study. Cell Tissue Res. 1981;220(1):61-72.
5109. Seitz RJ, Paloutzian RF, Angel HF. Believing is representation mediated by the dopamine brain system. Eur J Neurosci. 2019 May;49(10):1212-4.
5110. Seitz RJ, Paloutzian RF, Angel HF. From believing to belief: a general theoretical model. J Cogn Neurosci. 2018 Sep;30(9):1254-64.
5111. Seitz RJ, Paloutzian RF, Angel HF. Processes of believing: Where do they come from? What are they good for? [version 2; referees: 2 approved, 1 approved with reservations] F1000Res. 2017;5:2573; Last updated: 17 JAN 2017 [PubMed: Seitz RJ, Paloutzian RF, Angel HF. Processes of believing: where do they come from? What are they good for? F1000Res. 2016 Oct 25;5:2573].
5112. Sekeres MJ, Winocur G, Moscovitch M. The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. Neurosci Lett. 2018 Jul 27;680:39-53.
5113. Sel A, Azevedo RT, Tsakiris M. Heartfelt self: cardio-visual integration affects self-face recognition and interoceptive cortical processing. Cereb Cortex. 2017 Nov 1;27(11):5144-55.
5114. Sellaro R et al. Increasing the role of belief information in moral judgments by stimulating the right temporoparietal junction. Neuropsychologia. 2015 a;77:400-8.
5115. Sellaro R et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation enhances post-error slowing. J Cogn Neurosci. 2015 b;27(11):2126-32.
5116. Sellmeijer J et al. Hyperactivity of anterior cingulate cortex areas 24a/24b drives chronic pain-induced anxiodepressive-like consequences. J Neurosci. 2018 Mar 21;38(12):3102-15.
5117. Sellon JB, Ghaffari R, Freeman DM. The Tectorial Membrane: Mechanical Properties and Functions. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Oct 1;9(10):a033514. Erratum in: Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Sep 3;9(9).
5118. Semba K. Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation in the rat. J Comp Neurol. 1993 Apr 22;330(4):543-56.
5119. Semendeferi K et al. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. Am J Phys Anthropol. 2001 Mar;114(3):224-41.
5120. Seminowicz DA, Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. J Pain. 2017 Sep;18(9):1027-35.
5121. Semlyen J, Curtis TJ, Varney J. Sexual orientation identity in relation to unhealthy body mass index: individual participant data meta-analysis of 93 429 individuals from 12 UK health surveys. J Public Health (Oxf). 2020 Feb 28;42(1):98-106.
5122. Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Kurths J. Blood-brain barrier, lymphatic clearance, and recovery: Ariadne's thread in labyrinths of hypotheses. Int J Mol Sci. 2018 Nov 30;19(12):3818.
5123. Senatorov VV et al. Reduced anterior insula, enlarged amygdala in alcoholism and associated depleted von Economo neurons. Brain. 2015 Jan;138(Pt 1):69-79.
5124. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.
5125. Sengul G, Watson C. Ascending and descending pathways in the spinal cord. In: The rat nervous system: Fourth Edition. G. Paxinos (ed). Elsevier Inc. 2015. 1052 p., P. 115-130.
5126. Senn P et al. Progenitor Cells from the Adult Human Inner Ear. Anat Rec (Hoboken). 2020 Mar;303(3):461-70.
5127. Sentilhes L et al. Vascular endothelial growth factor and its high-affinity receptor (VEGFR-2) are highly expressed in the human forebrain and cerebellum during development. J Neuropathol Exp Neurol. 2010 Feb;69(2):111-28.
5128. Senzai Y, Buzsáki G. Physiological properties and behavioral correlates of hippocampal granule cells and mossy cells. Neuron. 2017 Feb 8;93(3):691-704.e5.
5129. Senzai Y. Function of local circuits in the hippocampal dentate gyrus-CA3 system. Neurosci Res. 2019 Mar;140:43-52.
5130. Sepulcre J et al. Stepwise connectivity of the modal cortex reveals the multimodal organization of the human brain. J Neurosci. 2012 Aug 1;32(31):10649-61.
5131. Seress L. Interspecies comparison of the hippocampal formation shows increased emphasis on the regio superior in the Ammon's horn of the human brain. J Hirnforsch. 1988;29(3):335-40.
5132. Serpil H, Karaca D. The Metaverse or Meta-Awareness? J Metaverse. 2022;3(1):1-8.
5133. Serra C et al. A White Matter Fiber Microdissection Study of the Anterior Perforated Substance and the Basal Forebrain: A Gateway to the Basal Ganglia? Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019 a;17(3):311-320.
5134. Serra C et al. Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. Neurosurg Focus. 2019 b;47(3):E13.

5135. Sessa F et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. Aging (Albany NY). 2018;10(2):166-177.
5136. Sesti F. Oxidation of K(+) channels in aging and neurodegeneration. Aging Dis. 2016 Mar 15;7(2):130-5.
5137. Seth AK, Friston KJ. Active interoceptive inference and the emotional brain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160007.
5138. Seth AK. Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. Trends Cogn Sci. 2013 Nov;17(11):565-73.
5139. Seth AK. Putting Descartes before the horse: Quantum theories of consciousness: Comment on "Consciousness, biology, and quantum hypotheses" by Baars & Edelman. Phys Life Rev. 2012 Sep;9(3):297-8; discussion 306-7.
5140. Sevigny CP et al. C1 neurons in the rat rostral ventrolateral medulla differentially express vesicular monoamine transporter 2 in soma and axonal compartments. Eur J Neurosci. 2008 Oct;28(8):1536-44.
5141. Sevinc G, Gurvit H, Spreng RN. Salience network engagement with the detection of morally laden information. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017 Jul 1;12(7):1118-27.
5142. Shabbir A et al. Role of HSP70 in motoneuron survival after excitotoxic stress in a rat spinal cord injury model in vitro. Eur J Neurosci. 2015 Dec;42(12):3054-65.
5143. Shabel SJ et al. Input to the lateral habenula from the basal ganglia is excitatory, aversive, and suppressed by serotonin. Neuron. 2012 May 10;74(3):475-81.
5144. Shadmehr R. Distinct neural circuits for control of movement vs. holding still. J Neurophysiol. 2017 Apr 1;117(4):1431-60. Erratum in: J Neurophysiol. 2019 Jun 1;121(6):2433.
5145. Shafei MN, Nasimi A. Effect of glutamate stimulation of the cuneiform nucleus on cardiovascular regulation in anesthetized rats: role of the pontine Kolliker-Fuse nucleus. Brain Res. 2011 Apr 18;1385:135-43.
5146. Shafei MN et al. Pharmacological study of cholinergic system on cardiovascular regulation in the cuneiform nucleus of rat. Neurosci Lett. 2013 Aug 9;549:12-7.
5147. Shafei MN et al. Role of cuneiform nucleus in regulation of sympathetic vasomotor tone in rats. Pathophysiology. 2012 Jun;19(3):151-5.
5148. Shah A et al. The lateral habenula and alcohol: role of glutamate and M-type potassium channels. Pharmacol Biochem Behav. 2017 Nov;162:94-102.
5149. Shah K, McCormack CE, Bradbury NA. Do you know the sex of your cells? Am J Physiol Cell Physiol. 2014 Jan 1;306(1):C3-18.
5150. Shah T, Dunning JL, Contet C. At the heart of the interoception network: Influence of the parasubthalamic nucleus on autonomic functions and motivated behaviors. Neuropharmacology. 2022;204:108906.
5151. Shahlaie K, Chang DJ, Anderson JT. Nonmissile penetrating spinal injury. Case report and review of the literature. J Neurosurg Spine. 2006 May;4(5):400-8.
5152. Shah M et al. Current advancements in the management of spinal cord injury: a comprehensive review of literature. Surg Neurol Int. 2020 Jan 3;11:2.
5153. Shahnawaz M, van der Westhuizen LR, Gledhill RF. Episodic cervical dystonia associated with gastro-oesophageal reflux. A case of adult-onset Sandifer syndrome. Clin Neurol Neurosurg. 2001 Dec;103(4):212-5.
5154. Shammah-Lagnado SJ, Costa MS, Ricardo JA. Afferent connections of the parvocellular reticular formation: a horseradish peroxidase study in the rat. Neuroscience. 1992 Sep;50(2):403-25.
5155. Shammah-Lagnado SJ et al. Afferent connections of the nuclei reticularis pontis oralis and caudalis: a horseradish peroxidase study in the rat. Neuroscience. 1987 Mar;20(3):961-89.
5156. Shanei A et al. Detection of ultraweak photon emission (UPE) from cells as a tool for pathological studies. J Biomed Phys Eng. 2017 Dec 1;7(4):389-96.
5157. Shang Z et al. Clinical translation of stem cell therapy for spinal cord injury still premature: results from a single-arm meta-analysis based on 62 clinical trials. BMC Med. 2022 c;20(1):284.
5158. Shang Z et al. Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Therapeutic Strategies Based on 15 Types of Stem Cells in Animal Models. Front Pharmacol. 2022 b;13:819861.
5159. Shang Z et al. What Is the Optimal Timing of Transplantation of Neural Stem Cells in Spinal Cord Injury? A Systematic Review and Network Meta-Analysis Based on Animal Studies. Front Immunol. 2022 a;13:855309.
5160. Shani I. Cosmopsychism: a holistic approach to the metaphysics of experience. Philos Pap. 2015;44(3):389-437.
5161. Shankar KH, Howard MW. A scale-invariant internal representation of time. Neural Comput. 2012 Jan;24(1):134-93.
5162. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. Ageing Res Rev. 2020 Sep;62:101128.
5163. Shao S, Shen K, Wilder-Smith EP, Li X. Effect of pain perception on the heartbeat evoked potential. Clin Neurophysiol. 2011 Sep;122(9):1838-45.
5164. Shapiro LA et al. Subventricular zone-derived, newly generated neurons populate several olfactory and limbic forebrain regions. Epilepsy Behav. 2009;14(Suppl 1):74-80.
5165. Shapoval MV. The suppression of c-fos protein expression in the islands of Calleja in damage to the mesostriatal dopaminergic system of the brain. Fiziol Zh. 1999;45(4):92-8.
5166. Sharma G, Grybko M, Vijayaraghavan S. Action potential-independent and nicotinic receptor-mediated concerted release of multiple quanta at hippocampal CA3-mossy fiber synapses. J Neurosci. 2008 Mar 5;28(10):2563-75.
5167. Sharma G, Vijayaraghavan S. Modulation of presynaptic store calcium induces release of glutamate and postsynaptic firing. Neuron. 2003 Jun 19;38(6):929-39.
5168. Sharma R et al. Re-expression of cell cycle markers in aged neurons and muscles: whether cells should divide or die? Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 Jan;1863(1):324-36.
5169. Sharp KG et al. Salmon fibrin treatment of spinal cord injury promotes functional recovery and density of serotonergic innervation. Exp Neurol. 2012 May;235(1):345-56.
5170. Shatz CJ. MHC class I: an unexpected role in neuronal plasticity. Neuron. 2009;64(1):40-5.
5171. Shavit-Stein E et al. Protease activated receptor 2 (PAR2) induces long-term depression in the hippocampus through transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4). Front Mol Neurosci. 2017 Mar 2;10:42.
5172. Shaw P et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. J Neurosci. 2008 Apr 2;28(14):3586-94.
5173. Shea S, Di Tullio M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 19;62(21):1998-9.
5174. Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. PM R. 2009 Sep;1(9):827-33.
5175. Sheline YI et al. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 15;107(24):11020-5.
5176. Shen EY et al. Epigenetics and sex differences in the brain: A genome-wide comparison of histone-3 lysine-4 trimethylation (H3K4me3) in male and female mice. Exp Neurol. 2015 Jun;268:21-9.
5177. Sheng S et al. Side chain orientation of residues lining the selectivity filter of epithelial Na+ channels. J Biol Chem. 2005 Mar 4;280(9):8513-22.
5178. Shen P et al. DNA storage: The future direction for medical cold data storage. Synth Syst Biotechnol. 2025;10(2):677-95.
5179. Shen X et al. The role of the atrial neural network in atrial fibrillation: the metastatic progression hypothesis. J Atr Fibrillation. 2013 Aug 31;6(2):882.
5180. Shen X. Metaverse: The latest sign of human existence. Metaverse. 2022;3(1):1-10.
5181. Shepherd J. Consciousness and Moral Status. Oxon (UK), Routledge, 2018. 122 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540410/.
5182. Shenton FC, Pyner S. Transient receptor potential vanilloid type 4 is expressed in vasopressinergic neurons within the magnocellular subdivision of the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Comp Neurol. 2018 Dec 15;526(18):3035-44.
5183. Shepherd J. Ethical (and epistemological) issues regarding consciousness in cerebral organoids. J Med Ethics. 2018 Sep;44(9):611-2.
5184. Sherin JE et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science. 1996 Jan 12;271(5246):216-9.

5185. Sherin JE et al. Innervation of histaminergic tuberomamillaris neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. J Neurosci. 1998 Jun 15;18(12):4705-21.
5186. Sherman DD et al. Identification of orbital lymphatics: enzyme histochemical light microscopic and electron microscopic studies. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 1993;9(3):153-69.
5187. Sherman D et al. Anatomical location of the mesencephalic locomotor region and its possible role in locomotion, posture, cataplexy, and parkinsonism. Front Neurol. 2015 a;6:140.
5188. Sherman D et al. Optogenetic perturbation of preBötzinger complex inhibitory neurons modulates respiratory pattern. Nat Neurosci. 2015 b;18(3):408-14.
5189. Sherpa AD et al. Gliotoxin-induced swelling of astrocytes hinders diffusion in brain extracellular space via formation of dead-space microdomains. Glia. 2014 Jul;62(7):1053-65.
5190. Sherriff FE, Henderson Z. The paragigantocellular nucleus of the ventral medulla: a secondary source of cholinergic innervation of rat brainstem nuclei. Brain Res. 1994 Feb 4;636(1):119-25.
5191. Sherwood CC et al. Evolution of specialized pyramidal neurons in primate visual and motor cortex. Brain Behav Evol. 2003;61(1):28-44.
5192. Shetty KR et al. Clinical and scientific innovations in auditory brainstem implants. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021 Apr 6;7(2):109-15.
5193. Shi C, Flanagan SR, Samadani U. Vagus nerve stimulation to augment recovery from severe traumatic brain injury impeding consciousness: a prospective pilot clinical trial. Neurol Res. 2013 Apr;35(3):263-76.
5194. Shi F, Kempfle JS, Edge AS. Wnt-responsive Lgr5-expressing stem cells are hair cell progenitors in the cochlea. J Neurosci. 2012 Jul 11;32(28):9639-48.
5195. Shi M et al. Glial cell-expressed mechanosensitive channel TRPV4 mediates infrasound-induced neuronal impairment. Acta Neuropathol. 2013 Nov;126(5):725-39.
5196. Shi Y, Grieco SF, Holmes TC, Xu X. Development of local circuit connections to hilar mossy cells in the mouse dentate gyrus. eNeuro. 2019 Mar 26;6(2):ENEURO.0370-18.2019.
5197. Shi Y et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. J Cereb Blood Flow Metab. 2020 Jan;40(1):85-99.
5198. Shi YF et al. Silencing of cholinergic basal forebrain neurons using archaerhodopsin prolongs slow-wave sleep in mice. PLoS One. 2015 Jul 7;10(7):e0130130.
5199. Shi YJ et al. Inhibitive effects of FGF2/FGFR1 pathway on astrocyte-mediated inflammation in vivo and in vitro after infrasound exposure. Front Neurosci. 2018 Aug 24;12:582.
5200. Shin JO et al. Temporal and spatial expression patterns of Hedgehog receptors in the developing inner and middle ear. Int J Dev Biol. 2017;61(8-9):557-63.
5201. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. J Neurosci. 2007 Feb 14;27(7):1566-75.
5202. Shibasaki K, Tominaga M, Ishizaki Y. Hippocampal neuronal maturation triggers post-synaptic clustering of brain temperature-sensor TRPV4. Biochem Biophys Res Commun. 2015 b;458(1):168-73.
5203. Shibasaki K et al. TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. Pflugers Arch. 2015 a;467(12):2495-507.
5204. Shiels MS et al. Reduced risk of prostate cancer in U.S. Men with AIDS. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Nov;19(11):2910-5.
5205. Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T. Gap junctions interconnect different subtypes of parvalbumin-positive interneurons in barrels and septa with connectivity unique to each subtype. Cereb Cortex. 2019 Apr 1;29(4):1414-29.
5206. Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR1) in the central nervous system: an in situ hybridization study in adult and developing rat. J Comp Neurol. 1992;322(1):121-35.
5207. Shimamura M, Edgerton VR, Kogure I. Application of autoradiographic analysis of 2-deoxyglucose in the study of locomotion. J Neurosci Methods. 1987 Oct;21(2-4):303-10.
5208. Shin JW, Geerling JC, Loewy AD. Inputs to the ventrolateral bed nucleus of the stria terminalis. J Comp Neurol. 2008 a;511(5):628-57.
5209. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology. 2010 Jan;35(1):169-91.
5210. Shin RM et al. Dopamine D4 receptor-induced postsynaptic inhibition of GABAergic currents in mouse globus pallidus neurons. J Neurosci. 2003 Dec 17;23(37):11662-72.
5211. Shine JP, Valdés-Herrera JP, Tempelmann C, Wolbers T. Evidence for allocentric boundary and goal direction information in the human entorhinal cortex and subiculum. Nat Commun. 2019 Sep 5;10(1):4004.
5212. Shinder ME, Taube JS. Three-dimensional tuning of head direction cells in rats. J Neurophysiol. 2019 Jan 1;121(1):4-37.
5213. Shinoda K et al. Screening of aromatase-containing neurons in rat forebrain: an immunohistochemical study with antibody against human placental antigen X-P2 (hPAX-P2). J Comp Neurol. 1989;290(4):502-15.
5214. Shiozawa P et al. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Jul;72(7):542-7.
5215. Shipp S. The functional logic of corticostriatal connections. Brain Struct Funct. 2017 Mar;222(2):669-706.
5216. Shipston-Sharman O, Solanka L, Nolan MF. Continuous attractor network models of grid cell firing based on excitatory-inhibitory interactions. J Physiol. 2016 Nov 15;594(22):6547-57.
5217. Shirey MJ et al. Brief anesthesia, but not voluntary locomotion, significantly alters cortical temperature. J Neurophysiol. 2015 Jul;114(1):309-22.
5218. Shirzadi Z et al. Brain tissue pulsatility is related to clinical features of Parkinson's disease. Neuroimage Clin. 2018 Jul 23;20:222-7.
5219. Shivkumar K et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics. J Physiol. 2016 Jul 15;594(14):3911-54.
5220. Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Nov;68(11):1688-94.
5221. Shobeiri P et al. Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut-brain axis: a comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders. Biol Sex Differ. 2022;13(1):12.
5222. Shoemaker JK, Wong SW, Cechetto DF. Cortical circuitry associated with reflex cardiovascular control in humans: does the cortical autonomic network "speak" or "listen" during cardiovascular arousal. Anat Rec (Hoboken). 2012 Sep;295(9):1375-84.
5223. Shoemaker JK et al. Neural control of vascular function in skeletal muscle. Compr Physiol. 2015 Dec 15;6(1):303-29.
5224. Shokri-Kojori E, Tomasi D, Volkow ND. An autonomic network: synchrony between slow rhythms of pulse and brain resting state is associated with personality and emotions. Cereb Cortex. 2018 Sep 1;28(9):3356-71.
5225. Short DJ, Stradling JR, Williams SJ. Prevalence of sleep apnoea in patients over 40 years of age with spinal cord lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Nov;55(11):1032-6.
5226. Shrestha BR et al. Sensory Neuron Diversity in the Inner Ear Is Shaped by Activity. Cell. 2018 Aug 23;174(5):1229-1246.e17.
5227. Shrivastava S, Kang KH, Schneider MF. Collision and annihilation of nonlinear sound waves and action potentials in interfaces. J R Soc Interface. 2018 Jun;15(143):20170803.
5228. Shrivastava S, Schneider MF. Evidence for two-dimensional solitary sound waves in a lipid controlled interface and its implications for biological signalling. J R Soc Interface. 2014 Aug 6;11(97):20140098.
5229. Shrivastava S, Schneider MF. Opto-mechanical coupling in interfaces under static and propagative conditions and its biological implications. PLoS One. 2013 Jul 4;8(7):e67524.
5230. Shu Y et al. Renewed proliferation in adult mouse cochlea and regeneration of hair cells. Nat Commun. 2019 Dec 4;10(1):5530.
5231. Shumake J et al. Differential neuromodulation of acquisition and retrieval of avoidance learning by the lateral habenula and ventral tegmental area. J Neurosci. 2010 Apr 28;30(17):5876-83.

5232. Siddiqui RA et al. X chromosomal variation is associated with slow progression to AIDS in HIV-1-infected women. Am J Hum Genet. 2009 Aug;85(2):228-39.
5233. Sidhu GS et al. Civilian gunshot injuries of the spinal cord: a systematic review of the current literature. Clin Orthop Relat Res. 2013 Dec;471(12):3945-55.
5234. Sieber-Blum M. Epidermal neural crest stem cells and their use in mouse models of spinal cord injury. Brain Res Bull. 2010 Oct 30;83(5):189-93.
5235. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. Biomed Res Int. 2015;2015:752572.
5236. Siebert JR, Middleton FA, Stelzner DJ. Long descending cervical propriospinal neurons differ from thoracic propriospinal neurons in response to low thoracic spinal injury. BMC Neurosci. 2010 Nov 23;11:148.
5237. Siegel JM, Wheeler RL, McGinty DJ. Activity of medullary reticular formation neurons in the unrestrained cat during waking and sleep. Brain Res. 1979 Dec 21;179(1):49-60.
5238. Siegel JM. REM sleep: a biological and psychological paradox. Sleep Med Rev. 2011 Jun;15(3):139-42.
5239. Siegel JM et al. Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy-related cells in the medial medulla. Science. 1991 May 31;252(5010):1315-8.
5240. Siegel M, Warden MR, Miller EK. Phase-dependent neuronal coding of objects in short-term memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 15;106(50):21341-6.
5241. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. J Biol Chem. 2012 Nov 23;287(48):40224-31.
5242. Sights WP, Bye RJ. The fate of retained intracerebral shotgun pellets. An experimental study. J Neurosurg. 1970 Dec;33(6):646-53.
5243. Sik A, Tamamaki N, Freund TF. Complete axon arborization of a single CA3 pyramidal cell in the rat hippocampus, and its relationship with postsynaptic parvalbumin-containing interneurons. Eur J Neurosci. 1993 Dec 1;5(12):1719-28.
5244. Silbereis JC et al. The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. Neuron. 2016 Jan 20;89(2):248-68.
5245. Silva DS, Coan AC, Avelar WM. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review. J Neurol Sci. 2019 Apr 15;399:172-181.
5246. Silva-Vargas V et al. Age-dependent niche signals from the choroid plexus regulate adult neural stem cells. Cell Stem Cell. 2016 Nov 3;19(5):643-52.
5247. Silvani A, Dampney RA. Central control of cardiovascular function during sleep. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Dec;305(12):H1683-92.
5248. Silvani A et al. Bidirectional interactions between the baroreceptor reflex and arousal: an update. Sleep Med. 2015 Feb;16(2):210-6.
5249. Silvani A et al. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2016 May 13;374(2067):20150181.
5250. Silver I et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance in sheep: impact of blocking cerebrospinal fluid transport through the cribriform plate. Neuropathol Appl Neurobiol. 2002 Feb;28(1):67-74.
5251. Silver I et al. Relationship between intracranial pressure and cervical lymphatic pressure and flow rates in sheep. Am J Physiol. 1999 Dec;277(6):R1712-7.
5252. Silverstein H, Makimoto K. Superior vestibular and «singular nerve» section--animal and clinical studies. Laryngoscope. 1973 Sep;83(9):1414-32.
5253. Silverstein H et al. The singular canal: a valuable landmark in surgery of the internal auditory canal. Otolaryngol Head Neck Surg. 1988 Feb;98(2):138-43.
5254. Simen P et al. A model of interval timing by neural integration. J Neurosci. 2011 Jun 22;31(25):9238-53.
5255. Simic G et al. Hemispheric asymmetry, modular variability and age-related changes in the human entorhinal cortex. Neuroscience. 2005;130(4):911-25.
5256. Simić G et al. Nucleus subputaminalis (Ayala): the still disregarded magnocellular component of the basal forebrain may be human specific and connected with the cortical speech area. Neuroscience. 1999;89(1):73-89. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00304-2. PMID: 10051218.
5257. Simić G et al. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. J Comp Neurol. 1997 Mar 24;379(4):482-94.
5258. Simis M et al. Transcranial direct current stimulation in de novo artistic ability after stroke. Neuromodulation. 2014 Jul;17(5):497-501.
5259. Simmons AN et al. The parametric, psychological, neuropsychological, and neuroanatomical properties of self and world evaluation. PLoS One. 2012;7(2):e31509.
5260. Simmons WK, DeVille DC. Interoceptive contributions to healthy eating and obesity. Curr Opin Psychol. 2017 Oct;17:106-112.
5261. Simms ML et al. The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. Acta Neuropathol. 2009 Nov;118(5):673-84.
5262. Simon B, Blake J. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches. Am J Manag Care. 2017 Nov;23(17 Suppl):S312–S316.
5263. Simon E, Iriki M. Sensory transmission of spinal heat and cold sensitivity in ascending spinal neurons. Pflugers Arch. 1971;328(2):103-20.
5264. Simon E. Temperature signals from skin and spinal cord converging on spinothalamic neurons. Pflugers Arch. 1972;337(4):323-32.
5265. Simon MJ, Iliff JJ. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2016 Mar;1862(3):442-51.
5266. Simon Rosser BR et al. Prostate Cancer in Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men: A Review. LGBT Health. 2016 Feb 1;3(1):32-41.
5267. Simon Rosser BR et al. Understanding Prostate Cancer in Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men and Transgender Women: A Review of the Literature. Curr Sex Health Rep. 2019 Dec;11(4):430-41.
5268. Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Feb;39:61-78.
5269. Simons LE et al. Circles of engagement: childhood pain and parent brain. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Sep;68:537-46.
5270. Simpson DA et al. Non-neurotoxic nanodiamond probes for intraneuronal temperature mapping. ACS Nano. 2017 Dec 26;11(12):12077-86.
5271. Simsek MF, Özbudak EM. Patterning principles of morphogen gradients. Open Biol. 2022 Oct;12(10):220224.
5272. Sindou M. Microsurgical DREZotomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder: a 20-year experience. Acta Neurochir (Wien). 1995;137(1-2):1-5.
5273. Singer S et al. Skin cancer and skin cancer risk behaviors among sexual and gender minority populations: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2020 Aug;83(2):511-22.
5274. Singh A et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. Clin Epidemiol. 2014 Sep 23;6:309-31.
5275. Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Perinatal exposure to delta(9)-tetrahydrocannabinol alters heroin-induced place conditioning and fos-immunoreactivity. Neuropsychopharmacology. 2006;31(1):58-69.
5276. Singh P et al. N-methyl-D-aspartate receptor mechanosensitivity is governed by C terminus of NR2B subunit. J Biol Chem. 2012 Feb 3;287(6):4348-59.
5277. Sinkkonen ST et al. Intrinsic regenerative potential of murine cochlear supporting cells. Sci Rep. 2011;1:26.
5278. Sinopoulou E et al. Rhesus macaque versus rat divergence in the corticospinal projectome. Neuron. 2022 Sep 21;110(18):2970-83.e4.
5279. Siposan DG, Aliu OF. Adjusting the light in the limit conditions of consciousness by the means of ascending reticular activating system (ARAS) and of subordinated systems: Part 2: continuation & conclusion of the article. Laser Ther. 2014 b;23(2):97-108.
5280. Siposan DG, Aliu OF. Adjusting the light in the limit conditions of consciousness by the means of ascending reticular activating system (ARAS) and of subordinated systems Part 1: introduction and aims. Laser Ther. 2014 a;23(1):31-40.
5281. Sirieix C et al. Role of the lateral paragigantocellular nucleus in the network of paradoxical (REM) sleep: an electrophysiological and anatomical study in the rat. PLoS One. 2012;7(1):e28724.
5282. Sirota A et al. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 18;100(4):2065-9.
5283. Sisó S, Jeffrey M, González L. Sensory circumventricular organs in health and disease. Acta Neuropathol. 2010 Dec;120(6):689-705.
5284. Sizemore AE et al. Cliques and cavities in the human connectome. J Comput Neurosci. 2018 Feb;44(1):115-45.
5285. Skaggs WE et al. A model of the neural basis of the rat's sense of direction. Adv Neural Inf Process Syst. 1995;7:173-80.
5286. Skakkebaek NE et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. Physiol Rev. 2016 Jan;96(1):55-97.

