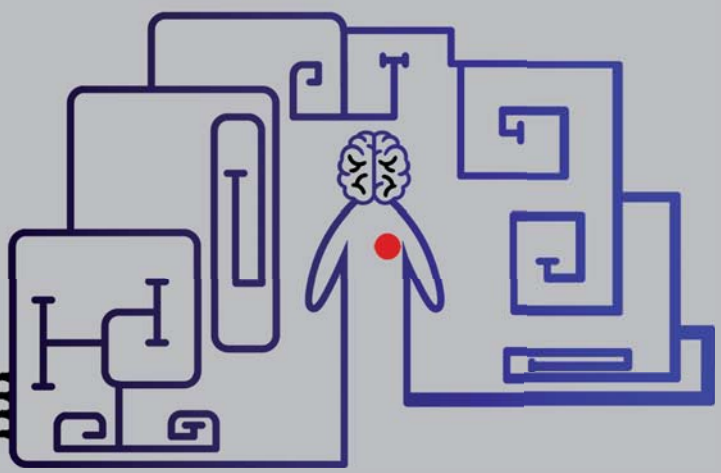


В. Цимбалюк • Медведєв В.

ЛЮДИНА

МОЗОК

ТОМ 1



Віталій Цимбалюк • Володимир Медведєв

ЛЮДИНА І ЇЇ МОЗОК

Encephalopaedia mirorum

за участі В. Черкасова, Н. Войтенко та інших

том I

Вінниця
Нова Книга
2022

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 кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Цимбалюк В. І.

Ц61 Людина і її мозок : у 3-х т. Т. 1 : монографія / Віталій Цимбалюк, Медведєв Володимир. – Вінниця : Нова Книга, 2022. – 432 с. : іл.

ISBN 978-966-382-925-8

У книзі, матеріал котрої назбирувався протягом десяти років, наведено найрізноманітнішу актуальну інформацію стосовно улаштування і функції головного мозку. Починаючи з однієї із найважчих біомедичних проблем – відновного лікування травми спинного мозку – автори поступово занурюють читача у хащі сучасної нейронауки, так що, досягши фіналу, можна висловити квінтесенцію праці двома словами – недовідомість і складність. Паралельно, у книгу вплетено ряд історичних розвідок, чим надано матеріалу сюжетної рельєфності, історіографічної об'ємності і емоційної напруженості. Нарешті, у книзі вперше розкрито спектр досі не оцінених фундаментальних нейроморфологічних досягнень українського генія – Володимира Беца. І цю частину матеріалу естетично довершено, як нам здалося, фантастичними ілюстраціями, отриманими безпосередньо з його гістологічних препаратів. Зважаючи на енцеклопедичний характер, книга буде корисною широкому загалу читачів – від нейрофізіологів, нейроморфологів, нейрохірургів і неврологів, до істориків науки і філософів.

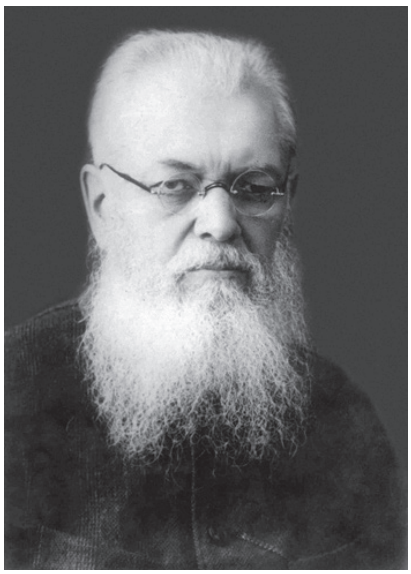
УДК

ISBN 978-966-382-925-8

© Медведєв В.: ідея і текст, 2022
© Медведєв В., Медведєва А.: обклад., 2022
© Нова Книга, оформл., 2022



В. О. Бец



свт. Лука Кримський
(В. Ф. Войно-Ясенецький)[1]

Пам’яті двох видатних професорів — випускників Київського Університету

[1] Фото В. Ф. Войно-Ясенецкого — Никитина Ю. Я. Главный врач и хирург Переславской земской больницы В. Ф. Войно-Ясенецкий // Медицинская психология в России. — 2013. — Т. 5, № 5. — С. 6. doi: 10.24411/2219–8245–2013–15060 *(http://www.mprj.ru/archiv_global/2013_5_22/nomer/nomer14.php; 12.09.2020 р.)*.

ЗМІСТ

ТОМ І

Ab ovo, або знічев'я ... 8
I ... 8
II ... 8
III ... 9
IV ... 10
V ... 10
VI ... 11
VII ... 11
VIII ... 12
IX ... 12
X ... 12
технічні зауваги ... 13
присвята ... 16
подяки ... 16
найуживаніші скорочення ... 18

ΣΥΜΦΟΝΙΑ

spinalis

MEDULLA SERPENTINALIS ... 20
про зміємозок спини ... 21
сіре, або нервові клітини ... 21
нейрони руху ... 22
біле, або живі дроти ... 23
що рухає руховим нейроном ... 25
systema motoria ... 25
розгортання ... 31
тонус життя ... 32
катастрофа ... 32
скільки її ... 33
види і лікування ... 36
неспроможність ... 37
спастичність ... 40
попередні уявлення ... 42
глутамат ... 44
серотонін ... 46
норадреналін ... 48
дофамін ... 51
серотонін, дофамін та норадреналін нижче рівня перетину? ... 52
ГАМК ... 54
пластичність і спастичність ... 55
спастичність, біль і вегетативні розлади ... 57
крижана спастичність ... 61
лікворна спастичність ... 63
і лікворний сколіоз ... 64
відновне лікування ... 68
загалом ... 68

тканини 69
клітини 71
не все так просто 73
спастичність і відновне лікування 74
зміємудрість 76
можете не сумніватися: справжня нейродегенерація і атрофія головного мозку 77
патофізіологічні інтерпретації: дистантне нейрозапалення, порушення нейрогенезу і — хто б міг подумати — судинна патологія 85

SERPENTARIUM 91
дизайн і його недоліки 92
модель 92
імплантати і трансплантати 99
рух 109
спастичність 118
екстероцепція 119
електрофізіологія 120
синаптичний транскриптом *(вибране)* 123
патоморфологія 124
статистична обробка 125

SCHERZO 127
загальне 128
AETAS, або вік 128
рухова функція 128
дані інших дослідницьких груп 130
спастичність, біль 132
CORPUS ALIENUM, або стороннє тіло 136
рухова функція 136
спастичність 138
патоморфологія 140
проміжні висновки 142
тканинна нейротрансплантація 144
нюхова цибулина 144
рухова функція 144
спастичність, біль 144
фетальний мозочок 147
рухова функція 147
спастичність, біль 148
фетальна нирка 151
рухова функція 151
спастичність, біль 151
проміжні висновки 151
сучасні нейроінженерні втручання 154
нейрогенні стовбурові клітини + макропористий гідрогель 156
рухова функція і спастичність 156
патоморфологія 158
стовбурові клітини кісткового мозку + макропористий гідрогель 158
рухова функція і спастичність 158
патоморфологія 161
стовбурові клітини нервового гребеня + макропористий гідрогель 162
рухова функція і спастичність 162
патоморфологія 163
тунельований хітозан 165
проміжні висновки 168

RONDO 170
спастичність на вістрях задніх рогів 171
екстероцепція 171
драглиста спастичність 171

збуджувальні синаптичні входи на адаптивні інтернейрони драглистої речовини 175
збуджувальні синаптичні входи на тонічні інтернейрони драглистої речовини 179
гальмівні синаптичні входи на інтернейрони драглистої речовини 180
ноцицептори спинномозкових вузлів і спастичність 187
крихти синаптичного транскриптому і спастичність 187
останні проміжні висновки 188
підсумки і версії 189

lux ΦΩΣ

RHIZOMA 210
сон 211
сонна лексика 211
сон у інших і його доцільність 212
структурна гіпнократія 215
висхідна сітчаста речовина 218
ретикулярна формація стовбура 221
клітинні групи довгастого мозку 221
nc. reticularis gigantocellularis (Gi) 221
nc. reticularis paragigantocellularis lateralis (LPGi) 228
локалізація структури, позначуваної як LPGi 230
nc. paragigantocellularis dorsalis (DPGi) 234
nc. reticularis parvocellularis (PCRt) 237
nc. reticularis paramedianus 239
nc. reticularis dorsalis (DRt) 240
ретикулярні ядра мосту 243
nc. reticularis pontis oralis et caudalis 243
м'язовий сон 247
локомотори 259

TRUNCUS ETCORONA 262
Бульби й столони поміж корінням малого мозку 263
загальне 265
склад 265
зв'язки 268
міжвидові особливості 269
холінопартнер, або латеродорзальне покривне ядро 276
і клиноподібне ядро 278
приоблична ділянка, або парафаціальна зона 278
під блакиттю 279
невизначене ядро, або *nc. incertus* 285
маленький мозок, або мозочок 289
мікроструктура загалом 289
мох, клубочки, зерна, груші, ліани, зірки, щітки, корзини і, звичайно, канделябри 291
три сегменти еферентів 294
функції і ролі 295
поверхом нижче, або гіпоталамус 304
обабіч — латеральний гіпоталамус 304
сміхотворне ядро parvafox 307
передзорова зона 307
надсосочкові ядра 310
базальний передній мозок 310
неясна нейменна речовина, або subst. innominata 310
ядро Мейнерта (nc. basalis telencephali) 311
*la bandelette diagonal**e**, або діагональна смуга Брока* 312
нейрони і функції 312
перегородка, або *septum* 316
ложни́ця, або *thalamus* 321
з'єднувальне і ромбоподібне спайкове ядро 323

повідець ... 324
загальне ... 324
склад ... 325
зв'язки ... 326
функції ... 327
знову про ложе ... 329
кора великого мозку та смугасте тіло ... 333
феномен психічної активації ... 337

CARDIOENCEPHALIA ... 346
генератор дихального ритму ... 347
генератор ритму — серце ... 355
сонні клубочки й інші сенсори ... 360
респіраторні входи у мозок і блукаючий нерв ... 362
несамотнє ядро поодинокого шляху ... 364
локалізація і склад ... 364
аферентація і функціональна регіоналізація ... 367
еферентні ... 368
функції ... 370
притрійчасте ядро ... 373
локалізація і склад ... 373
аферентні ... 373
еферентні ... 375
дивні нейрони C1 ... 376
загалом ... 376
зв'язки ... 382
функції ... 383
підпільні інтероцептивні зв'язкові A2 ... 385
знову PGi ... 387
блакитне місце ... 388
локалізація і склад ... 388
аферентні ... 389
еферентні ... 393
функції ... 394
шов ... 402
склад ... 403
каудальна група ... 404
мостові групи ... 404
середньомозкові групи ... 404
роль у психічній патології ... 408
центральна сіра речовина ... 409
склад ... 410
зв'язки ... 410
функції ... 411
приручковий ядерний комплекс ... 414
структура ... 414
аферентні ... 415
еферентні ... 417
функції ... 417
вентральне поле покриву ... 425
локалізація і склад ... 425
зв'язки ... 428
функції ... 429

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.

Аякже, 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 улучимо...

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].

---

[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: Каку М. Будущее разума. Пер. с англ. — М.: Альпина нонфикшн, 2015. 502 с. 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://ru.wikipedia.org/Мозг_в_колбе; Каку М.* Будущее разума. Пер. с англ. — М.: Альпина нонфикшн, 2015. 502 с. С. 128–132.

[5] Див., приміром: *Каку М.* Будущее разума. Пер. с англ. — М.: Альпина нонфикшн, 2015. 502 с. 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] Синоніми: *"біла"* євгеніка, *"позитивна"* євгеніка; *https://en.wikipedia.org/wiki/New_eugenics; https://ru.wikipedia.org/wiki/Евгеника#Виды_евгеники.*

[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/Gene_therapy#Human_genetic_engineering;*

- Звільнімо людські руки від тягару праці — повсюдним залученням роботів[1].
- Причепурімо смерть — впровадженням практики "*смерті за викликом*"[2].
- Затоваришуймо з довкіллям — технократичними, щоправда, засобами[3].
- Подолаймо винятковість таланту — технологізувавши творчість[4].
- І сягнімо шляхетної всерівности — між людиною, твариною і штучним інтелектом[5].

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[6], самі того не помічаючи, перетворюють повідомлення від наукового цеху у жевріючу подобу інформаційних випусків "*Вірменського радіо*"[7] — 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*"[8], 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*"[9] і "*центр Бога*"[10]. 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*[11]".

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[12]. 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.

---

https://en.wikipedia.org/wiki/Transhumanism#Technologies_of_interest.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Technological_unemployment.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Euthanasia.*

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Technogaianism.*

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Computational_creativity.*

[5] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Біоцентризм; https://ru.wikipedia.org/wiki/ Этика_искусственного_интеллекта#Права_роботов.*

[6] Чи, можливо, уваги до своєї випуклої персони та багатообіцяючої діяльності.

[7] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Вірменське_радіо.*

[8] Насправді — "*знахарів*".

[9] Достатньо увести у пошукову стрічку браузера, приміром, таке словосполучення: "*мозок дух Різдва*".

[10] Достатньо увести у пошукову стрічку браузера, приміром, таке словосполучення: "*мозок центр Бога*".

[11] *https://uk.wikipedia.org/wiki/ Видалення_каменя_глупоти_(Босх).*

[12] Варто лише згадати драматичні суспільні дискусії навколо резонансних біоетичних тем останнього століття.

Чи ж варто дивуватись, що кожен черговий переспів драми під назвою "*Paradisum super terram*"[1] грають *(і дуже переконливо)* за аналогічним сценарієм, у котрому, однак, перша дія завжди чомусь — "*Infernum*"[2]. 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[3], уявити засоби досягнення світлого "*трансгуманістичного*" майбутнього.

Напевне, тому трансгуманізм отримав безліч критики[4].

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*"[5] 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 вислюка до прямовисної морквиці[6]. У всякому випадку, бачачи замашки сучасного трансгуманізму, з його прямо-таки параноїдальною судомною 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 значимі 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? НІ-ЧО-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

[1] Рай на землі.

[2] Пекло.

[3] Гітлерівська Німеччина і ленінсько-сталінський СРСР.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Transhumanism#Debate.*

[5] Алюзія на "*Прекрасний новий світ*", або "*Який чудесний світ новий!*" — назву роману-антиутопію авторства *О. Гакслі*; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Прекрасний _новий_світ*.

[6] *https://ru.qwe.wiki/wiki/Carrot_and_stick.*

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 годинами[1].

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 будь-що новотворне, 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 науковоподібних 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[2], котра, зокрема, виявилася дефектом вимови відомої власної назви "*Cer**be**rus*"[3] — вона зазвучала як "*Cer**eb**rum*"[4].

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 подалі людину од усіляких "*середньовічних*" тем, приміром, від потойбіччя.

---

[1] C. Welbourn, N. Efstathiou, 2018; R. Nadeem та співавт., 2019; описані казуїстичні серії спостережень тривалішого *(6.2±5.5 діб)* зовнішнього протезування серцево-легеневої функції на тлі гіпотермії, щоправда, з високою летальністю *(n = 23, середній вік пацієнтів — 46±12 років; частка виживання до виписки зі стаціонару — 30 %; G. Peigh та співавт., 2015; процедура — "extracorporeal cardiopulmonary resuscitation", котра включала "extracorporeal membrane oxygenation"; у такого роду схемах життєзабезпечення 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). Залишається малозрозумілим стан серця протягом кількох діб такої процедури: загалом, вважають, що "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a combination of a blood pump and an oxygenator that can be used to support either pulmonary or both pulmonary and cardiac function (venovenous or venoarterial configurations, respectively). [Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation] is used to describe the use of venoarterial ECMO in refractory cardiac arrest (RCA)". (M. Dennis та співавт., 2020).* Однак якою була скоротлива активність серця впродовж усієї описаної G. Peigh та співавторами *(2015)* замісної процедури, незрозуміло. Отже, її спроможність стосовно повного протезування помпової функції серця, на нашу думку, потребує уточнення.

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Афферентная_моторная_афазия.*

[3] Masculinum; попри усім відоме значення, етимологія цього слова у давньогрецькій мові до цього часу не встановлена — *https://en.wiktionary.org/wiki/Κέρβερος#Ancient_Greek (06.10.2019 р.).*

[4] Neutrum; *"From Proto-Italic *kerazrom, ultimately from Proto-Indo-European *ḱerh₂-" — https://en.wiktionary.org/wiki/cerebrum (06.10.2019 р.).*

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 проникливо вдивитися — щоб побачити там свого Смоктуновського зі Станіславським, Довженком і Рязановим, вслухатися — щоб почути Шостаковича чи Шнітке поряд з Рахманіновим і Бахом, намацати там Мікеланджело з Роденом, зачаруватися, щоб вловити там Аліпія, Рубльова і Васнєцова з Рєпіним. А може, ви надибаєте там Марчука з Бугеро чи Ван Гогом, Параджанова з Фелліні чи Тарковським, Сільвестрова з П'яртом, Канчелі й Гурецьким, чи — хто зна — Врубеля, Нестерова з Яблонською й Приймаченко.

Можливо — й напевно — багатьох і багатьох інших. Вишуканих, коштовних, вартісних, не сірих, не затуцьканих, не засалених і не посередніх, а великих, свіжих, живих, майстерних.

І, головне, ви знайдете там такт і міру, які є підмурком краси.

І супроти котрих триголів'я сучасних ідолів — катастрофа несмаку.

І пам'ятаймо, обидві позиції маргінальні, обидві шкідливі для розвою уявлень про світ і мозок: перша — зрозуміти їх неможливо і наші актуальні уявлення безнадійно далекі від істини, друга — нам уже все або майже все відомо, залишилось лише вдало використати наявні знання.

X

У цій книзі наведено багато даних з переднього краю науки про мозок — нейробіології. Більшість з них у чуйного і вдумливого читача породить переживання чудесного. І це сподівано: дивовижа відкривається нам у будь-якому спостережливому огляді нашого буття, тим більше — нашого улаштування. Оскільки книга містить значний об'єм непересічної, сказати б, дивовижної інформації про мозок, у нас склалося враження певної енциклопедичності *(але не еклектичності)*. Тому форматне уточнення назви фразою "*Encephalopaedia mirorum*"[1], думаємо, цілком доречне.

Мета і загальна канва книги розвиднілися не одразу. Спершу вона бачилася нам як монографія на базі захищеної докторської дисертації одного з авторів з розширенням оглядової частини, присвяченої сучасним уявленням про механізми м'язового тонусу. Однак ці механізми виявилися настільки вкорінені у функцію

[1] "*Енцефалопедія чудес*".

психічної сфери, що, потягнувши за них, один за одним попіднімалися цілі пласти нейробіологічної проблематики: регуляція циклу "*сон – неспання*" і механізми свідомості, функції ретикулярної формації стовбура мозку, кардіогенні впливи і θ-ритм, регуляція локомоторної активності і навігації, метризація часу і сприйняття естетично значимої ритміки, нейроестетика, згодом — нейроаксіологія і нейрокогнітивістика з нейроспіритуалістикою. Паралельно у розробці перебувала "*інтероцептивна*" тема з її "*кардіоцентричними*" натяками. А завдяки неочікуваному проханню про рецензування однієї статті у полі зору з'явився лікворологічний пласт. І, нарешті, було вперше опрацьовано "*енторінальний*" і "*поясний*" матеріал В. Беца...

Паралелізм розробки цих глобальних у всіх сенсах тем не залишав вибору: мету праці було змінено. Бачачи, що у центрі сучасних антропологічних і світоглядних баталій перебуває мозок, нам нічого не залишалось, як ув'язати наявний під руками матеріал і показати, що увесь він свідчить на користь цілісності людини у реалізації психічної сфери.

У результаті вийшло те, що лежить перед вами. Воно — спроба популяризації науки нетиповим шляхом: не повсюдно поширеним методом "*розповіді простою мовою про складні речі*", котрий дуже часто веде до необґрунтованої схематизації і сплощення, а методом "*розкриття складного у — як більшості здається — простих речах*"[1].

Як і усяка творчість, та, котра вполонила нас, народилася ***знічев'я:*** ніхто спеціальних планів написання цієї монографії не ставив, у завдання жодного наукового підрозділу і у наші особисті плани її поява не входила.

Просто так вийшло.

І ми, слід сказати, у цілому задоволені.

технічні зауваги

У книзі наявні наскрізні своєрідності оформлення і подання текстуального матеріалу, котрі, попри простоту, потребують певних пояснень.

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[2] або позначали скороченням — "*англ.*", однак, на жаль у друкованому продукті цю особливість форматування не відтворили через відсутність в українській матриці верстальної програми такої автоматичної опції; **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 відомими зворотом "*Ibid.*"[3]. Одночасні посилання на понад два джерела або посилання з певними уточненнями, або ж ті, котрі у сумі містили більше ніж два прізвища — наводили виносками. За наявності у певній частині тексту таких посилань — усі інші наводили аналогічно з етичних міркувань, заради рівного пошанування. Бібліографічні реквізити ранніх, рідкісних, монографічних чи вітчизняних джерел подавали лише виносками, у місцях їхньої появи у тексті, не вносячи у загальний список літератури[4]; їхнє оформлення залишали таким, як у джерелі запозичення. Усі непрямі посилання, незважаючи на доступність відповідних першоджерел, прагнули наводити із вказуванням джерела запозичення, що, однак, суттєво ускладнило структуру тексту. Загальний список використаних джерел формували за допомогою відомого менеджера бібліографічної інформації *Mendeley*. З'ясувалося, що за значного об'єму першоджерел автоматизація процесу формування списку літератури не дає істотного виграшу у часі: на етапі перегляду сформованого менеджером переліку було виявлено значну кількість помилок, часто істотних, котрі виправляли "*вручну*". Цим самим прагнули звести ймовірність помилок до нуля. Не впевнені, що нам вдалося повністю вирішити це перфекціоністське завдання. Та ми намагалися. Стиль оформлення посилань у загальному списку літератури — *Citing Medicine*[5]; додаткову інформацію

[1] © В. Вахштайн.

[2] "*Single quotation marks*", "*neutral single quotes*" — "*...*" *(https://en.wikipedia.org/wiki/Quotation_marks_in_English)*.

[3] Повний варіант — *ibidem*; переклад — "*там само*".

[4] Все-таки до цього списку включили кілька найчастіше вживаних кириличних джерел, дублюючи їхнє подання у виносках.

[5] Citing Medicine: The United States National Library of Medicine *(NLM)* Style; стиль на базі Vancouver system; *https://en.wikipedia.org/wiki/Citing_Medicine.*

про джерела випускали з міркувань компактності. Загалом, у тих рідкісних випадках, коли ініціали, прізвище першого автора і рік публікації у кількох робіт співпадали *(приміром, для деяких авторів із прізвищем Li або Lin),* цитоване джерело, за відсутності інших поміток, можна легко відрізнити тематично. Крім того, за час підготовки монографії до друку у деяких джерелах змінився статус із опублікованих лише у мережі *(on-line publication)* на опубліковані у звичному режимі, що часто супроводжувалося зміною року публікації. Оскільки список джерел посилання формували автоматично за допомогою *Mendeley*, можливе неспівпадіння року публікації деяких із них. Ми прагнули виправити цей недолік, однак не впевнені, що нам це вдалося повною мірою. І ще два важливі зауваження. У попередніх монографіях[1] при використанні інформації, отриманої з оглядових праць, відсилання до їхніх бібліографічних реквізитів наводили у тексті рамково, переказуючи відповідні фрагменти з наведенням наявних посилань на першоджерела. Такий підхід, попри формальне дотримання основних правил послуговування інформацією — вказівка джерела і смислове переказування думок авторів *(а не дослівний переклад без оформлення цитати)* — є доволі плутаним. Тому у цій праці ми з міркувань доброчесності, а також задля спрощення шляху читача до першоджерела думки чи інформації, використали простіший, хоча й занудніший шлях: у кожному випадку непрямого цитування вказували джерело отриманої нами інформації із посиланням авторів цього джерела на першоджерело, наприклад: "*R. Sachdeva та співавт., 2019, з посиланням на: M. Jia та співавт., 2016*" або "*навед. за: E. Jankowska, 1988*".

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. Або серію булгаковських фейлетонів. Переконані, що ця сюжетна ніша для швидкого пера чекає свого митця і хутко буде заповнена. Якщо коротко, у 90-х джерелами інформації були абстракти у "*pubmed*" — стилістично близькі для людей, котрі виросли на друкованих ресурсах типу "*МРЖ*". А також лискучі фоліанти крейдованого паперу в одній-двох бібліотеках, однак лише з тими томами і номерами, "*котрі є*", а найцікавіших — не передала діаспора, або вони "*зараз у кабінеті академіка*" *(інколи місяцями)*. Потім настала *"ера криптоключів"* — персонально-корпоративних доступів до баз даних, пошепки дарованих колегами з якогось *"університету близького зарубіжжя"*. Такий ключ відчиняв близько десятка тисяч біомедичних журналів. І ясно, що деякі статті залишались недосяжними, бо *"університет з близького зарубіжжя"* отримав лише тимчасову, пробну версію доступу — дешевеньку і неглибоку. А потім настала — як би це сказати — *"Сашина ера" (sapienti sat)*, що триває й досі, і котра прямо-таки "*порвала пута залізні*", причому, настільки, що часом ТАМ не мають того, що легко "*дістати*" у нас чи не з будь-якого смартфона. Щоправда, з появою такого специфічного інструменту анархістського забарвлення більшість науковців на теренах колишнього великого геополітичного утворення перетворились на підлітків, котрі, щоб ніхто не бачив, десь у темних закапелках затягуються надибаними сяк-так цигарками. І от, згідно із цим шляхом, наша перша монографія[2] постала завдяки оглядовим публікаціям у "*лискучих журналах*" із "*діаспорної підбірки*" і численним *pubmed*-івським абстрактам, друга і третя[3] — завдяки "*золотому ключику*", подарованому колегою. А ось ця монографія... Ну, як би це сказати... Коротше, вона з'явилася **1)** завдяки філантропії видавництв, котрі останніми роками відчиняють доступ до своїх публікацій у *pubmed*; **2)** завдяки появі сили-силенної електронних журналів, відкритих за замовчуванням, а також **3)** завдяки шляхам, про які личить говорити лише устами позитивних героїв численних відомих антиутопій і якими ми зі своєї духовної і матеріальної убогості мали оказію користатися.

Вікіпедичні посилання. У багатьох випадках задля загального ознайомлення з певною проблематикою ми відсилали читача до вікіпедичних статей, ґрунтовність котрих зазвичай підкріплена цитуванням першоджерел. Якщо, на наш погляд, наведена там інформація у майбутньому може суттєво змінитись, ми вказували дату звернення.

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)*[4]. Через це деякі фрагменти тексту отримали

[1] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с.; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

[4] Міжнародна анатомічна термінологія *(латинські, українські, російські та англійські еквіваленти)*. Черкасов В. Г., Бобрик І. І.,

вигляд студентського конспекту. Шкодуємо з цього приводу. Однак траплялися й численні винятки, у яких ми з тих чи інших міркувань наводили назву українською або кирилично, транскрипційно-транслітераційно. Це стосується тих термінів, котрі все ще не мають вітчизняного відповідника[1], 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*[2], назви основних цитоархітектонічних видів кори великого мозку і їхніх шарів, про прикметники *ventralis*[3], *dorsalis*[4], *rostralis*[5], *caudalis*[6], *perirhinalis*[7], *enthorhinalis*[8], а також про низку нових іншомовних нейроанатомічних термінів, створених з використанням грецьких чи латинських коренів[9]. *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*". 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*"[10], *substantia innominata* — як "*нейменна речовина*"[11], *vermis* — як "*хробак*"[12]. А також запропонували кілька неологізмів, з яких, мабуть, найчастіше вживані у монографії — "*варикозитати*"[13], "*лімфема*" і "*суміжсудинні простори*"[14].

Абревіатури. Рідко вживані у книзі абревіатури ми розкривали у виносках при появі у тексті; найчастіші — згуртували в окремий список. Мабуть, радше з риторичних міркувань ми використовували абревіатуру *"ВА"*[15] виключно у тавтологічній формі: "*поле ВА...*".

Рубрикація. У назвах структурних одиниць книги ми прагнули усіляко відійти від сухого наукового ригоризму, тим більше що анатомічна термінологія — стрижнева для семантичної матриці будь-якої нейрофізіологічної праці — насичена виразними естетично забарвленими, поетичними взірцями. Тому у незануреного читача може виникнути запаморочення *(а може, й відраза)* від втрати відчуття вододілу між авторською і термінологічною ексцентричністю.

Рисунки. Окрім першого розділу, рисунки в інших частинах книги запозичено *(з посиланням на першоджерело)* не стільки задля візуальної конкретизації чи ґрунтовної аргументації думок, викладених у тексті, скільки з доповнювальною метою, як своєрідні "*візуальні афоризми*", візитівки й символи обговорюваної у тексті теми. Такий підхід не потребує ані деталізованих підрисункових пояснень, ані точного співвіднесення з текстом, тобто — наскрізної нумерації. Тим не менш, ми прагнули максимального розкриття умовних позначень, залишаючи, здебільшого, запозичені ілюстрації у первинному вигляді.

Виноски. Ми пристрасно користувалися цим текстуальним явищем. По-перше, з інформаційною метою — як коментування, роз'яснення або аргументування, доповнене посиланнями на першоджерела.

Гумінський Ю. Й., Ковальчук О. І. / За ред. В. Г. Черкасова. — Вінниця : Нова Книга, 2010. — 392 с.

[1] Наприклад, "*таламічний*" ряд: "*таламус*", "*гіпоталамус*", "*епіталамус*", "*метаталамус*". Чому так сталося — на сторінках другого розділу книги.

[2] Тим не менше, у російській і українській мові наявні два варіанти цього терміна: ретроспленальна і ретросплен*і*альна кора. Валик *(splenium)* утворений від давньогрецького *σπλήν* — насінники, селезінка *(https://en.wiktionary.org/wiki/σπλήν#Ancient_Greek)* і зменшувального суфіксу *-ῖον,* що разом означає прокладку або компрес з білизни, покладений на рану *(https://en.wiktionary.org/wiki/σπληνίον#Ancient_Greek).* Отже, скидається на те, що літера "і", котра передує закінченню -um 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.

[3] Вентральний — черевний.

[4] Дорзальний *(але не "дорсальний")* — спинний, тильний.

[5] Ростральний — дзьобовий.

[6] Каудальний — хвостовий.

[7] Навколонюхова *(ділянка кори)*.

[8] Внутрішньонюхова *(ділянка кори)*; *https://en.wiktionary.org/wiki/entorhinal.*

[9] 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).*

[10] А не *"водопровід мозку"*.

[11] А не "*безіменна речовина*".

[12] А не *"хробак".*

[13] Замість *"варикози"*; йдеться про особливі розширення аксональних терміналей.

[14] Два останні — у четвертому розділі.

[15] *"Brodman's area"*, цитоархітектонічне поле Бродмана.

А по-друге, виноска — специфічна ділянка вільнішої позатекстової розмови, місце сміливішого формулювання припущень і гіпотез.

Гіпертекстуальність. Під час підготовки книги до друку стало очивидним, що її основною структурною особивістю є гіпертекстуальність — звична ознака будь-якого мережевого тексту, наповненого так званими гіперпосиланнями — словами чи фразами, асоційованими автоматичними мережевими переміщеннями до розгорнутих тлумачень чи додаткової інформації. Єдиний засіб відтворення таких елементів в умовах друкованого видання — залучення виносок. У зв'язку з цим текст стає їжакуватим: майже у кожному реченні при словах муляють око надрядкові цифрові "*ріжки*". І навряд чи тут щось удієш.

Упущення. І все ж ми хибили. Пунктуаційно й синтаксично, орфографічно і стилістично, інтерпретаційно і навіть змісто́во. Щоправда, смислова помилковість тих чи інших суджень часто буває відносною. Ми усіляко прагнули зменшити частку таких неоковирностей, причому майже не вживаючи технічні засоби текстуального менеджменту. Крім того, від моменту "*останньої крапки*" до виходу книги у світ матеріал "*постарішав*", що для сучасних шалених темпів *(приповільнених, щоправда, епідемією)* може виявитися помітним. Отже, просимо читача позбавити нас суворого осуду. У всякому випадку, наявність помилок, особливо технічних, певним чином прикрашає працю, надаючи їй печать рукотворності, а в часи роботичного протезування інтелекту — "*людськості*".

присвята

Крізь увесь текст книги дихає присутність двох великих постатей. Однієї — майже незримо, фігурою умовчання, іншої — видимо.

Перша постать — Валентин Войно-Ясенецький *(свт. Лука Кримський)*; численні відлуння його концепції анатомо-фізіологічного кардіоцентризму — так склалося — на даний час перетворилися у суголосний хорал, котрий з часом поволі дужчає.

Друга постать — Володимир Бец. Як з'ясувалося під час написання книги, йому вдалося здійснити п'ять *(!)* фундаментальних нейрогістологічних спостережень — справжніх відкриттів, на кшталт повсюдно відомих гігантських пірамідних нейронів рухової кори, названих на його честь. А якістю виконання гістологічних препаратів мозку він, на наше переконання, був попереду всієї нейроанатомічної спільноти свого часу. Для нас — велика честь торкнутися його спадщини й розкрити її нові, ще не відомі грані. Перед очима читача постає нейроанатом світового рівня: перечитавши книгу, ви переконаєтесь, що ці слова вільні від лакованого бутафорного пієтету.

І саме цим двом постатям присвячуємо книгу.

подяки

Праця, котра лежить перед вами, всотала багато умовностей і обставин, отже, видавався б доречним довгий перелік подяк.

Дивовижно, але його нема: усі, хто торкнувся формування матеріалу книги — увійшли до авторських колективів відповідних фрагментів. А розкриття імен тих, хто за лаштунками творчого процесу сприяв його звершенню, підважувало б приватність: думаємо, усі ви чинили це з міркувань совісти, від доброго серця, і нашою подякою вам нехай стануть невимушені щирі і теплі слова, сказані наживо.

І все ж ми не можемо оминути публічною вдячністю людину, завдяки професійному ентузіазму котрої матеріал книги протягом десяти років повільно і вперто з'являвся на світ. Йдеться про доброго товариша і колегу, справжнього педагога вищої школи доцента Анатолія Єгоренкова: фактично, завдяки його діючому філософсько-педагогічному проекту "*Школа-семінар "Проблеми біоетики та фізики живого"*" окреслились, отримали ґрунтовне осмислення й обговорення світоглядно значущі стрижні цієї книги. Також на фініші підготовки рукопису виявилося, що без наполегливих зусиль Сергія Олефіра сформувати загальний список використаних нами джерел було б неможливо. Що зобов'язує нас висловити йому вдячність за створення цієї частини монографії.

Коли книга уже готувалася до друку, відійшов у засвіти співавтор матеріалу, присвяченого спадщині Володимира Беца, — ерудит, енциклопедист, людина рідкісної харизми, улюбленець десятків студенських випусків, завідувач кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені

О. О. Богомольця, фахівець-лімфолог професор Віктор Черкасов. Саме його спостережливість уперше віднайшла у праці Беца спогад про "*glomerula corticalia*" енторінальної кори і перші у світі вказіки на модульну організацію кори... Завдяки йому і разом з ним ми мали нагоду доторкнутися до світу нейрогістологічних препаратів Беца й по самі вінця наслухались про цю унікальну особистість. А Віктора Гавриловича, як відомо, можна було слухати годинами. І не лише завдяки смислам, котрі він майстерно розкривав у розмові. Він мав свій неповторний, дуже смачний стиль виваженого мовлення, котрий, при усій своїй розмірeності, не набридав, а зачудовував. Приміром, він із характерною прозодією казав: "*Ну ви подивіться! Ну Бец же — певно, єдиний широко відомий у науковому світі геній українського, у прямому смислі козацького роду. Та хіба в нас хтось на це зважає? Маючи такий національний діамант — де він у нашій суспільній пам'яті? А от проникливі студенти-іноземці мене запитують — чому його іменем не названо ваш Університет? А я мовчу. Ну а що мені сказати?*"...

І ось його не стало.

Тож, приносячи вдячність цьому інтелектуальному камертону, на сторінках книги ми спробуємо виконати каданс твору його наукового життя.

В. Медведєв, 14.10.2020–20.04.2021 р.

найуживаніші скорочення

англ. — англійська, англійською
грец. — грецька, грецькою
див. — дивіться
лат. — латинська, латинською
навед. за — наведено за
цит. за — цитуємо за
син. — синонім, -ми
с. — сторінка, сторінки
Т. — том
corp. — corpus
fasc. — fasciculus
g. — gyrus
gangl. — ganglion
Ibid. — ibidem[1]
m. — musculus
n. — nervus
nc. — nucleus
ncc. — nuclei
p. — page, pages
s. — seu[2]
str. — stratum
subnc. — subnucleus
subst. — substantia
substr. — substratum
sulc. — sulcus
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[3].
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
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[4]
BNST — bed nucleus of stria terminalis
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
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

[1] "*Там само*".

[2] "*Або*".

[3] Або латеродорзальне ядро покриву, лат. *nc. laterodorsalis tegmenti*, або *nc. tegmentalis posterolateralis.*

[4] Цитоархітектонічне поле Бродмана.

ΣΥΜΦΟΝΙΑ

spinalis

за участю:

В. І. Козявкіна
В. М. Семенової
Н. В. Войтенко
Ю. Я. Ямінського
О. В. Копач
І. Г. Васильєвої
В. В. Кротова
Ю. Ю. Сенчика
О. А. Рибачук
М. М. Татарчука
Р. Г. Васильєва
Є. В. Хомули
В. В. Васлович
О. С. Галанти
О. І. Цюбко
Н. Г. Драгунцової

MEDULLA SERPENTINALIS

allegro ma non troppo

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.

сіре, або нервові клітини

Не знаємо, що утримало анатомів від такого порівняння, але спинний мозок має змієподібну морфологію. Напевне, лише погляд ззаду дозволяє стверджувати його стрункість, тобто осьовидність, або спінальність. А погляд збоку розкриває серпентинні паралелі. Довжина спинного мозку у дорослої людини становить 42–45 см, ширина — 1.0–1.5 см[1], маса — ~35 г[2]. Загальна кількість нейронів спинного мозку собаки складає ~10 млн *(С. М. Блинков, И. И. Глезер, 1964[3])*, людини — ~13.5 млн *(Ibid.)*.

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[4]:

Пластинка I — тонкий шар на дорзальному краю заднього рогу, містить різного розміру веретеноподобні нейрони *(nucl. dorsomarginalis)*, що отримують синапси від центральних волокон ноцицепторів та термоцепторів, віддають аксони у контралатеральний спинномозково-таламічний шлях; деякі з них отримують синапси від нейронів пластинки II; наявні також дендрити нейронів пластинки III та аксони різного медіаторного фенотипу.

Пластинка II *(драглиста речовина Роланда; substantia gelatinosa Rolandi)* — розташована вентральніше та дещо медіальніше від пластинки I, містить дрібні нейрони, отримує аксони від крайового поясу Лісауера, заднього та прилеглих порцій бічного канатика; на нейронах внутрішньої частини закінчуються центральні волокна ноцицепторів та термоцепторів, на нейронах зовнішньої зони — механоцепторів; віддає аксони у пояс Лісауера, товщу власних пучків *(fascc. propria)*, які синапсують з нейронами аналогічної контрлатеральної пластинки інших сегментів; містить дендрити нейронів пластинок III та IV. Серед інтернейронів перших двох пластинок виділяють різні види за медіаторними, електрофізіологічними та морфологічними властивостями; інтегральні уявлення щодо фенотипу цих клітин відсутні *(T. Yasaka та співавт., 2010; A. J. Todd, 2010, 2015)*.

---

[1] Анатомія людини: підручник: у 3 т. Т. 2 / А. С. Головацький, В. Г. Черкасов, М. Р. Сапін [та ін.]. Вид. 5, доопрацьов. Вінниця : Нова Книга, 2017, 456 с. С. 224.

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Спинной_мозг,* з посиланням на: *Синельников Р. Д., Синельников Я. Р. Атлас анатомии человека в 4 томах. М. : Медицина, 1996. Т.4. 320 с.*

[3] Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с., з посиланням на: S. Gelfan, 1963 *(бібліографічний реквізит не наводимо)*.

[4] *Lamina.*

Пластинка III — нейрони входять до складу власного ядра *(nucl. proprius)* спинного мозку, дендрити закінчуються в пластинках I і II, аксони дихотомічні, формують густі сплетення у товщі пластинок III та IV, деякі входять до складу спинномозково-таламічного шляху, отримують синапси від псевдоуніполярних клітин спинномозкових вузлів різної модальності, низхідних супраспінальних волокон; містить нейрони, що входять до структури центрального генератора локомоторних рухових патернів.

Пластинка IV — містить нейрони власного ядра, які отримують синапси від екстероцепторів *(легкий дотик)*, віддають проекції у складі контралатеральних спинномозково-таламічних шляхів, входять до складу пропріоспінального апарату.

Пластинка V — лежить в основі заднього рогу, бічна частина формує ретикулярну формацію спинного мозку, найбільш виразну на рівні шийних сегментів *(processus reticularis),* містить нейрони різних розмірів, багато з яких відносять до власного ядра, є типовими інтернейронами; дендрити деяких нейронів закінчуються у товщі пластинки II, де вони, ймовірно, отримують синапси від центральних відростків псевдоуніполярних клітин відповідної *(температурної, больової)* модальності; деякі нейрони віддають аксони у передній спинномозково-мозочковий шлях.

Пластинка VI — наявна лише на рівні шийного та поперекового-крижового потовщення спинного мозку, містить нейрони власного ядра, які отримують синапси від м'язових аферентів *(пропріоцепторів)*, містить волокна пропріоспінальних шляхів, проекційні нейрони переднього спинномозково-мозочкового шляху.

Пластинка VII — на рівні C_8–L_2 містить ядро Кларка *(nucl. dorsalis),* аксони якого формують задній спинномозково-мозочковий шлях; на рівні T_1–$L_{2–3}$ містить 2 ядра вегетативної нервової системи: нейрони *nucl. intermediolateralis (еферентні),* дають початок прегангліонарним симпатичним волокнам, нейрони *nucl. inermediomedialis* — отримують синапси від вісцеральних аферентів; обидва ядра формують так звані бічні роги сірої речовини; на рівні S_2–S_4 містить прегангліонарні парасимпатичні нейрони *(ядро Онуфровича),* що іннервують органи таза; на рівні шийних сегментів містить також спинномозково-мозочкові та спинномозково-присінкові проекційні нейрони шляхів пропріоцепції *(центральне шийне ядро).*

Пластинка VIII — містить численні інтернейрони та пропріоспінальні нейрони, що формують мережу центрального генератора рухових патернів, відповідають за інтеграцію різних функціональних типів нейронів спинного мозку, передусім мотонейронів.

Пластинка IX — являє собою сукупність рухових ядер, містить ацетилхолінергічні мотонейрони скелетної мускулатури, діафрагмального *(C_3–C_5) та додаткового нерва (C_1–C_6),* а також дрібні ГАМК-ергічні інтернейрони.

Пластинка X — містить нейрони центральної сірої речовини, які отримують різноманітні низхідні впливи і беруть участь в інтеграції та регуляції важливих вегетативних функцій.

нейрони руху

Кількість нервових клітин переднього рогу *(тобто в основному мотонейронів)* однієї половини спинного мозку — 100 тис. *(С. М. Блинков, И. И. Глезер, 1964[1])*, у передньому розі VII-го грудного сегмента — 1500 нейронів. Порівняно з загальною кількістю нейронів центральної нервової системи *(ЦНС) у ~86 млрд (10^{11})*, клітин глії та ендотеліоцитів мозку, відповідно — ~60 та ~25 млрд[2], числом клітин людського тіла у ~3.72×10^{13} *(E. Bianconi та співавт., 2013),* 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[3].

Мотонейрони є унікальними клітинами за багатьма параметрами[4]. Середній діаметр тіла мотонейрона коливається в межах 20–100 мкм, що є чи не найбільшим показником серед усіх нейронів ЦНС *(конкурує з клітинами Беца[5])*. При цьому довжина аксона цієї клітини може сягати кількох метрів, у деяких мотонейронів жирафа[6] — ~4.6 м, за довжини аксонів кірково-спинномозкового шляху *(клітин Беца)* — на рівні 1.5

---

[1] Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с., з посиланням на: K. Alverdes, 1956 *(бібліографічний реквізит не наводимо)*.

[2] F. A. C. Azevedo та співавт., 2009; S. Herculano-Houzel, 2011, 2014; R. Lent та співавт., 2012; C. S. von Bartheld та співавт., 2016.

[3] C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012, з посиланням на A. B. Jenny, J. Inukai, 1983.

[4] J. C. Rekling та співавт., 2000; D. Kernell, 2006 *[Kernell, D. The motoneurone and its muscle fibres / D. Kernell. New York: Oxford University Press. 2006. 335 p.];* C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012.

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Betz_cell (09.12.2016 р.).*

[6] *http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#neuron (09.12.2016 р.)*

м[1]. У людини найдовшими вважають аксони мотонейронів сідничого нерва та периферичні відростки відповідних чутливих клітин[2].

Спінальний мотонейрон зрілої кішки отримує 50–140 тис. синапсів *(C. J. Heckman, R. M. Enoka, 2012)*, для нейронів ЦНС ссавців загалом цей показник становить[3] 1–10 тис., для кори головного мозку, ймовірно, — 7 тис. *(B. Pakkenberg та співавт., 2003)*, для клітини Пуркіньє — 150 тис. *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2013[4])*. На дендритне дерево припадає понад 97% площі поверхні середньостатистичного мотонейрона кішки *(S. Cullheim та співавт., 1987, с. 75)*. Поверхня стеблових дендритів[5] 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[6])*, 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 клиновидний (Бурдаха)* пучки[7]; низхідні пропріоспінальні шляхи — міжпучковий *(Шульца)*[8] та перегородково-крайовий[9].

Склад переднього та бічного канатиків характеризується міжвидовою варіативністю; у людини ***до переднього канатика*** відносять передній спинномозково-таламічний шлях[10]; передній спинномозково-мозочковий шлях *(Говерса[11])*; спинномозково-оливарний та спинномозково-покривний чутливі шляхи; покривно-спинномозковий, присінково-спинномозковий *(Гельда – Левенталя[12])*, ретикулярно-спинномозковий[13], оливарно-спинномозковий *(Гельвеґа)* шляхи[14]; борозенково-крайовий пропріоспінальний пучок[15] *(оглянуто G. Sengul, C. Watson, 2015)*.

---

[1] У жирафа *(Giraffa camelopardalis; 3 самці, 400, 450 і 1500 кг, віком ~2 і 8 років; N. L. Badlangana та співавт., 2007)* середня площа соми клітин Беца на гістологічному зрізі — ~600 мкм^2, суттєво менша, ніж у людини *(> 1000 мкм^2; S. Sasaki, M. Iwata, 2001)*; довжина спинного мозку у найбільшого екземпляра — 2.6 м, причому 1.4 м — довжина шийного відділу; оскільки, вважають автори, найдовші волокна кірково-спинномозкового шляху жирафа закінчуються у каудальній частині шийного відділу спинного мозку, середня довжина аксона клітини Беца повинна складати ~1.5 м. У китоподібних, очевидно, довжина аксонів клітин Беца, що іннервують каудальні відділи спинного мозку, перевищує вказані цифри і є однією з найбільших серед тваринного царства. Іншими прикладами нейронів, що містять довгі аксони, є нейрони блукаючого нерва *(гігантські китоподібні)*, у тому числі зворотного нерва *(n. laryngeus reccurens; у жирафа — ~4.6 м; https://en.wikipedia.org/wiki/Recurrent_laryngeal_nerve (09.12.2016 р.), з посиланням на: "Mammal Anatomy: An Illustrated Guide. Marshall Cavendish Corporation. 2010. ISBN 0–7614–7882–5)*, нейрони, що іннервують дистальні частини щупалець гігантських кальмарів *Architeuthis princeps (~12 м; R. B. Salvador, B. M. Tomotani, 2014; http://scientificrussia.ru/rubric/biology/nerve-cell; 09.12.2016 р.)*, пропріоцептивні нейрони, центральні відростки яких утворюють шляхи Голля і Бурдаха, які у великих тварин *(за їх наявності у цих тварин)* повинні сягати гігантських розмірів.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Axon (09.12.2016 р.).*

[3] *http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#neuron (09.12.2016 р.).*

[4] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

[5] Йдеться про "*stem dendrites*".

[6] З посиланням на: F. J. Alvarez та співавт., 1998.

[7] Центральні відростки пропріоцепторів спинномозкових вузлів; одні з найдовших клітин у природі; синапсують на нейронах однойменних ядер довгастого мозку, через які передають інформацію у мозочок.

[8] *Fasc. interfascicularis*, півмісяцевий пучок; низхідні гілки центральних відростків псевдоуніполярних нейронів спинномозкових вузлів; синапсують на нейронах пластинок VII і VI на рівні верхніх грудних сегментів.

[9] *Fasc. septomarginalis*; фактичне продовження пучка Шульца на рівні поперекових сегментів.

[10] Система тактильної та "*пресорної*" чутливості; аксони контрлатеральних нейронів пластинок I–V.

[11] Пропріоцептивний; аксони контрлатеральних нейронів пластинок V та VI.

[12] 2 порції: 1 — аксони нейронів латерального присінкового ядра *(Дейтерса);* 2 — аксони нейронів медіального присінкового ядра *(Швальбе),* приєднуються до медіального поздовжнього пучка *(fasc. longitudinalis medialis)*.

[13] У тому числі проекції 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)*.

[14] Мимовільна рухова активність, постуральний антигравітаційний тонус м'язів, позні реакції тощо.

[15] *Fasc. sulcomarginalis*; низхідні пропріоспінальні волокна, інтеграція шийних та грудних сегментів у контексті функції медіального присінково-спинномозкового шляху, тобто антигравітаційних та позних реакцій.

До складу бічного канатика людини відносять бічний спинномозково-таламічний шлях[1]; задній спинномозково-мозочковий шлях *(Флексіґа[2])*, спинномозково-ретикулярний шлях[3]; червоноядерно-спинномозковий шлях *(фон Монакова[4])*.

Окремо розглядають три групи аксональних волокон спинного мозку: **а)** кірково-спинномозковий шлях[5] — 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.

Найбільш відомий **кірково-спинномозковий шлях**, утворений аксонами нейронів кори головного мозку, які формують моносинаптичні зв'язки зі спінальними інтернейронами і мотонейронами: у приматів — нейрони первинної *(гігантські пірамідні клітини Беца)* і вторинної рухової області, деяких ділянок поясної звивини *(R. P. Dum, P. L. Strick, 2005),* первинної соматосенсорної ділянки, задньої частини кори тім'яної частки, лобово-тім'яної частки покришки острівця *(operculum frontoparietale)*. Загалом, у первинному руховому полі однієї півкулі людини *(поле 4 за Бродманом, BA 4)* нараховується близько 34 000 клітин Беца[6] (*С. М. Блинков, 1964*[7]), тоді як кількість нервових волокон одного пірамідного шляху над перехрестом пірамід у людини складає 1 100 998[8]. У приматів *(Macaca mulatta)* шлях складається з кількох порцій: 88% волокон містяться у бічному канатику протилежної частини спинного мозку; ~10% волокон іпсилатеральні, містяться у бічному канатику разом з перехрещеними волокнами протилежного шляху; ~1% волокон містяться у вентральній частині спинного мозку *(з них контрлатеральними є 0.3 ± 0.2% від загальної кількості волокон шляху);* 0.6 ± 0.2% волокон містяться у дорзальній частині спинного мозку, є контрлатеральними. Загалом у іпсилатеральній частині сірої речовини спинного мозку закінчується ~10% усіх кірково-спинномозкових волокон, їхня значна частина переходить на протилежний бік на рівні сегментів термінального галуження. Закінчення іпсилатеральних волокон здійснюють пряму іннервацію мотонейронів не лише м'язів тулуба, а й дистальних м'язів кінцівок *(пластинка IX)*. Область термінального галуження волокон шляху — пластинки V–IX *(навед. за: S. Lacroix та співавт., 2004)*.

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[9] на поперековому рівні містять глутаматергічні волокна; 59% ретикулярно-спинномозкового шляху на цьому ж рівні — глутаматергічні, 20% — ГАМК–ергічні, 20% — нез'ясованої медіаторної природи[10]. 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)*.

---

[1] Аксони контрлатеральних нейронів пластинки II; температурна та больова чутливість.

[2] Аксони іпсилатеральних нейронів ядра Кларка, пластинки VII.

[3] Аксони пропріоспінальних нейронів.

[4] Тонке поточне коригування рухової активності, вишуканість і точність рухів; переважно дистальні відділи верхніх кінцівок *(M. Pong та співавт., 2008; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; G. Sengul, C. Watson, 2015)*.

[5] У полі 4 первинної рухової кори людини нараховують ~34 тис. клітин Беца, на рівні перехресту пірамід кірково-спинномозковий шлях містить 1101 тис. волокон.

[6] У зоні руки поля BA 4 кількість клітин Беца по мірі ускладнення приматів зменшується *(Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с., с. 87)*. У людини кірково-спинномозковий шлях починається у корі на території меншої площі, ніж у вищих тварин *(Ibid., з посиланням на B. Horanyi, 1958, бібліографічний реквізит не наводимо)*.

[7] Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с., з посиланням на: A. M. Lassek, W. D. Weatley, 1945 *(бібліографічний реквізит не наводимо)*.

[8] Відносна кількість мієлінізованих волокон у пірамідному шляху людини — ~70% *(Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с. з посиланням на: A. Weil, A. Lassek, 1929, бібліографічний реквізит не наводимо)*.

[9] Кірково-спинномозковий, червоноядерно-спинномозковий, присінково-спинномозковий.

[10] Ні глутамат, ані ГАМК/гліцин- чи серотонінергічні; A. du Beau та співавт., 2012.

що рухає руховим нейроном

Загалом мотонейрони перебувають під впливом трьох незалежних медіаторних впливів, суперпозиція яких визначає особливості поточної активності відповідних рухових одиниць: швидких збуджуючих[1], швидких гальмівних[2], модулюючих[3] *(оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[4])*.

Ізольована активація швидких збуджуючих синапсів[5] не призводить до генерування потенціалу 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. Механізм генерування плато-потенціалів базується на існуванні серотонін/норадреналін- та потенціалзалежних натрієвих і кальцієвих дендритичних персистентних вхідних струмів *('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 швидких надпорогових збуджуючих впливів: деполяризувавшись до рівня плато, мотонейрон протягом багатьох секунд продукує самопідтримувальне розрядження у вигляді пачок із сотень ПД, необхідне для формування достатнього за інтенсивністю збуджуючого електричного впливу на м'яз. Таким чином, незважаючи на катастрофічну біометричну різницю між мотонейроном та сукупністю іннервованих ним посмугованих м'язових волокон, дискретні збуджуючі 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)*. Отже, здійснення рухової активності потребує злагодженої функції швидких збуджуючих *(глутаматергічних), гальмівних (ГАМК/гліцинергічних)* та модулюючих *(серотонін/норадренергічних)* супраспінальних проективних систем — елементів трьох перелічених вище осей. Аналогічний глобальний механізм забезпечує тонус м'язів у спокої, позні антигравітаційні реакції, зміни м'язового тонусу під час сну тощо *(оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[6])*.

systema motoria

Функціональна архітектура рухової системи, участь у ній кори головного мозку та мозочка детально оглянуті нами у попередніх публікаціях[7], у лапідарному викладі включає три осі: регіонарну пропріоспінальну[8]; автоматичну супраспінальну[9]; довільну пряму кірково-спинномозкову[10]. 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

---

[1] Глутаматергічних; джерело — нейрони усіх трьох осей.

[2] ГАМК/гліцинергічних; джерело — нейрони усіх трьох осей.

[3] Швидкі — серотонін, норадреналін, дофамін, ацетилхолін; повільні — пептиди, АТФ, аденозин тощо; джерела — супраспінальні ядра, елементи другої осі.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[5] Наприклад, кірково-спинномозкового, ретикуло-спинномозкового шляху.

[6] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[7] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

[8] Сегментарна та полісегментарна рефлекторна регуляція активності рухових одиниць; спінальний центральний генератор рухових патернів.

[9] 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.

[10] Усвідомлене конструювання рухів, активності еферентної ланки рухової системи шляхом прямих впливів через однойменний шлях.

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[1]. Стовбурові ядра — ключові елементи медіальної осі, включають: мезенцефальний локомоторний комплекс, вентральне поле і дорзальну область покриву, субталамічне ядро, гіпоталамічну локомоторну область тощо *(оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[2])*.

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[3])**. Аналоги МЛО виявлено у представників різних класів хребетних, щонайменше у риб та ссавців *(V. Caggiano та співавт., 2018)*. Питання меж цієї функціональної ділянки дискусійне[4]; 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 збуджуючі *(глутаматергічні та глутаматергічні й холінергічні, відповідно)* довгопроекційні нейрони, перемішані з локальнопроекційними 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[5]. Поєднана стимуляція вказаних двох груп глутаматергічних нейронів необхідна для підтримки локомоції у спокійному режимі[6] 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 проекції обох глутаматергічних популяцій МЛО, які визначають швидкість крокової локомоції, перемикаються через стовбурові ядра, зокрема, конвергентні проекції обох ядер на зону, що містить збуджуючі ретикулоспінальні нейрони *(див. далі),* є визначальними у підтримці прискокоподібної

---

[1] 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 *(Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. 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 *"відчинити 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.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[3] Англ. — *midbrain or mesencephalic locomotor region*; K. Takakusaki і співавт., 2016; включає у себе ППЯ і клиновидне ядро. Див. том I, с. 278.

[4] M. P. Fournier-Gosselin та співіат., 2013; K. Takakusaki та співавт., 2016; K. Takakusaki, 2017.

[5] "*Escape locomotion"*.

[6] "*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)"*.

ходи у швидкість-залежний спосіб *(Ibid.)*. Причому, у функціональному плані проекції глутаматергічних нейронів клиновидного ядра можуть бути незалежними від аналогічних проекцій ППЯ, ініціювати прискокоподібну локомоцію[1] без активності ППЯ. У свою чергу, спектр ділянок проектування глутаматергічних нейронів ППЯ ширший, включає зони моста та довгастого мозку, позбавлені проекцій 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[2], має першочергове значення у ситуаціях, коли заплановану рухову реакцію неможливо звести до набору *(навіть найскладнішого)* автоматичних рухових патернів медіальної осі. Прямі кіркові проекції 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[3]. 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 орексинергічні нейрони гіпоталамуса[4]. 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. ***Бічна частина*** мозочка бере участь у визначенні доцільності та можливості виконання

---

[1] "*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)"*.

[2] Кірково-спинномозковий *(пірамідний)* шлях утворений аксонами пірамідних нейронів первинної *(у т.ч. клітин Беца)* та вторинної рухової ділянки, рухової зони поясної звивини, первинної соматосенсорної ділянки, задньої частини кори тім'яної частки, покришки острівця *(operculum frontoparietale),* а також висхідними спинномозково-кірковими волокнами *(Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с., с. 87–88; R. P. Dum, P. L. Strick, 2005).* У полі 4 людини міститься до 34 000 клітин Беца, кількість аксонів пірамідного шляху на межі довгастого і спинного мозку у людини становить 1 100 998 *(Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л. : Медицина, 1964. 471 с.; R. N. Lemon, 2008, з посиланням на: G. Courtine та співавт., 2007).* Близько 10 % волокон шляху неперехрещені, проходять у бічному канатику спинного мозку; 88 % — перехрещені, проходять у бічному канатику спинного мозку; 1 % — неперехрещені, розташовані у передньому канатику; 0.5 % — передні перехрещені (S. Lacroix та співавт., 2004; Macaca mulatta). Аксони шляху формують синапси у товщі пластинок V–IX сірої речовини спинного мозку; терміналі іпсилатеральних волокон, ймовірно, здійснюють пряму іннервацію мотонейронів дистальних м'язів кінцівок *(пластинка IX).* Моносинаптичні кірково-мотонейрональні зв'язки притаманні лише приматам *(R. N. Lemon, 2008),* джерелом цих проекцій є клітини Беца і малі пірамідні нейрони первинної рухової кори *(J. A. Rathelot, P. L. Strick, 2006; R. N. Lemon, 2008).* Активація зазначених клітин супроводжується генеруванням на поверхні мотонейронів ЗПСП, величиною від кількох сотень мікровольт до 5–7 мВ, найбільша амплітуда ЗПСП характерна для мотонейронів м'язів верхніх кінцівок, у міру збільшення складності організації тварини цей показник зростає *(R. N. Lemon, 2008).* Крім прямої *(у людини — довільної)* регуляції рухової активності, кірково-спинномозковий шлях виконує функцію низхідного контролю аферентації спинного мозку, сегментарної рефлекторної рухової та вегетативної активності *(R. N. Lemon, 2008)*. Це вважають необхідною умовою виконання рухової активності, гальмування пропріоцептивних аферентів спинного мозку розглядають як механізм тимчасового пригнічення рефлекторної реактивності спинного мозку, налаштування тонусу м'язів.

[3] 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: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 315–336).* Зв'язки між мозочком і ППЯ не з'ясовані, факт їх існування в літературі не описаний.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

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***[1], корелятами яких вважають стійкі зміни електрофізіологічних властивостей нейрональних мереж мозочка, здійснені шляхом пластичної перебудови *(M. Ito, 2006, 2008)*. Найімовірніше, що існування

[1] 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 кореляти 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 довготривалої депресії *(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 еферентної 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, 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 перериваючись 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 еферентної 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.

корелятів просторових і часових[1] 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*[2]), 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*[3]). Інформація, проходячи через кору мозочка, зазнає перетворень і спрямовується до ядер, проте вже у вигляді гальмівних проекцій. У найпростішій інтерпретації подразнення аферентів мозочка спричиняє швидку відповідь по збуджуючих проекціях ядер мозочка на стовбурові рухові структури, яка швидко обмежується гальмівними впливами, що надходять від кори мозочка. Можливо, первинний компонент відповіді[4] 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[5]. 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 значимість 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[6].

---

[1] 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).*

[2] *Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка. Частная физиология нервной системы. Л. : Наука, 1983. С. 112–170. (Серия "Руководство по физиологии").*

[3] *Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка. Частная физиология нервной системы. Л. : Наука, 1983. С. 112–170. (Серия "Руководство по физиологии").*

[4] Ядерний, у соматотопічному відношенні слабоспецифічний.

[5] 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 *(внутрішня модель)*. Отже, момент ініціації кожного наступного сегмента визначається мозочком. Проте в реальних умовах відбувається корекція траєкторії за участю кори великого мозку та стріатума.

[6] Ще одна важлива особливість функції мозочка. LTD на рівні синапсів між паралельними волокнами та грушоподібними нейронами є важливим інтеграційним механізмом, оскільки потребує одночасної активації як паралельних, так і ліаноподібних волокон. *"Завдання"* від кори великого мозку до кори мозочка надходить у вигляді активності сукупності паралельних волокон, відбувається активування грушоподібних нейронів і гальмування ними нейронів ядер мозочка. Рух частин тіла зумовлює висхідну активацію пропріоцептивних шляхів, які через нижню оливу по ліаноподібних волокнах передають збудження і формують LTD тих грушоподібних нейронів, які відповідають триваючому в цей момент сегменту рухового акту. Гальмівний вплив на відповідні нейрони ядер мозочка зменшується. Якщо грушоподібні нейрони та нейрони ядер мозочка впливають на структури, що підтримують тонус м'язів, можна запропонувати один із механізмів визначення просторових та часових меж руху. Проте на даний час це неможливо. Це зумовлено відсутністю вичерпних даних щодо впливу нейронів мозочка на стовбурові центри, причетні до формування тонусу м'язів. Ядра мозочка мають збуджувальні і, ймовірно, гальмівні проекції на вестибулярне ядро Дейтерса *(яке, ймовірно, підтримує антигравітаційний тонус м'язів),* червоне ядро *(ймовірно, зменшує антигравітаційний тонус м'язів),* локомоторні центри стовбура *(чинять як збуджувальні, так і гальмівні впливи на мотонейрони спинного мозку).* Зубчасте ядро справляє впливи на стріатум та субталамічне ядро, ймовірно, діенцефальний локомоторний центр. Крім того, не виключене існування прямих проекцій грушоподібних нейронів на деякі з наведених ядер стовбура. Нарешті, між зазначеними ядрами існують як гальмівні, так і збуджувальні впливи. Описану ситуацію добре ілюструють клінічні дані: при ушкодженні кори мозочка *(чи ушкоджуються при цьому вторинно ядра мозочка — не встановлено)* виникає мозочкова гіпотонія, тоді як ушкодження зубчастого ядра *(дентатотомія)* є одним з методів зниження патологічного тонусу м'язів. Таким чином, формування траєкторії рухового акту можливе шляхом впливу на тонус тих чи інших груп м'язів. Цей же механізм дозволяє використовувати енергію гравітаційного поля, робити рухи ергономічними. *LTD — long term depression.*

На сьогодні цілісне уявлення про механізм формування та здійснення рухового акту має наступний вигляд. Тригерування рухового акту контекстуальне процедурі прийняття рішення[1], 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-неостріарномозочкового комплексу — визначається доцільність та реалістичність виконання акту, що у більшості ситуацій вібувається 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 кореляти 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 *(executive)* 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[2] — неусвідомлена компарація і корекція, а також стріатума і кори великого мозку — значною мірою усвідомлена компарація і корекція.

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)*. Збуджуючі проекції 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 час-

[1] "*Decision making*".

[2] 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 *(умежове)* ядро Кахаля *(або Ніпта [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 проекцій, які після перехресту на рівні ядер проходять у вентральній частині покриття середнього мозку і мосту, бічному канатику спинного мозку *(не нижче C_3),* 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 проекцій. 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 проекції до нижньої оливи та ядер ретикулярної формації стовбура. Разом з ядром Бехтєрєва бере участь у проектуванні 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).*

тина ноцицептивних впливів С-волокон передається у складі спинномозково-оливарних проекцій 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[1], серед яких на даний час виділяють такі дорзальні групи[2] — **dI1**[3]; **dI1B**[4]; **dI2**[5]; **dI3**[6]; **dI4**[7]; **dIL$_A$**[8]; **dI5**[9]; **dIL$_B$**[10]; **dI6**[11], і вентральні групи — **V0**[12]; **V1**[13]; **V2**[14]; **мотонейрони**[15], **V3**[16].

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[17], молекули адгезії[18], матриксні фактори, внутрішньоклітинні регулятори транскрипції, трансляції й транспорту білкових сполук, епігенетичні фактори тощо (*оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010*[19]). 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 відбувається протягом перших

[1] Оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. 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.

[2] Наводимо вздовж дорзовентральної осі; dI — dorsal intermeuron; dP — dorsal progenitor; V та p — вентральні інтернейрони та прогенітори, відповідно.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Похідні dp2; експресують Lhx1, Lhx5, Pou4f1, Foxd3; мігрують вентрально в глибокі шари заднього рогу, віддають висхідні комісуральні волокна; функція не встановлена.

[6] Похідні dp3; експресують Isl1, Isl2, Pou4f1 і Tlx3; розташовані в глибоких пластинках заднього рогу, функція не встановлена.

[7] Похідні dp4; експресують Lbx1h, Lhx1, Lhx5, Pax2; на думку деяких авторів, сома росташована у товщі пластинок IV–V.

[8] 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.

[9] Похідні dp5; частина мігрує вентрально, деякі нейрони виявляють у товщі заднього рогу; після міграції експресують Lbx1h, Pou4f1, Lmx1b, Tlx3, Tlx1, Phox2a; функція невідома.

[10] Похідні dp4 і dp5; мігрують у пластинки I–III, де експресують Lbx1h, Pou4f1, Lmx1b, Tlx3, Prrxl1; беруть участь в обробці та передачі ноцицептивної інформації.

[11] Похідні dp6; експресують Lbx1h, Lhx1, Lhx5, Pax2; мігрують вентромедіально, розташовуються медіальніше популяції мотонейронів, функція невідома.

[12] 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.

[13] Похідні p1; експресують En1, Pax2, Foxd3; мігрують відцентрово, розташовуються у пластинках VI, VII та IX; віддають іпсилатеральні ростральні проекції 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.

[14] Похідні p2; експресують Lhx3/Lbd1, у подальшому — Chx10 або Gata2, Gata3, Scl; V2a-інтернейрони — глутаматергічні, V2b — ГАМК/гліцинергічні; віддають іпсилатеральні ростральні та каудальні проекції; часто синапсують з мотонейронами, функція не з'ясована.

[15] 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.

[16] Похідні p3; експресують Sim1, диференціюються у глутаматергічні комісуральні інтернейрони, віддають висхідні та низхідні проекції; деякі проектуються 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.

[17] FGF, NGF, BDNF, NT, GDGF, HGF, Shh, BMP, Wnt, нетрини, семафорини, ефрини, фактори Slit тощо. Подаємо абревіатури без розшифрування: вони загальновідомі.

[18] Імуноглобулінове суперсімейство, інтегрини, кадгерини, нейрексини, нейролігіни тощо.

[19] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

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[1] *(M. Hashimoto, M. Hibi, 2012; M. Hoshino, 2012; H. Marzban та співавт., 2015)*.

тонус життя

Життя має прояви. Найбільш значимі з них — динамічні. Однак не менш значимі — 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, просякнуті професійним контекстом, деякі сучасні автори вбачають "*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[2], яка за допомогою Тота[3] "*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.

[1] У людини — від третього триместру гестації до 2-х років після народження.

[2] Сестра і дружина Озіріса; богиня родючості й материнства.

[3] Староєгипетський бог місяця, часу, мудрості й культури.

ХСМТ має драматичну фіксацію й у біблійній історії первосвященника Ілія, смерть якого, через безвідповідальну м'якість у вихованні власних дітей та Ізраїльського народу[1], була провіщена 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 тис. р. до н.е.)*[2].

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)*.

У нашому етноісторичному контексті спінальна проблематика фігурує в одному з ключових моментів епічного циклу про Іллю Муромця *(Муровця?, прп., ~1148–1203 рр.)* — наявності тривалої хвороби, під час якої він *"сиднем сидел цело тридцать лет"*, чудесне зцілення від *"калик перехожих" (прочан)* та пов'язана з цим поява надзвичайної фізичної потуги *(С. Б. Хведченя, 2005*[3]*)*.

Клініка та лікування ХСМТ з різною мірою деталізації описана у трактатах більшості відомих древніх лікарів — 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.)*[4]. Все це підтверджує тезу щодо неперервної зацікавленості темою спінальної травми протягом усієї історії медичної науки.

скільки її

Спінальна травма у більшості випадків є складним, інвалідизуючим ураженням нервової системи, що суттєво погіршує якість життя постраждалого, зменшує його тривалість[5].

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.)*[6] — за 250–500 тис. новозареєстрованих випадків. Станом на 2016-й рік розрахункова глобальна кількість новозареєстрованих випадків ХСМТ склала ~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[7]. ХСМТ складає близько 2 % усіх випадків так званих "*уражень тупими механічними чинниками*"[8] *(H. Ahn та співавт., 2011)*. За результатами метааналізу наявних джерел щодо епідеміології ХСМТ *(A. Singh та співавт., 2014)* станом на 2013 рік, поширеність цього виду патології[9] 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[10] 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.)*.

---

[1] *http://www.pravenc.ru/text/389273.html (09.08.2016 р.).*

[2] Біблія: Книги Священного Писання Старого та Нового Завіту. К.: Видання Київської Патріархії Української Православної Церкви Київського Патріархату, 2004: 1079 с.

[3] Див. також *https://uk.wikipedia.org/wiki/Ілля_Муромець#Міфологічний_життєпис (28.10.2020 р.)*.

[4] F. Ghaffari та співавт., 2015.

[5] 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.

[6] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/.*

[7] 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 Jan;18*(1):56–87. doi: 10.1016/S1474–4422(18)30415–0. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497965; PMCID: PMC6291456.* У цій статті використано стару Британську систему відділення десяткових знаків числа — серединну точку, або *"mid dot"*, відкинуту SI *(Système international (d'unités)); https://en.wikipedia.org/wiki/Decimal_separator: "In the nations of the British Empire (and, later, the Commonwealth of Nations), the full stop could be used in typewritten material and its use was not banned, although the interpunct (a.k.a. decimal point, point or mid dot) was preferred as a decimal separator, in printing technologies that could accommodate it, e.g. 99·95.[17] However, as the mid dot was already in common use in the mathematics world to indicate multiplication, the SI rejected its use as the decimal separator". (17.10.2020 р.)*.

[8] Англ. — *blunt force trauma*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord_injury#Epidemiology*, з посиланням на: H. Ahn та співавт., 2011.

[9] Англ. — *prevalence*, кількість усіх постраждалих від ХСМТ осіб, що проживають у популяції на момент дослідження.

[10] Англ. — *crude annual incidence.*

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 щонайменше удвічі частіше, ніж у жінок; 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)*[1].

Серед причин ХСМТ лідирують дорожньо-транспортні пригоди *(діти й особи зрілого віку; 42.3–62.6%),* падіння *(особи літнього віку; 12.9–43.2%),* спортивна травма; травма, отримана в умовах сільського господарства; до міноритарних причин відносять падіння травмуючого предмета на голову або спину, насилля, суїцидальні дії тощо *(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 підвищує ризик передчасної смерті у 2–5 разів[2], середня тривалість життя[3] осіб, що перенесли ХСМТ, протягом останніх 50-ти років збільшилася з 18-ти до 30-ти років[4], а з 1940 р. — збільшилася на 2000%[5]. Летальність протягом 1-го року після перенесеної ХСМТ у 30-х роках минулого сторіччя становила близько 80%[6], протягом останніх 50-ти років зменшилася на 69% *(M. J. DeVivo, 2012),* за іншими даними, за період 1943–1990 рр. — на 71–82% *(H. L. Frankel та співавт., 1998)*. Основними причинами смерті при ХСМТ залишаються пневмонія, дихальна недостатність, септицемія, інші неспецифічні інфекційні захворювання, тромбоемболія легеневої артерії й так звані "*зовнішні причини*"[7] — ненавмисні травми, самогубство та вбивство[8] *(M. J. DeVivo, 2012)*. Зменшення летальності при ХСМТ спостерігали на тлі збільшення частки неповного ураження спинного мозку, зменшення розповсюдженості інфекційних ускладнень ХСМТ *(інфекції сечовидільної системи та пролежні),* що, найімовірніше, пов'язано з впровадженням дієвої антибактеріальної та протизапальної терапії, удосконаленням невідкладної допомоги постраждалим, засобів транспортної іммобілізації, швидкої інструментальної діагностики та реанімаційного супроводу, хірургічних методів швидкої декомпресії спинного мозку та надійної стабілізації хребта, ранньої мобілізації прооперованих хворих *(L. H. S. Sekhon, M. G. Fehlings, 2001)*. Істотну 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[9].

У структурі смертності[10] 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[11], тобто при загальній кількості населення Землі 7.4 млрд[12] — 155 тис. випадків. Для порівняння: щорічна глобальна смертність від ішемічної хвороби серця

---

[1] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/;* A. Singh та співавт., 2014.

[2] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/*.

[3] Англ. — *average life duration*.

[4] J. F. Kurtzke, 1975; M. J. DeVivo та співавт., 1980; A. Singh та співавт., 2014; J. D. Chamberlain та співавт., 2015.

[5] Holtz A., Levi R. Spinal Cord Injury. Oxford: Oxford University Press, 2010: 336 p.

[6] Fallah A., Dance D., Burns A. S. Rehabilitation of the individual with spinal cord injury. In: Fehlings M. G., Vaccaro A. R., Maxwell B. Essentials of Spinal Cord Injury: Basic Research to Clinical Practice. Thieme. 2013: 658 p., p. 235.

[7] "*External causes*".

[8] "*Suicide and homicide*".

[9] "*In 2016, the number of prevalent cases ... of SCI was 27.04 million (24.98–30.15 million)". — 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 Jan;18(1):56–87. doi: 10.1016/S1474–4422(18)30415–0. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497965; PMCID: PMC6291456.* Десяткові розділові знаки у числах нами виправлено із серединної точки *(старобританський стиль) та звичайну точку (див. https://en.wikipedia.org/wiki/Decimal_separator)*.

[10] Представлена у праці: *R. Lozano* та співавт., 2012.

[11] Для порівняння: у Шотландії *(Scotland)* та Великобританії *(England – Wales)* 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)*.

[12] *http://prb.org/Publications/Datasheets/2016/2016-world-population-data-sheet.aspx*.

складає ~9.5 млн осіб[1], мозкового інсульту — ~6 млн осіб[2], онкологічної патології — ~9 млн осіб[3]; загальна кількість осіб, що померли протягом 2012 року, — 56 млн осіб[4], протягом 2014-го року — 58 млн осіб *(7.9 осіб на 1 тис. населення)*[5]. Отже, на ХСМТ припадає 0.27 % загальної щорічної смертності у людській популяції[6].

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[7]-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)*. Отже, вказана вище величина частки тяжких форм ХСМТ потребує уточнення. Так, за іншими даними[8], 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.

У США спротягом 2010 року зареєстровано близько 12 400 випадків ХСМТ, станом на 2014 рік проживало 276 281 осіб, що перенесли ХСМТ зі щорічним приростом у 3000 осіб, співвідношення між чоловіками і жінками складає 4 : 1, середній вік спінальних хворих — ~40 років, більше половини *(55–60 %)* припадає на травму шийного відділу, близько половини усіх випадків — тяжка ХСМТ, рівень повторної госпіталізації — ~450 випадків на 1000 постраждалих. За цих показників, летальність для осіб віком 40 років у випадку травми на рівні C_1–C_2 AIS ABC[9] — 2.5 %, C_5–C_8 — 1.8 %, T_1–S_5 — 1.2 %, загалом коливається у межах від 0.1 % *(0–34 роки)* до 30 % *(95–99 років; M. J. DeVivo, 2012)*.

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)*[10]. 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)*[11], в Україні щорічно реєструють 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.

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[12] і включають витрати на госпітальне

[1] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/ (17.10.2020 p.).*

[2] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/, https://en.wikipedia.org/wiki/Stroke#Epidemiology.*

[3] Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disabilityadjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [Електронний ресурс]. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. JAMA Oncology, 2016. Режим доступу: http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2588797.

[4] *http://who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total/en.*

[5] Porta M., ed. *"Death rate"*. A Dictionary of Epidemiology *(5th ed.)*. Oxford: Oxford University Press. 2014: p. 69. ISBN 978–0–19–939005–2.

[6] 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 p.).*

[7] ASIA *(American Spinal Injury Association)* Impairment Scale.

[8] Field-Fote E. Spinal cord injury: An overview. In: Field-Fote E. Spinal Cord Injury Rehabilitation. *F. A. Davis*. 2009. Режим доступу: *https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord_injury#CITEREFField-Fote.*

[9] *American Spinal Injury Association Injury Scale;* категорії травми A, B і C.

[10] *Слинько* Є. І. Ургентна нейрохірургічна допомога при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі на Україні. Український нейрохірургічний журнал. 2005;3:63–74, *http://theunj.org/article/view/129819/125384.*

[11] 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_MMDXPvWW-1WNGJQMjB3dkU/view.*

[12] $1.57 млрд прямих та $1.10 млрд непрямих коштів.

лікування *($0.17 млрд; 6.5 % витрат)*, амбулаторне лікування[1], забезпечення спінальним спорядженням та перелаштування середовища проживання хворого *($0.31 млрд; 11.6 %)*, постійний побутовий та парамедичний догляд на дому за неповносправними пацієнтами[2] *(H. Krueger та співавт., 2013)*. При цьому у країнах з низьким чи середнім рівнем доходів на душу населення лише 5–15 % спінальних хворих мають доступ до повного спектра засобів, що полегшують життя і самообслуговування[3].

види і лікування

Серед усіх випадків ХСМТ виділяють ізольовану травму хребта, ізольоване ушкодження спинного мозку та найбільш частий і клінічно значимий варіант — поєднане ушкодження хребта і спинного мозку (*В. І. Цимбалюк та співавт., 2011*[4]). Більшість випадків ХСМТ з патоморфологічної точки зору супроводжуються забиттям, стисненням чи розчавленням[5] спинного мозку; інші варіанти[6] — нечасті *(Ibid.)*. Також розрізняють відкриту та закриту ХСМТ; серед відкритих уражень виокремлюють проникні та непроникні.

За характером ушкодження хребта виділяють: травми зв'язкового апарату, ушкодження тіл хребців, вивихи та переломовивихи, переломи заднього півкільця, тіл і дужок хребців. За механізмом виникнення, згідно з класифікацією M. Harris *(1986)*, виділяють флексійні та гіперекстензійні ураження, вертикальні компресійні переломи, переломи при боковому згинанні *(Ibid.)*. Зважаючи на стан опорної функції хребта, розрізняють нестабільні і стабільні ушкодження, за локалізацією — ушкодження шийного, грудного, поперекового, попереково-крижового відділів хребта, корінців кінського хвоста *(Ibid.)*.

В основу сучасної класифікації тяжкості ХСМТ[7] покладено принцип, запропонований Гансом Франкелем (*В. І. Цимбалюк, Т. І. Петрів, 2015*[8]), згідно з яким виділяють 5 ступенів *(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.

У перебігу ХСМТ розрізняють наступні періоди[9]: **гострий** — перша доба *(або перші 2–3 доби)*, **ранній** *(підгострий)* — до кінця 2-го тижня *(або до кінця 3-го тижня)* після травми, **проміжний** — до кінця 3-го місяця *(або до кінця 6-го місяця)* після травми, та **пізній** *(хронічний)* — до кінця 2–3-го року після травми *(або більш ніж 6 місяців після травми)*.

Найбільш інформативними методами обстеження хребта і спинного мозку на даний час є комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія; при цьому, враховуючи найпоширенішу безпосередню причину травмування спинного мозку *(уламок хребця чи тверде стороннє тіло)*, у більшості випадків діагноз може бути верифікований за допомогою рутинної спондилографії *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2011*[10]*)*.

Лікувальна тактика на догоспітальному етапі включає підтримання життєво важливих функцій, іммобілізацію хребта, зупинку кровотечі, введення метилпреднізолону, анальгетиків і седативних препаратів, катетеризацію сечового міхура, його спорожнення *(Ibid.)*. На госпітальному етапі консервативне лікування включає використання стероїдних протизапальних засобів, протинабрякову, антиоксидантну та нейропротекторну терапію[11] *(C. Ahuja, M. Fehlings, 2016)*, спорожнення нижніх відділів кишківника. Ургентне хірургічне

---

[1] *Health care provider visits*; $0.18 млрд, або 6.7 *%* витрат.

[2] *Attendant care*; $0.87 млрд; 32.7 *%* витрат.

[3] *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/*.

[4] В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян *(за ред. акад. В. І. Цимбалюка)*. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с.

[5] Рос. ***размозжение***; варіант українського перекладу — ***розміжчення***.

[6] Бічний перетин половини спинного мозку *(клінічно — синдром Броун-Секара)*, дорзальна чи вентральна гемісекція, інші види лацерації, струс спинного мозку тощо.

[7] *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury; American Spinal Injury Association Injury Scale* — AIS.

[8] Цимбалюк В. І., Петрів Т. І. Шкали в нейрохірургії: Навчальний посібник. К.: Задруга; 2015: 236 с.

[9] Наведені часові рамки укладено нами, враховуючи дані 2 джерел: **1)** Н.Е. Полищук, Е.И. Слынько, 2001 *[Полищук НЕ, Слынько ЕИ. Патогенез травмы спинного мозга, періодизация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок; в кн. "Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение)" / Н. Е. Полищук, Н. А. Корж, В. Я. Фищенко; под ред. Н. Е. Полищука и др. К.: Книга плюс, 2001; 42-56];* **2)** H.J. Jeong та співавт., 2021.

[10] В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян *(за ред. акад. В. І. Цимбалюка)*. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с.

[11] Застосування антагоністів кальцію, блокаторів натрієвих каналів, введення колонієстимулюючого фактора гранулоцитів G-CSF, застосування терапевтичної гіпотермії тощо.

втручання показане при будь-яких нестабільних ураженнях хребта[1] або у випадку неврологічно значимого ураження спинного мозку сторонім тілом чи уламком хребця; включає термінову *(M. G. Fehlings та співавт., 2017)* декомпресію спинного мозку, реконструкцію та стабілізацію хребта *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2011[2]; C. Ahuja, M. Fehlings, 2016)*.

Серед ускладнень ХСМТ умовно виділяють соматовісцеральні запального генезу та невролого-невротичні. До першої категорії відносять тромбоемболію легеневої артерії, дихальну недостатність, ряд інфекційно-запальних ускладнень[3] тощо *(В. І. Цимбалюк та співавт., 2011[4]; M. Hwang та співавт., 2014)*. До другої категорії відносять: спастичність[5], нейрогенний хронічний біль[6], розлади вегетативної регуляції[7], розлади функції афективної[8] і когнітивної[9] сфер.

неспроможність

На даний час патогенез спінальної травми розкритий досить широко[10], 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, 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;
- організуючі проліферативні реакції раннього періоду травми за участю глії *(переважно астроцитарної)* та сполучнотканинних елементів;
- 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[11] з формуванням локальної гіпоксії, вторинною демієлінізацією та дегенерацією аксонів;

---

[1] Незалежно від наявності неврологічного дефіциту.

[2] В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян *(за ред. акад. В. І. Цимбалюка)*. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с.

[3] **Локальні** — абсцес спинного мозку, мієліт, арахноїдит, менінгіт, епідурит, остеомієліт, спондиліт, дисцит, запальні захворювання прилеглих анатомічних ділянок; **дистантні** — пневмонії, інфекції сечовидільної системи, гостра кишкова непрохідність з перфорацією кишківника та перитонітом, пролежні з регіонарним чи системним інфікуванням.

[4] В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян *(за ред. акад. В. І. Цимбалюка)*. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с.

[5] J. B. Nielsen та співавт., 2007; S. Malhotra та співавт., 2009; M. Hwang та співавт., 2014; K. A. Holtz та співавт., 2017.

[6] M. D. Christensen, C. Hulsebosch, 1997; N. B. Finnerup та співавт., 2014.

[7] S. Hou, A. G. Rabchevsky, 2014. До цих розладів при ХСМТ відносять розлади функції серцево-судинної системи *(E. Partida та співавт., 2016)*, розлади функції системи травлення *(G. M. Holmes, E. N. Blanke, 2019)*, урологічні розлади *(J. J. Wyndaele, 2016; R. Hamid et al., 2018)*, розлади статевої сфери *(P. W. New, K. E. Currie, 2016; J. T. Stoffel et al, 2018)*, розлади системи терморегуляції *(нейрогенна гарячка; K. E. Savage та співавт., 2016)* тощо.

[8] A. M. January та співавт., 2014; S. W. Lim та співавт., 2017; S. J. Lee та співавт., 2019; F. J. Wan та співавт., 2020.

[9] J. Wu та співавт., 2014 a, b; A. Craig та співавт., 2017; R. Sachdeva та співавт., 2018; R. Sachdeva та співавт., 2019.

[10] Оглянуто у: G. T. B. Casella та співавт., 2002; C. Dray та співавт., 2009; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; 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.

[11] 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.

- відтерміновану загибель денервованих мотонейронів нижче рівня травми, у тому числі екзайтотоксичну[1], з формуванням хронічної прогресуючої мієлопатії *(S. P. Falci та співавт., 2009)*;
- поширення запальних реакцій на тканину головного мозку, дисфункція та загибель нейронів гіпокампа, кори головного мозку, лімбічної системи, таламуса, що зумовлює когнітивні та емоційно-мотиваційні розлади *(J. Wu та співавт., 2014 a, b; див. далі)*.

Вказані процеси регулюються широким спектром факторів міжклітинної взаємодії — цитокінів IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-13, IP10/CXCL10[2], TNFα, LIF[3], INFγ[4], MIP1α[5], MIP1β, MCP1/CCL2[6] *(E. Garcia та співавт., 2016)*, факторів росту NGF, BDNF, NT-3[7] *(M. S. Ramer, 2012, випадок травми спінальних аферентів), EGF, aFGF (C. C. Ko та співавт., 2019)*, bFGF, PDGF[8], IGF[9], TGFβ[10], ефринів, молекул адгезії[11], нейромедіаторів, рецепторів, елементів сигнальної трансдукції, факторів транскрипції, апарату епігенетичної трансформації експресії *(див., приміром, Y. Wang та співавт., 2017),* у тому числі редагування пре-мРНК *(див. далі)*, можливо, накопичення мутацій.

Механізми функціональної регенерації при ХСМТ включають перелаштування топології нейрональних мереж рухової системи на супраспінальному[12] та спінальному[13] рівнях, за участю пропріоспінальних нейронів[14]. До причин гальмування регенерації уражених аксонів відносять[15]: постаксонотомічну апоптотичну елімінацію нейронів[16]; 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[17], глікопротеїнів MAG[18] та OMgp[19] *(F. Akbik та співавт., 2012),* колагену IV-го типу *(C. C. Stichel та співавт., 1999)*, хондроїтинсульфатних протеогліканів[20], ембріонального фактора Wnt[21], семафоринів 3[22], 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[23] *(K. Hata та співавт., 2006) та RGMb (X. Liu та співавт., 2009)*, фактора BMP2/4[24] *(I. Matsuura та співавт., 2008)*, ряду астроцитарних факторів[25].

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

---

[1] Вповні може опосередковуватися цитокінами *(A. Vezzani, B. Viviani, 2015)* чи ішемією *(S. G. Liu та співавт., 2017)*.

[2] Interferon gamma-induced protein 10/"C-X-C" motif chemokine 10.

[3] Leukemia inhibitory factor.

[4] Interferon

[5] Macrophage inflammatory protein 1α.

[6] Monocyte chemoattractant protein 1 / chemokine *("C-C" motif)* ligand 2.

[7] Neurotrophin 3.

[8] Platelet-derived growth factor.

[9] Insulin-like growth factor.

[10] Transforming growth factor β.

[11] NCAM *(neuronal cell adhesion molecule),* L1/NgCAM *(L1 family neuron-glia cell adhesion molecule)*, кадгеринів, протокадгеринів, інтегринів.

[12] 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

[13] 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. Див. також: B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012.

[14] J. R. Flynn та співавт., 2017; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; J. Deng та співавт., 2021

[15] Оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; R. J. Giger та співавт., 2010; W. Young, 2014; A. P. Tran та співавт., 2018.

[16] Детально оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с; J. R. Siebert та співавт., 2010; A. C. Conta Steencken та співавт., 2011; K. Swieck та співавт., 2019.

[17] Ретикулон-4; попри очевидне значення фрази *"No go"* у сенсі аксонального росту, етимологію назви цих протеїнів спеціально не з'ясовували.

[18] Myelin-associated glycoprotein.

[19] Oligodendrocyte-myelin glycoprotein.

[20] Агрекану, версикану, нейрокану, бревікану та фосфакану; E. M. Andrews та співавт., 2012; K. Bartus та співавт., 2012; G. García-Alías, J. W. Fawcett, 2012.

[21] "Wingless-like" intermediate; Y. Liu та співавт., 2008.

[22] F. De Winter та співавт., 2002; A. M. O'Malley та співавт., 2014.

[23] Repulsive guidance molecule a.

[24] Bone morphogenetic protein 2/4.

[25] Функція астроцитарної глії у патогенезі спінальної травми вважається амбівалентною *(оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; N. Katei та співавт., 2012 a, b)*.

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[1]. Фаза є наслідком руйнування значної кількості низхідних *(J. E. Florman та співавт., 2013)* проекцій 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 Н-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 збуджуючих синаптичних впливів, внаслідок пригнічення утилізації збуджуючих 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 Н-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 Н-рефлексу з великогомілкового нерва, симптому Бабінського, виникнення ряду продуктивних симптомів, характерних для синдрому спастичності та хронічного больового синдрому[2] *(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[3], рідко — ножові та інші поранення[4]; 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)*.

Відкрите ураження хребта і спинного мозку більш характерне для військового часу *(J. A. Blair та співавт., 2012; Ü. Güzelküçük та співавт., 2016)*, частка сліпих уламкових уражень мозку у структурі бойової травми зростає *(М. Є. Поліщук та співавт., 2003[5])*. За даними аналізу результатів надання спеціалізованої медичної допомоги постраждалим у зоні проведення антитерористичної операції, травму хребта виявляють у 4.67 % випадків мінно-вибухового ураження *(С. О. Гурьєв та співавт., 2016[6])*.

---

[1] 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.

[2] Клонусів, судом, спінальних автоматизмів, міжкінцівкової альтернації, алодинії, гіперестезії тощо.

[3] 13–17 *%* від усіх випадків спінальної травми мирного часу — *G. S. Sidhu* та співавт., 2013.

[4] R. Lipschitz, J. Block, 1962; K. Shahlaie та співавт., 2006; E. J. McCaughey та співавт., 2016.

[5] Поліщук М. Є., Старча В. І., Слинько Є. І., Завальнюк А. Х. Вогнепальні ушкодження центральної нервової системи. Тернопіль: ТДМУ; 2005: 184 с.

[6] Гурьєв С. О., Кравцов Д. І., Ордатій А. В., Казачков В. Є. 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.

Патофізіологічний механізм ураження спинного мозку при проникній ХСМТ включає пряму механічну дію, комоційний[1] 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 *(K. Shahlaie та співавт., 2006)*; загалом у ранньому та гострому періоді вона включає типові спеціалізовані нейрохірургічні втручання, показанням для проведення яких у переважній більшості випадків є стан клінічно значимого стиснення спинного мозку та ліквореї[2]; ефективність хірургічного лікування оцінюється за динамікою стану хворого, ступенем регресу неврологічної та супутньої симптоматики.

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. Очивидно, 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 людини — взагалі кепсько.

І це є серцевиною проблеми спінальної травми.

* * *

Здавалося б, куди уже гірше? Але ось ще: післятравматична спастичність. І хронічний біль. І порушення функції тазових органів. І все це разом є воланням денервованої частини тіла до мозку, воланням, котре покликане збільшити ймовірність віднайдення вдалого генетично-молекулярного механізму реіннервації. Поки що безрезультатне.

спастичність

Більшість відомих інвалідизуючих 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[3], 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[4].

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,

[1] *"Concussive"* — шокуючий.

[2] Поліщук М. Є., Старча В. І., Слинько Є. І., Завальнюк А. Х. Вогнепальні ушкодження центральної нервової системи. Тернопіль: ТДМУ, 2005. 184 с.; Цымбалюк В. И., Могила В. В., Сёмкин К. В., Куртеев С. В.; под ред. В. И. Цымбалюка, В. В. Могилы. Оружейно-взрывные ранения нервной системы: монография. Симферополь; 2008: 274 с.; В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян *(за ред. акад. В. І. Цимбалюка)*. Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с.

[3] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: Maynard F. M., Karunas R. S., Waring W. P. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1990.71(8):566–9. 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.

[4] 5–18 випадків на 100 тис. населення *(C. Blackstone та співавт., 2011; F. Watanabe та співавт., 2013)*.

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[1] *(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 швидкості 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[2], зараховуючи до непродуктивних симптомів *(симптомів випадіння)* лише втомлюваність м'язів, втрату домінантності[3] 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*"[4] 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[5]. Шкала, часто у модифікованому вигляді, використовується як у клініці[6], так і в умовах експерименту[7].

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 *(Hoffmann's reflex)*[8]. 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[9]. 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 *(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[10]. Важливо,

---

[1] 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)*.

[2] A. D. Pandyan та співавт., 2005; G. Sheean, J. R. McGuire, 2009; J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[3] Йдеться про втрату праворукості, ймовірно, при суміжному ураженні премоторних зон кори.

[4] До якої, окрім інших продуктивних симптомів, відносять спастичність у вузькому розумінні.

[5] B. M. Haas та співавт., 1996; M. Blackburn та співавт., 2002; T. Platz та співавт., 2005.

[6] 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.

[7] H. W. Dong та співавт., 2005; S. C. Hahm та співавт., 2015; C. B. Baunsgaard та співавт., 2016.

[8] A. Eisen, 1987; G. Scaglioni та співавт., 2003; G. Y. Millet та співавт., 2011.

[9] 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.

[10] 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

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 (*оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010*[1]).

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[2] тонкі *(15–30 мкм)* м'язові волокна довжиною 4–7 мм, ядра яких згруповані по середині довжини[3], а теломерні частини містять актино-міозинові фібрили, отримують синапси від аксональних терміналей γ-мотонейронів[4] і фіксовані до капсули рецептора. Ядерна частина рецептора обплетена терміналями чутливих волокон Ia[5] та II[6]. 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 збуджуючі синапси з мотонейронами, чим замикають петлю рефлекторного механізму підтримання тонусу м'язів — дуги елементарного рефлексу розтягу[7]. 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 збуджуючих впливів на мотонейрони *m. quadriceps femoris (D. Burke та співавт., 2013)*; під час локомоції залежне від волокон II-го типу[8] полегшення збудження мотонейронів *m. vastus lateralis* на боці ураження більш виражене, аніж у здорових добровольців[9], 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[10] 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 медіатору 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

та співавт., 2016; N. Miura, T. Watanabe, 2016.

[1] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[2] Від лат. *fusus* — веретено.

[3] За типом *"ядерної сумки"* або *"ядерного ланцюжка"*.

[4] Волокон типу Aγ.

[5] Навколо ядерних сумок та ядерних ланцюжків.

[6] Лише навколо ядерних ланцюжків.

[7] Механізм так званої *"γ-петлі"*; оглянуто у: 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. 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.

[8] Пропріоцептори *m. tibialis anterior.*

[9] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на: V. Achache та співавт., 2010.

[10] Тобто при активації Ia-волокон; J. M. D'Amico та співавт., 2014, з посиланням на: C. Crone, J. Nielsen, 1989.

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 Н-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[1]; 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 медіатору. 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[2], ХСМТ, церебрального інсульту[3], спадкових форм спастичного парапарезу[4], 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 Ашворта не існує кореляції *(J. B. Nielsen та співавт., 2007[5])*.

Пригнічення зворотного гальмування через клітини Реншоу. Зворотне гальмування мотонейронів реалізується через клітини Реншоу, які отримують збуджуючі моносинаптичні впливи від внутрішньосегментарних колатералей нейритів мотонейронів[6]. На тлі синдрому спастичності виявляють пригнічення механізму при спробі здійснення усвідомлених рухів денервованими кінцівками[7]. Однак можливе і підвищення активності зворотного гальмування на тлі синдрому спастичності[8]; 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[9] *(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 Гольджі, що активуються при скороченні м'яза *(Р. Шмидт, М. Визендангер, 1996[10])*. Центральні відростки відповідних псевдоуніполярних клітин спинномозкового вузла формують внутрішньосегментарні колатералі, які закінчуються синапсами на інтернейронах. Гальмівні інтернейрони віддають моносинаптичні контакти мотонейронам гомонімного м'яза, збуджуючі — мотонейронам м'язів-антагоністів *(Ibid.)*. Незважа-

---

[1] *"Primery afferent depolarizing interneurons"*; наведено за: J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[2] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: C. Crone, J. Nielsen, 1994.

[3] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на: C. Crone та співавт., 2003.

[4] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: C. Crone та співавт., 2004.

[5] З посиланням на: C. Crone, J. Nielsen, 1994.

[6] D. Burke та співавт., 2013, з посиланням на: C. Crone та співавт., 2003.

[7] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: R. Katz, E. Pierrot-Deseilligny, 1982, 1999.

[8] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: Katz, R. & Pierrot-Deseilligny, E. 1982. Recurrent inhibition of alpha-motoneurons in patients with upper motor neuron lesions. Brain 105, 103–124; Shefner, J. M., Berman, S. A., Sarkarati, M. & Young, R. R. 1992. Recurrent inhibition is increased in patients with spinal cord injury. Neurology 42, 2162–2168.

[9] *"Stance"*.

[10] 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. 97, 98.

ючи на те, що такий вид гальмування легко визначається у здорових осіб[1], при постінсультній геміплегії на боці неврологічного дефіциту виявити його важко, часто замість гальмівного відзначають ефект полегшення[2], а також зниження Ib-залежного гальмування мотонейронів м'язів-антагоністів[3] *(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[4])*.

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 збуджуючу природу більшості низхідних та сегментарних впливів на мотонейрони[5], 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*[6]) 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)*

[1] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: E. Pierrot–Deseilligny та співавт., 1979.

[2] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: P. J. Delwaide, E. Olivier, 1988.

[3] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: K. Nakashima та співавт., 1989.

[4] З посиланням на: *C. Crone* та співавт., 2003.

[5] J. C. Rekling та співавт., 2000; A. du Beau та співавт., 2012; Z. Huma та співавт., 2014.

[6] Kainate receptor 1.

після спінальної травми[1] 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[2] — членом суперсімейства деаміназ, каталітичний домен якої містить іон цинку та молекулу інозитол-гексакісфосфату[3]. 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[4], 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[5]; 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[6] 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[7]. Q/R-редагування характерне також і для пре-мРНК каїнатних рецепторів GluK1[8] та GluK2[9] *(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[10] та Y/C[11]; 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 $K_V1.1$[12], α3-субодиниці $ГАМК_A$[13] *(M. Behm, M. Ohman, 2016)*.

---

[1] Повний перетин на рівні $T_{8–9}$, зрілі щури-самки.

[2] Adenine deaminase acting on RNA 2.

[3] IP6, *inositol hexakisphosphate*, фітинова кислота.

[4] 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.

[5] Zn^{2+}, IP6, SUMO *(small ubiquitin-related modifiers).*

[6] Пороутворювальна трансмембранна ділянка молекули.

[7] W. Slotkin, K. Nishikura, 2013; S. Tomaselli та співавт., 2014; N. Mannion та співавт., 2015; M. Behm, M. Ohman, 2016.

[8] 636-та амінокислота, трансмембранний домен.

[9] 612-та амінокислота, трансмембранний домен.

[10] 567-ма позиція амінокислотної послідовності, зміна кодона ізолейцину *(триплет –ATT–)* до триплету –ITT– *(під час трансляції співвідноситься з валіном)*.

[11] 571-а позиція амінокислотної послідовності, зміна кодона тирозину *(триплет –TAC–)* до триплету –TIC– *(під час трансляції співвідноситься з цистеїном)*.

[12] I/V-редагування; ізолейцин → валін; обумовлює пришвидшення реактивації рецептора після взаємодії з лігандом і реполяризацію нейрона, утруднення експресії рецептора.

[13] Зміна трансляції кодона ізолейцину у метіонін, полегшення деградації зазначеної субодиниці, заміщення $ГАМК_A$ α1-вмісними формами.

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[1] 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 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)*[2]. У людини прямі дані стосовно ролі мотонейронних плато-потенціалів у нормі та при спастичності за очевидних технічних причин відсутні[3], що зумовлює стримане відношення деяких авторів до такого механізму патогенезу спастичності *(A. D. Pandyan та співавт., 2005*[4]*)*. 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 *(див. том I, с. 402, 403)*, у ростральній вентромедіальній частині ретикулярної формації стовбура *(див. ом I, с. 404)*, а також у дугоподібному ядрі *(nc. arcuatus)* ретикулярної формації довгастого мозку *(J.-F. Perrier та співавт., 2013; R. Nardone та співавт., 2015)*. 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 проекції від нейронів центральної сірої речовини *(~LCS~)*, парабрахіальних ядер, ядра ложа кінцевої смуги[5],

---

[1] Взаємодіє з субодиницями GluR1, GluR2, GluR3 та GluR4.

[2] 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*).

[3] O. Kiehn, T. Eken, 1997; T. G. Hornby та співавт., 2003; P. Nickolls та співавт., 2004; M. A. Gorassini та співавт., 2004.

[4] *"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" ".*

[5] Англ. — *bed nucleus of stria terminalis, BNST.*

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 проекцій на мотонейрони, в основному, нейрони nc. raphe obscurus та nc. raphe pallidus, волкна локалізовані у вентромедіалій частині білої речовини спинного мозку *(Ibid.)*. Кількість серотонінергічних волокон у передньому розі сегмента L_7 дорослої кішки становить *(однобічно)* ~55–110 млн; кількість синаптичних бутонів[1] на 1 серотонінергічну клітину лише у межах спинномозкових проекцій 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[2], що перевищує кількість швидких 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 ($5\text{-}HT_1$–$5\text{-}HT_7$), мотонейрони експресують $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2B}$, $5\text{-}HT_{2C}$, $5\text{-}HT_{5A}$ (J.-F. Perrier та співавт., 2013)*. $5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_4$, $5\text{-}HT_5$, $5\text{-}HT_6$, $5\text{-}HT_7$ 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 $5\text{-}HT_1$ завдяки залученню субодиниці $G_{i/o}$[3] призводить до пригнічення аденілатциклази та потенціалзалежних кальцієвих каналів, активації деяких калієвих каналів *(E. E. Benarroch, 2014)*. *$5\text{-}HT_2$ (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 $5\text{-}HT_{2A}$ і $5\text{-}HT_{2C}$[4]. Активований $5\text{-}HT_{2C}$-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 кальційзалежних калієвих струмів *(E. E. Benarroch, 2014)*. Активація $5\text{-}HT_2$ на поверхні гальмівних інтернейронів Ia- та Ib-типу полегшує Ia-залежне реципрокне та Ia/Ib-залежне нереципрокне гальмування; активація G_i-асоційованих $5\text{-}HT_1$ *($5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{1P}$)* на поверхні терміналей шкірних, м'язових та високопорогових больових аферентів, а також збуджуючих 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 $5\text{-}HT_{1A}$-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 $5\text{-}HT_{2C}$ 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[5].

---

[1] Варикозитатних розширень волокна, що містять везикули з медіатором.

[2] J. C. Rekling й співавтори *(2000)* та C. J. Heckman, R. M. Enoka *(2012)* з посиланням на F. J. Alvarez та співавторів *(1998)*.

[3] i — inhibitory, o — other.

[4] 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.

[5] A. F. Di Narzo та співавт., 2015, з посиланням на: C. M. Burns та співавт., 1997; C. M. Niswender та співавт., 1999.

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 С, 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 конституційно активних форм 5-HT_{2C}, зростанню активності фосфоліпази С. Попри активування фосфоліпази С *(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 конституційно 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 конституційно 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 проекцій на спінальні мотонейрони є стовбурові клітинні групи A5[1], A6[2], A7[3] *(E. Bruinstroop та співавт., 2012)*. Кількісні показники норадренергічних проекцій співмірні серотонінергічним[4]. Катехоламінергічні клітини виявляють, окрім іншого, у інтактному спинному мозку зрілих щурів в основному на шийному[5] та крижовому[6] 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 сиг-

[1] Більшою мірою проектуються у бічний ріг.

[2] *Nc. coeruleus, nc. subcoeruleus;* більшою мірою проектуються у задній ріг.

[3] Більшою мірою проектуються у передній ріг, загальна частка волокон мала.

[4] 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.

[5] Поблизу центрального каналу.

[6] Задній ріг, проміжна область сірої речовини.

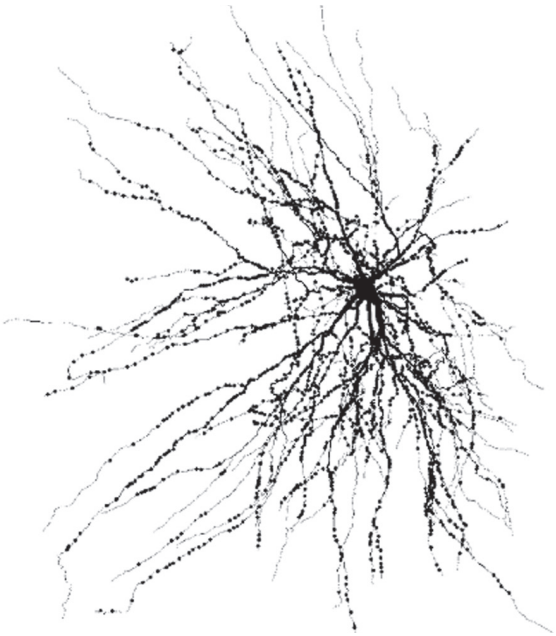


Рис. 1. Серотонінергічні синапси з відростками мотонейрона кішки. Реконструкція C. J. Heckman і R. M. Enoka *(2012)* на основі емпіричних даних F. J. Alvarez та співавторів *(1998)*[1]

[1] Alvarez FJ, Pearson JC, Harrington D, Dewey D, Torbeck L, Fyffe RE. Distribution of 5-hydroxytryptamine-immunoreactive boutons on alpha-motoneurons in the lumbar spinal cord of adult cats. J Comp Neurol. 1998;393(1):69–83. Травма — повний перетин на рівні S2, вік тварин на момент травми — більше 50 діб, час після травми — 2 міс.

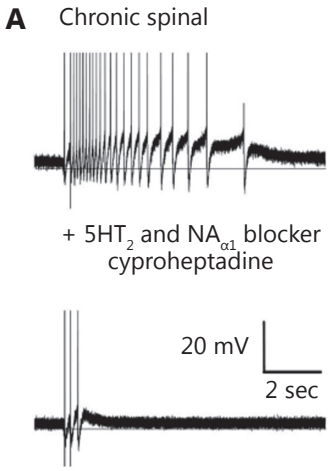


Рис. 2. Викликана електричною стимуляцією заднього корінця плато-подібна активність мотонейрона на тлі сформованого синдрому посттравматичної спастичності *(вгорі)* і після додавання блокаторів серотонінових 5-HT_2 і норадреналінових α_1-рецепторів *(внизу)*. J. M. D'Amico та співавтори *(2014)*

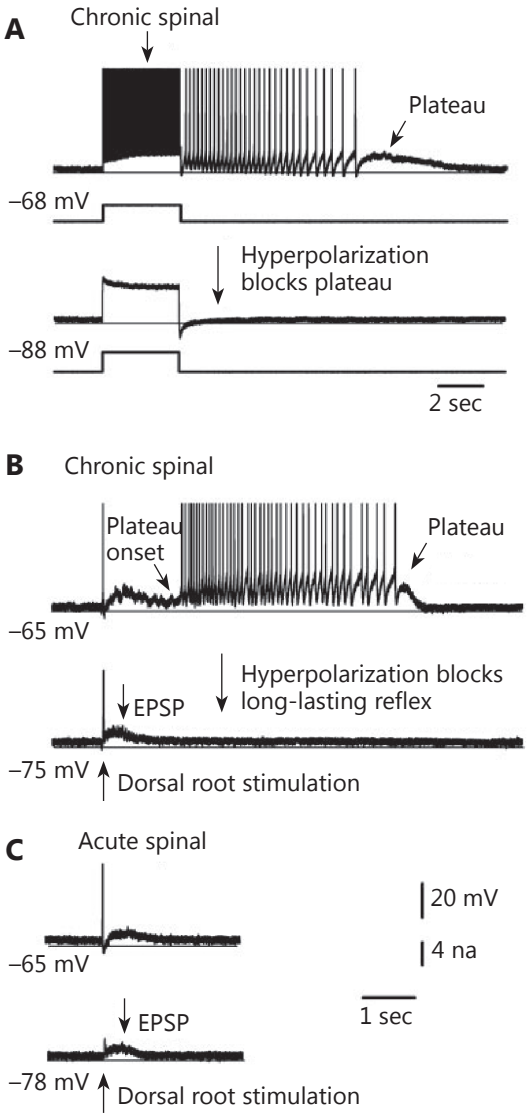


Рис. 3. Плато-потенціали і самопідтримувальна ПД-генерувальна активність серед хвостових мотонейронів щура, залучених до формування посттравматичної спастичності, за різних видів стимулюючого впливу в умовах одноклітинної реєстрації — A, B. Для порівняння — відповіді мотонейрона тієї ж ділянки спинного мозку за аналогічної травми, одна на тлі спінального шоку. Y. Li та співавторів *(2004)*[1]

[1] 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;91:767–83.

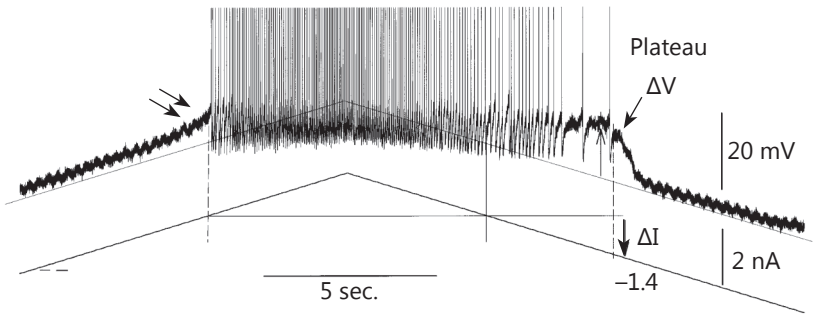


Рис. 4. Плато-подібна активність мотонейрона хвостових м'язів дорослого щура на тлі сформованого синдрому спастичності після повного перетину спинного мозку на рівні S_2. Тригерування плато-активності здійснено поступовим збільшенням деполяризації клітинної мембрани[1], початок плато позначено подвійною стрілкою. Зникнення плато-активності спостерігали при зменшенні струму впливу на 1.4 нА. D. J. Bennett та співавтори *(2001)*[2]

[1] Англ. — *ascending slow current ramp.*

[2] 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.

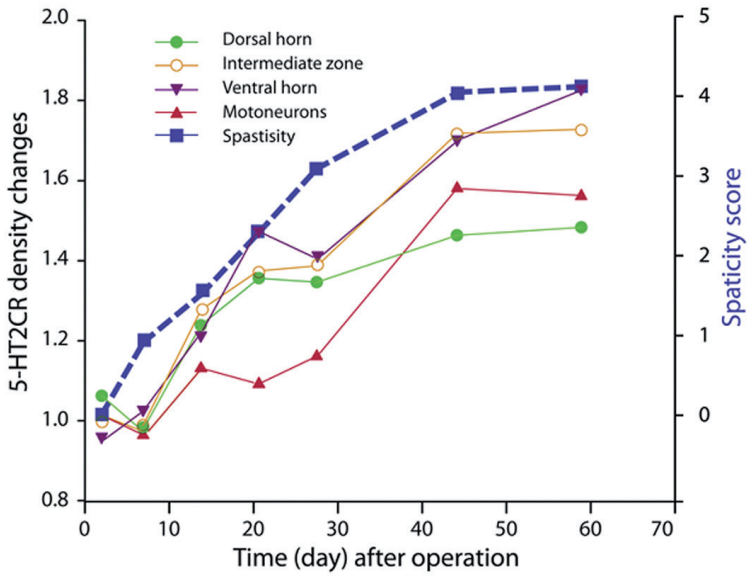


Рис. 5. Зміни інтенсивності експресії *(оптичної щільності виявної імуногістохімічно локалізації)* серотонінових рецепторів 5-HT_{2C} у речовині каудальної частини спинного мозку *(S_4–Ca_1)* дорослого щура на тлі формування синдрому спастичності після повного перетину на рівні S_2. L. Q. Ren та співавтори *(2013).* Оцінку спастичності м'язів хвоста здійснено згідно зі шкалою, запропонованою D. J. Bennett та співавторами *(2004, с. 2249)* з урахуванням даних D. J. Bennett та співавторів *(1999)*

нальної трансдукції[1]. 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.

[1] L. Hein, 2006; A. F. Branco, B. G. Allen, 2015; M. J. Lohse, 2015.

Формування синдрому посттравматичної спастичності супроводжується підвищенням активності норадренергічної передачі на сегментарному рівні *(A. K. Cassam та співавт., 1999)*; амфетамін[1] 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 *(methoxamine або A61603)* полегшує розвиток кальцієвого компонента PIC і судом м'язів хвоста, зворотні агоністи[2] α_1-адренорецепторів *(prazosin або WB4010)* нівелюють цей ефект; активація α_2-адренорецепторів *(clonidine 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 збуджуючих 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 інервація 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 проекцій на мотонейрони спинного мозку є клітинна група A11 гіпоталамуса[3]; 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 проекції відіграють ключову роль у патогенезі так званого синдрому неспокійних ніг *('restless legs syndrome')*, яким страждає 2–10% людської популяції[4]. 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 кінцівках, 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.

---

[1] Стимулятор продукції моноамінергічними терміналями норадреналіну, дофаміну і, меншою мірою, серотоніну.

[2] Окрім унеможливлення взаємодії рецептора зі звичними агоністами, виводять його зі стану конституційної активності.

[3] L. Q. Ren та співавт., 2016, з посиланням на: A. Björklund, G. Skagerberg, 1979.

[4] C. E. Gamaldo, C. J. Earley, 2006; K. Ramar, E. J. Olson, 2013; B. B. Koo та співавт., 2016; G. Lanza та співавт., 2016.

серотонін, дофамін та норадреналін нижче рівня перетину?

Розглянуті вище три медіаторні системи, на відміну від глутаматергічної та ГАМК/гліцинергічної, характеризуються супраспінальним розташуванням відповідних проективних 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[1] продукція навіть невеликої кількості медіатору 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[2], поглинається нейронами ядер шва невідомим механізмом, гідроксилюється триптофангідроксилазою-2 до 5-гідрокси-L-триптофану, який, у свою чергу, декарбоксилюється декарбоксилазою L-амінокислот AADC[3] 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[4]; за узагальненими даними[5], 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[6])*. 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, розташових навколо[7] судин та центрального каналу. Останні є членами популяції AADC-позитивних клітин мозку[8], 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 концентра-

---

[1] У 30 разів вищої, ніж зазвичай — L. Q. Ren та співавт., 2013.

[2] Large neutral amino acid transporter — LAT.

[3] *L-aminoacid decarboxylase.*

[4] B. V. Clineschmidt та співавт., 1971; T. Magnusson, 1973; M. Hadjiconstantinou та співавт., 1984.

[5] A. Takeoka та співавт., 2009; L. Q. Ren та співавт., 2013, 2016.

[6] *"Complete transection of the cat, rabbit, or rat spinal cord spinal cord eliminates all but 2–15 % of the 5-HT content in the cord below the lesion [7, 24, 57, 72, 139, 235]. Intraspinal 5-HT-containing neurons, which number only 3–9 in total in the adult rat cord and are located dorsal to the central canal, account for at least part of the residual 5-HT [36.278.279]. The majority (73 %) of these cells are found between T3 and L1. Intraspinal 5-HT-containing bipolar neurons appear 1–2 days after birth while multipolar 5-HT neurons are not found until after day 45 [277]. These cells may have a role in sympathetic and/or nociceptive function [278]. Serotonin-containing intraspinal cells are more common in other mammals such as the opossum [96, 228] and the monkey [211]. Similarly, the spinal cord of some non-mammalian species such as urodeles [43, 190] reptiles [198], lamprey [144.325.365.397], and fish [311, 367] have a more abundant supply of intraspinal 5-HT containing neurons than the rat. There is sufficient variation in the number and distribution of intraspinal 5-HT neurons among the different species studied thus far to prevent recognition of any clear evolutionary or phylogenetic pattern that might suggest function".*

[7] *"Oppose".*

[8] Клітинні групи D1–D14, або так звана *"APUD"-система — amine precursor uptake and decarboxylase system.*

ція 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[1], 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[2], 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 *(benserazide hydrochloride),* 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 моноаміноксидази *(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[3])*. Нижче зони повного перетину спинного моз-

[1] Вкутуючи їх.

[2] Це єдина ділянка, де кількість AADC-позитивних клітин на 45-ту добу після травми значущо збільшувалася.

[3] *"Whereas earlier studies using fluorometric or histochemical methods found virtually no evidence of catecholamines caudal to a chronic cord transection13.26, later studies in chronic spinal animals demonstrated DOPA-decarboxylase activity4 and low, but measureable, levels of noradrenaline*

ку 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[1]. $ГАМК_A$ — гетеропентамерні лігандзалежні Cl^-/HCO_3^- канали, модулюються протеїнкіназами А і С, субодиниці кодуються щонайменше 15-ма генами *(α1–6; β1–4; γ1–4; δ)*. $ГАМК_C$ — гетеропентамерні лігандзалежні Cl^-/HCO_3^- канали *(субодиниці ρ 1–3),* не чутливі до бікукуліну та бензодіазепінів. $ГАМК_B$ — 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 α1–4, 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

and dopamine using liquid chromatography39. These results suggest the possibility of a spinal system of catecholaminergic neurons".

[1] 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.

градієнта іонів Cl^-, створюваного передусім калієво-хлорним співпереносником KCC2[1]. Крім того, на тлі слабкого чи інверсованого трансмембранного градієнта[2] Cl^- при відкритті ГАМК/гліцинових рецепторів можлива не гіперполяризація, а експорт Cl^- з клітини та помірна деполяризація[3], 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 значимість встановлена для регуляції передачі збудження на мотонейрони спінальних аферентів Ia, Ib та II *(див. вище)*[4].

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-HT_2A, активуючи протеїнкіназу C, збільшує експресію KCC2 і відновлює гіперполяризуючу здатність ГАМК/гліцину *(R. Bos та співавт., 2013);* дія 5-HT_2B і 5-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 перетину 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 збуджуючих 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[5].

Пластичність нейрональної мережі, і в ширшому розумінні — тканини мозку в цілому, є універсальним механізмом репаративної перебудови мозку у відповідь на ушкоджуючий чинник[6], а також одним із ключових засобів нормальної функції мозку[7], її онтогенетичного налаштування[8]. Її механізми, стосовно нейро-

---

[1] *K^+/Cl^--cotransporter* 2; E. Sigel, M. E. Steinmann, 2012; https://en.wikipedia.org/wiki/GABAA_receptor *(22.04.2020)*. 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.

[2] Зменшення активності та експресії KCC2 або підвищення активності та експресії протилежного переносника — катіонного співімпортера NKCC1 *($Na^+/K^+/Cl^-$-cotransporter 1)*.

[3] Йдеться про деполяризуючий зсув оборотного хлорного потенціалу.

[4] Ймовірно, таким чином передаються гальмівні ди- чи полісинаптичні впливи на спінальні аферентні від присінково-спинномозкового, сітчасто-спинномозкового *(ретикулоспінального)*, червоноядерно-спинномозкового і кірково-спинномозкового шляхів. У якості посередників виступають численні гальмівні нейрони спинного мозку.

[5] A. Brown, L. C. Weaver, 2012; V. Dietz, 2012; C. Jean-Xavier та співавт., 2017.

[6] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; 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.

[7] J. B. Aimone та співавт., 2014; M. Korte, D. Schmitz, 2016; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016; P. M. Lledo, M. Valley, 2016.

[8] 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.

нальної мережі, включають зміни на синаптичному рівні[1], на рівні аксональних[2] та дендритних стовбурів[3], онтогенетичну загибель[4] та виникнення нових[5] нейронів, зміну їх медіаторного фенотипу[6] тощо.

Перебудова архітектури дуг спінальних рефлексів, які можуть мати відношення до формування чи розгортання спастичності[7], 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[8], 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[9]. Отже, роль післятравматичної пластичності нейрональних мереж у патогенезі спастичності[10], 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 збуджуючих 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[11].

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 проекціями, їх негація супроводжується реверсом функції до рівня ~3-х балів BBB *(K. C. Murray та співавт., 2010)*. Деякі автори вважають можливим використання спінальної плас-

---

[1] M. Korte, D. Schmitz, 2016; G. Hennequin та співавт., 2017.

[2] M. M. Riccomagno, A. L. Kolodkin, 2015; W. Wefelmeyer та співавт., 2016.

[3] M. M. Riccomagno, A. L. Kolodkin, 2015; R. Kanjhan та співавт., 2016; J. Bono та співавт., 2017.

[4] J. Jankowski та співавт., 2011; X. Xifró та співавт., 2015; O. Blanquie та співавт., 2017.

[5] 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.

[6] R. Gutierrez, 2015; N. C. Spitzer, 2015; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2016.

[7] J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[8] K. C. Murray та співавт., 2011; L. Q. Ren та співавт., 2013, 2016; J. M. D'Amico та співавт., 2014.

[9] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; A. Brown, 2012; V. Dietz, 2012.

[10] C. Jean-Xavier та співавт., 2017.

[11] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 479–540; A. Brown, L. C. Weaver, 2012; V. Dietz, 2012.

тичності нижче рівня травми[1] у вигідному для реабілітації контексті[2]. Спастичність 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[3], оркеструються значним числом регуляторами транскрипції, редагування та сплайсингу пре-мРНК, трансляції, регуляторами активності білків, широким спектром факторів міжклітинної взаємодії (оглянуто у: В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[4]). 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[5]. 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[6] та синдром спастичності співприсутні у значної частки спінальних хворих; безпосередньою причиною кожного з них є, відповідно, надмірна збудливість ноцицепторів і проективних нейронів заднього рогу, мотонейронів та еферентних нейронів вегетативної нервової системи[7]. Паралелізм цих трьох ускладнень ХСМТ має чітке епідеміологічне вираження. Синдром спастичності характерний для 45–78 % спінальних хворих[8], 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[9], 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[10])*. 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 механізмом слідової 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 електричного впливу на м'яз. В реальних умовах, за наявності суттєвої больової стимуляції, спинномозково-таламічні нейрони здатні тривалий час генерувати пачки ПД — *"спінальний*

[1] Пластичної трасформації мереж Н-рефлексу.

[2] J. R. Wolpaw, 2007; B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012; O. Raineteau, 2008.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; B. Tahayori, D. M. Koceja, 2012; A. M. Tan, S. G. Waxman, 2012.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 397–442.

[5] Оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 482–433; S. N. Baker, 2011; M. Oudega, M. A. Perez, 2012.

[6] Автономна дисфункція при ХСМТ загалом — *S. Hou і A. G. Rabchevsky (2014);* розлади серцево-судинної системи — S. M. Hector та співавтори *(2013),* E. Partida та співавтори *(2016),* розлади системи травлення — G. M. Holmes і E. N. Blanke *(2019),* урологічні розлади — J. J. Wyndaele *(2016),* R. Hamid та співавтори *(2018),* розлади статевої сфери — P. W. New і K. E. Currie *(2016),* J. T. Stoffel та співавтори *(2018),* розлади терморегуляції і теплопродукції *(нейрогенна гарячка)* — K. E. Savage та співавтори *(2016)*.

[7] A. G. Rabchevsky, 2006; L. P. Schramm, 2006; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 492–497, 511, 514–519; S. Hou, A. G. Rabchevsky, 2014.

[8] J. B. Nielsen та співавт., 2007, з посиланням на: Maynard F. M., Karunas R. S., Waring W. P. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1990.71(8):566–9. А також: C. Sköld та співавт., 1999; J. S. Walters та співавт., 2002; S. Malhotra та співавт., 2009; M. Hwang та співавт., 2014.

[9] n = 2132; 1947–1995 рр.

[10] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 534–537, 538–540.

код" больової інформації *(P. Szucs та співавт., 2010)*. Це наштовхує на припущення щодо ролі цих нейронів у трансформації збудливості мотонейронів.

Проекційні спинномозково-таламічні[1] 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 проекційні, 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 проекційними, 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 спастичності 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 проекційних 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 пейсмекерні нейрони, які віддають збуджуючі 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[2] 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[3]. 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[4]; 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[5] — 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;

[1] А також спинномозково-парабрахіальні.

[2] D. Dulcis, N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2012, 2015; J. Wienecke та співавт., 2014; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2016.

[3] Французькою — *defense musculaire,* англ. — *muscule guarding.*

[4] D. Hoy та співавт., 2010; N. Henschke та співавт., 2015; A. Shmagel та співав., 2016.

[5] Sandifer syndrome; M. Shahnawaz та співавт., 2001; E. A. Frankel та співавт., 2006.

- 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[1], однак інколи призводить до дислокації уламків[2];
- ригідність потиличних м'язів при менінгіті[3], 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[4];
- ймовірне посилення тонусу м'язових волокон у ділянках пускових точок *('trigger points')* 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[5]. З огляду на схему виконання втручання, наведену M. Sindou *(1995)*, інструмент не лише перетинає ноцицептивні волокна[6], а й руйнує значну частину пластинок I–III — зону найщільнішого розташування збуджуючих нейронів заднього рогу *(проекційних та інтернейронів)*, здатних до сенситизації під час формування хронічного больового 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[7]. Йдеться передусім про флексійні рефлекси відсмикування[8]. У нормі різке больове подразнення, електричний корелят якого надходить до спинного мозку волокнами II-го типу, викликає швидку[9] 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[10] 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[11], а також ефективність препаратів на основі ботулотоксину А у лікуванні регіонарних хронічних больових синдромів у хворих з гомонімним спастичним парезом чи плегією[12], у тому числі на тлі ХСМТ[13]. В останньому випадку лікувальний ефект пов'язують як з антиспастичним впливом препарату[14], так і з прямими його антиноцицептивними ефектами — пригніченням сенситизації ноцицепторів

---

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Bone_fracture (10.12.2016); M. J. Beltran та співавт., 2016.*

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Перелом_кости (10.12.2016).*

[3] 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)*.

[4] *D. van de Beek* та співавт., 2004; *Y. Ashikari* та співавт., 2016; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Менінгіт (10.12.16).*

[5] D. Jeanmonod, M. Sindou, 1991; M. Sindou, 1995; Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.

[6] Залишаючи майже неушкодженими пропріоцептивні та екстероцептивні.

[7] *"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". (M. Sindou, 1995).*

[8] *"Flexor withdrawal reflexes".*

[9] Затримка — ~50–60 мс.

[10] Затримка > 100 мс; у здорових осіб спостерігають лише у відповідь на стимуляцію високої інтенсивності.

[11] J. P. Hunter, P. Ashby, 1994; G. Barolat та співавт., 1995; M. Pinter та співавт., 2000.

[12] 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.

[13] Z. A. Han та співавт., 2016.

[14] І тому зменшенням больового синдрому; *J. G. Choi* та співавт., 2016.

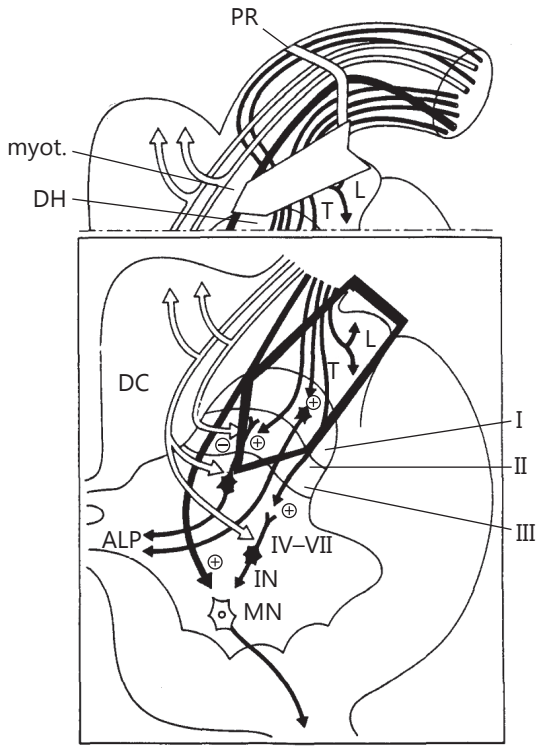


Рис. 6. Схема DREZ-томії M. Sindou *(1995)*. Умовні позначення: ALP — anterolateral pathways; DC — dorsal column; DH — dorsal horn; IN — interneuron; MDT — micro-DREZotomy; MN — motoneuron; myot. — myotatic fibres; PR — pial ring; TL — tract of Lissauer; I–VII — пластинки сірої речовини за B. Rexed *(1952)*

шляхом зменшення продукції у тканині речовини P, пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну[1], глутамату, а також центральними ефектами молекул ботулотоксину A, 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 A виявлено і при хронічних больових синдромах, пов'язаних з мігренню *(D. W. Dodick та співавт., 2010; A. Negro та співавт., 2016)*, невралгією трійчастого нерва[2], герпетичною, посттравматичною чи діабетичною невропатіями *(Z. A. Han та співавт., 2016; D. Intiso та співавт., 2015)* регіонарних больових синдромів вісцеросоматичного генезу[3].