5287. Skinner DC, Malpaux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. Endocrinology. 1999 Oct;140(10):4399-405.
5288. Skinner RD, Homma Y, Garcia-Rill E. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 2. Ascending modulation. Prog Brain Res. 2004;143:291-8.
5289. Skinner RD et al. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the medioventral medulla. Neuroreport. 1990 b;1(3-4):207-10.
5290. Skinner RD et al. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the spinal cord. Neuroreport. 1990 a;1(3-4):183-6.
5291. Skinnider MA et al. Single-cell and spatial atlases of spinal cord injury in the Tabulae Paralytica. Nature. 2024;631(8019):150-63.
5292. Skipor J, Thiery JC. The choroid plexus — cerebrospinal fluid system: undervaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2008;68(3):414-28.
5293. Skoog B, Jakobsson KE. Prevalence of Spasticity and Below-Level Neuropathic Pain Related to Spinal Cord Injury Level and Damage to the Lower Spinal Segments. J Rehabil Med Clin Commun. 2020;3:1000039.
5294. Sköld C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. Arch Phys Med Rehabil. 1999 Dec;80(12):1548-57.
5295. Sledge J et al. Spinal cord injury models in non human primates: are lesions created by sharp instruments relevant to human injuries? Med Hypotheses. 2013 Oct;81(4):747-8.
5296. Slomianka L, Geneser FA. Distribution of acetylcholinesterase in the hippocampal region of the mouse: I. Entorhinal area, parasubiculum, retrosplenial area, and presubiculum. J Comp Neurol. 1991 Jan 15;303(3):339-54.
5297. Slomianka L, Geneser FA. Postnatal development of zinc-containing cells and neuropil in the hippocampal region of the mouse. Hippocampus. 1997;7(3):321-40.
5298. Slotkin W, Nishikura K. Adenosine-to-inosine RNA editing and human disease. Genome Med. 2013 Nov 29;5(11):105.
5299. Sloviter RS, Lømo T. Updating the lamellar hypothesis of hippocampal organization. Front Neural Circuits. 2012 Dec 10;6:102.
5300. Smethurst R, Barbereau T, Nilsson J. The Metaverse's Thirtieth Anniversary: From a Science-Fictional Concept to the "Connect Wallet". Prompt Philos Technol. 2023;36:51.
5301. Smith AF et al. Brain capillary networks across species: a few simple organizational requirements are sufficient to reproduce both structure and function. Front Physiol. 2019 Mar 26;10:233.
5302. Smith AJ, Jin BJ, Verkman AS. Muddying the water in brain edema? Trends Neurosci. 2015 Jun;38(6):331-2.
5303. Smith AJ, Verkman AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? FASEB J. 2018 Feb;32(2):543-51.
5304. Smith AJ et al. Test of the "glymphatic" hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. Elife. 2017 Aug 21;6:e27679.
5305. Smith CC, Greene RW. CNS dopamine transmission mediated by noradrenergic innervation. J Neurosci. 2012 May 2;32(18):6072-80.
5306. Smith CM et al. Relaxin-3/RXFP3 networks: an emerging target for the treatment of depression and other neuropsychiatric diseases? Front Pharmacol. 2014 Mar 21;5:46.
5307. Smith CU. Cardiocentric neurophysiology: the persistence of a delusion. J Hist Neurosci. 2013;22(1):6-13.
5308. Smith CU. Descartes' visit to the town library, or how Augustinian is Descartes' neurophysiology? J Hist Neurosci. 1998 Aug;7(2):93-100.
5309. Smith DE, Johanson CE, Keep RF. Peptide and peptide analog transport systems at the blood-CSF barrier. Adv Drug Deliv Rev. 2004 Oct 14;56(12):1765-91.
5310. Smith DV et al. Functional connectivity with ventromedial prefrontal cortex reflects subjective value for social rewards. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Dec;9(12):2017-25.
5311. Smith E et al. Gender incongruence and the brain — behavioral and neural correlates of voice gender perception in transgender people. Horm Behav. 2018 Sep;105:11-21.
5312. Smith JC et al. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. Trends Neurosci. 2013 Mar;36(3):152-62.
5313. Smith JC et al. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science. 1991 Nov 1;254(5032):726-9.
5314. Smith JC et al. Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 Sep 12;364(1529):2577-87.
5315. Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. PLoS Biol. 2006 Jun;4(6):e179.
5316. Smith MC, Deacon P. Helweg's triangular tract in man. Brain. 1981;104(2):249-77.
5317. Smith R, Lane RD. The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Oct;57:1-29.
5318. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: their origin, role and fate. Pharmacol Res. 2018 Jan;127:129-140.
5319. Smith-Cortinez N et al. Long-term survival of LGR5 expressing supporting cells after severe ototoxic trauma in the adult mouse cochlea. Front Cell Neurosci. 2023 a;17:1236894.
5320. Smith-Cortinez N et al. Regeneration of Hair Cells from Endogenous Otic Progenitors in the Adult Mammalian Cochlea: Understanding Its Origins and Future Directions. Int J Mol Sci. 2023 b;24(9):7840.
5321. Smolin L. The trouble with physics: the rise of string theory, the fall of a science, and what comes next. Houghton Mifflin Harcourt, 2006. 416 p. [Boston, Houghton Mifflin, 2006. 392 p.]
5322. Smucny J, Visani A, Tregellas JR. Could vagus nerve stimulation target hippocampal hyperactivity to improve cognition in schizophrenia? Front Psychiatry. 2015 Mar 24;6:43.
5323. Snider WD, Elliott JL, Yan Q. Axotomy-induced neuronal death during development. J Neurobiol. 1992 Nov;23(9):1231-46.
5324. Snijders AH et al. Physiology of freezing of gait. Ann Neurol. 2016 Nov;80(5):644-59.
5325. Snyder JS. Recalibrating the relevance of adult neurogenesis. Trends Neurosci. 2019 Mar;42(3):164-78.
5326. Soares D et al. Expression of Kv3.1b potassium channel is widespread in macaque motor cortex pyramidal cells: A histological comparison between rat and macaque. J Comp Neurol. 2017 Jun 15;525(9):2164-74.
5327. Sober SJ et al. Millisecond Spike Timing Codes for Motor Control. Trends Neurosci. 2018 Oct;41(10):644-48.
5328. Sobinov AR, Bensmaia SJ. The neural mechanisms of manual dexterity. Nat Rev Neurosci. 2021 Dec;22(12):741-57.
5329. Sobrino V, Annese V, Pardal R. Progenitor cell heterogeneity in the adult carotid body germinal niche. Adv Exp Med Biol. 2019;1123:19-38.
5330. Sobrino V et al. Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia. EMBO Rep. 2018 Mar;19(3):e44598.
5331. Sobrino V et al The carotid body: a physiologically relevant germinal niche in the adult peripheral nervous system. Cell Mol Life Sci. 2019 Mar;76(6):1027-39.
5332. Sochocka M et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease — a critical review. Mol Neurobiol. 2019 Mar;56(3):1841-51.
5333. Soddu A et al. Reaching across the abyss: recent advances in functional magnetic resonance imaging and their potential relevance to disorders of consciousness. Prog Brain Res. 2009;177:261-74.
5334. Soden RJ et al. Causes of death after spinal cord injury. Spinal Cord. 2000;38(10):604-10.
5335. Sodian B, Frith U. Deception and sabotage in autistic, retarded and normal children. J Child Psychol Psychiatry. 1992 Mar;33(3):591-605.
5336. Soiza-Reilly M, Commons KG. Glutamatergic drive of the dorsal raphe nucleus. J Chem Neuroanat. 2011 Jul;41(4):247-55.
5337. Soiza-Reilly M, Commons KG. Unraveling the architecture of the dorsal raphe synaptic neuropil using high-resolution neuroanatomy. Front Neural Circuits. 2014 Aug 26;8:105.
5338. Soja PJ, Morales FR, Baranyi A, Chase MH. Effect of inhibitory amino acid antagonists on IPSPs induced in lumbar motoneurons upon stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis during active sleep. Brain Res. 1987 Oct 13;423(1-2):353-8.

5339. Solanka L, van Rossum MC, Nolan MF. Noise promotes independent control of gamma oscillations and grid firing within recurrent attractor networks. Elife. 2015 Jul 6;4:e06444.
5340. Solano-Flores LP, Rosas-Arellano MP, Ciriello J. Fos induction in central structures after afferent renal nerve stimulation. Brain Res. 1997 Apr 4;753(1):102-19.
5341. Solberg Nes L, Roach AR, Segerstrom SC. Executive functions, self-regulation, and chronic pain: a review. Ann Behav Med. 2009 Apr;37(2):173-83.
5342. Soldozy S et al. A systematic review of endovascular stent-electrode arrays, a minimally invasive approach to brain-machine interfaces. Neurosurg Focus. 2020;49(1):E3.
5343. Soleng AF, Chiu K, Raastad M. Unmyelinated axons in the rat hippocampus hyperpolarize and activate an H current when spike frequency exceeds 1 Hz. J Physiol. 2003 a;552(Pt 2):459-70.
5344. Soleng AF, Raastad M, Andersen P. Conduction latency along CA3 hippocampal axons from rat. Hippocampus. 2003 b;13(8):953-61.
5345. Solis-Castro OO, Rivolta MN, Boissonade FM. Neural Crest-Derived Stem Cells (NCSCs) Obtained from Dental-Related Stem Cells (DRSCs): A Literature Review on Current Knowledge and Directions toward Translational Applications. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2714.
5346. Solodkin A, Van Hoesen GW. Entorhinal cortex modules of the human brain. J Comp Neurol. 1996 Feb 19;365(4):610-7.
5347. Solstad T et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. Science. 2008 Dec 19;322(5909):1865-8.
5348. Solstrand Dahlberg L et al. Brain changes after spinal cord injury, a quantitative meta-analysis and review. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jul;90:272-93.
5349. Soltesz I, Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. Nat Neurosci. 2018 Apr;21(4):484-93.
5350. Soman K, Chakravarthy S, Yartsev MM. A hierarchical anti-Hebbian network model for the formation of spatial cells in three-dimensional space. Nat Commun. 2018 Oct 2;9(1):4046.
5351. Somana R, Walberg F. The cerebellar projection from the paratrigeminal nucleus in the cat. Neurosci Lett. 1979 Nov;15(1):49-54.
5352. Somia IK et al. Prevalence of and risk factors for anal high-risk HPV among HIV-negative and HIV-positive MSM and transgender women in three countries at South-East Asia. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(10):e9898.
5353. Sommerfeld DK et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke. 2004 Jan;35(1):134-9.
5354. Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. J Physiol. 2005 Jan 1;562(Pt 1):9-26.
5355. Song AH et al. Pharmacological modulation of noradrenergic arousal circuitry disrupts functional connectivity of the locus ceruleus in humans. J Neurosci. 2017 Jul 19;37(29):6938-45.
5356. Song H et al. Nanometer ultrastructural brain damage following low intensity primary blast wave exposure. Neural Regen Res. 2018 Sep;13(9):1516-9.
5357. Song J et al. Neuronal circuitry mechanisms regulating adult mammalian neurogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Aug 1;8(8):a018937.
5358. Song M et al. Ultrasonic neuromodulation mediated by mechanosensitive ion channels: current and future. Front Neurosci. 2023;17:1232308.
5359. Song N et al. Acid sensing ion channel 1 in lateral hypothalamus contributes to breathing control. PLoS One. 2012;7(7):e39982.
5360. Soriano E, Frotscher M. Spiny nonpyramidal neurons in the CA3 region of the rat hippocampus are glutamate-like immunoreactive and receive convergent mossy fiber input. J Comp Neurol. 1993 Jul 15;333(3):435-48.
5361. Soriano J et al. Differential temperature sensitivity of synaptic and firing processes in a neural mass model of epileptic discharges explains heterogeneous response of experimental epilepsy to focal brain cooling. PLoS Comput Biol. 2017 Oct 5;13(10):e1005736.
5362. Sorokina O et al. A unified resource and configurable model of the synapse proteome and its role in disease. Sci Rep. 2021 May 11;11(1):9967. Erratum in: Sci Rep. 2021 Aug 4;11(1):16240.
5363. Sorrells S et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):377-81.
5364. Souffi S et al. When and How Does the Auditory Cortex Influence Subcortical Auditory Structures? New Insights About the Roles of Descending Cortical Projections. Front Neurosci. 2021 Aug 3;15:690223.
5365. Sousa AMM et al. Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development. Cell. 2017 Jul 13;170(2):226-247.
5366. Sousa M et al. The pronociceptive dorsal reticular nucleus contains mostly tonic neurons and shows a high prevalence of spontaneous activity in block preparation. J Neurophysiol. 2014 Apr;111(7):1507-18.
5367. Sousa N et al. Maintenance of hippocampal cell numbers in young and aged rats submitted to chronic unpredictable stress. Comparison with the effects of corticosterone treatment. Stress. 1998 Dec;2(4):237-49.
5368. Sowden S et al. Transcranial Current Stimulation of the Temporoparietal Junction Improves Lie Detection. Curr Biol. 2015 Sep 21;25(18):2447-51.
5369. Spain WJ, Schwindt PC, Crill WE. Post-inhibitory excitation and inhibition in layer V pyramidal neurones from cat sensorimotor cortex. J Physiol. 1991 Mar;434:609-26.
5370. Spain WJ, Schwindt PC, Crill WE. Two transient potassium currents in layer V pyramidal neurones from cat sensorimotor cortex. J Physiol. 1991 Mar;434:591-607.
5371. Spasojević GD et al. Morphological variability of the subcallosal area of man. Surg Radiol Anat. 2011;33(4):313-8.
5372. Spasojević G et al. Morphology and digitally aided morphometry of the human paracentral lobule. Folia Morphol (Warsz). 2013 Feb;72(1):10-6.
5373. Spector R, Johanson CE. The nexus of vitamin homeostasis and DNA synthesis and modification in mammalian brain. Mol Brain. 2014 Jan 10;7:3.
5374. Spector R. Vitamin transport diseases of brain: focus on folates, thiamine and riboflavin. Brain Disord Ther. 2014;3(2):120.
5375. Spector R et al. A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans. Exp Neurol. 2015 May;267:78-86.
5376. Spee B et al. Neuropsychopharmacological aesthetics: a theoretical consideration of pharmacological approaches to causative brain study in aesthetics and art. Prog Brain Res. 2018;237:343-72.
5377. Spence AR, Rousseau MC, Parent MÉ. Sexual partners, sexually transmitted infections, and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol. 2014 Dec;38(6):700-7.
5378. Spencer NJ, Costa M. Rhythmicity in the Enteric Nervous System of Mice. Adv Exp Med Biol. 2022;1383:295-306.
5379. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(6):338-51.
5380. Spencer NJ et al. Advances in colonic motor complexes in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021;320(1):G12-G29.
5381. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex. Biol Psychiatry. 2015 Jun 1;77(11):940-50.
5382. Spiegel JL et al. Variation of the cochlear anatomy and cochlea duct length: analysis with a new tablet-based software. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Apr;279(4):1851-61.
5383. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. Tissue Antigens. 2014 Oct;84(4):374-60.
5384. Spitzer NC. Activity-dependent neurotransmitter respecification. Nat Rev Neurosci. 2012 Jan 18;13(2):94-106.
5385. Spitzer NC. How GABA generates depolarization. J Physiol. 2010 Mar 1;588(Pt 5):757-8.
5386. Spitzer NC. Neurotransmitter Switching? No surprise. Neuron. 2015 Jun 3;86(5):1131-44.
5387. Spoendlin H, Schrott A. Analysis of the human auditory nerve. Hear Res. 1989 Dec;43(1):25-38.
5388. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci. 2008 Mar;9(3):206-21.
5389. Spyer KM, Gourine AV. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009 Sep 12;364(1529):2603-10.
5390. Spyer KM. To breathe or not to breathe? That is the question. Exp Physiol. 2009 Jan;94(1):1-10.
5391. Squair JW et al. Emergency management of autonomic dysreflexia with neurologic complications. CMAJ. 2016 Oct 18;188(15):1100-3.
5392. Squier W et al. Demonstration of fluid channels in human dura and their relationship to age and intradural bleeding. Childs Nerv Syst. 2009 Aug;25(8):925-31.

5393. Staal JA et al. Initial calcium release from intracellular stores followed by calcium dysregulation is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. J Neurochem. 2010 Mar;112(5):1147-55.
5394. Staats AW. Neurological exclusiveness or unified science inclusiveness: Comment on Schwartz et al. (2016). Am Psychol. 2016 Dec;71(9):894-95.
5395. Stackman RW, Clark AS, Taube JS. Hippocampal spatial representations require vestibular input. Hippocampus. 2002;12(3):291-303.
5396. Stackman RW, Taube JS. Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence on vestibular input. J Neurosci. 1997 Jun 1;17(11):4349-58.
5397. Stackman RW, Taube JS. Firing properties of rat lateral mamillaris single units: head direction, head pitch, and angular head velocity. J Neurosci. 1998 Nov 1;18(21):9020-37.
5398. Staddon JE, Chelaru IM, Higa JJ. A tuned-trace theory of interval-timing dynamics. J Exp Anal Behav. 2002 Jan;77(1):105-24.
5399. Staddon JE, Higa JJ. Multiple time scales in simple habituation. Psychol Rev. 1996 Oct;103(4):720-33.
5400. Staddon JE, Higa JJ. Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing. J Exp Anal Behav. 1999 Mar;71(2):215-51.
5401. Stahl PD, Raposo G. Extracellular vesicles: exosomes and microvesicles, integrators of homeostasis. Physiology (Bethesda). 2019 May 1;34(3):169-77.
5402. Stamm S et al. The activity of the serotonin receptor 2C is regulated by alternative splicing. Hum Genet. 2017 Sep;136(9):1079-91.
5403. Stanfield AC et al. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. Eur Psychiatry. 2008 Jun;23(4):289-99.
5404. Stapornwongkul KS, Vincent JP. Generation of extracellular morphogen gradients: the case for diffusion. Nat Rev Genet. 2021 Jun;22(6):393-411.
5405. Star EN, Kwiatkowski DJ, Murthy VN. Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. Nat Neurosci. 2002 Mar;5(3):239-46.
5406. Starowicz-Filip A et al. Cerebellar cognitive affective syndrome CCAS — a case report. Arch Psychiatry Psychother. 2013;15(3):57-64.
5407. Staud R. Is it all central sensitization? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. Curr Rheumatol Rep. 2010 Dec;12(6):448-54.
5408. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Apr;25(2):155-64.
5409. Staud R et al. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2009 Sep;145(1-2):96-104.
5410. Stavrakis AI et al. Current Animal Models of Postoperative Spine Infection and Potential Future Advances. Front Med (Lausanne). 2015 May 26;2:34.
5411. Stavrakis S, Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017 Dec;6(4):186-190.
5412. Stavrakis S et al. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2015 Mar–Apr;1(1-2):1-13.
5413. Steenbergen L et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Jun;25(6):773-8.
5414. Steeves JD. Bench to bedside: challenges of clinical translation. Prog Brain Res. 2015;218:227-39.
5415. Stefańska A, Péault B, Mullins JJ. Renal pericytes: multifunctional cells of the kidneys. Pflugers Arch. 2013 Jun;465(6):767-73.
5416. Steidl S et al. Optogenetic excitation in the ventral tegmental area of glutamatergic or cholinergic inputs from the laterodorsal tegmental area drives reward. Eur J Neurosci. 2017 Feb;45(4):559-71.
5417. Stein ML et al. Cognitive outcomes in pediatric heart transplant recipients bridged to transplantation with ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2013 Feb;32(2):212-20.
5418. Steinbeck JA, Studer L. Moving stem cells to the clinic: potential and limitations for brain repair. Neuron. 2015 Apr 8;86(1):187-206.
5419. Steininger TL, Rye DB, Wainer BH. Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies. J Comp Neurol. 1992 Jul 22;321(4):515-43.
5420. Stensola H et al. The entorhinal grid map is discretized. Nature. 2012 Dec 6;492(7427):72-8.
5421. Stenzel AE et al. The intersection of sexual orientation with race and ethnicity in cervical cancer screening. Cancer. 2022 Jul 15;128(14):2753-9.
5422. Stephan H. Allocortex. Springer-Verlag, Berlin. 1975; 1000 p.
5423. Stephens T, Parmar H, Cornblath W. Giant tumefactive perivascular spaces. J Neurol Sci. 2008 Mar 15;266(1-2):171-3.
5424. Steriade M et al. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 May 15;88(10):4396-400.
5425. Sterkers O, Ferrary E, Amiel C. Production of inner ear fluids. Physiol Rev. 1988 Oct;68(4):1083-128.
5426. Stern ER et al. Neural correlates of interoception: Effects of interoceptive focus and relationship to dimensional measures of body awareness. Hum Brain Mapp. 2017 Dec;38(12):6068-82.
5427. Sternberg JR et al. Pkd2l1 is required for mechanoception in cerebrospinal fluid-contacting neurons and maintenance of spine curvature. Nat Commun. 2018 Sep 18;9(1):3804.
5428. Sterpenich V et al. The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. J Neurosci. 2006 Jul 12;26(28):7416-23.
5429. Stettner GM et al. Evidence that adrenergic ventrolateral medullary cells are activated whereas precerebellar lateral reticular nucleus neurons are suppressed during REM sleep. PLoS One. 2013 Apr 22;8(4):e62410.
5430. Stevens JR. Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. Am J Psychiatry. 2002 May;159(5):713-9.
5431. Stevenson RF et al. Hippocampal CA1 gamma power predicts the precision of spatial memory judgments. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 2;115(40):10148-53.
5432. Stevenson RJ, Mahmut M, Rooney K. Individual differences in the interoceptive states of hunger, fullness and thirst. Appetite. 2015 Dec;95:44-57.
5433. Stevenson V, Playford D. Neurological rehabilitation and the management of spasticity. Medicine. 2012;40(9):513-7.
5434. Stichel CC et al. Inhibition of collagen IV deposition promotes regeneration of injured CNS axons. Eur J Neurosci. 1999 Feb;11(2):632-46.
5435. Stier M. Normative preconditions for the assessment of mental disorder. Front Psychol. 2013 Sep 9;4:611.
5436. Stier M et al. The philosophy of psychiatry and biologism. Front Psychol. 2014 Sep 18;5:1032.
5437. Stimmer H. Enlargement of the cochlear aqueduct: does it exist? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Nov;268(11):1655-61.
5438. Stimpson CD et al. Biochemical specificity of von Economo neurons in hominoids. Am J Hum Biol. 2011 Jan–Feb;23(1):22-8.
5439. Stoeckel ME et al. Cerebrospinal fluid-contacting neurons in the rat spinal cord, a gamma-aminobutyric acidergic system expressing the P2X2 subunit of purinergic receptors, PSA-NCAM, and GAP-43 immunoreactivities: light and electron microscopic study. J Comp Neurol. 2003 Mar 3;457(2):159-74.
5440. Stoffel JT et al. Fertility and sexuality in the spinal cord injury patient. World J Urol. 2018 Oct;36(10):1577-85.
5441. Stone J et al. The mechanical cause of age-related dementia (Alzheimer's disease): the brain is destroyed by the pulse. J Alzheimers Dis. 2015;44(2):355-73.
5442. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography of the human cerebellum. Handb Clin Neurol. 2018;154:59-70.
5443. Stopper CM, Floresco SB. What's better for me? Fundamental role for lateral habenula in promoting subjective decision biases. Nat Neurosci. 2014 Jan;17(1):33-5.
5444. Storm L, Tressoldi P. Meta-analysis of free-response studies 2009-2018: assessing the noise-reduction model ten years on. Preprint. In press Journal of the Society for Psychical Research. 2021:1-28. Available from: https://psyarxiv.com/3d7at/.
5445. Storm L, Tressoldi PE, Di Risio L. Meta-analysis of free-response studies, 1992-2008: assessing the noise reduction model in parapsychology. Psychol Bull. 2010 Jul;136(4):471-85.
5446. Storm L, Tressoldi PE, Utts J. Testing the Storm et al. (2010) meta-analysis using Bayesian and frequentist approaches: reply to Rouder et al. (2013). Psychol Bull. 2013 Jan;139(1):248-54.
5447. Stornetta RL, Guyenet PG. C1 neurons: a nodal point for stress? Exp Physiol. 2018 Mar 1;103(3):332-6.
5448. Stornetta RL, Guyenet PG. Distribution of glutamic acid decarboxylase mRNA-containing neurons in rat medulla projecting to thoracic spinal cord in relation to monoaminergic brainstem neurons. J Comp Neurol. 1999 May 10;407(3):367-80.

5449. Stornetta RL et al. Afferent and efferent connections of C1 cells with spinal cord or hypothalamic projections in mice. Brain Struct Funct. 2016 Nov;221(8):4027-44.
5450. Stoupi NA et al. Heartbeat-evoked potentials following voluntary hyperventilation in epilepsy patients: respiratory influences on cardiac interoception. Front Neurosci. 2024;18:1391437.
5451. Stößel A et al. Development of molecular tools based on the dopamine D3 receptor ligand FAUC 329 showing inhibiting effects on drug and food maintained behavior. Bioorg Med Chem. 2017;25(13):3491-9.
5452. Strachan GD et al. Chemokine- and neurotrophic factor-induced changes in E2F1 localization and phosphorylation of the retinoblastoma susceptibility gene product (pRb) occur by distinct mechanisms in murine cortical cultures. Exp Neurol. 2005 Jun;193(2):455-68.
5453. Strange BA et al. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. Nat Rev Neurosci. 2014 Oct;15(10):655-69.
5454. Strawson G. Consciousness and its place in nature (2nd ed.), A. Freeman (ed.). Exeter (UK), Imprint Academic, 2024. 390 p.
5455. Streit A. The cranial sensory nervous system: specification of sensory progenitors and placodes. У книзі: StemBook [Internet]. Cambridge (MA), Harvard Stem Cell Institute, 2008. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27038/.
5456. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. Annu Rev Neurosci. 2009;32:413-34.
5457. Striedter GF, Srinivasan S, Monuki ES. Cortical folding: when, where, how, and why? Annu Rev Neurosci. 2015 Jul 8;38:291-307.
5458. Strigo IA, Craig AD. Interoception, homeostatic emotions and sympathovagal balance. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160010.
5459. Stringer C et al. Spontaneous behaviors drive multidimensional, brainwide activity. Science. 2019 Apr 19;364(6437):255.
5460. Stroh T, Kreienkamp HJ, Beaudet A. Immunohistochemical distribution of the somatostatin receptor subtype 5 in the adult rat brain: predominant expression in the basal forebrain. J Comp Neurol. 1999;412(1):69-82.
5461. Stroobant N, Vingerhoets G. Pre-existing cognitive impairment in candidates for cardiac surgery: an overview. Heart. 2009 Nov;95(22):1820-5.
5462. Strotmann B et al. High-resolution MRI and diffusion-weighted imaging of the human habenula at 7 tesla. J Magn Reson Imaging. 2014 Apr;39(4):1018-26.
5463. Struve AR et al. The use of intercessory prayer to reduce disruptive behaviors of patients with dementia: a pilot feasibility study. J Holist Nurs. 2016 Jun;34(2):135-45.
5464. Stuber G et al. Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease glutamate. J Neurosci. 2010 Jun 16;30(24):8229-33.
5465. Stultz BG et al. Chromosomal stability of mesenchymal stromal cells during in vitro culture. Cytotherapy. 2016 Mar;18(3):336-43.
5466. Sturm T. Consciousness regained? Philosophical arguments for and against reductive physicalism. Dialogues Clin Neurosci. 2012 Mar;14(1):55-63.
5467. Stutterheim SE et al. The worldwide burden of HIV in transgender individuals: An updated systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Dec 1;16(12):e0260063.
5468. Su T et al. Identification of Splice Variants and Isoforms in Transcriptomics and Proteomics. Annu Rev Biomed Data Sci. 2023;6:357-76.
5469. Su YT et al. Whole-brain mapping of direct inputs to and axonal projections from GABAergic neurons in the parafacial zone. Neurosci Bull. 2018 Jun;34(3):485-96.
5470. Suckow SK et al. Columnar distribution of catecholaminergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray and their relationship to efferent pathways. Synapse. 2013 Feb;67(2):94-108.
5471. Sugar J, Moser MB. Episodic memory: neuronal codes for what, where, and when. Hippocampus. 2019 Dec;29(12):1190-205.
5472. Sugaya K, McKinney M. Nitric oxide synthase gene expression in cholinergic neurons in the rat brain examined by combined immunocytochemistry and in situ hybridization histochemistry. Brain Res Mol Brain Res. 1994;23(1-2):111-25.
5473. Sugo T et al. Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Oct 24;310(3):860-8.
5474. Suh H, Deng W, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:253-75.
5475. Sukstanskii AL, Yablonskiy DA. Theoretical model of temperature regulation in the brain during changes in functional activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Aug 8;103(32):12144-9.
5476. Sun BL et al. Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. Prog Neurobiol. 2018 Apr–May;163-164:118-43.
5477. Sun C et al. Distinct speed dependence of entorhinal island and ocean cells, including respective grid cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jul 28;112(30):9466-71.
5478. Sun D et al. Risk of prostate cancer in men with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Mar;24(1):24-34.
5479. Sun H et al. Sensing of blood pressure increase by transient receptor potential vanilloid 1 receptors on baroreceptors. J Pharmacol Exp Ther. 2009 Dec;331(3):851-9.
5480. Sun X et al. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. J Neuroinflammation. 2016 Oct 6;13(1):260.
5481. Sun Y, Wang C, Dai J. Biophotons as neural communication signals demonstrated by in situ biophoton autography. Photochem Photobiol Sci. 2010;9(3):315-22.
5482. Sun Y et al. Local and long-range circuit connections to hilar mossy cells in the dentate gyrus. eNeuro. 2017 Apr 19;4(2):ENEURO.0097-17.2017.
5483. Supple WF Jr, Kapp BS. Anatomical and physiological relationships between the anterior cerebellar vermis and the pontine parabrachial nucleus in the rabbit. Brain Res Bull. 1994;33(5):561-74.
5484. Sur C, Betz H, Schloss P. Immunocytochemical detection of the serotonin transporter in rat brain. Neuroscience. 1996;73(1):217-31.
5485. Sürmeli G et al. Molecularly defined circuitry reveals input-output segregation in deep layers of the medial entorhinal cortex. Neuron. 2015 Dec 2;88(5):1040-53.
5486. Suschinsky KD, Dawson SJ, Chivers ML. Assessing the relationship between sexual concordance, sexual attractions, and sexual identity in women. Arch Sex Behav. 2017 Jan;46(1):179-92.
5487. Suthana N et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):502-10.
5488. Sutherland RJ. The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex. Neurosci Biobehav Rev. 1982 Spring;6(1):1-13.
5489. Suto F et al. Interactions between plexin-A2, plexin-A4, and semaphorin 6A control lamina-restricted projection of hippocampal mossy fibers. Neuron. 2007 Feb 15;53(4):535-47.
5490. Suwa B et al. Distribution of serotonin 4(a) receptors in the juvenile rat brain and spinal cord. J Chem Neuroanat. 2014;55:67-77.
5491. Suzuki IK, Vanderhaeghen P. Is this a brain which I see before me? Modeling human neural development with pluripotent stem cells. Development. 2015 Sep 15;142(18):3138-50.
5492. Suzuki J, Osumi N. Neural crest and placode contributions to olfactory development. Curr Top Dev Biol. 2015;111:351-74.
5493. Suzuki K et al. Multisensory integration across exteroceptive and interoceptive domains modulates self-experience in the rubber-hand illusion. Neuropsychologia. 2013 Nov;51(13):2909-17.
5494. Suzuki M et al. D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain. Brain Res. 1998;779(1-2):58-74.
5495. Suzuki TW, Kunimatsu J, Tanaka M. Correlation between pupil size and subjective passage of time in non-human primates. J Neurosci. 2016 Nov 2;36(44):11331-7.
5496. Suzuki WA, Porteros A. Distribution of calbindin D-28k in the entorhinal, perirhinal, and parahippocampal cortices of the macaque monkey. J Comp Neurol. 2002 Sep 30;451(4):392-412.
5497. Svitina H et al. Transplantation of placenta-derived multipotent cells in rats with dimethylhydrazine-induced colon cancer decreases survival rate. Oncol Lett. 2018;15(4):5034-42.
5498. Svob C et al. Religious and spiritual importance moderate relation between default mode network connectivity and familial risk for depression. Neurosci Lett. 2016 Nov 10;634:94-7.