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[4]. Зрештою, усі засоби верифікації спастичності ґрунтуються на оцінці відповідей при стимуляції певних видів рецепторів — пропріоцепторів розтягу[5], інших пропріоцепторів та екстероцепторів[6], гомосегментарних чутливих корінців ізольованого спинного мозку[7], Ia-пропріоцепторів[8].

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[9])*.

---

[1] Calcitonin generelated peptide — CGRP.

[2] E. Guardiani та співавт., 2014; H. Zhang та співавт., 2014; J. Burmeister та співавт., 2015.

[3] S. Bibi та співавт., 2015; S. Falahatkar та співавт., 2015; C. L. Lee, H. C. Kuo, 2015.

[4] Генно-інженерна модель спастичності; D. J. Bennett та співавт., 2001 a; B. A. Graham та співавт., 2003.

[5] Прямо впливає на силу спротиву розтягу м'яза, яку оцінюють за шкалою Ашворта.

[6] Наявність відтермінованих відповідей — *"long-lasting reflexes" (D. J. Bennett та співавт., 2001 a, 2004; J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

[7] У межах протоколу отримання плато-деполяризаційних потенціалів мотонейронів *(D. J. Bennett та співавт., 2001 a; J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

[8] У межах процедури дослідження H-рефлексу *(див. вище)*.

[9] 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

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[1] — 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[2] м'язів і судинні реакції; блокування рецептора супроводжується притупленням цих реакцій при легкій гіпотермії, що свідчить про існування інших молекулярних холодових сенсорів *(Ibid.[3])*. Одим з важливих теплових рецепторів розглядають TRPM2[4] соматосенсорних нейронів[5]; 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 збуджуючі, найімовірніше — глутаматергічні термоцептивні входи[6] й проектуються на *nc. preopticus medianus* гіпоталамуса, ймовірно, теж глутаматергічні *(Ibid.)*.

Подальші шляхи формування залежної від енергетичних запасів бурої жирової тканини термогенної реакції наступні[7]. Так звані премоторні симпатичні нейрони[8], котрі беруть участь в ініціації термогенезу бурою жировою тканиною, розташовані в основному у RVMM[9], сконцентровані у ростральній частині *nc. raphes pallidus*, меншою мірою — у *nc. raphes magnus* і у припірамідному полі довгастого мозку[10]. Незважаючи на наявність ди- чи, можливо, трисинаптичних зв'язків деяких нейронів RVLM, групи A5 і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса з бурою жировою тканиною[11], у термогенезі, найпевніше, важливі лише зв'язки нейронів ростральної частини *nc. raphes pallidus*, припірамідного поля і паравентрикулярного ядра гіпоталамуса[12]. Зазначені нейрони ростральної частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля експресують глутаматергічні[13], серотонінергічні і ГАМК-ергічні маркери; ті нейрони, що експресують VGLUT3[14] і серотонін, активуються у відповідь на позиціювання тварини у холодному середовищі, при введенні пірогенів[15] 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*

(K. Fouad та співавт., 2013). Прозапальні цитокіни — класичні фактори сенситизації нейронів ноцицептивної системи задніх рогів *(оглянуто у: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.)*, є найімовірнішими причинами надмірного збудження мотонейронів при спастичності на тлі розсіяного склерозу *(R. Patejdl, U. K. Zettl, 2017)*.

[1] Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8.

[2] *"Shivering"*.

[3] Див. також: Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. — Винница : Нова Книга, 2010. — 944 с. С. 447–451.

[4] *Transient receptor potential cation channel subfamily M member 8.*

[5] Не впливає на циркадні коливання температури ядра тіла *(оглянуто у: S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*.

[6] 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 проекційних *(у преоптичну зону гіпоталамуса)* нейронів дорзальної частини парабрахіального комплексу експресують продинорфін *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*.

[7] Оглянуто у: S. F. Morrison, 2018; C. J. Madden, S. F. Morrison, 2019; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019; K. Nakamura, 2019.

[8] Проектуються на *"рухові"* симпатичні нейрони, тобто прегангліонарні симпатичні нейрони, тіла яких розташовані у бічних стовпах спинного мозку.

[9] Англ. — *rostral ventromedial medulla.*

[10] Англ. — *parapyramidal area.*

[11] Верифіковано дослідженням ретроградного розповсюдження вірусу псевдосказу *("A transneuronal viral tract tracer, Bartha's K strain of the pseudorabies virus..." — M. Bamshad та співавт., 1999)*; G. Ugolini, 2011 *[Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. Adv Virus Res. 2011;79:165–202].*

[12] Оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019, з посиланням на: G. Cano та співавт., 2003; K. Nakamura та співавт., 2004.

[13] VGLUT3 — *vesicular glutamate transporter 3*.

[14] *Vesicular glutamate transporter 3*.

[15] Приміром, простагландину E_2.

S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019). Серотонін- і VGLUT3-позитивні терміналі знаходять в оточенні симпатичних прегангліонарів спинного мозку; останні також отримують ГАМК-, тироліберин-, речовина-Р- 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 рострального відділу *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля залежить від балансу глутамат- і ГАМК-ергічних впливів на них[1], модулюється орексинергічними впливами з навколосклепінної ділянки бічного гіпоталамуса[2] *(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[3], 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 рострального відділу nc. raphes pallidus можуть нівелювати термогенні глутаматергічні впливи *(оглянуто S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019)*. Частина ГАМК-ергічних впливів на VGLUT3-позитивні нейрони рострального відділу 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 збуджуючий вплив на глутаматергічні симпатичні премоторні нейрони рострального відділу *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[4] чи психологічного стресу *(Ibid.)*. Глутаматергічні впливи на ці нейрони обумовлюють термогенну реакцію при гарячці, холодових впливах і стресові, ГАМК-ергічні впливи[5] 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[6] *(Ibid.)*.

Термогенне тремтіння скелетних м'язів[7] — швидкі повторювані низькоамплітудні їх скорочення на тлі підвищення тонусу[8] — чи не найбільш значимий механізм додаткової теплопродукції у людини[9], включає дві фази: збільшення тонічного розрядження мотонейронів спинного мозку, лицьового і трійчастого нервів[10] 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 рострального відділу *nc.*

---

[1] Приміром, термогенні нейрони рострального відділу *nc. raphes pallidus* експресують NMDA і каїнатні рецептори глутамату — S. F. Morrison, 2018.

[2] Ймовірно, йдеться про *nc. perifornicalis* гіпоталамуса.

[3] Англ. — *dorsomedial hypothalamic nucleus/dorsal hypothalamic area (S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019).*

[4] Спричиненої введенням ендотоксину.

[5] Ймовірно, від нейронів *area preoptica* гіпоталамуса.

[6] 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 (https://en.wikipedia.org/wiki/FNDC5)* адипоцити білої жирової тканини можуть трансформуватися в адипоцити бурої жирової тканини *(https://en.wikipedia.org/wiki/Brown_adipose_tissue).* 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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/ATP_synthase; https://en.wikipedia.org/wiki/Thermogenin)*. 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 *(2018)* механізм *"шунтування протонів" ("proton leak", протонний витік)* у м'язах забезпечує суттєву частку теплопродукції: *"If we assume that total skeletal muscle thermogenesis accounts for at least ~40 % of the whole-body thermogenic rate (U Din et al., 2016), then the heat produced from the shivering contraction would account for ~24–32 % of whole-body heat production during mild cold exposure, while proton leak (i.e., muscle nonshivering) would account for the remaining ~8–16 %*".

[7] Англ. — *muscle shivering*, *shivering thermogenesis in skeletal muscle*.

[8] Частота тремтливого скорочення обернено корелює з масою організму *(D. P. Blondin, F. Haman, 2018).*

[9] ~24–32 % від термопродукції усього тіла загалом; D. P. Blondin, F. Haman, 2018.

[10] Ймовірно, відповідає збільшенню тонусу м'язів.

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 $5\text{-}HT_{1A}$; активація γ-мотонейронів у схожому функціональному контексті залежить від збудження нейронів рострального частини *nc. raphes pallidus (Ibid.)*. Ймовірно, впливи на мотонейрони спинного мозку зазначених нейронів стовбура є глутамат-, ГАМК- чи серотонінергічними *(Ibid.)*. Активність нейронів рострального 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[1] *(Ibid.)*. Нейрони *nc. dorsomedialis* та *area dorsalis* гіпоталамуса чинять збуджувальний вплив на тремотогенні нейрони рострального частини *nc. raphes pallidus* і припірамідного поля, наприклад, на тлі холодової стимуляції чи гарячки *(Ibid.)*, тоді як самі перебувають під ймовірним ГАМК-ергічним впливом нейронів присередининої передзорової ділянки гіпоталамуса[2]; останні отримують збуджуючі глутаматергічні впливи від *nc. preopticus medianus* — зони проектування глутаматергічних термоцептивних нейронів латеральної частини парабрахіального комплексу *(оглянуто K. Nakamura, S. F. Morrison, 2011)*. Імовірні й інші тремотогенні збуджуючі 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 четвертому розділі книги *(том II, с. 349–361)* ми розглядатимемо фізіологію так званих ліквор-контактувальних нейронів *(ЛКН)* — специфічних субепендимарних нейронів мозку, котрі контактують з ліквором і відсилають широкі, повністю ще не вивчені проекції 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~, 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[3] й через це — ~LCS~[4] імовірна активація ЛКН й гальму-

[1] Блокують тремтіння на тлі теплової стимуляції; S. F. Morrison, K. Nakamura, 2019, з посиланням на: K. Nakamura, S. F. Morrison, 2011.

[2] В оригіналі — "*medial preoptic area*".

[3] 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)*.

[4] Побіжний перегляд існуючих джерел виявив, що лактатний ацидоз ~LCS~ спостерігають при ішемічному ураженні спинного мозку

вання 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 *(том I, с. 76–84);* отже, ЛКН гіпоталамуса *(міног; E. Jalalvand та співавт., 2018)*, які, щонайменше у міноги, віддають проекції 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[1]. Стосовно етіології і патогенезу цього захворювання запропоновано значну кількість гіпотез[2], які, на наш погляд, можна розділити на дистонічні і остеоморфогенетичні[3]; 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[4] у *Danio rerio* призводить до формування виразної кіфотичної деформації хребта[5], 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[6]; відновлення функції війкового апарату[7] на початкових стадіях деформування зупиняє патологічний процес. На схожій генно-інженерній моделі ідіопатичного сколіозу[8] 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[9], які за модельованих умов недоотримували опосередковувані ~LCS~ впливи[10], спостерігали експресію ряду прозапальних факторів. Штучне відтворення у речовині 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)*.

[1] Ця клінічна форма сколіозу притаманна ~4 % населення, складає 80 % від усіх випадків сколіотичних деформацій хребта у людській популяції *(C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017)*.

[2] *A. Grauers* та співавт., 2016; *M. Fadzan, J. Bettany-Saltikov*, 2017; *J. L. Heemskerk* та співавт., 2018; *S. R. Kikanloo* та співавт., 2019.

[3] 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.

[4] *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.

[5] Одна з онтогенетичних моделей ідіопатичного сколіозу.

[6] *ccdc40*, *ccdc151*, *dyx1c1*, *c21orf59/Kurly*. У людини виявлено асоціацію між певними функціональними варіантами білка, що входить до структури центріоль *(обов'язковий структурний елемент в основі війки; див. вище) — 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)*.

[7] Досліджено лише для модифікованого гену *c21orf59^{TS}*.

[8] Суть моделі наступна: у тварин, дефіцитних за геном *ptk7*, у ядерний геном вводили спеціально сконструйований *(див. далі)* 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; *"Local heat shocking was performed by resting the soldering iron tip on the embryos for 3 min per individual embryo, followed by removal from the agarose plate and recovery at 28.5°C"]* 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 *(механізми температурної активації експресії hsp70 з'ясовуються; https://en.wikipedia.org/wiki/Heat_shock_protein; https://en.wikipedia.org/wiki/RNA_thermometer). "To further define the spatial requirements for Ptk7 in spine development, we developed a conditional genetic approach in which scoliosis in ptk7 mutants is suppressed by a Cre-excisable loxP-foxj1a::ptk7-loxP (floxed-foxj1a::ptk7) transgene (Fig. S2A). Early and ubiquitous Cre expression from a heat shock–inducible hsp:Cre transgene (17) can restore scoliosis in these mutant animals, indicating that the Tg(floxed-foxj1a::ptk7) cassette can be efficiently recombined in vivo (Fig. S2, B and C). To restrict the temporal and spatial domains of Cre expression, we used a modified soldering iron strategy (18) and performed localized heat shocks on ptk7 + Tg(floxed-foxj1a::ptk7) + Tg(hsp:Cre) + Tg(ubi:Switch) mutant embryos at 2.5 days post-fertilization (dpf), imaged for Cre recombination activity at 5 dpf, and grew animals with successful recombination to adulthood (Fig. 1, A to D, and Fig. S2D). Trunk- and tail-specific recombination of Tg(floxed-foxj1a::ptk7), as reported by Tg(ubi:Switch) mCherry expression, failed to restore scoliosis phenotypes in all trials (Fig. 1, B and F; n = 38 of 38). In contrast, head-specific recombination of Tg(floxed-foxj1a::ptk7) restored IS phenotypes in ptk7 mutants (Fig. 1, C and G; n = 14 of 49)". (D. T. Grimes та співавт., 2016)*.

[9] Зокрема у спинному мозку.

[10] Тобто недоотримують ~LCS~-залежну активацію ЛКН. Природу факторів дистантного, опосередковуваного через ~LCS~ впливу не з'ясо-

експресії IFNγ1–2[1] або хемоатрактанту макрофагів і нейрофілів IRG1L[2] 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 Е чи рецидивуючої нетуберкульозної мікобактеріальної інфекції; один з генів, для поліморфізмів якого виявлено асоціацію з ідопатичною сколіотичною деформацією — *GPR126*[3]; 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[4].

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[5] і течії ~LCS~ у центральному каналі[6], спостерігали вимкнення активності ЛКН. У дослідах на ізольованих ЛКН *in vitro* автори констатували їхню механочутливість, на прикладання механічного стимулу[7] вони відповідали суттєвим збільшенням проникності каналів PKD2L1 і деполяризацією мембрани. Найважливіше, що у тварин з вимкненою експресією PKD2L1[8] активність ЛКН відсутня[9] і протягом життя[10] 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)*[11]. 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[12] 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[13], тобто на тлі їх знерухомлення, ймовірно і в епендимарних клітин, частота маніфестації сколіозу складає лише 5–10 %

вано; ймовірно, це регуляторні речовини або сама лиш течія ~LCS~.

[1] Інтерферон γ 1–2.

[2] *Immunoresponsive gene 1-like.*

[3] *G protein-coupled receptor 126*; *I. Kou* та співавт., 2013; бере участь в онтогенетичній *(і регенераційній? — В. М.)* мієлінізації *(і поточній амортизації й ремієлінізації на тлі рутинних спонтанних демієлізаційних процесів, що, ймовірно, мають місце протягом усього життя — В. М.)* аксонів, щонайменше периферичних нервів; h*ttps://en.wikipedia.org/wiki/GPR126.*

[4] *J. L. M. Van Gennip* та співавт., 2018, з посиланням на *C. W. Boswell, B. Ciruna*, 2017.

[5] "*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]" (J. R. Sternberg та співавт., 2018).*

[6] У інтактних тварин — потік коливний, двоспрямований, маятниковоподібний: "*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).*

[7] Втиснення плазматичної мембрани нейрона на 0.2–0.5 мкм зі швидкістю 800 мкм/с: "*Piezoelectrically driven mechanical stimulation was used to apply focal force onto the neurons[48]. Mechanical stimulation was achieved using a fire-polished glass micropipette positioned at 65° from the horizontal plane and cemented to a piezo-electric actuator (Step Driver PZ-100; Burleigh). Voltage-clamped CSF-cNs were mechanically stimulated by the displacement of the probe toward the selected neuron using increments of 0.2–0.5 µm. The probe had a velocity of 800 µm/s during the ramp segment of the command for forward motion". (J. R. Sternberg та співавт., 2018).*

[8] *pkd2l1*-нуль-мутанти з генотипом *pkd2l1$^{icm02/icm02}$*.

[9] Реєстрованої за цитоплазматичною концентрацією йонів кальцію.

[10] У період з 12 до 19 міс життя — статистично значущо.

[11] J. R. Sternberg та співавт., 2018, з посиланням на: L. Djenoune та співавт., 2014.

[12] В оригіналі — "*slow-twitch*".

[13] *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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia).* До речі, вперше цей синдром описано київським професором Альфонсом[-Фердинандом Юліусом] Карловичем фон Зівертом *(1872–1921 або 1922),* завідувачем кафедри факультетської терапії медичного факультету Київського університету, попередником на цій посаді проф. Ф. Г. Яновського *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Синдром_Картагенера; https://pl.wikipedia.org/wiki/Alfons_Ziwert; Л. П. Чурилов, 2015: Известный незнакомец: о приоритете и нелегкой судьбе отечественного врача; в кн.: Очерки истории медицины. Биографические эссе / Л. П. Чурилов, Ю. И. Строев, М. С. Ахманов. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. — 447 С., С. 938–944). "The classic symptom combination associated with PCD was first described by A. K. Zivert[20] in 1904, while Kartagener published his first report on the subject in 1933[21]". (https://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia#History).* Згадані у цій цитаті джерела: *[20]* Zivert AK *(1904). "Über einen Fall von Bronchiectasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum" [About a case of bronchiectasis in a patient avec situs inversus viscerum]. Berliner Klinische Wochenschrift (in German). 41: 139–141; [21] Kartagener, M (1933). "Zur Pathogenese der Bronchiektasien" [The pathogenesis of bronchiectasis]. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und Spezifischen Tuberkulose-Forschung (in German). 83 (4): 489–501. doi:10.1007/BF02141468.*

(C. W. Boswell, B. Ciruna, 2017[1]*)*. 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[2], з певним ступенем достовірності співманіфестують зі сколіотичними деформаціями[3], причому часто[4] можуть зникати після втручань, спрямованих і на часткове відтворення звичайної ліквородинаміки *(Ibid.*[5]*)*. Більш того, мутації[6] генів *VANGL1*[7] і *PTK7* — обох асоційованих з ідіопатичним сколіозом у людини[8] — демонструють незалежні епідеміологічні зв'язки з дефектами закриття нервової трубки *(Ibid.*[9]*)* 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[10].

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[11] *(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[12] деформацію личинок *Danio rerio* на тлі збереження функції війок у епендимоцитів і течії ~LCS~...

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.

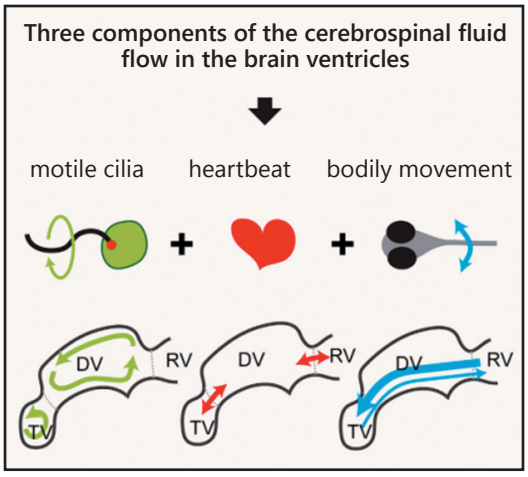


Рис. 7. Три основні причини руху ~LCS~ у личинок Danio rerio, котрі таким чином визначають непересічну онтогенетичну роль ліквору. E. W. Olstad та співавторами *(2019)*. А у людини?

[1] З посиланням на: V. G. Engesaeth та співавт., 1993; M. J. Simon, J. J. Iliff, 2016.

[2] Дефекти закриття нервової трубки, різноманітні кісти спинномозкового каналу чи каналу хребта, мальформація Арнольда — Кіарі.

[3] У випадку мальформації Арнольда — Кіарі частота сколіозу сягає 60 %.

[4] Очевидно, у випадку внутрішньоутробного чи доволі раннього дитячого розвитку сколіотичної деформації.

[5] Йдеться про "*decompression surgery*" при аномалії Арнольда – Кіарі; C. W. Boswell та B. Ciruna, 2017, з посиланням на M. P. Kelly та співавт., 2015.

[6] В оригіналі — "*damaging variants*".

[7] VANGL [Van Gogh-like] planar cell polarity protein 1; компонент "*канонічного*", Wnt/β-catenin-залежного шляху трансдукції, регулює полярність і міграцію епітеліоцитів *(Wnt — "wingless-like" intermediate; R. A. Mentink та співавт., 2018)*.

[8] C. W. Boswell та B. Ciruna, 2017, з посиланням на: M. R. Andersen та співавт., 2016; щодо PTK7 оглянуто M. Hayes та співавт., 2014.

[9] C. W. Boswell та B. Ciruna, 2017, з посиланням на A. Reynolds та співавт., 2007.

[10] C. W. Boswell та 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*".

[11] Багатокомпонентна ниткова структура, починається від підспайкового органа і тягнеться аж до каудальної частини центрального каналу спинного мозку. Детальніше — див. том II, с. 361–364.

[12] Квазікіфотичну.

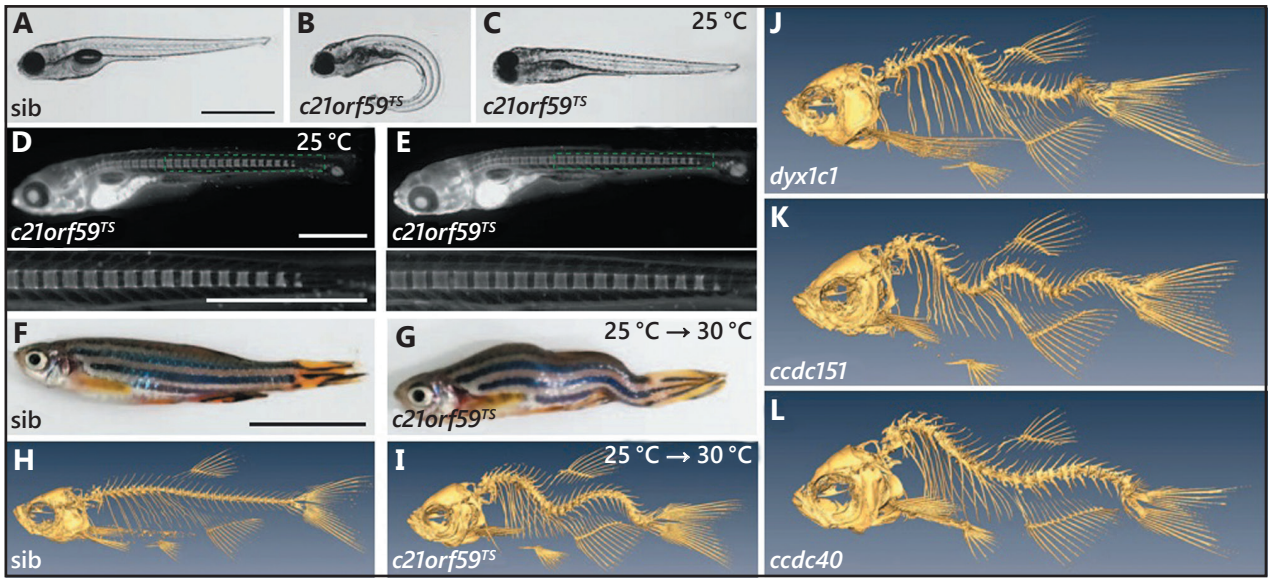


Рис. 9. Ще приклади *"лікворного сколіозу"*, викликаного патологією війкового апарату епендимоцитів. D. T. Grimes та співавторів *(2016)*

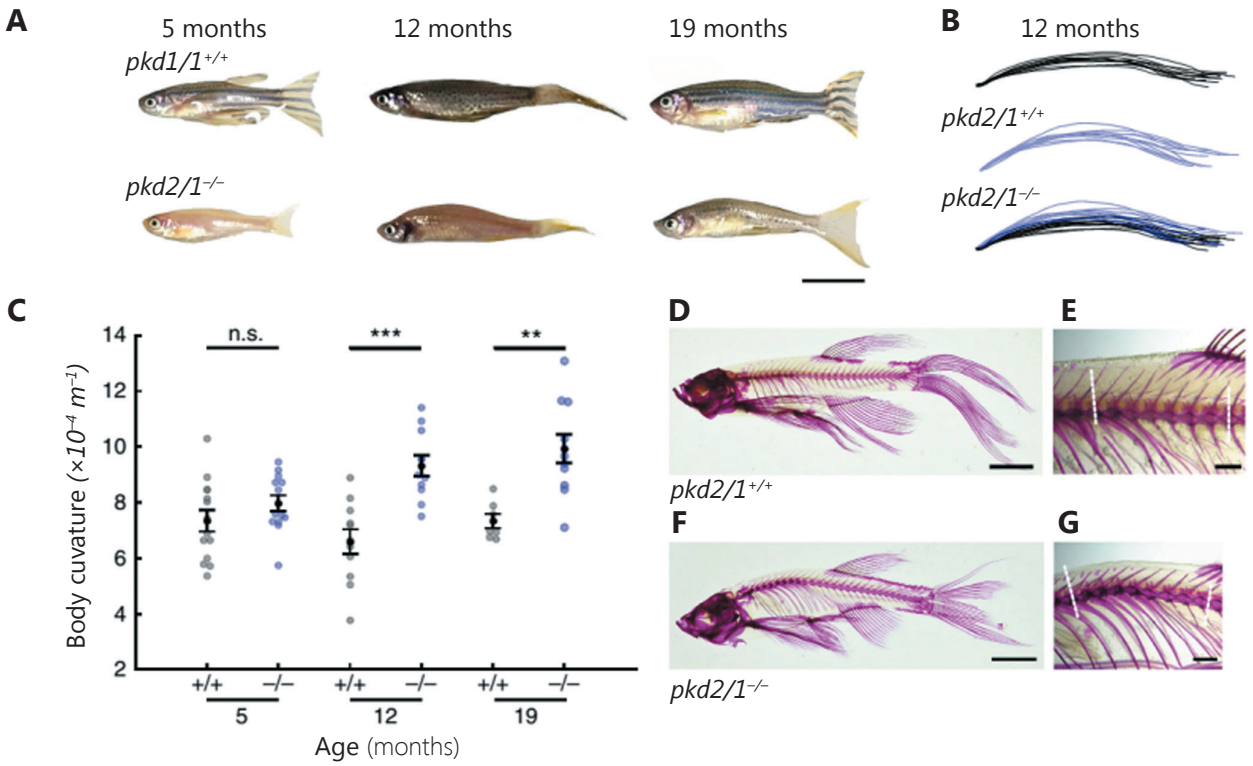


Рис. 8. *"Лікворні кіфози"* у Danio rerio. J. R. Sternberg та співавтори *(2018)*

відновне лікування

загалом

Попри можливість певної аутогенної регенерації[1], задовільне відновлення функції спинного мозку при тяжкій ХСМТ у ссавців і тим більше у людини — явище рідкісне[2] і пов'язане з різноманітними механізмами пластичності на спінальному і супраспінальному рівнях[3]. 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 — завдання віддаленого майбутнього[4]. Слід враховувати, що існування довільних крокових синергій у ссавців корелює зі збереженням малої частки провідників білої речовини спинного мозку[5].

Вирішення проблеми відновлення функції спинного мозку пов'язують з удосконаленням засобів тканинної інженерії[6], біонічного протезування[7], фізичної реабілітації[8], хірургічних методів трансформації периферичної ланки рухової системи та використання систем хронічної електростимуляції *(В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009[9])*.

Тканинна нейроінженерія є одним з найпрогресивніших напрямків біомедичної науки, завданням якого є відновлення втрачених функцій нервової системи шляхом відтворення ключових елементів її структури[10]; перспективними нейроінженерними засобами відновного лікування ХСМТ залишаються трансплантаційні[11] та молекулярно-генетичні[12] втручання, спрямовані на стимуляцію росту аксонів крізь зону травми, їх мієлінізацію, нівелювання впливу факторів, що пригнічують аксоногенез[13]. Оскільки найчастішо формою ХСМТ у людини є забиття або стиснення *(див. п. том І, с. 36)* 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:

І а — транспозиція та аутотрансплантація *(аутопластика)* нервових стовбурів з метою реіннервації паретичних м'язів[14];

І б — тканинна нейротрансплантація: трансплантація в зону ураження спинного мозку цільних фрагментів тканини, у тому числі периферичних нервів[15];

---

[1] 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.

[2] J. D. Steeves, 2015; M. Khorasanizadeh та співавт., 2019.

[3] A. Ghosh та співавт., 2010; A. Manohar та співавт., 2017; A. S. Wahl та співавт., 2017; N. Zareen та співавт., 2017; K. M. Fisher співавт., 2018; A. R. Brown, M. Martinez, 2019; J. Deng та співавт., 2021.

[4] K. Li та співавт., 2015; B. J. Dougherty та співавт., 2016; L. C. Gill та співавт., 2016.

[5] 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 у: O. Raineteau, M. E. Schwab, 2001)*.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.

[10] F. Z. Volpato та співавт., 2013; 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; D. Cizkova та співавт., 2020.

[11] 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; D. Cizkova та співавт., 2020.

[12] N. Weishaupt та співавт., 2014; R. Gao та співавт., 2016; A. Hanna та співавт., 2016.

[13] S. Karimi-Abdolrezaee та співавт., 2010; J. K. Lee, B. Zheng, 2012; C. Ahuja, M. Fehlings, 2016; M. Paveliev та співавт., 2016.

[14] Оглянуто у: *Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.*; *Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с., с. 663–669*.

[15] Цимбалюк В. І., Чеботарьова Л. Л., Ямінський Ю. Я. Залежність результатів трансплантації ембріональної нервової тканини при травмі

II а — імплантація аморфних пористих матриксів[1] — штучно створених квазітканинних каркасів, серед яких апробованими на даний час є матеріали на пептидній[2], протеїновій[3], синтетичній[4] та змішаній основі[5];

II б — трансплантація ізольованих незрілих клітин різного фенотипу і ступеня диференціації *(R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; A. Muheremu та співавт., 2016)*;

III — імплантація аморфних пористих матриксів в асоціації з одним чи кількома клітинними фенотипами[6];

IV — імплантація просторово впорядкованих матриксів *(Q. Zhang та співавт., 2019)*, у тому числі асоційованих з незрілими клітинами;

V — імплантація просторово впорядкованих матриксів у поєднанні з хімічно асоційованими чи дистантними засобами векторизації аксонального росту[7].

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[8] 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 сечовидільної 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.

тканини

Ефективність втручань I-го покоління вивчали на різних моделях ХСМТ; увага зосереджувалася в основному на гомотопічній алотрансплантації незрілої (E15–E16) тканини спинного мозку, яка виявилася результативною на моделі забиття *(але не перетину)*[9]. З огляду на сучасні дані ембріології та нейрофізіології, най-

---

спинного мозку від терміну проведення операції. Укр. вісн. психоневрології. 2002; 10(1):81–2. Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Застосування методу трансплантації ембріональної нервової тканини для активації регенераторних процесів у спинному мозку після його травматичного пошкодження. Укр. нейрохірург. журн. 2002;2:3–13. Цимбалюк В. І., Чеботарьова Л. Л., Ямінський Ю. Я. Трансплантація ембріональної нервової тканини — як метод відновлення функцій спинного мозку після травми в експерименті. Укр. нейрохірург. журн. 2002;1:69–76. Яминский Ю. Я., Цымбалюк В. И., Чеботарёва Л. Л., Носов А. Т. 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 В. І., Носов А. Т., Чеботарьова Л. Л. [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. Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с. Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; M. Döbrössy та співавт., 2010.

[1] Англ. *scaffolds* — будівельні риштування.

[2] Аргінін-гліцин-аспартат, тирозин-ізолейцин-гліцин-серин-аргінін.

[3] Фібрин, ламінін, колаген, фібронектин.

[4] Полікапролактон, поліетиленгліколь, полі*(лактид-ко-гліколід),* полі-N-*(2-гідроксипропіл)*-метакриламід *(NeuroGel™)*.

[5] S. Woerly та співавт., 2001 a, b, c; В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010 *[Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с., 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.

[6] R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; S. Liu та співавт., 2018; Y. Wang та співавт., 2018.

[7] 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.

[8] Т. зв. *"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.

[9] Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Застосування методу трансплантації ембріональної нервової тканини для активації регенераторних процесів у спинному мозку після його травматичного пошкодження. Укр. нейрохірург. журн. 2002;2:3–13; Цимбалюк В. І., Чеботарьова Л. Л., Ямінський Ю. Я. Трансплантація ембріональної нервової тканини — як метод відновлення функцій спинного мозку після травми в експерименті. Укр. нейрохірург. журн. 2002;1:69–76; Яминский Ю. Я., Цымбалюк В. И., Чеботарёва Л. Л., Носов А. Т. Новые аспекты использования эмбриональной нервной ткани для восстановления проводимости спинного мозга после его повреждения. Зависимость результатов

цікавішими 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[1], що формуються протягом пренатального — раннього постнатального періоду[2]. 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[3]. Крім того, тканина мозочка на пренатальній стадії розвитку містить дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркіньє *(M. Hoshino, 2012)* і численні фактори росту[4].

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 *('tufted')* клітини[5]. 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[6] 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)** мультипотентні клітини ниркової капсули; **2)** нефрогенні клітини так званої "*синьої смуги*"[7]; **3)** нефрогенні клітини так званої "*ковпачкової мезенхіми*"[8] — 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[9]; **5)** нефрогенні клітини капсули Шумлянського – Боумена[10]; **6)** нефрогенні клітини ниркових сосочків; **7)** нефрогенні клітини ворітної зони нирки[11]. Деякі з нефрогенних клітин забезпечують обмежену функціональну регенерацію зрілої нирки[12]. Фетальна нирка містить значну кількість ангіогенних прогеніторів[13], 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

трансплантации эмбриональной нервной ткани при травме спинного мозга от сроков проведения операции. Укр. вісник психоневрології. 2002;10(1):81–82; Цимбалюк В. І., Носов А. Т., Чеботарьова Л. Л. Порівняльна характеристика морфофункціональних показників при трансплантації ембріональної нервової тканини після важкого забою і повного розриву спинного мозку. Трансплантологія. 2004;6(2):18–24.

[1] 5–8 мкм, кількість — 10^{10}–10^{11}; *В. І. Цимбалюк* та співавт., 2013.

[2] 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.

[3] J. Vriend та співавт., 2015; Y. Ho та співавт., 2016; A. Dey та співавт., 2016.

[4] 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.

[5] T. Imai, 2014; F. Lazarini та співавт., 2014; S. Nagayama та співавт., 2014; A. Gengatharan та співавт., 2016; T. Kosaka та співавт., 2016.

[6] A. Mayeur та співавт., 2013; R. H. Chou та співавт., 2014; A. Torres-Espin та співавт., 2014.

[7] "*Blue strip*"; підкапсулярна зона розташування мультипотентних метанефральних мезенхімальних клітин; джерело утворення усіх сегментів нефрона, окрім збірних трубочок.

[8] "*Cap mesenchyme*"; "*мезенхімальний ковпачок*".

[9] Трансформуються в епітеліальний фенотип, функція під час нефрогенезу не встановлена.

[10] Ймовірно, утворюються шляхом дедиференціювання клубочкових парієтальних епітеліоцитів.

[11] Ймовірно, дають початок пейсмекерним клітинам уретрального тракту, що відповідають за пропульсивне скорочення стінки сечоводів.

[12] C. Meyer-Schwesinger, 2016; W. W. Minuth, L. Denk, 2016; S. Tanigawa, A. O. Perantoni, 2016.

[13] Y. Hu та співавт., 2015; K. J. Halt та співавт., 2016; A. P. McMahon, 2016.

нейрохірургії[1]. 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 *(B. I. Цимбалюк та співавт., 2013[2]),* 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[3] *(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[4], 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.

клітини

Перелік клітин, ефективність ізольованої трансплантації яких при ХСМТ вивчали протягом останніх 20-ти років, включає: нейрогенні стовбурові клітини (**НСК**) різного походження, мезенхімальні стовбурові клітини різного походження, стовбурові клітини нервового гребеня (**СКНГ**), огортаючі гліоцити нюхового аналізатора, олігодендрогліальні прогенітори, ендотеліальні прогенітори, олігодендроцити, шваннівські клітини тощо[5].

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 доведена для наступних ділянок зрілого мозку ссавців: **1)** *НЦ (S. Nagayama та співавт., 2014);* **2)** субгранулярна зона зубчатої звивини ділянки гіпокампа *(J. B. Aimone та співавт., 2014; див. том II, с. 25);* **3)** гіпоталамус[6]; **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 15-ти років[7], накопичені дані свідчать про збільшення результативності регенерації на 5–20 %. 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.

---

[1] U. Graumann та співавт., 2010; E. A. Winkler та співавт., 2011; S. Lange та співавт., 2013; Y. Jing та співавт., 2014.

[2] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с.

[3] VEGF, HGF, GCSF *(granulocyte colony-stimulating factor)*, IGF-1;

[4] N. Van Bruggen та співавт., 1999; Z. G. Zhang та співавт., 2000; O. Z. Chi та співавт., 2007, 2008; P. Reeson та співавт., 2015.

[5] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с.; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; A. Muheremua та співавт., 2016; L. Lin та співавт., 2018.

[6] T. Goodman, M. K. Hajihosseini, 2015; R. Maggi та співавт., 2015; M. Migaud та співавт., 2015; M. Batailler та співавт., 2016; M. Migaud та співавт., 2016; див. том III, с. 40, виноска 1.

[7] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; R. C. Assunção-Silva та співавт., 2015; M. Tsintou та співавт., 2015; A. Muheremua та співавт., 2016.

До переліку найперспективніших відносять мезенхімальні стовбурові клітини різного походження[1], багатогранний позитивний ефект яких при ХСМТ пов'язують з патотропним хомінгом *(R. S. Oliveri та співавт., 2014)*, рідкісним *in vivo* явищем нейрогенного трансдиференціювання[2], здатністю до злиття з клітинами реципієнтної тканини *(N. Noiseux та співавт., 2006)*, мікровезикулярним[3], 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)*. 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.

З точки зору доступності найбільш оптимальним джерелом незрілих клітин для тканинної нейроінженерії є **СКНГ**[4]. 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. Спектр клітинних нащадків **СКНГ** мезенхімального *("ектомезенхімального")* фенотипу включає *(оглянуто у: E. Dupin, L. Sommer, 2012):* фібробласти периферичних нервів; кістки черепа; гладкі міоцити артерій голови та шиї; перицити судин мозку; мозкові оболони; одонтобласти, клітини періодонтальної зв'язки та зубного сосочка; адипоцити та клітини дерми обличчя; сполучнотканинні елементи залоз, м'язів та сухожиль голови; сполучнотканинні елементи рогівки, м'язи війчастого тіла. Окремим типом клітин, що утворюються з **СКНГ**, є пігментоцити різноманітної локалізації — меланоцити шкіри, хромафінні клітини мозкової речовини наднирників, пігментні клітини внутрішнього вуха *(проміжні клітини судинної стрічки бічної стінки завитки),* хромафінні клітини каротидного тіла, кальцитонінпродукуючі клітини прищитоподібних залоз *(Ibid.)*. Важливо також, що **СКНГ** дають початок нестинпозитивним стовбуровим клітинам строми кісткового мозку *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016)*[5].

Враховуючи гліогенний потенціал **СКНГ**, їх використання у відновному лікуванні ураження спинного мозку є перспективним[6], 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[7])*. Об'єктом сучасних досліджень є ефективність трансплантації **СКНГ** кістковомозкового *(V. Neirinckx та співавт., 2015)* та епідермального фолікулярного[8] 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 не вивчена.

---

[1] N. Kamei та співавт., 2013; M. V. P. Mendonça та співавт., 2014; H. L. Zhou та співавт., 2016; S. Khan та співавт., 2018; M. Yousefifard та співавт., 2019 a; G. Bonaventura та співавт., 2020.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с.; R. S. Oliveri та співавт., 2014; B. Huang та співавт., 2015; D. Dennie та співавт., 2016.

[3] 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.

[4] Ізоляція і опис культуральних властивостей. — *S. J. Morrison* та співавт., 1999.

[5] Нестин-негативні МСК строми кісткового мозку — мезодермального походження, володіють остеогенними та картилягогенними властивостями *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016)*.

[6] V. Neirinckx та співавт., 2014; H. Yang та співавт., 2015; R. R. Khankan та співавт., 2016; N. Najafzadeh та співавт., 2017.

[7] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[8] Y. F. Hu та співавт., 2010; M. Sieber-Blum, 2010; B. Gericota та співавт., 2014; B. G. McMahill та співавт., 2015.

не все так просто

Проблема клінічної трансляції результатів експериментальних досліджень відновних втручань залишається однією з ключових[1], у більшості випадків експериментальні дані не отримують клінічного підтвердження[2]. 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[3] 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[4].

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 запальних реакцій і вторинного ураження у гострому періоді травми[5].

Поєднання нейроінженерних втручань з фізичною нейрореабілітацією, проведеною в оптимальні терміни після травми *(B. H. Dobkin, 2010),* є чи не найперспективнішою у клінічному плані схемою відновного лікування ХСМТ. Однак слід враховувати, 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)*.

Низка перелічених труднощів відсутня стосовно абіотичних засобів відновлення рухових функцій при ХСМТ *(N. Cho та співавт., 2019)*. Однак технології такого типу мають інші суттєві недоліки, що стримують їх клінічну імплементацію. Приміром, однією з перспективних вважають методологію формування штучного електричного з'єднання між супраспінальними структурами та зонами компактного розташування мотонейронів або з дистальними куксами гомонімних рухових нервів чи денервованими м'язами. Найвагомішою проблемою такого підходу є надійне з'єднання електродів з тканиною мозку, мінімізація їх травматичного впливу *(E. F. Chang, 2015)*. Перспективною вважають технологію матричних органічних електродів — композитів, у яких електропровідна матриця інтегрована у структуру біосумісного матриксу *(U. A. Aregueta-Robles та співавт., 2014; D. N. Heo та співавт., 2016),* який після імплантації щільно асоціюється з тканиною мозку. Альтернативними є технології поверхневого внутрішньочерепного *(Y. C. Jeong та співавт., 2020)* або взагалі черезшкірного зняття електричної активності рухової кори *(J. W. Jeong та співавт., 2015)*, розшифрування цієї активності, виокремлення корелятів рухових інтенцій суб'єкта і формування необхідних просторових патернів збудження м'язів паретичної кінцівки[6], їх передачу на мотонейрони *(Y. Li та співавт., 2014 a)* чи елементи екзоскелета.

---

[1] 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.

[2] A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2009; див. також: V. P. Lemmon та співавт., 2014.

[3] Йдеться про стандартизацію генотипу та фенотипу піддослідних тварин, умов їх утримання, протоколу моделювання травми та післяопераційного догляду тощо.

[4] P. Assinck та співавт., 2017; V. Dietz, M. E. Schwab, 2017; K. Dalamagkas та співавт., 2018.

[5] Припадають на ~3–7-му добу; *Н. Е. Полищук, Е. И. Слынько*, 2001 *[Полищук Н. Е., Слынько Е. И. Патогенез травмы спинного мозга, периодизация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок; в кн. "Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение)" / Н. Е. Полищук, Н. А. Корж, В. Я. Фищенко; под ред. Н. Е. Полищука и др. К.: Книга плюс, 2001; 42–56].* 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.

[6] K. A. Moxon, G. Foffani, 2015; M. Alam та співавт., 2016; U. Chaudhary та співавт., 2016; K. Hu та співавт., 2016.

Ефективність інших відновних втручань — 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[1].

спастичність і відновне лікування

На даний час протоколи лікування спастичності різної етіології включають ряд добре вивчених фармакотерапевтичних, хірургічних та фізико-реабілітаційних засобів.

I. Фізична реабілітація: кінезіотерапія; масаж; фізіотерапія — різні види транскутанної електростимуляції, лікувальний електрофорез холінолітиків та міорелаксантів[2], локальна вібротерапія, локальна гіпотермія, парафінове чи озокеритне теплолікування[3].

II. Фармакотерапія[4]; основні препарати: баклофен[5], тизанідин[6], толперизон[7], діазепам[8] та клоназепам[9], дантролен[10], натрію оксибутират[11], прегабалін[12], габапентин[13].

IV. Психотерапія *(В. А. Малахов, 2010)*[14]: 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)*.

III. Хірургічні методи: **А.** Деструктивні втручання: **1)** малоінвазивні — хемоденервація на основі ботулотоксину[15], 5–7 % водного розчину фенолу[16] чи етилового спирту[17] *(В. А. Малахов, 2010[18]; J. Lui та співавт., 2015);* **2)** розширені хірургічні втручання — DREZ-томія, ризотомія і невротомія[19], у минулому — дентатотомія *(M. J. Teixeira та співавт., 2015)*. **Б.** Хронічна епідуральна електростимуляція задньої поверхні спинного мозку[20]. **В.** Хронічне інтратекальне введення протиспастичних препаратів за допомогою імплантованої помпи *(R. Duarte та співавт., 2016)*.

Вплив відновного лікування наслідків ХСМТ на перебіг синдрому післятравматичної спастичності найглибше вивчений на прикладі засобів фізичної реабілітації. Основною ідеєю методу є використання пасивної рухової активності для зменшення спастичності та збільшення об'єму і сили довільних рухів паретичної кінцівки *(G. Stampacchia та співавт., 2016)*. На даний час антиспастичні засоби фізичної реабілітації включають *(огля-*

---

[1] Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; P. Musienko та співавт., 2012; N. Cho та співавт., 2019.

[2] Атропіну сульфату, діазепаму, натрію оксибутирату, фенібуту.

[3] В. А. Малахов, 2010 *[Малахов В. А. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;5:110–8, http://www.mif-ua.com/archive/article/13720]*; S. M. Elbasiouny та співавт., 2010; J. M. D'Amico та співавт., 2014; E. Moraru, G. Onose, 2014.

[4] В. А. Малахов, 2010 [*Малахов ВА. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;5:110–8, http://www.mif-ua.com/archive/article/13720*]; S. M. Elbasiouny та співавт., 2010; E. Lapeyre та співавт., 2010; V. Stevenson, D. Playford, 2012; S. N. Mathur та співавт., 2014.

[5] Прямий агоніст рецепторів $ГАМК_{В}$.

[6] Сирдалуд, агоніст центральних α_2-адренорецепторів.

[7] Мідокалм, центральний антагоніст Н-холінорецепторів.

[8] Сибазон, Седуксен, Реланіум.

[9] Позитивні алостеричні бензодіазепінові модулятори рецепторів $ГАМК_{А}$.

[10] Блокатор ріанодинових кальцієвих каналів саркоплазматичного ретикулуму, препарат периферичної дії.

[11] Натрієва сіль ГАМК.

[12] Взаємодіє з субодиницею α2δ потенціалзалежних кальцієвих каналів.

[13] Молекулярні точки прикладання вивчені недостатньо.

[14] Малахов ВА. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;5:110–8, *http://www.mif-ua.com/archive/article/13720.*

[15] Введення у тканину спастичного м'яза.

[16] Внутрішньоневральне введення.

[17] Введення у рухові точки спастичного м'яза.

[18] Малахов В. А. Мышечная спастичность при органических заболеваниях нервной системы и ее коррекция. Міжнародний неврологічний журнал. 2010;5:110–8, http://www.mif-ua.com/archive/article/13720.

[19] M. Sindou, 1995; В. І. Цимбалюк, Ю. Я. Ямінський, 2009 *[Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.]*; A. Roberts, 2013; M. I. Barakat та співавт., 2016.

[20] J. P. Hunter, P. Ashby, 1994; G. Barolat та співавт., 1995; M. Pinter та співавт., 2000; Цимбалюк В. І., Ямінський Ю. Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку. К.: Авіцена, 2009. 248 с.

нуто J. M. D'Amico та співавт., 2014[1]*):* **а)** методики, спрямовані на збільшення діапазону руху в суглобах — пасивний розтяг *(T. J. Bovend'Eerdt та співавт., 2008),* повторювані пасивні рухи кінцівкою у доступному діапазоні *(L. A. Harvey та співавт., 2009)*, статичні вправи з власною масою хворого *(I. Odeen, E. Knutsson, 1981*[2]*)*, пасивне крутіння[3] *(S. M. Rayegani та співавт., 2011);* **б)** методики, спрямовані на покращення усвідомленої рухової активності паретичних кінцівок — курси реабілітації на біговій доріжці з частковим підтриманням маси пацієнта[4] *(I. Odeen, E. Knutsson, 1981*[5]*)*, силовий тренінг максимальної інтенсивності[6] *(A. Jayaraman та співавт., 2013)*, пропріоцептивне нервово-м'язове полегшення[7], іпотерапію[8], гідротерапію тощо.

Електрофізіологічні кореляти антиспастичного впливу означених засобів включають зменшення відношення амплітуд H-, F- та M-хвилі *(H_{max}/M_{max} ratio, F/M ratio),* 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[9] 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[10]: збільшення експресії мотонейронами фосфорильованої форми фактора транскрипції CREB[11], 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).* 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)*.

Як уже зазначалося, формування синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при спінальній травмі 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[12] становить міноритарну частку робіт, присвячених відновному лікуванню ХСМТ. Нейроінженерні прорегенераційні втручання збільшують частку серотонінергічних волокон каудальніше рівня травми спинного мозку[13], 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.

---

[1] З посиланням на зазначених авторів.

[2] Odeen I., Knutsson E. Evaluation of the effects of muscle stretch and weight loading patients with spastic paraplegia. Scand. J. Rehabil. Med. 1981;13(4):117–21.

[3] "*Passive cycling*".

[4] "*Body-weight supported treadmill training*".

[5] Odeen I., Knutsson E. Evaluation of the effects of muscle stretch and weight loading patients with spastic paraplegia. Scand. J. Rehabil. Med. 1981;13(4):117–21.

[6] "*Resistance training at maximal intensity*".

[7] "*Proprioceptive neuromuscular facilitation*".

[8] "*Equine-assisted therapy*".

[9] 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), C. 52, 53; I. C. Maier (2008), с. 28–32 *(https://doi.org/10.3929/ethz-a-005694173)*.

[10] Цей фрагмент є перепосиланням; його джерело, на жаль, втратили під час підготовки тексту; наводимо через очевидну значимість.

[11] Cyclic AMP response element-binding *[protein].*

[12] 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.

[13] Y. Saruhashi та співавт., 1996; E. Camand та співавт., 2004; R. R. Khankan та співавт., 2016.

У цьому контексті важливими є результати ряду непересічних вітчизняних робіт, що демонструють вплив нейроінженерних втручань І-го покоління на перебіг синдрому спастичності при дитячому церебральному паралічі[1]. Зокрема, було виявлено, що алогенна трансплантація ембріональної нервової тканини протягом перших місяців призводить до зменшення концентрації дофаміну та ГАМК у ліквері хворих зі спастичною формою ДЦП, покращує рухову та постуральну активність, обумовлює збільшення амплітуди пасивних рухів у суглобах на рівні маніфестації спастичності, зменшення тонусу спастичних м'язів та амплітуди рефлекторних відповідей за їхньою участю.

* * *

> 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. Чому? — Про це, фактично, весь наступний матеріал монографії, котрий можна лаконічно висловити так: психічна сфера істотно і прямо *(а не через метаболічні ланки)* залежить не лише від функції головного мозку, а й від функції вісцеральних систем, рухового апарату, від сомато- й вісцеросенсорної інформації, котра передається вгору аферентами блукаючого нерва і висхідними системами спинного мозку. І одним з найважливіших доказів такого твердження є масив даних щодо когнітивного дефіциту і розладів афективної сфери у спінальних пацієнтів.

зміємудрість[2]

Це може видатися багатьом примарним чи навіть образливим, однак на даний час ХСМТ слід вважати патологією, що має дементивні наслідки, тобто викликає[3], 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[4], описують когнітивний дефіцит після перенесеної ХСМТ як порушення функції уваги й розумової концентрації, пам'яті, абстрактного мислення, вербаль-

---

[1] Цымбалюк В. И., Копьев О. В., Пичкур Л. Д. *(и др.).* Трансплантация эмбриональной нервной ткани у больных детским церебральным параличом. Науч.-прак. конф. *"Лечение нейромоторных нарушений у детей" [Под общ. ред. В. В. Скупченко].* Хабаровск, 1990;140–142. Цимбалюк В. І., Васильєва І. Г., Пічкур Л. Д. *(та ін.)* Механізми рухових порушень при ДЦП та їх корекція за допомогою ембріональної нервової тканини. Бюл. УАН. 1998;6:4–5. Пичкур Л. Д. Динамика неврологического статуса больных детским церебральным параличом после операции нейротрансплантации. Бюл. УАН. 1998;6:11–2. Пичкур Л. Д. Изменение рефлекторной активности мышц больных детским церебральным параличом после нейротрансплантации. Бюл. УАН. 1998;6:12–3. Цымбалюк В. И., Пичкур Л. Д., Пичкур Н. А. Влияние нейротрансплантации на рефлекторную активность мышц и пассивные движения у больных со спастическими формами детского церебрального паралича. Укр. нейрохірург. журн. 2000;2:116–25. Цимбалюк В. І., Пічкур Л. Д., Вербовська С. А. Результати нейротрансплантації у хворих на дитячий церебральний параліч. Укр. нейрохірург. журн. 2001;2:90. Цымбалюк В. И., Васильева И. Г., Пичкур Л. Д. (и др.). Содержание нейромедиаторов в субарахноидальном ликворе больных детским церебральным параличом и влияние на него трансплантации ЭНТ. Укр. нейрохірург. журн. 2001;1:51–4. Цымбалюк В. И., Руденко В. А., Лисяный Н. И. (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.

[2] Про всяк випадок: алюзія на Мф. 10:16.

[3] 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"*.

[4] G. Davidoff та співавт., 1985, 1988, 1990 a, 1992; G. Davidoff та співавт., 1990 б [Davidoff GN, Roth EJ, Haughton JS, Ardner MS. Cognitive dysfunction in spinal cord injury patients: sensitivity of the Functional Independence Measure subscales vs neuropsychologic assessment. Arch Phys Med Rehabil. 1990;71(5):326–329]; C. B. Wilmot та співавт., 1985; J. S. Richards та співавт., 1988; E. Roth та співавт., 1989; R. N. Dowler та співавт., 1995.

ного навчання[1], 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 ЧМТ *(якщо вона мала місце)* або прояв певних преморбідних станів, розвиток котрих потенціювала ХСМТ. Для осіб, котрі перенесли ХСМТ[2], виявлено 13-кратне збільшення ризику розвитку когнітивного дефіциту порівняно з працездатними добровольцями *(A. Craig та співавт., 2017)*, до 60% осіб, що перенесли ХСМТ, володіють виявними розладами когнітивних функцій *(R. Sachdeva та співавт., 2018)*. A. Craig та співавтори *(2017)* на значних вибірках демонструють наявність когнітивного дефіциту щонайменше у 29% спінальних пацієнтів, при поверненні до суспільного життя такі особи мали вищий ризик розвитку негативних емоційних станів.

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 ЧМТ[3], 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[4] й відзначали її поглиблення у пацієнтів з ХСМТ у хронічній стадії[5]. Симптоматика включала порушення функцій уваги, швидкості обробки інформації[6], функції пам'яті і навчання, функції виконавчого контролю, функції розпізнання[7]. 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[8] у спінальних пацієнтів при порівнянні з групою спінально інтактних осіб аналогічного віку.

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)*[9].

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[10]. Гостро дискусійне питання — яких саме ділянок мозку вона торкається. Точніше, чи торкається вона первинної рухової і чутливої кори.

---

[1] "*Verbal learning*".

[2] Більшість з них — середнього віку, мужчини, з середньою тривалістю життя після травми — 30 р.; див. том I, с. 34.

[3] Найчастіший супутник маніфестації когнітивного дефіциту при ХСМТ.

[4] 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*".

[5] Більше року після отримання травми.

[6] "*Processing speed*".

[7] "*Recognition*".

[8] Рос. — *беглости речи*, англ. — *verbal fluency*.

[9] "*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*".

[10] *E. R. Feringa* та співавт., 1984 [*Feringa ER, Gilbertie WJ, Vahlsing HL. Histologic evidence for death of cortical neurons after spinal cord transection. Neurology 1984;34:1002–1006; 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 — джерела запозичень розкриті далі.

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[1]. Так, *M. T. Jurkiewicz* та співавтори *(2006)* у пацієнтів після ХСМТ[2] 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[3] відзначали зменшення на 30 % площі поперечного перерізу спинного мозку вище рівня травми[4], 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[5] на тлі перенесеної травми ХСМТ[6] протягом першого року спостереження *P. Freund* та співавтори *(2013)* 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[7] 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[8], 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[9].

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[10]

---

[1] Supplementary motor area, SMA; оглянуто у: *X. Li* та співавт., 2020.

[2] 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*".

[3] 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*".

[4] Приблизно рівень тіла C_2-хребця.

[5] Тобто, через 2 міс., 6 і 12 міс.

[6] 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 (ногo0.0001)*".

[7] *Spinal cord independence measure*.

[8] *International standards for the neurological classification of spinal cord injury*.

[9] Наводимо цей перелік: "*1. Barron, K. D., Letter to Editor, Neurology, 34 (1984) 402–403. 2. Feringa, E. R., Gilbertie, W. J. and Vahlsing, H. L., Histologic evidence for death of cortical neurons after spinal cord transection, Neurology, 34 (1984) 1002–1006. 3. Feringa, E. R., Lee, G.W. and Vahlsing, H. L., Cell death in Clarke's column after spinal cord transection, J. Neuropathol. Exp. Neurol., 44 (1985) 156–164. 4. Feringa, E. R., Lee, G. W. and Vahlsing, H. L. and Gilbertie, W.J., Cell death in the adult dorsal root ganglion after hind limb amputation, spinal cord transection, or both operations, Exp. Neurol. 87 (1985) 349–357. 5. Feringa, E. R., Vahlsing, H.L. and Dauser, R. C., The orthograde flow of tritiated proline in corticospinal neurons at various ages and after spinal cord injury, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 47 (1984) 917–920. 6. Feringa, E. R., Vahlsing, H. L. and Smith, B. E., Retrograde transport in corticospinal neurons after spinal cord transection, Neurology (Cleve.) 33 (1983) 478–482. 7 Goshgarian, H.G., Koistinen, J. M. and Sehmidt, E. R., Cell death and changes in the retrograde transport of horseradish peroxidase in rubrospinal neurons following spinal cord hemiseetion in the adult rat, J. Comp. Neurol., 214 (1983) 251–257*".

[10] 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 проекціями.

зі світлооптичними[1] 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[2].

Дослідження апоптотичної активності у руховій корі дорослого щура, виконані через 1 тиж. після перетину дорзального канатика[3] із залученням методу TUNEL[4], 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 *(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)*[5], 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[6]. 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)*[7]. Нарешті, визнаючи той факт, що аксони супраспінальних нейронів після перетину протягом

[1] Забарвлення гематоксилін-еозином; ознаки двох видів дегенерації: "*The morphologic features of apoptosis used for identification of degenerating cells were loss of cell volume, pyknotic condensation of nucleus and cytoplasm, convolution of plasma membrane, and fragmentation to apoptotic bodies (Kerr et al., 1972; Johnson and Deckwerth, 1993; Kato et al., 1997). Degenerating cells were described as necrotic from their eosinophilic appearance due to the loss of plasma membrane integrity, cellular swelling, chromatolysis, and nuclear eccentricity (Lieberman, 1971; Kato et al., 1997; Nakajima et al., 2000). These neuropathologic criteria were confirmed as present in the experimental material by Dr. M. Havlat, Professor H.-P. Horny, and Professor K. Møllgård (personal communications)*".

[2] *W. D. Snider* та співавт., 1992; *M. G. Fehlings*, *C. H. Tator*, 1995; *L. J. Martin* та співавт., 1998. "*Degenerative neuronal cell death has been reported to occur anything from 2 hours to 4 weeks after axotomy, depending on the model of injury, the distance of the cell body from the injury, the subpopulation of neurons, their stage of development (Snider et al., 1992) and severity of the injury (Fehlings and Tator, 1995). Apoptotic cell death is the more common form of cell death reported after axotomy; however, as indicated above, recent evidence suggests that the definitions of apoptosis and necrosis are not clear cut and intermediate forms of cell death with mixed morphologies also exist (Martin et al., 1998)*". Цікаво, що автори виявляли проростання значної кількості волокон через зону травми.

[3] Зона розташування переважної кількості волокон кірково-спинномозкового шляху у щура.

[4] Terminal deoxynucleotidyl transferase *(TdT)*-mediated deoxyuridine triphosphate *(dUTP)*-rhodamine nick end labeling.

[5] Holmes G, May WP. 1909. On the exact origin of the pyramidal tracts in man and other mammals. Brain 33:1–43 *(цит. за B. C. Hains та співавт., 2003)*. Варіант бібліографічного реквізиту цієї праці, наведений A. Barreiro-Iglesias та співавторами *(2017)*: G. Holmes and W. P. May, *"On the Exact Origin of the Pyramidal Tracts in Man and other Mammals"*, Journal of the Royal Society of Medicine, vol. 2, pp. 92–100, 1909.

[6] "*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*". *(виділено нами — B. M.)*.

[7] Бібліографічний опис цитованих робіт наведено у B. C. Hains та співавторів *(2003). "Whereas it has been shown that proximal transections of CST axons at the level of the internal capsule result in high (50–75 %) levels of CST cell death in adult rats (Giehl and Tetzlaff, 1996; Bonatz et al., 2000; Lu et al., 2001), the effects of more distant lesions are controversial. Some studies using no prelabeling (Barron et al., 1988) or using Fluoro-Gold as a retrograde tracer (McBride et al., 1989) concluded that the number of backfilled cortical cells after T9 spinal transection is unchanged, even by 20 weeks after injury, but that cell size decreases significantly. Methodologic concerns, however, limit the conclusions that can be drawn from these studies. For instance, Barron et al. (1988) used pooled data from small samples (n 2 animals/treatment), and the data of McBride et al. (1989) have such high standard deviations that variability in lesioning, labeling, and/or counting technique limit interpretability (their 38–48 % intergroup variability would obscure any estimates of cell death even by complete cord transection, which could approach 40 % of all CST cells based on anatomic data [Brosamle and Schwab, 1997] or the 17 % estimated by us). Moreover, these authors measured only the presence of backfilled cells as an indicator of survival, rather than assaying cell death directly. As shown above, the presence of backfill signal can be present in cells actively undergoing apoptosis. Our results showing death of descending motor control systems after SCI are supported by the work of others. Studies report morphologic changes consistent with cortical cell death (Holmes and May, 1909; Feringa et al., 1984) and suggest that very few horseradish peroxidase — prelabeled CST cells survive to 10 weeks after T9 spinal transection (Feringa and Vahlsing, 1985). Furthermore, by using Fluoro-Gold and other tracers, it has been demonstrated that compression (Theriault and Tator, 1994) or hemisection (Prendergast and Stelzner, 1976; Goshgarian et al., 1983; Sanner et al., 1994; Mori et al., 1997; Houle and Ye, 1999; Kwon et al., 2002b; Liu et al., 2002) of the adult rat spinal cord causes loss of approximately 15–70 % of the neurons in the magnocellular portion of red nucleus, beginning by day 9 (Goshgarian et al., 1983), and causes many of the surviving neurons to atrophy. These studies, however, did not seek to determine whether cell death was due to apoptosis, necrosis, or a combination of both. Whereas our data support the conclusion that death of axotomized CST cells is for the most part apoptotic, our findings cannot be readily translated to different cell types or injury paradigms. Other descending systems, peripheral neural cells, nonprojection cells, and/*

тривалого часу зберігають здатність до регенерації, автори пояснюють її низьку результативність саме загибеллю аксонотомізованих нейронів[1]. 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[2] 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[3], 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 проекційних 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[4].

---

or cells with fewer synaptic connections may respond in variable ways to axotomy. Broader questions regarding the differential susceptibility of various cell types or populations, and relating to the consequences of a particular mode of cell death on functional outcome, need to be addressed. The relatively low frequency of death of axotomized long-tract neurons in our study, and in others, is somewhat surprising given the interruption of target-derived neurotrophic support. But the sustainability of a large proportion of axotomized CST neurons may be due to the "proximity effect" hypothesis (Elliott et al., 1997), which suggests that, if the supply of trophic factors is interrupted from distant spinal sources, cortical motor neurons may continue to receive supplementary paracrine support from residual collaterals that remain connected to the soma. Indeed, pyramidal cells located in layer V are in extensive contact with cells in cortical layers I through VI (Aroniadou and Kelle, 1993; Tseng and Prince, 1993; Landry et al., 1994; Kaneko et al., 2000; Pasikova et al., 2001); thus, it is conceivable that factors from these supraspinal sources contribute to cell survival (Schutte et al., 2000)".

[1] "*Despite evidence of some recession of CST axons (Pallini et al., 1988; Hill et al., 2001) and abortive regenerative responses proximal to the site of injury (Warden et al., 2001), transected corticospinal axons retain the ability to regenerate for at least for a few weeks after injury (Von Meyenburg et al., 1998; Hill et al., 2001; Weidner et al., 2001). Similarly, rubrospinal axons possess the ability to regenerate a full year after axotomy (Kwon et al., 2002a). After transection of the axons within both of these tracts, however, only modest functional improvement is observed, despite that residual function may persist with survival of as few as 5–10 % of the original axonal population (Blight, 1983; Fehlings and Tator, 1995). Loss of cortical projection neurons by apoptotic cell death may contribute to the lack of functional recovery and may also limit the gains that can be achieved with exogenous treatments*".

[2] TUNEL-забарвлення і імуногістохімічне визначення експресії Calbindin-D(28K).

[3] 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*".

[4] Наводимо його повністю: "*The question of whether the cells of origin of the CST degenerate after damage to their axons has been explored for a century with inconsistent results. All such studies have focused on the motor cortex itself, using a variety of measures including: quantification of cortical neuron numbers (Bonatz et al., 2000; Feringa and Vahlsing, 1985; Feringa et al., 1983; Giehl and Tetzlaff, 1996; Hains et al., 2003; Hammond et al., 1999; Klapka et al., 2005; Sasaki et al., 2006), activation of cell death markers (Hains et al., 2003; Lee et al., 2004; Sasaki et al., 2006), changes in gene expression (Higo et al., 2009; Kost-Mikucki and Oblinger, 1991; Kost and Oblinger, 1993; Mason et al., 2003; Mikucki and Oblinger, 1991), changes in cortical representation (Jurkiewicz et al., 2007; Mikulis et al., 2002; Schmidlin et al., 2004, 2005) or cortical volume and tractography (Wrigley et al., 2009), changes in motor responses after stimulation in the cortex (Piecharka et al., 2005; Schmidlin et al., 2005), cell shrinkage (Beaud et al., 2008; Brock et al., 2010; Ganchrow and Bernstein, 1985; Holmes and May, 1909; Kalil and Schneider, 1975; Merline and Kalil, 1990; Ramirez and Kalil, 1985; Tseng and Prince, 1996; Wannier et al., 2005), and chromatolysis (Barron and Dentinger, 1979; Holmes and May, 1909; Lassek, 1942; Levin and Bradford, 1938). A few studies have reported no response to injury (Crawley et al., 2004; Mason et al., 2003; McBride et al., 1990). The question has been addressed in a wide range of animal models including rats (Barron et al., 1988; Bonatz et al., 2000; Brock et al., 2010; Feringa and Vahlsing, 1985; Feringa et al., 1983; Ganchrow and Bernstein, 1985; Giehl and Tetzlaff, 1996; Hains et al., 2003; Hammond et al., 1999; Klapka et al., 2005; Lee et al., 2004; Mason et al., 2003; McBride et al., 1990; Piecharka et al., 2005; Sasaki et al., 2006; Tseng and Prince, 1996), hamsters (Kalil and Schneider, 1975; Kost-Mikucki and Oblinger, 1991; Kost and Oblinger, 1993; Merline and Kalil, 1990; Mikucki and Oblinger, 1991;*

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[1] при порівнянні зі здоровими добровольцями 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[2]. До речі, P. J. Wrigley та співавтори *(2009)* у пацієнтів, що перенесли травму грудного відділу спинного мозку[3], 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[4], виявили 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 значимості *(salient network)*. 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)* виявляли у пацієнтів з хронічним больовим синдромом на тлі ХСМТ[5] зменшений об'єм сірої речовини лівої DLPFC, MPFC, передньої частини острівця *(двобічно)*, підколінної частини

Ramirez and Kalil, 1985), cats (Barron and Dentinger, 1979), dogs (Holmes and May, 1909), monkeys (Beaud et al., 2008; Brock et al., 2010; Higo et al., 2009; Holmes and May, 1909; Lassek, 1942; Levin and Bradford, 1938; Schmidlin et al., 2005; Schmidlin et al., 2004; Wannier et al., 2005), and humans (Crawley et al., 2004; Holmes and May, 1909; Jurkiewicz et al., 2007; Mikulis et al., 2002; Wrigley et al., 2009). One noteworthy study among these previous reports seemed to provide compelling evidence that about 20 % of the total CST cell bodies undergo retrograde cell death following injury to their axons from a T9 level SCI (Hains et al., 2003). The evidence was based on decreases in the number of retrogradely labeled CST neurons over time and appearance of cell death markers. Quantitative analyses indicated substantial CST neuron loss between 1 and 4 weeks post injury, suggesting that there is a short window of time available to intervene therapeutically to prevent cell death that would otherwise occur. In follow-up studies, however, we failed to find any evidence of loss of CST axons in the medullary pyramid, which must occur if CST neurons die (Nielson et al., 2010). Accordingly, here we reassess whether there is retrograde degeneration of CST neurons following SCI using the same methods used by Hains et al. We report that there is no loss of retrogradely labeled CST neurons following damage to CST axons in the spinal cord or evidence of activation of cell death markers following either T9 dorsal funiculus lesions or C5 hemisections".

[1] 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)*".

[2] P. J. Wrigley та співавт., 2009; Q. Chen et al. 2017; E. J. Yoon та співавт., 2013.

[3] 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 T1 and T10 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*".

[4] 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)*".

[5] 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 C4–C7 in five patients and T5–T11 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, ногo0.001). As defined by BDI, 6 patients showed mild depressive symptoms (BDI=10–18) and three patients showed moderate to severe depressive*

ACC порівняно зі здоровими волонтерами. Зміни структурності[1] 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 з'ясували, що на тлі хронічної фази ХСМТ[2] порівняно зі здоровими добровольцями спінальні пацієнти загалом[3] демонстрували зменшену площу поперечного перерізу на рівні C_2, зменшений об'єм сірої речовини ACC, острівця *(ліворуч),* вторинної соматосенсорної кори *(ліворуч),* таламуса *(двобічно)*, об'єму білої речовини обох пірамід[4] і лівої внутрішньої капсули.

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[5]; приміром, за даними W. Zheng та співавторів *(2017)* у пацієнтів після ХСМТ[6] 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 дослідженнях C. W. Wei та співавторів *(2008),* S. M. Gustin та співавторів *(2010);* M. Seif та співавторів *(2018 a)* констатовано відсутність значимих 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[7] ранні *(починаючи з 2-х місяців після травми)* зміни у тканині мозочка[8], первинній руховій і соматосенсорній корі *(двобічно),* передній частині острівця ліворуч, таламусі *(двобічно), ACC (двобічно),* язиковій звивині *(двобічно)*.

J. Hou та співавтори *(2014)*, не вказуючи тривалості післятравматичного періоду[9], 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. Y. Höller та співавтори *(2017)* з'ясували, що у пацієнтів з травмою шийного чи грудного відді-

---

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".

[1] *Decreases of mean diffusivity*.

[2] Від 2 до 27 років після перенесеної травми.

[3] 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)*".

[4] І при цьому об'єм сірої речовини ні первинної рухової, ані соматосенсорної чи премоторної кори не відрізняється від референтних значень.

[5] P. J. Wrigley та співавт., 2009; E. J. Yoon та співавт., 2013; W. Zheng та співавт., 2017.

[6] 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 (C4–S4–5, bilateral). The motor function assessment involved testing the functions of key muscles in areas corresponding to 10 paired myotomes (C5– T1 and L2–S1). 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*".

[7] 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)*".

[8] Зменшення об'єму й інші ознаки, котрі суттєво корелювали з подальшим функціональним відновленням.

[9] Наведено лише констатацію, що йдеться про "*early stage of the disease*".

лу спинного мозку[1] об'єм соматосенсорної кори[2], 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[3], констатували, що період значимого 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, ACC ліворуч і таламуса праворуч. Зменшення об'єму білої речовини характерне для лівої частини мозочка, для хробака мозочка, довгастого мозку, кірково-спинномозкового шляху[4]. Ступінь атрофії і мікроструктурних змін мозочка, ACC і вторинної соматосенсорної ділянки суттєво корелює з глибиною чутливих розладів та інтенсивністю больового синдрому станом на кінець періоду спостереження[5]. 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[6] 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 ACC, 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 ACC, 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)*[7] розкриває схожу картину: 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.

---

[1] 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 T1-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)*".

[2] Найімовірніше, автори під цим терміном розуміють об'єм сірої речовини соматосенсорної кори.

[3] 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*".

[4] Причому з різним ступенем на рівні довгастого мозку, ніжки мозочка *(ймовірно, йдеться про середню ніжку мозочка)* і правої внутрішньої капсули.

[5] Через 2 роки від моменту виникнення травми.

[6] 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*".

[7] Відібрано 12 робіт із загальною кількістю спінальних пацієнтів — 190, здорових добровольців — 276.

Усі ці результати, знову ж таки, далекі від однозначності. Так, M. Seif та співавторам *(2018 b)* вдалося виявити у пацієнтів після перенесеної ХСМТ[1] МРТ-метричні ознаки типової глобальної атрофії мозку, раніше описуваної для відомих дементивних захворювань на кшталт хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона і наслідків ЧМТ. Так, згідно з їхніми даними, в усіх часових точках спостереження у спінальних пацієнтів виявляли суттєве збільшення співвідношення об'єму ~LCS~[2] до загального внутрішньочерепного об'єму при порівнянні з референтними значеннями, причому приріст співвідношення протягом загального періоду спостереження був однаковим у обох групах[3], 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, морфологічні зміни мозку на тлі ХСМТ[4] 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. При порівнянні з показниками спінально інтактних осіб у обох групах постраждалих виявляли зменшення об'єму білої речовини у зоні кірково-спинномозкового шляху. 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. Ці дані певною мірою суголосні результатам S. M. Gustin та співавторів *(2010)*, згідно з якими на тлі клінічно повної форми ХСМТ у грудному відділі[5] 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.

Наявність хронічного больового синдрому, пов'язаного з ХСМТ, за 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. Причому об'єм сірої речовини первинної рухової кори у таких пацієнтів позитивно корелював *($r = 0.637$, ного0.001)* 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 ден-

---

[1] Рівень травми — шийний і грудний, спостереження у період від 2-х до 24-х місяців після перенесеної травми.

[2] 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.).*

[3] За винятком об'єму 3-го і 4-го шлуночків, котрий у спінальних пацієнтів збільшувався швидше.

[4] 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) T5–C5 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)*".

[5] 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 sensory 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)".*

дритного дерева клітин Пуркіньє синхронно зі збільшенням кількості синапсів на проксимальних відділах, ймовірно, від лазячих волокон *(climbing fibers)* 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[1], у механізмах можуть мати місце ретроградна дегенерація нейронів *(зокрема стовбурових[2])* після аксонотомії чи демієлінізації *(оглянуто у В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев, 2010[3])*, запальна мікрогліальна генералізація патологічного процесу у сенсі долучення дистантних щодо вогнища травми ділянок мозку на тлі хронічного больового[4] чи депресивного[5] розладу, пригнічення гіпокампального нейрогенезу[6] і нейрогенезу у нюховій цибулині[7], розлади центральної ланки системи вегетативної регуляції *(див. том III, с. 18–21, 26)*, пов'язаний з вегетативною денервацією[8] дисбіоз товстої кишки[9] і порушення системи тілесного самоусвідомлення *(див. том III, с. 17, 22–24)*.

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[10]. За даними J. Wu та співавторів *(2014 a)*, у процес дистантної мікрогліальної реакції при ХСМТ у миші втягнуто таламус, гіпокамп і нову кору[11], 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[12]. 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[13], у якості причини тимчасових гіпотензивних

---

[1] Уже в ранньому періоді ХСМТ спостерігають порушення функціональної зв'язності у межах та поміж глобальними функціональними мережами мозку *(A. Athanasiou та співавт., 2017)*.

[2] Постаксонотомічна загибель текто-, вестибуло-, рубро- і ретикулоспинномозкових нейронів, зокрема останніх, розташованих поряд з довгастомозковими центрами регуляції симпатичного тонусу судинної системи і вдиху — RVLM, пре-Бьотцінгерівським ядром, групою C1, у зв'язку з чим можливий розвиток апное сну і розладів судинної регуляції.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с; J. R. Siebert та співавт., 2010; A. C. Conta Steencken та співавт., 2011; K. Swieck та співавт., 2019.

[4] 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.

[5] L. Cadel та співавт., 2018; A. F. Placeres, R. C. Fiorati, 2018; K. Brakel, M. A. Hook, 2019; R. Titman та співавт., 2019.

[6] 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.

[7] M. S. Felix та співавт., 2012.

[8] G. M. Holmes, 2012.

[9] Тобто порушення осі "*мозок — товста кишка*" — "*brain-gut axis*"; K. Brakel, M. A. Hook, 2019; G. M. Holmes, E. N. Blanke, 2019; див. також том III, с. 26–29.

[10] 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.

[11] Зі слів авторів: "*... hippocampus and cerebral cortex between 1.22 and 2.54 mm from bregma*".

[12] 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

[13] Хоча J. M. Wecht та співавтори *(2012)* пов'язують це зі зменшенням фізичної активності пацієнтів, апелюючи до прикладів позитивного впливу денної фізичної активності на когнітивну сферу. *"An association between physical activity and cognitive function has been reported, and theory suggests that age-related cognitive declines may be a consequence of cardiovascular de-conditioning [11, 53, 64]. Although cross-sectional observations among older adults report improved cognitive performance in endurance trained compared to sedentary older individuals [14, 41, 63], the impact of longitudinal exercise training on cognitive function in the elderly appears to be more equivocal [10, 36, 66]. There is a paucity of information available, however, on cognitive aging in very sedentary (i.e., individuals with physical disabilities) versus moderately active individuals (i.e., physically able, but without regular exercise per se). Yet, it can be argued that diminished daily activity level, relative to a younger-healthier cohort, is common among the elderly and the disabled populations, which may pre-dispose these groups to a disproportionally high degree of cognitive dysfunction [43, 48]. In general, due to skeletal muscle paralysis, individuals with SCI reflect a model of extreme inactivity and cardiovas-*

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[1]; більш того, автори припускають роль механізму жорсткішання артеріальної стінки[2] — гіпотетичного судинного механізму сенільних дементивних розладів *(див. п. том II, с. 378–384)* — важливим у формуванні когнітивної дисфункції при ХСМТ. Автори цитують і ряд інших спостережень, котрі аргументують гемоперфузійну природу когнітивної дисфункції при ХСМТ[3],

---

cular de-conditioning the consequence of which may contribute to accelerated cognitive aging. While both groups with SCI are a model of extreme inactivity, the vascular pathology and cognitive effects most likely differ in individuals with paraplegia and tetraplegia; however, if cardiovascular de-conditioning plays a role, routine physical exercise may ameliorate these adverse cognitive effects. Future investigation examining the co-occurrence of cardiovascular de-conditioning and cognitive dysfunction in persons with SCI should be considered a high priority. Limitations Verbal responses to the cognitive testing may have influenced TCD monitoring of the Doppler waveform and flow parameters during cognitive testing as previously reported [7, 9]. Due to motor limitations in our SCI study groups, verbal responses were necessary, therefore, to minimize the differential group effects, all participants provided verbal responses to the cognitive tests. Although performance on the Stroop task is reported to increase HR and BP [2, 37], this was not the case in our study subjects, which may have been a consequence of the battery of cognitive testing administered and acclimation to testing. In addition, the number of SCI subject recruited for testing was relatively small; therefore, these data should be confirmed in a larger cohort. Although chronological age did not differ significantly, the distribution of age among the groups approached significance and may have contributed to the cognitive findings in the group with paraplegia. Finally, continuous recordings of finger arteriolar BP would have been preferable; however, due to morphological changes in the finger arterioles and poor flow dynamics, use of this methodology in persons with SCI, particularly tetraplegia, in our hands has been wrought with errors and inconsistencies; therefore, static brachial pressure are reported".

[1] "*Preliminary evidence suggests increased incidence of cognitive impairment in individuals with paraplegia, which we believe may relate to adverse cardiovascular changes. ... Specifically, in the nonSCI population, cognitive deficits are reported in association with altered autonomic cardiovascular regulation[11.12] systemic hypotension[13–15], and cerebral hypoperfusion[16.17], increased basal blood pressure (BP)[18–21] and arterial stiffness[22–27]. These adverse systemic and cerebral hemodynamic and regulatory changes will be discussed as they relate to the SCI population which, we propose, may contribute to the cognitive deficits observed. ... Evidence in non-SCI individuals suggests that adrenergic stimulation with exogenous epinephrine infusion enhances long-term memory consolidation[28] whereas; non-selective beta-blockade with propranolol significantly impairs long-term memory for emotionally arousing stimuli[29]. However, the relationship between cognitive function and adrenergic stimulation appears to be inversely U-shaped because memory and attention may be diminished at relatively low levels of sympathetic activation but are also impaired with higher levels of stimulation[28–31]. Individuals with SCI above T6 are reported to have diminished sympathetic responses to stress, particularly during upright positioning[32–34], exercise[35], and mental activation[36]. The impact of diminished sympathetic responses to stress on cognitive function is currently unknown in persons with lesions above T6, although an association seems likely. ... The relationship between cardiac vagal tone and cognitive processes has been studied in infants and children, and, in general, higher basal levels of vagal tone are associated with improved sustained attention[37.38]. ... Although anatomically intact, we have demonstrated diminished amplitudes within the high-frequency bandwidth of HRV (i.e. an indirect cardio-vagal estimate) with increasing level and severity of SCI[40.41]. More recently, during a laboratory test of the diving reflex (i.e. cold face test), which should stimulate cardiovagal efferent activity and elicit bradycardia, we demonstrated a paradoxical increase in HR in subjects with tetraplegia and paraplegia suggesting vagal pathophysiology[42], regardless of the level of lesion. Evidence is not available on the possible relationship between alterations in vagal function and cognitive performance in persons with SCI, and investigation into this possible association should be considered, regardless of the level of lesion. In healthy volunteers, an inverse relationship between baroreceptor reflex sensitivity (BRS) and cognition has been suggested, such that lower resting BRS tone (i.e. smaller change in HR for a given change in BP) related to improved attentional performance[11]. However, a subsequent report suggested that the association between BRS and cognitive performance was dependent on tonic BP[43]. Optimal task performance during cognitive testing is related to precise regulation of autonomic cardiovascular control, which is comprised of adrenergic, vagal, and baroreceptor reflex influences. Given the complexity of the association between cognitive performance and autonomic function, the cognitive deficits reported in persons with SCI may reflect, in part, impairment in global cardiovascular autonomic regulation. Autonomic cardiovascular regulation is compromised following SCI, the degree of which may or may not relate to the level and completeness of the spinal lesion as assessed by the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale (AIS)[40.41.44–46]. Although it is likely that the cardiovascular alterations after SCI relate to the degree of de-centralized sympathetic cardiovascular control, accurate assessment of the extent of damage to the spinal sympathetic pathways following SCI is not currently possible[47.48], and the impact on cognitive function is not known. However, the consequence of de-centralized sympathetic innervation seems to influence cardiovascular function differentially by the level of lesion. Specifically, individuals with a spinal lesion above T1 generally present with bradycardia, hypotension, and orthostatic hypotension (OH)[47.49–52] but may also display substantial, unpredictable, and potentially life-threatening increases in BP during bouts with autonomic dysreflexia (AD)[36.53–55]. On the other hand, persons with paraplegia below T6 often present with a clinically normal cardiovascular profile, although reports have suggested chronically elevated resting HR and arterial stiffness[35.56–59]. Thus, the cardiovascular consequences of decentralized autonomic cardiovascular control may play a role in cognitive dysfunction in persons with SCI, regardless of the level of lesion*".

[2] "*In the non-SCI literature there is evidence supporting a link between increased arterial stiffness and cognitive deficits*". 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 [Jia M, Phillips AA, Yung A, Kozlowski P, Krassioukov AV. Cerebrovascular endothelial function is impaired after experimental spinal cord injury. Faseb. J. 2016;30:998.2; резюме — https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.998.2]; 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: Jia M, Phillips AA, Yung A, Kozlowski P, Krassioukov AV. Cerebrovascular endothelial function is impaired after experimental spinal cord injury. Faseb. J. 2016;30:998.2, резюме — https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.998.2).*

[3] "*Several factors, other than cardiovascular and cerebral vascular dysregulation, may also contribute to the cognitive deficits reported in persons*

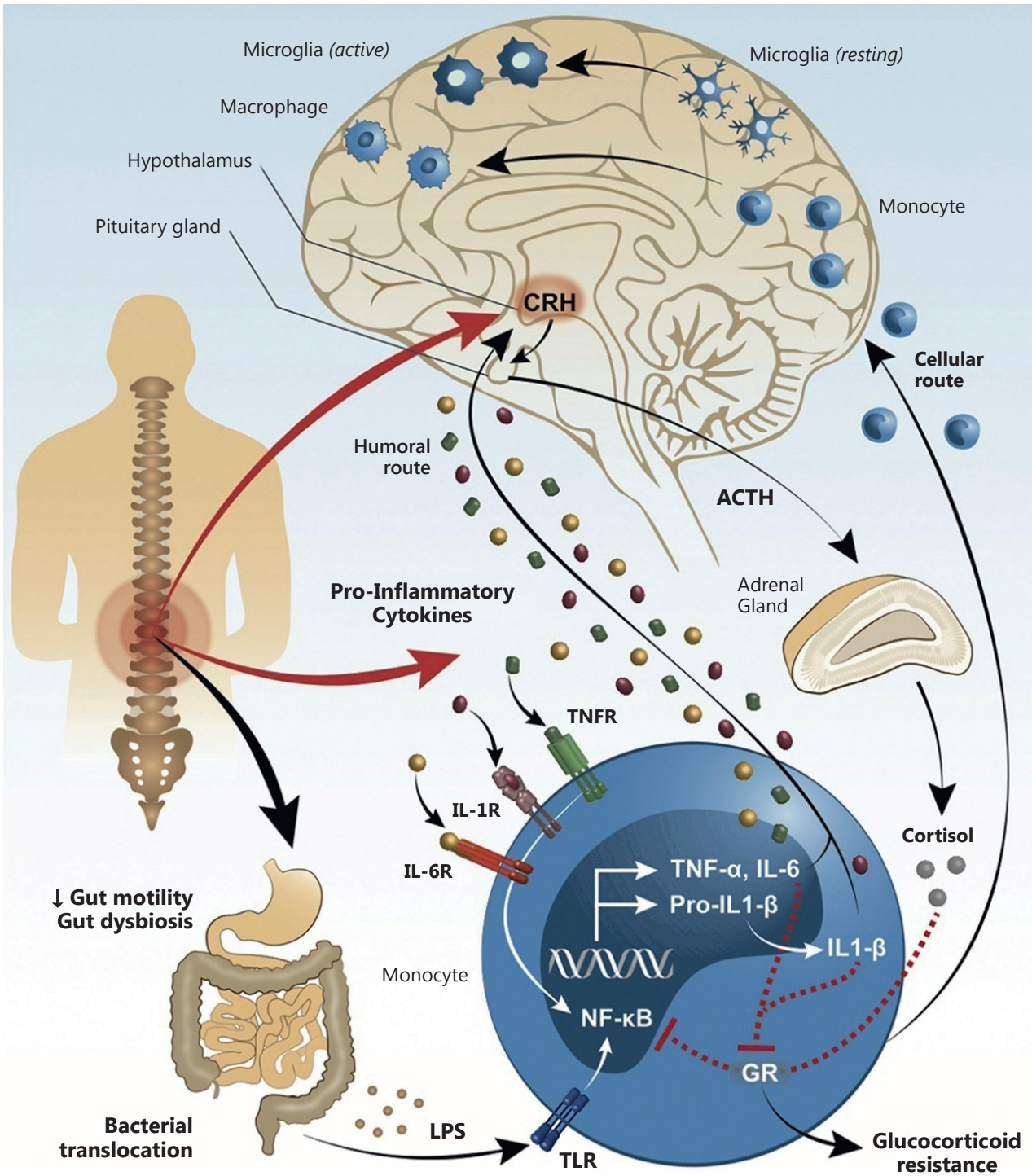


Рис. 10. ХСМТ, товста кишка, мікробіота і головний мозок. K. Brakel і M. A. Hook *(2019)*.
Умовні позначення: ACTH — adrenocorticotropic hormone; CRH — corticosterone releasing hormone; GR — glucocorticoid receptor; IL — interleukin; NF-κB — nuclear factor κB; LPS — lipopolysaccharide; TLR — toll-like receptors; TNF — tumor necrosis factor; TNFR — tumor necrosis factor receptor

серед яких найцікавішими є дані щодо збільшення ризику маніфестації обструктивного апное сну у спінальних пацієнтів[1], особливо на тлі тетраплегії[2], патофізіологічні механізми якого *(апное сну)*, ймовірно, включають і центральні ланки[3] *(A. Sankari та співавт., 2019)*. У найсвіжішій роботі J. M. Wecht та співавтори *(2018)* акцентують значимість досліджуваного ними судинного механізму формування когнітивної дисфункції для пацієнтів з тетраплегією[4], підкреслюють першочергову роль систолічного тиску у реалізації описаних ефектів, у межах висунутої ними раніше схеми патофізіологічної інтерпретації[5] розглядають також і компонент системного порушення симпатичної регуляції[6].

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[7]. R. Sachdeva та співавтори *(2019)*, спираючись на дані щодо часової асоціації судинної гіпертензії і проявів автономної дизрефлексії на тлі ХСМТ[8], а також на дані щодо підвищеного ризику серцево-судинної патології у спінальних пацієнтів[9], розглядають розлад функції серцево-судинної системи у пацієнтів з ХСМТ як основну причину судинного когнітивного дефіциту у спінальних пацієнтів[10]. 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[11], інші соматичні й вісцеральні[12] розлади на тлі ХСМТ, ймовірно, сприяють формуванню залежного від інтероцептивного розладу

---

with SCI. Some of these factors include an increased incidence of disorders of carbohydrate and lipid metabolism, diabetes, and sleep apnea. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism are common findings in the SCI population[91], and our group has reported that individuals with SCI develop these disorders at relatively younger ages than controls[92]. It is well appreciated that dyslipidemia, glucose intolerance, and diabetes mellitus predispose to micro- and macro-vascular disease, which adversely affect tissue perfusion. These adverse affects may result in persistent or episodic cerebral hypoperfusion, thus contributing to the cognitive deficits reported in persons with SCI. The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) is increased in persons with SCI[93], particularly those with tetraplegia[94] compared to age-matched non-SCI controls. As cognitive deficits are associated with OSA in the general population[95–97], individuals with SCI with OSA may be at increased risk of cognitive impairments. Given the increased prevalence of metabolic disorders and OSA in the SCI population, studies addressing the possible association between these disorders and cognitive impairments should be considered a high priority".

[1] D. J. Short та співавт., 1992; S. P. Burns та співавт., 2000.

[2] Сучасний стан розробки проблеми — D. J. Berlowitz та співавт., 2019; M. Graco та співавт., 2019; A. Sankari та співавт., 2019.

[3] 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.

[4] "Participants included 36 nonSCI controls and 67 persons with SCI: 33 with paraplegia *(T2-T12)* and 34 with tetraplegia *(C3-T1)*".

[5] Тобто гіподинамічної перебудови реактивності серцево-судинної системи на тлі ХСМТ.

[6] "*Collectively these findings suggest that resting hypotension and the inability to adequately increase BP during testing may adversely impact task performance and that treatment to increase and normalize BP in persons with tetraplegia may improve cognitive function. The inability to adequately increase BP during cognitive testing in persons with high cord lesions* ***likely stems from loss of integral descending sympathetic vascular control,*** *which is supported by evidence of absolutely low plasma norepinephrineconcentrations at rest and in response to exercise compared to health controls[42.43]". (виділено нами — В. М.)*.

[7] R. Sachdeva та співавт., 2019, використовуючи посилання на: M. Jia та співавт., 2016 *[Jia M, Phillips AA, Yung A, Kozlowski P, Krassioukov AV. Cerebrovascular endothelial function is impaired after experimental spinal cord injury. Faseb. J. 2016;30:998.2, резюме — https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.30.1_supplement.998.2];* A. A. Phillips та співавт., 2016 b, 2018.

[8] Можливо, загострення інфекції сечовивідних шляхів; R. Sachdeva та співавтори (2019), з посиланням на: J. W. Squair та співавт., 2016; M. Hubli та співавт., 2015.

[9] Наприклад, церебрального інсульту — R. Sachdeva та співавтори *(2019), з посиланням* на: J. J. Cragg т*а співавторів (2013)*.

[10] "*Chronic hypertension is known to increase the lower limit of autoregulation, likely via maladaptive remodeling of cerebrovasculature, and thus even less severe episodes of hypotension can be problematic [24]. It is reasonable to envision that this phenomenon may have serious implications for individuals with SCI that suffer both hypertensive and hypotensive episodes concomitantly, presenting a unique double-edged sword for this population. Adding further to the cardiovascular disease risk is the fact that owing to the amplification of various physical, physiological, and environmental risk factors, cardiovascular (and, in turn, cerebrovascular) disease progression is immensely accelerated after SCI [25]. In fact, based on our analysis of a Canadian Community Health Survey, it was found that even after controlling for risk factors such as age and sex, SCI was independently associated with a nearly 3-fold higher risk of cardiovascular disease and 4-fold higher risk of stroke [26]. This is especially concerning in light of the mounting evidence from the non-SCI population, which suggests that essentially any of the stroke etiologies can result in VCI, ranging from mild cognitive impairment to dementia [27]*".

[11] S. S. Khalsa та співавт., 2018.

[12] A. Silvani та співавтори *(2016): "Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. Autonomic dysreflexia refers to episodes of massive sympathetic hyperactivity triggered by reflex stimuli below the lesion in patients with cervical or thoracic spinal cord injury above T5. These episodes occur upon recovery from the acute spinal shock [109] and are characterized by severe hypertension that may result in hypertensive encephalopathy, intracra-*

когнітивного дефіциту у таких пацієнтів: як і при церебральному інсульті[1], 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. том III, с. 17, 22–24)*.

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[2], що аргументує відповідне вдосконалення засобів нейрореабілітації[3]. Приміром, на даний час вивчають фармакотерапевтичні, електростимуляційні, дієтологічні й кореговані нейрореабілітаційні[4] засоби впливу на когнітивну сферу з метою обмежити її дефіцит[5] на тлі перенесеної ХСМТ[6]. 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. том II, с. 70–117)*, 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. том III, с. 17, 22–24)*, 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.

---

nial or retinal haemorrhage, seizures or even sudden death [110]. Headache, anxiety, facial flushing and extensive diaphoresis above the level of the lesion often precede the onset of the hypertensive crisis. The most common stimuli originate from the bladder or rectum". P. Tahsili-Fahadan ma R. G. Geocadin (2017): "The outflow of both divisions of the ANS [autonomic nervous system] is from the spinal cord: parasympathetic fibers from the cervicosacral (S2-S4) and sympathetic fibers from the thoracolumbar (T1-L2/L3) segments. Therefore, pathologies that involve the brain stem or spinal cord injury (especially at cervical and high thoracic levels above T5) can result in autonomic dysreflexia and impaired cardiac function.[141–143] Early after spinal cord injury, increased vagal tone along with bradycardia and (orthostatic) hypotension may evolve. However, after resolution of the initial spinal shock, sympathetic hyperactivity may develop and induce episodic and dramatic rises in blood pressure. The sympathetic hyperactivity can be triggered by minor stimulations below the level of injury, such as bladder distension or catheterization. Of note, some manifestations of autonomic hyperactivity such as diaphoresis occur above the level of spinal injury.[144] The brain stem and spinal cord pathologies associated with cardiac changes include stroke[145] tumors, chiari malformation[146] syringobulbia and syringomyelia[147.148] traumatic spinal cord injury[149] and demyelinating diseases (such as multiple sclerosis[150], neuromyelitis optica[151] and transverse myelitis[152])".

[1] Йдеться про аназогнозію при постінсультній геміплегії *("anosognosia for hemiplegia"; T. A. Klein ma співавт., 2013): "As already proposed byVocat and Vuilleumier(2010), AHP and error unawareness might share some neuroanatomical correlates. Poor insight into the consequences of a neurological disease is related to poor treatment outcome and reduced treatment compliance. Sometimes anosognosia is also accompanied by a disturbance of the sense of agency and the sense of limb ownership (Karnath and Baier, 2010). In general, anosognosia can be observed following both right and left hemispheric brain damage with some predominance of appearance following right hemispheric insult. In the acute phase of a neurological disease, anosognosia is observed quite often: In a meta-analysis of 27 studies a median of 26 % of patients following right hemispheric and a median of 10 % of patients following left hemispheric stroke showed signs of nosognosia (Jehkonen et al., 2006). The insular cortex has often been associated with deficit awareness (Karnath et al., 2005; Prigatano, 2009; Craig, 2010). Other relevant brain areas in AHP are the prefrontal cortex, the inferior parietal lobe, the angular gyrus, the supramarginal gyrus, and the anterior temporal lobe (Prigatano and Shacter, 1991). Especially during the first days of acute illness, damage to the posterior insular is predictive for developing anosognosia. Vocat and colleagues showed that in patients withsustained unawareness frontal and parietal brain areas were also affected (Vocat et al., 2010). There might be two subcomponents of error processing: an early component that is not dependent on any kind of proprioceptive feedback but solely based on the efference copy of the executed action, and a second component that is more about the evaluation of the error and potential adjustments to avoid future errors of a similar kind (see Vocat and Vuilleumier, 2010 for a similar account of deficit awareness). Similarly, Prigatano (2010) claims that self-awareness is necessary for performance monitoring. This self-referential information (provided by interoceptive awareness, Craig, 2010) has to be integrated with external information (supplied by exteroceptive awareness,Craig, 2010) in order to come up with an accurate view of the situation or the action and its outcome, respectively. It has been suggested that this integration takes place in the insular cortex (Craig, 2011). When the representation of internal or external information is corrupted (what might be the case following brain lesions), deficient decisions or profound problems in awareness of the outcome of a decision/action might be the consequence. Although several brain areas have been discussed to play a role in AHP (for reviews on AHP in general see e.g.,Vuilleumier, 2004; Vocat and Vuilleumier, 2010), the insular cortex seems to play a prominent role in deficit awareness. The complex connectivity patterns of anterior and posterior insular cortex might suggest that awareness in general is the product of a network of brain regions all providing different kinds of information which finally allow awareness for internal and external information (e.g.,Vocat and Vuilleumier, 2010). However, studies directly linking symptoms of AHP to electrophysiological (Pe) or functional (fMRI) correlates of error awareness are missing so far".*

[2] X. Li та співавт., 2020, з посиланням на: M. A. Smith та співавт., 2006; J. A. Anguera та співавт., 2010.

[3] 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.

[4] Лише ці засоби демонструють статистично значущий позитивний вплив.

[5] І таким чином покращити фізичну й психологічну реабілітацію та соціальну реінтеграцію спінальних пацієнтів.

[6] N. Pacheco та співавт., 2019; один із перспективних варіантів — G. Maresca та співавт., 2018.

* * *

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, ліквородженного, 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[1]. Тому, думаємо, ізольований головний мозок лише прискорить своє[2] руйнування підсвідомими спробами віднайти чи відродити у собі довершену топологічну подобу того, чим була єдність мозку й тіла.

[1] Навіть на рівні людської популяції, тобто за умови непрямого прилучення вселюдської пізнавальної потуги.

[2] Суб'єктивізація поняття "*мозок*" тут — риторична.

SERPENTARIUM

andante sostenuto

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?

дизайн і його недоліки[1]

Дослідження виконано на 287-ми експериментальних тваринах — 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. Тварин 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 виконання роботи дотримувались правил біоетики, гуманного поводження з тваринами, регламентованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС *"Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (1986),* Європейською Конвецією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей *(1986)* та Законом України №3447-IV *"Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006)*.

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 тран-

[1] ***Як виявилося уже після завершення роботи, перебіг модельованої травми у лінійних тварин обох зазначених нижче установ може відрізнятися, що, на жаль, підважує значимість висновків представленого дослідження, опублікованих у низці праць:*** Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжн. неврол. журн. 2016;6:13–19; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжн. неврол. журн. 2016;7:20–26; Козявкін В. І., Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83–9; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клінічна Хірургія. 2017;1:64–66; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44–47; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69–73; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжн. неврол. журн. 2017;1:12–17; Tsymbaliuk V, Medvediev V et al. The effect of NeuroGelTM with neural crest stem cells implantation on motor function recovery after experimental spinal cord injury. Abstracts of the 3rd Congress of the European Academy of Neurology (24–27 June 2017; Amsterdam, Netherlands); In: European Journal of Neurology. 2017;24 Suppl 1. 801 p. EP 1199, P. 223; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. 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. Міжн. неврол. журн. 2017;7:16–22; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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. Міжн. неврол. журн. 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 типовими, розведеними на базі лінії *Wistar*.**

*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$_{JUV}$" підгрупа для вивчення динаміки спастичності *(n = 8)*: ""	**32** ІФ НАНУ *(24)* ДУ"ІНХ НАМНУ" *(8, "")*	~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; "")*, 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	"**CΦRP**$_{ALIEN}$"	**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 — несправжньо-оперовані** 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**. —несправжньооперовані	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**$_{\Sigma}$”	**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
17		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**♂” *(самці, n = 6)* “**NG+СКНГ**♀” *(самки, 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 *(спинного мозку на рівні T_{11})*; **NG** — макропористий гідрогель *“NeuroGel”*; **ЕНМГ** — електронейроміографія; Н-рефлекс — рефлекс Гофмана; жовтим позначені комірки, у яких відображені інтегральні групи, сформовані за участю тварин даного дослідження та попередніх досліджень *(групи “**ЛПП**$_{Σ}$” та “**NG**$_{Σ}$”)*; **ТТНЦ** — трансплантація тканини нюхової цибулини; **ТТФМ** — трансплантація тканини фетального мозочка; **ТТФН** — трансплантація тканини фетальної нирки; **НСК** — нейрогенні стовбурові клітини; **СККМ** — стовбурові клітини кісткового мозку; **СКНГ** — стовбурові клітини нервового гребеня; **СΦRP**$_{ALIEN}$ — 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 *(група “**ЛПП**$_{juv}$”)*; **ΧΙΤΩ** — назва експериментальної групи *(імплантація хітозанового ксероматриксу)*; від грецьк. *χιτών* — одежа, шкіра, оболонка.

сплантацію тканинних чи штучних елементів у зону перетину здійснювали одразу ж після моделювання ЛПП. Оперативні втручання здійснювали за загального знеболення, що досягали шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину[1] і кетаміну[2], здебільшого після фіксації тварини у спеціальній пастці *(дорослі тварини)* чи мануально *(молоді і дорослі тварини)*. Після ламінектомії[3] здійснювали перетин лівої половини поперечника спинного мозку на нижньогрудному рівні *(рис. 11, 12)*[4]. Після

[1] *"Sedazin";* Biowet, Польща; ~15 мг/кг. ~15 мг/кг. Тут і надалі: точне визначення індивідуальної маси у експериментальних тварин на момент хірургічного втручання не здійнювали, користувались приблизними, усередненими показниками, у зв'язку із чим подаємо примірне оптимальне дозування препаратів.

[2] *"Calypsol";* Гедеон Ріхтер А. О., Угорщина; ~70 мг/кг.

[3] 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 ростарально)* 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)* ростального 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.

[4] **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 рукояткою 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 вени *(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; 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)* 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 *(Sprague-Dawley, кількість спостережень n = 1)* — на рівні хребця L_6 *(R. G. Curless та співавт., 1977; на думку авторів, різниця локалізації*

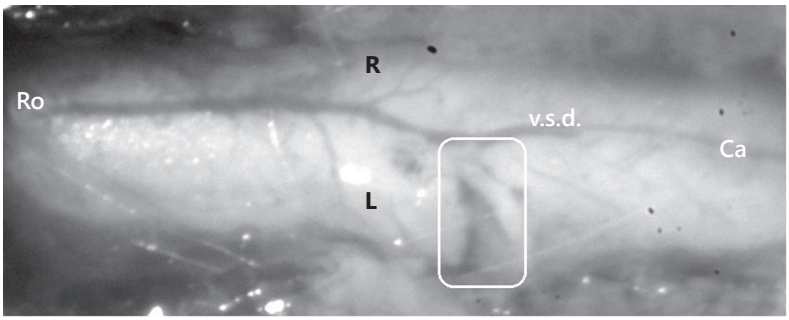


Рис. 11. Вигляд операційного поля одразу після виконання **ЛПП**.
Умовні позначення: Ro — рострально, Ca — каудально, R — праворуч, L — ліворуч, v.s.d. – vena spinalis dorsalis.
Рамкою окреслено зону **ЛПП**. Зб. ×12

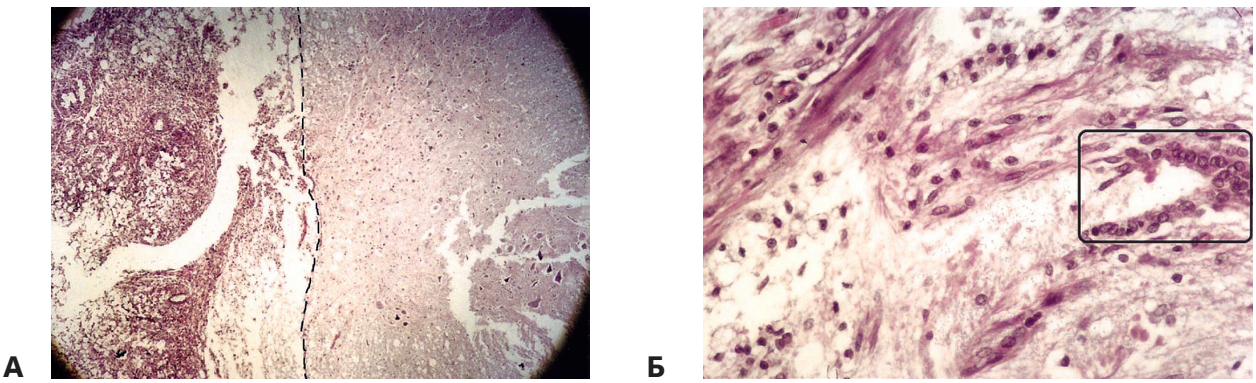


Рис. 12. Зона виконання **ЛПП** через 1 (**А**) та 2 (**Б**) тиж. після втручання. Епендимарна стінка центрального каналу наполовину зруйнована (**А, Б**). Зона **ЛПП** заповнена нейроінженерним матриксом (**А**). Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. ×50 (**А**), ×400 (**Б**)

гемостазу проводили контроль повноти перетину пучків лівої частини спинного мозку[1]. Після самовільної

ділянки планованої травми повинна складати 15–20 мм каудальніше порівняно з дорослими екземплярами). 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] 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

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[1] у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли розчином повідон-йоду[2]. З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5[3] у дозі ~0.6 млн ОД на 1 кг живої маси[4]. Як протизапальну і протинабрякову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону[5] у дозі ~8 мг/кг живої маси[6]. Після вказаних маніпуляцій тварин протягом 2–4 годин утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря *(30 °C)*[7]. У подальшому тварин утримували у спеціальних клітках із зовнішнім розміром дна ~40×30 см і зовнішньою висотою ~16 см[8] по 3–6 особин при середній температурі 21–24 °C, за умов постійного 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[9].

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[10].

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 венозних 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)*.

[1] Ум. номери *"0", "1"*, ПО *"Хімволокно"*, Київ.

[2] *"Бетадин"*, EGIS, Угорщина.

[3] ВАТ *"Київмедпрепарат"*.

[4] 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.

[5] KRKA, Словенія.

[6] 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)*.

[7] 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.

[8] У роботі — Козявкін В. І., Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83–9 — розмір цих кліток позначено як 40 × 30 × 15 см; зовнішній розмір верхньої площини клітки — ~50 × 36 см.

[9] У роботі — Козявкін В. І., Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спасстичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83–9 — розмір цих кліток подано помилково, як *"30 × 20 × 10 см"*; зовнішній розмір верхньої площини клітки — ~43 × 28 см.

[10] 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 не проводили *(за винятком випадків, обумовлених цілями інших перехресних досліджень)*. Реєстрували лише явні випадки ушкодження контрлатеральної частки *(значення показника функції задньої контрлатеральної місцю травми кінцівки — **Mi**$_{contra}$ — строго менше 11-ти балів BBB; методологія оцінки показника у балах шкали BBB — див. том I, с. 109–118)*. 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)*. 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

імплантати і трансплантати[1]

I. Макропористий гідрогель типу NeuroGel *(NG) (рис. 13 А)* — полімерний матеріал, синтезований в лабораторії E. Pinet[2] 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[3]. Фрагмент нативного гідратованого матриксу **NG** розміром 2 мм^3 з дотриманням правил асептики імплантували у зону ЛПП однієї тварини. У тварин групи "**СΘRP$_{ALIEN}$**" 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. 13 Б)*, більшою механічною тривкістю та пружністю. У тварин групи **"ΧΙΤΩ"** у зону ЛПП імплантували фрагменти *(рис. 14)* тунельованого ксероматриксу *(від грецьк. Ξερός — сухий)* на основі хітозану амінополісахариду 2-аміно-2-дезокси-b-D-глюкану[4].

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 *"**СΘRP$_{ALIEN}$**"* на останньому терміні спостереження виявляли 3 тварини з підозрою на парез задньої контрлатеральної кінцівки *(**Mi$_{contra}$** — по 10 балів BBB);* у групі *"**ΧΙΤΩ**"* 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 *"**ΤΤΗЦ**"* — на останніх термінах спостереження виявляли 2–3 тварини з ознаками парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(**Mi$_{contra}$** — 9–10 балів BBB);* у групі *"**ΤΤΦΜ**"* на останньому терміні спостереження виявляли 2 тварини з явищем парезу задньої контрлатеральної кінцівки *(**Mi$_{contra}$** — 2 і 7 балів BBB); у групі **"ΤΤΦΗ"*** 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)* показник функції задньої іпсилатеральної місцю травми кінцівки *(**Mi$_{ipsi}$**)* був на рівні ≥10 балів BBB *("**NG+НСК**"* — 1 випадок, ***Mi$_{ipsi}$** — 10 балів BBB; "**СΘRP$_{ALIEN}$**"* — 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 *"**СΘRP$_{ALIEN}$**",* 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. 115-118. 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 розтягнутого 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.

[1] **Написано на основі даних E. Pinet, Ю. Я. Ямінського, О. А. Рибачук, Р. Г. Васильєва, Ю. Ю. Сенчика і Р. Б. Козакевича.**

[2] FISO Technologies Inc., Quebec, Canada.

[3] 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. 13); 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 а)*.

[4] Утворюється при виробничому дезацетилюванні хітину панцирів червононогих крабів та нижчих грибів. Хітозан середньої молекулярної ваги *(Chitosan medium molecular weight; CAS Number — 9012–76–4; "Sigma–Aldrich", США)* розчиняли у водному розчині оцтової кислоти *(2 % Aqua solution)* для одержання 2 % розчину хітозану. У розчин вносили наважку багатошарових вуглецевих нанотрубок з чистотою 99.8 % *(1 масовий % розчину; ТОВ "ТМ Спецмаш", Київ),* диспергували ультразвуковим змішувачем протягом 20 хвилин, змішували 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 *(1 M Aqua solution; Sodium hydroxide 99.9 %, CAS Number 1310–73–2; "Sigma-Aldrich", США),* заготовки обробляли глутаровим альдегідом *(1 % Aqua solution; Glutaraldehyde solution 25 % in H_2O, CAS Number 111–30–8; "Sigma-Aldrich", США)* з метою підвищення механічної стійкості, отримані композити промивали дистильованою водою, висушували у повітряному середовищі при 70 °C протягом 4 год, тунелеутворюючий каркас вилучали *(рис. 14; R. B. Kozakevych, Yu. M. Bolbukh та співавт., 2016; R. B. Kozakevych, T. I. Petriv та співавт., 2016)*.

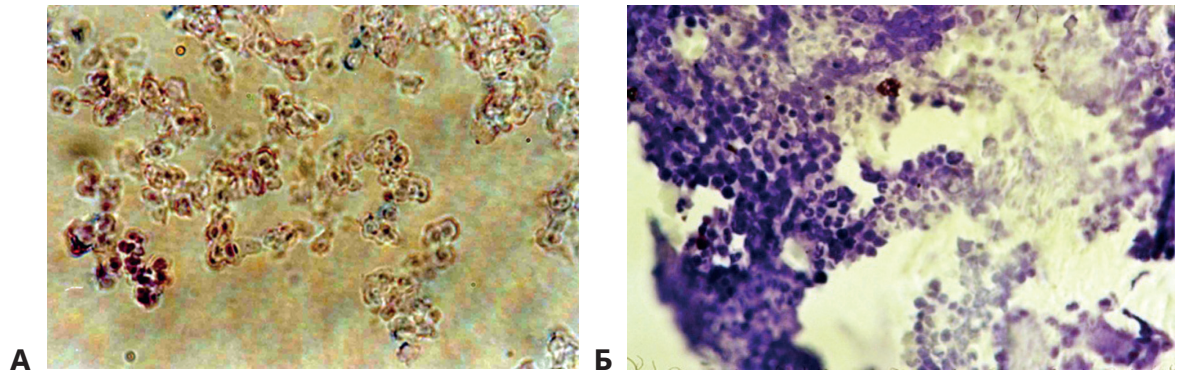


Рис. 13. Структура застосованого макропористого гідрогелю (**NG**, **А**) та його мезопористого аналогу (**Б**) у нативних умовах. Забарвлення гематоксилін-еозином (**А**) та тіоніном за Нісслем (**Б**). Зб. ×50 (**А**), ×20 (**Б**)

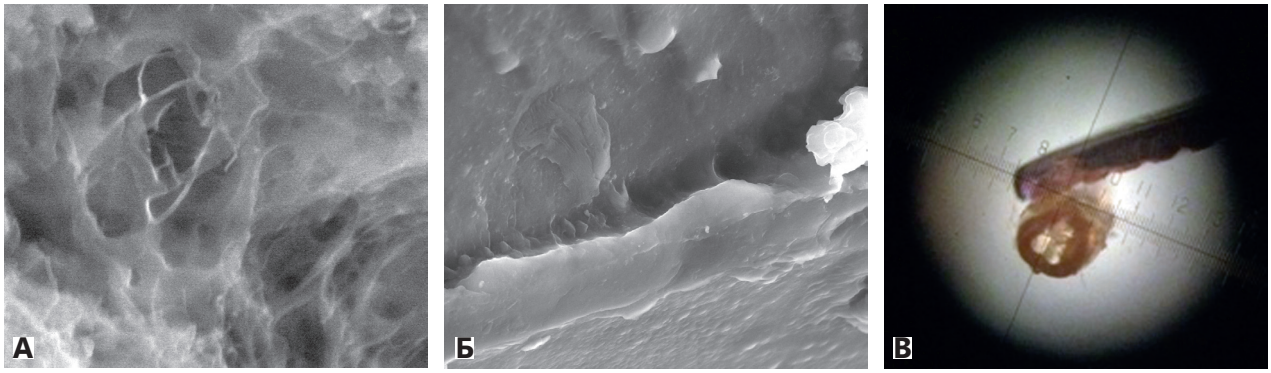


Рис. 14. Скануюча елетронно-мікрофотограма поверхні хітозанового ксероматриксу (**А, Б**) та мікрофото його тунельованого варіанта *(R. B. Kozakevych та співавт., 2016*[1]*)*. Масштаб електрономікрофотограм наведено у правому нижньому куті, ціна пронумерованих поділок мірної лінійки мікрофото (**В**) — 1 мм

[1] Kozakevych RB, Bolbukh YuM, Tertykh VA, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, 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", Workshop "Nanostructured biocompatible / bioactive materials"; 2016 May 17–18; Kyiv. Kyiv: Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS Ukraine; 2016. p. 172. Kozakevych RB, Petriv TI, Medvediev VV, Rybachuk OA, Vasyliev RG, Zienkiewicz-Strzalka M. 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";* 2016 may 19-21; Kyiv. Kyiv: National Bogomoletz Medical University; 2016. c. 19–20.

II. Нюхову цибулину *(НЦ)* отримували у щурів-самців[1] відразу після забиття шляхом передозування суміші зазначених вище наркотичних засобів[2]. **Фетальний мозочок**[3] і **фетальну нирку**[4] вилучали у пло-

[1] 5.5 міс., 300 г; ДУ "ІНХ НАМНУ"; до загального переліку тварин роботи не включені.

[2] 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.

[3] Вагітну самку щура наркотизували сумішшю зазначених вище наркотичних засобів, фіксували на операційному столику черевцем догори. Черевце голили, шкіру обробляли розчином бетадину *("EGIS" Pharmaceutical works Ltd [за ліцензією компанії "MUNDIPHARMA AG", Швейцарія] 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.

[4] Вагітну самку наркотизували вказаним вище чином, фіксували на операційному столику черевцем догори, з дотриманням правил асеп-

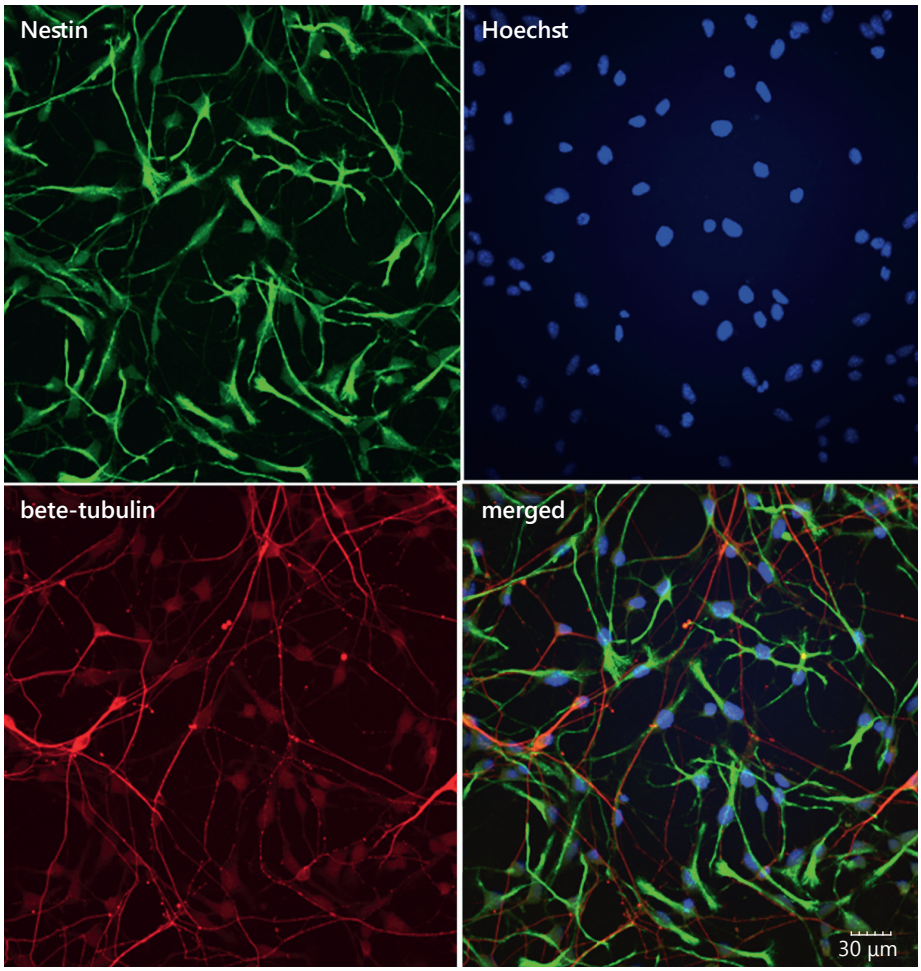


Рис. 15. Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародка GFP-позитивної миші, на 5 добу культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти Nestin *(зелений колір)*, βIII-тубуліну *(червоний колір)*, а також забарвлення за Hoechst *(синій колір);* конфокальне суміщення *('merged'; праве нижнє зображення).* Масштабний відрізок наведено на правому нижньому зображенні *(30 мкм)*

да щура 18-ти діб гестації *(E18)*. Кількість життєздатних клітин у трансплантатах становила[1] 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 °C, тривалість однієї трансплантаційної сесії складала кілька годин, напевне, найчастіше — 2.5–3 год.

тики 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 °C.

[1] 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.

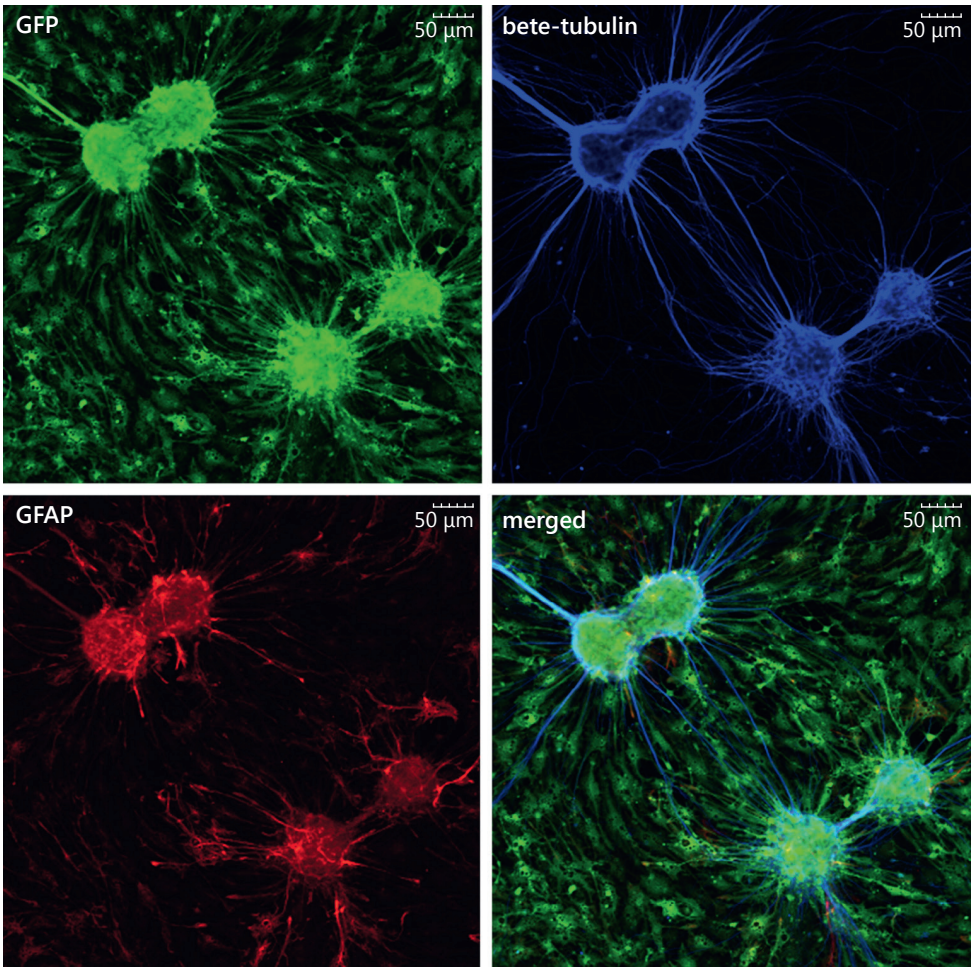


Рис. 16. Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародка GFP-позитивної миші, у присутності матриксу ng на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення *(merged).* Масштабний відрізок наведено у правому нижньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*

III. Нейрогенні стовбурові клітини *(НСК)* отримували у плода генетично модифікованої миші на 17-ту добу гестації[1], культивували у багатокомпонентному середовищі[2] у присутності 10 нМ фактора росту фібробластів 2[3], через 5 діб у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3 і культивували протягом 10-ти діб *(рис. 17–20),* до моменту трансплантації. **Стовбурові клітини кісткового мозку** (**СККМ**) отримували у трансгенних мишей-самців *(див. вище)*, віком 3 міс, масою 40 г шляхом вими-

[1] **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").* Життєздатність клітин визначали методом проточної цитометрії на лазерному цитофлюориметрі-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. 15, 16).*

[2] 96 % Neurobasal, 2 % B-27 Supplement, 1 % Glutamax, 0.1 % Sodiumpyruvate, 0.1 % NAC, 0.5 % пеніцилін/стрептоміцин — *"Gibco"*, Велика Британія.

[3] "*Sigma*", США.

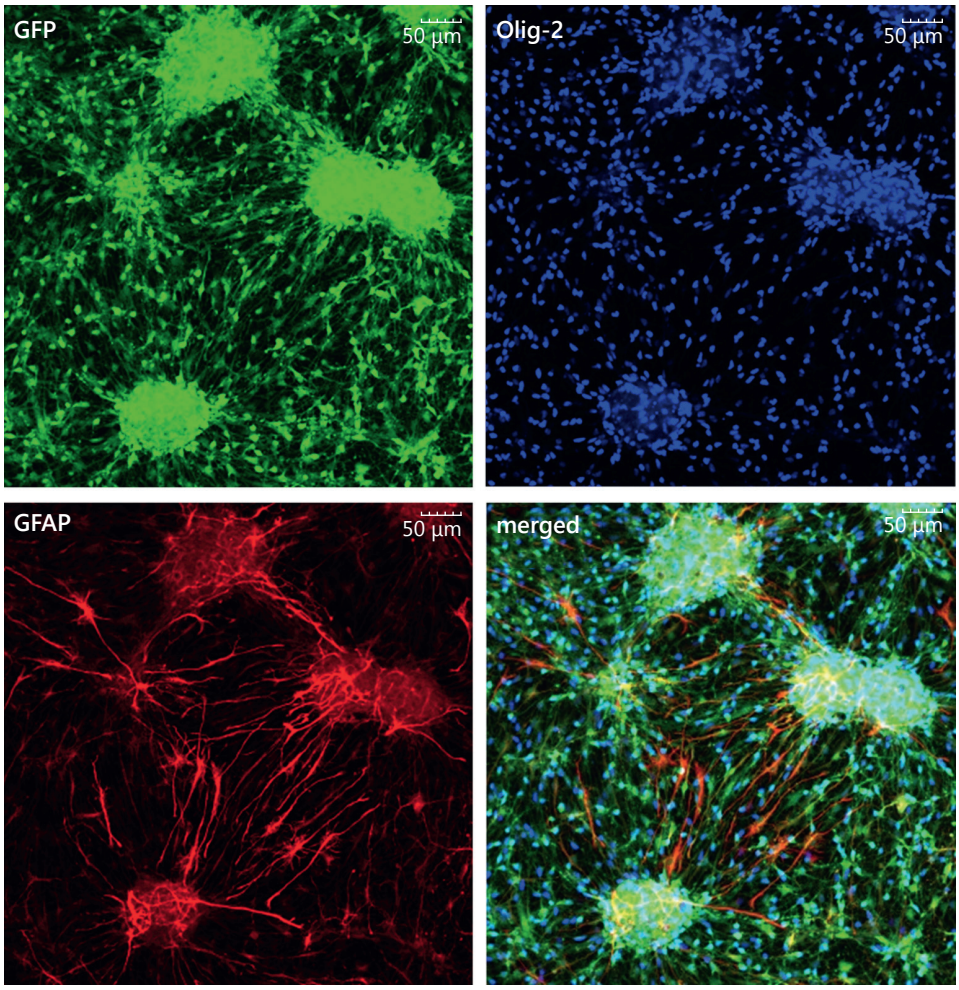


Рис. 17. Фенотип клітин, отриманих з гіпокампа зародка GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків. Конфокальне суміщення *(merged)*. Масштабний відрізок наведено у правому нижньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*

вання зі стегнових кісток[1], культивували за стандартних умов[2], фенотипували[3], досліджували на здатність до

[1] Вимивання здійснювали середовищем RPMI-1640 *(Sigma, США)*. З цією метою у глибоко анестезованої тварини *(внутрішньоочеревинне введення суміші розчинів ксилазину ["Sedazin", "Biowet", Польща; 15 мг/кг] та кетаміну ["Calypsol", "Гедеон Ріхтер А. О.", Угорщина; 70 мг/кг])* 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)* %.

[2] 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)*.

[3] Фенотипування здійснювали за маркерами CD34, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 з використанням моноклональних антитіл до мембранних антигенів миші, мічених флуорохромами *("Becton Dickinson", США)*.