5499. Swaab DF. Sexual orientation and its basis in brain structure and function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 29;105(30):10273-4.
5500. Swadlow HA, Waxman SG. Observations on impulse conduction along central axons. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975 Dec;72(12):5156-9.
5501. Swannell S, Martin G, Page A. Suicidal ideation, suicide attempts and non-suicidal self-injury among lesbian, gay, bisexual and heterosexual adults: findings from an Australian national study. Aust N Z J Psychiatry. 2016 Feb;50(2):145-53.
5502. Swanson LW, Cowan WM. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. J Comp Neurol. 1977 Mar 1;172(1):49-84.
5503. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. Nat Neurosci. 2016 May 26;19(6):771-83.
5504. Sweeney MD et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. Physiol Rev. 2019 Jan 1;99(1):21-78.
5505. Sweetman B, Linninger AA. Cerebrospinal fluid flow dynamics in the central nervous system. Ann Biomed Eng. 2011 Jan;39(1):484-96.
5506. Swieck K et al. Effect of lesion proximity on the regenerative response of long descending propriospinal neurons after spinal transection injury. BMC Neurosci. 2019 Mar 18;20(1):10.
5507. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. Physiol Rev. 2008 Oct;88(4):1277-340.
5508. Syková E. Extrasynaptic volume transmission and diffusion parameters of the extracellular space. Neuroscience. 2004;129(4):861-76.
5509. Sylantyev S et al. Spike-driven glutamate electrodiffusion triggers synaptic potentiation via a homer-dependent mGluR-NMDAR link. Neuron. 2013 Feb 6;77(3):528-41.
5510. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. J Psychopharmacol. 2013 Aug;27(8):659-93.
5511. Szalkai B, Varga B, Grolmusz V. Comparing advanced graph-theoretical parameters of the connectomes of the lobes of the human brain. Cogn Neurodyn. 2018 Dec;12(6):549-59.
5512. Szentágothai J. The 'module-concept' in cerebral cortex architecture. Brain Res. 1975 Sep 23;95(2-3):475-96.
5513. Szentistványi I et al. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. Am J Physiol. 1984 Jun;246(6 Pt 2):F835-44.
5514. Szili-Török T et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2001 May-Jun;22(3):435-8.
5515. Szirmai I, Buzsáki G, Kamondi A. 120 years of hippocampal Schaffer collaterals. Hippocampus. 2012 Jul;22(7):1508-16.
5516. Szocsics P et al. Perisomatic innervation and neurochemical features of giant pyramidal neurons in both hemispheres of the human primary motor cortex. Brain Struct Funct. 2021 Jan;226(1):281-96.
5517. Szot P, Bale TL, Dorsa DM. Distribution of messenger RNA for the vasopressin V1a receptor in the CNS of male and female rats. Brain Res Mol Brain Res. 1994;24(1-4):1-10.
5518. Szucs P et al. Local axon collaterals of lamina I projection neurons in the spinal cord of young rats. J Comp Neurol. 2010 Jul 15;518(14):2645-65.
5519. Szymoniuk M et al. Molecular Mechanisms and Clinical Application of Multipotent Stem Cells for Spinal Cord Injury. Cells. 2022;12(1):120.
5520. Szymusiak R et al. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. Brain Res. 1998 Aug 24;803(1-2):178-88.
5521. T Noghani M et al. Gastrointestinal headache; a narrative review. Emerg (Tehran). 2016 Nov;4(4):171-83.
5522. Taal W, Holstege JC. GABA and glycine frequently colocalize in terminals on cat spinal motoneurons. Neuroreport. 1994 Nov 21;5(17):2225-8.
5523. Tabaac AR et al. Prevalence of Chronic Pelvic Pain by Sexual Orientation in a Large Cohort of Young Women in the United States. J Sex Med. 2022 Jun;19(6):1012-23.
5524. Tabansky I et al. Molecular profiling of reticular gigantocellularis neurons indicates that eNOS modulates environmentally dependent levels of arousal. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 17;115(29):E6900–E6909.
5525. Tabansky I et al. Temporally-patterned deep brain stimulation in a mouse model of multiple traumatic brain injury. Behav Brain Res. 2014 Oct 15;273:123-32.
5526. Tadić B, Andjelković M, Melnik R. Functional Geometry of Human Connectomes. Sci Rep. 2019 Aug 19;9(1):12060.
5527. Taggart P, Critchley H, Lambiase PD. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia. Heart. 2011 May;97(9):698-708.
5528. Taggart P et al. Significance of neuro-cardiac control mechanisms governed by higher regions of the brain. Auton Neurosci. 2016 Aug;199:54-65.
5529. Tahayori B, Koceja DM. Activity-dependent plasticity of spinal circuits in the developing and mature spinal cord. Neural Plast. 2012;2012:964843.
5530. Tahsili-Fahadan P, Geocadin RG. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function. Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):559-72.
5531. Tai SK et al. Activation of immobility-related hippocampal theta by cholinergic septohippocampal neurons during vestibular stimulation. Hippocampus. 2012 Apr;22(4):914-25.
5532. Takagi T et al. Novel regenerative therapies based on regionally induced multipotent stem cells in post-stroke brains: their origin, characterization, and perspective. Transl Stroke Res. 2017 Dec;8(6):515-28.
5533. Takahashi K et al. Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2. J Comp Neurol. 2008 Jul 10;509(2):180-9.
5534. Takahashi S et al. Prestin's fast motor kinetics is essential for mammalian cochlear amplification. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Mar 14;120(11):e2217891120.
5535. Takakusaki K et al. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. Neuroscience. 2003 a;119(1):293-308.
5536. Takakusaki K et al. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. J Neural Transm (Vienna). 2016 Jul;123(7):695-729.
5537. Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K. Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments. Neuroscience. 2003 b;121(3):731-46.
5538. Takakusaki K, Ohta Y, Mori S. Single medullary reticulospinal neurons exert postsynaptic inhibitory effects via inhibitory interneurons upon alpha-motoneurons innervating cat hindlimb muscles. Exp Brain Res. 1989;74(1):11-23.
5539. Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. J Mov Disord. 2017 Jan;10(1):1-17.
5540. Takakusaki K et al. Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. Neuroscience. 2004 a;124(2):467-80.
5541. Takakusaki K et al. Discharge properties of medullary reticulospinal neurons during postural changes induced by intrapontine injections of carbachol, atropine and serotonin, and their functional linkages to hindlimb motoneurons in cats. Exp Brain Res. 1994;99(3):361-74.
5542. Takakusaki K et al. Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. Neuroscience. 2004 b;124(1):207-20.
5543. Takakusaki K et al. Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: parallel inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. Neuroscience. 2001;103(2):511-27.
5544. Takakusaki K et al. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. J Physiol. 2005 Nov 1;568(Pt 3):1003-20.
5545. Takakusaki K et al. Pontine microinjection of carbachol and critical zone for inducing postural atonia in reflexively standing decerebrate cats. Neurosci Lett. 1993 b;153(2):185-8.
5546. Takakusaki K et al. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. Neurosci Res. 2004 c;50(2):137-51.
5547. Takakusaki K et al. Synaptic mechanisms acting on lumbar motoneurons during postural augmentation induced by serotonin injection into the rostral pontine reticular formation in decerebrate cats. Exp Brain Res. 1993 a;93(3):471-82.
5548. Takata N. Thalamic reticular nucleus in the thalamocortical loop. Neurosci Res . 2020;156:32-40.
5549. Takata Y et al. Morphological features of large layer V pyramidal neurons in cortical motor-related areas of macaque monkeys: analysis of basal dendrites. Sci Rep. 2021 Feb 18;11(1):4171.
5550. Takemura M, Sugimoto T, Sakai A. Topographic organization of central terminal region of different sensory branches of the rat mandibular nerve. Exp Neurol. 1987 Jun;96(3):540-57.

5551. Takeoka A et al. Noradrenergic innervation of the rat spinal cord caudal to a complete spinal cord transection: effects of olfactory ensheathing glia. Exp Neurol. 2010 Mar;222(1):59-69.
5552. Takeoka A et al. Serotonergic innervation of the caudal spinal stump in rats after complete spinal transection: effect of olfactory ensheathing glia. J Comp Neurol. 2009 Aug 20;515(6):664-76.
5553. Takesue H et al. Human pursuance of equality hinges on mental processes of projecting oneself into the perspectives of others and into future situations. Sci Rep. 2017 Jul 19;7(1):5878.
5554. Takeuchi H et al. The association between resting functional connectivity and creativity. Cereb Cortex. 2012 Dec;22(12):2921-9.
5555. Takeuchi T et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. Nature. 2016 Sep 15;537(7620):357-62.
5556. Takeuchi Y et al. The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies. Front Neural Circuits. 2021;15:701080.
5557. Talbot K, Woolf NJ, Butcher LL. Feline islands of Calleja complex: II. Cholinergic and cholinesterasic features. J Comp Neurol. 1988;275(4):580-603.
5558. Tal I et al. Neural entrainment to the beat: the «missing-pulse» phenomenon. J Neurosci. 2017 Jun 28;37(26):6331-41.
5559. Talley AE et al. Addressing gaps on risk and resilience factors for alcohol use outcomes in sexual and gender minority populations. Drug Alcohol Rev. 2016 Jul;35(4):484-93.
5560. Tallon-Baudry C et al. The neural monitoring of visceral inputs, rather than attention, accounts for first-person perspective in conscious vision. Cortex. 2018 May;102:139-49.
5561. Tamamaki N, Nojyo Y. Crossing fiber arrays in the rat hippocampus as demonstrated by three-dimensional reconstruction. J Comp Neurol. 1991 Jan 15;303(3):435-42.
5562. Tamamaki N, Nojyo Y. Projection of the entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular pressure-injection of neurobiotin. Hippocampus. 1993 Oct;3(4):471-80.
5563. Tamano H et al. Significance of synaptic Zn2+ signaling in zincergic and non-zincergic synapses in the hippocampus in cognition. J Trace Elem Med Biol. 2016 Dec;38:93-8.
5564. Tamburin S et al. Spasticity following brain and spinal cord injury: assessment and treatment. Curr Opin Neurol. 2022;35(6):728-40.
5565. Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. Metabolism. 2018 Jul;84:3-10.
5566. Tamura M et al. K252a, an inhibitor of Trk, disturbs pathfinding of hippocampal mossy fibers. Neuroreport. 2006 Apr 3;17(5):481-6.
5567. Tan AM, Waxman SG. Spinal cord injury, dendritic spine remodeling, and spinal memory mechanisms. Exp Neurol. 2012 May;235(1):142-51.
5568. Tan AM et al. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. J Neurosci. 2012 Sep 12;32(37):12896-908.
5569. Tan AY et al. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. J Am Coll Cardiol. 2006 Jul 4;48(1):132-43.
5570. Tan FC et al. Are there roles for brain cell senescence in aging and neurodegenerative disorders? Biogerontology. 2014 Dec;15(6):643-60.
5571. Tan RH et al. Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. Brain. 2014 Jul;137(Pt 7):2065-76.
5572. Tan RH et al. Von Economo neurons in behavioral variant frontotemporal dementia with underlying Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2019;69(4):963-67.
5573. Tan S, Faull RLM, Curtis MA. The tracts, cytoarchitecture, and neurochemistry of the spinal cord. Anat Rec (Hoboken). 2023;306(4):777-819.
5574. Tan S et al. Cell-cell interactions in the heart: advanced cardiac models and omics technologies. Stem Cell Res Ther. 2024;15(1):362.
5575. Tan W et al. Reelin demarcates a subset of pre-Bötzinger complex neurons in adult rat. J Comp Neurol. 2012 Feb 15;520(3):606-19.
5576. Tang FR, Loke WK, Khoo BC. Postnatal irradiation-induced hippocampal neuropathology, cognitive impairment and aging. Brain Dev. 2017 Apr;39(4):277-93.
5577. Tang H et al. The role of immune cells and associated immunological factors in the immune response to spinal cord injury. Front Immunol. 2023;13:1070540.
5578. Tang Q et al. Anatomical organization and spatiotemporal firing patterns of layer 3 neurons in the rat medial entorhinal cortex. J Neurosci. 2015 Sep 9;35(36):12346-54.
5579. Tang Q et al. Functional architecture of the rat parasubiculum. J Neurosci. 2016 Feb 17;36(7):2289-301.
5580. Tang Q et al. Pyramidal and stellate cell specificity of grid and border representations in layer 2 of medial entorhinal cortex. Neuron. 2014 Dec 17;84(6):1191-7.
5581. Tang R, Dai J. Biophoton signal transmission and processing in the brain. J Photochem Photobiol B. 2014 Oct 5;139:71-5.
5582. Tang R, Dai J. Spatiotemporal imaging of glutamate-induced biophotonic activities and transmission in neural circuits. PLoS One. 2014 Jan 15;9(1):e85643.
5583. Tang Y, Nyengaard JR. A stereological method for estimating the total length and size of myelin fibers in human brain white matter. J Neurosci Methods. 1997;73(2):193-200.
5584. Tang Y et al. Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex. Synapse. 2001 Sep 1;41(3):258-73.
5585. Tang YY, Tang R. Ventral-subgenual anterior cingulate cortex and self-transcendence. Front Psychol. 2013 Dec 27;4:1000.
5586. Tang YY et al. Frontal theta activity and white matter plasticity following mindfulness meditation. Curr Opin Psychol. 2019 Aug;28:294-97.
5587. Tanigawa S, Perantoni AO. Modeling renal progenitors — defining the niche. Differentiation. 2016 Apr–Jun;91(4-5):152-8.
5588. Taniguchi M et al. Identification of tympanic border cells as slow-cycling cells in the cochlea. PLoS One. 2012;7(10):e48544.
5589. Tanikawa S et al. Autopsy findings in the early stage of amyotrophic lateral sclerosis with «dropped head» syndrome. Neuropathology. 2019 Oct;39(5):374-7.
5590. Tanimoto R et al. Detection of temperature difference in neuronal cells. Sci Rep. 2016 Mar 1;6:22071.
5591. Tani T et al. Postnatal structural development of mammalian Basilar Membrane provides anatomical basis for the maturation of tonotopic maps and frequency tuning. Sci Rep. 2021 Apr 7;11(1):7581.
5592. Tanner J, Asbridge M, Wortley S. Our favourite melodies: musical consumption and teenage lifestyles. Br J Sociol. 2008 Mar;59(1):117-44.
5593. Tao YX. AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization. Neurosci Bull. 2012 Apr;28(2):111-20.
5594. Taoka T et al. Brain surface motion imaging to predict adhesions between meningiomas and the brain surface. Neuroradiology. 2010 Nov;52(11):1003-10.
5595. Taoka T et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. Jpn J Radiol. 2017 Apr;35(4):172-8.
5596. Taoufiq Z et al. Hidden proteome of synaptic vesicles in the mammalian brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Dec 29;117(52):33586-96.
5597. Tarchini B. A Reversal in Hair Cell Orientation Organizes Both the Auditory and Vestibular Organs. Front Neurosci. 2021 Sep 27;15:695914.
5598. Tardivel M et al. Tunneling nanotube (TNT)-mediated neuron-to neuron transfer of pathological Tau protein assemblies. Acta Neuropathol Commun. 2016 Nov 4;4(1):117.
5599. Tarlacı S, Pregnolato M. Quantum neurophysics: from non-living matter to quantum neurobiology and psychopathology. Int J Psychophysiol. 2016 May;103:161-73.
5600. Taruffi L et al. Effects of sad and happy music on mind-wandering and the default mode network. Sci Rep. 2017 Oct 31;7(1):14396.
5601. Tasaki I, Kusano K, Byrne PM. Rapid mechanical and thermal changes in the garfish olfactory nerve associated with a propagated impulse. Biophys J. 1989 Jun;55(6):1033-40.
5602. Tashiro A, Minden A, Yuste R. Regulation of dendritic spine morphology by the rho family of small GTPases: antagonistic roles of Rac and Rho. Cereb Cortex. 2000 Oct;10(10):927-38.
5603. Tasker RC, Acerini CL. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? Pediatr Diabetes. 2014 Jun;15(4):261-70.
5604. Tasneem N et al. Brain multimodality monitoring: a new tool in neurocritical care of comatose patients. Crit Care Res Pract. 2017;2017:6097265.
5605. Tatebayashi K et al. Identification of multipotent stem cells in human brain tissue following stroke. Stem Cells Dev. 2017 Jun 1;26(11):787-97.

5606. Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. Front Neurol Neurosci. 2014;34:18-25.
5607. Taube J. Head direction cells. Scholarpedia. 2009;4(12):1787. Available from: http://www.scholarpedia.org/article/Head_direction_cells.
5608. Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. J Neurosci. 1990 a;10(2):420-35.
5609. Taube JS, Muller RU, Ranck JB Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. J Neurosci. 1990 b;10(2):436-47.
5610. Taube JS. Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. J Neurosci. 1995 Jan;15(1 Pt 1):70-86.
5611. Taube JS. The head direction signal: origins and sensory-motor integration. Annu Rev Neurosci. 2007;30:181-207.
5612. Taylor L et al. Neurotrophin-3 gradients established by lentiviral gene delivery promote short-distance axonal bridging beyond cellular grafts in the injured spinal cord. J Neurosci. 2006 Sep 20;26(38):9713-21.
5613. Taylor R, Wiles A. Ring theoretic properties of certain Hecke algebras. Ann Math. 1995;141(3):553-72.
5614. Taylor SR et al. GABAergic and glutamatergic efferents of the mouse ventral tegmental area. J Comp Neurol. 2014 Oct 1;522(14):3308-34.
5615. Taziaux M, Swaab DF, Bakker J. Sex differences in the neurokinin B system in the human infundibular nucleus. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):E2210-20.
5616. Taziaux M et al. Kisspeptin expression in the human infundibular nucleus in relation to sex, gender identity, and sexual orientation. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun;101(6):2380-9.
5617. Tecuatl C et al. Comprehensive Estimates of Potential Synaptic Connections in Local Circuits of the Rodent Hippocampal Formation by Axonal-Dendritic Overlap. J Neurosci. 2021 Feb 24;41(8):1665-83.
5618. Tehse J, Taghibiglou C. The overlooked aspect of excitotoxicity: glutamate-independent excitotoxicity in traumatic brain injuries. Eur J Neurosci. 2019 May;49(9):1157-70.
5619. Teipel S et al. Atrophy and structural covariance of the cholinergic basal forebrain in primary progressive aphasia. Cortex. 2016;83:124-35.
5620. Teipel SJ et al. Brain atrophy in primary progressive aphasia involves the cholinergic basal forebrain and Ayala's nucleus. Psychiatry Res. 2014;221(3):187-94.
5621. Teipel SJ et al. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. Brain. 2005;128(Pt11):2626-44.
5622. Teixeira MJ, Schroeder HK, Lepski G. Evaluating cerebellar dentatotomy for the treatment of spasticity with or without dystonia. Br J Neurosurg. 2015;29(6):772-7.
5623. Teki S, Griffiths TD. Brain bases of working memory for time intervals in rhythmic sequences. Front Neurosci. 2016 Jun 1;10:239.
5624. Teki S, Gu BM, Meck WH. The Persistence of memory: how the brain encodes time in memory. Curr Opin Behav Sci. 2017 Oct;17:178-85.
5625. Teki S et al. Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. J Neurosci. 2011 Mar 9;31(10):3805-12.
5626. Telles-Correia D. The mind-brain gap and the neuroscience-psychiatry gap. J Eval Clin Pract. 2018 Aug;24(4):797-802.
5627. Ten Brinke MM et al. Dynamic modulation of activity in cerebellar nuclei neurons during pavlovian eyeblink conditioning in mice. Elife. 2017 Dec 15;6:e28132.
5628. Ten Donkelaar HJ, Tzourio-Mazoyer N, Mai JK. Toward a Common Terminology for the Gyri and Sulci of the Human Cerebral Cortex. Front Neuroanat. 2018;12:93.
5629. Teng YD. Functional multipotency of stem cells: Biological traits gleaned from neural progeny studies. Semin Cell Dev Biol. 2019 Nov;95:74-83.
5630. Tennant SA et al. Stellate cells in the medial entorhinal cortex are required for spatial learning. Cell Rep. 2018 Jan 30;22(5):1313-24.
5631. Tepper JM, Bolam JP. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. Curr Opin Neurobiol. 2004 Dec;14(6):685-92.
5632. Terhaar J et al. Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. Clin Neurophysiol. 2012 Oct;123(10):1950-7.
5633. Ter Horst GJ et al. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. Neuroscience. 1989;31(3):785-97.
5634. Ter Horst GJ et al. Projections from the rostral parvocellular reticular formation to pontine and medullary nuclei in the rat: involvement in autonomic regulation and orofacial motor control. Neuroscience. 1991;40(3):735-58.
5635. Ternifi R et al. Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white-matter hyperintensity. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Jun;34(6):942-4.
5636. Tetzlaff W et al. Response of rubrospinal and corticospinal neurons to injury and neurotrophins. Prog Brain Res. 1994;103:271-86.
5637. Teune TM et al. Topography of cerebellar nuclear projections to the brain stem in the rat. Prog Brain Res. 2000;124:141-72.
5638. Thacker EL et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. Neurology. 2013 Jul 9;81(2):119-25.
5639. Thagard P. Why cognitive science needs philosophy and vice versa. Top Cogn Sci. 2009 Apr;1(2):237-54.
5640. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. Neurosci Biobehav Rev. 2009 Feb;33(2):81-8.
5641. Thayer JF et al. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. Ann Behav Med. 2009 Apr;37(2):141-53.
5642. Theise ND, Kafatos MC. Fundamental awareness: a framework for integrating science, philosophy and metaphysics. Commun Integr Biol. 2016 May 12;9(3):e1155010.
5643. Thevathasan W et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a clinical review. Mov Disord. 2018 Jan;33(1):10-20.
5644. Thibaut F. The mind-body Cartesian dualism and psychiatry. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):3.
5645. Thielscher A, Pessoa L. Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear-disgust discrimination. J Neurosci. 2007 Mar 14;27(11):2908-17.
5646. Thomas MSC, Ansari D, Knowland VCP. Annual Research Review: Educational neuroscience: progress and prospects. J Child Psychol Psychiatry. 2019 Apr;60(4):477-92.
5647. Thomas RC, Wilson VJ. Marking single neurons by staining with intracellular recording microelectrodes. Science. 1966 Mar 25;151(3717):1538-9.
5648. Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. J Neurophysiol. 2005 Oct;94(4):2844-55.
5649. Thome C et al. Synaptic entrainment of ectopic action potential generation in hippocampal pyramidal neurons. J Physiol. 2018 Nov;596(21):5237-49.
5650. Thompson AG et al. UFLC-derived CSF extracellular vesicle origin and proteome. Proteomics. 2018 Dec;18(24):e1800257.
5651. Thompson AJ et al. Rapid changes in tissue mechanics regulate cell behaviour in the developing embryonic brain. Elife. 2019 Jan 15;8:e39356.
5652. Thompson JM, Neugebauer V. Cortico-limbic pain mechanisms. Neurosci Lett. 2019 May 29;702:15-23.
5653. Thompson MJ et al. Early radial positional information in the cochlea is optimized by a precise linear BMP gradient and enhanced by SOX2. Sci Rep. 2023 May 26;13(1):8567.
5654. Thompson R, Casali C, Chan C. Forskolin and IBMX induce neural transdifferentiation of MSCs through downregulation of the NRSF. Sci Rep. 2019 Feb 27;9(1):2969.
5655. Thorin-Trescases N et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018 Jun 1;314(6):H1214–H1224.
5656. Thorne RG, Hrabetová S, Nicholson C. Diffusion of epidermal growth factor in rat brain extracellular space measured by integrative optical imaging. J Neurophysiol. 2004 Dec;92(6):3471-81.
5657. Thorne RG, Nicholson C. In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 4;103(14):5567-72.
5658. Thrane AS et al. Filtering the muddied waters of brain edema. Trends Neurosci. 2015 Jun;38(6):333-5.
5659. Thrane AS et al. General anesthesia selectively disrupts astrocyte calcium signaling in the awake mouse cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Nov 13;109(46):18974-9.
5660. Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 Apr;288(4):R819-27.