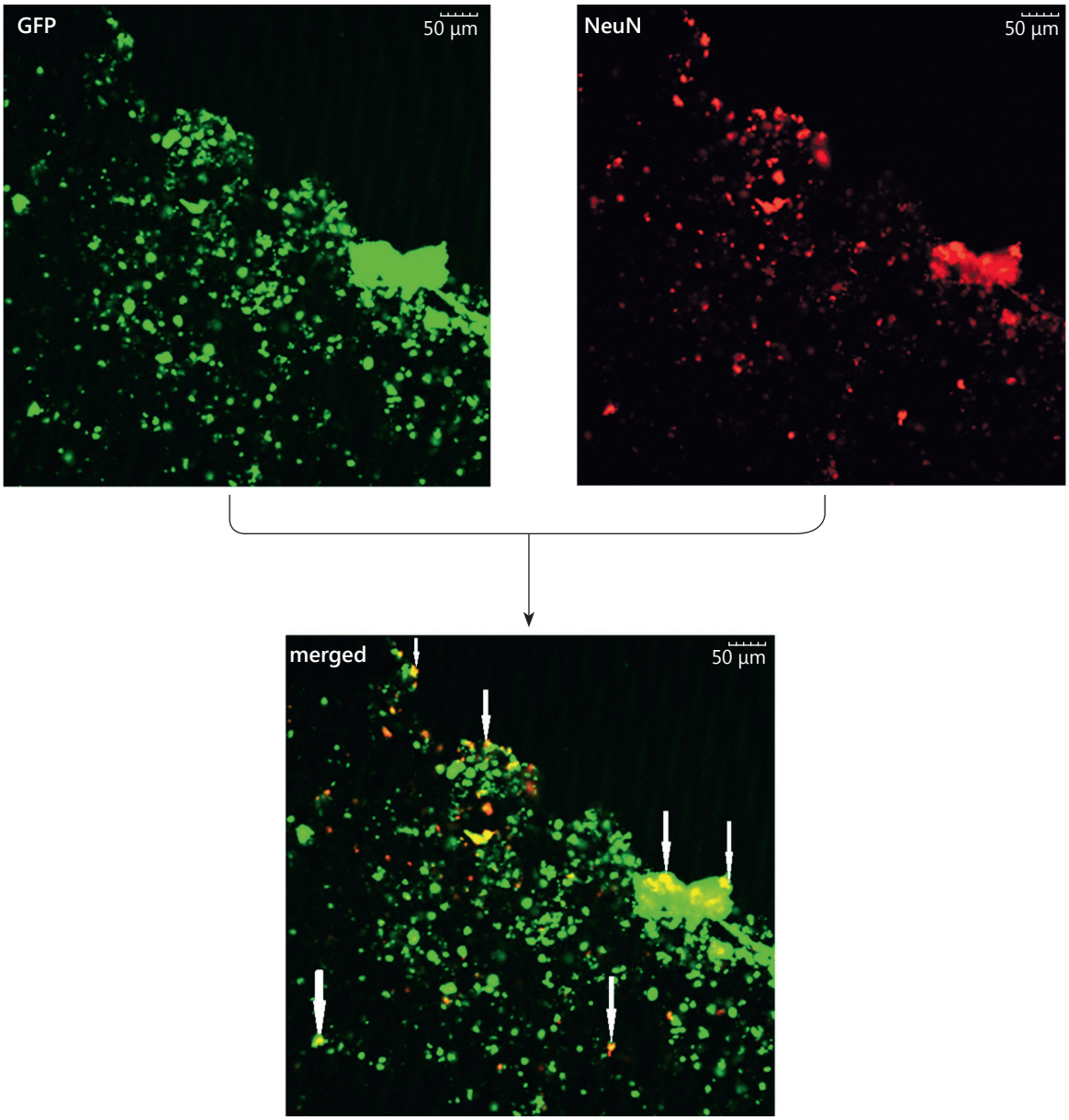


Рис. 18. Фрагмент матриксу NG, асоційованого з НСК, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)* і NeuN *(червоний колір)*, конфокальне суміщення *(merged)*. 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)*

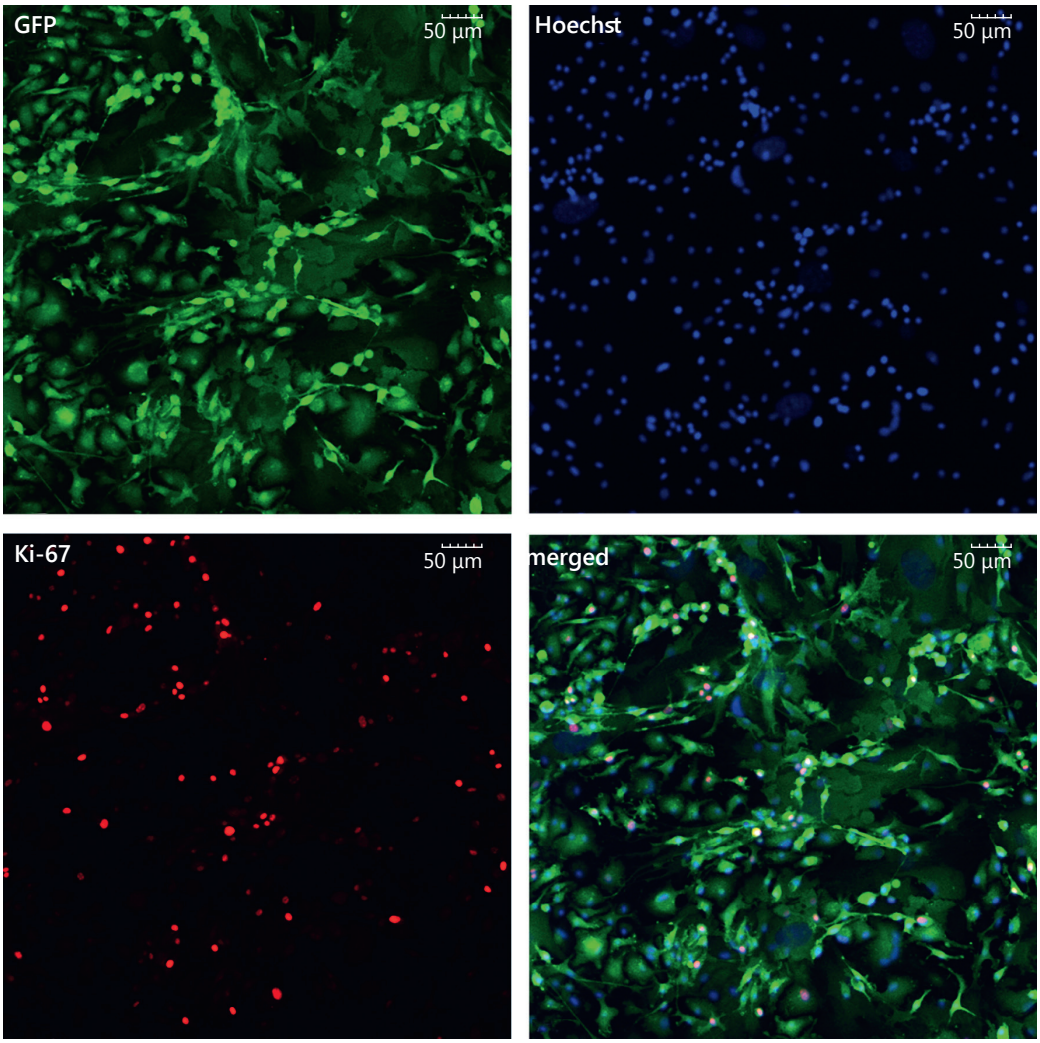


Рис. 19. Фенотип клітин *(СККМ)*, отриманих з кісткового мозку зрілої GFP-позитивної миші, у присутності матриксу NG на 10-ту добу сумісного культивування. Мікрофотографії флуоресцентної картини при забарвленні ядерним барвником (Hoechst) та та при непрямому імуногістохімічному забарвленні антитілами проти GFP і Ki-67. Конфокальне суміщення *(merged)*. Масштабний відрізок наведено у правому верхньому куті *(50 мкм)*

направленого диференціювання в адипогенному та остеогенному напрямках[1]. Через 5 діб культивування *(рис. 18)* у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3, культивували протягом 10 діб *(рис. 19)*, до моменту трансплантації. **Стовбурові клітини нервового гребеня (СКНГ)** отримували з експлантів потовщення піхви фолікула вібриси зрілої генетично модифікованої миші-самця

[1] Адипогенне диференціювання включало культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози *(4.5 г/л; "Sigma", США),* 5 % конячої сироватки та 10 % ембріональної телячої сироватки *("Sigma", США),* 1 мкл дексаметазону *("Sigma", США), 200 мкл індометацину ("Sigma", США),* 500 мкл ізобутилметилксантину *("Sigma", США)* та 5 мкг/мл інсуліну *("Sigma", США);* середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання включало: DMEM з низьким вмістом глюкози *(1 г/л; "Sigma", США),* 10 % ембріональної телячої сироватки *("Sigma", США),* 100 нМ дексаметазону *("Sigma", США),* 10 мМ β-гліцерофосфату *("Sigma", США)* та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату *("Sigma", США)*. Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 30 діб. За вивченими ознаками отримана культура відповідала мінімальним критеріям культури СККМ.

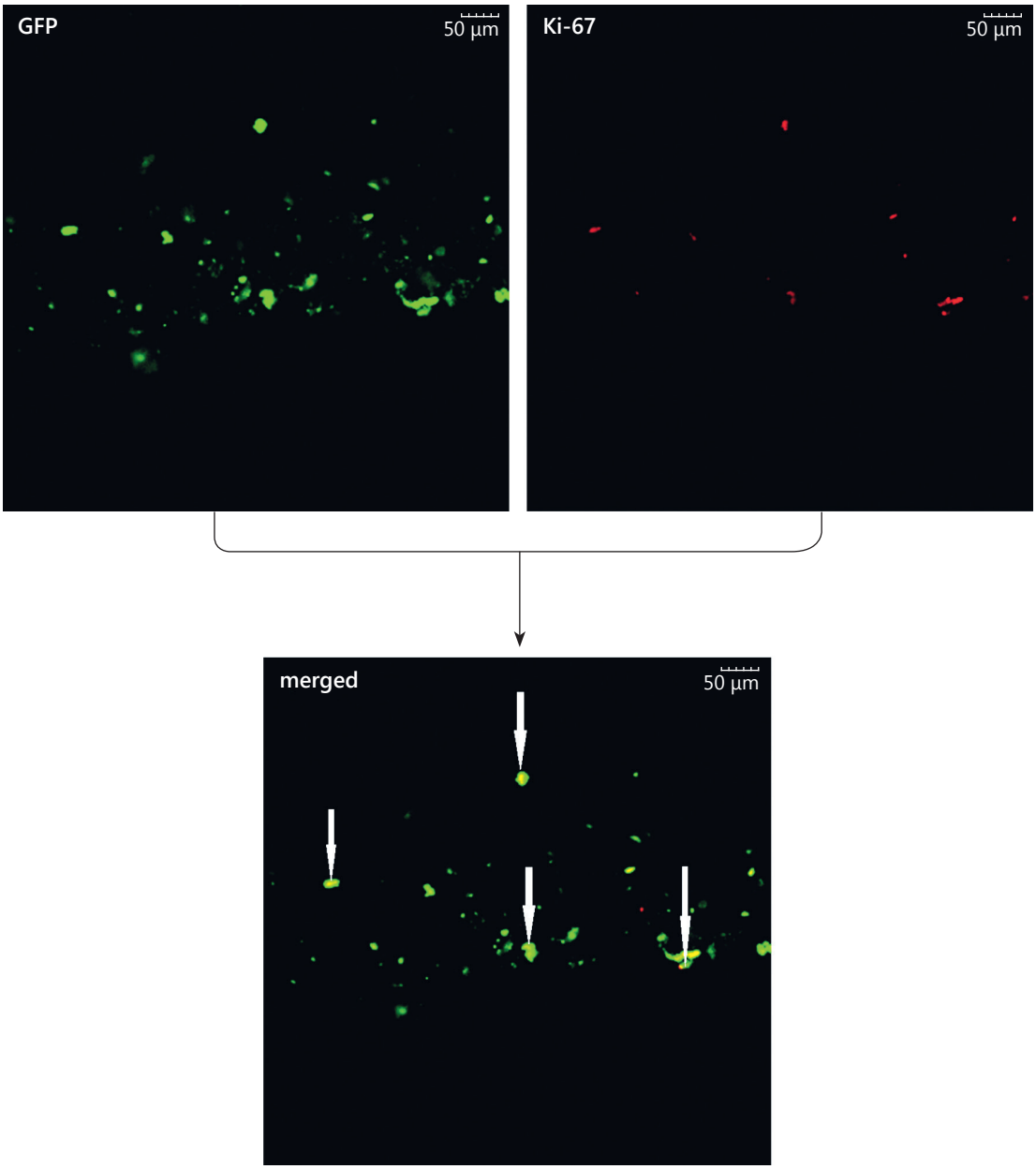


Рис. 20. Фрагмент матриксу NG, асоційованого з СККМ, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти вказаних у лівому верхньому куті білків, конфокальне суміщення *(merged)*. Фокус перегляду — крайова зона фрагмента розміром 2 мм^3. Стрілками вказано нейрональні прекурсори, похідні СККМ. Масштабний відрізок наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*

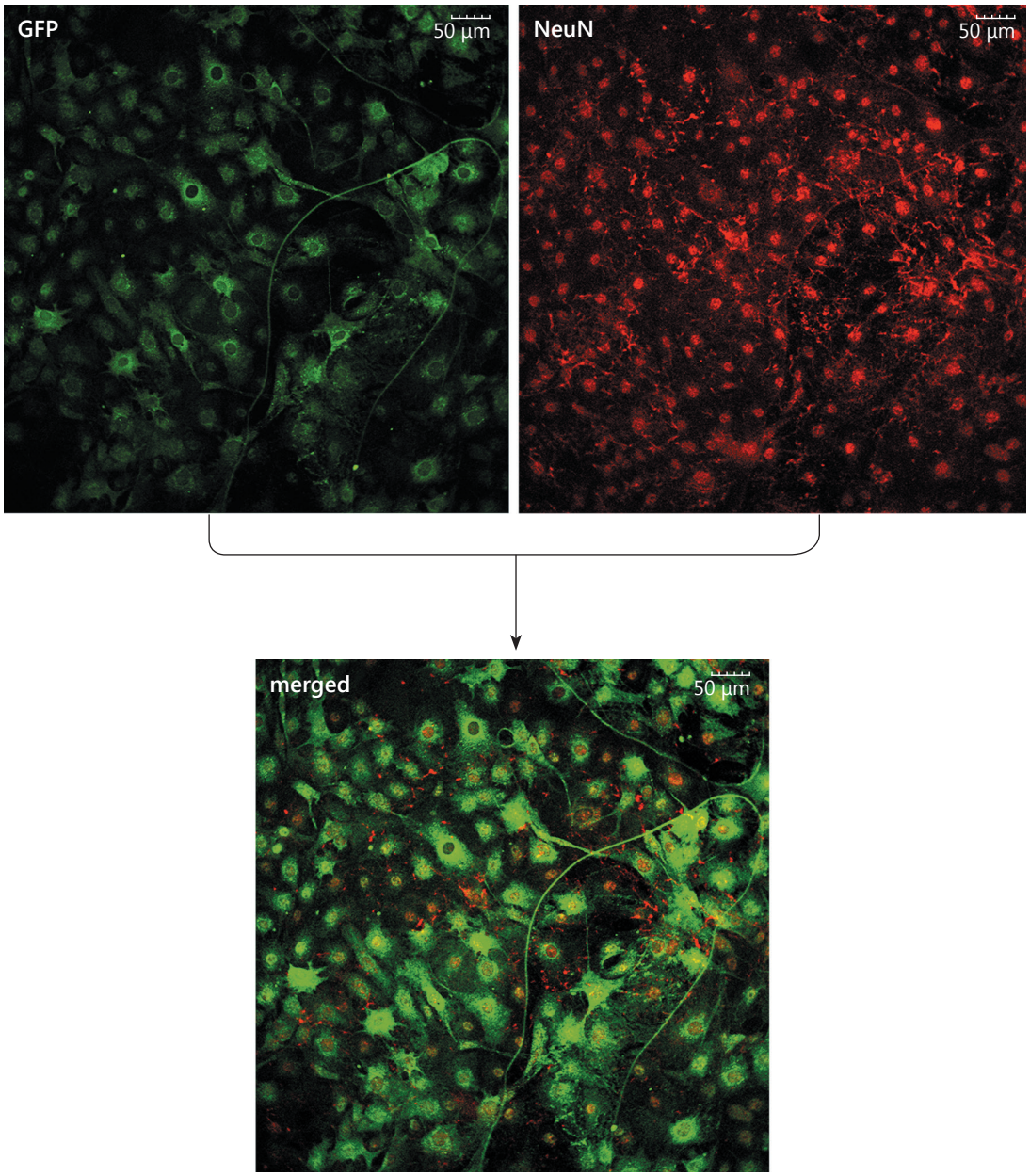


Рис. 21. Фенотип клітин (**СКНГ**), отриманих із зони потовщення піхви волосяного фолікула вібриси зрілої GFP-позитивної миші, на 10-ту добу сумісного культивування з матриксом NG. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)*, NeuN *[Neuronal Nuclei] (червоний колір)*. Конфокальне суміщення *(merged)*. Масштабний відрізок наведено у правому верхньому куті *(50 мкм)*

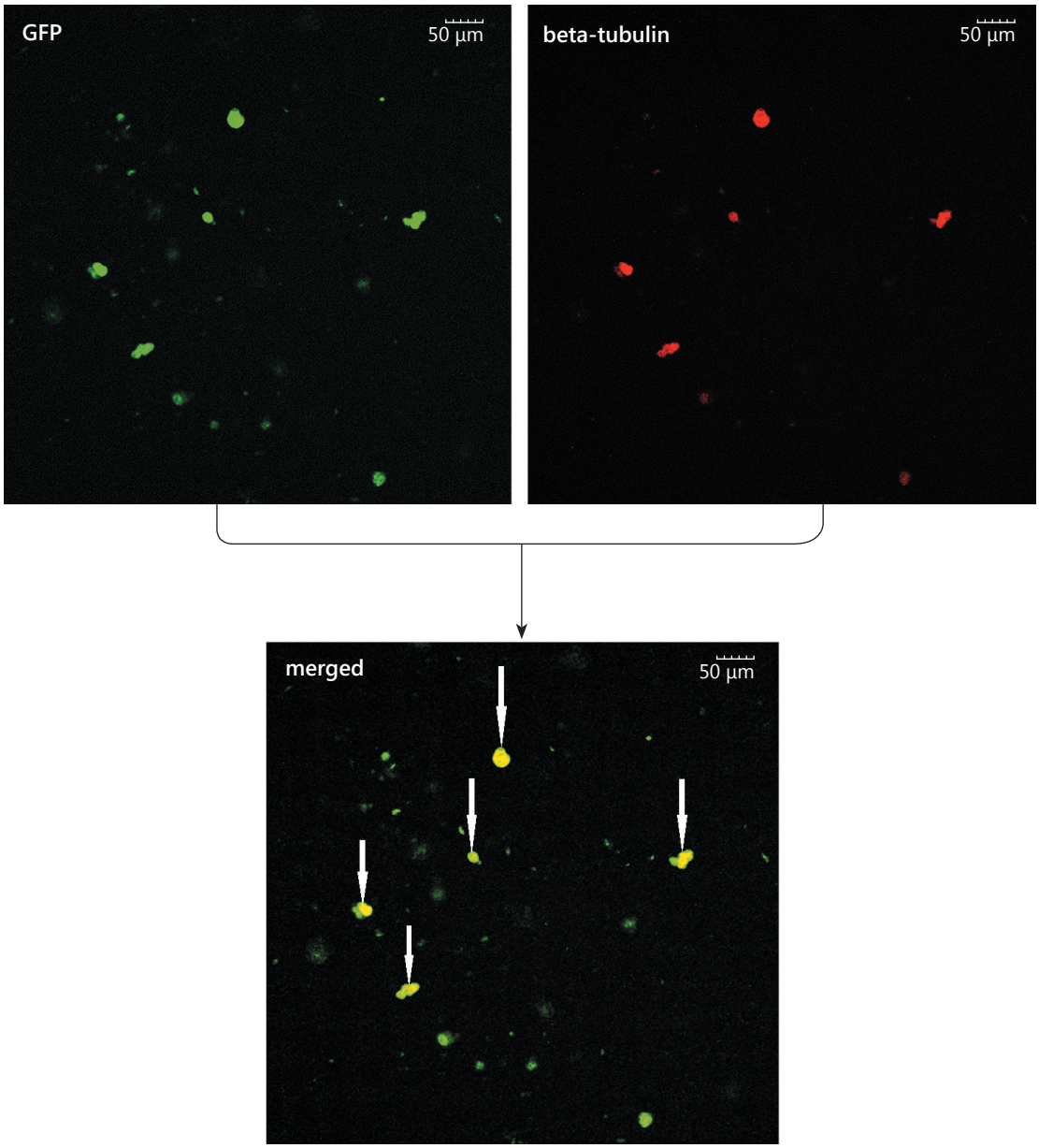


Рис. 22. Фрагмент матриксу **NG**, асоційованого з **СКНГ**, після 10 діб сумісного культивування. Фіксація здійснена безпосередньо перед трансплантацією аналогічних фрагментів. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)* і βIII-тубуліну (червоний колір); конфокальне суміщення *(merged)*. Фокус перегляду — серцевина фрагмента розміром 2 мм^3. Стрілками вказано нейрональні прекурсори, похідні **СКНГ**. Масштабний відрізок наведено у лівому верхньому куті кожного із зображень *(50 мкм)*

(див. вище)[1], фенотипували[2], досліджували на здатність до адипогенного диференціювання[3]. Через 5 діб культивування *(рис. 20)* у середовище вкладали фрагменти макропористого гідрогелю NG, розміром 16 мм^3, культивували протягом 10 діб *(рис. 21),* до моменту трансплантації. **У всіх випадках** фрагменти матриксу, асоційованого 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. 18),* менш інтенсивно — **СККМ** *(рис. 20),* найменше — **СКНГ** *(рис. 22)*. Усі клітини у товщі матриксу проявляли ознаки активної життєдіяльності та проліферації.

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. 2.2; D. M. Basso та співавт., 1995),* у власній технічній модифікації, без попереднього тренування й адаптації тварин, 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[4] 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

---

[1] 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 *("Sigma", США)* з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки *("Sigma", США),* 5 нг/мл основного фактора росту фібробластів *("Sigma", США),* 10 нг/мл епідермального фактора росту *("Sigma", США),* 1 % розчину вітамінів MEM *("Sigma", США),* 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 *("Sigma", США)*.

[2] 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.

[3] Адипогенне диференціювання активували шляхом культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози *(4.5 г/л; "Sigma", США), 5 % конячої сироватки та 10 % ембріональної телячої сироватки ("Sigma", США),* 1 мкл дексаметазону *("Sigma", США),* 200 мкл індометацину *("Sigma", США),* 500 мкл ізобутилметилксантину *("Sigma", США)* та 5 мкг/мл інсуліну *("Sigma", США);* середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання містило DMEM з низьким вмістом глюкози *(1 г/л; "Sigma", США),* 10 % ембріональної телячої сироватки *("Sigma", США),* 100 нМ дексаметазону *("Sigma", США),* 10 мМ β-гліцерофосфату *("Sigma", США)* та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату *("Sigma", США)*. Середовище змінювали тричі на тиждень; тривалість диференціювання — 30 діб. За сукупністю ознак більшість культивованих клітин відповідали фенотипу СКНГ.

[4] Особливо на рівні 2–5 балів.

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[1] 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[2]. 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., напр., G. A. S. Metz та співавт., 2000[3])*, 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 фактично створює хибну картину парезу. Тому ми вважаємо, що обидві ознаки тісно ув'язані між собою[4], і якщо у випадку відносно симетричного нижнього парапарезу запропонована D. M. Basso та співавторами *(1995)* схема їхнього

[1] 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.

[2] "*Plantar placement of the paw with weight support in stance only (i.e., when stationary)..." (D. M. Basso та співавт., 1995)*.

[3] G. A. S. Metz та співавтори *(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, Z. Nikolic, S. Suys, B. Calancie, Kinematic analysis of limb position during quadrupedal locomotion in rats, J. Neurotrauma 13 (1996) 409–416.]"*.

[4] 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?

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 виділено жирним

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
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 тіла**[6]
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**

[1] Загальні поради щодо організації процедури тестування від авторів шкали: "*Three open field environments were used in this study: a circular metal enclosure (106.7 cm diameter, 61 cm wall height), a molded plastic wading pool with a dimpled floor (100 cm diameter, 21 cm wall height), and a smaller plastic wading pool with a smooth floor (90 cm diameter, 7 cm wall height). The rats were exposed to the testing environment daily for at least 10 days or twice a day for at least 5 days, with most sessions occurring consecutively. Several rats were placed in the open field at one time and were encouraged to locomote continuously without crawling up the sides of the enclosure. Each rat was handled several times during each 30–60 min session so that they became accustomed to being picked up and moved while in the open field. Pretesting sessions were continued until the rats no longer showed signs of fear (crouching, cowering away from the examiner, little or no locomotion, frequent defecation and urination, piloerection, vocalizations, and failure to groom). ... Two examiners participated in all open field tests and were positioned across from each other to observe both sides of the rat. Rats were tested either alone for 4 min or in pairs for 5 min. Experience indicated that 4 min sessions provided sufficient time to observe and record behavioral recovery of individual rats with minimal risk of missing key findings. Rats were assessed individually for scale validation and interrater reliability testing. During open field testing, rats were encouraged to continuously locomote. Rats that remained stationary for longer than 15–20 sec were enticed to move by having them follow a pencil or a piece of paper, or by lightly tapping or scratching on the side of the open field. If the animal failed to respond to these stimuli, it was picked up by the forequarters and placed in the center of the open field, which usually caused it to move toward the side. Special care was taken to avoid touching the tail and/or hindquarters during testing because the stimulation seemed to affect motor performance. In tests evaluating pairs of rats, observation periods were sometimes extended beyond 5 min for more accurate assessments of toe clearance, paw position, or forelimb-hindlimb coordination. ... All hindlimb movements were recorded except those that were obviously part of a reflex or were elicited by the touch of an examiner or another animal. For example, one unique reflex seen early after contusion but not scored as a locomotor component was flattening of the lumbar spine, curling of the tail, and extensive bilateral flexion of the hip, knee, and ankle joints. This reflex may have resulted from perineal stimulation as the rat pulled itself forward with the forelimbs". (D. M. Basso та співавт., 1995).* 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
12	Часті або перманентні кроки з підтриманням маси тіла і плантарною установкою стопи; **поодинокі випадки координації крокові рухи 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]
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] *“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 — рідкісні: *“**Occasional:** less than or equal to half; ≤50 %”. (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[8] Тут і надалі: “***Frequent:** more than half but not always; 51–94 %”. (D. M. Basso та співавт., 1995).*

[9] Тут і надалі — постійні; “***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.

розрізнення, мабуть, працює, у випадку однобічного половинного перетину її неспроможність очевидна[1]. 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 $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$. 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 ($\boldsymbol{Mi_{contra}}$) не проводили. **У зв'язку із цим[2], повинні визнати і звернути увагу, що дані стосовно $\boldsymbol{Mi_{contra}}$ на аналогічній моделі, наведені нами у ранніх публікаціях[3], котрі, щоправда, жодним чином не впливали на основні висновки цих робіт, слід вважати недостовірними.** Хоча близькі дані стосовно $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$[4] (але не $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$[5]), котрі ми не беремось оцінювати на предмет достовірності, отримані за схожих експериментальних умов[6], можна знайти, приміром, у T. H. Hsieh та співавтори *(2010)*. Продовжуючи — з цих же міркувань очевидно, що зна-

[1] 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.

[2] 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.

[3] Йдеться про наступні праці: дисертаційне дослідження — Медведєв В. В. *"Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (дис. канд. мед. наук),* Київ, 2008; Медведєв В. В. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Український неврологічний журнал. 2007;4:93–101, с. 95; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. Вплив трансплантації синтетичного макропористого гідрогелю та клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Журнал АМН України. 2008;14(1):74–93, сс. 79, 80, 82, 88, 90; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на відновні процеси у спинному мозку після його експериментального травматичного пошкодження та імплантації синтетичного макропористого гідрогелю. Укр. неврол. журнал. 2008;2:73–83; загалом — Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[4] ~3 балів BBB на наступну добу після травми і ~15 балів BBB на 56-ту добу після травми *(Fig. 9)*.

[5] Аутогенне відновлення $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ до 11 (!) балів BBB через 55 діб після травми.

[6] Тварини *Wistar*, 250–350 г, травма — висічення бічної половини спинного мозку дорослих щурів-самців на рівні T_7–T_9 1–2 мм завдовжки: *"A laminectomy was performed on half of the T7–T9 vertebrae to expose the T8 spinal cord and to avoid median blood vessel damage of the spinal cord. A 1–2 mm right half portion of the spinal cord was removed (right lateral column transection)..." (T. H. Hsieh та співавт., 2010)*.

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

[12] Автори пропонують такий спосіб визначення положення лапи a*d 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 ma 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 ma 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 співавтори *(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"*.

чущість отриманих за допомогою BBB значень Mi_{ipsi} на рівні вище 10-ти балів зменшується зі збільшенням їхньої величини[1].

Третій — за словами самих авторів шкали[2], незважаючи на наш первинно помилковий переклад смислу ознаки[3], характерної для 15–18-ти балів — позиціювання стопи на початку і в кінці опорної *(статичної)* фази крокового циклу[4] — саме використання випадково сформульованої і запропонованої таким чином ознаки[5] 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[6] 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[7] *(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[8] *(Y. Li та співавт., 2006)* маніфестація показника на проміжку від 15-ти до 19-ти балів істотно відрізняється від запропонованого авторами шкали[9]. G. A. S. Metz та співавтори *(2000)* взагалі пропонують оцінювати позиціювання стопи і відрив великого пальця від поверхні крокового руху окремо[10].

Четвертий — оцінка описаних вище складних ознак в умовах локомоції по колу попід бортом[11]. 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

---

[1] 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 *(індивідуальні латералізаційні особливості васкуляризації й організації волоконного чи нейронного апарату спинного мозку)* важко уявити ситуацію абсолютної симетричності неврологічного дефіциту задніх кінцівок. Отже, усі перелічені вище пересторoги матимуть місце й тоді, коли ми бажатимемо з'ясувати Mi для кожної задньої кінцівки окремо, причому тим виразніше, чим латералізованіший дефіцит спостерігатиметься.

[2] D. M. Basso та співавтори *(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*".

[3] Некомплементарність оригіналові нашого первинного перекладу характерна також і стосовно ознак 20-ти і 21-го бала й щодо смислу ознаки "*toe clearence*" *(Медведєв В. В. "Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (дис. канд. мед. наук),* Київ, 2008; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клініко–експериментальні особливості. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;2:18–27; докторська дисертація — *https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view)*.

[4] Дисертаційне дослідження — Медведєв В. В. *"Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (дис. канд. мед. наук)*, Київ, 2008; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;2:18–27.

[5] 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.

[6] *https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view*, а також — Медведєв В. В. *"Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (дис. канд. мед. наук)*, Київ, 2008.

[7] І у наступних передруках шкали, наприклад, у J. Šedý та співавторів *(2008)*.

[8] Якою ми послуговувалися в якості джерела інформації про шкалу BBB у ранніх роботах.

[9] В оригіналі *(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 співавторів (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.

[10] G. A. S. Metz та співавтори *(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*".

[11] Рекомендації щодо нехтування даними, отриманими на таких відрізках локомоції, у авторів, як нам здалося, відсутні.

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[1], як і критерії для розрізнення ступенів прояву оцінюваних ознак[2], незважаючи на чільні практичні поради авторів шкали[3] *(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[4], що з огляду подальшого досвіду ставить під сумнів технічну чистоту отриманих раніше даних[5].

Сума перерахованих недоліків шкали BBB створює неабияке вікно для інкорпорації в отримувані нею дані на моделі однобічного половинного перетину істотного доважку суб'єктивності[6]. 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 $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у групах, динаміки $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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 $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ досліджуваної тварини зараховували половинний варіант значення, хоча автори шкали радять зараховувати у таких випадках нижче значення ПФ[7]. Інше важливе правило для умов *"незасліпленого"* дослідження[8] — *"правило протидії ірраціонально жаданому результату"*. Нарешті, зазначимо, що шкалу BBB вважають релевантною стосовно оцінки заднього однобічного рухового дефіциту ряд авторів[9].

Алгоритм реконструкції індивідуальних значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у межах стандартизованої часової шкали. Облік значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ здійснювали, починаючи з 6-ї доби після проведення оперативного втручання з огляду на етичний регламент роботи з експериментальними тваринами[10]. **Значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ одразу після моделювання травми умовно приймали рівним нулю.** В силу низки обставин[11], а також зважаючи на необхідність максимально продуктивного використання експериментальних біологічних об'єктів і отриманих за іншого темпорального дизайну даних, поступового формування уявлення про структуру часової шкали спостережень 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, 20, 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[12]. Реконструкцію

---

[1] 4 хв для оцінки статусу однієї кінцівки — D. M. Basso та співавт., 1995.

[2] Рухи — легкі і поширені; частота вияву ознаки — випадкова, часта і постійна.

[3] 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)*.

[4] Особливо у випадку, коли модель та інструменти обліку впроваджуються на вітчизняних теренах у серійний вжиток вперше, виключно за текстуальними протоколами, опублікованими іншими дослідницькими групами.

[5] 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", "CØRP$_{ALIEN}$", "ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН")*.

[6] 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)*.

[7] "*In cases of borderline locomotor performance or disagreements between examiners, scores indicating greater deficits were assigned*". *(D. M. Basso та співавт., 1995)*.

[8] Наше дослідження було *"незасліпленим"*, тобто ми тестували тварин, знаючи, який вид втручання їм виконано.

[9] 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.

[10] Часові терміни проведення тестувань відраховували відносно моменту виконання травми з точністю до тижня, тому подобова похибка між різними термінами і підгрупами коливалась.

[11] У тому числі, на жаль, і необґрунтованих — індивідуальних організаційних.

[12] Тобто на триваліших термінах спостереження *(>2 міс)* точність часового відображення даних зменшується, оскільки кожні два-три місяці

індивідуальних значень Mi_{ipsi} згідно з цією шкалою здійснювали на основі результатів багаторазового, повторюваного реального тестування тварин[1] 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[2] 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[3]. Прикро, що описана процедура реконструкції

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 Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} чи не у всіх значимих 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.**

[1] 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 *(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 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)*; **"ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$"** — 11 *(сумарна кількість неспівпадних точок по 4 підгрупах; тривалість спостереження у цій групі згідно зі стандартизованою шкалою — 8 тиж)*; **"ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$"** — 5; **"CΦRP$_{ALIEN}$"** — 12; **"NG"** — 14 *(сумарна кількість неспівпадних точок по 4 підгрупах)*; **"ΧΙΤΩ"** — 9; **"ТТНЦ"** — 21 *(сумарна кількість неспівпадних точок по 3 підгрупах)*; **"ТТФМ"** — 7; **"ТТФН"** — 10; "**NG+НСК**" — 12; "**NG+СККМ**" — 13; "**NG+СКНГ**" — 6.

[2] Лише у деяких вибірках — у підгрупі групи "**ТТНЦ**" *(n = 14)* й у групах **"NG+СККМ", "NG+СКНГ", "ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$".**

[3] Наводимо ці випадки згідно з фіксованими первинними даними, котрі збереглися. У двох підгрупах *(n = 6) групи "***NG***" — референтної стосовно груп "***NG+СККМ***", "***NG+СКНГ***" і "***NG+НСК***" —* 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+СККМ***"* 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+НСК***"* 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 (дані, отримані на 10-му тижні спостереження — 6.5 балів BBB) з коливаннями у межах 6–8 балів BBB *(11–21-й тиждень)* та 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 з даними останнього терміну спостереження *(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 *(умовний 17-й тиждень після ЛПП; Mi_{ipsi} = 0.5 балів BBB, Si_{ipsi} = 2 бали Ashworth), зважаючи відсутність динаміки обох показників, починаючи з 1-го (Mi_{ipsi})* і 10-го тижня *(враховуючи природну варіативність визначення Si_{ipsi} і загальну картину змін цього показника у групі — з 3-го тижня).* Одна тварина групи "**CΦRP$_{ALIEN}$**" 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$^{\sigma}_{JUV}$***"* 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 прогрессивною 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 *(на 5 балів BBB, що зменшило середнє значення Mi_{ipsi} у цій групі на першому спостере-*

і стандартизації індивідуальних даних ***Mi*** не була висвітлена нами у низці первинних і пізніших праць[1], про що ми прагнули повідомити *post factum* у наступних опублікованих роботах[2]. Її відтворювальна спромож-

женні з 5.4±0.7 до 5.2±0.7 балів BBB), 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 *(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).* 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] Кандидатське дисертаційне дослідження — Медведєв В. В. *"Вплив імплантації синтетичного макропористого гідрогелю та трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті" (дис. канд. мед. наук),* Київ, 2008; Медведєв В. В. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Український неврологічний журнал. 2007;4:93–101; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. Вплив трансплантації синтетичного макропористого гідрогелю та клітин нюхової цибулини на процеси регенерації спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті. Журнал АМН України. 2008;14(1):74–93; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В.. Вплив трансплантації клітин нюхової цибулини на відновні процеси у спинному мозку після його експериментального травматичного пошкодження та імплантації синтетичного макропористого гідрогелю. Укр. неврол. журнал. 2008;2:73–83; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. 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. Под. ред. проф., д.мед.н. В. М. Семеновой. — К.: Интерсервис, 2018, 312 с. С. 67–82; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. Частина І. Технічні, патоморфологічні та клініко–експериментальні особливості. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;2:18–27; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина ІІ. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;3:9–17; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко-експериментальні та патоморфологічні особливості. Клінічна Хірургія. 2016;8:64–9; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Модель відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла у каналі хребта. Синдром посттравматичної спастичності. Клінічна Хірургія. 2016;10(891):67–71; Козявкін ВІ, Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83–9; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Клініко-морфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалим перебуванням стороннього тіла у хребтовому каналі. Укр. нейрохірург. журнал. 2016;4:16–25; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжн. неврол. журн. 2016;6:13–19; Медведєв В. В.. Варіативність кореляції рівня функції та спастичності паретичної кінцівки за різного перебігу відновного процесу на моделі спінальної травми. Шпитальна Хірургія. 2016;4:21–26; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжн. неврол. журн. 2016;7:20–26; Медведєв В. В. та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на відновлення локомоторної функції задньої кінцівки при травмі спинного мозку у щура. Клітинна та органна трансплантологія. 2016;4(2):168–74; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив трансплантації тканини фетальної нирки на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Медична наука України. 2016;12(3–4):21–27; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клінічна Хірургія. 2017;1:64–66; Медведєв В. В. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на відновлення рухової функції після експериментальної травми спинного мозку. Укр. нейрохірург. журн. 2017;1:11–23; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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, Медведєв ВВ та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44–47; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжн. неврол. журн. 2017;1:12–17; Медведєв ВВ. Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку. Укр. нейрохірург. журн. 2017;2:11–21.

[2] Медведєв В. В. та ін. Вплив трансплантації тканини фетального мозочка на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку у щурів. Клітинна та органна трансплантологія. 2017;5(1):44–9. *[Medvediev VV et al. Effect of fetal cerebellum tissue transplantation on the spasticity and chronic pain syndrome after spinal cord injury in rats. Cell Organ Transplantology. 2017; 5(1):50–5];* Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ 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, Медведєв ВВ 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. Міжн. неврол. журн. 2017;7:16–22; Цимбалюк ВІ, Медведєв ВВ 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Порівняльний

ність і адекватність залишилась поза розширеним спеціальним вивченням. Ймовірно, що її використання применшує значимість результатів поглибленого аналізу, насамперед, динаміки середніх показників у межах кожної з груп[1]. Ці результати, однак, не можна вважати незначущими щонайменше з причини однакового використання процедури в усіх порівнюваних між собою експериментальних групах. Цілком очевидно, що використання процедури 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)*[2], 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. Дослідження 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)*[3]. 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

аналіз динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією біосумісного стороннього тіла в каналі хребта. Клінічна хірургія. 2018;85(2):65-8; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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. Міжн. неврол. журн. 2018;3:5–12; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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. Клінічна хірургія. 2018;85(3):66–9; див. також докторську дисертацію — Медведєв В. В. *"Спастичність при травмі спинного мозку: патогенетичні механізми та шляхи нейрохірургічної корекції засобами тканинної інженерії (експериментальне дослідження)" (дис. докт. мед. наук),* Київ, 2017 *(https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view)* та її автореферат *(https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvZ2JsaVQxcW15eFE/view)*.

[1] Висвітлених поміж іншими у основних розділах і у розділі 7 дисертації — Медведєв В. В. *"Спастичність при травмі спинного мозку: патогенетичні механізми та шляхи нейрохірургічної корекції засобами тканинної інженерії (експериментальне дослідження)" (дис. докт. мед. наук),* Київ, 2017 *(https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view).* 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 ***Mi*** і обох похідних показників одразу ж після виходу тварини зі стану загального знеболення рівним нулю *(стан спінального шоку)*. Результати обрахунку у монографії не відображено.

[2] Посилання наводимо за H. W. Dong та співавторами *(2005)*.

[3] 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 ***Si*** 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*.

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" к*оротко позначено терміном *"tone"*.

[2] B. O. Lynn та співавтори *(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 ПС не згадується; у нас йдеться про обмеження без верифікації істотним додатковим зусиллям.

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[1]

Екстероцептивну чутливість оцінювали тестом М. фон Фрея *(M. von Frey, 1896)* в модифікації Вейнштейна *(Weinstein)* у тварин групи № 7 *(табл. 1)*. Вимірювали кількість позитивних відповідей серед 10-ти епізодів прикладання філамента певної жорсткості *(показник PWF — paw withdraw frequency, частота відсмикування лапи)*[2]. 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.

[1] **Написано за первинними матеріалами Н. В. Войтенко, О. В. Копач та В. В. Кротова.**

[2] 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

електрофізіологія[1]

Електронейроміографічне дослідження *(ЕНМГ)* включало суміжну реєстрацію М-відповіді та Н-рефлексу *(Hoffmann's reflex, том I, с. 41)* у товщі задньої групи м'язів гомілкової частини кінцівки у серії стимуляційних впливів на сідничий нерв[2]. 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)*[3], 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[4] інтактних чи спастичних тварин,

---

тактильних подразників, при якому їхня дія розцінюється організмом як ноцигенна.

[1] **Написано за первинними матеріалами Н. В. Войтенко, О. В. Копач, М. М. Татарчука, Є. В. Хомули та В. В. Кротова.**

[2] 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 для кожної задньої кінцівки *(кількість тварин n = 7, отже, кількість наборів ЕНМГ-даних, з котрих сформовано референтну вибірку, — 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 сек),* 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.

[3] 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 *("correlation coefficients between measurements")* 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.

[4] 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 ча-

котрі перенесли ХСМТ описаним вище протоколом. Серед залучених до цього сегмента досліджень тварин *(n = 3)*[1] 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[2]. 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[3]. Для виокремлення мініатюрних ЗПСП, 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[4]. 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)*[5]. Оцінювали тривалість фази збільшення *("rise")* та зменшення *("decay")*

стину 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 *(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)* 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] 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 контрлатеральної кінцівки у більшості випадків, на жаль, не фіксували, отже, оцінити наявність ураження контрлатеральної частини спинного мозку неможливо.**

[2] З огляду на першочергове значення нейронів драглистої речовини *(II пластинки сірої речовини за 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. том I, с. 57),* 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. том I, с. 133-135, 171-172).* 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.

[3] 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 MgATФ; 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.

[4] Використані антагоністи: D-APV *(50 мкМ),* бікукулін *(5 мкМ)* та стрихнін *(2 мкМ)* — блокатори NMDA, $ГАМК_A$ 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.

[5] 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 збуджуючих 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, середню частоту спонтанних ЗПСП, середню частоту спонтанних ГПСП, 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.

Сумарну AMPA-залежну провідність при реєстрації мініатюрних ЗПСП обраховували за формулою:

$$G = I_{max} / (V_{rev} - V_m),$$

де I_{max} максимальне значення AMPA-залежного струму у межах мініатюрного ЗПСП, V_{rev} — рівноважний потенціал для AMPA-каналів *(reversal potential)* and V_m — трансмембранний потенціал, при якому реєстрували мініатюрні ЗПСП.

Для оцінки провідності окремих AMPA-каналів під час мініатюрного ЗПСП використовували нестаціонарний флуктуаційний аналіз масштабованих за піковим значенням величин *('peak-scaled non-stationary fluctuation analysis'; O. Markova та співавт., 2004)*. Для усіх відібраних для аналізу мініатюрних ЗПСП[1] розраховували середнє значення, його піковий трансмембранний струм, відносно якого виражали зважені значення струму кожної окремої мініатюрної ЗПСП-події за формулою:

$$I_i^{peak-scaled} = I_i - \langle I \rangle \frac{\max(I_i)}{\max\langle I \rangle} \quad (1)$$

де I_i — величина струму оцінюваної мініатюрної ЗПСП-події, <I> — величина струму усередненого мініатюрного ЗПСП.

Дисперсію значень $I^{peak-scaled}$ $[\sigma^2(I^{peak-scaled})]$ відображали узалежнено від величини усередненого струму *(<I>)*, доповнювали графічним виразом параболічної залежності, вираженої співвідношенням *(2)*, використовуючи метод зважених найменших квадратів з коефіцієнтом зважування $\omega_i = 1/дисперсія(\sigma_i^2)$.

$$\sigma^2\left(I^{peak-scaled}\right) = i_{ch}\langle I \rangle - \frac{\langle I \rangle^2}{N} + \sigma_0^2 \quad (2)$$

де <I> — величина струму усередненого мініатюрного ЗПСП, N — функціональна кількість каналів, σ_0^2 — дисперсія фонового шуму, i_{ch} — струм через окремий канал.

Провідність окремого AMPA-каналу розраховували за формулою:

$$\gamma = \frac{i_{ch}}{V - E_{rev}} \quad (3)$$

де V — наведений трансмембранний потенціал (–70 мВ) і E_{rev} — рівноважний потенціал для AMPA-каналів (0 мВ).

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[2])*.

сили трансмембранного струму в період її зменшення від 100 до 37 % у фазі спаду *("decay")* апроксимували моноекспоненційною функцією і обраховували експоненційну константу часу *(τ)*.

[1] 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.

[2] "*Bootstrap hypothesis test for two-sample problem*"; Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap. New York: Chapman & Hall; 1994, 456 p.

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[1] наносили на покривне скло для осадження та закріплення клітин та через 15 хв відмивали від неосаджених клітин та залишків тканини проточним розчином Тироде, 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[2]. Реєстрували ряд параметрів першого ПД, що виникав при найменшій стимуляції у вигляді сходинки струму: поріг *($V_{threshold}$)*, амплітуда *(Amp)*, що визначалася як різниця між піком ПД *("overshoot")* та потенціалом мінімуму *(V_{min})*, тривалість фази наростання *("rise time")*[3], тривалість фази спаду *("decay time")*[4], ширину *("width")* на рівні –20 мВ та інтеграл *("integral")*.

синаптичний транскриптом *(вибране)*[5]

Дослідження експресії мРНК певних факторів здійснювали у тварин групи №8 *(табл. 1)* через 6 тиж. після моделювання ЛПП або після ізольованої ламінектомії *(несправжньооперовані тварини)*; перед проведенням дослідження визначали ***Mi***$_{ipsi}$ та ***Si***$_{ipsi}$[6]. 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 °С 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[7]. 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 *(Rn00565819_m1)*;
- субодиниць AMPA-залежних глутаматних рецепторів — Gria1 *(glutamate receptor, ionotropic, AMPA type, subunit 1; Rn00709588_m1)*, Gria2 *(Rn00568514)*, Gria3 *(Rn00583547_m1)* та Gria4 *(Rn00568544_m1)*;

---

[1] Роз'єднання нейронів здійснювали ферментативним методом, шляхом інкубування тканини вузлів у розчині Тироде *(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 кислого HEPES; pH=7.4)* з додаванням 0.1 % колагенази IV-го типу *(Worthington, USA)* та 0.05 % трипсину *(Worthington, USA)* протягом 18 хв при температурі 35 °С, з наступною механічною дисоціацією за допомогою 3 пастерівських піпеток з послідовно зменшуваними діаметрами кінчика.

[2] 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 MgATФ, 0.2 ммоль/л GTP-Na, 10 ммоль/л глюкоза, 10 ммоль/л EGTA, 1 ммоль/л $CaCl_2$.

[3] 5–95 % між початком стимуляції та піком.

[4] 5–95 % між досягненням піку та мінімальним потенціалом.

[5] **Написано сумісно з О. С. Галантою і О. І. Цюбко.**

[6] 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 ***Mi***$_{ipsi}$ на рівні 10 балів BBB. Значення ***Mi***$_{ipsi}$ усіх залучених тварин на момент виведення *(11 тиж. після моделювання ЛПП; №№ 2, 6, 7, 8)* — 1, 5, 6 і 10 балів BBB, ***Si***$_{ipsi}$ — відповідно, 1, 2, 2.5 і 1.5 бала Ashworth. У тварини №8, таким чином, визначений рівень ***Si***$_{ipsi}$ сумнівний *(1.5 бала Ashworth при* ***Mi***$_{ipsi}$ *на рівні 10 балів BBB).* Значення ***Mi***$_{contra}$ *(№ 2, 6, 7 і 8 тварини)* були більшими 10 балів BBB, їх умовно вважали рівними 21-му балу BBB *(див. вище),* ***Si***$_{ipsi}$ — рівними 0 балів Ashworth. Значення Mi і Si обох кінцівок у інтактних і несправжньооперованих тварин спеціально не визначали, умовно вважали такими, що дорівнюють, відповідно, 21 *(Mi; шкала BBB)* і 0 *(Si; 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 значимість висновків цього фрагмента дослідження. На даний час таке припущення потребує ретельного підтвердження.**

[7] 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.

- триптофан-гідроксилази 2 *(tryptophan hydroxylase 2, Tph2)* — ключового ферменту синтезу попередника серотоніну 5-гідрокситриптофану *(Rn00598017_m1);*
- трансмембранного білка-переносника моноамінів і, можливо, ГАМК — Slc18a2 *(solute carrier family 18 member 2; Rn00564688_m1)*;
- білка-переносника ГАМК у синаптичні везикули Slc32a1 *(solute carrier family 32 member 1; Rn00824654_m1)*;
- фактора транскрипції Ptf1a *(pancreas transcription factor 1a) — маркера ГАМК-ергічних нейронів (Rn04219607_g1)*;
- у якості референсної використовували мРНК білка *"домашнього господарства"* клітини глюкуронідази β *(glucuronidase β, GUSB; Rn00566655_m1)*.

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)*[1]. Накопичення продуктів ампліфікації визначали за допомогою флуоресцентних олігонуклеотидних проб *(зондів)* типу *'Tag Man' ("Applied Biosystems", США)*, комплементарних центральній частині фрагмента ампліфікованого транскрипту[2].

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 (K. J. Livak, T. D. Schmittgen, 2001)* з урахуванням різниці у ефективності ампліфікації *(E %)*, яку визначали методом кривих розведення комплементарної ДНК матриці для кожного гена[3]. 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 формулою:

$$N = \frac{E^{Ct(min) - Ct(tem)}}{E^{Ct(min GUSB - Ct(tem GUSB)}},$$

де *Ct* — цикл ПЛР, на якому спостерігається достовірне збільшення флуоресценції порівняно з фоновим рівнем та починається експоненціальна фаза ПЛР;

Ct (min) — найменше середнє значенням Ct для досліджуваної мРНК серед усіх отриманих впродовж експерименту зразків;

Ct (tem) — середнє значення Ct для цієї ж мРНК кожного окремого досліджуваного зразка (англ. — *template*);

$E^{Ct\ (min) - Ct\ (tem)}$ — відносна кількість досліджуваної мРНК у зразку;

$E^{Ct\ (minGUSB) - Ct\ (temGUSB)}$ — відносна кількість мРНК референсного білка (GUSB) у зразку.

патоморфологія[4]

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

[1] Протокол: первинна денатурація при 95 °С *(10 хв, 1 цикл),* 40-разовий ампліфікаційний цикл, денатурація при 95 °С *(15 с),* відпалення праймерів, елонгація, реєстрація флуоресцентного сигналу *(60 °С, 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.

[2] 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.

[3] Трофимов Д. Ю., Бурменская О. В., Батенева Е. И., Алексеев Л. П., Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., и др. 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. Медицинская иммунология. 2008;10(6):563–70.

[4] **Написано сумісно з В. М. Семеновою, В. В. Васлович та О. А. Рибачук.**

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)*[1] 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[2], 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)*[3]. 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[4]

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$_{ALIEN}$**", "**NG**", "**ХІТΩ**", "**ТТНЦ**", "**ТТФМ**", "**ТТФН**" проводили до умовного 24-го тижня включно; для реконструйованих $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп "**ЛПП**", "", "**NG**", "**ТТФМ**", "**ТТФН**" — до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп "**СΘRP$_{ALIEN}$**" 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 $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ та $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ **використовували** непараметричний U-тест Манна – Уїтні *(Mann – Whitney U-test)*. Достовірність різниці реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ *та* $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ на різних термінах спостереження кожної окремо взятої групи оцінювали за Уілкоксоном *(Wilcoxon)*. Кореляцію між реконструйованими значеннями $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ та $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ тварин групи на кожному з термінів дослідження, на різних термінах спостереження кожної тварини, а також середніх по групі реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ *та* $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ впродовж експерименту оцінювали за допо-

[1] Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopague stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 1963;17:208–12.

[2] 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.

[3] Зрізи спинного мозку відмивали 0.1 М розчином фосфатного буферу, з метою пермабілізації мембрани клітин та запобігання зайвого неспецифічного зв'язування обробляли блокуючим розчином *(0.3 % TritonX-100, 0.5 % бичачого сироваткового альбуміну),* 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 *(кон'юговані з флюорофором, довжина хвилі випромінювання, що збуджує флуоресценцію, — 488 нм; 1:1000, "Invitrogen", США)* та антикролячих антитіл Alexa *(кон'юговані з флюорофором, довжина хвилі випромінювання, що збуджує флуоресценцію, — 647 нм; 1:1000, "Invitrogen", США)*. Після відмивання 0.1 М розчином фосфатного буферу культури фіксували покривним склом у спеціальному середовищі для флуоресцентних препаратів *("Dako", Данія)*.

[4] **Написано сумісно з Н. Г. Драгунцовою, О. В. Копач, Є. В. Хомулою, В. В. Кротовим та О. С. Галантою.**

могою непараметричного коефіцієнту рангової кореляції Спірмена *(Spearman)*, результати оцінки виражали у вигляді значення коефіцієнта ***r*** зі звичним їх трактуванням.

Точний тест Фішера *(Fisher's exact test)* використовували для встановлення відмінностей частоти прояву *(ризику розвитку)* тяжкого больового синдрому між експериментальними групами "**ЛПП**", "**ТТНЦ**", "**ТТФМ**" та "**ТТФН**".

Апроксимацію часових послідовностей реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ чи $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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 *(Shapiro – Wilk test);* 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 *(критерій узгодженості 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 *(Fisher r-to-z transformation)* 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[1].

Аналіз результатів електрофізіологічного дослідження нейронів спинномозкових вузлів проводили з використанням непарного Т-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 *(від англ. "mean" — середнє)* — середнє значення величини, SE *("standard error")* — стандартна похибка середнього значення величини.

[1] "*Bootstrap hypothesis test for two-sample problem*; Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap. New York: Chapman & Hall; 1994, 456 p.

scherzo

Зважаючи на очевидний з клінічної точки зору зв'язок між синдромом спастичності і рівнем функції паретичної кінцівки, патофізіологічно обґрунтованим є суміжний розгляд цих двох елементів клінічної картини ХСМТ. У подальшому результати дослідження представлені в рамках єдиної схеми: відображення особливостей розподілу та динаміки реконструйованих значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi}, для деяких груп — поширеність хронічного больового синдрому та ЕНМГ-кореляти синдрому спастичності і дані патоморфологічних досліджень[1].

загальне

AETAS, або вік[2]

рухова функція

Багаторічний досвід використання моделі **ЛПП** дозволяє оцінити репрезентативність групи "**ЛПП**" на тлі групи "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$". Розподіл реконструйованих значень Mi_{ipsi} станом на 11-й тиждень спостереження свідчить про гіршу результативність відновного процесу у групі "**ЛПП**": інтервал значень Mi_{ipsi} у 8–10 балів ВВВ відсутній *(рис. 23)*. На інтервалі в 1–6 балів ВВВ у групах "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" та "$\textbf{ЛПП}_{JUV}$" виявляють два екстремуми (0 та 4 бала ВВВ); загалом для цих груп характерна бінарність розподілу — наявність підгруп тварин з гіршими та кращими показниками відновлення[3]. Розподіл реконструйованих значень Mi_{ipsi} у кожній з цих підгруп не відповідає нормальному, у підгрупі з меншими значеннями Mi_{ipsi} групи "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" очевидна тенденція до маргіналізації у напрямку нуля, у підгрупі з кращими показниками — у напрямку до 9–10 балів, у підгрупі з меншими значеннями Mi_{ipsi} групи "$\textbf{ЛПП}_{JUV}$" — у напрямку до 5 балів ВВВ[4].

Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі "**ЛПП**" характеризується двофазністю *(рис. 24)*: початок з рівня у 1.0 ± 0.4 бала ВВВ, достовірне збільшення протягом протягом першого місяця до 1.7±0.5 бала ВВВ, неістотне зменшення до 8-го тижня і значуще збільшення до рівня у 1.6±0.5 бала ВВВ[5], котрий утримувався до кінця експерименту.

Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" *(рис. 25)* відрізнялася від щойно описаної кількісно, характерні дві фази регенераційного процесу — 1–8-й тиждень та 8–16-й тиждень спостереження, на

---

[1] Враховуючи наявність у ряді попередніх робіт *(Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.)* вичерпного відображення патоморфологічної картини у зоні тканинної нейротрансплантації чи імплантації фрагментів макропористого гідрогелю **NG**, зважаючи на патофізіологічний паралелізм перебігу механічної травми у різних відділах ЦНС, оглядові патогістологічні дослідження проводили вибірково.

[2] **Сумісно з Ю. Ю. Сенчиком, О. В. Копач, В. В. Кротовим, М. М. Татарчуком та Н. Г. Драгунцовою.**

[3] відповідно, "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" — 32, "$\textbf{ЛПП}_{JUV}$" — 19 та "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" — 9, "$\textbf{ЛПП}_{JUV}$" — 15 тварин.

[4] Наявність такого розподілу реконструйованих значень Mi може мати не лише технічну *(різна складність верифікації різних бальних значень шкали ВВВ і тому різна частота їх появи у результатах; особливості реконструкції Mi_{ipsi} у групі, виходячи з часового розподілу точок вимірювання Mi_{ipsi})*, а й спекулятивну патофізіологічну інтерпретацію. Шкала ВВВ є неоднорідною з точки зору зв'язку рівня функції із ступенем збереження її матеріального субстрату. У проміжку 0–11 балів шкала містить кілька кардинальних точок *(0–1 бал, 6–7 балів, 9–11 балів)*, подолання яких потребує відновлення якісно відмінних характеристик топології нейрональної мережі. Між ***Mi*** і кількістю збережених волокон білої речовини спинного мозку не існує лінійної залежності: у щура ***Mi*** на рівні *(10–11)* балів ВВВ відповідає збереженню 10 % поперечного перерізу білої речовини, ***Mi*** на рівні 12–16 балів ВВВ — 11–25 %, 17–19 балів — 45–90 %, 20–21 балів — 90–100 % *(H. Majczynski, U. Slawinska, 2007)*. Отже, для подолання різних кардинальних точок шкали ВВВ необхідний різний рівень збереженості і *(або)* регенераційного приросту шляхів передачі супраспінальних впливів. Ймовірнісний характер варіацій кількості перетнутих під час **ЛПП** низхідних волокон у тварин однієї групи є основою нормального розподілу Mi_{ipsi} між кардинальними точками. Вторинна альтерація тканини спинного мозку, оркеструючись іншими механізмами, формує відмінну картину глибини додаткового ураження функціональних елементів поміж членами експериментальної групи, що деформує нормальний розподіл. Як зазначалося вище, існує дві групи механізмів реставрації супраспінальних впливів: **1)** ріст низхідних волокон *de novo;* **2)** облаштування шляхів іннервації в обхід зони **ЛПП** за рахунок синаптичної пластичності, спраутингу та синаптогенезу. Ймовірно, ці механізми відрізняються результативністю: реалізація другого дає приріст Mi_{ipsi} у вигляді 1–2-х балів і виключно на проміжках між кардинальними точками, не забезпечує подолання цих точок, деформує *(маргіналізує)* розподіл Mi_{ipsi}; реалізація першого — забезпечує перехід через кардинальні точки, зберігаючи цим самим нормальний розподіл кількості функціонуючих низхідних волокон. Активне підтримання регенераційного процесу, передусім механізмів першої групи на тлі пригнічення альтераційних реакцій, сприяє збереженню нормальної картини розподілу Mi_{ipsi} у кожній з підгруп *(Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 719–727)*.

[5] 16-й тиждень; p = 0.018 при порівнянні зі значенням на 8-му тижні

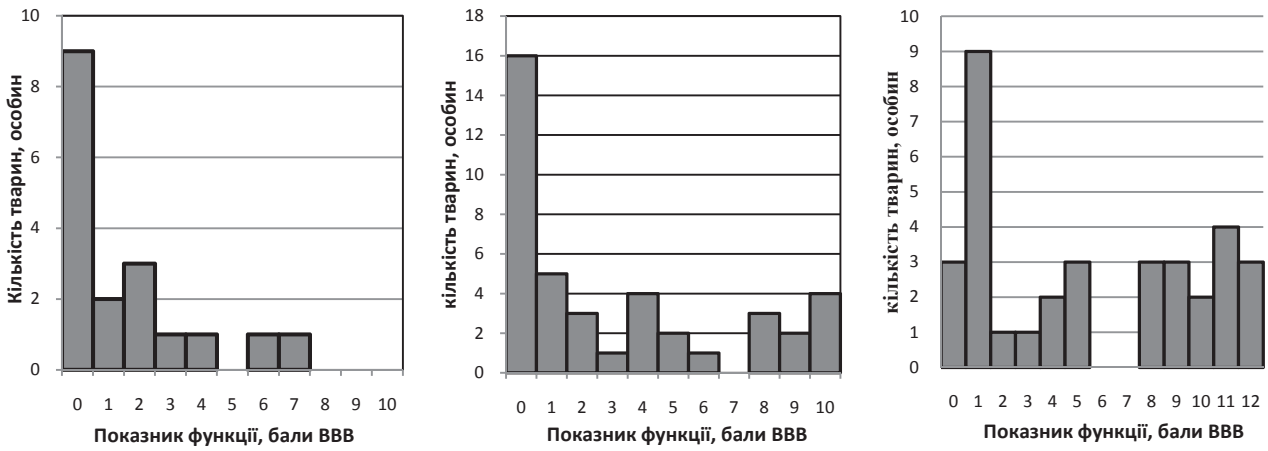


Рис. 23. **А, Б, В** — розподіл реконструйованих значень показника функції ***Mi***$_{ipsi}$ у групах "**ЛПП**" *(А)*, **"ЛПП$_{\Sigma}$"** (Б) та "**ЛПП$_{JUV}$**" (в) на 11-й тиждень спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення ***Mi***$_{ipsi}$ тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

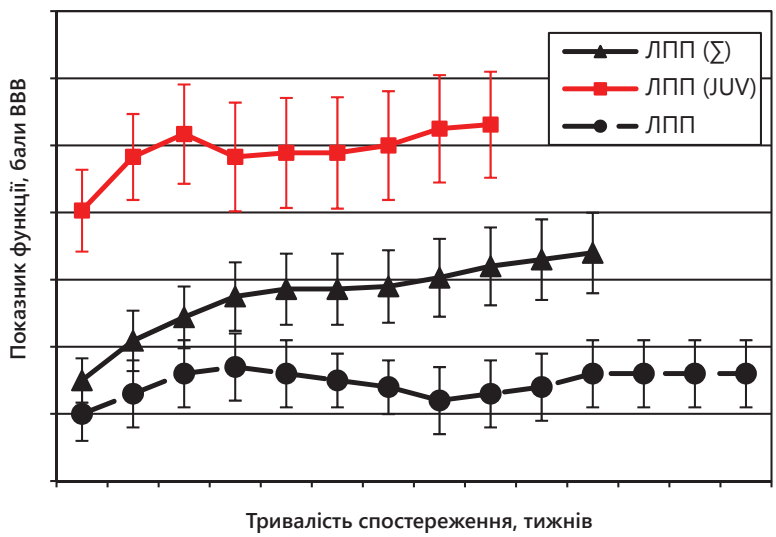


Рис. 24. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової шкали значень показника функції ***Mi***$_{ipsi}$ у групах "**ЛПП**", **"ЛПП$_{\Sigma}$"** та "**ЛПП$_{JUV}$**" протягом загального періоду спостереження

відміну від групи "**ЛПП**" перша фаза завершувалась стабілізацією[1]. Станом на 16-й тиждень спостереження середній рівень реконструйованих значень ***Mi***$_{ipsi}$ склав 3.4±0.6 бала BBB. Двофазність динаміки реконструйованих значень ***Mi***$_{ipsi}$ для використаної моделі раніше не відзначалася[2], як можна бачити — характерна для групи "**ЛПП**" і привнесена у групу "**ЛПП$_{\Sigma}$**". Статистично значущу різницю між реконструйованими значеннями ***Mi***$_{ipsi}$ груп "**ЛПП**" та "**ЛПП$_{\Sigma}$**" протягом усього експерименту не виявляли.

Протягом усього періоду спостереження[3] реконструйовані значення ***Mi***$_{ipsi}$ групи "**ЛПП$_{JUV}$**" демонстрували суттєву перевагу над іншими двома групами *(рис. 24 А)*, станом на 7-му добу складали 4.0±0.6 бала BBB, достовірно збільшувалися протягом 2–3-го та 8-го тижня і станом на 11-й тиждень становили 5.3±0.8

[1] 5–7-й тиждень, ~2.9±0.5 бала BBB.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[3] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень ***Mi***$_{ipsi}$ груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "CΘRP$_{ALIEN}$", "NG", "ΧΙΤΩ", "ΤΤΗЦ", "ΤΤΦΜ", "ΤΤΦΗ"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

бала ВВВ[1]. Протягом 4–7-го тижнів спостерігали регрес реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ з 5.2±0.7 до 4.8±0.8, ймовірно, у зв'язку з розвитком відтермінованого аутогенного альтераційного процесу у тварин підгрупи "". Значущу різницю між реконструйованими значеннями $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ групи "**ЛПП**$_{JUV}$" та груп "**ЛПП**" і "**ЛПП**$_{\Sigma}$" виявляли протягом 1–3-го та 8–11-го тижня спостереження[2].

Аналіз динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ у групах "**ЛПП**", "**ЛПП**$_{JUV}$" та "**ЛПП**$_{\Sigma}$", як і дані попередніх досліджень[3], дозволяють стверджувати, що значимий регенераційний приріст рухової функції паретичної кінцівки вміщується у перші 2–3 місяці травматичного процесу[4].

дані інших дослідницьких груп

Попри поширеність в експериментальній нейрохірургії моделі однобічного половинного перетину *(ОПП)*, дані щодо динаміки відновлення функції спинного мозку при цьому варіанті травми певною мірою неоднозначні.

C. D. Mills та співавтори *(2001) вказують, що при виконанні ОПП на рівні* T_{13} *(молоді щури-самці, 100–125 г)* $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ 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 ВВВ. Задню контрлатеральну кінцівку у групі обрахунку вважали клінічно інтактною[5]. З цими результатами співзвучні дані A. A. Webb і G. D. Muir *(2002),* V. L. Arvanian та співавторів *(2009)*[6], *Y. Y. Zhao* та співавторів *(2015).* Схожі результати виявляють і для дорзальної гемісекції спинного мозку щура *(оглянуто H. Majczynski і U. Slawinska, 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 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 ma 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[7]. Тому, на перший погляд, зважаючи на відсутність неврологічного дефіциту у контрлатеральних кінцівках при ОПП, теоретично можна припускати, що у ряді

---

[1] Слабкі рухи у надп'ятково-гомілковому та колінному суглобах задньої іпсилатеральної кінцівки, поширені — у кульшовому.

[2] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "СΘRP$_{ALIEN}$", "NG", "ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[3] *Цымбалюк В. И., Медведев В. В.* Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 719–727.

[4] Аналіз динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ у досліджуваних трьох експериментальних групах дозволяє виділити кілька фаз регенераційного процесу *(Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 719–727):* **1)** відновлення функції провідності волокон, що зазнали найлегшого ураження; **2)** відновлення функції волокон, котрі зазнали демієлінізуючого впливу; **3)** налагодження альтернативних шляхів проведення збудження повз зону травми шляхом пластичності супраспінальних, пропріоспінальних та сегментарних мереж; **4)** реіннервація мотонейронів як результат тривалого регенераційного росту аксонів через травмований сегмент у каудальні відділи спинного мозку.

[5] C. D. Mills та співавтори *(2001)*: "*Animals that demonstrated a decrement in locomotor function of the contralateral hindlimb, indicating an overhemisection, were excluded from the study*".

[6] Дані цієї групи авторів ексцентричні тим, що у них станом на 42-гу добу після ОПП на рівні сегмента спинного мозку T_{10} $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ сягав 13–14 балів ВВВ, натомість $\boldsymbol{Mi}_{contra}$ — 15–16 балів ВВВ *(fig. 5).* Тобто, автори отримували двобічний дефіцит, виражений протягом першого тижня після травми — ~5–15 балів ВВВ *(низькі значення* $\boldsymbol{Mi}_{contra}$ *через 40 діб після травми можна теоретично віднести до нерелевантності шкали ВВВ для оцінки* $\boldsymbol{Mi}_{contra}$ *після половинного перетину — див. том I, с. 109–115).*

[7] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 428–429.

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[1] *(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[2], а після виконання ОПП на нижньогрудному рівні з ознаками парамедіанного ушкодження протилежної частини спинного мозку — сягав 15-ти балів BBB[3]. 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[4]. 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[5] 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[6] на рівні T_8 довжиною 3 мм отримували через 8 тиж. значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ на рівні ~6 балів BBB[7]. У дослідженні Q. *Zhang* та співавторів *(2016)*, виконаному на зрілих щурах-самцях[8], результативність ауторегенераційного процесу після висічення половинного фрагмента спинного мозку довжиною 2 мм, отримано результати, близькі до виявлених у групі "$\boldsymbol{ЛПП}_{\boldsymbol{\Sigma}}$": $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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[9] 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[10] на рівні T_7–T_9 1–2 мм завдовжки[11] та ще й на тлі виразного контрлатерального рухового дефіциту[12].

---

[1] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 427–428.

[2] n = 5; ОПП на рівні хребця C_3.

[3] n = 4; ОПП на рівні хребців T_9–T_{10}.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 427–428.

[5] 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.

[6] "*SD rats*", 200–220 г.

[7] Наявність двобічного дефіциту у тварин з матеріалу публікації з'ясувати важко.

[8] Sprague-Dawley, 180–200 г, ОПП на рівні T_9–T_{10}.

[9] Sprague-Dawley, 8 міс, 300 г, n = 15.

[10] Wistar, 250–350 г.

[11] T. H. Hsieh та співавтори (2010): *"A laminectomy was performed on half of the T7–T9 vertebrae to expose the T8 spinal cord and to avoid median blood vessel damage of the spinal cord. A 1–2 mm right half portion of the spinal cord was removed (right lateral column transection)..."*.

[12] ~3 балів BBB на наступну добу після травми і ~15 балів BBB на 56-ту добу після травми *(fig. 9)*.

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 *(див. том I, с. 97, 98),* 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[1], 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 ростроаудальні розміри ділянки ОПП й рубця, що залишається після такої травми. Припускаємо, що саме цих, короткоаксонних інтернейронів з малим ростроаудальним 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 ростроаудального 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.

Зазначимо також, що у світлі даних щодо залежності перебігу відновного процесу після **ЛПП** від ліній тварин *(C. D. Mills та співавт., 2001),* виявлена нами вікова специфіка динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ *(групи "***ЛПП***", "***ЛПП$_{JUV}$***" та "***ЛПП$_{\Sigma}$***")* може бути лише відображенням особливостей перебігу ХСМТ у тварин різних ліній, утримуваних, окрім того, у різних віваріях[2].

спастичність, біль

Динаміка реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ згідно із стандартизованою шкалою у підгрупі "**ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$**" групи "**ЛПП$_{JUV}$**" *(рис. 25А)* у цілому відповідає описаній для групи "**ЛПП**". Перевага[3] величини реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ молодих тварин ("**ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$**") над групою зрілих тварин ("**ЛПП**") станом на 12-й тиждень відсутня, максимальна — на 16-й та 24-й тиждень; достовірна — різниця реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ на користь зрілих тварин ("**ЛПП**") наявна протягом 4–7-го тижня включно. Протягом 1–3-го тижня відмічали перевагу реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ підгрупи "**ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$**" над групою "**ЛПП**" *(рис. 25Б),* на проміжку між 2-м та 16-м тижнем середнє по підгрупі реконструйоване зна-

[1] 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 $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у наших референтних групах. Все ж хочеться вірити, що такий сценарій неймовірний — занадто багато наукових імен і результатів на кону.

[2] Такі підозри — на даний час строго не спростовані, але й не доведені — виникли під час виконання інших науково-дослідних робіт уже після завершення цього дослідження.

[3] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "NG", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ груп **"CORP$_{ALIEN}$", "ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

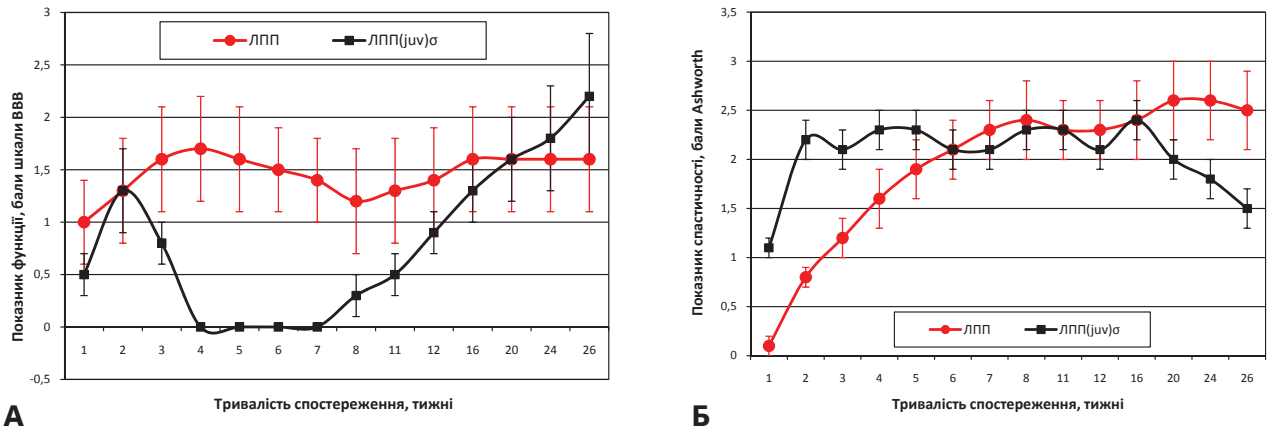


Рис. 25. **А**, **Б** — динаміка середніх реконструйованих і приведених до стандартизованої часової шкали значень показника функції Mi_{ipsi} (**А**) та показника спастичності Si_{ipsi} (**Б**) у групі "**ЛПП**" та підгрупі "$\textbf{ЛПП}^{\sigma}_{JUV}$" протягом загального періоду спостереження

чення Si_{ipsi} коливалось у межах 2.2–2.5 балів Ashworth. У зрілих тварин ("**ЛПП**") аналогічний період тривав протягом 9–26-го тижня, реконструйовані значення Si_{ipsi} складали 2.3–2.6 бала Ashworth. У тварин підгрупи "$\textbf{ЛПП}^{\sigma}_{JUV}$" починаючи з 16-го тижня спостерігали статистично значуще *(за Wilcoxon)* зниження реконструйованих значень Si_{ipsi} з 2.4±0.2 до 1.5±0.2 *(26-й тиждень)*. Між початком достовірного регресу реконструйованих значень Si_{ipsi} і початком збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі "$\textbf{ЛПП}^{\sigma}_{JUV}$" виявляли проміжок у 8 тиж.

У двох тварин групи "**ЛПП**" *(12.5 %)* на тлі перманентно низьких значень Mi_{ipsi}[1] спостерігали відсутність спастичності гомонімних м'язів *(стан периферичного парезу)*, що, на нашу думку, свідчить про розвиток вторинного ураження популяції мотонейронів поперекового потовщення. За умови виключення цих тварин з обрахунку, починаючи з 5-го тижня виявляли перевагу реконструйованих значень Si_{ipsi} на користь групи "**ЛПП**", починаючи з 20-го тижня — достовірну *(рис. 25Б)*.

Аналіз величини H/M-індексу на тлі **ЛПП** у молодих тварин *(табл. 1, група № 5)* порівняно з референтними *(табл. 1, група № 6)* виявив фактичні відмінності поміж задньою іпсилатеральною й контрлатеральною кінцівками: для задніх кінцівок інтактних тварин показник складав 34.1±3.2 %, для задньої іпсилатеральної кінцівки — 52.4±7.3 %, для задньої контрлатеральної кінцівки — 39.7±4.6 % *(рис. 26)*. Однак достовірною виявилася лише різниця між H/M-індексом для задньої іпсилатеральної кінцівки та задніх кінцівок інтактних тварин. Наявність збільшення величини H/M-індексу для задньої контрлатеральної кінцівки *($p > 0.05$)* вказує на охоплення патологічним процесом протилежної до зони **ЛПП** частини спинного мозку[2].

Дослідження, проведені у межах класичної інтерпретації тесту *von Frey*[3], демонструють зменшення екстероцепції після **ЛПП** у тварин молодого віку *(група № 7, табл. 1)* на тлі відсутності механічної алодинії. Так, у відповідь на стимуляцію пружним філаментом із силою, що еквівалентна вазі 2 г *(19.6 млН)*, кількість відсмикувань зменшувалася у 2 рази, при стимуляції силою, еквівалентною вазі 6 г *(58.9 млН)* — у 3 рази, силою, еквівалентною 10 г *(98.1 млН)* — у 4 рази. Достовірну зміну вказаного показника екстероцепції на рівні задньої контрлатеральної кінцівки виявляли щонайменше до 6-го тижня.

[1] 0–4 бали ВВВ упродовж 26 тиж. спостереження.

[2] Додамо, що, незважаючи на низькі значення Mi_{ipsi}, значення амплітуди М-відповіді на 7-й тиждень після виконання **ЛПП** наближається до рівня інтактних тварин, до 23-го тижня — зменшується *(Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 727–731, 758–760)*. Амплітуда М-відповіді у руховій точці м'яза є інтегральним показником, залежить від величини та активності окремих рухових одиниць, фазність її змін під час денерваційно-реіннерваційного процесу має патофізіологічне підґрунтя *(Гехт Б. М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М. И., Санадзе А. Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ; 1997. 370 с., с. 62–67; Минасов Б. Ш., Батыршин А. Р., Батыршина Г. Ф. Морфологический аспект адаптации скелетных мышц при травме позвоночника и спинного мозга. Морфология. 2002;121(2–3):104)*. На нашу думку, під час формування синдрому спастичності нижче рівня травми ймовірне компенсаторне збільшення рухових одиниць, мотонейрони яких володіють суттєвою ПД-генеруючою активністю. Наслідком компенсаторного охоплення паретичного м'яза іннерваційними проекціями від меншої, ніж у нормі, популяції мотонейронів є збільшення синхронності електричного збудження м'язових волокон, що сприяє сумації напруженості електричного поля, обумовлює незалежне від функціональної регенерації підвищення амплітуди М-відповіді м'яза в цілому. Тривала надмірна активність функціонуючих рухових одиниць є чинником їх дегенерації, що проявляється зниженням амплітуди М-відповіді на віддалених термінах травми.

[3] **Згідно з матеріалами Н. В. Войтенко, О. В. Копач та В. В. Кротова.**

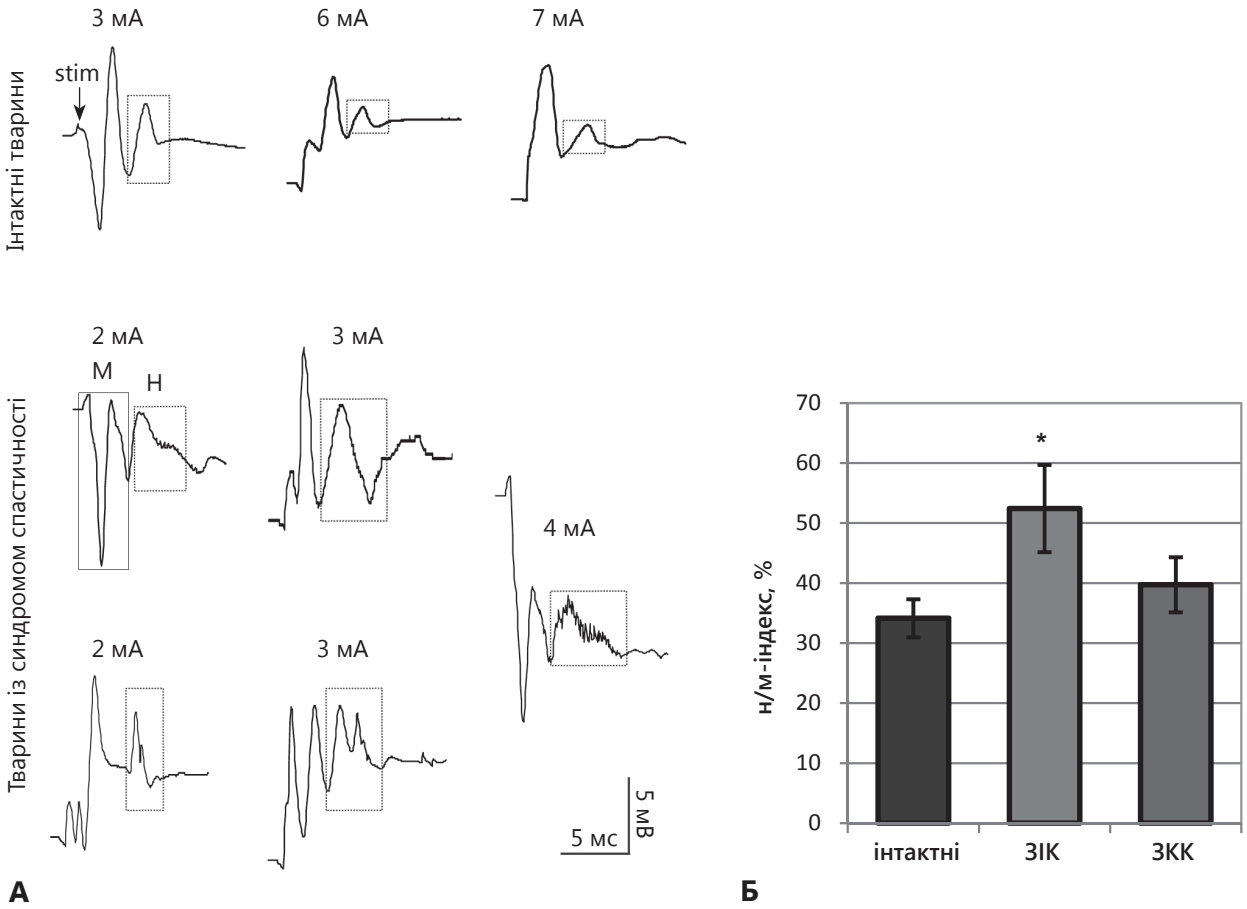


Рис. 26. **А** — Демонстративні електронейроміограми, зареєстровані у інтактних *(вік — ~2.5 міс)* і травмованих *(~6 тиж. після травми, вік — ~2.5 міс)* тварин за різної сили стимулюючого струму *(мА, Н-хвилю обведено пунктирною рамкою)*. **Б** — Н/М-індекс для м'язів гомілки *(див. том I, с. 120)* задньої іпсилатеральної *(ЗІК)* та контрлатеральної місцю травми кінцівки *(ЗКК; ~6 тиж. після травми, вік — ~2.5 міс; група № 5, табл. 2.1)*.

*Примітка: різниця з показником групи інтактних тварин *(група № 6, табл. 2.1)* достовірна

Позитивною у межах тесту *von Frey* вважається відповідь, при якій тварина не лише відсмикує лапу від подразника, а й виявляє супраспінальну рухову відповідь у вигляді повороту голови, кусання філамента *(C. D. Mills та співавт., 2001; J. Sedý та співавт., 2008)*. Механічну алодинію на боці ОПП таким протоколом *(сила подразнюючого впливу 4.79, 9.96 та 204.1 млН)* виявляють лише у 40% зрілих щурів лінії Long-Evans, у 60% — лінії Wistar, 75% — лінії Sprague-Dawley, що менше, ніж у випадку забиття спинного мозку *(C. D. Mills та співавт., 2001)*. Причому при моделюванні ОПП на нижньогрудному рівні явища механічної та термальної алодинії виявляють як у задніх, так і в передніх кінцівках, незалежно від сторони ураження *(M. D. Christensen та співавт., 1996)*. Термальну алодинію[1] виявляють незалежно від породи у ~100% тварин, що перенесли ОПП *(C. D. Mills та співавт., 2001; M. D. Christensen та співавт., 1996)*. За іншими даними *(C. J. Vierck та співавт., 2013)*, у тварин лінії Long-Evans станом на 20-й тиждень після ОПП *(T_7–T_8)* наявне зниження чутливості на температурні подразники *(40–47 °C)* у підошвових ділянках шкіри усіх лап. Автори, посилаючись на ряд ранніх робіт, стверджують, що зниження температурної чутливості нижче місця однобічного ураження спіноталамічного тракту у людини, мавпи та щура є добре доведеним фактом. Це унеможливлює пряме використання даних, отриманих при вивченні простих рухових відповідей *(флексія, відсмикування)* на зовнішні подразники, для верифікації хронічного больового синдрому. Ключовим моментом є суттєва різниця між станом розгальмованості сегментарного *(чи полісегментарного)* спінального апарату після травми спинного мозку і дефіци-

[1] Скорочення латентного періоду відсмикування лапи від джерела тепла чи супраспінальну реакцію на термальний подразник.

том проведення збудження по висхідних системах екстероцепції, ушкоджених при спінальній травмі. Іншими словами, підвищення активності сегментарних екстероцептивних рефлексів не завжди означає підвищення екстероцепції як функції нервової системи загалом. У багатьох спінальних пацієнтів ця парадоксальність виражається наявністю хронічного болю у кінцівках на тлі гомонімного зниження чи відсутності чутливості до гострих *(у нормі — альгогенних)* екстероцептивних подразників. При цьому хронічний біль у людини визначають швидше не шляхом провокування рухових відповідей на механічну чи термальну стимуляцію, а спираючись на суб'єктну верифікацію цього відчуття пацієнтом *(опитувальники для оцінки болю тощо)*.

З огляду на ці дискусійні моменти, отримані нами дані свідчать, що використаний класичний протокол тесту *von Frey* нерелевантний у випадку верифікації больового синдрому при **ЛПП**: **по-перше**, у щурів на моделі ОПП механічну алодинію виявляють не у всіх випадках *(C. D. Mills та співавт., 2001)*; **по-друге,** виявлення механічної алодинії на основі частоти відсмикування досліджуваної кінцівки у випадку, коли її рухливість значно обмежена, утруднена[1]; **по-третє**, у випадку виконання **ЛПП** поблизу сегментів входження чутливих волокон від стопної ділянки ймовірність суттєвого ураження спінальних шляхів проведення екстероцептивної інформації суттєва *(див. том I, с. 171)*. Отже, у випадку **ЛПП** уточнення критерію позитивної відповіді тесту *von Frey* критично необхідне *(C. D. Mills та співавт., 2001; J. Sedý та співавт., 2008)*.

Альтернативним клініко-експериментальним проявом тяжкого больового синдрому є явище аутофагії денервованої кінцівки[2]. Частота цього феномену стосовно задньої контрлатеральної кінцівки при ОПП визначається у щурів на рівні 10 % *(M. D. Christensen та співавт., 1996), 22–42 % (Ibid., з посиланням на ряд першоджерел)* та 40 % *(K. G. Sharp та співавт., 2012),* у мавп — на рівні 69 % *(M. D. Christensen та співавт., 1996, з посиланням на M. Levitt, J. H. Levitt, 1981)*. Дивним є заявлений авторами варіант латералізації цього явища: аутофагію виявляли переважно щодо задньої контрлатеральної кінцівки і лише у поодиноких випадках — стосовно задньої іпсилатеральної кінцівки *(M. D. Christensen та співавт., 1996)*, хоча більшість волокон латерального та медіального спіноталамічних шляхів від задньої контрлатеральної кінцівки[3] повині перетинатися при моделюванні ОПП, отже, сенситизовані спіноталамічні нейрони заднього рогу не можуть спричиняти характерний для хронічного больового синдрому патологічний вплив на таламічні ядра системи ноцицепції. Суперечливість такої ситуації виявляється у тому, що автори розглядають аутофагію як прояв дизестезії, проте за умови означеного цією ж дослідницькою групою рівноймовірного та рівноінтенсивного прояву дизестезії в обох задніх кінцівках *(M. D. Christensen та співавт., 1996),* вказана латералізація є парадоксальною. З певною ймовірністю аутофагія може бути наслідком не лише регіонарного больового синдрому, а й тривалого свербежу *("itch")*, глибокої гіпестезії чи дистрофії денервованої кінцівки з виразкуванням, що обумовлює суттєве викривлення харчової поведінки тварини у бік саркофагії. Однак навіть такий сценарій за умов ОПП виглядає реалістичним лише щодо задньої іпсилатеральної кінцівки.

За нашими даними, явище аутофагії задньої іпсилатеральної кінцівки присутнє у віддаленому періоді спінальної травми, фіксується як доконаний факт починаючи з 3-го місяця після **ЛПП** у ~15 % прооперованих тварин, частіше — зрілого віку *(група "**ЛПП$_{\Sigma}$**")*. У переважній більшості випадків аутофагії передує тривалий *(починаючи з 4–5-го тижня)* період глибоких дистрофічних змін, під час якого кінцівка — набрякла, шкіра — синюшна, інколи — з виразкуванням, наявна аутоампутація окремих фаланг. У функціональному відношенні у таких тварин виявляють глибокий парез задньої іпсилатеральної кінцівки *(<2 балів BBB), вира*жену спастичність, контрактури колінного та надп'ятково-гомілкового суглобів *(4 бали за Ashworth)*. Протягом десятирічного періоду вжитку моделі **ЛПП** жодного випадку аутофагії задньої контрлатеральної кінцівки ми не спостерігали. Це дозволяє припускати, що тяжка форма хронічного больового синдрому при **ЛПП** наявна не менш ніж у 15 % випадків, носить регіонарний, чітко латералізований характер.

Отже, практично у всіх тварин після ОПП виявляють сегментарну та полісегментарну дизрефлексію у вигляді потенціювання найпростіших рухових відповідей на ноцицептивні та звичайні екстероцептивні подразники. Таку дизрефлексію, однак, не слід ототожнювати з хронічним больовим синдромом. Найбільш надійним корелятом останнього у випадку спінальної травми є, як і у людини, аутологічна активність тварини, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю. Ймовірно, при ***легкому*** та ***середньої тяжкості*** больовому синдромі це проявляється зміною поведінки тварини, підвищеною увагою до вогнища болю, однак апарат об'єктивної ідентифікації такого роду поведінкових девіацій не розроблений. ***Тяжкий больовий синдром***, на нашу думку, можна ідентифікувати за наявністю аутофагічної поведінки чи доконаної аутофагії з передвісниками у вигляді дистрофічних змін кінцівки, наявними уже з середини 2-го місяця після **ЛПП**.

[1] Протягом 3–13-го тижня $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ у досліджуваних тварин становив < 1 бала за шкалою BBB.

[2] Англ. — *self mutilation*, *self-mutulation*, *self-harm*.

[3] Які перетинаються у сегментах, розташованих нижче рівня травми.

CORPUS ALIENUM, або стороннє тіло[1]

рухова функція

Досвід вивчення впливу імплантації гідрогелевого матриксу типу NeuroGel на перебіг ХСМТ на моделі **ЛПП**[2] дозволяє оцінити репрезентативність групи "**NG**" на тлі групи "**NG$_{\Sigma}$**"; обидві групи у цьому сегменті дослідження залучено для порівняльної оцінки динаміки реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** і ***Si$_{ipsi}$*** у групі "**СΘRP$_{ALIEN}$**".

Розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** у групі "**NG**" *(рис. 27 А)* характеризується наявністю трьох інтервалів — 2–4 *(n = 5),* 6–11 *(n = 11)* та 13–15 *(n = 5)* балів BBB, що відрізняється від описаного нами для аналогічного експериментального випадку раніше[3]: за кількості тварин n = 37 розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** станом на 16-й тиждень експерименту містив дві приблизно рівновеликі підгрупи *(1–6 балів та 8–13 балів BBB).* Оскільки максимальний термін спостереження значної частини *(n = 37)* тварин групи "**NG$_{\Sigma}$**" обмежений 16-ма тижнями[4], порівняння розподілів груп "**NG**" та "**NG$_{\Sigma}$**" проводили на цьому терміні спостереження *(рис. 27 Б, В).* У групі "**NG$_{\Sigma}$**" наявні ознаки виокремлення третьої підгрупи *(12–13 балів BBB)* за рахунок найбільш результативних тварин групи "**NG**". Це дає підстави вважати групу "**NG**" відносно репрезентативною стосовно відображення особливостей впливу імплантації гідрогелевого матриксу на перебіг регенераційного процесу при **ЛПП**. Розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** у групах "**ЛПП**" *(на 16-му і 24-му тижні; рис. 27 Г)* та *"***ЛПП$_{\Sigma}$***" (16-й тиждень, рис. 27Д)* на інтервалі значень у 1–6 балів BBB аналогічний описаному[5] для частини *(n = 24)* тварин групи "**ЛПП$_{\Sigma}$**"; у групі "**ЛПП**", на відміну від "**ЛПП$_{\Sigma}$**", відсутня маніфестація реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** на рівні 8–10 балів BBB. Аналогію у розподілі реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** *(наявність трьох інтервалів)* за умови ізольованого **ЛПП** та **ЛПП** у поєднанні з імплантацією гідрогелевого матриксу раніше не спостерігали *(Ibid.),* лише суттєве збільшення обох інтегральних груп *("***ЛПП$_{\Sigma}$***" та "***NG$_{\Sigma}$***")* дозволило виявити цей факт. Це, тим не менше, якщо не є наслідком асинхронності тестування тварин у різних групах та підгрупах, не суперечить очевидному висновку щодо суттєвої деформації розподілу реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** за умови імплантації гідрогелевого матриксу типу NeuroGel.

Розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** у групі "**СΘRP$_{ALIEN}$**" на 26-му тижні спостереження *(рис. 27 Е)* нагадує характерний для групи "**ЛПП$_{\Sigma}$**" *(рис. 27В),* передусім, наявністю тварини зі значеннями ***Mi$_{ipsi}$*** на рівні 9-ти балів BBB. Розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** на інтервалі 0–2 бали — аналогічний групам *"***ЛПП***"* та *"***ЛПП$_{\Sigma}$***" (рис. 27 В, Е),* на інтервалі 3–5 балів — ближчий до групи *"***ЛПП$_{\Sigma}$***" (рис. 27 В).* Розподіл реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** у групі "**СΘRP$_{ALIEN}$**" відрізняється від розподілу у групі *"***NG***"* кількісно *(рис. 27 А, Г)*, їх схожість, ймовірно, пов'язана з різницею величини груп, може розглядатися як натяк на певний патофізіологічний паралелізм впливу імплантації обох видів гідрогелю на перебіг **ЛПП**. Динаміка реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** у групі "**СΘRP$_{ALIEN}$**" своєрідна: середнє значення ***Mi$_{ipsi}$*** протягом 2–7-го тижня найменше серед усіх експериментальних груп. Для періоду 12–16-го тижня характерне статистично значуще збільшення реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** до 2.5±0.8 бала, згодом — зменшення до 2.1±0.9 бала BBB бала[6]. Протягом усього періоду спостереження істотну різницю реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** груп "**СΘRP$_{ALIEN}$**" та "**ЛПП**" не виявляли[7].

Динаміка реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** групи "**NG**" *(рис. 28)* відрізнялася від описаної нами раніше[8], характеризувалася статистично значущою двофазністю *(1–5-й тиждень, 5–26-й тиждень),* привносила аналогічну особливість у групу *"***NG$_{\Sigma}$***".* На відміну від групи *"***NG***",* у групі *"***NG$_{\Sigma}$***"* між обома фазами (протягом *4–5-го тиж. спостереження)* відмічали не зменшення, а стабілізацію показника на рівні 6.5±0.5 бала BBB. Результативність регенераційного процесу у групі *"***NG***"* недостовірно перевищувала виявлену раніше *(Ibid.)*. Протягом усього періоду спостереження достовірну різницю реконструйованих і темпорально стандартизованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** між групами "**NG**" та "**NG$_{\Sigma}$**" не виявляли, мінімальні значення коефіцієнту достовірності р реєстрували протягом 2–3-го тижня. При порівнянні реконструйованих значень ***Mi$_{ipsi}$*** груп "**NG**" та "**NG$_{\Sigma}$**" і груп

---

[1] **Сумісно з В. М. Семеновою, Ю. Ю. Сенчиком, М. М. Татарчуком, В. В. Васлович, Н. Г. Драгунцовою.**

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 715.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 706.

[5] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 715.

[6] 26-й тиждень; на 24-му тижні значущу різницю відзначали стосовно 2-го тижня, впродовж 12–22-го тижня — стосовно 2–8-го.

[7] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень ***Mi$_{ipsi}$*** груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "СΘRP$_{ALIEN}$", "NG", "ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[8] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 719.

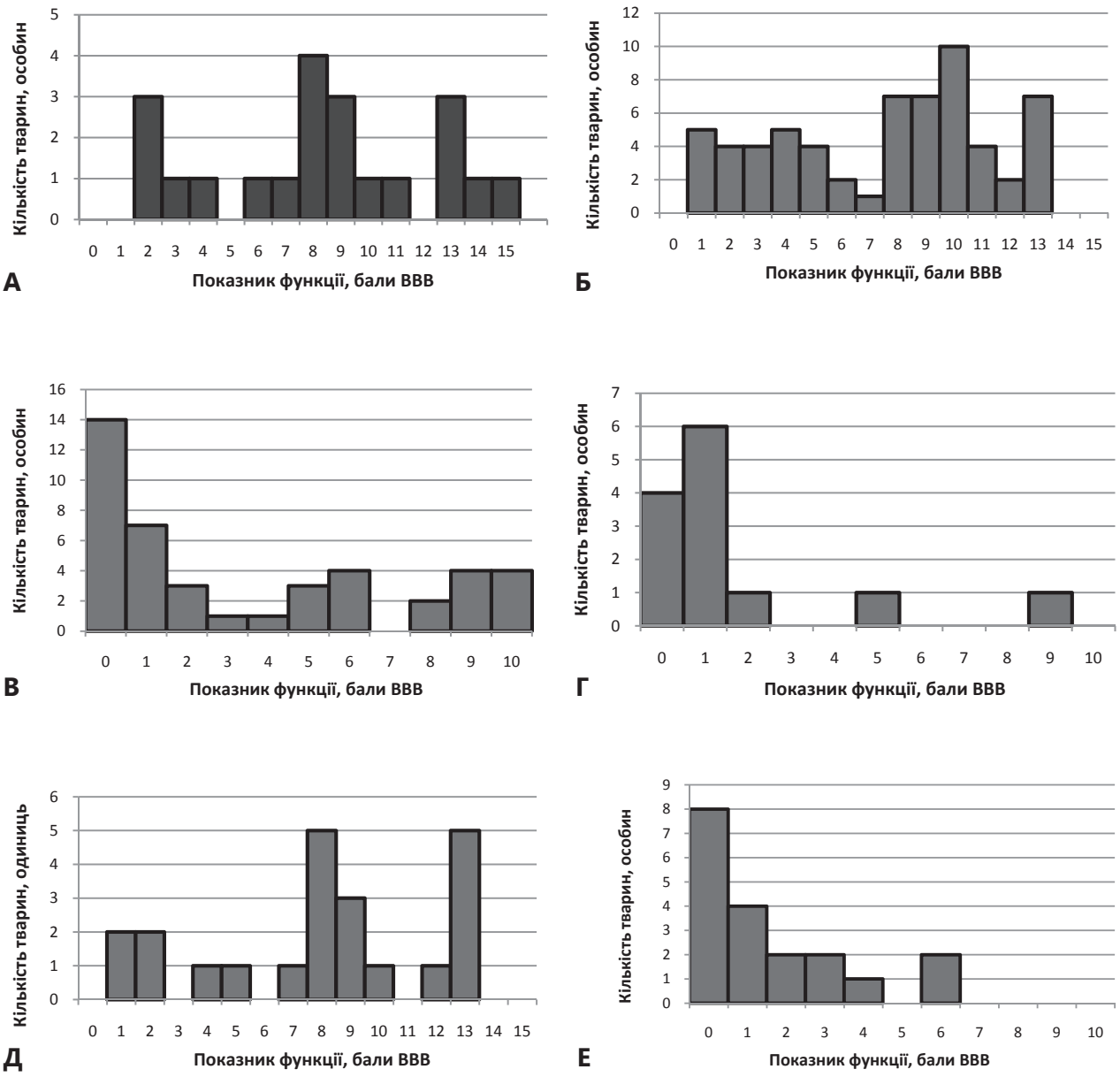


Рис. 27. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**NG**" (**А, В**), "$\mathbf{NG_{\Sigma}}$" (**Б**), "**ЛПП**" (**Г**), "$\mathbf{ЛПП_{\Sigma}}$" (**Д**) та "$\mathbf{CΘRP_{ALIEN}}$" (**Е**) на 16-й (**Б, В**) та 26-й (**А, Г, Е**) тиждень спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

"**ЛПП**", "$\mathbf{ЛПП_{\Sigma}}$" та "$\mathbf{CΘRP_{ALIEN}}$"[1] виявляли статистично значущу різницю[2]. Отже, за ідентичності первинної хімічної структури обох імплантантів їх вплив на регенераційний процес відмінний. Приміром, протягом 8–24-го тижнів регенераційний процес у групі "$\mathbf{CΘRP_{ALIEN}}$" суттєво інтенсифікується, що вказує на різку зміну регене-

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП", "$ЛПП^{\Sigma}_{JUV}$", "$CΘRP_{ALIEN}$", "NG", "ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[2] За винятком 1-го тижня для групи "**NG**" та для пари "$\mathbf{NG_{\Sigma}}$"—"$\mathbf{CΘRP_{ALIEN}}$". Протягом 6–8-го тижня недостовірна різниця між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} груп "$\mathbf{CΘRP_{ALIEN}}$" та "$\mathbf{ЛПП_{\Sigma}}$" максимальна *(рис. 28), коефіцієнт p набуває найнижчих значень (p = 0.06).* В аналогічному часовому інтервалі значущість різниці Mi_{ipsi} між групами "**ЛПП**" та "$\mathbf{ЛПП_{\Sigma}}$" нижча: p = 0.30 *(6-й тиждень),* p = 0.26 *(7-й тиждень),* p = 0.89 *(8-й тиждень).*

раційного процесу, ймовірно, пов'язану зі зменшенням об'єму та збільшенням площі контакту стороннього тіла з тканиною спинного мозку *(видовження стороннього тіла; див. далі)*, а тому — зі зменшенням тиску на тканину спинного мозку. На цьому ж проміжку відзначали неухильне зменшення Si_{ipsi} *(див. далі)*.

спастичність

Аналіз розподілу реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Si_{ipsi} в експериментальних групах на 26-му тижні спостереження *(рис. 29)* свідчить про певний паралелізм маніфестації спастичності у групах "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та "**ЛПП**". Протягом 8–26-го тижня розподіл реконструйованих Si_{ipsi} у групі "**ЛПП**" однотипний, у групах "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та "**NG**" — суттєво змінюється. Станом на 8-й тиждень характер розподілу у групах "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та "**NG**" протилежний, у групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" — маргіналізований у бік максимальних реконструйованих значень Si_{ipsi}; протягом 9–26-го тижнів відбувається зменшення реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" і збільшення у групі "**NG**". Зближення характеру розподілу у групах "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та "**ЛПП**" протягом 9–26-го тижнів може розглядатися як свідчення про реалізацію на цьому проміжку механізмів, характерних для групи "**ЛПП**" протягом 1–8-го тижнів. У групах "**ЛПП**" та "**СӨRP$_{ALIEN}$**" розподіл реконструйованих значень Si_{ipsi} на 26-му тижні не відповідає нормальному; нормалізація розподілу у групі "**NG**" до 26-го тижня супроводжується поглибленням спастичності.

Динаміка середніх реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Si_{ipsi} у групах "**NG**" та "**ЛПП**" демонструє кількісні відмінності, у групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" — якісні *(рис. 30)*. На 7-му добу спостереження Si_{ipsi} у групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" достовірно[1] перевищував аналогічний показник груп "**NG**" та "**ЛПП**"[2]. У подальшому динаміка Si_{ipsi} у групах "**NG**" та "**ЛПП**" співпадала. Статистично значущу різницю Si_{ipsi} груп "**ЛПП**" та "**NG**" відмічали протягом 5–7-го та 12–24-го тижня. Станом на 26-й тиждень спостереження показник складав 2.5±0.4 ("**ЛПП**") та 1.7±0.2 ("**NG**") бала за шкалою Ashworth, достовірно відрізняючись лише від значень 1–4-го тижня ("**ЛПП**") та 1–6-го тижня ("**NG**")[3].

У групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" протягом перших 3-х тижнів спостерігали недостовірне[4] збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi}, рівень показника наприкінці 1-го місяця значущо відрізнявся від значення на першому терміні спостереження[5]. Різке істотне збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi} реєстрували протягом 4–5-го тижня; станом на 6–7-й тиждень відмічали абсолютний максимум серед усіх груп впродовж усього експерименту — 3.6±0.2 бала Ashworth. Протягом 5–8-го тижня відмічали стабілізацію, з 8-го тижня — зменшення Si_{ipsi}[6]. Протягом 16–24-го тижня значущу різницю значень Si_{ipsi} з рівнем 1-го місяця не виявляли. Протягом 3–6-го місяців значущу різницю реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та "**ЛПП**" не виявлено; для груп "**СӨRP$_{ALIEN}$**" і "**NG**" таку різницю виявляли на усіх термінах стандартизованої часової шкали. Станом на 24-й тиждень рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі "**СӨRP$_{ALIEN}$**" склав 2.7±0.3 бала Ashworth.

Відмінності середньої величини H/M-індексу між групами "**СӨRP$_{ALIEN}$**", "**ЛПП**" та "**NG**" наприкінці спостереження в загальних рисах відповідали характерним для Si_{ipsi}: статистично значущу різницю H/M-індексу відмічали для обох задніх кінцівок тварин усіх груп у порівнянні з показником задніх кінцівок групи інтактних тварин *(табл. 1, група 6)*. Максимальне значення H/M-індексу для м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки наприкінці спостереження *(рис. 31)* виявляли у тварин групи "**СӨRP$_{ALIEN}$**"[7], для м'язів задньої контрлатеральної кінцівки — у тварин групи "**ЛПП**"[8]. Різниця середніх значень H/M-індексу поміж іпси- і контрлатеральною кінцівкою у тварин кожної групи[9] була недостовірною, що свідчить про поширеність змін електричної активності нейронних мереж на протилежну половину спинного мозку. Мінімальне значення індексу p при порівнянні амплітуди H- та M-відповіді поміж обома задніми кінцівками виявлено для амплітуди H-відповіді у групі "**NG**" *(p = 0.076)*. Істотна різниця між значеннями амплітуд H-відповіді та M-відповіді виявлена для

---

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "NG", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**СӨRP$_{ALIEN}$**", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[2] 2.3±0.1 проти 0.5±0.1 та 0.1±0.1 бала Ashworth відповідно, різниця між Si_{ipsi} груп "**NG**" та **"ЛПП"** достовірна *(p = 0.01)*.

[3] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "NG", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**СӨRP$_{ALIEN}$**", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[4] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП", "ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$", "NG", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**СӨRP$_{ALIEN}$**", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[5] 2.7±0.2 бала проти 2.3±0.1 бала, відповідно; p = 0.05.

[6] Статистично значуще починаючи з 12-го тижня.

[7] 76.5±14.0 % проти 75.7±7.9 % групи "**NG**" і 74.1±12.9 % групи "**ЛПП**".

[8] 85.1±18.9 % проти 69.4±10.2 % групи "**СӨRP$_{ALIEN}$**" та 68.7±7.7 % групи "**NG**".

[9] На користь задньої іпсилатеральної кінцівки — у групах "**NG**" та "**СӨRP$_{ALIEN}$**"; на користь задньої контрлатеральної кінцівки — у групі **"ЛПП".**

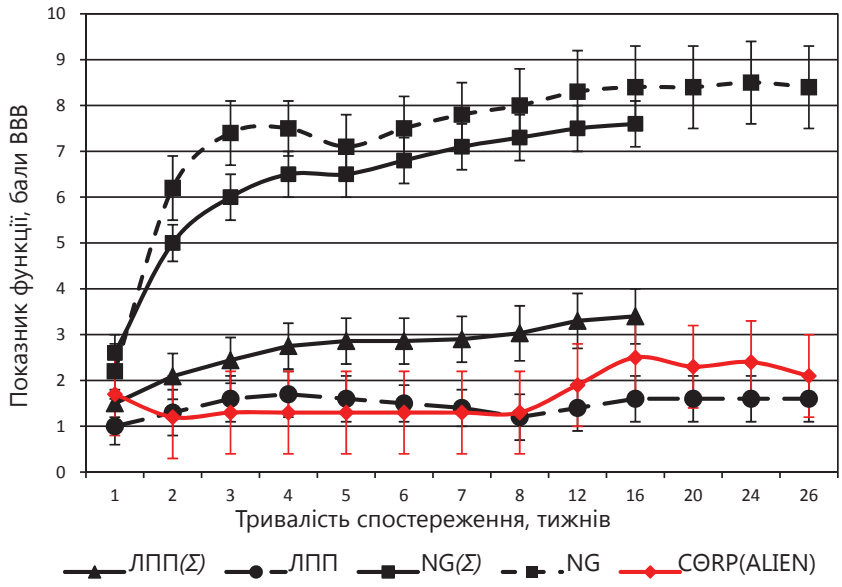


Рис. 28. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} в експериментальних групах

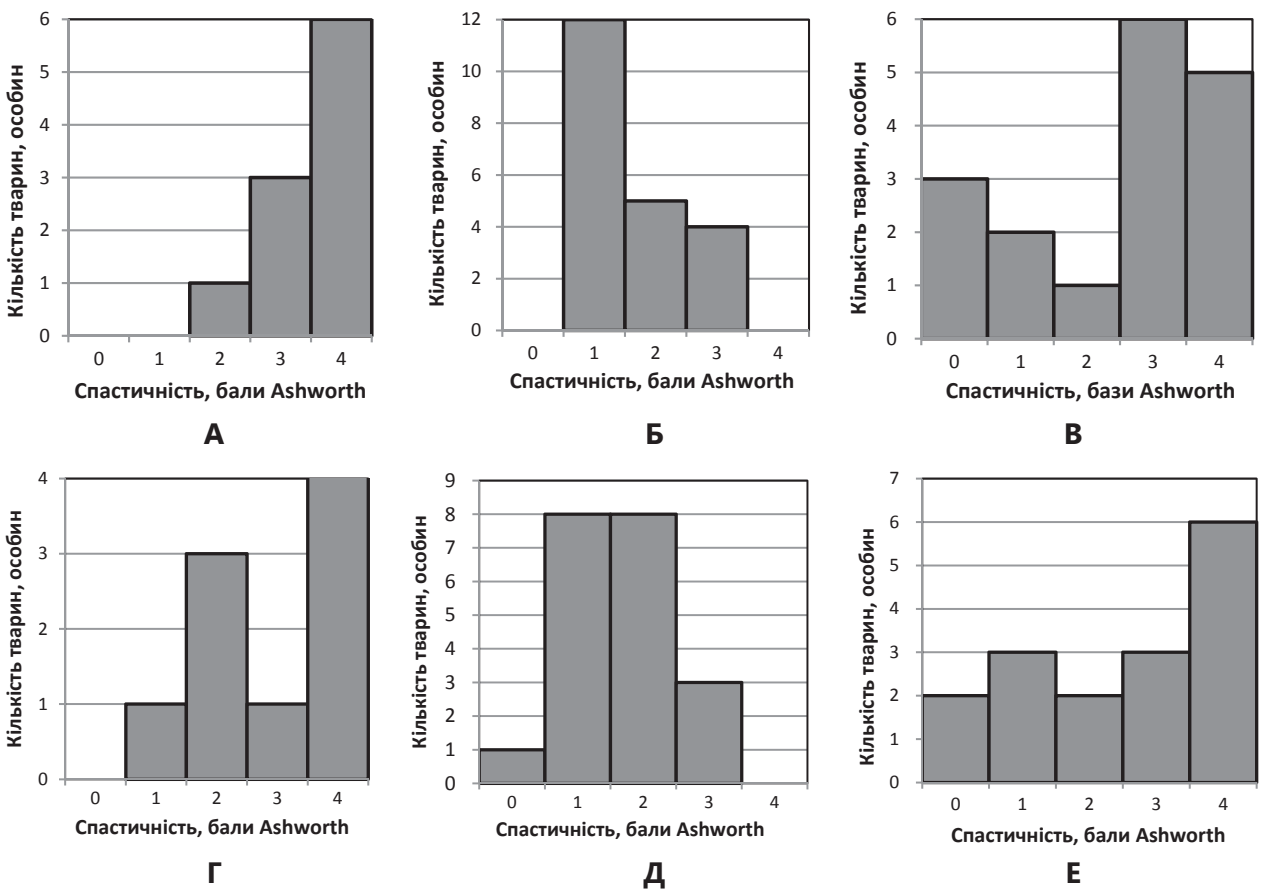


Рис. 29. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групах "**CORP$_{ALIEN}$**" (**А, Г**), "**NG**" (**Б, Д**) та "**ЛПП**" (**В, Е**) на 8-му (**А–В**) та 26-му (**Г–Е**) тижні спостереження. У випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

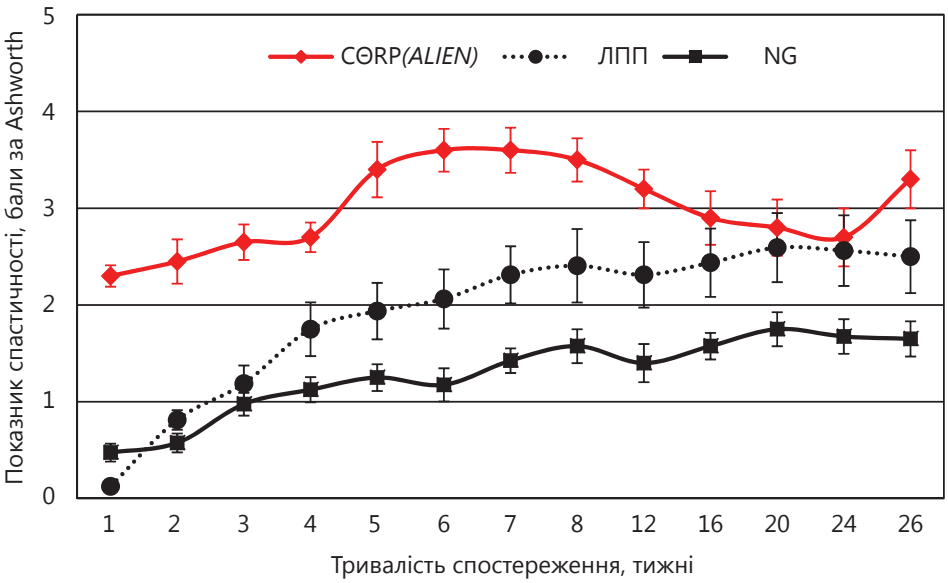


Рис. 30. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групах "**СΘRP$_{ALIEN}$**", "**NG**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження

групи інтактних тварин, груп *"***СΘRP$_{ALIEN}$***" (задня контрлатеральна кінцівка)* та *"***NG***" (обидві задні кінцівки)*. Достовірну різницю зі значеннями показників інтактних тварин виявлено не лише для H/M-індексу та амплітуди H-відповіді обох задніх кінцівок тварин усіх експериментальних груп, а й для амплітуди M-відповіді[1]. Це може свідчити про наявність компенсаторної перебудови еферентної ланки рухової іннервації задніх кінцівок, післятравматичне звуження джерела іннервації м'яза навколо функціонуючих у цих умовах мотонейронів та синхронізацію мережевої активності хоча б у еферентних ланках рухової системи *(див. вище)*.

Протягом періоду експерименту було зафіксовано *2 (12.5%)* випадки аутофагії стопної ділянки задньої іпсилатеральної кінцівки у тварин групи "**ЛПП**" й жодного випадку аутофагії у групах "**СΘRP$_{ALIEN}$**" та "**NG**". Це свідчить про неоднотипність впливу використаного варіанта стороннього тіла на різні складові патогенезу спінальної травми: попри суттєве потенціювання синдрому спастичності, пригнічення відновного процесу, його наявність не впливає на ймовірність розвитку тяжкого хронічного больового синдрому.

патоморфологія

Патоморфологічна картина в зоні імплантації стороннього тіла суттєво відрізняється від описаної раніше на тлі імплантації гідрогелевого матриксу типу *NeuroGel*[2]. Станом на 26-й тиждень експерименту зона імплантації більше нагадує зону травми у тварин групи "**ЛПП**"; відмічається деформація, зміна макроскопічної структури та значне зменшення локального об'єму спинного мозку, стоншення білої речовини *(рис. 32)*. Стороннє тіло у межах цільного фіксованого препарату спинного мозку на вказаному терміні спостереження, на відміну від імплантованого фрагмента макропористого гідрогелю **NG**, не просвічується при діафаноскопії, формує єдиний конгломерат з оболонами спинного мозку, міцно асоційоване з його тканиною.

На оглядових зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином, вказані особливості більш виражені *(рис. 33)*: на відміну від об'ємного розташування інтегрованого у тканину фрагмента макропористого гідрогелю **NG**, об'єм стороннього тіла редукований, імплантат слабко асоційований з потужною мономорфною фіброзною капсулою, містить невелику кількість сполучної тканини. Рубцева тканина навколо імплантату нагадує описану нами на аналогічних термінах для ізольованого **ЛПП**[3], ізоморфна, щільно структурована, містить переважно волоконний компонент. На прицільних світлооптичних мікрофотограмах *(рис. 34)* залишковий фрагмент стороннього тіла слабко асоційований зі щільною сполучнотканинною капсулою, округлі елемен-

[1] Для груп "**NG**" і "**СΘRP$_{ALIEN}$**" — на рівні задньої контрлатеральної кінцівки, для групи "**NG**" — на рівні задньої контрлатеральної кінцівки.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 733–734.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с., рис. 10.27.

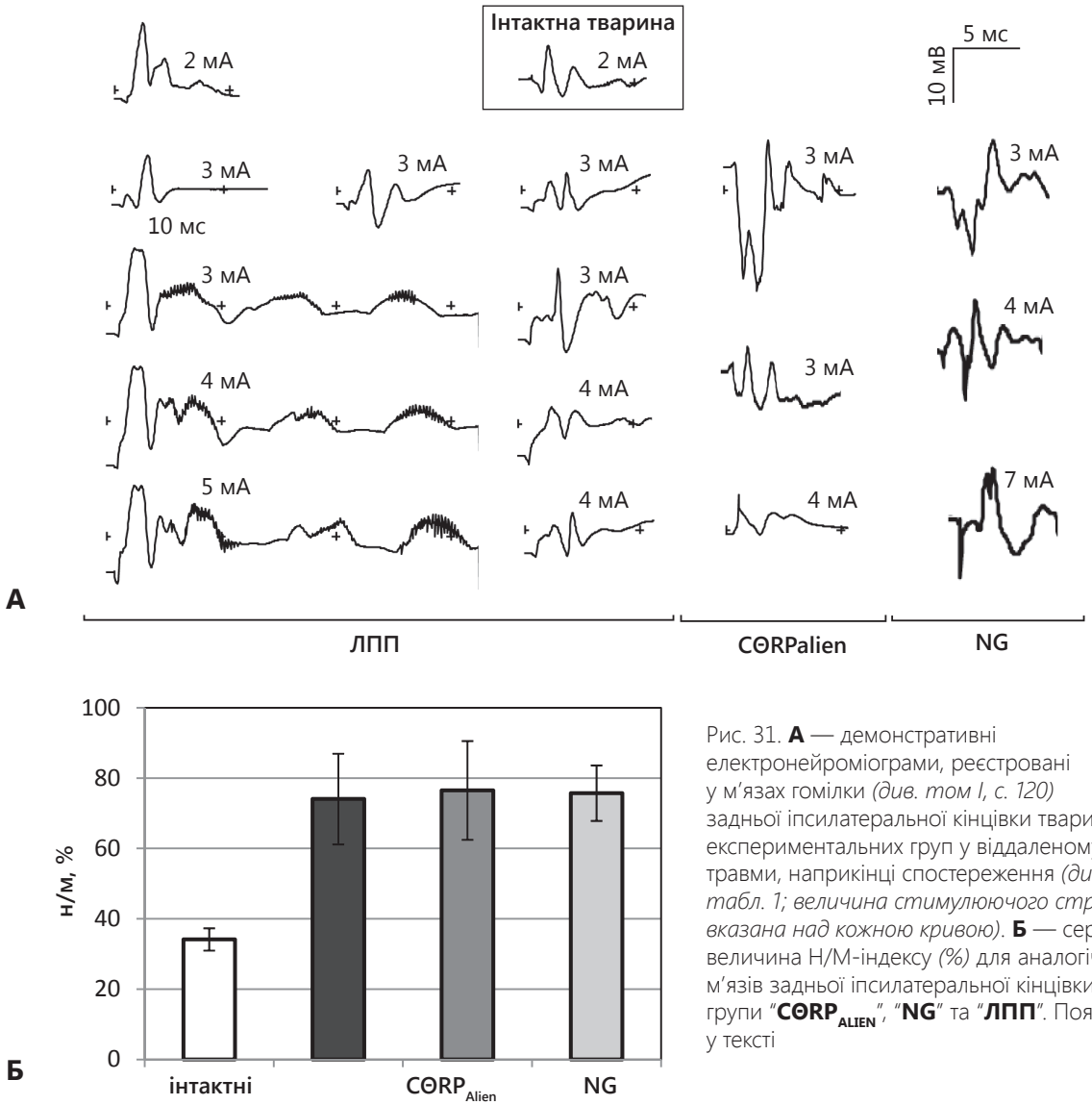


Рис. 31. **А** — демонстративні електронейроміограми, реєстровані у м'язах гомілки *(див. том I, с. 120)* задньої іпсилатеральної кінцівки тварин експериментальних груп у віддаленому періоді травми, наприкінці спостереження *(див. табл. 1; величина стимулюючого струму вказана над кожною кривою)*. **Б** — середня величина Н/М-індексу *(%)* для аналогічних м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки у тварин групи "**СΘRP$_{ALIEN}$**", "**NG**" та "**ЛПП**". Пояснення у тексті

ти речовини гідрогелю поступаються розмірами аналогічним елементам матриксу **NG**, характерна мінімальна інфільтрація клітинним компонентом, висока щільність розташування речовини гідрогелю.

При електронно-мікроскопічному дослідженні спинного мозку тварин групи "**СΘRP$_{ALIEN}$**" товща гідрогелю представлена численними щільно розташованими фрагментами, без ознак проростання новоутворених нервових волокон і клітин сполучної тканини. Іпсилатерально нижче зони імплантації наявні *"темні"* деструктивно змінені мотонейрони з підвищеною щільністю дифузного ядерного та цитоплазматичного вмісту, з ексцентрично розташованим ядерцем, численними цитоплазматичними вакуолями, передусім мітохондріального походження, зниженою кількістю вільних рибосом та полісом, значним збільшенням кількості лізосом. Елементи нейропілю — набряклі, дендрити — з просвітленою плазмою, зниженням вмісту та локальною вакуолізацією структурних компонентів. Синаптичний апарат представлений численними набухлими аксо-дендритними синапсами з електронно-прозорою плазмою, дещо вкороченою осміофільною активною зоною, нечисленними, інколи аглютинованими синаптичними везикулами, набубнявілими мітохондріями з локально зруйнованими кристами. Такого роду зміни пресинаптичного апарату можуть бути характерні для тканинної гіпоксії та порушення метаболізму катехоламінів *(Н. Н. Боголепов, 1979[1])*.

[1] Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М.: Медицина; 1979. 168 с.

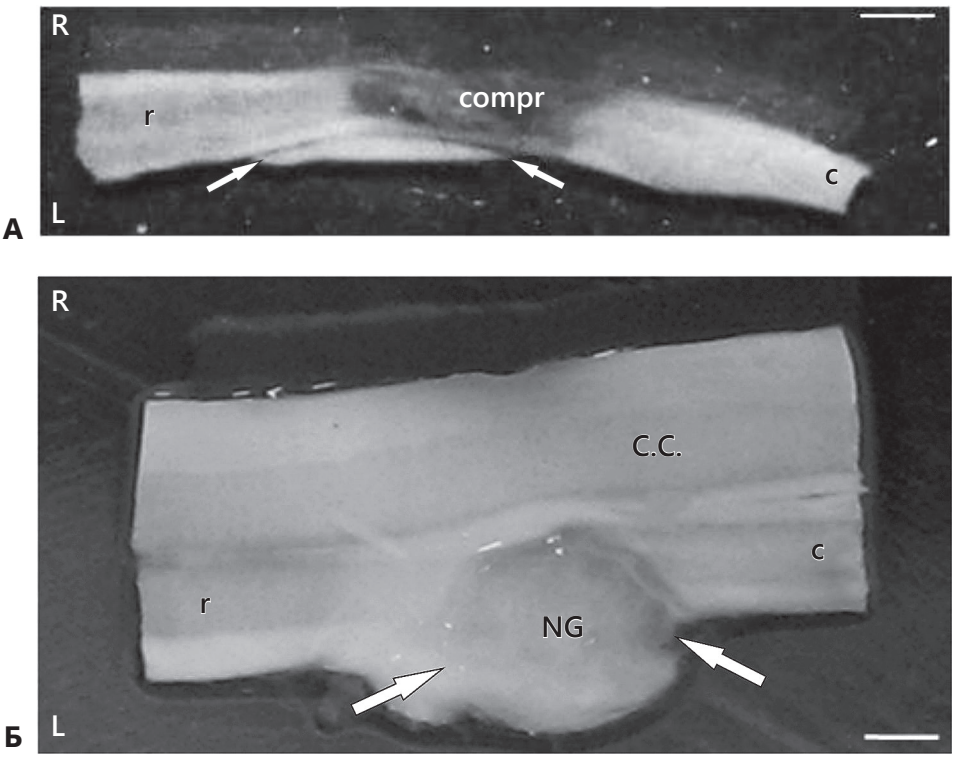


Рис. 32. Поздовжній зріз фіксованого спинного мозку у випадку імплантації стороннього тіла (А) та фрагмента макропористого гідрогелю (**NG**, Б) на 26-му тижні спостереження. Імплантанти вказано стрілками. Умовні позначення: c — каудальний кінець, r — ростральний кінець; с.с. — центральний канал спинного мозку; compr — компремована ділянка спинного мозку; **NG** — імплантований фрагмент макропористого гідрогелю; R — праворуч, L— ліворуч. Зб. ×8. Ціна масштабного відрізка — 1 мм (А), 2.5 мм (Б)

Ультраструктурно біла речовина іпсилатеральної частини спинного мозку нижче ураження містить гіпертрофовані олігодендроцити без ознак патології; для мієлінізованих аксонів, що оточують олігодендроглію, на тлі поширеного міжламелярного набряку характерне ураження або втрата елементів цитоскелета, просвітлення плазми, набубнявіння, інколи — тотальна вакуолізація мітохондрій, руйнування їхніх внутрішніх мембран. Нейрони протилежної частини спинного мозку на рівні імплантації стороннього тіла станом на 26-й тиждень не виявляли світлооптичних ознак дегенерації чи вираженої дисфункції. На ультраструктурному рівні у сірій речовині спинного мозку відмічали ознаки дистрофії: наявність реактивно та деструктивно змінених мотонейронів з ядром та цитоплазмою підвищеної осміофільності, набубнявілими мітохондріями з частковою втратою крист, зменшенням кількості вільних рибосом та полісом. Деструктивні зміни нейропілю та елементів білої речовини спинного мозку — виражені помірно, носили компенсаторний характер.