5661. Thrower E et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Amongst Individuals with Gender Dysphoria: A Systematic Review. J Autism Dev Disord. 2020 Mar;50(3):695-706. doi: 10.1007/s10803-019-04298-1. PMID: 31732891.
5662. Thulasiram MR, Ogier JM, Dabdoub A. Hearing Function, Degeneration, and Disease: Spotlight on the Stria Vascularis. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 4;10:841708.
5663. Tian F et al. The association between visual creativity and cortical thickness in healthy adults. Neurosci Lett. 2018 Sep 14;683:104-10.
5664. Tian L, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Strategies for regeneration of components of nervous system: scaffolds, cells and biomolecules. Regen Biomater. 2015 Mar;2(1):31-45.
5665. Tiessen A, Pérez-Rodríguez P, Delaye-Arredondo LJ. Mathematical modeling and comparison of protein size distribution in different plant, animal, fungal and microbial species reveals a negative correlation between protein size and protein number, thus providing insight into the evolution of proteomes. BMC Res Notes. 2012 Feb 1;5:85.
5666. Tigges J, Herndon JG, Peters A. Neuronal population of area 4 during the life span of the rhesus monkey. Neurobiol Aging. 1990 May-Jun;11(3):201-8.
5667. Tigges J. Novel inclusion bodies in Betz cells of cortical area 4 of aged rhesus monkeys. Anat Rec. 1992 May;233(1):162-8.
5668. Timmermann A et al. Dysfunction of NG2 glial cells affects neuronal plasticity and behavior. Glia. 2023;71(6):1481-501.
5669. Timsit Y, Bennequin D. Nervous-like circuits in the ribosome facts, hypotheses and perspectives. Int J Mol Sci. 2019 Jun 14;20(12):2911.
5670. Timsit Y, Grégoire SP. Towards the Idea of Molecular Brains. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11868.
5671. Titman R, Liang J, Craven BC. Diagnostic accuracy and feasibility of depression screening in spinal cord injury: a systematic review. J Spinal Cord Med. 2019 Oct;42(sup1):99-107.
5672. Toda C et al. POMC neurons: from birth to death. Annu Rev Physiol. 2017 Feb 10;79:209-36.
5673. Toda T, Gage FH. Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity. Cell Tissue Res. 2018 Sep;373(3):693-709.
5674. Toda T et al. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. Mol Psychiatry. 2019 Jan;24(1):67-87.
5675. Toda T et al. Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with post-stroke spasticity. PLoS One. 2014 Dec 29;9(12):e114328.
5676. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. Nat Rev Neurosci. 2010 Dec;11(12):823-36.
5677. Todd AJ. Plasticity of inhibition in the spinal cord. Handb Exp Pharmacol. 2015;227:171-90.
5678. Todd AJ et al. Neurokinin 1 receptor-expressing projection neurons in laminae III and IV of the rat spinal cord have synaptic AMPA receptors that contain GluR2, GluR3 and GluR4 subunits. Eur J Neurosci. 2009 Feb;29(4):718-26.
5679. Todd NP, Cody FW. Vestibular responses to loud dance music: a physiological basis of the «rock and roll threshold»? J Acoust Soc Am. 2000 Jan;107(1):496-500.
5680. Todd NP et al. Vestibular receptors contribute to cortical auditory evoked potentials. Hear Res. 2014 Mar;309(100):63-74.
5681. Tognini P. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment. Front Cell Neurosci. 2017 Feb 7;11:25.
5682. Tokita K, Boughter JD Jr. Sweet-bitter and umami-bitter taste interactions in single parabrachial neurons in C57BL/6J mice. J Neurophysiol. 2012 Oct;108(8):2179-90.
5683. Tollefsen E, Fondenes O. Respiratory complications associated with spinal cord injury. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012;132(9):1111-4.
5684. Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. Psychol Rev. 1948 Jul;55(4):189-208.
5685. Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. Neuropathology. 2004 Dec;24(4):269-83.
5686. Tomaselli S, Locatelli F, Gallo A. The RNA editing enzymes ADARs: mechanism of action and human disease. Cell Tissue Res. 2014 Jun;356(3):527-32.
5687. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity hubs in the human brain. Neuroimage. 2011 Aug 1;57(3):908-17.
5688. Tomey MI, Komotar RJ, Mocco J. Herophilus, Erasistratus, Aretaeus, and Galen: ancient roots of the Bell-Magendie Law. Neurosurg Focus. 2007;23(1):E12.
5689. Tominaga S et al. Immunocytochemical localization of alpha-, beta I-, beta II- and gamma-subspecies of protein kinase C in the motor and premotor cortices of the rhesus monkey. Neurosci Res. 1993 May;16(4):275-86.
5690. Tonnesen A et al. Geometrical membrane curvature as an allosteric regulator of membrane protein structure and function. Biophys J. 2014 Jan 7;106(1):201-9.
5691. Toorop RJ et al. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. J Vasc Surg. 2009 Jul;50(1):177-82.
5692. Tooyama I et al. Immunohistochemical study of A2B5-positive ganglioside in postmortem human brain tissue of Alzheimer disease, amyotrophic lateral sclerosis, progressive supranuclear palsy and control cases. Neurosci Lett. 1992 Feb 17;136(1):91-4.
5693. Topchiy I et al. Functional topography of respiratory, cardiovascular and pontine-wave responses to glutamate microstimulation of the pedunculopontine tegmentum of the rat. Respir Physiol Neurobiol. 2010 Aug 31;173(1):64-70.
5694. Torrealba F et al. Histamine and motivation. Front Syst Neurosci. 2012 Jul 4;6:51.
5695. Torres-Espín A et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells and olfactory ensheathing cells transplantation after spinal cord injury — a morphological and functional comparison in rats. Eur J Neurosci. 2014 May;39(10):1704-17.
5696. Torres-Espín A et al. Immunosuppression of allogenic mesenchymal stem cells transplantation after spinal cord injury improves graft survival and beneficial outcomes. J Neurotrauma. 2015 Mar 15;32(6):367-80.
5697. Tort ABL, Brankačk J, Draguhn A. Respiration-entrained brain rhythms are global but often overlooked. Trends Neurosci. 2018 Apr;41(4):186-97.
5698. Tort ABL et al. Global coordination of brain activity by the breathing cycle. Nat Rev Neurosci. 2025;26(6):333-53.
5699. Tortarolo M et al. Lack of TNF-alpha receptor type 2 protects motor neurons in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis and in mutant SOD1 mice but does not affect disease progression. J Neurochem. 2015 Oct;135(1):109-24.
5700. Torterolo P, Lagos P, Monti JM. Melanin-concentrating hormone: a new sleep factor? Front Neurol. 2011 Mar 18;2:14.
5701. Torterolo P, Sampogna S, Chase MH. Hypocretinergic and non-hypocretinergic projections from the hypothalamus to the REM sleep executive area of the pons. Brain Res. 2013 Jan 23;1491:68-77.
5702. Torterolo P, Sampogna S, Chase MH. MCHergic projections to the nucleus pontis oralis participate in the control of active (REM) sleep. Brain Res. 2009 May 1;1268:76-87.
5703. Torterolo P et al. Melanin-concentrating hormone (MCH): role in REM sleep and depression. Front Neurosci. 2015 Dec 17;9:475.
5704. Tortora L et al. Neuroprediction and A.I. in forensic psychiatry and criminal justice: a neurolaw perspective. Front Psychol. 2020 Mar 17;11:220.
5705. Tosevski J, Malobabic S, Ilic A. The neurons of the human magnocellular septal nuclei: a Golgi study. Ann Anat. 1993;175(5):403-9.
5706. Tosoni G, Conti M, Diaz Heijtz R. Bacterial peptidoglycans as novel signaling molecules from microbiota to brain. Curr Opin Pharmacol. 2019 Oct;48:107-13.
5707. Toth P et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 Jan 1;312(1):H1–H20.
5708. Tower J. Sex-specific gene expression and life span regulation. Trends Endocrinol Metab. 2017 Oct;28(10):735-47.
5709. Toyama BH, Hetzer MW. Protein homeostasis: live long, won't prosper. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jan;14(1):55-61.
5710. Toyoshima Y et al. Pathological involvement of the motor neuron system and hippocampal formation in motor neuron disease-inclusion dementia. Acta Neuropathol. 2003 Jul;106(1):50-6.
5711. Tozzi A, Peters JF, Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Marijuán PC. Topodynamics of metastable brains. Phys Life Rev. 2017;21:1-20.
5712. Tozzi A, Peters JF, Çankaya MN. The informational entropy endowed in cortical oscillations. Cogn Neurodyn. 2018 Oct;12(5):501-7.
5713. Tozzi A, Peters JF. From abstract topology to real thermodynamic brain activity. Cogn Neurodyn. 2017 b;11(3):283-92.
5714. Tozzi A, Peters JF. Towards a fourth spatial dimension of brain activity. Cogn Neurodyn. 2016 Jun;10(3):189-99.
5715. Tozzi A, Peters JF. Towards topological mechanisms underlying experience acquisition and transmission in the human brain. Integr Psychol Behav Sci. 2017 a;51(2):303-23.
5716. Tozzi A, Peters JF. What is it like to be «the same»? Prog Biophys Mol Biol. 2018 Mar;133:30-5.

5717. Tozzi A, Zare M, Benasich AA. New perspectives on spontaneous brain activity: dynamic networks and energy matter. Front Hum Neurosci. 2016 May 26;10:247.
5718. Tozzi A. Information processing in the CNS: a supramolecular chemistry? Cogn Neurodyn. 2015 Oct;9(5):463-77.
5719. Tóth K, Freund TF. Calbindin D28k-containing nonpyramidal cells in the rat hippocampus: their immunoreactivity for GABA and projection to the medial septum. Neuroscience. 1992 Aug;49(4):793-805.
5720. Tracey KJ. Reflex control of immunity. Nat Rev Immunol. 2009 Jun;9(6):418-28.
5721. Tran AP, Warren PM, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. Physiol Rev. 2018 Apr 1;98(2):881-917.
5722. Tran NK et al. Prevalence of 12 Common Health Conditions in Sexual and Gender Minority Participants in the All of Us Research Program. JAMA Netw Open. 2023 Jul 3;6(7):e2324969.
5723. Tran US, Kossmeier M, Voracek M. Associations of bisexuality and homosexuality with handedness and footedness: a latent variable analysis approach. Arch Sex Behav. 2019 Jul;48(5):1451-61.
5724. Trapp S, Cork SC. PPG neurons of the lower brain stem and their role in brain GLP-1 receptor activation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Oct 15;309(8):R795-804.
5725. Traub RD, Whittington MA, Gutiérrez R, Draguhn A. Electrical coupling between hippocampal neurons: contrasting roles of principal cell gap junctions and interneuron gap junctions. Cell Tissue Res. 2018;373(3):671-91.
5726. Trautmann EM et al. Dendritic calcium signals in rhesus macaque motor cortex drive an optical brain-computer interface. Nat Commun. 2021 Jun 17;12(1):3689.
5727. Travers JB et al. Neurotransmitter phenotypes of intermediate zone reticular formation projections to the motor trigeminal and hypoglossal nuclei in the rat. J Comp Neurol. 2005 Jul 18;488(1):28-47.
5728. Trawczynski M et al. Restoring Motor Neurons in Spinal Cord Injury With Induced Pluripotent Stem Cells. Front Cell Neurosci. 2019;13:369.
5729. Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the «internal clock». Psychol Monogr. 1963;77(13):1-31.
5730. Tremblay RE, Côté SM. Sex differences in the development of physical aggression: An intergenerational perspective and implications for preventive interventions. Infant Ment Health J. 2019 Jan;40(1):129-40.
5731. Tress ML, Abascal F, Valencia A. Alternative Splicing May Not Be the Key to Proteome Complexity. Trends Biochem Sci. 2017 Feb;42(2):98-110.
5732. Tressoldi PE, Facco E, Lucangeli D. On the primacy and irreducible nature of first-person versus third-person information. F1000Res. 2017 Feb 1;6:99.
5733. Tressoldi PE. Extraordinary claims require extraordinary evidence: the case of non-local perception, a classical and bayesian review of evidences. Front Psychol. 2011 Jun 10;2:117.
5734. Tressoldi PE et al. A macroscopic violation of no-signaling in time inequalities? How to test temporal entanglement with behavioral observables. Front Psychol. 2015 b;6:1061.
5735. Tressoldi PE et al. Does psychophysiological predictive anticipatory activity predict real or future probable events? Explore (NY). 2015 a;11(2):109-17.
5736. Tressoldi PE et al. Heart rate differences between targets and non targets in intuition tasks. Fiziol Cheloveka. 2005;31(6):32-6.
5737. Tricoire H et al. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. Endocrinology. 2002 Jan;143(1):84-90.
5738. Trigo FF. Antidromic analog signaling. Front Cell Neurosci. 2019 Aug 2;13:354.
5739. Tripp RA et al. CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. Nat Immunol. 2001 Aug;2(8):732-8.
5740. Tritsch NX, Ding JB, Sabatini BL. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. Nature. 2012 Oct 11;490(7419):262-6.
5741. Trompetto C et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. Biomed Res Int. 2014;2014:354906.
5742. Troost D et al. Neurofilament and glial alterations in the cerebral cortex in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol. 1992;84(6):664-73.
5743. Trost W et al. Mapping aesthetic musical emotions in the brain. Cereb Cortex. 2012 Dec;22(12):2769-83.
5744. Trudeau LE et al. The multilingual nature of dopamine neurons. Prog Brain Res. 2014;211:141-64.
5745. Trukhina AV et al. Sex inversion and epigenetic regulation in Vertebrates. Russian Journal of Genetics, 2015:51(3):231-7.
5746. Trulioff A, Ermakov A, Malashichev Y. Primary cilia as a possible link between left-right asymmetry and neurodevelopmental diseases. Genes (Basel). 2017 Jan 25;8(2):48.
5747. Trutti AC et al. Functional neuroanatomical review of the ventral tegmental area. Neuroimage. 2019 May 1;191:258-68.
5748. Tsai PS et al. Correlations of neuronal and microvascular densities in murine cortex revealed by direct counting and colocalization of nuclei and vessels. J Neurosci. 2009 Nov 18;29(46):14553-70.
5749. Tsakiris M, Critchley H. Interoception beyond homeostasis: affect, cognition and mental health. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160002.
5750. Tsakiris M. The multisensory basis of the self: From body to identity to others. Q J Exp Psychol (Hove). 2017 Apr;70(4):597-609.
5751. Tsanov M. Differential and complementary roles of medial and lateral septum in the orchestration of limbic oscillations and signal integration. Eur J Neurosci. 2018 Oct;48(8):2783-94.
5752. Tsanov M. Speed and oscillations: medial septum integration of attention and navigation. Front Syst Neurosci. 2017 Sep 20;11:67.
5753. Tsao A, Moser MB, Moser EI. Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. Curr Biol. 2013 Mar 4;23(5):399-405.
5754. Tsao A et al. Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex. Nature. 2018 Sep;561(7721):57-62.
5755. Tsintou M, Dalamagkas K, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach. Neural Regen Res. 2015 May;10(5):726-42.
5756. Tsirigotis K, Gruszczyński W, Tsirigotis-Maniecka MA. Indirect self-destructiveness in homosexual individuals. Psychiatr Pol. 2015 May–Jun;49(3):543-57.
5757. Tsuchiya K et al. Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a clinicopathological study of eight autopsy cases. Acta Neuropathol. 2002 Sep;104(3):249-59.
5758. Tsuchiya K et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration mimicking spinal progressive muscular atrophy exists: additional autopsy case with a clinical course of 19 years. Neuropathology. 2004 Sep;24(3):228-35.
5759. Tsuda M et al. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. J Neurochem. 2017 May;141(4):486-98.
5760. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. Front Behav Neurosci. 2013 Apr 18;7:28.
5761. Tsukagoshi H et al. Morphometric quantification of the cervical limb motor cells in controls and in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 1979;41(3):287-97.
5762. Tsukiura T, Cabeza R. Shared brain activity for aesthetic and moral judgments: implications for the Beauty-is-Good stereotype. Soc Cogn Affect Neurosci. 2011 Jan;6(1):138-48.
5763. Tsunematsu T et al. Optogenetic manipulation of activity and temporally controlled cell-specific ablation reveal a role for MCH neurons in sleep/wake regulation. J Neurosci. 2014 May 14;34(20):6896-909.
5764. Tu X, de Castro e Silva B. Are We Ready for the Metaverse? Implications, Legal Landscape, and Recommendations for Responsible Development. Digit Soc. 2025;4:9.
5765. Tubbs RS et al. History of Anatomy: An International Perspective. Wiley-Blackwell, 2019. 336 p.
5766. Tuesta LM et al. GLP-1 acts on habenular avoidance circuits to control nicotine intake. Nat Neurosci. 2017 May;20(5):708-16.
5767. Tuke JB. Morison Lectures on Insanity. Edinb Med J. 1894;39(8):673-83.
5768. Tully K, Bolshakov VY. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. Mol Brain. 2010 May 13;3:15.
5769. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers — anatomic and physiologic considerations. Handb Clin Neurol. 2017;146:21-32.
5770. Tuñón T et al. Parvalbumin and calbindin D-28K in the human entorhinal cortex. An immunohistochemical study. Brain Res. 1992 Aug 28;589(1):24-32.

5771. Turano A, Osborne BF, Schwarz JM. Sexual differentiation and sex differences in neural development. Curr Top Behav Neurosci. 2019;43:69-110.
5772. Turliuc S et al. Biblical descriptions of spinal neurological and neurosurgical pathology. Romanian Neurosurgery. 2016;XXX(3):360-5.
5773. Turner DA et al. Morphometric and electrical properties of reconstructed hippocampal CA3 neurons recorded in vivo. J Comp Neurol. 1995 Jun 12;356(4):580-94.
5774. Turski L et al. Relief of experimental spasticity and anxiolytic/anticonvulsant actions of the alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate antagonist 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline. J Pharmacol Exp Ther. 1992 Feb;260(2):742-7.
5775. Tuszynski J. The dynamics of c-termini of microtubules in dendrites: A possible clue for the role of neural cytoskeleton in the functioning of the brain. J Geoethic Nanotech. 2006;1.
5776. Tykocki T, Mandat T, Nauman P. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. Arch Med Sci. 2011 Aug;7(4):555-64.
5777. Tyler WJ. The mechanobiology of brain function. Nat Rev Neurosci. 2012 Dec;13(12):867-78.
5778. Tyree SM, de Lecea L. Optogenetic Investigation of Arousal Circuits. Int J Mol Sci. 2017 Aug 15;18(8):1773.
5779. Tyrrell T, Willshaw D. Cerebellar cortex: its simulation and the relevance of Marr's theory. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1992 May 29;336(1277):239-57.
5780. Úbeda F, Jansen VA. The evolution of sex-specific virulence in infectious diseases. Nat Commun. 2016 Dec 13;7:13849.
5781. Ubeda-Bañon I et al. Projections from the posterolateral olfactory amygdala to the ventral striatum: neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. BMC Neurosci. 2007;8:103.
5782. Ubeda-Bañon I et al. Vomeronasal inputs to the rodent ventral striatum. Brain Res Bull. 2008 Mar 18;75(2-4):467-73.
5783. Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH. A comparison of healing of corneal epithelial wounds stained with fluorescein or Richardson's stain. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1982 Jul;23(1):127-31.
5784. Udagawa T et al. Lineage-tracing and translatomic analysis of damage-inducible mitotic cochlear progenitors identifies candidate genes regulating regeneration. PLoS Biol. 2021 Nov 10;19(11):e3001445.
5785. Udaka F, Kameyama M, Tomonaga M. Degeneration of Betz cells in motor neuron disease. A Golgi study. Acta Neuropathol. 1986;70(3-4):289-95.
5786. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. Nat Rev Neurosci. 2015 Jan;16(1):55-61.
5787. Uddin LQ et al. Structure and Function of the Human Insula. J Clin Neurophysiol. 2017 Jul;34(4):300-6.
5788. Uematsu K, Shirasaki M, Storm-Mathisen J. GABA- and glycine-immunoreactive neurons in the spinal cord of the carp, Cyprinus carpio. J Comp Neurol. 1993 Jun 1;332(1):59-68.
5789. Ulbrich K et al. Polymers containing enzymatically degradable bonds V. Hydrophilic polymers degradable by papain. Biomaterials. 1980 Oct;1(4):199-204.
5790. Ulehlová L, Voldrich L, Janisch R. Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. Hear Res. 1987;28(2-3):149-51.
5791. Ulfig N, Braak H. Neuronal types and their percent distribution within the magnocellular nuclei of the human basal forebrain. Acta Anat (Basel). 1989;134(3):237-41.
5792. Ulfig N. Configuration of the magnocellular nuclei in the basal forebrain of the human adult. Acta Anat (Basel). 1989;134(2):100-5.
5793. Umeda S et al. Prospective memory mediated by interoceptive accuracy: a psychophysiological approach. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Nov 19;371(1708):20160005.
5794. Umemoto A et al. Reward-based contextual learning supported by anterior cingulate cortex. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017 Jun;17(3):642-51.
5795. Unal G et al. Synaptic targets of medial septal projections in the hippocampus and extrahippocampal cortices of the mouse. J Neurosci. 2015 Dec 2;35(48):15812-26.
5796. Underwood S, Lyratzopoulos G, Saunders CL. Breast, Prostate, Colorectal, and Lung Cancer Incidence and Risk Factors in Women Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis Using UK Biobank. Cancers (Basel). 2023 Mar 29;15(7):2031.
5797. Ung RV et al. Spontaneous recovery of hindlimb movement in completely spinal cord transected mice: a comparison of assessment methods and conditions. Spinal Cord. 2007 May;45(5):367-79.
5798. Ungureanu AA et al. Amyloid beta oligomers induce neuronal elasticity changes in age-dependent manner: a force spectroscopy study on living hippocampal neurons. Sci Rep. 2016 May 13;6:25841.
5799. Uppal N et al. Neuropathology of the anterior midcingulate cortex in young children with autism. J Neuropathol Exp Neurol. 2014 Sep;73(9):891-902.
5800. Upton ML, Weller RO. The morphology of cerebrospinal fluid drainage pathways in human arachnoid granulations. J Neurosurg. 1985 Dec;63(6):867-75.
5801. Urban-Ciecko J, Barth AL. Somatostatin-expressing neurons in cortical networks. Nat Rev Neurosci. 2016 Jul;17(7):401-9.
5802. Urbano FJ et al. Pedunculopontine arousal system physiology — Effects of psychostimulant abuse. Sleep Sci. 2015 Nov;8(3):162-8.
5803. Urbano FJ et al. Pedunculopontine nucleus gamma band activity-preconscious awareness, waking, and REM sleep. Front Neurol. 2014 Oct 20;5:210.
5804. Urgesi C et al. The spiritual brain: selective cortical lesions modulate human self-transcendence. Neuron. 2010 Feb 11;65(3):309-19.
5805. Urner S et al. Mechanotransduction in blood and lymphatic vascular development and disease. Adv Pharmacol. 2018;81:155-208.
5806. Urrutia DN et al. Comparative study of the neural differentiation capacity of mesenchymal stromal cells from different tissue sources: an approach for their use in neural regeneration therapies. PLoS One. 2019 Mar 11;14(3):e0213032.
5807. Uttley L et al. Systematic review and economic modelling of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of art therapy among people with non-psychotic mental health disorders. Health Technol Assess. 2015 Mar;19(18):1-120, v–vi.
5808. Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex? Behav Brain Res. 2003 Nov 30;146(1-2):3-17.
5809. Vaara J et al. The effect of 60-h sleep deprivation on cardiovascular regulation and body temperature. Eur J Appl Physiol. 2009 Feb;105(3):439-44.
5810. Vagaska B et al. MHC-class-II are expressed in a subpopulation of human neural stem cells in vitro in an IFNγ-independent fashion and during development. Sci Rep. 2016;6:24251.
5811. Vagnozzi RJ, Molkentin JD, Houser SR. New myocyte formation in the adult heart: endogenous sources and therapeutic implications. Circ Res. 2018 Jul 6;123(2):159-76.
5812. Vaidya SP, Johnston D. Temporal synchrony and gamma-to-theta power conversion in the dendrites of CA1 pyramidal neurons. Nat Neurosci. 2013 Dec;16(12):1812-20.
5813. Valencia Garcia S et al. Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublaterodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. Brain. 2017 Feb;140(2):414-28.
5814. Valencia Garcia S et al. Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. Nat Commun. 2018 Feb 5;9(1):504.
5815. Valentine SE, Shipherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. Clin Psychol Rev. 2018 Dec;66:24-38.
5816. Valentino RJ et al. Molecular and cellular sex differences at the intersection of stress and arousal. Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):13-20.
5817. Valenzuela CF, Lindquist B, Zamudio-Bulcock PA. A review of synaptic plasticity at Purkinje neurons with a focus on ethanol-induced cerebellar dysfunction. Int Rev Neurobiol. 2010;91:339-72.
5818. Valerio S, Taube JS. Head direction cell activity is absent in mice without the horizontal semicircular canals. J Neurosci. 2016 Jan 20;36(3):741-54.
5819. Vallon M et al. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system. Cell Mol Life Sci. 2014 Sep;71(18):3489-506.
5820. Valverde F. Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex [Structure of the cerebral cortex. Intrinsic organization and comparative analysis of the neocortex]. Rev Neurol. 2002 Apr 16-30;34(8):758-80. Spanish.
5821. van Beek JGM et al. Absence of intraocular lymphatic vessels in uveal melanomas with extrascleral growth. Cancers (Basel). 2019 Feb 15;11(2):228.
5822. Van Bockstaele EJ, Akaoka H, Aston-Jones G. Brainstem afferents to the rostral (juxtafacial) nucleus paragigantocellularis: integration of exteroceptive and interoceptive sensory inputs in the ventral tegmentum. Brain Res. 1993 Feb 12;603(1):1-18.
5823. Van Bockstaele EJ, Aston-Jones G. Integration in the ventral medulla and coordination of sympathetic, pain and arousal functions. Clin Exp Hypertens. 1995 Jan–Feb;17(1-2):153-65.

5824. Van Bockstaele EJ, Pieribone VA, Aston-Jones G. Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: retrograde and anterograde tracing studies. J Comp Neurol. 1989 Dec 22;290(4):561-84.
5825. van Bruggen N et al. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. J Clin Invest. 1999 Dec;104(11):1613-20.
5826. van de Beek D et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004 Oct 28;351(18):1849-59.
5827. van der Hulst M et al. Back muscle activation patterns in chronic low back pain during walking: a «guarding» hypothesis. Clin J Pain. 2010 b;26(1):30-7.
5828. van der Hulst M et al. Lumbar and abdominal muscle activity during walking in subjects with chronic low back pain: support of the «guarding» hypothesis? J Electromyogr Kinesiol. 2010 a;20(1):31-8.
5829. van der Meer P et al. Impact of health problems secondary to SCI one and five years after first inpatient rehabilitation. Spinal Cord. 2017 Jan;55(1):98-104.
5830. van der Valk W et al. Building inner ears: recent advances and future challenges for in vitro organoid systems. Cell Death Differ. 2021 Jan;28(1):24-34.
5831. van Dieken A et al. Bioinformatic Analysis of the Perilymph Proteome to Generate a Human Protein Atlas. Front Cell Dev Biol. 2022 Apr 28;10:847157.
5832. Van Dongen PA, Broekkamp CL, Cools AR. Atonia after carbachol microinjections near the locus coeruleus in cats. Pharmacol Biochem Behav. 1978 May;8(5):527-32.
5833. van Dongen PA. Locus ceruleus region: effects on behavior of cholinergic, noradrenergic, and opiate drugs injected intracerebrally into freely moving cats. Exp Neurol. 1980 Jan;67(1):52-78.
5834. Van Dort CJ et al. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 13;112(2):584-9.
5835. van Elk M, Aleman A. Brain mechanisms in religion and spirituality: an integrative predictive processing framework. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Feb;73:359-78.
5836. Van Gennip JLM, Boswell CW, Ciruna B. Neuroinflammatory signals drive spinal curve formation in zebrafish models of idiopathic scoliosis. Sci Adv. 2018 Dec 12;4(12):eaav1781.
5837. van Gorp S et al. Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation. Stem Cell Res Ther. 2013 May 28;4(3):57.
5838. van Haeften T et al. GABAergic presubicular projections to the medial entorhinal cortex of the rat. J Neurosci. 1997 Jan 15;17(2):862-74.
5839. Van Harreveld A, Crowell J, Malhotra Sk. A study of extracellular space in central nervous tissue by freeze-substitution. J Cell Biol. 1965 Apr;25(1):117-37.
5840. Van Hoesen GW, Mesulam MM, Haaxma R. Temporal cortical projections to the olfactory tubercle in the rhesus monkey. Brain Res. 1976;109 (2):375-81.
5841. Van Hoesen GW, Pandya DN, Butters N. Cortical afferents to the entorhinal cortex of the Rhesus monkey. Science. 1972 Mar 31;175(4029):1471-3.
5842. Van Hoesen GW et al. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease. Clinical and preclinical neuroanatomical correlates. Ann N Y Acad Sci. 2000 Jun;911:254-74.
5843. van Hoorn A, Carpenter T, Oak K, Laugharne R, Ring H, Shankar R. Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation. J Clin Neurosci. 20*19 May;63:8*-12.
5844. Van Horn JD et al. Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. PLoS One. 2012;7(5):e37454.
5845. Van Kempen TA et al. Sex differences in NMDA GluN1 plasticity in rostral ventrolateral medulla neurons containing corticotropin-releasing factor type 1 receptor following slow-pressor angiotensin II hypertension. Neuroscience. 2015 Oct 29;307:83-97.
5846. van Leeuwen LA, Hoozemans JJ. Physiological and pathophysiological functions of cell cycle proteins in post-mitotic neurons: implications for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2015 Apr;129(4):511-25.
5847. van Lessen M et al. Intracellular uptake of macromolecules by brain lymphatic endothelial cells during zebrafish embryonic development. Elife. 2017 May 12;6:e25932.
5848. van Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. J Infect Dis. 2014 Jul 15;209 Suppl 3:S79-80.
5849. van Middendorp JJ, Sanchez GM, Burridge AL. The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. Eur Spine J. 2010 Nov;19(11):1815-23.
5850. van Oostrum M et al. The proteomic landscape of synaptic diversity across brain regions and cell types. Cell. 2023 Nov 22;186(24):5411-5427.e23.
5851. Van Oudenhove L, Cuypers SE. The philosophical «mind-body problem» and its relevance for the relationship between psychiatry and the neurosciences. Perspect Biol Med. 2010 Autumn;53(4):545-57.
5852. van Samkar A et al. Streptococcus suis meningitis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct 27;9(10):e0004191.
5853. van Strien NM, Cappaert NL, Witter MP. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. Nat Rev Neurosci. 2009 Apr;10(4):272-82.
5854. van Tulder MW et al; Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Sep 1;28(17):1978-92.
5855. Van Wijk R et al. Integrating ultra-weak photon emission analysis in mitochondrial research. Front Physiol. 2020 Jul 8;11:717.
5856. van Zwam M et al. Surgical excision of CNS-draining lymph nodes reduces relapse severity in chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. J Pathol. 2009 Mar;217(4):543-51.
5857. Vanbrunt EE et al. Penetration of light into the brain of mammals. Ann N Y Acad Sci. 1964;117:217-27.
5858. Vanderwolf CH. Are neocortical gamma waves related to consciousness? Brain Res. 2000 Feb 14;855(2):217-24.
5859. VanGuilder HD et al. Concurrent hippocampal induction of MHC II pathway components and glial activation with advanced aging is not correlated with cognitive impairment. J Neuroinflammation. 2011 Oct 11;8:138.
5860. Vanini G, Baghdoyan HA. Extrasynaptic GABAA receptors in rat pontine reticular formation increase wakefulness. Sleep. 2013 Mar 1;36(3):337-43.
5861. Vann SD. Gudden's ventral tegmental nucleus is vital for memory: re-evaluating diencephalic inputs for amnesia. Brain. 2009 Sep;132(Pt 9):2372-84.
5862. Vanni-Mercier G et al. Mapping of cholinoceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. Arch Ital Biol. 1989 Jun;127(3):133-64. Varela-Eirin M et al. Recruitment of RNA molecules by connexin RNA-binding motifs: implication in RNA and DNA transport through microvesicles and exosomes. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017 Apr;1864(4):728-36.
5863. Varga C, Lee SY, Soltesz I. Target-selective GABAergic control of entorhinal cortex output. Nat Neurosci. 2010 Jul;13(7):822-4.
5864. Varin C et al. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism. J Neurosci. 2015 Jul 8;35(27):9900-11.
5865. Varoquaux G, Poldrack RA. Predictive models avoid excessive reductionism in cognitive neuroimaging. Curr Opin Neurobiol. 2019 Apr;55:1-6.
5866. Varoquaux G et al. Atlases of cognition with large-scale human brain mapping. PLoS Comput Biol. 2018 Nov 29;14(11):e1006565.
5867. Vartanian O et al. Structural correlates of openness and intellect: implications for the contribution of personality to creativity. Hum Brain Mapp. 2018 Jul;39(7):2987-96.
5868. Vascak M et al. Mild traumatic brain injury evokes pyramidal neuron axon initial segment plasticity and diffuse presynaptic inhibitory terminal loss. Front Cell Neurosci. 2017 Jun 6;11:157.
5869. Vascak M et al. Mild traumatic brain injury induces structural and functional disconnection of local neocortical inhibitory networks via parvalbumin interneuron diffuse axonal injury. Cereb Cortex. 2018 May 1;28(5):1625-44.
5870. Vasic V, Schmidt MHH. Resilience and vulnerability to pain and inflammation in the hippocampus. Int J Mol Sci. 2017 Mar 31;18(4):739.
5871. Vasung L et al. Quantitative and qualitative analysis of transient fetal compartments during prenatal human brain development. Front Neuroanat. 2016 Feb 24;10:11.

5872. Vattoth S, Mariya S. Practical microscopic neuroanatomy of the limbic system and basal forebrain identifiable on clinical 3T MRI. Neuroradiol J. 2023;36(5):506-514.
5873. Vázquez-Martínez ER et al. Sexual dimorphism in bacterial infections. Biol Sex Differ. 2018 Jun 20;9(1):27.
5874. Veening JG, Barendregt HP. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. Cerebrospinal Fluid Res. 2010 Jan 6;7:1.
5875. Vega JL, Jonakait GM. The cervical lymph nodes drain antigens administered into the spinal subarachnoid space of the rat. Neuropathol Appl Neurobiol. 2004 Aug;30(4):416-8.
5876. Végh AMD et al. Part and parcel of the cardiac autonomic nerve system: unravelling its cellular building blocks during development. J Cardiovasc Dev Dis. 2016 Sep 12;3(3):28.
5877. Velasco-Estevez M et al. Infection augments expression of mechanosensing Piezo1 channels in amyloid plaque-reactive astrocytes. Front Aging Neurosci. 2018 Oct 22;10:332.
5878. Veldhuis CB et al. The Association of Asthma, Sexual Identity, and Inhaled Substance Use among U.S. Adolescents. Ann Am Thorac Soc. 2021 Feb;18(2):273-80.
5879. Vélez-Ortega A et al. TRPA1 activation in non-sensory supporting cells contributes to regulation of cochlear sensitivity after acoustic trauma. Nat Commun. 2023 Jun 30;14(1):3871.
5880. Venero Galanternik M et al. A novel perivascular cell population in the zebrafish brain. Elife. 2017 Apr 11;6:e24369.
5881. Venkadesan M, Valero-Cuevas FJ. Neural control of motion-to-force transitions with the fingertip. J Neurosci. 2008 Feb 6;28(6):1366-73.
5882. Venkatesh K, Kumari A, Sen D. MicroRNA signature changes during induction of neural stem cells from human mesenchymal stem cells. Nanomedicine. 2019 Apr;17:94-105.
5883. Venkatraman A, Edlow BL, Immordino-Yang MH. The brainstem in emotion: a review. Front Neuroanat. 2017 Mar 9;11:15.
5884. Venner A et al. A novel population of wake-promoting GABAergic neurons in the ventral lateral hypothalamus. Curr Biol. 2016 Aug 22;26(16):2137-43.
5885. Venter JC et al. The sequence of the human genome. Science. 2001 Feb 16;291(5507):1304-51.
5886. Ventura R, Harris KM. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. J Neurosci. 1999 Aug 15;19(16):6897-906.
5887. Ver Donck A et al. Intrathecal drug administration in chronic pain syndromes. Pain Pract. 2014 Jun;14(5):461-76.
5888. Vercelli AE et al. Somatodendritic minicolumns of output neurons in the rat visual cortex. Eur J Neurosci. 2004 Jul;20(2):495-502.
5889. Verhagen L et al. Offline impact of transcranial focused ultrasound on cortical activation in primates. Elife. 2019 Feb 12;8:e40541.
5890. Verheijde JL, Rady MY, Potts M. Neuroscience and brain death controversies: the elephant in the room. J Relig Health. 2018 Oct;57(5):1745-63.
5891. Verheijen BM, Vermulst M, van Leeuwen FW. Somatic mutations in neurons during aging and neurodegeneration. Acta Neuropathol. 2018 Jun;135(6):811-826.
5892. Verhoog MB et al. Layer-specific cholinergic control of human and mouse cortical synaptic plasticity. Nat Commun. 2016 Sep 8;7:12826.
5893. Verkhratsky A, Nedergaard M. Physiology of astroglia. Physiol Rev. 2018 Jan 1;98(1):239-389.
5894. Verny M, Duyckaerts C. Cognitive deficit, and neuropathological correlates, in the oldest-old. Rev Neurol (Paris). 2020 Nov;176(9):670-76.
5895. Veronese S et al. Ten-year follow-up of auditory brainstem implants: From intra-operative electrical auditory brainstem responses to perceptual results. PLoS One. 2023 Mar 2;18(3):e0282261.
5896. Verret L et al. Cholinergic and noncholinergic brainstem neurons expressing Fos after paradoxical (REM) sleep deprivation and recovery. Eur J Neurosci. 2005 May;21(9):2488-504.
5897. Verret L et al. Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. J Comp Neurol. 2006 Apr 10;495(5):573-86.
5898. Verschuere B, Schuhmann T, Sack AT. Does the inferior frontal sulcus play a functional role in deception? A neuronavigated theta-burst transcranial magnetic stimulation study. Front Hum Neurosci. 2012 Oct 18;6:284.
5899. Vertes RP, Kocsis B. Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. Neuroscience. 1997 Dec;81(4):893-926.
5900. Vertes RP, Martin GF, Waltzer R. An autoradiographic analysis of ascending projections from the medullary reticular formation in the rat. Neuroscience. 1986 Nov;19(3):873-98.
5901. Vertes RP, Martin GF. Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. J Comp Neurol. 1988 Sep 22;275(4):511-41.
5902. Vertes RP, Miller NE. Brain stem neurons that fire selectively to a conditioned stimulus for shock. Brain Res. 1976 Feb 20;103(2):229-42.
5903. Vertes RP. A lectin horseradish peroxidase study of the origin of ascending fibers in the medial forebrain bundle of the rat. The lower brainstem. Neuroscience. 1984 Mar;11(3):651-68.
5904. Vertes RP. Brainstem afferents to the basal forebrain in the rat. Neuroscience. 1988 Mar;24(3):907-35.
5905. Vertes RP. Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramamillaris nucleus and nucleus reuniens. Circuitry and function. Prog Brain Res. 2015;219:121-44.
5906. Vervaeke K et al. Kv7/KCNQ/M-channels in rat glutamatergic hippocampal axons and their role in regulation of excitability and transmitter release. J Physiol. 2006 Oct 1;576(Pt 1):235-56.
5907. Vessel EA, Starr GG, Rubin N. Art reaches within: aesthetic experience, the self and the default mode network. Front Neurosci. 2013 Dec 30;7:258.
5908. Vestergaard-Poulsen P et al. Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem. Neuroreport. 2009 Jan 28;20(2):170-4.
5909. Vetrivelan R et al. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. J Neurosci. 2009 Jul 22;29(29):9361-9.
5910. Vetrivelan R et al. Melanin-concentrating hormone neurons specifically promote rapid eye movement sleep in mice. Neuroscience. 2016 Nov 12;336:102-13.
5911. Vetter R, Iber D. Precision of morphogen gradients in neural tube development. Nat Commun. 2022 Mar 3;13(1):1145.
5912. Vettivel S. Vertebral level of the termination of the spinal cord in human fetuses. J Anat. 1991 Dec;179:149-61.
5913. Vetulli HM et al. Cardiac automaticity: basic concepts and clinical observations. J Interv Card Electrophysiol. 2018 Aug;52(3):263-70.
5914. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. Neuroph^{a}rmacology. 2015 Sep;96(Pt A):70-82.
5915. Vianna DM, Brandão ML. Anatomical connections of the periaqueductal gray: specific neural substrates for different kinds of fear. Braz J Med Biol Res. 2003 May;36(5):557-66.
5916. Viccellio P et al; NEXUS Group. A prospective multicenter study of cervical spine injury in children. Pediatrics. 2001 Aug;108(2):E20.
5917. Viczko J et al. Lack of respiratory coupling with neocortical and hippocampal slow oscillations. J Neurosci. 2014 Mar 12;34(11):3937-46.
5918. Vierck CJ, Cannon RL, Acosta-Rua AJ. Evaluation of lateral spinal hemisection as a preclinical model of spinal cord injury pain. Exp Brain Res. 2013 Jul;228(3):305-12.
5919. Vigh B, Teichmann I, Aros, B. The paraventricular organ and liquor contact-neuron system. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 1969;63:683-8.
5920. Vigh B, Vigh-Teichmann I, Aros B. Ultrastructure of the CSF contacting neurons of the spinal cord in the newt, triturus cristatus. Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae. 1970;18:369-82.
5921. Vigh B, Vigh-Teichmann I, Aros B. Intraependymal cerebrospinal fluid contacting neurons and axon terminals on the external surface in the filum terminale of the carp (Cyprinus carpio). Cell Tissue Res. 1974 Apr 30;148(3):359-70.
5922. Vigh B, Vigh-Teichmann I, Aros B. Special dendritic and axonal endings formed by the cerebrospinal fluid contacting neurons of the spinal cord. Cell Tissue Res. 1977 Oct 14;183(4):541-52.
5923. Vigh B, Vigh-Teichmann I. Actual problems of the cerebrospinal fluid-contacting neurons. Microsc Res Tech. 1998 Apr 1;41(1):57-83.
5924. Vigh B, Vigh-Teichmann I. Comparative ultrastructure of the cerebrospinal fluid-contacting neurons. Int Rev Cytol. 1973;35:189-251.

5925. Vigh B, Vigh-Teichmann I. Structure of the medullo-spinal liquor-contacting neuronal system. Acta Biologica Academiae Scientiarum Hungaricae. 1971;22:227-43.
5926. Vígh B et al. The pineal organ as a folded retina: immunocytochemical localization of opsins. Biol Cell. 1998 Dec;90(9):653-9.
5927. Vigh-Teichmann I, Vigh B. The cerebrospinal fluid-contacting neuron: a peculiar cell type of the central nervous system. Immunocytochemical aspects. Arch Histol Cytol. 1989;52 Suppl:195-207.
5928. Vigh-Teichmann I, Vigh B. The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Arch Histol Jpn. 1983 Sep;46(4):427-68.
5929. Vigneswaran G, Kraskov A, Lemon RN. Large identified pyramidal cells in macaque motor and premotor cortex exhibit «thin spikes»: implications for cell type classification. J Neurosci. 2011 Oct 5;31(40):14235-42.
5930. Viguier F et al. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms — Implications of 5-HT_7 and other 5-HT receptor types. Eur J Pharmacol. 2013 Sep 15;716(1-3):8-16.
5931. Villar-Cerviño V et al. Glycine-immunoreactive neurons in the developing spinal cord of the sea lamprey: comparison with the gamma-aminobutyric acidergic system. J Comp Neurol. 2008 May 1;508(1):112-30.
5932. Villaseñor R et al. Intracellular transport and regulation of transcytosis across the blood-brain barrier. Cell Mol Life Sci. 2019 Mar;76(6):1081-92.
5933. Villegas-López FA et al. A Case of Dentatotomy for Pain and Spasticity and Systematic Review. Stereotact Funct Neurosurg. 2021;99(6):521-5.
5934. Villegas GM, Fernández J. Permeability to thorium dioxide of the intercellular spaces of the frog cerebral hemisphere. Exp Neurol. 1966 May;15(1):18-36.
5935. Villela D et al. Increased DNA copy number variation mosaicism in elderly human brain. Neural Plast. 2018 Jun 28;2018:2406170.
5936. Villena-González M et al. Attending to the heart is associated with posterior alpha band increase and a reduction in sensitivity to concurrent visual stimuli. Psychophysiology. 2017 Oct;54(10):1483-97.
5937. Villette V et al. Internally recurring hippocampal sequences as a population template of spatiotemporal information. Neuron. 2015 Oct 21;88(2):357-66.
5938. Viltart O, Sartor DM, Verberne AJ. Chemical stimulation of visceral afferents activates medullary neurones projecting to the central amygdala and periaqueductal grey. Brain Res Bull. 2006 Dec 11;71(1-3):51-9.
5939. Vincent J, Thomas K, Mathew O. An improved clinical method for detecting meningeal irritation. Arch Dis Child. 1993 Feb;68(2):215-8.
5940. Vincent JL et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2008 Dec;100(6):3328-42.
5941. Vinogradova TM, Lakatta EG. Regulation of basal and reserve cardiac pacemaker function by interactions of cAMP-mediated PKA-dependent Ca^{2+} cycling with surface membrane channels. J Mol Cell Cardiol. 2009 Oct;47(4):456-74.
5942. Vio K et al. The subcommissural organ of the rat secretes Reissner's fiber glycoproteins and CSF-soluble proteins reaching the internal and external CSF compartments. Cerebrospinal Fluid Res. 2008 Jan 24;5:3.
5943. Visanji NP, Lang AE, Munoz DG. Lymphatic vasculature in human dural superior sagittal sinus: implications for neurodegenerative proteinopathies. Neurosci Lett. 2018 Feb 5;665:18-21.
5944. Visavadiya NP, Springer JE. Altered cerebellar circuitry following thoracic spinal cord injury in adult rats. Neural Plast. 2016;2016:8181393.
5945. Vitale F et alE. Cholinergic excitation from the pedunculopontine tegmental nucleus to the dentate nucleus in the rat. Neuroscience. 2016 Mar 11;317:12-22.
5946. Vitali P et al. ADAR2-mediated editing of RNA substrates in the nucleolus is inhibited by C/D small nucleolar RNAs. J Cell Biol. 2005 Jun 6;169(5):745-53.
5947. Vivar C, Traub RD, Gutiérrez R. Mixed electrical-chemical transmission between hippocampal mossy fibers and pyramidal cells. Eur J Neurosci. 2012 Jan;35(1):76-82.
5948. Vizi ES et al. Non-synaptic receptors and transporters involved in brain functions and targets of drug treatment. Br J Pharmacol. 2010 Jun;160(4):785-809.
5949. Vlajkovic SM, Thorne PR. Purinergic Signalling in the Cochlea. Int J Mol Sci. 2022 Nov 28;23(23):14874.
5950. Voerman GE et al. Perceived spasticity in chronic spinal cord injured patients: associations with psychological factors. Disabil Rehabil. 2010;32(9):775-80.
5951. Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. Prog Brain Res. 2005;150:205-17.
5952. Vogt BA. Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. J Chem Neuroanat. 2016 Jul;74:28-46.
5953. Vogt BA et al. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. J Comp Neurol. 1995 Aug 28;359(3):490-506.
5954. Voigts J et al. The flexDrive: an ultra-light implant for optical control and highly parallel chronic recording of neuronal ensembles in freely moving mice. Front Syst Neurosci. 2013 May 13;7:8.
5955. Vollbracht S, Rapoport AM. New treatments for headache. Neurol Sci. 2014 May;35 Suppl 1:89-97.
5956. Volpato FZ et al. Using extracellular matrix for regenerative medicine in the spinal cord. Biomaterials. 2013 Jul;34(21):4945-55.
5957. von Bartheld CS, Altick AL. Multivesicular bodies in neurons: distribution, protein content, and trafficking functions. Prog Neurobiol. 2011 Mar;93(3):313-40.
5958. von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. J Comp Neurol. 2016 Dec 15;524(18):3865-95.
5959. von Economo C. Cellular structure of the human cerebral cortex (L. C. Triarhou, transl., ed.). Karger, 2009. 246 p.
5960. von Leupoldt A et al. Emotions and neural processing of respiratory sensations investigated with respiratory-related evoked potentials. Psychosom Med. 2013 Apr;75(3):244-52.
5961. Vonck K et al. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? Neurosci Biobehav Rev. 2014 Sep;45:63-71.
5962. Voorn RA, Vogl C. Molecular Assembly and Structural Plasticity of Sensory Ribbon Synapses-A Presynaptic Perspective. Int J Mol Sci. 2020 Nov 19;21(22):8758.
5963. Vos de Wael R et al. Anatomical and microstructural determinants of hippocampal subfield functional connectome embedding. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 2;115(40):10154-9.
5964. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. Neuroscientist. 2014 Apr;20(2):150-9.
5965. Vriend J, Ghavami S, Marzban H. The role of the ubiquitin proteasome system in cerebellar development and medulloblastoma. Mol Brain. 2015 Oct 17;8(1):64.
5966. Vrselja Z et al. Function of circle of Willis. J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Apr;34(4):578-84.
5967. Vysotskii VI, Kornilova AA. Low-energy Nuclear Reactions and Transmutation of Stable and Radioactive Isotopes in Growing Biological Systems. J Condensed Matter Nucl Sci. 2011;4:146-60.
5968. Vysotskii VI, Kornilova AA. Nuclear Transmutation of Stable and Radioactive Isotopes in Biological Systems. Motilal UK Books of India, 2010, 208 p.
5969. Vysotskii VI, Kornilova AA. "Biological Transmutation" of Stable and Radioactive Isotopes in Growing Biological Systems. J Condensed Matter Nucl Sci. 2019;28:7-20.
5970. Waardenberg AJ et al. Genetic networks governing heart development. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014 Oct 3;4(11):a013839.
5971. Wadiche JI, Jahr CE. Multivesicular release at climbing fiber-Purkinje cell synapses. Neuron. 2001 Oct 25;32(2):301-13.
5972. Waeber C et al. Regional distribution and ontogeny of 5-HT4 binding sites in rat brain. Behav Brain Res. 1996;73(1-2):259-62.
5973. Waeber C et al. Regional distribution and ontogeny of 5-HT4 binding sites in rodent brain. Neuropharmacology. 1994;33(3-4):527-41.
5974. Wagner EL, Shin JB. Mechanisms of Hair Cell Damage and Repair. Trends Neurosci. 2019 Jun;42(6):414-24.
5975. Wagner F, French L, Veh RW. Transcriptomic-anatomic analysis of the mouse habenula uncovers a high molecular heterogeneity among neurons in the lateral complex, while gene expression in the medial complex largely obeys subnuclear boundaries. Brain Struct Funct. 2016 Jan;221(1):39-58.
5976. Wagner HJ, Pilgrim C, Brandl J. Penetration and removal of horseradish peroxidase injected into the cerebrospinal fluid: role of cerebral perivascular spaces, endothelium and microglia. Acta Neuropathol. 1974 Apr 30;27(4):299-315.
5977. Wagner MJ et al. Cerebellar granule cells encode the expectation of reward. Nature. 2017;544(7648):96-100.

5978. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. Fluids Barriers CNS. 2011 Jan 18;8(1):5.
5979. Waldhaus J, Durruthy-Durruthy R, Heller S. Quantitative High-Resolution Cellular Map of the Organ of Corti. Cell Rep. 2015 Jun 9;11(9):1385-99.
5980. Walker JJ et al. Brainstem origin of serotonin- and enkephalin-immunoreactive afferents to the opossum's cerebellum. J Comp Neurol. 1988 Oct 22;276(4):481-97.
5981. Walker MC, Ruiz A, Kullmann DM. Do mossy fibers release GABA? Epilepsia. 2002;43 Suppl 5:196-202.
5982. Walker SC, Winn P. An assessment of the contributions of the pedunculopontine tegmental and cuneiform nuclei to anxiety and neophobia. Neuroscience. 2007 Dec 5;150(2):273-90.
5983. Wallbank AM et al. Isolation of a tumour virus from a chicken submitted to a poultry diagnostic laboratory — Esh sarcoma virus. Nature. 1966 Mar 19;209(5029):1265.
5984. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. Annu Rev Neurosci. 2007;30:31-56.
5985. Walshe FMR. The giant cells of Betz, the motor cortex and the pyramidal tract: A critical review. Brain. 1942 Dec;65(4):409-61.
5986. Walshe TE et al. Microvascular retinal endothelial and pericyte cell apoptosis in vitro: role of hedgehog and Notch signaling. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jun 23;52(7):4472-83.
5987. Walter BA et al. The olfactory route for cerebrospinal fluid drainage into the peripheral lymphatic system. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006 Aug;32(4):388-96.
5988. Walter H. The third wave of biological psychiatry. Front Psychol. 2013 Sep 5;4:582.
5989. Walter JS et al. A database of self-reported secondary medical problems among VA spinal cord injury patients: its role in clinical care and management. J Rehabil Res Dev. 2002 Jan–Feb;39(1):53-61. Erratum in: J Rehabil Res Dev. 2002 Sep–Oct;39(5):623.
5990. Walter U et al. When is "brainstem death" brain death? The case for ancillary testing in primary infratentorial brain lesion. Clin Neurophysiol. 2018 Nov;129(11):2451-65.
5991. Walton RM. Postnatal neurogenesis: of mice, men, and macaques. Vet Pathol. 2012 Jan;49(1):155-65.
5992. Wamain Y et al. Does the motor system contribute to the perception of changes in objects visual attributes? The neural dynamics of sensory binding by action. Neuropsychologia. 2019 Sep;132:107121.
5993. Wamsley JK et al. Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. J Chem Neuroanat. 1989;2(3):119-37.
5994. Wan FJ et al. Association between traumatic spinal cord injury and affective and other psychiatric disorders — A nationwide cohort study and effects of rehabilitation therapies. J Affect Disord. 2020 Mar 15;265:381-8.
5995. Wang C et al. Egocentric coding of external items in the lateral entorhinal cortex. Science. 2018 Nov 23;362(6417):945-9.
5996. Wang D et al. Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. Front Neuroanat. 2015 Mar 27;9:40.
5997. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. J Physiol. 2006 Oct 1;576(Pt 1):11-21.
5998. Wang F et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia. Front Aging Neurosci. 2018 Nov 16;10:376.
5999. Wang H et al. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. Front Neurosci. 2014 Oct 8;8:307.
6000. Wang H et al. Thermal regulation of the brain — an anatomical and physiological review for clinical neuroscientists. Front Neurosci. 2016 Jan 21;9:528.
6001. Wang H et al. VEGF inhibits the inflammation in spinal cord injury through activation of autophagy. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Aug 21;464(2):453-8.
6002. Wang HL, Morales M. Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. Eur J Neurosci. 2009 Jan;29(2):340-58.
6003. Wang J, Swann JM. Connections of the magnocellular medial preoptic nucleus (MPN mag) in male Syrian hamsters. II. The efferents. Neuroscience. 2014 Aug 22;274:102-18.
6004. Wang J, Swann JM. The magnocellular medial preoptic nucleus I. Sources of afferent input. Neuroscience. 2006 Sep 1;141(3):1437-56.
6005. Wang J et al. Gene therapy: an emerging therapy for hair cells regeneration in the cochlea. Front Neurosci. 2023 May 3;17:1177791.
6006. Wang J et al. Transcranial ultrasound stimulation parameters for neurological diseases: a systematic review. Front Neurol. 2025;16:1567482.
6007. Wang JJ, Parker KH. Wave propagation in a model of the arterial circulation. J Biomech. 2004 Apr;37(4):457-70.
6008. Wang JW et al. Deep brain stimulation of pedunculopontine nucleus for postural instability and gait disorder after Parkinson disease: a meta-analysis of individual patient data. World Neurosurg. 2017 Jun;102:72-8.
6009. Wang L et al. Tissue and cellular rigidity and mechanosensitive signaling activation in Alexander disease. Nat Commun. 2018 May 15;9(1):1899.
6010. Wang M et al. Anodal tDCS over the right temporoparietal junction lowers overbidding in contests. Front Neurosci. 2019 Jun 11;13:528.
6011. Wang M et al. Role of the planar cell polarity gene Protein tyrosine kinase 7 in neural tube defects in humans. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2015 Dec;103(12):1021-7.
6012. Wang N et al. Whole mouse brain structural connectomics using magnetic resonance histology. Brain Struct Funct. 2018 Dec;223(9):4323-35.
6013. Wang Q, Gao E, Burkhalter A. Gateways of ventral and dorsal streams in mouse visual cortex. J Neurosci. 2011 Feb 2;31(5):1905-18.
6014. Wang S, Rochat P. Human perception of animacy in light of the uncanny valley phenomenon. Perception. 2017 Dec;46(12):1386-411.
6015. Wang S et al. Brain structure links trait conscientiousness to academic performance. Sci Rep. 2019 Aug 21;9(1):12168.
6016. Wang S et al. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Vanilloid 4 and 3 in the Inner Ear Protect Hearing in Mice. Front Mol Neurosci. 2019 Dec 4;12:296.
6017. Wang T et al. Is moral beauty different from facial beauty? Evidence from an fMRI study. Soc Cogn Affect Neurosci. 2015 Jun;10(6):814-23.
6018. Wang T et al. Lgr5+ cells regenerate hair cells via proliferation and direct transdifferentiation in damaged neonatal mouse utricle. Nat Commun. 2015 Apr 7;6:6613.
6019. Wang W et al. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury: a voxel-based meta-analysis of white and gray matter volume. J Neurotrauma. 2019 Aug 1;36(15):2348-57.
6020. Wang X et al. Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. Elife. 2019 Apr 15;8:e42265.
6021. Wang X et al. Laser ablation of Dbx1 neurons in the pre-Bötzinger complex stops inspiratory rhythm and impairs output in neonatal mice. Elife. 2014 Jul 15;3:e03427.
6022. Wang XY et al. ASIC3 in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus of brain parenchyma contributes to inflammatory pain in rats. Neurol Res. 2014 Mar;36(3):270-5.
6023. Wang Y, Liu D, Wang Y. Discovering the Capacity of Human Memory. Brain Mind 2003;4:189-98.
6024. Wang Y, Tan H, Hui X. Biomaterial scaffolds in regenerative therapy of the central nervous system. Biomed Res Int. 2018 Apr 1;2018:7848901.
6025. Wang Y, Zhang P, Wyskiel DR. Chandelier cells in functional and dysfunctional neural circuits. Front Neural Circuits. 2016 May 4;10:33.
6026. Wang Y-F, Liu C, Xu PF. Deciphering and reconstitution of positional information in the human brain development. Cell Regen. 2021 Sep 1;10(1):29.
6027. Wang Y et al. Inconsistencies in atlas-based volumetric measures of the human nucleus basalis of Meynert: A need for high-resolution alternatives. Neuroimage. 2022 b;259:119421.
6028. Wang Y et al. In situ motions of individual inner-hair-cell stereocilia from stapes stimulation in adult mice. Commun Biol. 2021 Aug 11;4(1):958.
6029. Wang Y et al. Multimodal therapy strategies based on hydrogels for the repair of spinal cord injury. Mil Med Res. 2022 c;9(1):16.
6030. Wang Y et al. The Connectome and Chemo-Connectome Databases for Mice Brain Connection Analysis. Front Neuroanat. 2022 a;16:886925.
6031. Wang Y et al. Transcriptional and epigenetic regulation in injury-mediated neuronal dendritic plasticity. Neurosci Bull. 2017 Feb;33(1):85-94.
6032. Wang YF, Parpura V. Central role of maladapted astrocytic plasticity in ischemic brain edema formation. Front Cell Neurosci. 2016 May 13;10:129.
6033. Wang Z et al. Human high intelligence is involved in spectral redshift of biophotonic activities in the brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Aug 2;113(31):8753-8.
6034. Wang Z et al. Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. Am J Clin Nutr. 2010;92(6):1369-77.
6035. Wani A et al. Advances in brain stimulation for depression. Ann Clin Psychiatry. 2013 Aug;25(3):217-24.