проміжні висновки

Основними недоліками моделі **ЛПП** є технічна складність, низька відтворюваність результатів, відсутність прямої відповідності реальним клінічним умовам і неможливість повної ізоляції каудальної частини спинного мозку від супраспінальних впливів. Перебіг **ЛПП** у тварин молодого віку характеризується істотнішим самовільним відновленням[1]. Персистенція стороннього тіла у ділянці **ЛПП** суттєво погіршує перебіг травми, обмежує регенеративну активність спинного мозку, поглиблює спастичність, однак не впливає на розвиток тяжкого хронічного больового синдрому; відновлення регенераційного процесу, значуще збільшення рухової активності паретичної кінцівки та зменшення спастичності у віддаленому періоді травми

[1] **Виявлена вікова специфіка даних може бути також обумовлена також міжгруповою різницею перебігу модельованої ХСМТ у тварин різних ліній, розведених і утримуваних у двох різних віваріях.**

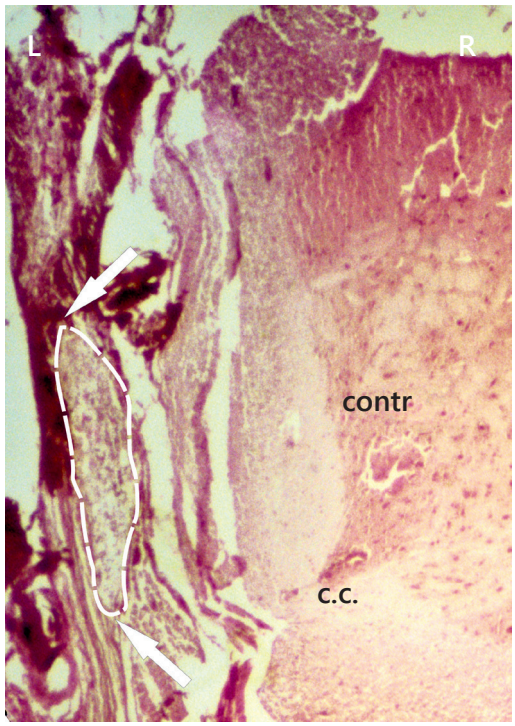
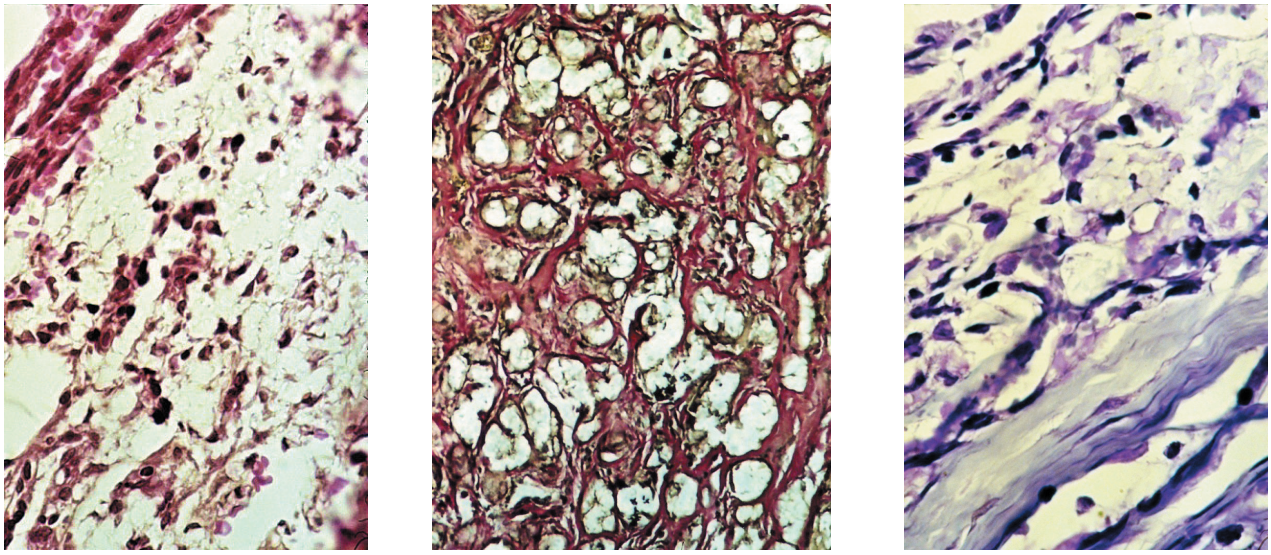


Рис. 33. Оглядовий поперечний гістологічний зріз спинного мозку на рівні імплантації стороннього тіла на 26-му тижні спостереження. Умовні позначення: **L** — ліворуч, **R** — праворуч, **contr** — контралатеральна частина спинного мозку, **c.c.** — центральний канал. Залишковий фрагмент стороннього тіла окреслено пунктиром, позначено стрілками. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. ×20



А **Б** **В**

Рис. 34. Структура стороннього тіла (**А, В**) порівняно зі структурою макропористого гідрогелю (**Б**) на близьких термінах спостереження *(26-й та 32-й тиждень, відповідно).* Забарвлення гематоксилін-еозином (**А, Б**) та тіоніном за Нісслем (**В**); зб. ×400 (**А**), 200 (**Б**), ×800 (**В**)

внаслідок зменшення об'єму та зміни геометрії стороннього тіла демонструє, що усунення компресії спинного мозку є необхідним і позитивним моментом лікувальної тактики у будь-якому періоді спінальної травми. Зміни активності сегментарного апарату регуляції рухової активності в межах реалізації Н-рефлексу при формуванні спастичності на моделі **ЛПП** торкаються обох бічних половин спинного мозку.

тканинна нейротрансплантація

Далі наведено результати дослідження відновних нейроінженерних втручань I-го покоління — трьох варіантів тканинної нейротрансплантації на моделі **ЛПП**. Строкатість клітинного і факторного вмісту трансплантатів ускладнює інтерпретацію отриманих даних, однак наявність у речовині фетального мозочка і нюхової цибулини попередників, відповідно, глутамат- та ГАМК-ергічних нейронів дозволила вибудувати канву спекулятивної інтерпретації отриманих даних.

нюхова цибулина[1]

рухова функція

Виходячи з реконструйованих згідно зі стандартною часовою сіткою даних, розподіл значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" на 16-й та 26-й тиждень спостереження *(рис. 35)* найбільшою мірою нагадує характерний для групи "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$"; виключення підгрупи з кращими результатами відновлення рухової функції не зменшує результативність, але деформує динаміку регенераційного процесу у групі. Попри це, динаміка Mi_{ipsi}, зважаючи на реконструйовані дані, у групі "**ТТНЦ**" суттєво відрізняється від описаної для груп "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" та "**ЛПП**" *(рис. 36)*[2]. Статистично значуща різниця реконструйованих значень Mi_{ipsi} на користь групи "**ТТНЦ**" утримувалася протягом 3-х ("$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$") та 5-ти ("**ЛПП**") тижнів спостереження. Протягом 2-го тижня виявляли достовірне збільшення Mi_{ipsi} до максимуму — 3.7±0.5 бала BBB; з 4-го тижня — повільне зменшення *(протягом 6–7-го тижня — достовірне),* стабілізацію на 7–12-му тижні *(3.1±0.6 бала BBB)* і подальше достовірне зменшення до кінця експерименту *(26-й тиждень; 2.4±0.6 бала BBB).* Починаючи з 20-го тижня спостереження Mi_{ipsi} достовірно поступався показнику 1-го тижня. Перехрест реконструйованих значень Mi_{ipsi} груп "**ТТНЦ**" *та* "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" спостерігали в околі 8-го тижня спостереження. Загалом, для **ТТНЦ** характерний достовірно високий рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} на першому тижні спостереження у порівнянні з обома контрольними групами ("$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$", "**ЛПП**"), його збільшення протягом наступних двох тижнів до максимуму і поступове зменшення протягом усього наступного періоду спостереження.

спастичність, біль

Розподіл реконструйованих і приведених до стандартної єдиної часової сітки значень Si_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" на різних термінах спостереження нагадує характерний для групи "**ЛПП**"; на 8-му та 26-му тижні переважає частка тварин з показником в 1–2 та 4 бали за шкалою Ashworth *(рис. 37)*, що відповідає двом підгрупам — з кращими та гіршими показниками відновлення.

Динаміка реконструйованих і приведених до стандартної єдиної часової сітки значень Si_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" нагадує описану для групи "**ЛПП**" *(рис. 38)*[3]. У період 1–5-го тижня спостерігали достовірне збільшення показника до 1.5±0.1 бала Ashworth[4], наступну фазу значного приросту відмічали протягом 6–8-го тижня[5]. Упродовж 9–20-го тижнів спостерігали достовірне зменшення реконструйованих значень Si_{ipsi} до 1.9±0.2 бала Ashworth, далі — збільшення до 2.2±0.2 бала *(26-й тиждень)*. Середні реконструйовані значення Si_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" протягом усього спостереження поступалися значенням групи "**ЛПП**"[6], достовірно відрізняючись лише на 2-му тижні[7].

Порівняння середніх по групі значень амплітуди M- та H-відповіді, виміряних для контр- та іпсилатеральної задньої кінцівки на момент завершення експерименту *(рис. 39),* виявило істотну різницю лише для

---

[1] **Сумісно з Ю. Ю. Сенчиком, М. М. Татарчуком та Н. Г. Драгунцовою.**

[2] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП",** "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "$\textbf{CORP}_{ALIEN}$", **"NG", "XITΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[3] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП", "**$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$**", "NG", "ТТФМ",** "**ТТФН**" проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "$\textbf{CORP}_{ALIEN}$", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[4] Проти 1.9±0.3 бала групи **"ЛПП"**, p = 0.14.

[5] Від 1.4±0.2 до 2.2±0.3 бала, різниця між значеннями вздовж указаного періоду достовірна: p = 0.002, p = 0.04.

[6] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП", "**$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$**", "NG", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "$\textbf{CORP}_{ALIEN}$", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[7] 0.4±0.1 проти 0.8±0.1 бала Ashworth.

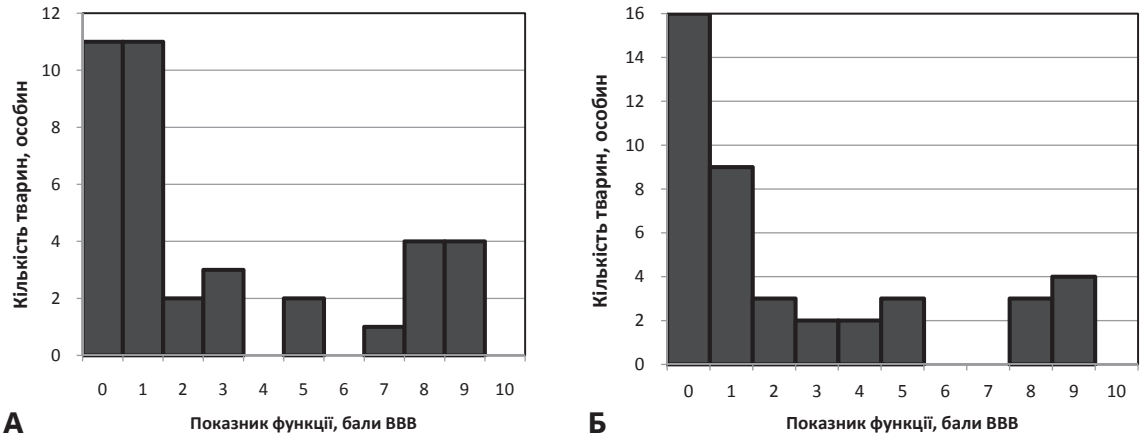


Рис. 35. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" на 16-му (а) та 26-му (б) тижні спостереження. У випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

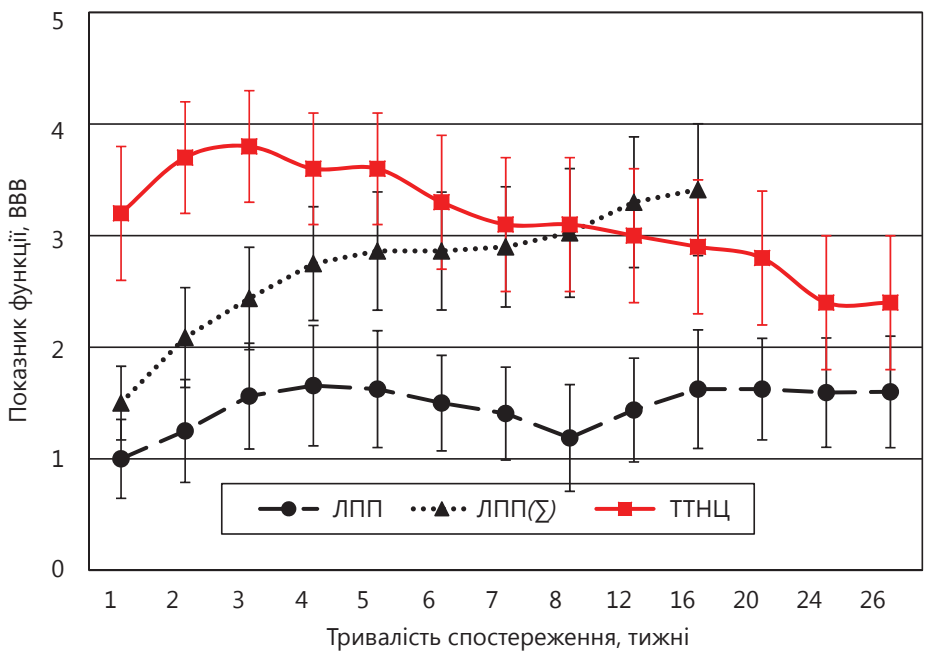


Рис. 36. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**ТТНЦ**", "**ЛПП$_{\Sigma}$**" та "**ЛПП**" протягом загального періоду спостереження

амплітуди М-відповіді у групі "**ТТНЦ**" *(n = 19)*. Для амплітуди М-відповіді значущу різницю виявляли при порівнянні значень групи інтактних тварин *(група № 6, табл. 1)* та обох задніх кінцівок тварин групи "**ТТНЦ**", для Н-відповіді, реєстрованої у задній контрлатеральній кінцівці — при порівнянні значень груп "**ЛПП**" *та* "**ТТНЦ**". Величина Н/М-індексу для іпси- і контрлатеральної кінцівок у групі "**ТТНЦ**" склала, відповідно, 77.8±8.9 % та 63.3±7.2 %, достовірно відрізнялася від значення групи інтактних тварин (п. 3.2); різниця величини Н/М-індексу при порівнянні груп "**ЛПП**" та "**ТТНЦ**" між собою для кожної з двох задніх кінцівок виявилася недостовірною, що узгоджується з результатами моніторингу Si_{ipsi} на цьому ж терміні спостереження.

Під час дослідження тонусу м'язів задньої іпсилатеральної кінцівки у значної кількості *(n = 20)* тварин групи "**ТТНЦ**" відмічали гіперрефлексію м'язів-згиначів та привідних м'язів стегна *(з 2-го тижня)*, що трансформувалася у стійку спастичність *(протягом 2-го місяця)* та привідну згинальну контрактуру в кульшовому,

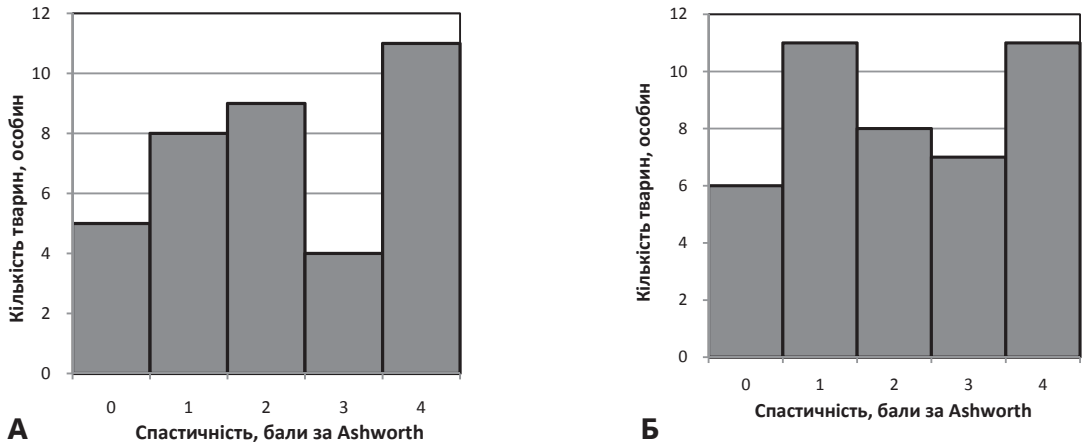


Рис. 37. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групі "**ТТНЦ**" на 8-му (**А**) та 26-му (**Б**) тижні спостереження. У випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

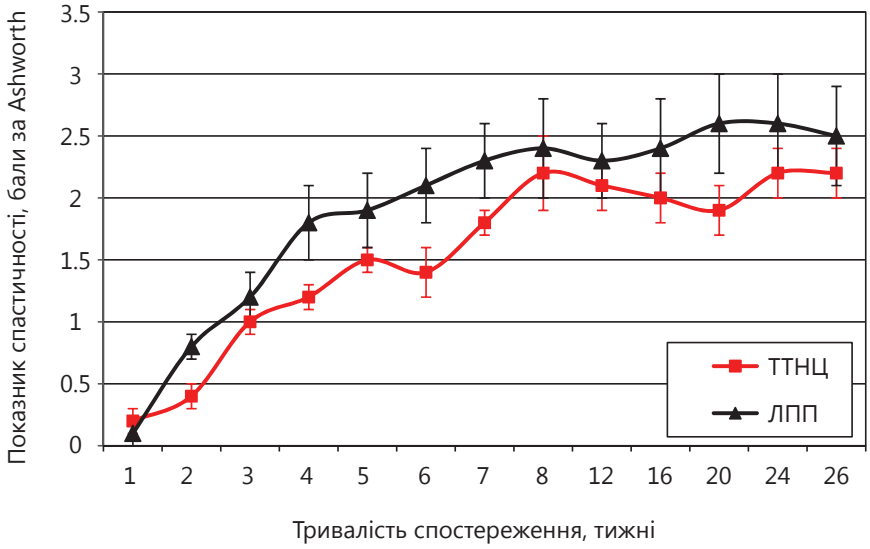


Рис. 38. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групах "**ТТНЦ**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження.

**Примітка:* різниця між групами достовірна

меншою мірою — колінному суглобі *(до 24-го тижня)*. Натомість, у литковому м'язі та на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба загалом, у цей період переважали явища периферичного парезу, які поступово, протягом 3-го місяця, набували ознак вираженої спастичності. Виявлена особливість неординарна, зважаючи на розташування мотонейронів, що іннервують вказані групи м'язів, відносно зони **ЛПП**: мотонейрони литкового м'яза *(зосереджені переважно у сегментах L_4–S_2)*, розташовані каудальніше, ніж мотонейрони передньої та бічної[1] і навіть задньої[2] групи м'язів стегна, тому інтерпретації феномену в контексті уявлень щодо патофізіології тканинних реакцій та змін гемоперфузії у перифокальній зоні травми є малопродуктивними

[1] L_1–L_4; приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі.

[2] L_4–S_1; згинання у колінному суглобі, розгинання стегна. У цьому випадку задіяні меншою мірою: розгинання стегна у означених тварин не спостерігали, спастичність згиначів колінного суглоба виражена помірно.

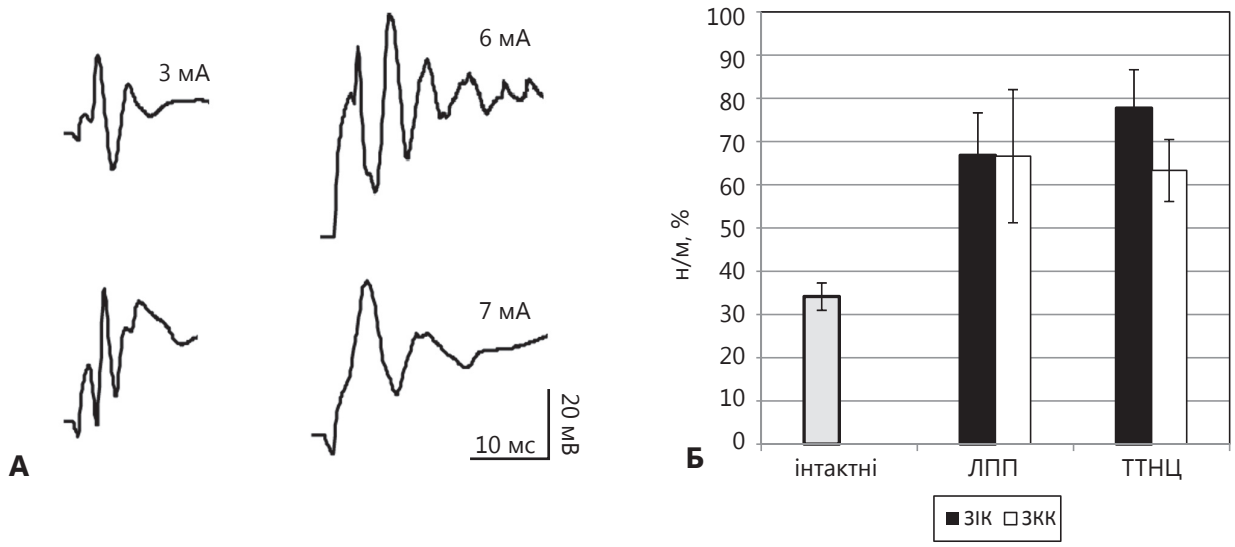


Рис. 39. **А** — демонстративні електронейроміограми, реєстровані у м'язах гомілки *(див. том I, с. 120)* задньої іпсилатеральної кінцівки тварин групи "**ТТНЦ**" у віддаленому періоді травми, наприкінці спостереження. **Б** — Величина Н/М-індексу для задньої іпсилатеральної *(ЗІК)* та контрлатеральної місцю травми кінцівки *(ЗКК)* тварин груп "**ЛПП**", "**ТТНЦ**" та у інтактних тварин на вказаному терміні спостереження. Різниця між показниками груп "**ЛПП**", "**ТТНЦ**" і групою інтактних тварин — статистично значуща; різниця показників ЗІК та ЗКК у межах кожної з груп, а також між групами "**ЛПП**" та "**ТТНЦ**" — недостовірна

і, окрім прямих заперечень, підважуються фактом відсутності подібної динаміки синдрому спастичності у жодній з досліджуваних нами експериментальних груп.

У решти *(n = 14)* тварин групи *"***ТТНЦ***"* до кінця першого місяця експерименту відмічали явища спастичності у надп'ятково-гомілковому суглобі *(n = 7)* або розгинальні автоматизми у межах надп'ятково-гомілкового та колінного суглобів *(n = 7)* при різкому піднятті тазового кінця тулуба тварини за хвостовий кінець.

У переважної більшості тварин після **ЛПП** зі значною ймовірністю можна припускати наявність спінальної дизрефлексії у вигляді посилення простих рухових відповідей кінцівок на температурні чи механічні подразники. Корелятом тяжкого больового синдрому є, як і у людини, поведінкова активність тварини, спрямована на ідентифікацію та усунення вогнища регіонарного болю *(див. вище)*. У групі "**ТТНЦ**" виявлено 5 випадків доконаної аутофагії[1], 4 випадки виразних трофічних змін на рівні задньої іпсилатеральної кінцівки, характерних для передаутофагічного стану *(11.8 %; верифікація на 22-му тижні)*, — загалом, 9 випадків *(26.5 % тварин групи)*, які можна трактувати як стан тяжкого больового синдрому або продуктивного сенситивного розладу. Для більшості тварин цієї категорії характерна описана вище динаміка м'язового тонусу протягом перших двох місяців експерименту: в'ялий парез у дистальних відділах задньої іпсилатеральної кінцівки, спастичний — у проксимальних. Для порівняння зазначимо, що у групі "**ЛПП**" доконану аутофагію виявляли у трьох тварин[2]. Жодного випадку трофічних змін кінцівки без аутофагії протягом періоду спостереження виявлено не було.

фетальний мозочок[3]

рухова функція

Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" на 16-й та 26-й тиждень спостереження певною мірою нагадує виявлений для групи "**ТТНЦ**" *(рис. 35, 40)*. На відміну від груп *"***ЛПП***" та "***ЛПП$_{\Sigma}$***"*, станом на 16-й тиждень спостерігали нормальний розподіл значень

[1] 14.7 %; наприкінці 2-го місяця *(n = 1),* у період до 22-го тижня *(n = 4)*.

[2] На 10-му *(n = 1)* та 22-му *(n = 2)* тижні; 18.8 %.

[3] **Сумісно з Ю. Ю. Сенчиком, М. М. Татарчуком та Н. Г. Драгунцовою.**

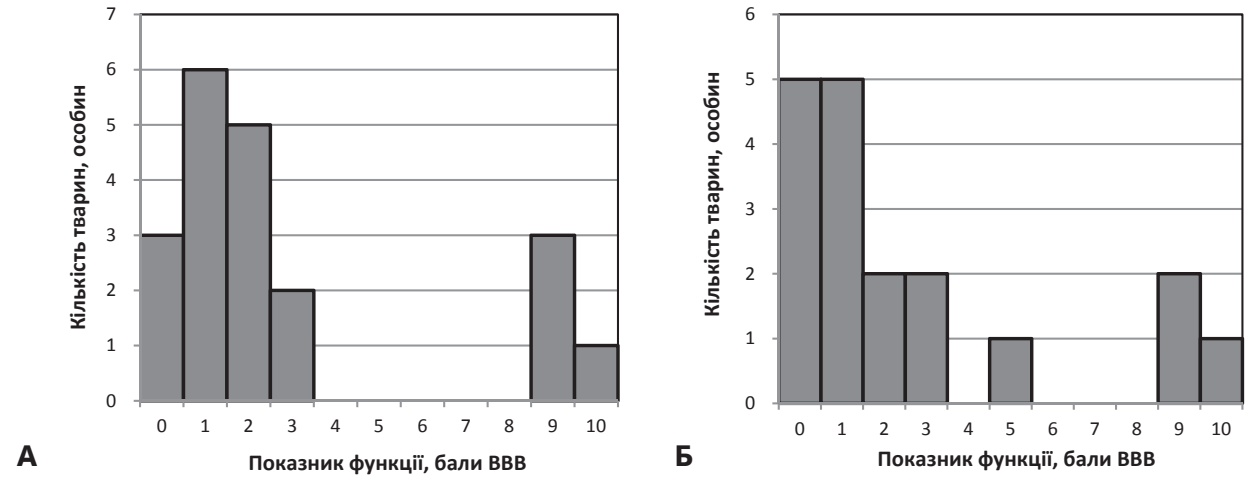


Рис. 40. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" на 16-му (**А**) та 26-му (**Б**) тижнях спостереження. У випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

Mi_{ipsi} тварин з гіршими показниками відновлення, що може свідчити про обмеження патологічних тканинних реакцій, які деформують ймовірнісний характер показника повноти перетину волокон іпсилатеральної частини спинного мозку *(п. 3.1.1)*.

Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" характеризувалася відсутністю прогредієнтності *(рис. 41)*: впродовж усього експерименту величина Mi_{ipsi} коливалася в інтервалі 3–3.6 бала ВВВ. Через 1 тиждень визначений тестуванням на цьому терміні рівень Mi_{ipsi} складав 3.6±0.8 бала ВВВ, достовірно переважаючи реконструйовані значення групи "**ЛПП**" та "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$". Значуща різниця з показником групи "**ЛПП**" зберігалася до кінця 2-го тижня, її зникнення у період 3–5-го тижня відбувалось на тлі недостовірного зменшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи "**ТТФМ**" та істотного збільшення реконструйованих значень групи "**ЛПП**". Протягом 6–8-го тижня відмічали значущу перевагу реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи "**ТТФМ**" над групою "**ЛПП**" на тлі одночасного недостовірного зменшення та збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи "**ЛПП**" та "**ТТФМ**", відповідно. Станом на 12-й та 16-й тиждень реєстрували рівновеликі реконструйовані значення Mi_{ipsi} у групах "**ТТФМ**" та "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$". Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" склав 3.0±0.9 бала ВВВ, неістотно поступаючись рівню кінця першого тижня та рівню групи "**ЛПП**". Протягом усього експерименту достовірної різниці між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} груп "**ТТФМ**" і "**ТТНЦ**"[1] не виявляли.

спастичність, біль

Група "**ТТФМ**", як і група "**NG**" на прикінцевих термінах спостереження *(рис. 30)*, у період 2–26-го тижня характеризується нормальним розподілом реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Si_{ipsi} *(рис. 42)*. Через 1 тиждень після травми середнє серед реконструйованих значення Si_{ipsi} у групі складало 1.1±0.2 бала шкали Ashworth, до кінця 3-го тижня достовірно[2] переважало реконструйоване значення групи "**ЛПП**" *(рис. 43)*. Протягом 1–3-го тижня виявляли статистично значуще збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі до 1.8±0.8 бала шкали Ashworth; у подальшому констатували недостовірні коливання показника навколо рівня у 2 бали шкали Ashworth. Перехрест з кривою динаміки реконструйованих значень Si_{ipsi} групи "**ЛПП**" припадав на 4–6-й тиждень, до кінця експерименту перевага Si_{ipsi}

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП"**, "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "$\textbf{CORP}_{ALIEN}$", "**NG**", **"ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[2] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП"**, "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "**NG**", **"ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "$\textbf{CORP}_{ALIEN}$", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

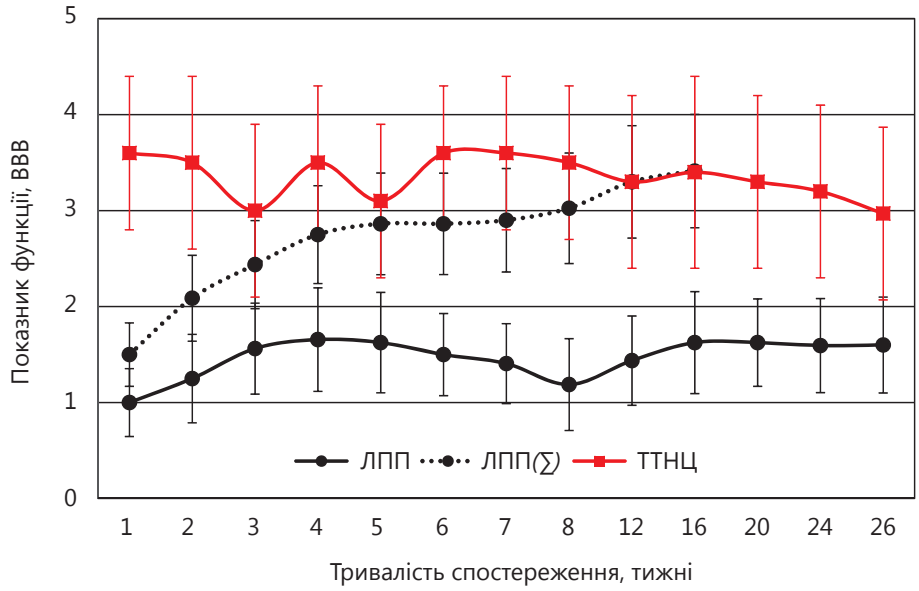


Рис. 41. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**ТТФМ**", "**ЛПП$_{\Sigma}$**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження

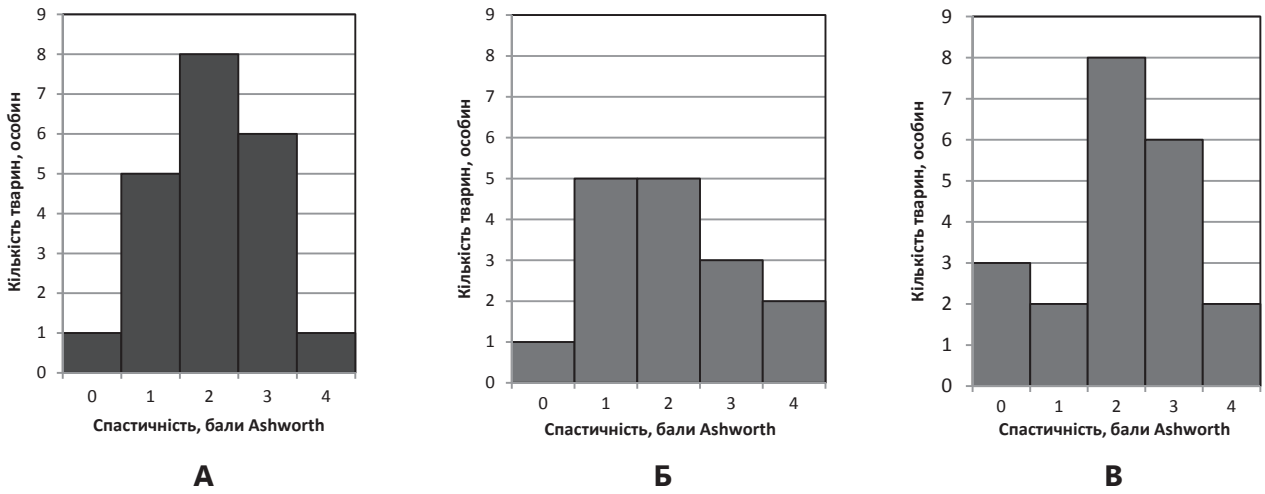


Рис. 42. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартної часової шкали значень показника спастичності Si_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" на 8-му (**А**), 24-му (**Б**) та 26-му (**В**) тижнях спостереження. У випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

групи "**ЛПП**" залишалася недостовірною. Статистично значущу перевагу[1] реконструйованих значень Si_{ipsi} над реконструйованими значеннями групи "**ТТНЦ**" виявляли протягом перших 6-ти тижнів спостереження, починаючи з 9-го — значення урівнювалися.

Порівняння середніх значень амплітуди М- та Н-відповіді, реєстрованих у м'язах задньої іпси- та контрлатеральної кінцівки у тварин групи "**ТТФМ**" наприкінці експерименту, не виявило достовірних відмінностей *(рис. 44)*. Амплітуда М-відповіді переважала амплітуду Н-відповіді значущо для обох задніх кінцівок. Достовірну різницю величини з референтною виявляли для амплітуд М-, Н-відповіді, Н/М-індексу обох задніх кінцівок тварин групи, за винятком амплітуди М-відповіді, реєстрованої у м'язах задньої котрлатеральної

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП"**, "**ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$**", "**NG**", **"ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**CORP$_{ALIEN}$**", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

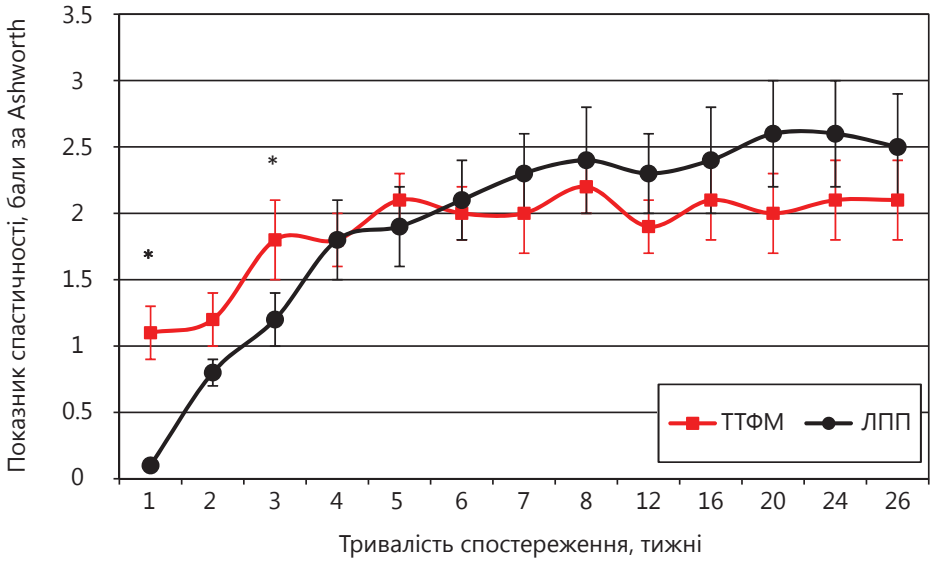


Рис. 43. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групах "**ТТФМ**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження.

*Примітка: різниця достовірна *(p<0.05)*

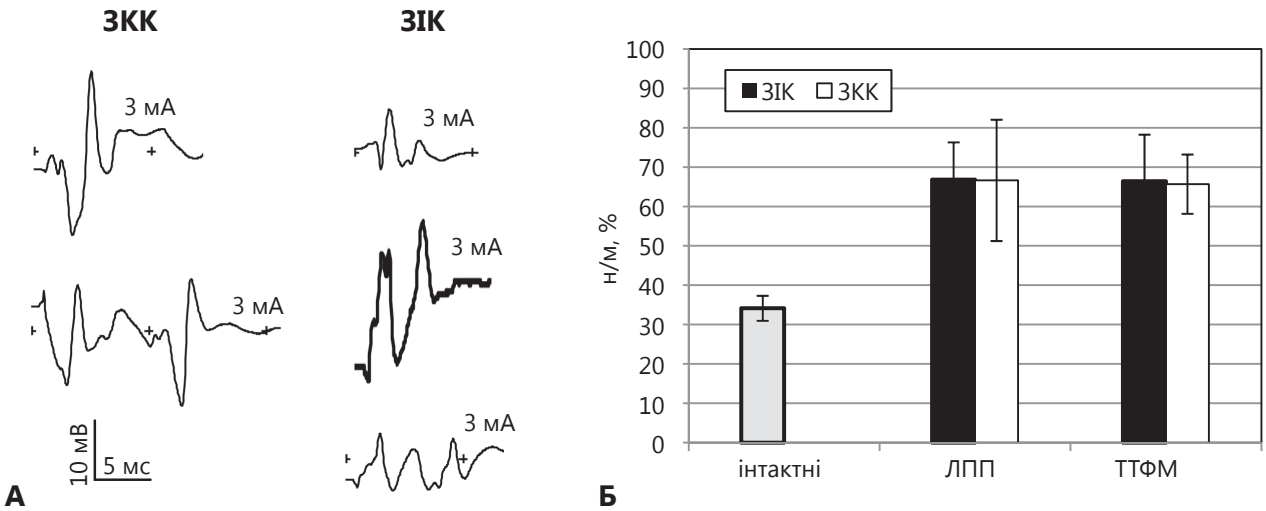


Рис. 44. **А** — демонстративні електронейроміограми, реєстровані у м'язах гомілки *(див. том I, с. 120)* задньої іпсилатеральної кінцівки тварин групи "**ТТФМ**" у віддаленому періоді травми, наприкінці спостереження; **Б** — величина середнього Н/М-індексу для задньої іпсилатеральної *(ЗІК)* та контрлатеральної місцю травми кінцівки *(ЗКК)* у групах "**ЛПП**", "**ТТФМ**" та у інтактних тварин на аналогічному терміні спостереження. Різниця між значеннями груп "**ЛПП**", "**ТТФМ**" та групою інтактних тварин — статистично значуща, між групами "**ЛПП**" та "**ТТФМ**" — недостовірна

кінцівки. Середня величина Н/М-індексу для досліджуваних м'язів задньої іпси- і контралатеральної кінцівки у групі склала 66.4±11.8 % і 65.7±7.5 %, відповідно. Жодних значущих відмінностей досліджуваних ЕНМГ-показників при порівнянні груп "**ЛПП**" та "**ТТФМ**" між собою не виявлено, що відповідає результатам моніторингу реконструйованих значень Si_{ipsi} за шкалою Ashworth на цьому терміні спостереження. І ще: протягом загального періоду спостереження у групі зареєстровано 1 випадок дистрофічних змін задньої іпсилатеральної кінцівки, характерних для передаутофагічного стану[1].

[1] 5-й місяць спостереження, 6 % від загального числа тварин групи.

фетальна нирка[1]

рухова функція

Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФН**" на різних термінах спостереження характеризувався дискретністю *(рис. 45)*, що може бути наслідком низької кількості тварин у групі та щільної градуальності бального показника. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФН**" двофазна: фаза збільшення тривала протягом 1–3-го тижня, фаза недостовірних коливань — протягом 6–26-го тижня. Через 1 тиждень визначений тестуванням на цьому терміні рівень Mi_{ipsi} у групі складав 1.9±1.1 бала BBB, достовірно перевищуючи реконструйовані значення лише груп "**ЛПП**" та "$\textbf{ЛПП}_{\Sigma}$" *(рис. 46)*. Протягом перших 3-х тижнів спостерігали статистично значуще збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи; подальші зміни показника виявились несуттєвими. На 8-му тижні спостереження виявляли достовірну різницю реконструйованих значень Mi_{ipsi} групи "**ТТФН**" і групи "**ЛПП**". Наприкінці експерименту рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФН**" складав 3.1±1.2 бала BBB, неістотно відрізняючись[2] від реконструйованих значень груп "**ТТФМ**", "**ТТНЦ**" і "**ЛПП**".

спастичність, біль

Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Si_{ipsi} у групі "**ТТФН**" протягом усього періоду спостереження близький до нормального *(рис. 48)*, їхня динаміка характеризується наявністю двох фаз *(рис. 49)*: **1)** раннього, впродовж перших 2-х тижнів значущого приросту[3]; **2)** відсутності достовірних змін *(3–26-й тиждень)*. Достовірну перевагу[4] над показником аналогічного типу[5] групи "**ЛПП**" виявляли протягом перших двох тижнів експерименту, над показником аналогічного типу[6] групи "**ТТНЦ**" — протягом 1–3-го тижня. Наприкінці експерименту рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} склав 1.8±0.3 бала за шкалою Ashworth[7].

Аналіз результатів ЕНМГ наприкінці спостереження не виявив істотних відмінностей середньої величини амплітуди М- та Н-відповіді при порівнянні значень, отиманих для іпси- і контрлатеральної кінцівки у тварин групи "**ТТФН**" *(рис. 50)*. Амплітуда М-відповіді достовірно переважала амплітуду Н-відповіді для обох задніх кінцівок. Значущі відмінності від референтних значень виявлено для амплітуди М- та Н-відповіді й Н/М-індексу обох задніх кінцівок. Величина Н/М-індексу для задньої іпси- і контрлатеральної кінцівки у тварин групи "**ТТФН**" складала 67.8 ± 10.0 % і 52.5 ± 4.8 %, відповідно. Достовірних відмінностей ЕНМГ-показників при порівнянні груп "**ТТФН**" й "**ЛПП**" — не виявлено, що суголосно результатам оцінки рівня спастичності за шкалою Ashworth наприкінці спостереження.

У групі "**ТТФН**", на відміну від "**ТТНЦ**" та "**ЛПП**", протягом експерименту не спостерігали жодного випадку дистрофічних змін чи доконаної аутофагії задньої іпсилатеральної кінцівки. Водночас, у 2-х з 8-ми тварин групи *(25 %)* у ранньому, проміжному і віддаленому періоді травми відмічали флексійну установку в кульшовому та колінному суглобах задньої іпсилатеральної кінцівки.

проміжні висновки

Апробовані варіанти тканинної нейротрансплантації чинять тимчасовий значущий ефект, у більшості експериментальних випадків обмежений першим місяцем травматичного процесу. Рівень рухової функції паретичної кінцівки у групах "**ТТНЦ**", "**ТТФН**" і "**ТТФМ**" у реконструйованому і стандартизованому часово-

---

[1] **Сумісно з Ю. Ю. Сенчиком, М. М. Татарчуком та Н. Г. Драгунцовою.**

[2] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП"**, "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "$\textbf{СФRP}_{ALIEN}$", "**NG**", **"ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[3] З 0.8±0.3 до 1.6±0.3 бала за шкалою Ashworth.

[4] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП",** "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "**NG**", **"ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "$\textbf{СФRP}_{ALIEN}$", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

[5] Тобто, над реконструйованими значеннями Si_{ipsi}.

[6] Тобто, над реконструйованими значеннями Si_{ipsi}.

[7] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП",** "$\textbf{ЛПП}^{\Sigma}_{JUV}$", "**NG**", **"ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "$\textbf{СФRP}_{ALIEN}$", **"ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

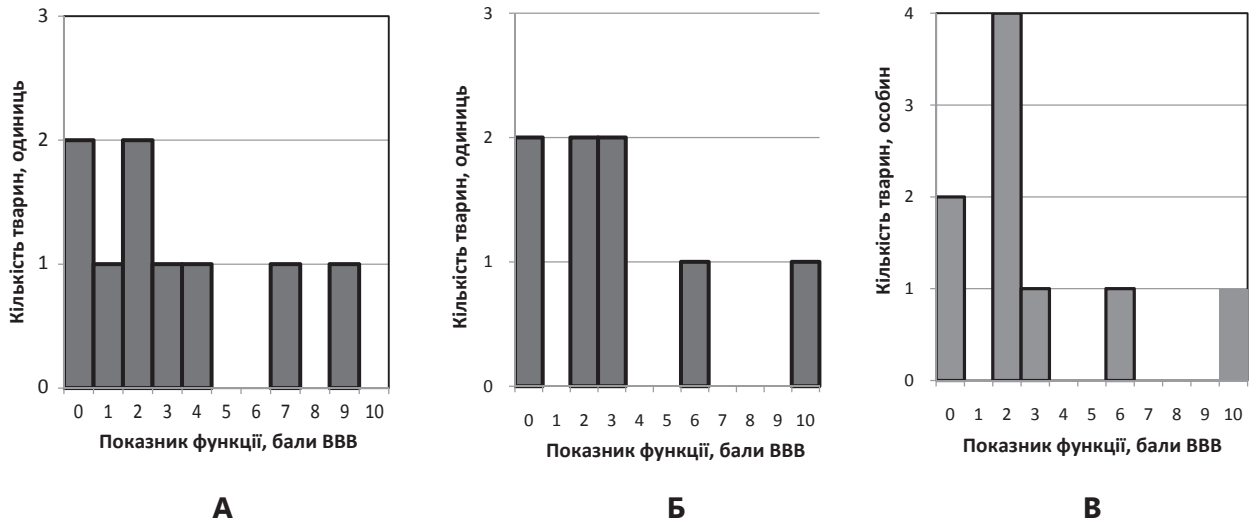


Рис. 45. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групі "**ТТФН**" на 16-му (**А**), 24-му (**Б**) та 26-му (**В**) тиж. спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

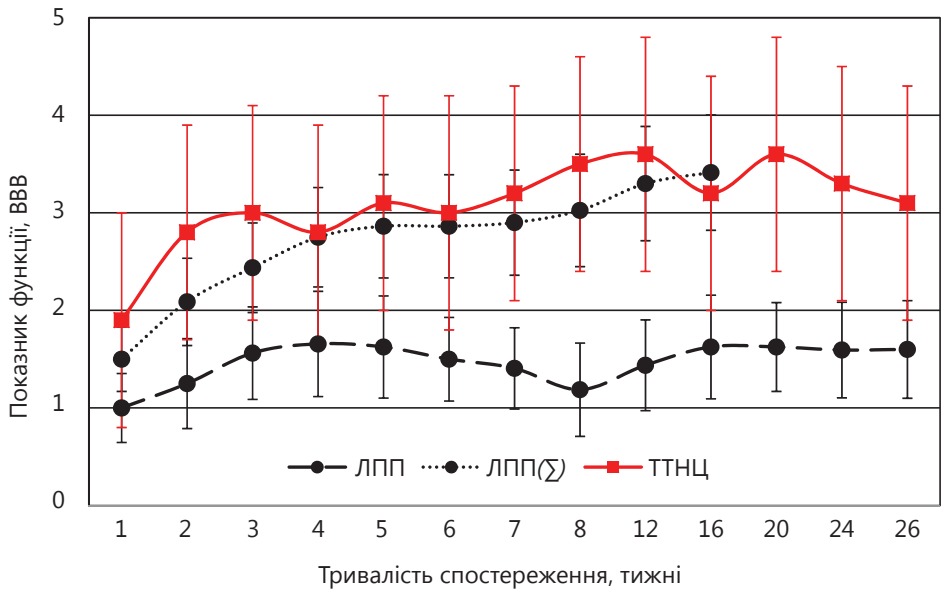


Рис. 46. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**ТТФН**", "**ЛПП**" та **"ЛПП$_{\Sigma}$"** впродовж загального періоду спостереження

му представленні протягом експерименту істотно не відрізнявся, не перевищував 4-х балів BBB, наприкінці спостереження[1] складав ~3 балів BBB, перебуваючи в інтервалі референтних значень. Для динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки[2] у зазначених групах характерні дві спільні риси — його переважання протягом перших тижнів над референтним і відсутність прогредієнтних змін у подальшому періоді спостереження. Рівень спастичності у групах "**ТТФМ**" та "**ТТФН**" у тому ж таки реконструйованому і стандартизо-

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП"**, **"ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$"**, **"CORP$_{ALIEN}$"**, **"NG"**, **"ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

[2] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} груп **"ЛПП"**, **"ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$"**, **"CORP$_{ALIEN}$"**, **"NG", "ХІТΩ", "ТТНЦ", "ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 24-го тижня включно.

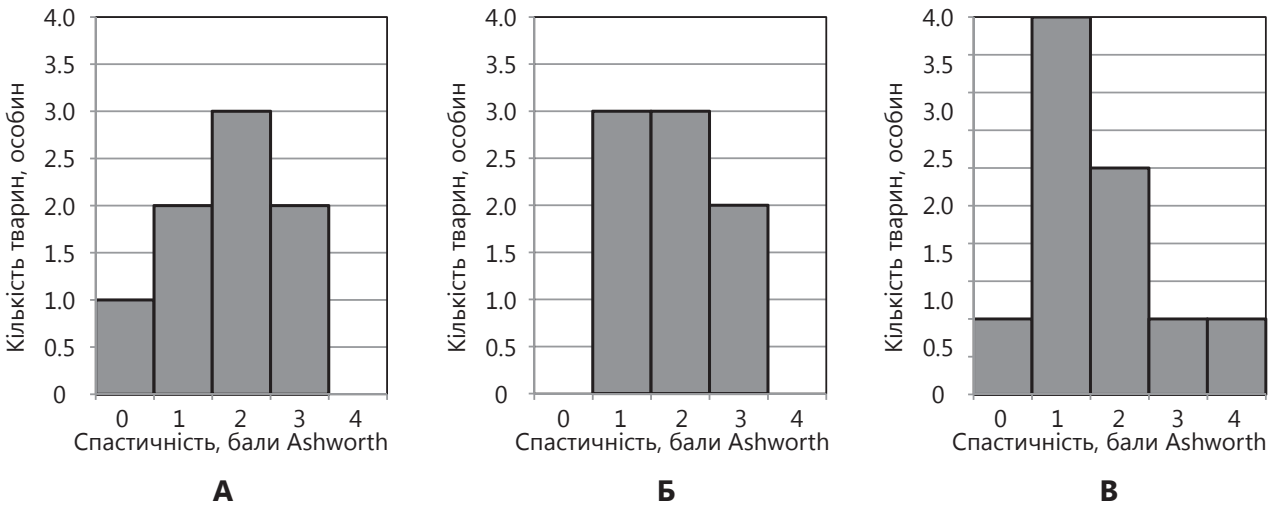


Рис. 47. Розподіл реконструйованих значень показника спастичності Si_{ipsi} у групі "**ТТФН**" на 8-му (**А**), 24-му (**Б**) та 26-му (**В**) тижнях спостереження. Примітка: у випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

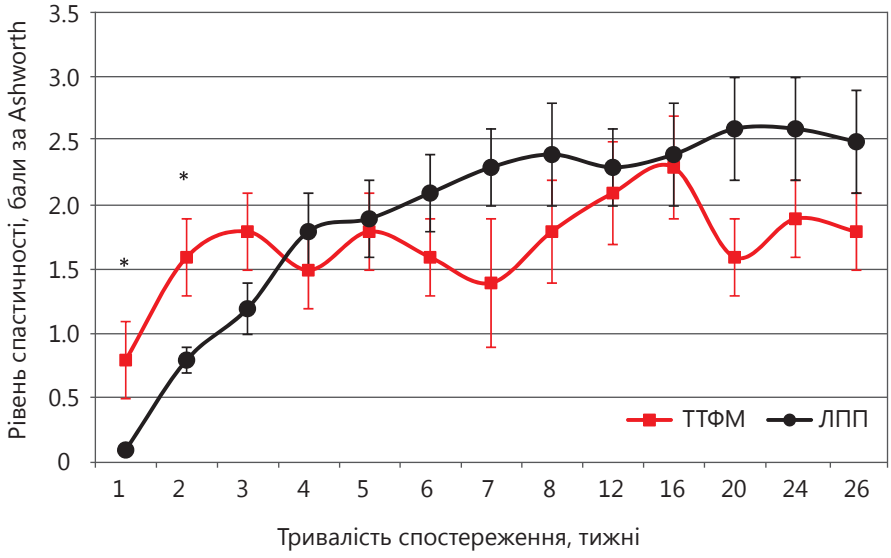


Рис. 48. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} — у групах "**ТТФН**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження.

*Примітка: різниця між значеннями показника груп "**ТТФН**" та "**ЛПП**" статистично значуща *($p<0.05$)*

ваному часовому представленні перевищував референтний *(група "**ЛПП**")* протягом 1–3-го та 1–2-го тижня, відповідно, а у групі *"**ТТНЦ**"* достовірно поступався референтному *(група "**ЛПП**"; 2-й тиждень),* а також рівню групи "**ТТФМ**" *(1–6-й тиждень)* та *"**ТТФН**" (1–3-й тиждень)*. Рівень спастичності в аналогічному представленні у тварин усіх трьох груп наприкінці експерименту[1] не відрізнявся від референтного *(група "**ЛПП**")*.

[1] Статистичні дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} груп **"ЛПП"**, **"ЛПП$^{\Sigma}_{JUV}$"**, "**NG**", **"ТТФМ", "ТТФН"** проводили до умовного 26-го тижня включно; для реконструйованих значень Si_{ipsi} груп "**CORP$_{ALIEN}$", "ТТНЦ"** — до умовного 24-го тижня включно.

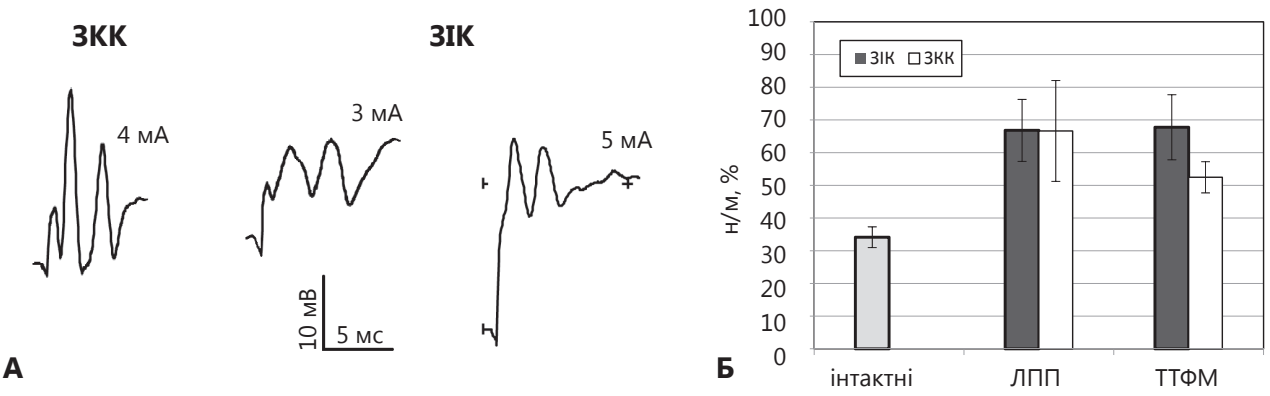


Рис. 49. **А** – демонстративні електронейроміограми, реєстровані у м'язах гомілки *(див. том I, с. 120)* задньої іпсилатеральної кінцівки тварин групи "**ТТФН**" у віддаленому періоді травми, наприкінці спостереження; **Б** — величина Н/М-індексу для задньої іпсилатеральної *(ЗІК)* та контрлатеральної місцю травми кінцівки *(ЗКК)* тварин групи "**ТТФН**", "**ЛПП**" та інтактних таварин на вказаному терміні спостереження.

Примітка: різниця між показниками груп "**ЛПП**", "**ТТФН**" та групою інтактних тварин — статистично значуща; різниця показників у межах кожної з груп, а також між групами "**ЛПП**" та "**ТТФН**" — недостовірна

У 59% тварин групи "**ТТНЦ**"[1], 40% тварин групи "**ТТФМ**"[2] та 25% тварин групи "**ТТФН**"[3] демонстрували ознаки спастичності зі згинально-привідною установкою в кульшовому, меншою мірою — в колінному суглобі на тлі в'ялого парезу на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба. У групі "**ЛПП**" у віддаленому періоді ознаки тяжкого нейрогенного больового синдрому виявляли у 19% тварин, у групі "**ТТНЦ**" — у 27%, у групі "**ТТФМ**" — у 6[4]%, у групі "**ТТФН**" — у жодної. У групі "**ТТНЦ**" усі випадки тяжкого нейрогенного больового синдрому виявляли у підгрупі тварин[5], які протягом перших 2-х місяців експерименту демонстрували явища в'ялого парезу дистальних відділів задньої іпсилатеральної кінцівки, що істотно відрізнялося від ймовірності розвитку цього синдрому як в іншій підгрупі групи "**ТТНЦ**", так і у групах "**ТТФМ**" й "**ТТФН**".

сучасні нейроінженерні втручання[6]

У цій частині наведено результати дослідження ефективності все ще сучасних нейроінженерних засобів відновного лікування ХСМТ *(ІІІ-го покоління)*, зокрема результати використання гідрогелевого матриксу типу NeuroGel, асоційованого зі стовбуровими клітинами, — **НСК**, **СККМ** чи **СКНГ**[7].

[1] Починаючи з 2-го тижня.

[2] Протягом 2-го місяця.

[3] Протягом перших тижнів.

[4] 1 тварина.

[5] 9 тварин з 20, тобто 45 %.

[6] Сумісно з О. А. Рибачук, Р. Г. Васильєвим, В. І. Козявкіним, Р. Б. Козакевичем та Н. Г. Драгунцовою.

[7] **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 групи сформовано у різних віваріях *(див. табл. 1)*, озвучуємо цю обставину, котра певною мірою підважує викладені далі у тексті дані. А також дані, висвітлені у публікаціях:** Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на відновлення рухової функції задньої кінцівки щура після спінальної травми. Міжн. неврол. журн. 2016;6:13–19; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у асоціації з ксеногенними стовбуровими клітинами кісткового мозку на динаміку синдрому спастичності після спінальної травми в експерименті. Міжн. неврол. журн. 2016;7:20–26; Козявкін В. І., Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив обмеження спонтанної локомоторної активності на перебіг синдрому спастичності за умови експериментальної травми спинного мозку та імплантації матриксу NeuroGel™, асоційованого з нейрогенними стовбуровими клітинами. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):83–9; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення

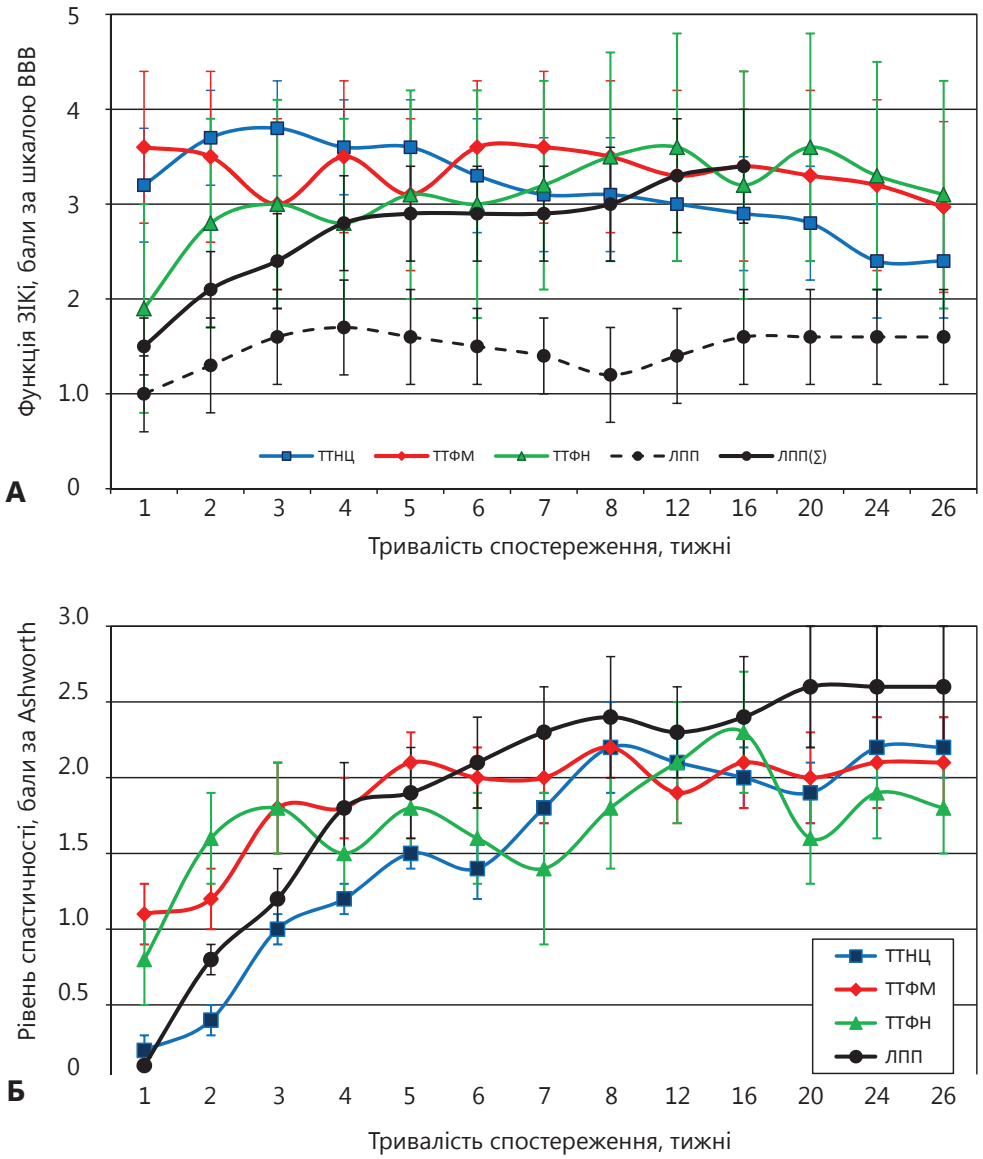


Рис. 50. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групах "**ЛПП**", "**ЛПП$_{\Sigma}$**", "**ТТНЦ**", "**ТТФМ**" і "**ТТФН**" (**А**) та реконструйованих і темпорально стандартизованих значень Si_{ipsi} у групах "**ЛПП**", "**ТТНЦ**", "**ТТФМ**" *і* "**ТТФН**" (**Б**) впродовж загального періоду спостереження

рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми. Клінічна Хірургія. 2017;1:64–66; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив ксенотрансплантації нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на перебіг синдрому посттравматичної спастичності в експерименті. Клінічна Хірургія. 2017;3:44–47; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69–73; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив імплантації NeuroGel™ у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребеня на перебіг синдрому спастичності після експериментальної травми спинного мозку. Міжн. неврол. журн. 2017;1:12–17; Tsymbaliuk V, Medvediev V et al. The effect of NeuroGelTM with neural crest stem cells implantation on motor function recovery after experimental spinal cord injury. Abstracts of the 3rd Congress of the European Academy of Neurology *(24–27 June 2017; Amsterdam, Netherlands);* In: European Journal of Neurology. 2017;24 Suppl 1. 801 p. EP 1199, P. 223; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Порівняльний аналіз динаміки відновлення рухової функції паретичної кінцівки щура після травми

нейрогенні стовбурові клітини + макропористий гідрогель[1]

рухова функція і спастичність

Імплантація макропористого гідрогелю **NG** станом на умовний 28-й тиждень експерименту[2] призводить до формування центральної підгрупи з квазінормальним розподілом реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки індивідуальних значень Mi_{ipsi}; імплантація гідрогелю у комплексі з **НСК** суттєво нормалізує розподіл Mi_{ipsi} *(рис. 51 А)*. Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі "**NG**+**НСК**" вирізнялася більшою результативністю *(рис. 52)*. Через 1 тиж. після травми рівень визначеного на цьому терміні Mi_{ipsi} у групі складав 4.0±0.6 бала BBB, достовірно перевищував реконструйовані значення груп "**ЛПП**" та "**NG**" *(1.0±0.4 та 2.2±0.6, відповідно)*. Протягом наступних 2-х тижнів спостерігали лінійне збільшення Mi_{ipsi}: протягом 2-го тижня — менш інтенсивне, ніж у групі "**NG**", протягом 3-го тижня — інтенсивніше. Починаючи з 4-го тижня констатували стабілізацію Mi_{ipsi} *(8.8±0.7 бала BBB)*, яка тривала до кінця 5-го тижня *(9.0±0.8 бала BBB)*, змінювалася періодом значущого збільшення, яке завершувалося прикінцевою стабілізацією *(24–28-й тиждень; 13.1±0.9 бала BBB)*. Реконструйовані значення Mi_{ipsi} групи "**NG+НСК**" істотно перевищували такого ж типу значення групи "**ЛПП**" протягом усього періоду спостереження, стосовно групи "**NG**" — через 1 тиждень після травми і у період 5–28-го тижня спостереження.

Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі "**NG+НСК**$_{вк}$"[3] характеризувалася наявністю двох фаз: протягом 2–3-го та 8–16-го тижня спостерігали статистично значуще збільшення, протягом 5-го тижня — короткотермінове істотне зменшення *(рис. 53)*. Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі "**NG**+**НСК**$_{мк}$" була схожою *(рис. 53)*, однак перша фаза виявилася достовірно довшою *(2–4-й тиждень)*, друга — коротшою *(8–12-й тиждень)*. Станом на 28-й тиждень стандартизованої часової шкали середній рівень реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі "**NG+НСК**$_{мк}$" сягав 12.6±1.4 бала BBB, у підгрупі "**NG+НСК**$_{вк}$" — 13.7±0.8 бала BBB. Протягом усього періоду спостереження реконструйовані значення Mi_{ipsi} групи "**NG+НСК**", підгруп "**NG+НСК**$_{вк}$" та "**NG+НСК**$_{мк}$" достовірно перевищували аналогічного типу значення групи "**ЛПП**". Реконструйовані значення Mi_{ipsi} підгрупи "**NG+НСК**$_{вк}$" достовірно перевищували аналогічного типу значення групи "**NG**" через 1 тиждень і протягом 12–28-го тижня після травми, а також аналогічного типу значення підгрупи "**NG+НСК**$_{мк}$" — через 5 тижнів і протягом 16–28-го тижня після травми. Максимальну, однак недостовірну різницю між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} обох підгруп виявляли протягом 1–3-го тижня спостереження.

Імплантація макропористого гідрогелю нормалізує розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки індивідуальних значень Si_{ipsi}, трансплантація **НСК**, асоційованих з гідрогелем, маргіналізує розподіл реконструйованих значень Si_{ipsi} у бік 1 бала Ashworth *(рис. 54)*. Через 1 тиждень після травми середній рівень визначеного на цьому терміні Si_{ipsi} у групі "**NG**+**НСК**" складав 0.8±0.1 бала шкали Ashworth *(рис. 55)*, достовірно переважав реконструйовані показники групи "**ЛПП**" і "**NG**". Значуще повільне збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi} реєстрували протягом 3–4-го тижня, інтенсивніше — протягом 5-го тижня *(до максимуму — 1.7±0.1 бала Ashworth)*. Станом на кінець 6-го тижня констатували статистично значуще зменшення реконструйованих значень Si_{ipsi}, яке після рівновеликого збільшення змінювалося повільним зменшенням, станом на 24-й та 28-й тиждень — значущим, до 1.3±0.1 бала шкали Ashworth. Достовірну різницю реконструйованих значень Si_{ipsi} між групами "**NG+НСК**" та "**ЛПП**" виявляли на 1–2-му, 6–7-му та 16–28-му тижні, між групами "**NG+НСК**" та "**NG**" — лише на 1–2-му та 5-му тижні.