6036. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. Science. 1993 Mar 12;259(5101):1619-22.
6037. Warchol ME. Sensory regeneration in the vertebrate inner ear: differences at the levels of cells and species. Hear Res. 2011 Mar;273(1-2):72-9.
6038. Ward AB, Kadies M. The management of pain in spasticity. Disabil Rehabil. 2002 May 20;24(8):443-53.
6039. Wareing M. Oxygen sensitivity, potassium channels, and regulation of placental vascular tone. Microcirculation. 2014 Jan;21(1):58-66.
6040. Waselius T et al. Learning by heart: cardiac cycle reveals an effective time window for learning. J Neurophysiol. 2018 Aug 1;120(2):830-8.
6041. Watabe-Uchida M et al. Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. Neuron. 2012 Jun 7;74(5):858-73.
6042. Watanabe F et al. Pathogenesis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6) revealed by a rat model. J Neuropathol Exp Neurol. 2013 Nov;72(11):1016-28.
6043. Watanabe M, Narita M. Brain reward circuit and pain. Adv Exp Med Biol. 2018;1099:201-10.
6044. Watanabe S et al. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment. Stem Cells. 2015 Jun;33(6):1902-14.
6045. Watanabe S et al. Projections from the nucleus reticularis magnocellularis to the rat cervical cord using electrical stimulation and iontophoretic injection methods. Anat Sci Int. 2003 Mar;78(1):42-52.
6046. Watanabe T et al. Mapping of the habenulo-interpeduncular pathway in living mice using manganese-enhanced 3D MRI. Magn Reson Imaging. 2006 Apr;24(3):209-15.
6047. Waterhouse BD et al. Topographical distribution of dorsal and median raphe neurons projecting to motor, sensorimotor, and visual cortical areas in the rat. J Comp Neurol. 1986 Jul 22;249(4):460-76, 478-81.
6048. Wathugala M et al. Mindfulness meditation effects on poststroke spasticity: a feasibility study. J Evid Based Integr Med. 2019 Jan–Dec;24:2515690X19855941.
6049. Watkins KE et al. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. Cereb Cortex. 2001 Sep;11(9):868-77.
6050. Watson BO. Cognitive and Physiologic Impacts of the Infraslow Oscillation. Front Syst Neurosci. 2018 Oct 16;12:44.
6051. Watson C et al. Atlas of the rat spinal cord. The spinal cord: a Christopher and Dana Reeve Foundation text and atlas. Ed. by C. Watson, G. Paxinos, and G. Kayalioglu. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier/Academic Press. 2009: 238-306.
6052. Watson CJ et al. Pontine reticular formation (PnO) administration of hypocretin-1 increases PnO GABA levels and wakefulness. Sleep. 2008 Apr;31(4):453-64.
6053. Watson KK, Jones TK, Allman JM. Dendritic architecture of the von Economo neurons. Neuroscience. 2006 Sep 1;141(3):1107-12.
6054. Watson M, McElligott JG. Cerebellar norepinephrine depletion and impaired acquisition of specific locomotor tasks in rats. Brain Res. 1984 Mar 26;296(1):129-38.
6055. Watson TC, Jones MW, Apps R. Electrophysiological mapping of novel prefrontal — cerebellar pathways. Front Integr Neurosci. 2009 Aug 11;3:18.
6056. Watson C, Harvey AR. Projections from the Brain to the Spinal Cord. In: The Spinal Cord, Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G (eds). Academic Press, 2009 (2008). 408 p. P. 168-79.
6057. Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain energy and oxygen metabolism: emerging role in normal function and disease. Front Mol Neurosci. 2018 Jun 22;11:216.
6058. Watts SW et al. Autoradiographic comparison of [125I]LSD-labeled 5-HT2A receptor distribution in rat and guinea pig brain. Neurochem Int. 1994;24(6):565-74.
6059. Wälchli T et al. Wiring the vascular network with neural cues: a CNS perspective. Neuron. 2015 Jul 15;87(2):271-96.
6060. Webb AA, Muir GD. Compensatory locomotor adjustments of rats with cervical or thoracic spinal cord hemisections. J Neurotrauma. 2002 Feb;19(2):239-56.
6061. Webber JL, García-Añoveros J. Precision patterning: How inner hair cells «hop» to it. Sci Adv. 2023 Feb 22;9(8):eadg8662.
6062. Weber F et al. Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. Nature. 2015 Oct 15;526(7573):435-8.
6063. Weber F et al. Regulation of REM and non-REM sleep by periaqueductal GABAergic neurons. Nat Commun. 2018 Jan 24;9(1):354.
6064. Wecht JM, Bauman WA. Decentralized cardiovascular autonomic control and cognitive deficits in persons with spinal cord injury. J Spinal Cord Med. 2013 Mar;36(2):74-81.
6065. Wecht JM et al. Systemic and cerebral hemodynamic contribution to cognitive performance in spinal cord injury. J Neurotrauma. 2018 Dec 15;35(24):2957-64.
6066. Wecht JM et al. Systemic and cerebral hemodynamics during cognitive testing. Clin Auton Res. 2012 Feb;22(1):25-33.
6067. Wedel MJ. A monument of inefficiency: The presumed course of the recurrent laryngeal nerve in sauropod dinosaurs. Acta Palaeontologica Polonica. 2012;57(2):251-6.
6068. Weed LH. The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. Am J Anat. 1923;31(3):191-221.
6069. Wefelmeyer W, Puhl CJ, Burrone J. Homeostatic plasticity of subcellular neuronal structures: from inputs to outputs. Trends Neurosci. 2016 Oct;39(10):656-67.
6070. Wei CW et al. Use of diffusion-tensor imaging in traumatic spinal cord injury to identify concomitant traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2008 Dec;89(12 Suppl):S85-91.
6071. Wei D et al. Increased resting functional connectivity of the medial prefrontal cortex in creativity by means of cognitive stimulation. Cortex. 2014 Feb;51:92-102.
6072. Wei DY, Jensen RH. Therapeutic approaches for the management of trigeminal autonomic cephalalgias. Neurotherapeutics. 2018 Apr;15(2):346-360.
6073. Wei F et al. Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus Infection in 16 164 Individuals, According to Human Immunodeficiency Virus Status, Sex, and Male Sexuality: An International Pooled Analysis of 34 Longitudinal Studies. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e692-e701.
6074. Wei F et al. The pathway of subarachnoid CSF moving into the spinal parenchyma and the role of astrocytic aquaporin-4 in this process. Life Sci. 2017 Aug 1;182:29-40.
6075. Wei HS et al. Erythrocytes are oxygen-sensing regulators of the cerebral microcirculation. Neuron. 2016 Aug 17;91(4):851-62.
6076. Wei L et al. A tripartite neurocognitive model of internet gaming disorder. Front Psychiatry. 2017 Dec 14;8:285.
6077. Wei S et al. Acute baroreceptor unloading evokes Fos expression in anesthetized rat brain. Brain Res Bull. 2008 May 15;76(1-2):63-9.
6078. Wei T et al. Predicting conceptual processing capacity from spontaneous neuronal activity of the left middle temporal gyrus. J Neurosci. 2012 Jan 11;32(2):481-9.
6079. Wei Y et al. I keep a close watch on this heart of mine: increased interoception in insomnia. Sleep. 2016 Dec 1;39(12):2113-24.
6080. Weickert CS et al. Localization of epidermal growth factor receptors and putative neuroblasts in human subependymal zone. J Comp Neurol. 2000 Jul 31;423(3):359-72.
6081. Weil ZM et al. Impact of generalized brain arousal on sexual behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 2;107(5):2265-70.
6082. Weimann JM et al. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. Nat Cell Biol. 2003 Nov;5(11):959-66.
6083. Weinshenker D, Schroeder JP. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. Neuropsychopharmacology. 2007 Jul;32(7):1433-51.
6084. Weisbrod D et al. Mechanisms underlying the cardiac pacemaker: the role of SK4 calcium-activated potassium channels. Acta Pharmacol Sin. 2016 Jan;37(1):82-97.
6085. Weishaupt N et al. Vector-induced NT-3 expression in rats promotes collateral growth of injured corticospinal tract axons far rostral to a spinal cord injury. Neuroscience. 2014 Jul 11;272:65-75.
6086. Weissleder C, North HF, Shannon Weickert C. Important unanswered questions about adult neurogenesis in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2019 May;32(3):170-8.
6087. Weiss M, Pellet J. Raphe — cerebellum interactions. II. Effects of midbrain raphe stimulation and harmaline administration on single unit activity of cerebellar cortical cells in the rat. Exp Brain Res. 1982;48(2):171-6.

6088. Weisz CJC et al. Outer Hair Cell Glutamate Signaling through Type II Spiral Ganglion Afferents Activates Neurons in the Cochlear Nucleus in Response to Nondamaging Sounds. J Neurosci. 2021 Mar 31;41(13):2930-43.
6089. Welbourn C, Efstathiou N. How does the length of cardiopulmonary resuscitation affect brain damage in patients surviving cardiac arrest? A systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018 Sep 10;26(1):77.
6090. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. Acta Neuropathol. 2009 a;118(1):87-102.
6091. Weller RO, Kida S, Zhang ET. Pathways of fluid drainage from the brain--morphological aspects and immunological significance in rat and man. Brain Pathol. 1992 Oct;2(4):277-84.
6092. Weller RO. Microscopic morphology and histology of the human meninges. Morphologie. 2005 Mar;89(284):22-34.
6093. Weller RO et al. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. Am J Pathol. 1998 Sep;153(3):725-33.
6094. Weller RO et al. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. Acta Neuropathol. 2009 b;117(1):1-14.
6095. Weller RO et al. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. Pathophysiology. 2010 Sep;17(4):295-306.
6096. Wells J. Membrane patterns carry ontogenetic information that is specified independently of DNA. BIO-Complexity. 2014;2014(2):1-28.
6097. Wells R et al. Matter over mind: a randomised-controlled trial of single-session biofeedback training on performance anxiety and heart rate variability in musicians. PLoS One. 2012;7(10):e46597.
6098. Welniarz Q, Dusart I, Roze E. The corticospinal tract: evolution, development, and human disorders. Dev Neurobiol. 2017 Jul;77(7):810-29.
6099. Wen F et al. Sex-specific patterns of gene expression following influenza vaccination. Sci Rep. 2018 Sep 10;8(1):13517.
6100. Wen J et al. Pharmacologic interventions for preventing delirium in adult patients after cardiac surgery: Protocol of a systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(52):e13881.
6101. Wengenmayer T, Tigges E, Staudacher DL. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in 2023. Intensive Care Med Exp. 2023;11(1):74.
6102. Weng FJ et al. Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. J Physiol. 2014 Apr 1;592(7):1601-17.
6103. Wenker IC et al. P2Y1 receptors expressed by C1 neurons determine peripheral chemoreceptor modulation of breathing, sympathetic activity, and blood pressure. Hypertension. 2013 Aug;62(2):263-73.
6104. Werner JK, Stevens RD. Traumatic brain injury: recent advances in plasticity and regeneration. Curr Opin Neurol. 2015 Dec;28(6):565-73.
6105. Werner NS et al. Attention interference for emotional stimuli in cardiac interoceptive awareness. Psychophysiology. 2014 Jun;51(6):573-8.
6106. Wessel JM et al. Invasion of lymphatic vessels into the eye after open globe injuries. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jun 20;53(7):3717-25.
6107. Wessel JR. From «Neural correlates of consciousness» to «Neural causes of consciousness»: a commentary on «Consciousness, biology and quantum hypotheses», by Bernard J. Baars and David E. Edelman. Phys Life Rev. 2012 Sep;9(3):299-300; discussion 306-7.
6108. Wesson DW, Wilson DA. Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics, sensory integration, and more? Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(3):655-68.
6109. West CR et al. Passive hind-limb cycling reduces the severity of autonomic dysreflexia after experimental spinal cord injury. Neurorehabil Neural Repair. 2016 May;30(4):317-27.
6110. West MJ, Gundersen HJ. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. J Comp Neurol. 1990 Jun 1;296(1):1-22.
6111. West MJ, Slomianka L, Gundersen HJ. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in thesubdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. Anat Rec. 1991 Dec;231(4):482-97.
6112. West MJ. Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. Neurobiol Aging. 1993 Jul-Aug;14(4):287-93.
6113. West MJ. Stereological studies of the hippocampus: a comparison of the hippocampal subdivisions of diverse species including hedgehogs, laboratory rodents, wild mice and men. Prog Brain Res. 1990;83:13-36.
6114. West MJ et al. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. Lancet. 1994 Sep 17;344(8925):769-72.
6115. Westerkam D, Saunders LL, Krause JS. Association of spasticity and life satisfaction after spinal cord injury. Spinal Cord. 2011 Sep;49(9):990-4.
6116. Westlund KN et al. Noradrenergic projections to the spinal cord of the rat. Brain Res. 1983 Mar 14;263(1):15-31.
6117. Whalen MJ et al. Acute plasmalemma permeability and protracted clearance of injured cells after controlled cortical impact in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2008 Mar;28(3):490-505.
6118. Wheeler DW et al. Hippocampome.org: a knowledge base of neuron types in the rodent hippocampus. Elife. 2015 Sep 24;4:e09960.
6119. Wheeler MA, Quintana FJ. The neuroimmune connectome in health and disease. Nature. 2025 Feb;638(8050):333-42.
6120. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. Epilepsy Behav. 2018 Nov;88S:2-10.
6121. Whitaker EE et al. Expression of MHC II in DRG neurons attenuates paclitaxel-induced cold hypersensitivity in male and female mice. PLoS One. 2024;19(2):e0298396.
6122. Whitcomb DC et al. Distribution of pancreatic polypeptide receptors in the rat brain. Brain Res. 1997;760(1-2):137-49.
6123. White PM et al. Mammalian cochlear supporting cells can divide and trans-differentiate into hair cells. Nature. 2006 Jun 22;441(7096):984-7.
6124. White SV et al. Intravenous transplantation of mesenchymal progenitors distribute solely to the lungs and improve outcomes in cervical spinal cord injury. Stem Cells. 2016 Jul;34(7):1812-25.
6125. Whitfield TT. Development of the inner ear. Curr Opin Genet Dev. 2015 Jun;32:112-8.
6126. Whitlock KE. The loss of scents: do defects in olfactory sensory neuron development underlie human disease? Birth Defects Res C Embryo Today. 2015 Jun;105(2):114-25.
6127. Widloski J, Marder MP, Fiete IR. Inferring circuit mechanisms from sparse neural recording and global perturbation in grid cells. Elife. 2018 Jul 9;7:e33503.
6128. Wiebking C et al. GABA in the insula — a predictor of the neural response to interoceptive awareness. Neuroimage. 2014 Feb 1;86:10-8.
6129. Wienecke J et al. Global gene expression analysis of rodent motor neurons following spinal cord injury associates molecular mechanisms with development of postinjury spasticity. J Neurophysiol. 2010 Feb;103(2):761-78.
6130. Wienecke J et al. Spinal cord injury enables aromatic L-amino acid decarboxylase cells to synthesize monoamines. J Neurosci. 2014 Sep 3;34(36):11984-2000.
6131. Wiesendanger M. The pyramidal tract: recent investigations on its morphology and function. Ergeb Physiol. 1969;61:72-136.
6132. Wiggins GA. Creativity, information, and consciousness: The information dynamics of thinking. Phys Life Rev. 2020 Dec;34-35:1-39.
6133. Wigren HK, Porkka-Heiskanen T. Novel concepts in sleep regulation. Acta Physiol (Oxf). 2018 Apr;222(4):e13017.
6134. Wijk RV, Wijk EP. An introduction to human biophoton emission. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2005 Apr;12(2):77-83.
6135. Wilberger JE Jr. Transplantation of central nervous tissue. Neurosurgery. 1983;13(1):90-4.
6136. Wilckens KA et al. Slow-wave activity enhancement to improve cognition. Trends Neurosci. 2018 Jul;41(7):470-82.
6137. Wiles A. Modular elliptic curves and Fermat's Last Theorem. Ann Math. 1995;141(3):443-551.
6138. Wilhelm BG et al. Composition of isolated synaptic boutons reveals the amounts of vesicle trafficking proteins. Science. 2014 May 30;344(6187):1023-8.
6139. Wilkaniec A et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 5 affects early neuroinflammatory signalling in murine model of amyloid beta toxicity. J Neuroinflammation. 2018 Jan 4;15(1):1.
6140. Willard AK, Norenzayan A. Cognitive biases explain religious belief, paranormal belief, and belief in life's purpose. Cognition. 2013;129(2):379-91.
6141. Willard AK, Norenzayan A. «Spiritual but not religious»: cognition, schizotypy, and conversion in alternative beliefs. Cognition. 2017 Aug;165:137-46.
6142. Willette RN et al. Vasopressor and depressor areas in the rat medulla. Identification by microinjection of L-glutamate. Neuropharmacology. 1983 Sep;22(9):1071-9.
6143. Williams AD, Bleicher RJ, Ciocca RM. Breast Cancer Risk, Screening, and Prevalence Among Sexual Minority Women: An Analysis of the National Health Interview Survey. LGBT Health. 2020 Feb/Mar;7(2):109-18.

6144. Williams AM et al. Cardiac consequences of spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. Heart. 2019;105(3):217-25.
6145. Williams CL, McGaugh JL. Reversible lesions of the nucleus of the solitary tract attenuate the memory-modulating effects of posttraining epinephrine. Behav Neurosci 1993;107(6):955-62.
6146. Williams CL et al. Norepinephrine release in the amygdala after systemic injection of epinephrine or escapable footshock: contribution of the nucleus of the solitary tract. Behav Neurosci. 1998 Dec;112(6):1414-22.
6147. Williams LR, Leggett RW. Reference values for resting blood flow to organs of man. Clin Phys Physiol Meas. 1989 Aug;10(3):187-217.
6148. Willie CK et al. Integrative regulation of human brain blood flow. J Physiol. 2014 Mar 1;592(5):841-59.
6149. Wills TJ, Barry C, Cacucci F. The abrupt development of adult-like grid cell firing in the medial entorhinal cortex. Front Neural Circuits. 2012 Apr 27;6:21.
6150. Wilmot CB et al. Occult head injury: its incidence in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil. 1985 Apr;66(4):227-31.
6151. Wilms V et al. Molecular bases of K+ secretory cells in the inner ear: shared and distinct features between birds and mammals. Sci Rep. 2016 Sep 29;6:34203.
6152. Wilson SP, Bednar JA. What, if anything, are topological maps for? Dev Neurobiol. 2015 Jun;75(6):667-81.
6153. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. Nat Neurosci. 2011 Oct 26;14(11):1398-405.
6154. Winson J. Reticular formation influence on neuronal transmission from perforant pathway through dentate gyrus. Brain Res. 1981 Nov 23;225(1):37-49.
6155. Winston JS, Rees G. Following your heart. Nat Neurosci . 2014;17(4):482-3.
6156. Winterer J et al. Excitatory microcircuits within superficial layers of the medial entorhinal cortex. Cell Rep. 2017 May 9;19(6):1110-6.
6157. Winter S et al. Glycinergic interneurons are functionally integrated into the inspiratory network of mouse medullary slices. Pflugers Arch. 2009 Jul;458(3):459-69.
6158. Wintzer ME et al. The hippocampal CA2 ensemble is sensitive to contextual change. J Neurosci. 2014 Feb 19;34(8):3056-66.
6159. Winzer-Serhan UH et al. Expression of alpha 2 adrenoceptors during rat brain development--II. Alpha 2C messenger RNA expression and [3H] rauwolscine binding. Neuroscience. 1997;76(1):261-72.
6160. Wirtshafter D, Osborn CV. The distribution of m4 muscarinic acetylcholine receptors in the islands of Calleja and striatum of rats and cynomolgus monkeys. J Chem Neuroanat. 2004;28(3):107-16. Erratum in: J Chem Neuroanat. 2005;29(3):227.
6161. Wissel J et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. J Pain Symptom Manage. 2000 Jul;20(1):44-9.
6162. Witcher MR, Kirov SA, Harris KM. Plasticity of perisynapticastroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus. Glia. 2007 Jan 1;55(1):13-23.
6163. Witham CL et al. Corticospinal Inputs to Primate Motoneurons Innervating the Forelimb from Two Divisions of Primary Motor Cortex and Area 3a. J Neurosci. 2016 Mar 2;36(9):2605-16.
6164. Witman N, Sahara M. Cardiac progenitor cells in basic biology and regenerative medicine. Stem Cells Int. 2018 Feb 5;2018:8283648.
6165. Witter M. Entorhinal cortex. Scholarpedia, 2011;6(10):4380. Available from: http://www.scholarpedia.org/article/Entorhinal_cortex.
6166. Witter MP, Kleven H, Kobro Flatmoen A. Comparative contemplations on the hippocampus. Brain Behav Evol. 2017 b;90(1):15-24.
6167. Witter MP, Moser EI. Spatial representation and the architecture of the entorhinal cortex. Trends Neurosci. 2006 Dec;29(12):671-8.
6168. Witter MP. Intrinsic and extrinsic wiring of CA3: indications for connectional heterogeneity. Learn Mem. 2007 a;14(11):705-13.
6169. Witter MP. The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. Prog Brain Res. 2007 b;163:43-61.
6170. Witter MP et al. Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in rodents with some comparative notes. Front Syst Neurosci. 2017 a;11:46.
6171. Witter MP et al. Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. Prog Neurobiol. 1989;33(3):161-253.
6172. Wittgens C et al. Mental health in people with minority sexual orientations: A meta-analysis of population-based studies. Acta Psychiatr Scand. 2022 Apr;145(4):357-72.
6173. Wittmann M. Modulations of the experience of self and time. Conscious Cogn. 2015 Dec 15;38:172-81.
6174. Wittner L, Miles R. Factors defining a pacemaker region for synchrony in the hippocampus. J Physiol. 2007 Nov 1;584(Pt 3):867-83.
6175. Wittner L et al. Hippocampal CA3 pyramidal cells selectively innervate aspiny interneurons. Eur J Neurosci. 2006 Sep;24(5):1286-98.
6176. Wittner L et al. Three-dimensional reconstruction of the axon arbor of a CA3 pyramidal cell recorded and filled in vivo. Brain Struct Funct. 2007 Jul;212(1):75-83.
6177. Woerly S et al. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel. Neurochem Res. 2005 Jun-Jul;30(6-7):721-35.
6178. Woerly S et al. Neural tissue formation within porous hydrogels implanted in brain and spinal cord lesions: ultrastructural, immunohistochemical, and diffusion studies. Tissue Eng. 1999 Oct;5(5):467-88.
6179. Woerly S et al. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies. Int J Dev Neurosci. 2001 a;19(1):63-83.
6180. Woerly S et al. Spinal cord reconstruction using NeuroGelTM implants and functional recovery after chronic injury. J Neurosci Res. 2001 c;66(6):1187-97.
6181. Woerly S et al. Spinal cord repair with PHPMA hydrogel containing RGD peptides (NeuroGel). Biomaterials. 2001 b;22(10):1095-111.
6182. Wohltmann CD et al. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. Am J Surg. 2001 Apr;181(4):297-300.
6183. Woitke F et al. Adult hippocampal neurogenesis poststroke: More new granule cells but aberrant morphology and impaired spatial memory. PLoS One. 2017 Sep 14;12(9):e0183463.
6184. Wojcinski A et al. Cerebellar granule cell replenishment postinjury by adaptive reprogramming of Nestin+ progenitors. Nat Neurosci. 2017 Oct;20(10):1361-70.
6185. Wolak DJ, Thorne RG. Diffusion of macromolecules in the brain: implications for drug delivery. Mol Pharm. 2013 May 6;10(5):1492-504.
6186. Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease. Annu Rev Physiol. 2017 Feb 10;79:619-43.
6187. Wolff A et al. The temporal signature of self: temporal measures of resting-state EEG predict self-consciousness. Hum Brain Mapp. 2019 Feb 15;40(3):789-803.
6188. Wolpaw JR. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. Acta Physiol (Oxf). 2007 Feb;189(2):155-69.
6189. Wong AB et al. Developmental refinement of hair cell synapses tightens the coupling of Ca2+ influx to exocytosis. EMBO J. 2014 Feb 3;33(3):247-64.
6190. Wong AD et al. The blood-brain barrier: an engineering perspective. Front Neuroeng. 2013 Aug 30;6:7.
6191. Wong IKJ et al. Sexual behaviours associated with incident high-risk anal human papillomavirus among gay and bisexual men. Sex Transm Infect. 2022 Mar;98(2):101-7.
6192. Wong K et al. Auditory Brainstem Implants: Recent Progress and Future Perspectives. Front Neurosci. 2019 Jan 29;13:10.
6193. Wong SW et al. Ventral medial prefrontal cortex and cardiovagal control in conscious humans. Neuroimage. 2007 Apr 1;35(2):698-708.
6194. Wood AM et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet. 2018 Apr 14;391(10129):1513-23. Erratum in: Lancet. 2018 Jun 2;391(10136):2212.
6195. Wood H. Neuroimmunology: uncovering the secrets of the 'brain drain' — the CNS lymphatic system is finally revealed. Nat Rev Neurol. 2015 Jul;11(7):367.
6196. Wood PJ, Visentin LP. Histological and histochemical observations of the hemolymph cells in the crayfish, Orconectes virilis. J Morphol. 1967 Dec;123(4):559-67.
6197. Woo MA et al. Global and regional brain mean diffusivity changes in patients with heart failure. J Neurosci Res. 2015 Apr;93(4):678-85.
6198. Wood SM, Salas-Humara C, Dowshen NL. Human immunodeficiency virus, other sexually transmitted infections, and sexual and reproductive health in lesbian, gay, bisexual, transgender youth. Pediatr Clin North Am. 2016 Dec;63(6):1027-55.
6199. Woods SC et al. Using the cerebrospinal fluid to understand ingestive behavior. Physiol Behav. 2017 Sep 1;178:172-8.
6200. Woolf AS, Gnudi L, Long DA. Roles of angiopoietins in kidney development and disease. J Am Soc Nephrol. 2009 Feb;20(2):239-44.
6201. Woolf NJ, Hameroff SR. A quantum approach to visual consciousness. Trends Cogn Sci. 2001 Nov 1;5(11):472-8.

6202. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. Gait Posture. 2002 Aug;16(1):1-14.
6203. Worobey M, Holmes EC. Evolutionary aspects of recombination in RNA viruses. J Gen Virol. 1999 Oct;80 (Pt 10):2535-43.
6204. Wouterlood FG et al. Input from the presubiculum to dendrites of layer-V neurons of the medial entorhinal cortex of the rat. Brain Res. 2004 Jul 2;1013(1):1-12.
6205. Woźnicka A, Malinowska M, Kosmal A. Cytoarchitectonic organization of the entorhinal cortex of the canine brain. Brain Res Rev. 2006 Sep;52(2):346-67.
6206. Wright A. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig. Hear Res. 1984 Jan;13(1):89-98.
6207. Wright A. Scanning electron microscopy of the human cochlea--the organ of Corti. Arch Otorhinolaryngol. 1981 a;230(1):11-9.
6208. Wright A. Scanning electron microscopy of the normal human cochlea. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1981 b;6(4):237-44.
6209. Wright A et al. Hair cell distributions in the normal human cochlea. Acta Otolaryngol Suppl. 1987;444:1-48.
6210. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. J Neurol. 2012 Aug;259(8):1530-45.
6211. Wright J. Ventricular localization in late antiquity: the philosophical and theological roots of an enduring model of brain function. Prog Brain Res. 2018;243:3-22.
6212. Wright JJ, Bourke PD, Favorov OV. Möbius-strip-like columnar functional connections are revealed in somato-sensory receptive field centroids. Front Neuroanat. 2014 Oct 31;8:119.
6213. Wright JJ, Bourke PD. Further Work on the shaping of cortical development and function by synchrony and metabolic competition. Front Comput Neurosci. 2016 Dec 9;10:127.
6214. Wright M, Skaggs W, Nielsen FÅ. The Cerebellum. WikiJournal of Medicine. 2016;3(1):1-15. doi:10.15347/WJM/2016.001.
6215. Wrigley PJ et al. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. Cereb Cortex. 2009 Jan;19(1):224-32.
6216. Wu C et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(52):e13845.
6217. Wu HB et al. Arousal of cerebral cortex electroencephalogram consequent to high-frequency stimulation of ventral medullary reticular formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):18292-6.
6218. Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction — the function and regulation of Piezo ion channels. Trends Biochem Sci. 2017 Jan;42(1):57-71.
6219. Wu J et al. Clinical observation of fet[al] olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury. Cell Transplant. 2012;21 Suppl 1:S33-7.
6220. Wu J et al. Endoplasmic reticulum stress and disrupted neurogenesis in the brain are associated with cognitive impairment and depressive-like behavior after spinal cord injury. J Neurotrauma. 2016 Nov 1;33(21):1919-35.
6221. Wu J et al. Isolated spinal cord contusion in rats induces chronic brain neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive impairment. Involvement of cell cycle activation. Cell Cycle. 2014 b;13(15):2446-58.
6222. Wu J et al. Spinal cord injury causes brain inflammation associated with cognitive and affective changes: role of cell cycle pathways. J Neurosci. 2014 a;34(33):10989-1006.
6223. Wu KL et al. Expression of pro-inflammatory cytokine and caspase genes promotes neuronal apoptosis in pontine reticular formation after spinal cord transection. Neurobiol Dis. 2003 Oct;14(1):19-31.
6224. Wu Q, Palmiter RD. GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism. Eur J Pharmacol. 2011 Jun 11;660(1):21-7.
6225. Wu RL, Barish ME. Modulation of a slowly inactivating potassium current, I(D), by metabotropic glutamate receptor activation in cultured hippocampal pyramidal neurons. J Neurosci. 1999 Aug 15;19(16):6825-37.
6226. Wu X et al. A meta-analysis of neuroimaging studies on divergent thinking using activation likelihood estimation. Hum Brain Mapp. 2015 Jul;36(7):2703-18.
6227. Wu X et al. Hair-Cell Mechanotransduction Persists in TRP Channel Knockout Mice. PLoS One. 2016 May 19;11(5):e0155577.
6228. Wu X et al. Structure and Function of Cochlear Gap Junctions and Implications for the Translation of Cochlear Gene Therapies. Front Cell Neurosci. 2019 Nov 27;13:529.
6229. Wu Y, Anderson ME. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction. Front Pharmacol. 2014 Mar 18;5:48.
6230. Wyart C et al. Optogenetic dissection of a behavioural module in the vertebrate spinal cord. Nature. 2009 Sep 17;461(7262):407-10.
6231. Wyler S et al. Gpr149 is involved in energy homeostasis in the male mouse. PeerJ. 2024;12:e16739.
6232. Wyndaele JJ. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. Nat Rev Urol. 2016 Dec;13(12):705-14.
6233. Xi M, Chase MH. The injection of hypocretin-1 into the nucleus pontis oralis induces either active sleep or wakefulness depending on the behavioral state when it is administered. Sleep. 2010 Sep;33(9):1236-43.
6234. Xi M et al. Interactions between hypocretinergic and GABAergic systems in the control of activity of neurons in the cat pontine reticular formation. Neuroscience. 2015 Jul 9;298:190-9.
6235. Xia M et al. Selective ablation of inner hair cells and subsequent in-situ hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea. Hear Res. 2021 Aug;407:108275.
6236. Xiang HB et al. The cuneiform nucleus may be involved in the regulation of skeletal muscle tone by motor pathway: a virally mediated trans-synaptic tracing study in surgically sympathectomized mice. Brain. 2013 Oct;136(Pt 10):e251.
6237. Xiao C et al. Cholinergic mesopontine signals govern locomotion and reward through dissociable midbrain pathways. Neuron. 2016 Apr 20;90(2):333-47.
6238. Xiao E, Chen C, Zhang Y. The mechanosensor of mesenchymal stem cells: mechanosensitive channel or cytoskeleton? Stem Cell Res Ther. 2016 Sep 20;7(1):140.
6239. Xiao Y, Li D. The role of epigenetic modifications in sensory hair cell development, survival, and regulation. Front Cell Neurosci. 2023 Jun 14;17:1210279.
6240. Xie L et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013 Oct 18;342(6156):373-7.
6241. Xie Y et al. Changes in respiratory structure and function after traumatic cervical spinal cord injury: observations from spinal cord and brain. Front Neurol. 2023 Oct 6;14:1251833.
6242. Xifró X, Rodríguez-Álvarez J. Delineating the factors and cellular mechanisms involved in the survival of cerebellar granule neurons. Cerebellum. 2015 Jun;14(3):354-9.
6243. Xin H, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke. Front Cell Neurosci. 2014 Nov 10;8:377.
6244. Xing B, Li YC, Gao WJ. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex. Brain Res. 2016 Jun 15;1641(Pt B):217-33.
6245. Xing CY et al. Cerebral blood flow, oxygen delivery, and pulsatility responses to oxygen inhalation at high altitude: highlanders vs. lowlanders. Front Physiol. 2019 Feb 7;10:61.
6246. Xing CY et al. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 Aug;37(8):2848-56.
6247. Xing M et al. Thought Chart: tracking the thought with manifold learning during emotion regulation. Brain Inform. 2018 Jul 19;5(2):7.
6248. Xiong A, Wesson DW. Illustrated Review of the Ventral Striatum's Olfactory Tubercle. Chem Senses. 2016;41(7):549-55.
6249. Xiong A, Wesson DW. Illustrated review of the ventral striatum's olfactory tubercle. Chem Senses. 2016 Sep;41(7):549-55.
6250. Xu C et al. Homeodomain proteins hierarchically specify neuronal diversity and synaptic connectivity. Elife. 2024;12:RP90133.
6251. Xu G, Zhang J. Human coding RNA editing is generally nonadaptive. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Mar 11;111(10):3769-74.
6252. Xu J et al. Openness to changing religious views is related to radial diffusivity in the genu of the corpus callosum in an initial study of healthy young adults. Front Psychol. 2018 Mar 27;9:330.
6253. Xu L et al. Radial glia, the keystone of the development of the hippocampal dentate gyrus. Mol Neurobiol. 2015 Feb;51(1):131-41.

6254. Xu M et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. Nat Neurosci. 2015 Nov;18(11):1641-7.
6255. Xu NJ, Henkemeyer M. Ephrin-B3 reverse signaling through Grb4 and cytoskeletal regulators mediates axon pruning. Nat Neurosci. 2009 Mar;12(3):268-76.
6256. Xu P, Yang X. The efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for spinal cord injury patients: a meta-analysis and systematic review. Cell Transplant. 2019 Jan;28(1):36-46.
6257. Xu S, Kong X, Liu J. Expression of CRY2 Gene in the Brain Is Related to Human Navigation. Front Radiol. 2021;1:731070.
6258. Xu S, Yang N. Research Progress on the Mechanism of Cochlear Hair Cell Regeneration. Front Cell Neurosci. 2021 Aug 20;15:732507.
6259. Xu X et al. Noncanonical connections between the subiculum and hippocampal CA1. J Comp Neurol. 2016 Dec 1;524(17):3666-73.
6260. Xu XM et al. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(22):e6989.
6261. Xu Z et al. Grid cell remapping under three-dimensional object and social landmarks detected by implantable microelectrode arrays for the medial entorhinal cortex. Microsyst Nanoeng. 2022 Sep 16;8:104.
6262. Xu-Friedman MA, Harris KM, Regehr WG. Three-dimensional comparison of ultrastructural characteristics at depressing and facilitating synapses onto cerebellar Purkinje cells. J Neurosci. 2001 Sep 1;21(17):6666-72.
6263. Xue F et al. Interleukin-1β promotes the neurogenesis of carotid bodies by stimulating the activation of ERK1/2. Respir Physiol Neurobiol. 2015 Dec;219:78-84.
6264. Yablonskiy DA, Ackerman JJ, Raichle ME. Coupling between changes in human brain temperature and oxidative metabolism during prolonged visual stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 20;97(13):7603-8.
6265. Yagi S, Galea LAM. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. Neuropsychopharmacology. 2019 Jan;44(1):200-13.
6266. Yalta K, Ozturk S, Yetkin E. Golden Ratio and the heart: A review of divine aesthetics. Int J Cardiol. 2016 Jul 1;214:107-12.
6267. Yamaguchi-Kabata Y et al. Distribution and effects of nonsense polymorphisms in human genes. PLoS One. 2008;3(10):e3393.
6268. Yamaguchi M. Connectivity of the olfactory tubercle: inputs, outputs, and their plasticity. Front Neural Circuits. 2024 May 22;18:1423505.
6269. Yamaguchi M. Functional sub-circuits of the olfactory system viewed from the olfactory bulb and the olfactory tubercle. Front Neuroanat. 2017 Apr 11;11:33.
6270. Yamaguchi T et al. Glutamatergic and dopaminergic neurons in the mouse ventral tegmental area. Eur J Neurosci. 2015 Mar;41(6):760-72.
6271. Yamamoto K et al. A cholinoceptive desynchronized sleep induction zone in the anterodorsal pontine tegmentum: spontaneous and drug-induced neuronal activity. Neuroscience. 1990;39(2):295-304.
6272. Yamamoto M et al. Reversible suppression of glutamatergic neurotransmission of cerebellar granule cells in vivo by genetically manipulated expression of tetanus neurotoxin light chain. J Neurosci. 2003;23(17):6759-67.
6273. Yamamoto S et al. A subset of cerebrovascular pericytes originates from mature macrophages in the very early phase of vascular development in CNS. Sci Rep. 2017 Jun 20;7(1):3855.
6274. Yamashita T, Kwak S. The molecular link between inefficient GluA2 Q/R site-RNA editing and TDP-43 pathology in motor neurons of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. Brain Res. 2014 Oct 10;1584:28-38.
6275. Yamashita T. Unexpected molecular diversity of vertebrate nonvisual opsin Opn5. Biophys Rev. 2020 Apr;12(2):333-8.
6276. Yamaya S et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. J Neurosurg. 2014 Dec;121(6):1514-25.
6277. Yamazaki T, Mukouyama YS. Tissue specific origin, development, and pathological perspectives of pericytes. Front Cardiovasc Med. 2018 Jun 27;5:78.
6278. Yamazaki T et al. Tissue myeloid progenitors differentiate into pericytes through TGF-β signaling in developing skin vasculature. Cell Rep. 2017 Mar 21;18(12):2991-3004.
6279. Yan Y et al. Unexpected complexity of everyday manual behaviors. Nat Commun. 2020 Jul 16;11(1):3564.
6280. Yang C et al. Cholinergic neurons excite cortically projecting basal forebrain GABAergic neurons. J Neurosci. 2014 Feb 19;34(8):2832-44.
6281. Yang C et al. Potential of human dental stem cells in repairing the complete transection of rat spinal cord. J Neural Eng. 2017 a;14(2):026005.
6282. Yang C et al. The menagerie of the basal forebrain: how many (neural) species are there, what do they look like, how do they behave and who talks to whom? Curr Opin Neurobiol. 2017 b;44:159-66.
6283. Yang CF, Feldman JL. Efferent projections of excitatory and inhibitory preBötzinger Complex neurons. J Comp Neurol. 2018 Jun 1;526(8):1389-402.
6284. Yang CF et al. Sexually dimorphic neurons in the ventromedial hypothalamus govern mating in both sexes and aggression in males. Cell. 2013 May 9;153(4):896-909.
6285. Yang H, He BR, Hao DJ. Biological roles of olfactory ensheathing cells in facilitating neural regeneration: a systematic review. Mol Neurobiol. 2015 Feb;51(1):168-79.
6286. Yang JS et al. Roles of Eph/ephrin bidirectional signaling in central nervous system injury and recovery. Exp Ther Med. 2018;15(3):2219-27.
6287. Yang L et al. Transcriptomic landscape of von Economo neurons in human anterior cingulate cortex revealed by microdissected-cell RNA sequencing. cereb cortex. 2019 Feb 1;29(2):838-51.
6288. Yang N et al. Induced neuronal cells: how to make and define a neuron. Cell Stem Cell. 2011 Dec 2;9(6):517-25.
6289. Yang Q et al. When morality opposes the law: an fMRI investigation into punishment judgments for crimes with good intentions. Neuropsychologia. 2019 Apr;127:195-203.
6290. Yang QK, Xiong JX, Yao ZX. Neuron-NG2 cell synapses: novel functions for regulating NG2 cell proliferation and differentiation. Biomed Res Int. 2013;2013:402843.
6291. Yang W et al. Altered RNA editing of serotonin 5-HT2C receptor induced by interferon: implications for depression associated with cytokine therapy. Brain Res Mol Brain Res. 2004 Apr 29;124(1):70-8.
6292. Yang X et al. A novel mechanism of memory loss in Alzheimer's disease mice via the degeneration of entorhinal-CA1 synapses. Mol Psychiatry. 2018 Feb;23(2):199-210.
6293. Yang X et al. More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: estimating gene numbers inside a human body. PLoS One. 2009 Jun 29;4(6):e6074.
6294. Yang XF et al. Looking up to virtue: averting gaze facilitates moral construals via posteromedial activations. Soc Cogn Affect Neurosci. 2018 Nov 8;13(11):1131-9.
6295. Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. J Clin Invest. 2014 Mar;124(3):888-97.
6296. Yang Y et al. Imaging action potential in single mammalian neurons by tracking the accompanying sub-nanometer mechanical motion. ACS Nano. 2018 a;12(5):4186-93.
6297. Yang Y et al. Lateral habenula in the pathophysiology of depression. Curr Opin Neurobiol. 2018 b;48:90-96.
6298. Yang Y et al. Localisation of increased prefrontal white matter in pathological liars. Br J Psychiatry. 2007 Feb;190:174-5.
6299. Yang Y et al. Plasmonic imaging of subcellular electromechanical deformation in mammalian cells. J Biomed Opt. 2019 Jun;24(6):1-7.
6300. Yang Y et al. Prefrontal white matter in pathological liars. Br J Psychiatry. 2005 Oct;187:320-5.
6301. Yang Y et al. Rodent models of vascular cognitive impairment. Transl Stroke Res. 2016 Oct;7(5):407-14.
6302. Yang Y et al. von Economo neuron density and thalamus volumes in behavioral deficits in frontotemporal dementia cases with and without a C9ORF72 repeat expansion. J Alzheimers Dis. 2017;58(3):701-9.
6303. Yaniv Y, Lakatta EG. The end effector of circadian heart rate variation: the sinoatrial node pacemaker cell. BMB Rep. 2015 Dec;48(12):677-84.
6304. Yano R et al. Sast124, a novel splice variant of syntrophin-associated serine/threonine kinase (SAST), is specifically localized in the restricted brain regions. Neuroscience. 2003;117(2):373-81.
6305. Yanovsky Y et al. Slow oscillations in the mouse hippocampus entrained by nasal respiration. J Neurosci. 2014 Apr 23;34(17):5949-64.
6306. Yao S et al. Oxytocin modulates attention switching between interoceptive signals and external social cues. Neuropsychopharmacology. 2018 Jan;43(2):294-301.
6307. Yao ZG et al. Neural stem cells transplantation alleviate the hyperalgesia of spinal cord injured (SCI) associated with down-regulation of BDNF. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15;8(1):404-12.

6308. Yaptangco M et al. Examining the relation between respiratory sinus arrhythmia and depressive symptoms in emerging adults: a longitudinal study. Biol Psychol. 2015 Sep;110:34-41.
6309. Yari D et al. Recent Advances in the Treatment of Spinal Cord Injury. Arch Bone Jt Surg. 2024;12(6):380-99.
6310. Yarns B et al. The mental health of older LGBT adults. Curr Psychiatry Rep. 2016 Jun;18(6):60.
6311. Yartsev MM, Witter MP, Ulanovsky N. Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. Nature. 2011 Nov 2;479(7371):103-7.
6312. Yasaka T et al. A putative relay circuit providing low-threshold mechanoreceptive input to lamina I projection neurons via vertical cells in lamina II of the rat dorsal horn. Mol Pain. 2014 Jan 17;10:3.
6313. Yasaka T et al. Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach. Pain. 2010 Nov;151(2):475-88.
6314. Yasumasu T et al. Reduced baroreflex cardiac sensitivity predicts increased cognitive performance. Psychophysiology. 2006 Jan;43(1):41-5.
6315. Yasuno F et al. Significant correlation between openness personality in normal subjects and brain myelin mapping with T1/T2-weighted MR imaging. Heliyon. 2017 Sep 22;3(9):e00411.
6316. Yates BJ, Bolton PS, Macefield VG. Vestibulo-sympathetic responses. Compr Physiol. 2014 Apr;4(2):851-87.
6317. Yates C et al. Chapter 11 — novel mechanism for hyperreflexia and spasticity. Prog Brain Res. 2011;188:167-80.
6318. Yau HJ et al. Pontomesencephalic tegmental afferents to VTA non-dopamine neurons are necessary for appetitive pavlovian learning. Cell Rep. 2016 Sep 6;16(10):2699-710.
6319. Ye H et al. Modulation of neural activity in the temporoparietal junction with transcranial direct current stimulation changes the role of beliefs in moral judgment. Front Hum Neurosci. 2015 Dec 14;9:659.
6320. Ye J et al. Entorhinal fast-spiking speed cells project to the hippocampus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Feb 13;115(7):E1627–E1636.
6321. Ye Y et al. *In vitro* differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neuron-like cells by cerebrospinal fluid improves motor function of middle cerebral artery occlusion rats. Front Neurol. 2016 Oct 27;7:183.
6322. Ye Y et al. The treatment of spinal cord injury in rats using bone marrow-derived neural-like cells induced by cerebrospinal fluid. Neurosci Lett. 2018 Feb 14;666:85-91.
6323. Yeganeh-Doost P et al. The role of the cerebellum in schizophrenia: from cognition to molecular pathways. Clinics (Sao Paulo). 2011;66 Suppl 1(Suppl 1):71-7.
6324. Yeh FC. Population-based tract-to-region connectome of the human brain and its hierarchical topology. Nat Commun. 2022 Aug 22;13(1):4933.
6325. Yeh FC et al. Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. Neuroimage. 2018 Sep;178:57-68.
6326. Yelamarthy PKK et al. Radiological protocol in spinal trauma: literature review and Spinal Cord Society position statement. Eur Spine J. 2020;29(6):1197-211.
6327. Yelnik AP et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug;78(8):845-8.
6328. Yeo BT et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2011 Sep;106(3):1125-65.
6329. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. Front Hum Neurosci. 2013 Jul 25;7:416.
6330. Yesudas EH, Lee TM. The role of cingulate cortex in vicarious pain. Biomed Res Int. 2015;2015:719615.
6331. Yeung H et al. Dermatologic care for lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: Epidemiology, screening, and disease prevention. J Am Acad Dermatol. 2019 Mar;80(3):591-602.
6332. Yilmaz O. Cognitive styles and religion. Curr Opin Psychol. 2021;40:150-4.
6333. Yilmazer-Hanke DM. Morphological correlates of emotional and cognitive behaviour: insights from studies on inbred and outbred rodent strains and their crosses. Behav Pharmacol. 2008 Sep;19(5-6):403-34.
6334. Yimtae K et al. Connection between the inner ear and the lymphatic system. Laryngoscope. 2001 Sep;[11]1(9):1631-5.
6335. Yin B et al. Claustrum, consciousness, and time perception. Curr Opin Behav Sci. 2016;8:258-67.
6336. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. Biomark Res. 2019 Apr 4;7:8.
6337. Yin L et al. Expression and regulation of major histocompatibility complex on neural stem cells and their lineages. Stem Cells Dev. 2008;17(1):53-65.
6338. Yıldız E. Suicide in sexual minority populations: A systematic review of evidence-based studies. Arch Psychiatr Nurs. 2018 Aug;32(4):650-9.
6339. Ylinen A et al. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. J Neurosci. 1995 Jan;15(1 Pt 1):30-46.
6340. Yoder RM, Clark BJ, Taube JS. Origins of landmark encoding in the brain. Trends Neurosci. 2011 Nov;34(11):561-71.
6341. Yoder RM, Peck JR, Taube JS. Visual landmark information gains control of the head direction signal at the lateral mamillaris nuclei. J Neurosci. 2015 Jan 28;35(4):1354-67.
6342. Yoder RM, Taube JS. The vestibular contribution to the head direction signal and navigation. Front Integr Neurosci. 2014 Apr 22;8:32.
6343. Yokota O et al. Coexistence of amyotrophic lateral sclerosis and argyrophilic grain disease: a non-demented autopsy case showing circumscribed temporal atrophy and involvement of the amygdala. Neuropathology. 2007 Dec;27(6):539-50.
6344. Yokota S et al. Respiratory-related outputs of glutamatergic, hypercapnia-responsive parabrachial neurons in mice. J Comp Neurol. 2015 Apr 15;523(6):907-20.
6345. Yolles M, Frieden R. Viruses as Living Systems — A Metacybernetic View. Systems. 2022;10(3):70.
6346. Yoo S, Blackshaw S. Regulation and function of neurogenesis in the adult mammalian hypothalamus. Prog Neurobiol. 2018 Nov;170:53-66.
6347. Yoon EJ et al. Cortical and white matter alterations in patients with neuropathic pain after spinal cord injury. Brain Res. 2013 Dec 2;1540:64-73.
6348. Yoon YS, Lee HS. Projections from melanin-concentrating hormone (MCH) neurons to the dorsal raphe or the nuclear core of the locus coeruleus in the rat. Brain Res. 2013 Jan 15;1490:72-82.
6349. York EM, Bernier LP, MacVicar BA. Microglial modulation of neuronal activity in the healthy brain. Dev Neurobiol. 2018 Jun;78(6):593-603.
6350. Yoshida M, Kawai S, Toyoshima K. Unifected avian cells contain structurally unrelated progenitors of viral sarcoma genes. Nature. 1980 Oct 16;287(5783):653-4.
6351. Yoshiya M et al. Corticosterone rapidly increases thorns of CA3 neurons via synaptic/extranuclear glucocorticoid receptor in rat hippocampus. Front Neural Circuits. 2013 Nov 27;7:191.
6352. Young A, Wimmer RD. Implications for the thalamic reticular nucleus in impaired attention and sleep in schizophrenia. Schizophr Res. 2017 Feb;180:44-7.
6353. Young BJ et al. Memory representation within the parahippocampal region. J Neurosci. 1997 Jul 1;17(13):5183-95.
6354. Young HA et al. Interoceptive accuracy moderates the response to a glucose load: a test of the predictive coding framework. Proc Biol Sci. 2019 Mar 13;286(1898):20190244.
6355. Young JO. Evaluation and the Cognitive Function of Art. J Aesthetic Education. 1995;29(4):65-78.
6356. Young W. Spinal cord regeneration. Cell Transplant. 2014;23(4-5):573-611.
6357. Young WS 3rd, Kuhar MJ. Noradrenergic alpha 1 and alpha 2 receptors: light microscopic autoradiographic localization. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 Mar;77(3):1696-700.
6358. Yousefifard M et al. A combination of mesenchymal stem cells and scaffolds promotes motor functional recovery in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Spine. 2019 a;32(2):269-84.
6359. Yousefifard M et al. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. Stem Cell Res Ther. 2016 Mar 8;7:36.
6360. Yousefifard M et al. Potential diagnostic and prognostic value of serum and cerebrospinal fluid biomarkers in traumatic spinal cord injury: a systematic review. J Neurochem. 2019 b;149(3):317-330.
6361. Yu CX et al. Altered functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic neck and shoulder pain. Neuroreport. 2017 Aug 16;28(12):720-5.
6362. Yu H et al. Neural substrates and social consequences of interpersonal gratitude: Intention matters. Emotion. 2017 Jun;17(4):589-601.

6363. Yu H et al. The voice of conscience: neural bases of interpersonal guilt and compensation. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Aug;9(8):1150-8.
6364. Yu N. The Chinese HEART in a Cognitive Perspective: Culture, Body, and Language (Applications of Cognitive Linguistics). Mouton de Gruyter, 2009. 444 p. *(нам була доступна лише анотація і зміст).*
6365. Yu P et al. The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury. Int Rev Neurobiol. 2019;147:199-217.
6366. Yu Q et al. Physical activity, cathepsin B, and cognitive health. Trends Mol Med. 2025;31(7):595-609.
6367. Yu SW et al. Stroke-evoked angiogenesis results in a transient population of microvessels. J Cereb Blood Flow Metab. 2007 Apr;27(4):755-63.
6368. Yu W et al. Role of the Stria Vascularis in the Pathogenesis of Sensorineural Hearing Loss: A Narrative Review. Front Neurosci. 2021 Nov 19;15:774585.
6369. Yu X et al. Wakefulness is governed by GABA and histamine cotransmission. Neuron. 2015 Jul 1;87(1):164-78.
6370. Yu Y et al. A 3D atlas of functional human brain energetic connectome based on neuropil distribution. Cereb Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3996-4012.
6371. Yu YG, Lindsey CJ. Baroreceptor-sensitive neurons in the rat paratrigeminal nucleus. Auton Neurosci. 2003 Apr 30;105(1):25-34.
6372. Yu YG et al. Cardiovascular responses to sciatic nerve stimulation are blocked by paratrigeminal nucleus lesion. Auton Neurosci. 2002 Jun 28;98(1-2):70-4.
6373. Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part I. Headache. 2016 Jan;56(1):71-8.
6374. Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part II. Headache. 2016 Feb;56(2):259-66.
6375. Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve stimulation and headache. Headache. 2017 Apr;57 Suppl 1:29-33.
6376. Yuan H et al. Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases. Mol Pharmacol. 2015 Jul;88(1):203-17.
6377. Yuan H et al. Transcranial direct current stimulation of the medial prefrontal cortex affects judgments of moral violations. Front Psychol. 2017 Oct 26;8:1812.
6378. Yuan R, Biswal BB, Zaborszky L. Functional Subdivisions of Magnocellular Cell Groups in Human Basal Forebrain: Test-Retest Resting-State Study at Ultra-high Field, and Meta-analysis. Cereb Cortex. 2019;29(7):2844-58.
6379. Yuan TF et al. Vagus nerve stimulation in treating depression: a tale of two stories. Curr Mol Med. 2016;16(1):33-9.
6380. Yuan X et al. Exosomes derived from pericytes improve microcirculation and protect blood-spinal cord barrier after spinal cord injury in mice. Front Neurosci. 2019 Apr 16;13:319.
6381. Yucel YH et al. Author reply: To PMID 23062649. Ophthalmology. 2013 Jul;120(7):e42-3.
6382. Yue D et al. The rate of fluid shear stress is a potent regulator for the differentiation of mesenchymal stem cells. J Cell Physiol. 2019 Feb 19.
6383. Yun MH. Changes in Regenerative Capacity through Lifespan. Int J Mol Sci. 2015;16(10):25392-432.
6384. Yun S et al. Re-evaluating the link between neuropsychiatric disorders and dysregulated adult neurogenesis. Nat Med. 2016;22(11):1239-47.
6385. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease. ScientificWorldJournal. 2011;11:2602-12.
6386. Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. Nat Rev Neurosci. 2015 Aug;16(8):487-97.
6387. Yüksel R, Ozcan O, Dane S. The effects of hypnosis on heart rate variability. Int J Clin Exp Hypn. 2013;61(2):162-71.
6388. Zaborszky L et al. Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. Neuroimage. 2008;42(3):1127-41.
6389. Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Jan;34(1):5-13.
6390. Zagadou BF, Barbone PE, Mountain DC. Significance of the Microfluidic Flow Inside the Organ of Corti. J Biomech Eng. 2020 Aug 1;142(8):081009.
6391. Zagadou BF, Mountain DC. Analysis of the cochlear amplifier fluid pump hypothesis. J Assoc Res Otolaryngol. 2012 Apr;13(2):185-97.
6392. Zager EL, Black PM. Neural transplantation. Surg Neurol. 1988;29(5):350-66.
6393. Zagrean AM et al. Multicellular crosstalk between exosomes and the neurovascular unit after cerebral ischemia. Therapeutic Implications. Front Neurosci. 2018 Nov 6;12:811.
6394. Zahara D et al. Variations in Cochlear Size of Cochlear Implant Candidates. Int Arch Otorhinolaryngol. 2019 Apr;23(2):184-90.
6395. Zahm DS, Root DH. Review of the cytology and connections of the lateral habenula, an avatar of adaptive behaving. Pharmacol Biochem Behav. 2017 Nov;162:3-21.
6396. Zaidel DW, Nadal M. Brain intersections of aesthetics and morals: perspectives from biology, neuroscience, and evolution. Perspect Biol Med. 2011 Summer;54(3):367-80.
6397. Zakharov A, Papaiconomou C, Johnston M. Lymphatic vessels gain access to cerebrospinal fluid through unique association with olfactory nerves. Lymphat Res Biol. 2004 a;2(3):139-46.
6398. Zakharov A et al. Integrating the roles of extracranial lymphatics and intracranial veins in cerebrospinal fluid absorption in sheep. Microvasc Res. 2004 b;67(1):96-104.
6399. Zakharov A et al. Lymphatic cerebrospinal fluid absorption pathways in neonatal sheep revealed by subarachnoid injection of Microfil. Neuropathol Appl Neurobiol. 2003 Dec;29(6):563-73.
6400. Zaki J et al. The anatomy of suffering: understanding the relationship between nociceptive and empathic pain. Trends Cogn Sci. 2016 Apr;20(4):249-59.
6401. Zalewska T et al. Sexual Dimorphism in Neurodegenerative Diseases and in Brain Ischemia. Biomolecules. 2022;13(1):26.
6402. Zamariola G et al. Can you feel the body that you see? On the relationship between interoceptive accuracy and body image. Body Image. 2017 Mar;20:130-6.
6403. Zamariola G et al. Interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. Biol Psychol. 2018 Sep;137:12-7.
6404. Zanazzi G, Matthews G. The molecular architecture of ribbon presynaptic terminals. Mol Neurobiol. 2009 Apr;39(2):130-48.
6405. Zanirati G, Shetty PA, Shetty AK. Neural stem cells persist to generate new neurons in the hippocampus of adult and aged human brain — Fiction or accurate? Ageing Res Rev. 2023;92:102133.
6406. Zant J et al. Cholinergic neurons in the basal forebrain promote wakefulness by actions on neighboring non-cholinergic neurons: an opto-dialysis study. J Neurosci. 2016 Feb 10;36(6):2057-67.
6407. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. Biomed Eng Online. 2010 Jan 11;9:4.
6408. Zappaterra MW, Lehtinen MK. The cerebrospinal fluid: regulator of neurogenesis, behavior, and beyond. Cell Mol Life Sci. 2012 Sep;69(17):2863-78.
6409. Zardetto-Smith AM, Gray TS. Organization of peptidergic and catecholaminergic efferents from the nucleus of the solitary tract to the rat amygdala. Brain Res Bull. 1990 Dec;25(6):875-87.
6410. Zareen N et al. Motor cortex and spinal cord neuromodulation promote corticospinal tract axonal outgrowth and motor recovery after cervical contusion spinal cord injury. Exp Neurol. 2017 Nov;297:179-89.
6411. Zarr N, Brown JW. Hierarchical error representation in medial prefrontal cortex. Neuroimage. 2016 Jan 1;124(Pt A):238-47.
6412. Zatorre RJ, Salimpoor VN. From perception to pleasure: music and its neural substrates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 18;110 Suppl 2(Suppl 2):10430-7.
6413. Zec N, Kinney HC. Anatomic relationships of the human nucleus of the solitary tract in the medulla oblongata: a DiI labeling study. Auton Neurosci. 2003 May 30;105(2):131-44.
6414. Zec N, Kinney HC. Anatomic relationships of the human nucleus paragigantocellularis lateralis: a DiI labeling study. Auton Neurosci. 2001 Jun 20;89(1-2):110-24.
6415. Zeilig H et al. Co-creativity, well-being and agency: a case study analysis of a co-creative arts group for people with dementia. J Aging Stud. 2019 Jun;49:16-24.
6416. Zeithamova D, Maddox WT, Schnyer DM. Dissociable prototype learning systems: evidence from brain imaging and behavior. J Neurosci. 2008 Dec 3;28(49):13194-201.
6417. Zelano C et al. Nasal respiration entrains human limbic oscillations and modulates cognitive function. J Neurosci. 2016 Dec 7;36(49):12448-67.
6418. Zemlan FP, Behbehani MM, Beckstead RM. Ascending and descending projections from nucleus reticularis magnocellularis and nucleus reticularis gigantocellularis: an autoradiographic and horseradish peroxidase study in the rat. Brain Res. 1984 Feb 6;292(2):207-20.

6419. Zeng D et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(7):e14499.
6420. Zenker W, Kubik S. Brain cooling in humans — anatomical considerations. Anat Embryol (Berl). 1996 Jan;193(1):1-13.
6421. Zervas NT et al. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. J Neurosurg. 1982 Apr;56(4):475-81.
6422. Zewdie E et al. P25.22 Increases in the excitability of spinal inhibitory pathways from intensive locomotor training after incomplete spinal cord injury. Clinical Neurophysiology. 2011;122 (Suppl 1):S177–S178.
6423. Zhai S et al. Isolation and culture of hair cell progenitors from postnatal rat cochleae. J Neurobiol. 2005 Dec;65(3):282-93.
6424. Zhang CE et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. Neurology. 2017;88(5):426-32.
6425. Zhang C et al. Parallel molecular data storage by printing epigenetic bits on DNA. Nature. 2024;634(8035):824-32.
6426. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. J Anat. 1990 Jun;170:111-23.
6427. Zhang ET et al. Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. Acta Neuropathol. 1992;83(3):233-9.
6428. Zhang G, Stackman RW Jr. The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition. Front Pharmacol. 2015 Oct 6;6:225.
6429. Zhang H et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Headache Pain. 2014 Sep 27;15(1):65.
6430. Zhang J et al. A Literature Review of the Research on the Uncanny Valley. У книзі: Cross-Cultural Design. User Experience of Products, Services, and Intelligent Environments (Conference proceedings, part I), P.-L. P. Rau (ed.). Cham (Switzerland), Springer Nature, 2020. 714 p., P. 255-268.
6431. Zhang J et al. Nuclear localization of Cdk5 is a key determinant in the postmitotic state of neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 24;105(25):8772-7.
6432. Zhang J et al. Projections from the central nucleus of the amygdala to the nucleus pontis oralis in the rat: an anterograde labeling study. Neurosci Lett. 2012 Sep 13;525(2):157-62.
6433. Zhang KD, Coate TM. Recent advances in the development and function of type II spiral ganglion neurons in the mammalian inner ear. Semin Cell Dev Biol. 2017 May;65:80-7.
6434. Zhang L et al. Chronic pain induces nociceptive neurogenesis in dorsal root ganglia from Sox2-positive satellite cells. Glia. 2019 Jun;67(6):1062-75.
6435. Zhang M et al. A mechanical-coupling mechanism in OSCA/TMEM63 channel mechanosensitivity. Nat Commun. 202*3 Jul 4;14(1)*:3943.
6436. Zhang M et al. Distinct individual differences in default mode network connectivity relate to off-task thought and text memory during reading. Sci Rep. 2019 Nov 7;9(1):16220.
6437. Zhang P et al. Cdk5-dependent activation of neuronal inflammasomes in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016 Mar;31(3):366-76.
6438. Zhang Q et al. Multichannel silk protein/laminin grafts for spinal cord injury repair. J Biomed Mater Res A. 2016 Dec;104(12):3045-57.
6439. Zhang Q et al. Polymer scaffolds facilitate spinal cord injury repair. *A*cta Biomater. 2019 Apr 1;88:57-77.
6440. Zhang R et al. Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice. Mol Psychiatry. 2017 May;22(5):733-44.
6441. Zhang S, Li CS. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. Neuroimage. 2012 Feb 15;59(4):3548-62.
6442. Zhang S et al. Hair cell regeneration from inner ear progenitors in the mammalian cochlea. Am J Stem Cells. 2020 Jun 15;9(3):25-35.
6443. Zhang S et al. High-density information storage and random access scheme using synthetic DNA. 3 Biotech. 2021;11(7):328.
6444. Zhang SJ et al. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. Science. 2013 Apr 5;340(6128):1232627. Erratum in: Science. 2013 Apr 19;340(6130):273.
6445. Zhang T et al. ON and OFF retinal ganglion cells differentially regulate serotonergic and GABAergic activity in the dorsal raphe nucleus. Sci Rep. 2016 May 16;6:26060.
6446. Zhang W, Yartsev MM. Correlated Neural Activity across the Brains of Socially Interacting Bats. Cell. 2019;178(2):413-428.e22.
6447. Zhang XD et al. Prestin amplifies cardiac motor functions. Cell Rep. 2021 May 4;35(5):109097.
6448. Zhang X et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. J Neuroinflammation. 2016 May 31;13(1):127.
6449. Zhang X et al. Cilia-driven cerebrospinal fluid flow directs expression of urotensin neuropeptides to straighten the vertebrate body axis. Nat Genet. 2018 Dec;50(12):1666-73.
6450. Zhang XY, Wang JJ, Zhu JN. Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions. Cerebellum Ataxias. 2016 May 3;3:9.
6451. Zhang X et al. NG2 glia-derived GABA release tunes inhibitory synapses and contributes to stress-induced anxiety. Nat Commun. 2021;12(1):5740.
6452. Zhang Y et al. Characterization of Lgr6+ Cells as an Enriched Population of Hair Cell Progenitors Compared to Lgr5+ Cells for Hair Cell Generation in the Neonatal Mouse Cochlea. Front Mol Neurosci. 2018 May 14;11:147.
6453. Zhang Y et al. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. Nature. 2017 Aug 3;548(7665):52-7.
6454. Zhang Y et al. Isolation, growth and differentiation of hair cell progenitors from the newborn rat cochlear greater epithelial ridge. J Neurosci Methods. 2007 Aug 30;164(2):271-9.
6455. Zhang Y et al. Pericytes control vascular stability and auditory spiral ganglion neuron survival. Elife. 2023 Jan 31;12:e83486.
6456. Zhang YF et al. Self-directed orofacial grooming promotes social attraction in mice via chemosensory communication. iScience. 2022;25(5):104284.
6457. Zhang YF et al. Ventral striatal islands of Calleja neurons bidirectionally mediate depression-like behaviors in mice. Nat Commun. 2023;14(1):6887.
6458. Zhang YF et al. Ventral striatal islands of Calleja neurons control grooming in mice. Nat Neurosci. 2021;24(12):1699-710. Erratum in: Nat Neurosci. 2022;25(2):264.
6459. Zhang YJ, Lee JY, Igarashi KM. Circuit dynamics of the olfactory pathway during olfactory learning. Front Neural Circuits. 2024;18:1437575.
6460. Zhang Z et al. Circulatory disturbance of rat spinal cord induced by occluding ligation of the dorsal spinal vein. Acta Neuropathol. 2001 Oct;102(4):335-8.
6461. Zhang Z et al. Mouse embryo geometry drives formation of robust signaling gradients through receptor localization. Nat Commun. 2019 Oct 4;10(1):4516.
6462. Zhang Z et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of α2 adrenergic agonists. Nat Neurosci. 2015 Apr;18(4):553-61.
6463. Zhang ZG et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. J Clin Invest. 2000 Oct;106(7):829-38.
6464. Zhao HB, Santos-Sacchi J. Auditory collusion and a coupled couple of outer hair cells. Nature. 1999 May 27;399(6734):359-62.
6465. Zhao Q et al. A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system. Nature. 2022 Mar;603(7903):878-84.
6466. Zhao Q et al. Evaluating functional connectivity of executive control network and frontoparietal network in Alzheimer's disease. Brain Res. 2018 a;1678:262-72.
6467. Zhao Q et al. Investigating executive control network and default mode network dysfunction in major depressive disorder. Neurosci Lett. 2019 a;701:154-61.
6468. Zhao Q et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. Nature. 2018 b;554(7693):487-92. Erratum in: Nature. 2018 Nov;563(7730):E19.
6469. Zhao Q et al. Functional segregation of executive control network and frontoparietal network in Alzheimer's disease. Cortex. 2019 b;120:36-48.
6470. Zhao T et al. Consciousness: new concepts and neural networks. Front Cell Neurosci. 2019 Jul 9;13:302.
6471. Zhao YY et al. Histamine promotes locomotion recovery after spinal cord hemisection via inhibiting astrocytic scar formation. CNS Neurosci Ther. 2015 May;21(5):454-62.
6472. Zheng H, Lu X, Huang D. tDCS over DLPFC leads to less utilitarian response in moral-personal judgment. Front Neurosci. 2018 Mar 26;12:193.

6473. Zheng H, Rinaman L. Yohimbine anxiogenesis in the elevated plus maze requires hindbrain noradrenergic neurons that target the anterior ventrolateral bed nucleus of the stria terminalis. Eur J Neurosci. 2013 Apr;37(8):1340-9.
6474. Zheng J, Meister M. The unbearable slowness of being: Why do we live at 10 bits/s? Neuron. 2025;113(2):192-204.
6475. Zheng J et al. Prestin and electromotility may serve multiple roles in cochlear outer hair cells. Hear Res. 2022 Sep 15;423:108428.
6476. Zheng W, Holt JR. The Mechanosensory Transduction Machinery in Inner Ear Hair Cells. Annu Rev Biophys. 2021 May 6;50:31-51.
6477. Zheng W et al. Brain white matter impairment in patients with spinal cord injury. Neural Plast. 2017;2017:4671607.
6478. Zhirnov V et al. Nucleic acid memory. Nat Mater. 2016;15(4):366-70.
6479. Zhong C et al. Tumorigenicity risk of iPSCs in vivo: nip it in the bud. Precis Clin Med. 2022;5(1):pbac004.
6480. Zhong W et al. Biological and cognitive underpinnings of religious fundamentalism. Neuropsychologia. 2017 Jun;100:18-25.
6481. Zhou B et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 24;7(1):95.
6482. Zhou S et al. Oxygen tension-mediated erythrocyte membrane interactions regulate cerebral capillary hyperemia. Sci Adv. 2019 May 29;5(5): eaaw4466.
6483. Zhou HL et al. Transplantation of human amniotic mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of traumatic spinal cord injury. Neurochem Res. 2016 Oct;41(10):2708-18.
6484. Zhou J et al. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature. 1995 Nov 2;378(6552):68-70.
6485. Zhou QQ et al. Cerebrospinal fluid-contacting nucleus mediates nociception via release of fractalkine. Braz J Med Biol Res. 2017 Aug 7;50(9):e6275.
6486. Zhou XF, Rush RA. Localization of neurotrophin-3-like immunoreactivity in the rat central nervous system. Brain Res. 1994;643(1-2):162-72.
6487. Zhu C et al. Internal cost of spontaneous deception revealed by ERPs and EEG spectral perturbations. Sci Rep. 2019 Apr 1;9(1):5402.
6488. Zhu F et al. Architecture of the mouse brain synaptome. Neuron. 2018 Aug 22;99(4):781-799.e10.
6489. Zhu H et al. Expression and distribution of all dopamine receptor subtypes (D(1)-D(5)) in the mouse lumbar spinal cord: a real-time polymerase chain reaction and non-autoradiographic in situ hybridization study. Neuroscience. 2007 Nov 23;149(4):885-97.
6490. Zhu R et al. Reconstitution of morphogen shuttling circuits. Sci Adv. 2023 Jul 14;9(28):eadf9336.
6491. Zhu T et al. Transplantation of human induced cerebellar granular-like cells improves motor functions in a novel mouse model of cerebellar ataxia. Am J Transl Res. 2016 Feb 15;8(2):705-18.
6492. Ziegler G et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury: implications for clinical trials. Neurology. 2018 Apr 3;90(14):e1257–e1266.
6493. Ziemka-Nalecz M et al. Sex Differences in Brain Disorders. Int J Mol Sci. 2023;24(19):14571.
6494. Ziemlińska E et al. Overexpression of BDNF increases excitability of the lumbar spinal network and leads to robust early locomotor recovery in completely spinalized rats. PLoS One. 2014 Feb 14;9(2):e88833.
6495. Zilles D. Vagus nerve stimulation as a treatment for catatonia: a hypothesis. Front Psychiatry. 2019 Feb 27;10:86.
6496. Zimmer MB, Goshgarian HG. Spinal cord injury in neonates alters respiratory motor output via supraspinal mechanisms. Exp Neurol. 2007 Jul;206(1):137-45.
6497. Zimmerman CA, Leib DE, Knight ZA. Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis. Nat Rev Neurosci. 2017 Aug;18(8):459-69.
6498. Zimmermann E, Lappe M. Visual space constructed by saccade motor maps. Front Hum Neurosci. 2016 May 18;10:225.
6499. Zimmermann H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2000;362(4-5):299-309.
6500. Zimmermann J, Griffiths JD, McIntosh AR. Unique mapping of structural and functional connectivity on cognition. J Neurosci. 2018;38(45):9658-67.
6501. Zinchenko O, Arsalidou M. Brain responses to social norms: meta-analyses of fMRI studies. Hum Brain Mapp. 2018;39(2):955-70.
6502. Zine A, Fritzsch B. Early Steps towards Hearing: Placodes and Sensory Development. Int J Mol Sci. 2023 Apr 10;24(8):6994.
6503. Zisis E et al. Digital Reconstruction of the Neuro-Glia-Vascular Architecture. Cereb Cortex. 2021;31(12):5686-703.
6504. Zitnik GA. Control of arousal through neuropeptide afferents of the locus coeruleus. Brain Res. 2016 Jun 15;1641(Pt B):338-50.
6505. Zitser J et al. Autonomic impairment as a potential biomarker in idiopathic REM-sleep-behavior disorder. Auton Neurosci. 2019 Sep;220:102553.
6506. Zizzi P. The non-algorithmic side of the mind. arXiv. 2012. Available from: https://arxiv.org/abs/1205.1820.
6507. Zlokovic BV, Apuzzo MLJ. Strategies to circumvent vascular barriers of the central nervous system. Neurosurgery. 1998;43(4):877-8.
6508. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci. 2011 Dec 3;12(12):723-38.
6509. Zlokovic BV. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. Neuron. 2008;57(2):178-201.
6510. Zlokovic BV et al. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. Endocrinology. 2000;141(4):1434-41.
6511. Zmarz P, Keller GB. Mismatch receptive fields in mouse visual cortex. Neuron. 2016;92(4):766-72.
6512. Zmigrod S, Colzato LS, Hommel B. Stimulating creativity: modulation of convergent and divergent thinking by transcranial direct current stimulation (tDCS). Creat Res J. 2015;27(4):353-60.
6513. Zoccal DB et al. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. Front Physiol. 2014 Jun 25;5:238.
6514. Zoefel B, Ten Oever S, Sack AT. The involvement of endogenous neural oscillations in the processing of rhythmic input: more than a regular repetition of evoked neural responses. Front Neurosci. 2018 Mar 7;12:95.
6515. Zorgani A et al. Brain palpation from physiological vibrations using MRI. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Oct 20;112(42):12917-21.
6516. Zou J et al. In vivo observation of dynamic perilymph formation using 4.7 T MRI with gadolinium as a tracer. Acta Otolaryngol. 2003 Oct;123(8):910-5.
6517. Zou LH et al. Effects of FGF2/FGFR1 pathway on expression of A1 astrocytes after infrasound exposure. Front Neurosci. 2019 May 3;13:429.
6518. Zou W et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α-synuclein. Transl Neurodegener. 2019 Mar 1;8:7.
6519. Zrinzo L, Zrinzo LV, Hariz M. The pedunculopontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. Brain. 2007 Jun;130(Pt 6):e73; author reply: e74.
6520. Zrinzo L, Zrinzo LV. Surgical anatomy of the pedunculopontine and peripeduncular nuclei. Br J Neurosurg. 2008;22 Suppl 1:S19-24.
6521. Zséli G et al. Elucidation of the anatomy of a satiety network: focus on connectivity of the parabrachial nucleus in the adult rat. J Comp Neurol. 2016 Oct 1;524(14):2803-27.
6522. Zuckerman M, Silberman J, Hall JA. The relation between intelligence and religiosity: a meta-analysis and some proposed explanations. Pers Soc Psychol Rev. 2013 Nov;17(4):325-54.
6523. Zuloaga KL, Temple S. Appetite for Neurogenesis. Dev Cell. 2017 Aug 7;42(3):207-9.
6524. Zuo W et al. Nicotine regulates activity of lateral habenula neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. Sci Rep. 2016 Sep 6;6:32937.
6525. Zweig RM et al. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1989 Jul;26(1):41-6.
6526. Zwislocki JJ. Theory of cochlear mechanics. Hear Res. 1980 Jun;2(3-4):171-82.

6527. Біблія: Книги Священного Писання Старого та Нового Завіту. Київ, Видання Київської Патріархії Української Православної Церкви Київського Патріархату, 2004. 1416 с.
6528. Гнатюк ЯС. Український кордоцентризм в конфлікті міфологій і інтерпретацій. Івано-Франківськ, Симфонія форте, 2010. 184 с.
6529. Головацький АС та ін. Анатомія людини: Підручник у 3 т. (вид. 5), Т. 2. Вінниця, Нова Книга, 2017. 456 с.
6530. Гурьєв СО та співавт. Клініко-нозологічна та клініко-анатомічна характеристика постраждалих із мінно-вибуховою травмою на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах сучасних бойових дій на прикладі проведення антитерористичної операції на сході України. Хірургія України. 2016;1:7-11.
6531. Довгань ОВ та співавт. НАДФН-діафоразореактивні нейрони та їх взаємозв'язок із мікросудинами в базальних лімбічних структурах переднього мозку і гіпоталамусі. Фізіол Журн. 2007;53(5):35-46.

6532. Дубровіна КО. “Філософія серця” в українській культурній традиції. Мультиверсум. Філософський альманах. 2006;52 (посилання не уточнювали).
6533. Кримський СБ. Запити філософських смислів. Київ, ПАРАПАН, 2003. 240 с.
6534. Медведєв ВВ. Топологічний підхід в біологічній науці. Тези 54 Науково-медичної конференції студентів та молодих вчених. Київ, НМУ імені О. О. Богомольця, 1999. С. 84.
6535. Медведєв ВВ та співавт. Модель висічення бічного половинного фрагмента спинного мозку на нижньогрудному рівні для потреб відновної нейрохірургії і нейротрансплантології. Ukr Neurosurg J. 2021;27(3):33-5.
6536. Назаренко Д. Київські медики: Портрети. Київ, ВД «КИЙ», 2024. 232 с.
6537. Слинько ЄІ. Ургентна нейрохірургічна допомога при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі на Україні. Ukr Neurosurg J. 2005;3:63-74.
6538. Сокирко АМ. Кордоцентризм як ментальна детермінанта української філософської думки доби романтизму. Вісник Черкаського Університету. Вип. 190. Серія «Філософія». Черкаси, 2010:69-74.
6539. Стоцький Я. Наука і релігія крізь призму діяльності лауреатів Нобелівської премії (за винятком нобеліянтів премії миру). Наук Зап Терноп Нац Пед Універ ім Володимира Гнатюка: Історія. 2017;2(1):92-100.
6540. Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ, Сенчик ЮЮ. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця, Нова Книга, 2013. 272 с.
6541. Цимбалюк ВІ, Петрів ТІ. Шкали в нейрохірургії: Навчальний посібник. Київ, Задруга, 2015. 236 с.
6542. Цимбалюк ВІ, Ямінський ЮЯ. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К. : Авіцена, 2009. 248 с.
6543. Цимбалюк ВІ та співавт. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;(4):69-73.
6544. Цимбалюк ВІ та співавт. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга, 2020. 360 с.
6545. Черкасов ВГ та співавт. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти). В.Г. Черкасов (ред.). Вінниця, Нова Книга, 2010. 392 с.
6546. Шинкар І. Кордоцентризм поетичної творчості Тараса Шевченка (вступ до теми). Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Філологія. Соціальні комунікації. 2014;1:281-3.
6547. Шипшина МС, Веселовський МС. Пре- та постсинаптичні механізми довготривалої депресії глутаматергічної нейропередачі в синапсах нейронів спінальних гангліїв на нейронах дорсальних рогів спинного мозку щурів у кокультурі. Фізіологічний Журнал. 2013;59(1):117-23.
6548. Щербик ВВ, Бучацкий ЛП. Квантовая генетика: Монография. Киев, Издательско-полиграфический центр «Киевский университет», 2003. 200 с.

6549. Ануфриева ТВ и соавт. Особенности когнитивного статуса больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Лечебное дело. 2014;1:55-62.
6550. Архипович АА. Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование) (дис. докт. мед. наук). Київ, 1973. 325 с.
6551. Архиепископ Лука (Войно-Ясенецкий). Дух, душа и тело. Брюссель, Жизнь с Богом, 1978. 183 с.
6552. Баев КВ. Механизмы локомоции. У книзі: Частная физиология нервной системы. Наука, 1983. С. 171-217.
6553. Белялов ФИ. Психосоматические отношения при фибрилляции предсердий. Acta Biomedica Scientifica. 2014;4:11-3.
6554. Бер М, Фротшер М. (ред.) Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: Анатомия, физиология, клиника. Практическая Медицина, 2014. 584 с. ISBN: 5988112501.
6555. Бец ВА. Два центра в корковом слое человеческого мозга (краткое сообщение). Московский Врачебный Вестник. 1874; 24 Июля: 26-8. У книзі: Бец ВА. Анатомические и гистологические исследования (Избранные труды). Л.А. Кукуев (ред.). Медгиз. 1950; 299 [300] с.
6556. Бец ВА. О подробностях строения мозговой корки человека: Предварительное сообщение. Медицинское Обозрение. 1882; XVIII (III): 413-23. У книзі: Бец ВА. Анатомические и гистологические исследования (Избранные труды). Л.А. Кукуев (ред.). Медгиз. 1950; 299 [300] с. Заявлена автором дата закінчення праці — 15 листопада 1880 р.
6557. Блинков СМ, Глезер ИИ. Мозг человека в цифрах и таблицах. Медицина, 1964. 472 с.
6558. Бондаренко НГ. Проблема детерминизма в современной науке и естествознание. Вестн Ставропольск Гос Универ. 2004;36:63-9.
6559. Вечтомов ЕМ. Об эстетике математики. Вестн Вятск Гос Унив. 2012;1(4):69-75.
6560. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. У книзі: Физиология человека (в 3-х т.), Р. Шмидт, Г. Тевс (ред.). Мир, 1996. Т. 2, С. 499-566.
6561. Деревнина ЕС, Персашвили ДГ, Шварц ЮГ. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий. Фундаментальные исследования. 2012;5(2):281-5.
6562. Деревнина ЕС и соавт. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Анн. аритм. 2013;2:87-94.
6563. Каган ИИ и соавт. Состояние проблемы и новые данные о ликворо-лимфатических связях в центральной нервной системе. Новые задачи современной медицины (материалы науч. конф.). СПб., Реноме, 2013. С. 23-6.
6564. Каку М. Будущее разума. Альпина Нонфикшн, 2015. 502 с.
6565. Константиновский ГА. Возрастные изменения и реактивные свойства периферической нервной системы оболочек головного мозга (дис. докт. мед. наук). Київ, 1969. 595 с.
6566. Кордюм ВА. Информационные потоки в биосфере. И не только. Киев, Академпериодика, 2016. 200 с.
6567. Кордюм ВА. Наша «шагреневая кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать. Киев, Логос, 2006. 264 с.
6568. Ларше Ж-К. Исцеление психических болезней: Опыт христианского Востока первых веков (пер. с франц.). Изд.-во Сретенского монастыря, 2008. 224 с.
6569. Лучаков ЮИ, Шабанов ПД. Теплообмен различных областей тела человека со средой. Обзор Клинич Фармакол Лек Терапии. 2012;10(4):54-7.
6570. Лысов ВГ. Информационно-аналитический доклад. Риторика гомосексуального движения в свете научных фактов. Красноярск, Научно-информационный центр, 2019. 750 с.
6571. Мак-Фарленд Д. Поведение животных: Психобиология, этология и эволюция. Пер. с англ. Мир, 1988. 520 с.
6572. Малахов ВА. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. INJ. 2010;5:110-8.
6573. Малинецкий ГГ. Синергетика, нелинейность и концепция Роджера Пенроуза. У книзі: Новый ум короля: О компьютерах, мышлении и законах физики, Р. Пенроуз (изд. 2-е). Едиториал УРСС, 2005. 400 с., С. 5-25.
6574. Музрукова ЕБ, Фандо РА. Редукционизм и холизм в познании живого: методологический диалог. Эпистем Философ Науки. 2014;XXXIX(1):211-26.
6575. Нестерук А. Логос и космос: Богословие, наука и православное предание. Библейско-богословский институт св. апостола Андрея, 2006. 443 с.
6576. Пальцын АА, Комиссарова СВ. Двухъядерные нейроны Пуркинье. Пат Физ Эксп Тер. 2016;60(4):107-13.
6577. Пахтусова НА. Морфофункциональные особенности твердой мозговой оболочки и ее роль в оттоке ликвора у детей раннего возраста (дис. канд. мед. наук). Новосибирск, 2005. 114 с.
6578. Пенроуз Р. Новый ум короля: О компьютерах, мышлении и законах физики (предисл. Г. Г. Малинецкого, изд. 2-е). Едиториал УРСС, 2005 а. 400 с.
6579. Пенроуз Р. Путь к реальности, или законы, управляющие Вселенной. Полный путеводитель. Институт компьютерных исследований, НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2007. 912 с.
6580. Пенроуз Р. Тени разума: в поисках науки о сознании. Институт компьютерных исследований, 2005 б. 688 с.
6581. Передерий В, Шипулин В. Настоящие врачи: из истории каф. фак. терапии №1 Нац. мед. ун-та. Киев, Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца, 2001. 168 с.
6582. Песин ЯМ, Оморов НК, Доронин БМ. К вопросу об оттоке спинномозговой жидкости в лимфатическое русло. Бюл Сиб Мед. 2009;(3):27-30.
6583. Полищук НЕ, Слынько ЕИ. Патогенез травмы спинного мозга, периодизация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок. У книзі: Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение), Н.Е. Полищук, Н.А. Корж, В.Я. Фищенко. Киев, Книга Плюс, 2001. С. 42-56.

6584. Прокопьев НЯ, Назмутдинова ВИ, Насонов ВВ. Выдающиеся анатомы и их вклад в мировую науку. Часть 10. Педагог. Высш. Школы. 2017;2:17-23.
6585. Рыбачук ОА и соавт. Пластичность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации в ишемически поврежденную нервную ткань in vitro. Гены & Клетки. 2015;X(1):51-61.
6586. Спиров М. Лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга человека. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1939; XX(1):148-94.
6587. Спиров МС. О сообщении подпаутинного пространства головного мозга с венозной системой костей черепа при некоторых условиях инъекции. Рус Арх Анат Гистол Эмбриол. 1930;9(2):299-308.
6588. Спиров МС. Подпаутинное пространство головного и спинного мозга и его отношение к спинномозговой жидкости. Рус Арх Анат Гистол Эмбриол. 1927 б;6(2):269-80.
6589. Спиров МС. Пути распространения спинномозговой жидкости и инъецируемых масс из подпаутинного пространства головного и спинного мозга. Рус Арх Анат Гистол Эмбриол. 1927 а;6(2):257-67.
6590. Стюарт И. Величайшие математические задачи. Альпина Нонфикшн, 2015. 460 с.
6591. Торранс ТФ. Пространство, время и воплощение. Библейско-богословский институт св. апостола Андрея, 2010. 186 с.
6592. Трофимов ДЮ и соавт. Разработка комплекса тест-систем на основе ОТ-ПЦР в режиме реального времени для определения цитокинового профиля в мононуклеарных клетках крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. Мед Иммунология. 2008;10(6):563-70.
6593. Фанарджян ВВ, Григорян РА. Интегративные механизмы мозжечка. У книзі: Частная физиология нервной системы. Наука, 1983. С. 112-70.
6594. Хаслер Ф. Нейромифология. Что мы действительно знаем о мозге и чего мы не знаем о нем. «Интересный научпоп. Хиты Amazon», 2022. 320 с. Переклад з нім. видання: Hasler F. Neuromythologie: Eine Streitschrift gegen die Deutungsmacht der Hirnforschung. Bielefeld, transcript Verlag, 2012. 264 s.
6595. Хорошевская ЯА и соавт. Анатомическое подтверждение связей лимфатической и нервной систем. Бюл Сиб Мед. 2008;(7, Прилож. 1):85-7.
6596. Цветков ВД. Сердце, золотое сечение и симметрия. Пущино, Отд. науч.-техн. инф. Пущинского науч. центра РАН, 1997. 170 с.
6597. Цымбалюк ВИ, Медведев ВВ. Нейрогенные стволовые клетки. К. : Коваль, 2005. 596 с.
6598. Цымбалюк ВИ, Медведев ВВ. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница, Нова Книга, 2010. 944 с.
6599. Цымбалюк ВИ. Нейрохирургическое лечение спастичности у больных с экстрапирамидной патологией (дис. д. мед. н.), Киев, Ин-т нейрохирургии, 1985. 448 с.
6600. Черкес ВА. Базальные ганглии. У книзі: Частная физиология нервной системы. Наука, 1983. С. 383-411.
6601. Шмидт Р., Визендангер М. Двигательные системы. Физиология человека: в 3 т. Пер. с англ., под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1996. Т.1. С. 88-128.
6602. Шмидт Р. Интегративные функции центральной нервной системы. Физиология человека (в 3-х т.), Р. Шмидт, Г. Тевс (ред.). Мир, 1996. Т.1. С. 129-70.

POST SCRIPTUM

після раю

I

Сидівши навпочіпки — плакали.
Поглядом битого пса прощалися.
На серці й піску рисували
утрачені райські вита́лища.
І далі — між терня одхо́дили
по темній кам'я́ні незрі́леній.
І серце пасма́ми солодкими
спогади райські стожи́лили.
Упе́тлили горло,
нутро́ трепетли́вили,
медо́вили дух.
Надихали й стосу́лили.

II

Шукали —
шукали раю пе́нзлями й крейдою,
шукали чару́нковим по́блиском ка́менів,
шукали руками по глині та й мармуру,
шукали хоре́ями і зо тимпа́нами,
шукали настру́нно, устами й орга́нами,
словами навпомацки й дивними смислами,
поме́жи зіро́к, у воді та й у вітрові,
волали по нім терни́стими храмами,
креса́ли під гу́мном адро́новим за́ревом,
витлу́мили з ядер плуто́ном ура́новим,
з нутра́ видирали як хе́мію та́йную.

III

І будували.
Каме́нями до небес мріяли.
Будяче безсмертя вбирали своєю обкляклою шкірою.
Ку́кіль і терня здирали, усте́рвившись в ґени і ко́рені.
Жаро́висько й сту́диво всла́били цего́ль-но-бето́нами.
Злида́рство врозко́шили пу́стками заздрости.
Підперли си клепки транзистором кла́цковим.
Рагу́льство си вбрали в папери друковані.
Лабе́ти ввольни́ли хапло́м заармо́ваним.
Встократно си вду́жили гасом і ядером.
Стожарів злапа́лисьмо з голими ... спи́нами.

Гнояки і шма́рки труїли кефа́лоспору́нами,
Моровиці — хлором і СЕСовакци́нами
кра́яли.
Засла́бу втина́ли ножа́ми й електроприпа́ями.
По те́льбухах лізли желі́зом і йонами.
Розво́льнили всюдно патяки по дро́тах і ко́минах.
Наткали білу́зни оливою чорною, бру́дною, жирною.
М'ясу́дла, хлібів і яйок надоїли си тлу́стими сви́нями.
І всіх теплородом вугі́льним потру́бним впови́ли си...

IV

Повз гусінню,
котком бетонним,
асфа́льтовим і карколомним,
чавунним кроком семимильним
смертельно жа́даний, похмільний,
камяний, кро́в'яний, вневі́льний,
як ржава паля між очес —
ґратовано ступав прогрес!

Гарматтям печеним і чорним,
на шмаття видертим бетоном,
на ла́ття витнутим креме́зом,
дебелим сірим чорнопре́сом,
горою ко́стей і тіле́с —
пер гу́палом гудни́м прогрес!

Цвяха́ми, па́льцями з каміння,
терно́вим ви́плетом коріння,
киями труб кремованих копалин
і синім пластиком комі́ркових вбиралень,
напльо́ваний серед густих небес —
дер очі ви́їдом прогрес!

Як гнилозубе ска́зне сте́рво
наддертим га́вкотом вар'я́тським,
аж задеральним хру́плом хва́цьким
впивався в скроні лютий пес —
вже і до нас доліз прогрес.

В. М.



Навчально-наукове видання

Цимбалюк Віталій Іванович
Медведєв Володимир Вікторович

Людина і її мозок

Монографія

Редактор *Медведєв В. В.*
Комп'ютерна верстка *Alex P. Simpson*

Підписано до друку 22.02.26. Формат 84×108/16. Папір крейдований.
Гарнітура *IBM Plex Sans.* Друк цифровий. Ум. друк. арк. 92,40.

Надруковано у ПП «Юнісофт»,
61036, м. Харків, вул. Морозова, 13 б.
www.unisoft.ua
Свідоцтво ДК №5747 від 06.11.2017 р.

UNISOFT

В. Чебраєв

Лондон ії мозок

ISBN 978-617-8132-66-8