Динаміка реконструйованих значень Si_{ipsi} у підгрупі "**NG+НСК**$_{вк}$" *(рис. 56)* включала істотне збільшення до кінця 7-го тижня[4] та достовірне зменшення до 28-го тижня експерименту[5]. Динаміка реконструйованих значень Si_{ipsi} у підгрупі "**NG+НСК**$_{мк}$" відрізнялася меншою тривалістю першої фази, під час якої спостерігали значуще інтенсивніше збільшення показника, і відсутністю другої фази *(рис. 56)*. Станом на 28-й тиждень

спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань із використанням стовбурових клітин мезенхімального й нейрогенного фенотипу. Міжн. неврол. журн. 2017;7:16–22; Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. 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. Міжн. неврол. журн. 2018;3:5–12.

[1] Сумісно з О. А. Рибачук та Н. Г. Драгунцовою.

[2] Звертаємо увагу, що дослідження реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} групи "**NG**" у комплексі з реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} груп "**NG+НСК**", "**NG+СККМ**", "**NG+СКНГ**" проводили до умовного 28-го тижня включно.

[3] Група № 15 табл. 1.

[4] 1.8 ± 0.2 бала Ashworth; найбільш інтенсивно — на 5-му тижні, p = 0.03.

[5] 1.2 ± 0.1 бала Ashworth, найбільш інтенсивне протягом 4-го, 6-го та 7-го місяця.

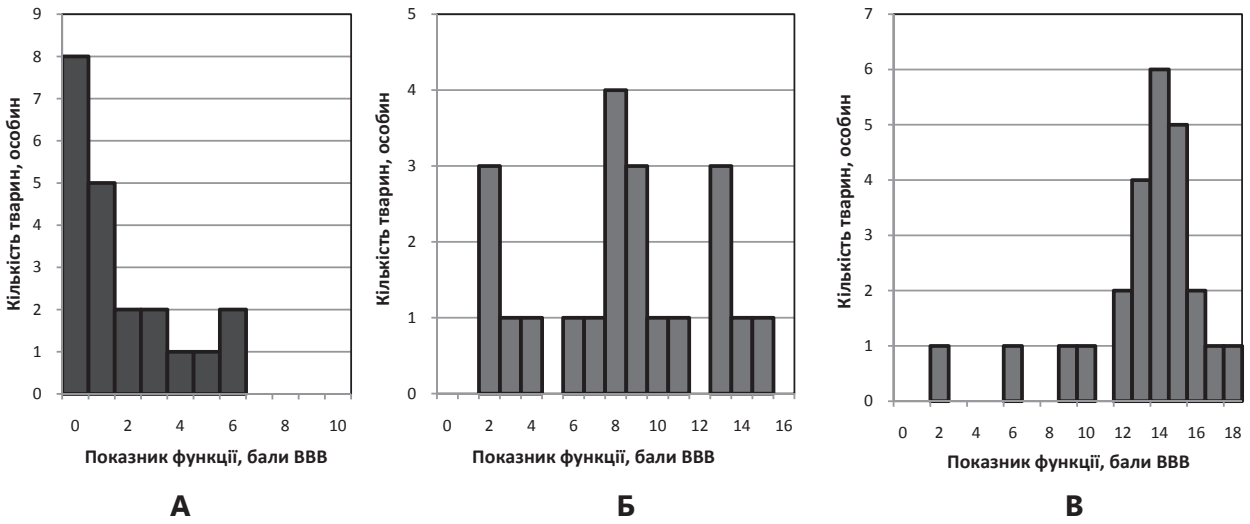


Рис. 51. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартної часової шкали значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**ЛПП**" (**А**), "**NG**" (**Б**) та "**NG+НСК**" (**В**) на 28-му тижні спостереження. У випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

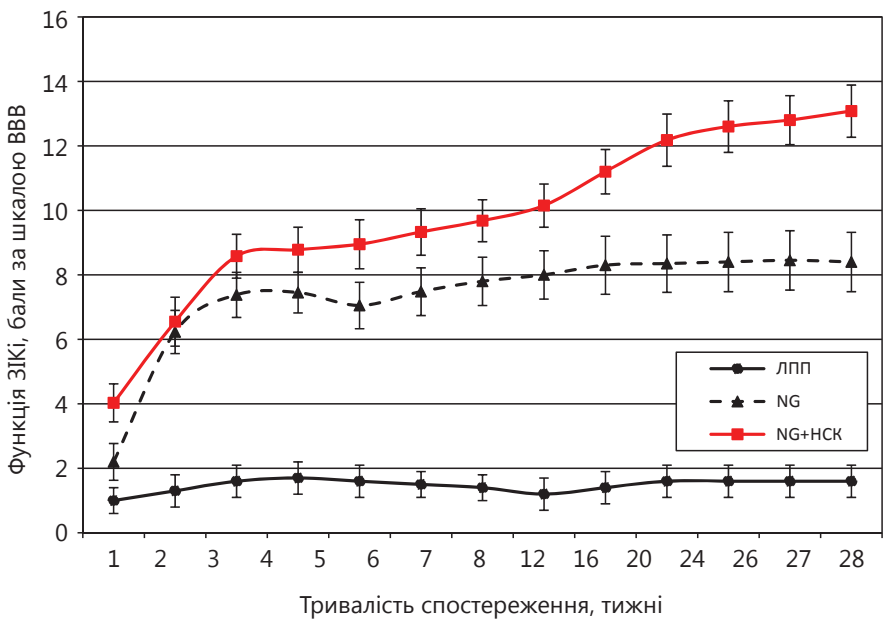


Рис. 52. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} у зазначених експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження. Різниця між групами "**NG**" та "**NG+НСК**" на 1-му та 5–28-му тижнях значуща

спостереження середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} підгрупи "**NG+НСК**$_{вк}$" складав 1.2±0.1 бала шкали Ashworth, підгрупи "**NG+НСК**$_{мк}$" — 1.4±0.2 бала. Суттєву різницю реконструйованих значень Si_{ipsi} підгрупи "**NG+НСК**$_{вк}$" і групи "**NG**" виявляли через 2 і 5 тиж. після травми, для підгрупи "**NG+НСК**$_{мк}$" і групи "**NG**" — через 2 тиж. Істотної різниці між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} підгруп "**NG+НСК**$_{вк}$" і "**NG+НСК**$_{мк}$" протягом усього періоду спостереження не виявляли.

патоморфологія

Імоногістохімічна візуалізація маркеру нервових клітин та нервових волокон — βIII-тубуліну через ~26–28 тиж. після моделювання травми *(рис. 57)* доводить проростання нейритів у товщу імплантату, де вони поміж грудочками гідрогелю формують потужні тяжі *(рис. 58 Б, 59)*. Джерелом нервових волокон є передусім речовина спинного мозку *(рис. 57)*. Волокна формують пучки, отже, провідним механізмом вростання нейритів у товщу гелю є фасцикуляція *(пучкування)* — типова для розвитку більшості довгоаксонних шляхів ЦНС[1]. У межовій зоні, до моменту пучкування, волокна демонструють самостійний хід, зі складною, звивистою траєкторією *(рис. 57 Б)*, що підкреслює випадковий характер їх росту, найбільш імовірно — механізмом пошукового спраутингу[2]. Частина волокон володіє варикозитатною морфологією *(рис. 57 А)*, характерною для нейритів серотонін-, норадрен- та пептидергічних нейронів. Враховуючи роль серотонін/норадренергічного апарату спинного мозку у забезпеченні збудливості мотонейронів, базової мимовільної їх активності і тонусу м'язів, а також у формуванні синдрому спастичності *(див. том I, с. 46-51)*, вивчення динаміки м'язового тонусу за нейроінженерних втручань такого типу набуває значної актуальності. Дослідження тканинної колокалізації GFP та βIII-тубуліну *(рис. 58, 59)* виявило серед GFP-позитивних нащадків ксеногенних **НСК** клітини нейронального фенотипу, з високою ймовірністю — зрілі нейрони, що, незважаючи на тривалий термін після імплантації матриксу, проявляють морфологічні ознаки життєдіяльності. Наскільки ймовірною є реалізація помилкової візуалізації[3], на даний час невідомо.

Незвичною виявилася картина тканинної експресії GFAP — базового маркера астроцитів *(рис. 59)*. Астроцитарні скупчення поряд з нейрональними βIII-тубулін/GFP-позитивними мають розеткоподібну морфологію, присутні поряд з речовиною імплантату, ймовірно, сформовані за участю нащадків GFP-позитивних **НСК**, при цьому товща гідрогелю залишається вільною від експресії GFAP. Нез'ясованою є природа округлих зон найбільш інтенсивної експресії GFP *(рис. 59):* колокалізація нейронального та астроцитарного маркерів у товщі цих зон не виявлена, βIII-тубулін-позитивні волокна огинають їх, що вказує на їхню щільну природу, у товщі деяких з них *(праворуч)* безперечно наявні зони негативної візуалізації глибок речовини матриксу **NG**. Ймовірність такого значного представництва олігодендрогліальних нащадків GFP-позитивних **НСК**, на нашу думку, низька. У попередніх дослідженнях[4] на віддалених термінах спостереження у безпосередній близькості до речовини гелю ми виявляли охоплюючі підковоподібні поліядерні клітини, найбільш імовірно — фагоцитарного типу, а також щільні розростання сполучної тканини з характерними клітинним та волокнистим компонентами. Ймовірно, виявлені GFP-позитивні округлі скупчення є саме такими реактивними структурами; незрозумілою є інтенсивна взаємодія з ними використаних у дослідженні анти-GFP-антитіл. Припущення стосовно природи виявлених структур включають: **1)** виявлена картина — наслідок похибки роботи технічного комплексу імуногістохімічної ідентифікації, у тому числі шумової аутофлуоресценції; **2)** клітини скупчень є нащадками трансплантованих елементів культури **НСК**[5]; **3)** клітини скупчень є похідними реципієнтного спинного мозку, якимось чином трансфекованими геном GFP; **4)** використані у дослідженні антитіла[6] перехресно взаємодіють з клітинами мезенхімного диферону, густо представленими у розглядуваних утворах.

стовбурові клітини кісткового мозку + макропористий гідрогель[7]

рухова функція і спастичність

Імплантація макропористого гідрогелю у комплексі з **СККМ** не нормалізує розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} *(рис. 60 А)*. Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} у групі "**NG+СККМ**" двофазна: перша фаза тривала протягом 1–2-го тижня, друга — протягом 3–28-го тижня *(рис. 60 Б)*. Протягом 2-го тижня спостерігали найінтенсивніший значущий приріст реконструйованих значень Mi_{ipsi}, протягом 4–5-го і 8–24-го тижня — повільніше, однак істотне і лінійне їх збільшення до рівня 11.0±1.5 бала BBB. Статистично значущу різницю реконструйованих значень групи "**NG+СККМ**"

[1] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 133.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 122–139.

[3] Перехресна афінність антитіл, горизонтальне розповсюдження гену GFP серед клітин реципієнтного організму тощо.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 733, рис. 10.29, 10.36.

[5] Випадкова інкорпорація в культуру фібробластів, мезенхімне диференціювання НСК.

[6] Первинні антитіла, тропні до GFP, або вторинні антитіла, мічені флюорофоором.

[7] **Сумісно з О. А. Рибачук та Н. Г. Драгунцовою.**

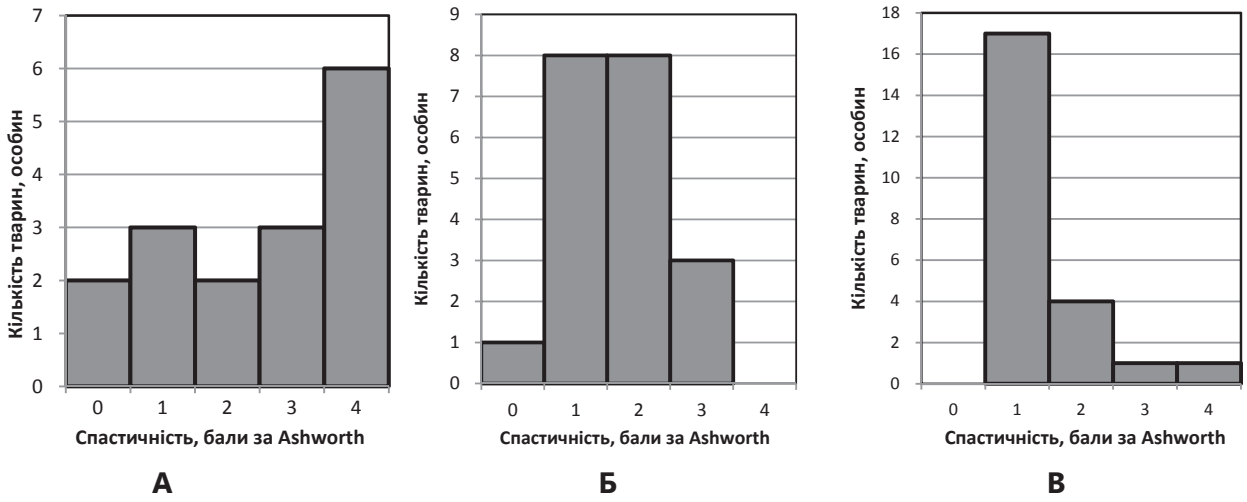


Рис. 53. Розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} у групах "**ЛПП**" (**А**), "**NG**" (**Б**) та "**NG+НСК**" (**В**) на 28-му тижні спостереження. У випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень

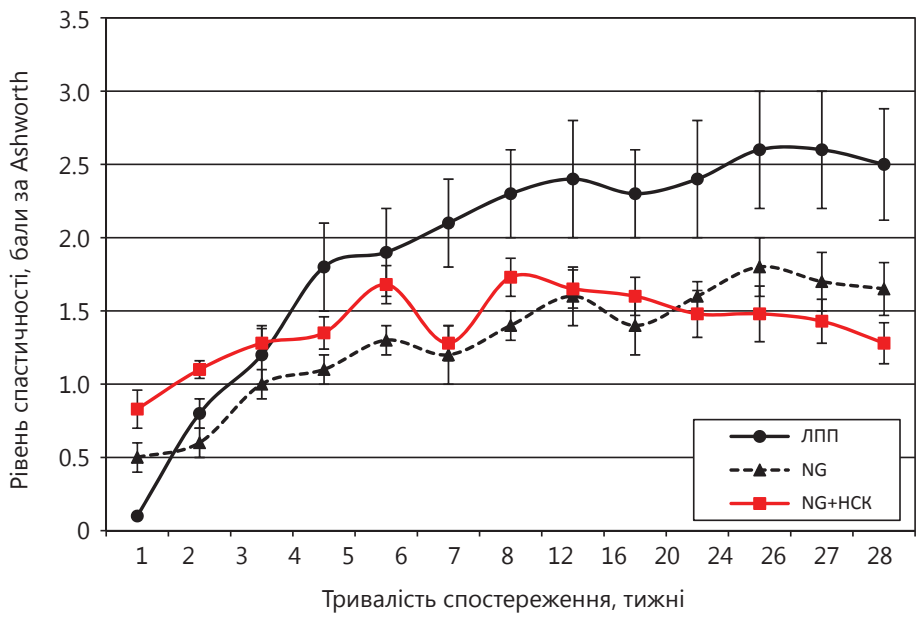


Рис. 54. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} в експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження

і "**ЛПП**" відмічали впродовж усього періоду спостереження, максимальну недостовірну різницю між групами "**NG+СККМ**" і "**NG**" — на 24-му тижні.

Трансплантація **СККМ**, асоційованих з макропористим гідрогелем **NG**, видозмінює розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Si_{ipsi} *(рис. 61 А)*, динаміка котрих у групі "**NG+СККМ**" в цілому аналогічна виявленій для групи "**NG**" *(рис. 61 Б)*, вирізняється відсутністю значущого приросту протягом 3-го тижня і наявністю достовірного приросту протягом 3–5-го місяця. Наприкінці спостереження середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі складав 1.7±0.3 бала за шкалою Ashworth. Статистично значущу різницю між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} груп "**NG+СККМ**" і "**ЛПП**" виявляли

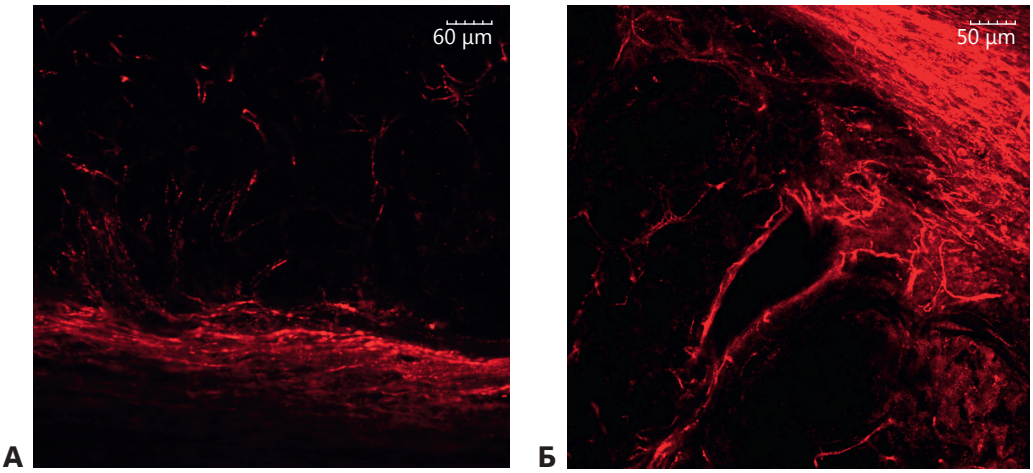


Рис. 55. Мікрофотографії речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, поблизу оточуючої тканини спинного мозку через ~26–28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)*. Масштаб наведено у верхньому правому куті (**А** — *60 мкм.* **Б** — *50 мкм)*

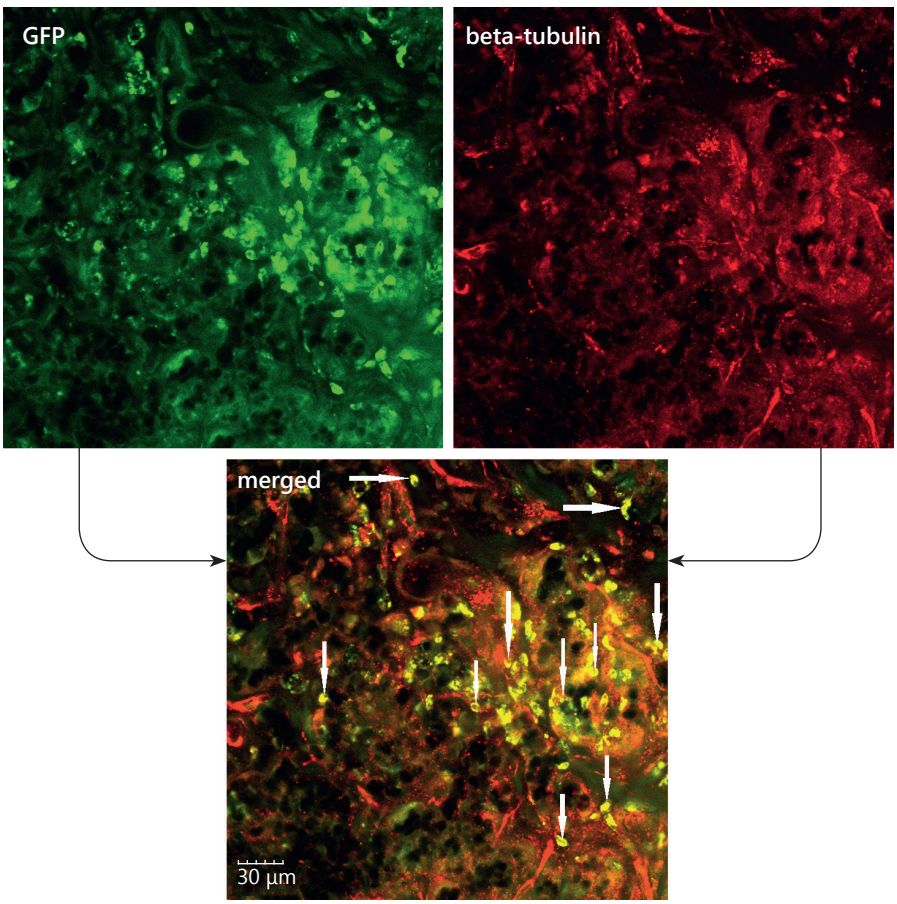


Рис. 56. Мікрофотографії центральної зони речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, через ~26–28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)* та GFP *(зелений колір)*, конфокальне співставлення *(merged)*. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безбарвних глибчатих зон. Стрілками вказано ймовірні нейрональні, βIII-тубулін-позитивні нащадки трансплантованих у товщі гідрогелю GFP-позитивних нейрогенних клітин. Масштаб наведено на нижньому мікрофото *(30 мкм)*

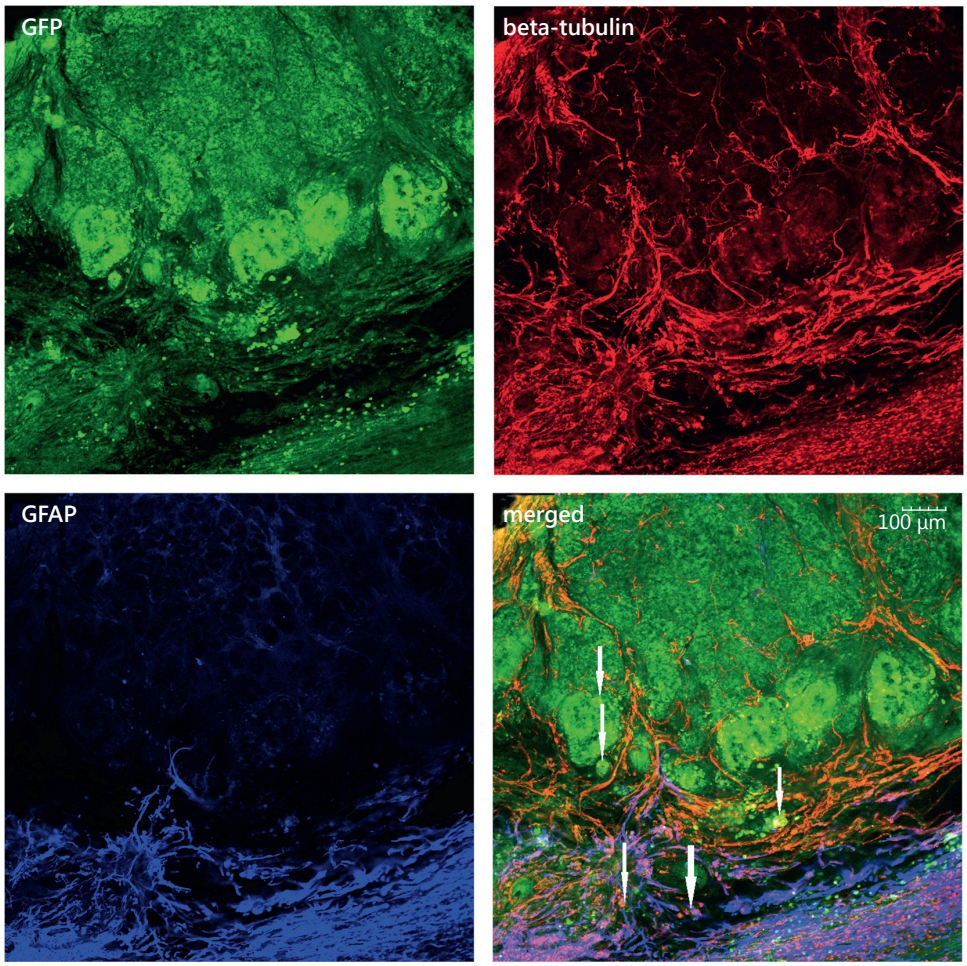


Рис. 57. Мікрофотографії центральної зони речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК, через ~26–28 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)*, GFP *(зелений колір)* і гліального кислого фібрилярного білка *(GFAP, синій колір)*. На нижньому правому мікрофото *(конфокальне співставлення)* стрілками вказано ймовірні нейрональні, βIII-тубулін-позитивні нащадки трансплантованих у товщі гідрогелю GFP-позитивних нейрогенних клітин. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безбарвних глибчатих зон. Масштаб наведено на нижньому правому мікрофото *(100 мкм)*

через 1 тиждень і на 7–8-му та 16-му тижнях після травми; максимальну, однак недостовірну різницю між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} груп "**NG+CKKM**" і "**NG**" виявляли на 12-му тижні спостереження.

патоморфологія

Картина розподілу новоутворених нервових волокон у товщі імплантату нагадує виявлену для групи "**NG+HCK**" *(рис. 57–59)*, хід волокон свідчить про їх вростання з речовини спинного мозку, деякі з них володіють варикозитатною морфологією *(рис. 62)*. Густина просторового розподілу нервових волокон приблизно стала по всій площі імплантату. Станом на ~27–29-й тиждень спостереження у товщі імплантату чітко візуалізуються GFP-позитивні клітини — ймовірні нащадки трансплантованих в асоціації з гідрогелем елементи культури **CKKM** *(рис. 63, 64)*. Деякі з них експресують βIII-тубулін та GFAP або лише βIII-тубулін *(рис. 64)*, що вказує на ймовірність нейрогенного диференціювання **CKKM**. Нез'ясованим залишається значне поширення експресії GFP у зоні імплантації, інтерпретація цього факту у контексті мезенхімної природи **CKKM** найбільш обґрунтована. Поряд з цим, GFAP-позитивний компонент у товщі імплантату виразніший, ніж у випадку трансплантації **НСК** у поєднанні з гідрогелем *(рис. 56, 57)*, представлений не лише дифузно,

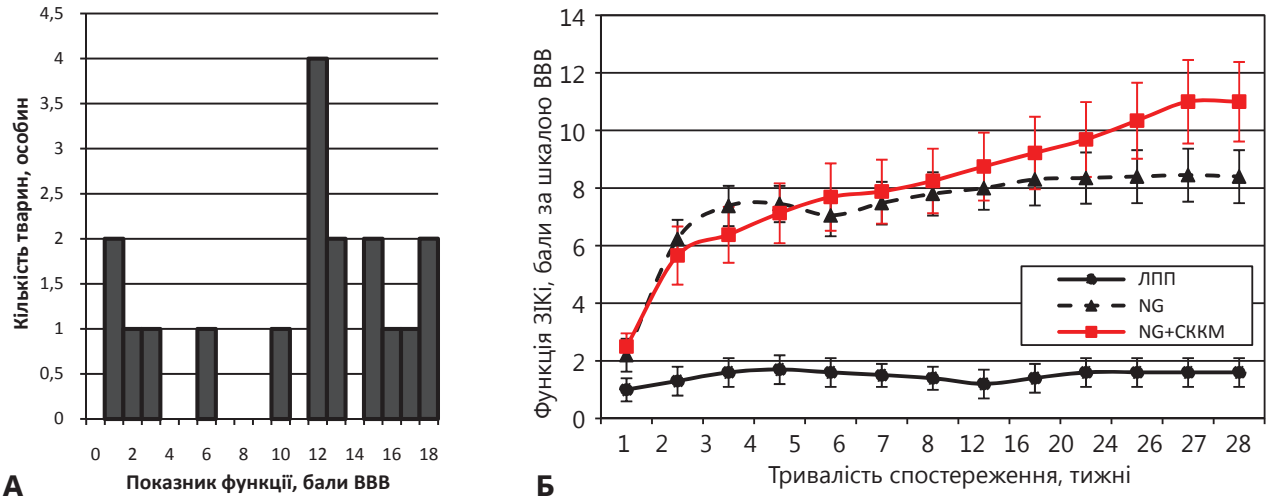


Рис. 58. **А** — розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} в експериментальних групах на 28-му тижні спостереження *(у випадку нецілого значення Mi_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)*. **Б** — динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} в експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження

а й дискретно *(рис. 64)*. Це свідчить про активніше залучення астроцитарної глії до процесу організації трансплантату у випадку його наповнення **СККМ**.

стовбурові клітини нервового гребеня + макропористий гідрогель[1]

рухова функція і спастичність

Імплантація макропористого гідрогелю, заповненого **СКНГ**, призводить до формування двох рівновеликих підгруп, реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки індивідуальних значень Mi_{ipsi} *(0–5 балів BBB та 10–16 балів BBB; рис. 65)*, які відповідають значенням підгруп "**NG**+**СКНГ**♂" і "**NG**+**СКНГ**♀". Динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі відрізняється від описаної для групи "**NG**+**НСК**" *(с. 156)* наявністю фази прикінцевого регресу *(рис. 65 Б)*. Протягом 1–2-го тижня спостерігали швидке істотне збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} до 6.6±1.0 бала BBB, протягом 5-го і 8-го тижня, також 3-го місяця — значуще збільшення з екстремумом на 12-му тижні *(10.5±1.4 бала BBB)*, впродовж 6–7-го місяця — суттєве зменшення до 9.7±1.6 бала BBB. Значущу різницю реконструйованих значень Mi_{ipsi} груп "**NG+СКНГ**" і **"ЛПП"** виявляли протягом усього періоду спостереження; максимальну, однак недостовірну, різницю для груп "**NG+СКНГ**" та "**NG**" — на 12-му та 16-му тижні.

Істотне збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} у підгрупі "**NG+СКНГ**♂" відзначали на 2-му, 4–5-му тижнях та впродовж 3-го місяця. У підгрупі "**NG+СКНГ**♀" виявляли суттєве збільшення реконструйованих значень Mi_{ipsi} на 2-му, 7–8-му тижнях, зменшення — протягом 5-го місяця *(рис. 65 В)*. Достовірну різницю між реконструйованими значеннями 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. Значущу різницю реконструйованих значень Mi_{ipsi} підгрупи "**NG+СКНГ**♀" і групи "**NG**" впродовж експерименту не спостерігали.

Імплантація макропористого гідрогелю, асоційованого з **СКНГ**, нормалізує розподіл реконструйованих значень Si_{ipsi} *(рис. 66 А)*, їхня динаміка у групі "**NG**+**СКНГ**" нагадувала виявлену для групи "**NG**" *(рис. 66 Б)*, відрізняючись наявністю значущого приросту протягом 3-го та 7-го тижня, 4-го та 5-го місяця. Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} у групі складав 1.6±0.3 бала за шкалою Ashworth.

Значуще збільшення реконструйованих значень Si_{ipsi} у підгрупі "**NG+СКНГ**♂" спостерігали лише протягом 3-го тижня, у підгрупі "**NG+СКНГ**♀" — протягом 3, 7-го та 8-го тижнів. Наприкінці експерименту рівень Si_{ipsi} у обох підгрупах практично співпадав із рівнем групи "**NG**" *(рис. 66 В)*. Значущу різницю реконструйо-

[1] **Сумісно з Р. Г. Васильєвим, О. А. Рибачук та Н. Г. Драгунцовою.**

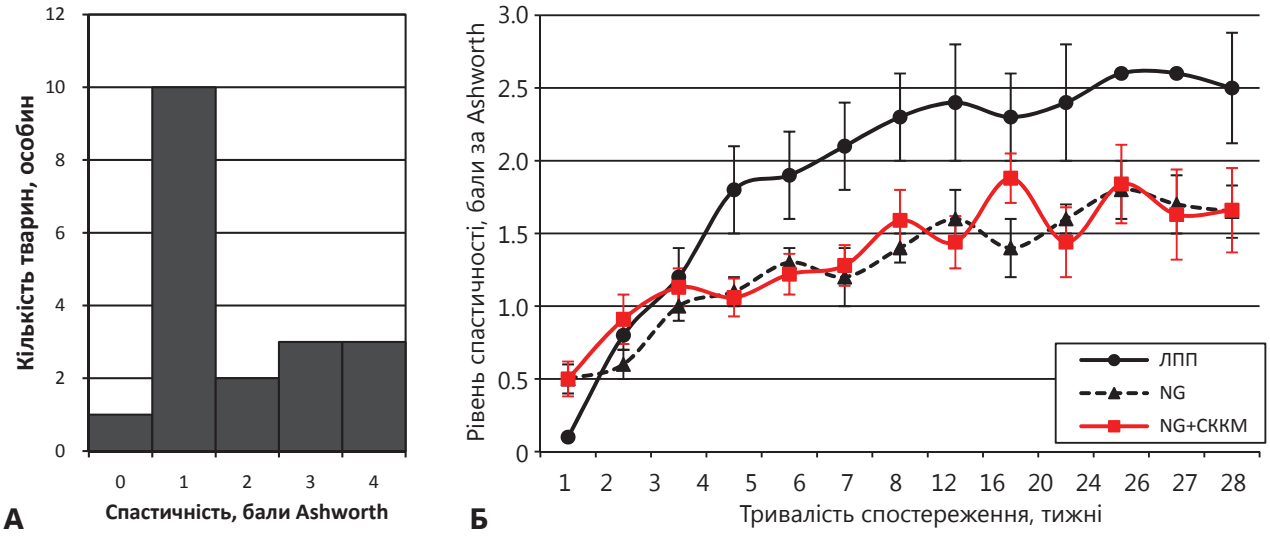


Рис. 59. **А** — розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} в експериментальних групах на 28-му тижні спостереження *(у випадку нецілого значення Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)*. **Б** — динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності Si_{ipsi} в експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження

ваних значень Si_{ipsi} між групами "**NG+СКНГ**" та **"ЛПП"** виявляли на 2-му, 4–7-му та 20-му тижнях, максимальну, однак недостовірну, різницю для груп "**NG+СКНГ**" та "**NG**" — через 1 тиждень після травми. Різниця між реконструйованими значеннями Si_{ipsi} підгрупи "**NG+СКНГ**♂" і групи "**NG**", а також підгруп "**NG+СКНГ**♂" і "**NG+СКНГ**♀" виявилася достовірною протягом 1–2-го тижня, для підгруп "**NG+СКНГ**♂" та "**NG+СКНГ**♀" — була несуттєвою, максимальною протягом 3-го місяця.

Найпростіше пояснення певної статевої специфіки відновного впливу **СКНГ** — належність тварин двох, відмінних за статевою ознакою підгруп до різних ліній[1] або загибель **СКНГ** на етапі транспортування між двома вказаними установами для здійснення трансплантації[2]. Інше пояснення — реалізація ефекту неспівпадіння донора та реципієнта за статтю *(див. том I, с. 202, виноска 2)*.

патоморфологія

Імуногістохімічна картина у зоні імплантації макропористого гідрогелю, асоційованого з **СКНГ**, отримана на ~29-му тижні спостереження *(рис. 65, 68)*, демонструє значно меншу просторову густину нервових волокон у товщі матриксу — від ледь видимого представництва до щільного, співмірного виявленому у групах "**NG**+**НСК**" та "**NG**+**СККМ**" *(рис. 65)*. У товщі гідрогелю наявні поодинокі GFP-позитивні клітини — ймовірні нащадки трансплантованих **СКНГ**. Кількість таких клітин співставна з виявленою у тварин групи "**NG**+**СККМ**" *(рис. 61)*, фенотип — позанейрональний, коекспресія GFP та βIII-тубуліну — відсутня. Морфологія GFP-позитивних клітин, наявність у деяких з них просторової асоціації з нервовими волокнами свідчить про ймовірність їх олігодендрогліального, астроцитарного чи мезенхімного фенотипу[3]. Серед імуногістограм не виявлено характерної для тварин групи "**NG+СККМ**" високої щільності тканинних елементів, що реагують з анти-GFP-антитілами. Цей факт малозрозумілий, зважаючи на генеалогічну близькість та перекриття множин диференційованих нащадків **СККМ** та **СКНГ**. Серед нервових волокон у товщі імплантованого матриксу спостерігали варикозитатні *(рис. 65, верхня частина)*. Наявність у товщі імплантованого матриксу поодиноких βIII-тубулін-позитивних клітин, позбавлених, скоріш за все, експресії GFP *(рис. 65, верхнє праве мікрофото, вказано стрілками)*, за відсутності помилки ідентифікації, свідчить про їх утворення *de novo*. Генеалогія та-

[1] Йдеться про виводки віварію ДУ "ІНХ НАМНУ" і ІФ НАНУ *(див. табл. 1)*.

[2] На жаль, контрольну фіксацію шматка гідрогелю перед самою трансплантацією у підгрупі "**NG+СКНГ**♀" ДУ "ІНХ НАМНУ", скоріш за все, не здійснювали.

[3] Ендотеліального, фагоцитного чи фібробластного.

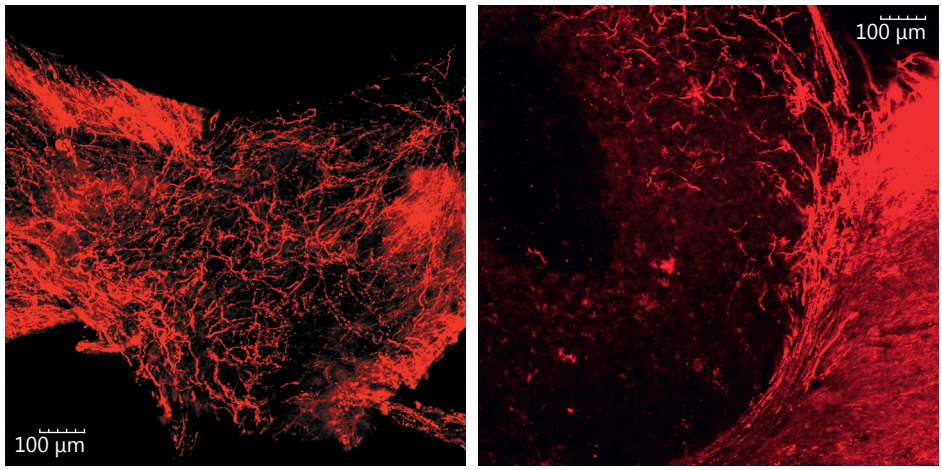


Рис. 60. Мікрофотографії центральної ділянки *(ліве мікрофото)* речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, та поблизу оточуючої тканини спинного мозку *(праве мікрофото)* через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)*. Масштаб наведено у нижньому лівому та правому верхньому куті *(100 мкм)*

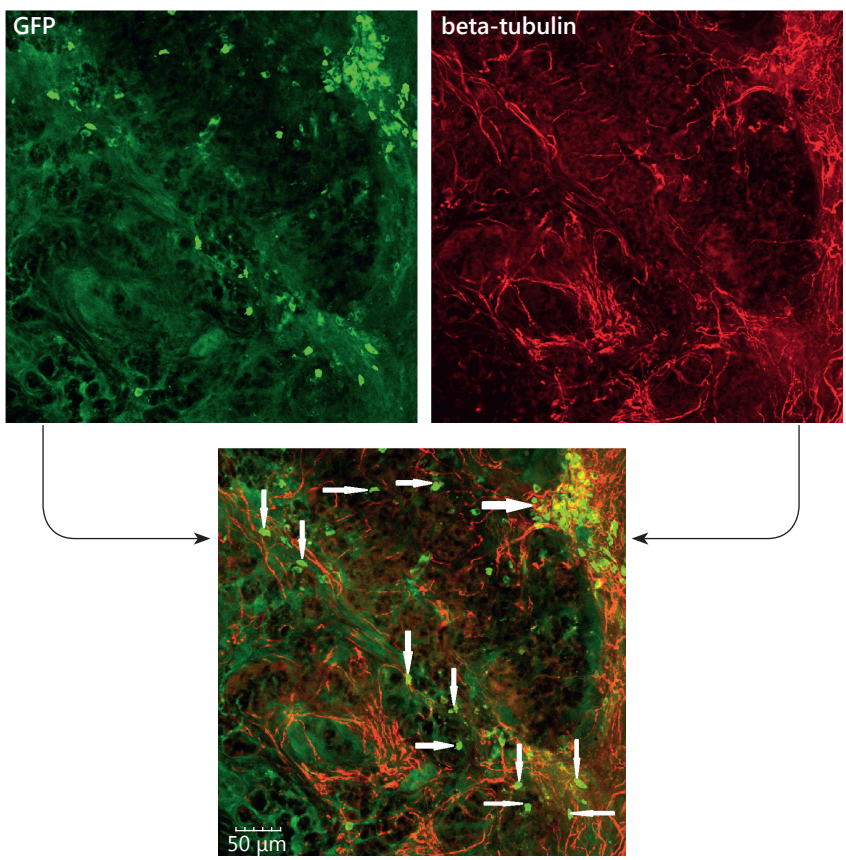


Рис. 61. Мікрофотографії центральної ділянки речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір)* і GFP *(зелений колір)*. На мікрофото конфокального співставлення 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)*

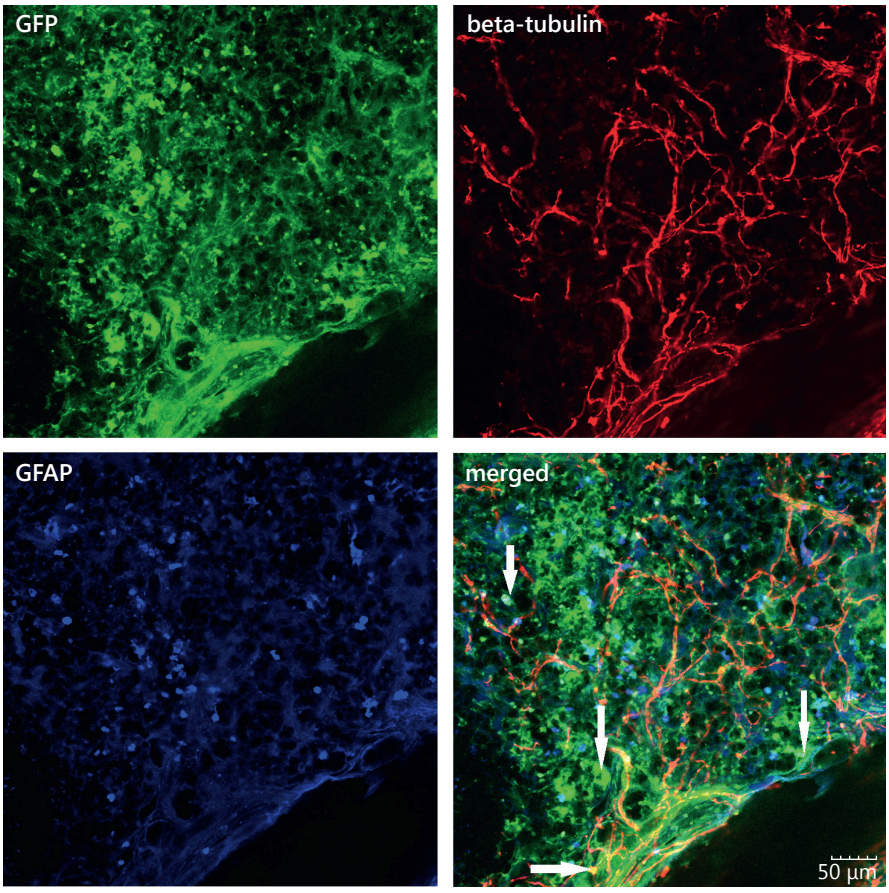


Рис. 62. Мікрофотографії центральної зони речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СККМ, через ~27–29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти GFP *(зелений колір)*, βIII-тубулін *(червоний колір)* та GFAP *(синій колір)*. На нижньому правому 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)*

ких клітин невідома, найімовірніше, пов'язана з аутохтонними стовбуровими клітинами реципієнта. Оскільки функціональна ефективність відновного втручання у групі "**NG+СКНГ**" рівновелика виявленій для групи "**NG+НСК**", разюча різниця імуногістохімічної картини у зоні імплантації матриксу залишається незрозумілою.

тунельований хітозан[1]

Протягом перших 2-х місяців спостереження розподіл індивідуальних реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень Mi_{ipsi} у групі **"ХІТΩ"**, як і у групах **"ЛПП"**, **"ЛПП$_{\Sigma}$"** та **"ЛПП$_{JUV}$"** *(том I, с. 128-130)*, характеризувався наявністю двох підгруп — з кращими та гіршими результатами відновлення, наприкінці спостереження — нормалізувався навколо значення в 1 бал BBB *(рис. 66 А)*. Динаміка реконструйованих значень Mi_{ipsi} відрізнялася від усіх інших груп інверсивністю *(рис. 66 Б)*: наявністю різкого достовірного зростання протягом 2-го тижня спостереження до 3.3±0.6 бала BBB, істотного зменшення протягом 4-го тижня, різкого суттєвого регресу протягом останнього місяця спостереження до рівня першого тижня — 1.1±0.2 бала BBB, що на цьому умовному терміні спостереження виявилося найнижчим

[1] **Сумісно з Р. Б. Козакевичем та Н. Г. Драгунцовою. NB!** Реконструйовані значення Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} групи "**ХІТΩ**" через очевидну відсутність будь-якого позитивного впливу матриксу на перебіг модельованої травми порівнювали лише зі значеннями групи "**ЛПП**".

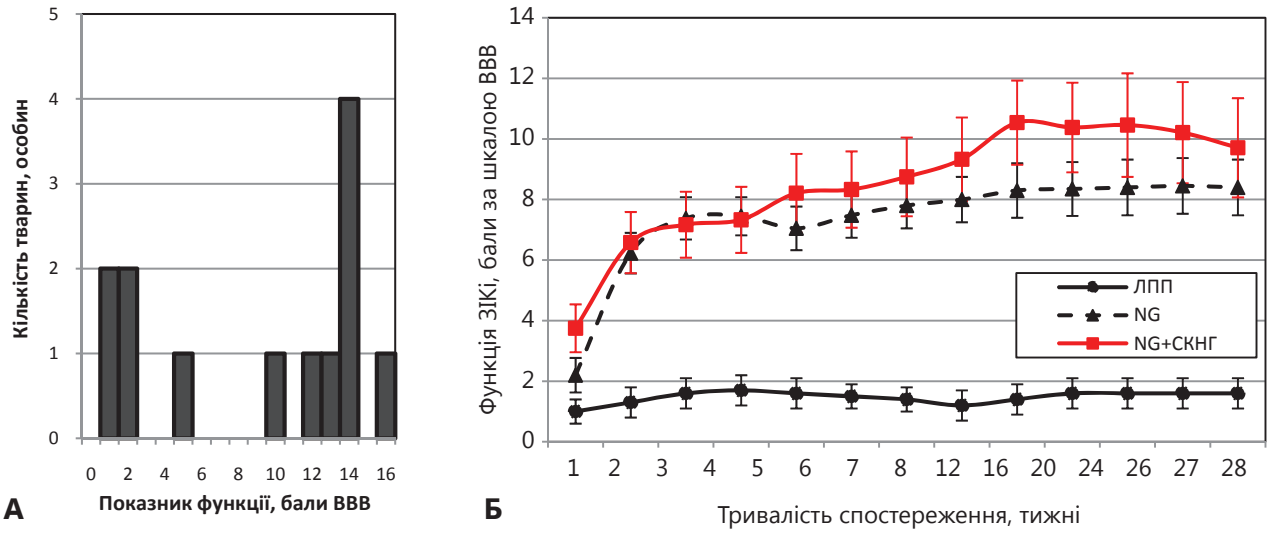


Рис. 63. **А** — розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ в експериментальних групах на 28-му тижні спостереження *(у випадку нецілого значення* $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ *тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)*. **Б** — динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ в експериментальних групах та підгрупах упродовж загального періоду спостереження

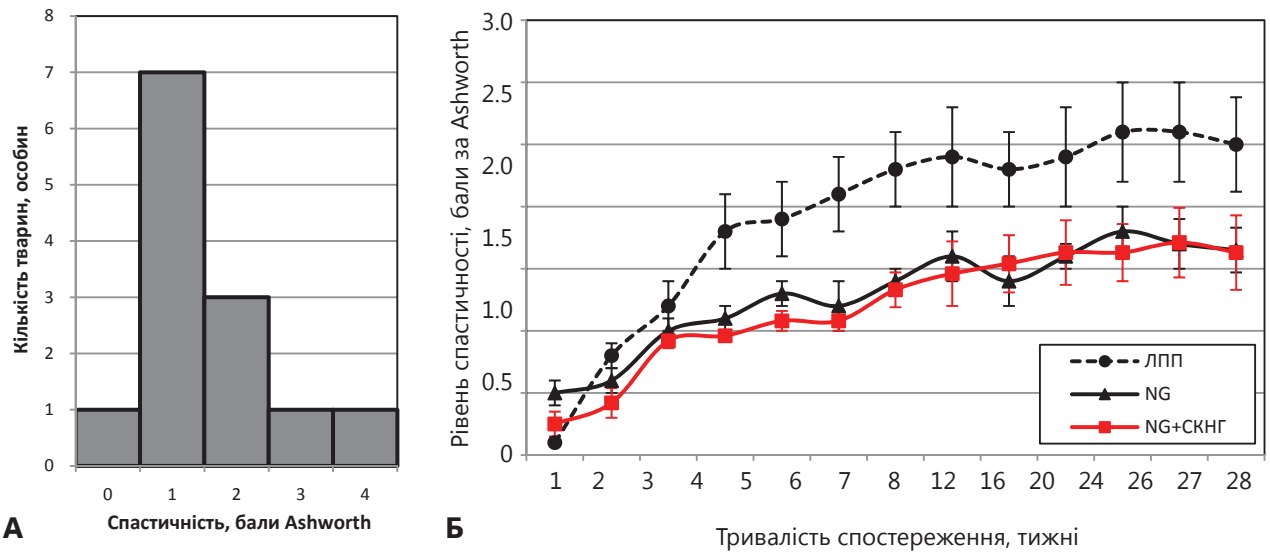


Рис. 64. **А** — розподіл реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ в групі "**NG+СКНГ**" на 28-му тижні спостереження *(у випадку нецілого значення* $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ *тварину зараховували до обох суміжних цілих значень)*. **Б** — динаміка реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника спастичності $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ в групах "**ЛПП**", "**NG**", "**NG+СКНГ**"

показником серед усіх експериментальних груп. Статистично значущу перевагу реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ групи **"ХІТΩ"** відносно значень групи **"ЛПП"** виявляли на 2-му, 3-му, 8-му та 20-му тижнях стандартизованої часової сітки.

Станом на 8-й тиждень експерименту спостерігали нормальний розподіл індивідуальних реконструйованих значень $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$, не характерний для груп "**СФRP$_{ALIEN}$**", "**NG**" та **"ЛПП"** *(п. 3.4.3);* наприкінці експерименту розподіл деформувався у бік максимальних значень $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ *(рис. 66 В)*. Динаміка реконструйованих значень

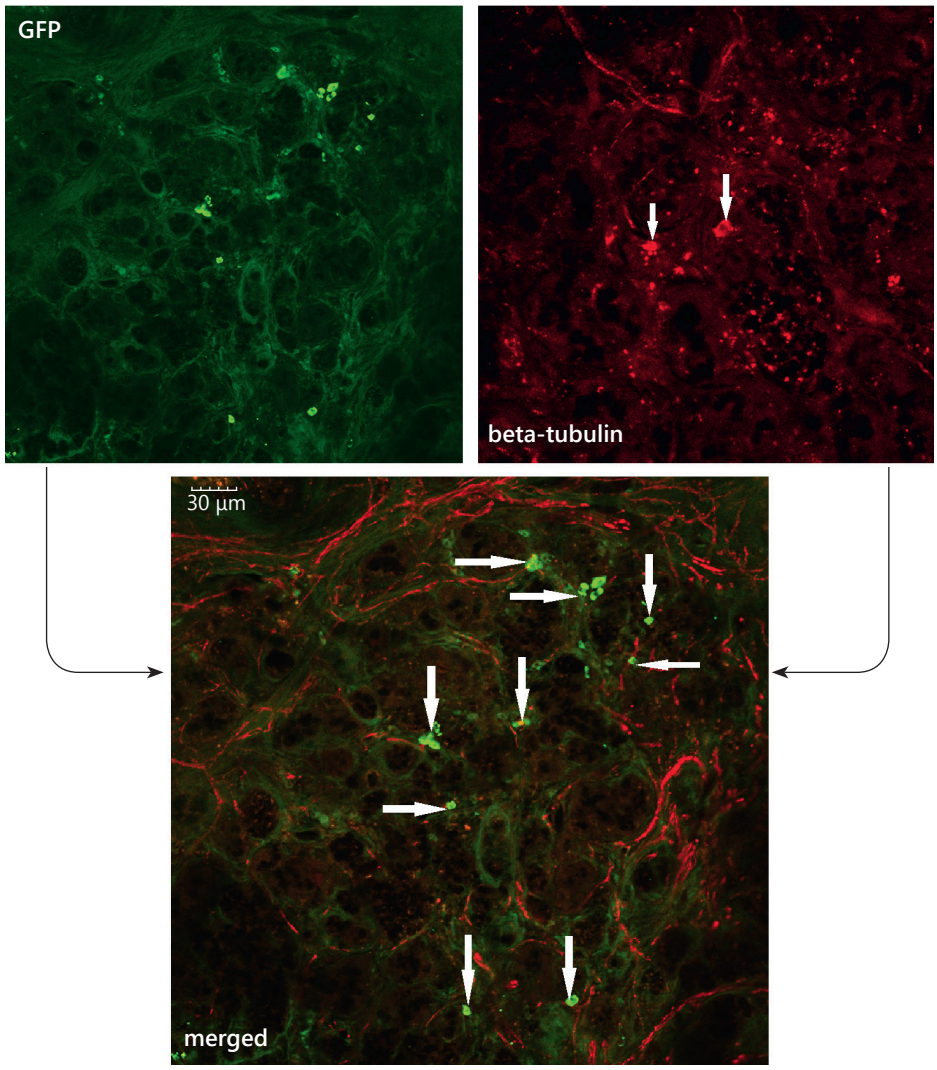


Рис. 65. Мікрофотографії центральної ділянки речовини імплантованого макропористого гідрогелю, асоційованого з СКНГ, через ~29 тиж. спостереження. Непряме імуногістохімічне забарвлення антитілами проти βIII-тубуліну *(червоний колір) і GFP (зелений колір)*. На мікрофото конфокального співставлення стрілками вказано ймовірні нащадки GFP-позитивних СКНГ, котрі, скоріш за все, не експресують βIII-тубулін. На мікрофото картини експресії βIII-тубуліну стрілками показано клітини, найімовірніше, реципієнтного походження. Речовина гідрогелю — у вигляді чорних безбарвних глибчатих зон. Масштабна лінійка для нижнього мікрофото — 30 мкм

***Si*$_{ipsi}$** характеризувалася двофазною прогредієнтністю з періодами достовірного збільшення протягом 3–4-го та 8–24-го тижнів *(рис. 66 Г)*. Наприкінці експерименту реконструйовані значення ***Si*$_{ipsi}$** групи **"ХІТΩ"** виявилися фактично[1] максимальними серед усіх досліджених нами експериментальних груп — 3.1±0.3 бала за шкалою Ashworth. Статистично значущу перевагу реконструйованих значень ***Si*$_{ipsi}$** групи **"ХІТΩ"** над групою **"ЛПП"** виявляли протягом 1–2-го тижнів експерименту.

Отримані дані свідчать про слабкі прорегенеративні властивості матриксу, котрі, однак, повністю нівелюються у заключній фазі його організації.

[1] Статистичну значущість такої переваги *(шляхом попарного зрівняння із результатами кожної з груп)* не визначали.

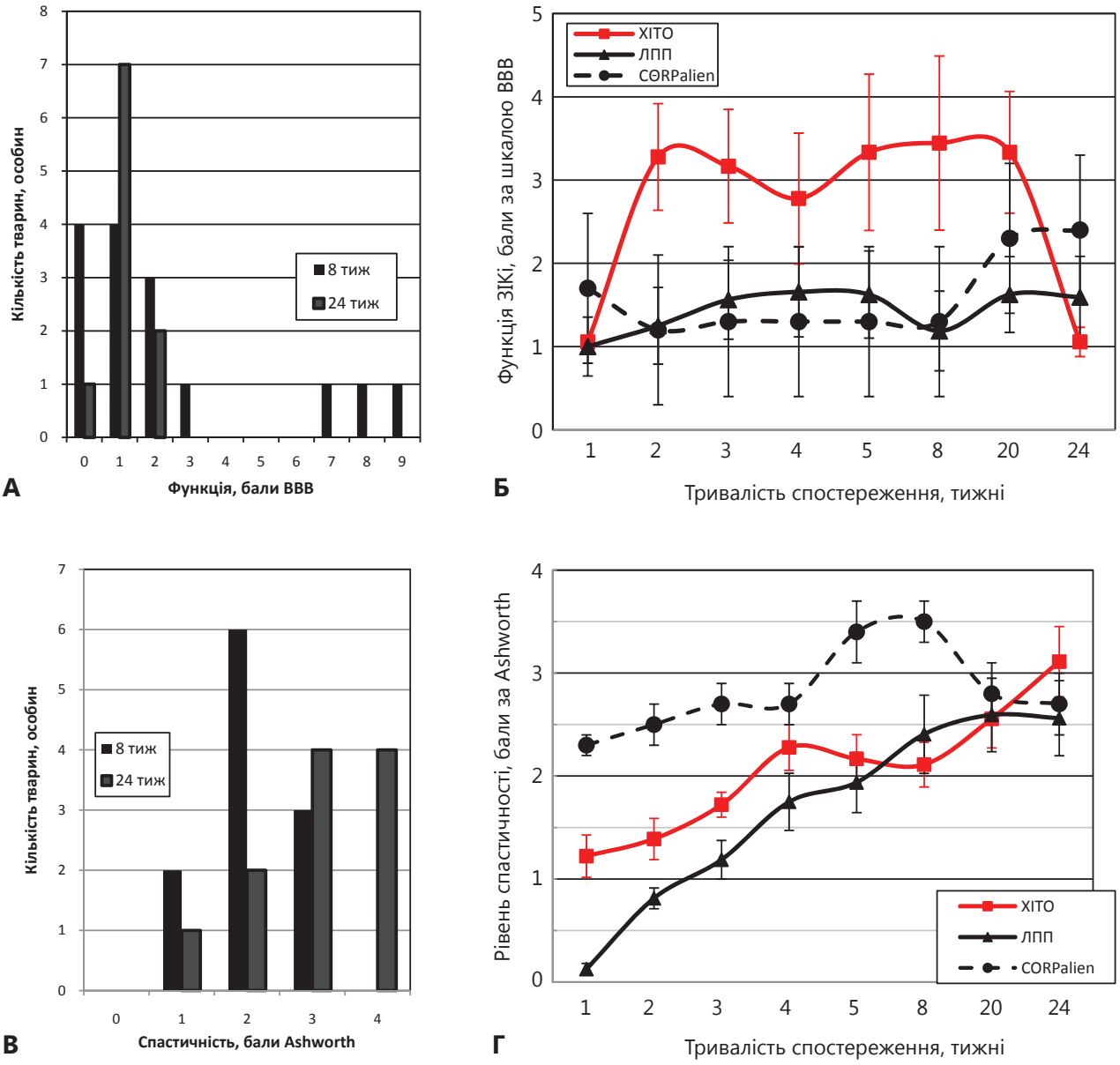


Рис. 66. Розподіл (**А, В**) та динаміка (**Б, Г**) реконструйованих і приведених до стандартизованої часової сітки значень показника функції Mi_{ipsi} (**А, Б**) і спастичності Si_{ipsi} (**В, Г**) у групах "**ХІТΩ**", "**ЛПП**" та "**CΘRP$_{ALIEN}$**" впродовж загального періоду спостереження. У випадку нецілого значення Mi_{ipsi} чи Si_{ipsi} тварину зараховували до обох суміжних цілих значень (**А, В**)

проміжні висновки

Заповнення зони ЛПП макропористим гідрогелем, асоційованим із ксеногеними НСК, найвиразніше серед усіх апробованих нами варіантів відновного лікування наслідків ЛПП покращує результативність регенераційного процесу *(рис. 67)*. **Хоча наявність і величина такого ефекту можуть бути наслідком відмінностей перебігу модельованої ХСМТ у тварин різних ліній[1], що потребує додаткового ретельного з'ясування.** Обмеження спонтанної локомоторної активності на тлі трансплантації НСК, асоційованих

[1] **На користь тварин віварію ІФ НАНУ.**

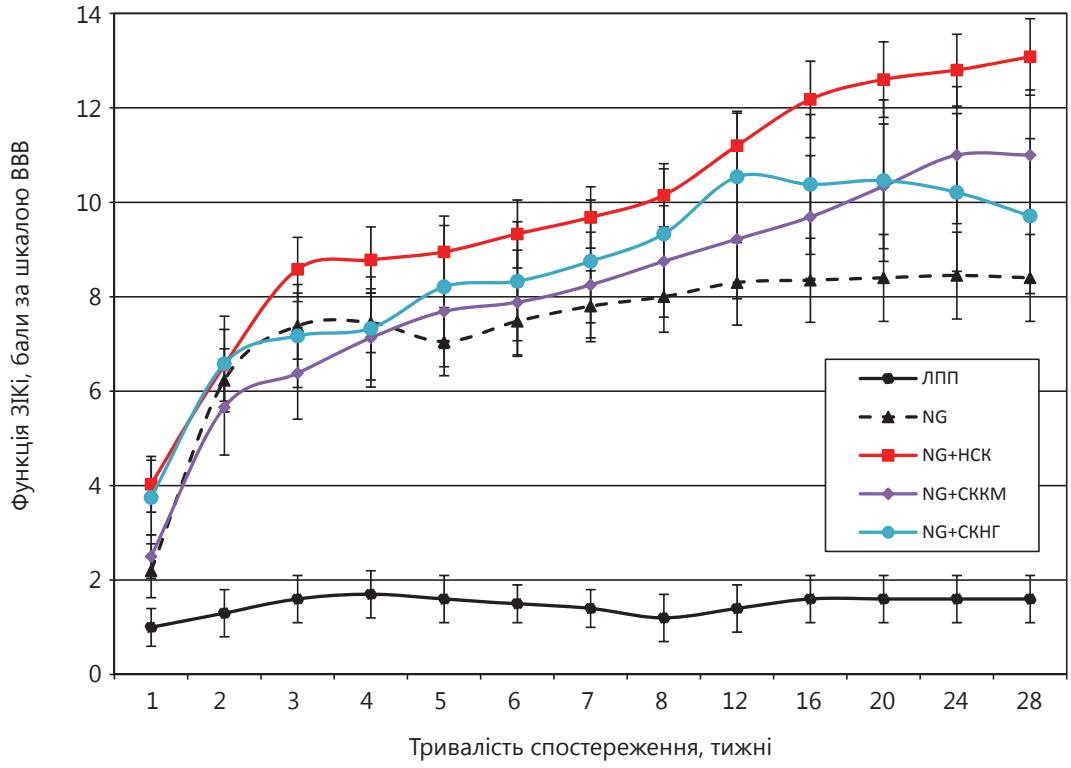


Рис. 67. Динаміка реконструйованих і приведених до стандартної часової шкали значень показника функції Mi_{ipsi} у групах "**NG**", "**NG+НСК**", "**NG+СККМ**", "**NG+СКНГ**" та "**ЛПП**" впродовж загального періоду спостереження

з макропористим гідрогелем, сповільнює відновлення рухової функції протягом раннього періоду травми, вкорочує фазу значущого відновлення протягом віддаленого періоду, пришвидшує розвиток синдрому спастичності; лібералізація локомоторної активності сповільнює ріст спастичності у ранньому та проміжному періоді травми, обумовлює значущий її регрес у віддаленому періоді. Ксеногенні СККМ чи СКНГ, фактично, неспроможні істотно потенціювати відновний ефект гідрогелевого матриксу на моделі ЛПП, а у випадку трансплантації СКНГ привнесені цими клітинами позитивні зміни ще й зазнають суттєвого регресу на віддалених термінах спостереження.

І все ж, у товщі імплантованого у поєднанні зі стовбуровими клітинами гідрогелю формуються потужні розростання нервових волокон реципієнтного спинного мозку, у тому числі з морфологією, характерною для аксонів серотонінергічних нейронів, а трансплантовані клітини зберігаються у товщі гідрогелю протягом щонайменше 7 міс., диференціюючись за *"нейрональним фенотипом"*.

З технічної точки зору можна стверджуванти, що головною проблемою у з'ясуванні величини змін тонусу м'язів паретичної кінцівки за шкалою Ashworth є диференціація довільного *(залежного від супраспінальних впливів)* та мимовільного *(спастичного)* його компонентів. У той же час, спираючись на власний досвід, ми припускаємо, що для стану легкого спастичного парезу після перенесеної ХСМТ характерні прояви спінальної дизрефлексії у вигляді надмірної амплітуди рухових відповідей, дизметрії тощо. Виявлення і квантифікація таких сторін комплексного явища спастичного парезу у межах шкали *Ashworth* неможлива.

RONDO

allegro moderato

спастичність на вістрях задніх рогів[1]

екстероцепція

Для всіх відібраних у клітинне електрофізіологічне дослідження тварин[2] *(n = 5; вибірка з групи № 7, табл. 1)* із клінічно значимим рівнем спастичності *(2–3 бали Ashworth)* виявляли зниження чутливості до філаментного подразнення під час тестування за *von Frey*, що проявлялось зменшенням частки позитивних прикладань філаментів різної жорсткості[3] серед усіх здійснених. Станом на 14-ту добу після ЛПП у відповідь на стимуляцію філаментом з ваговим еквівалентом сили дії на шкіру у 2 г кількість відсмикувань була зменшена у 2 рази, 6 г — у 3 рази, 10 г — у 4 рази порівняно з інтактними тваринами *(рис. 68)*, статистично значущу різницю з показниками групи інтактних тварин виявляли, починаючи з 3-го тижня після ЛПП. Оскільки серед досліджуваних тварин експериментальної вибірки не було жодної з $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ у 0 балів за шкалою BBB *(відсутність будь-яких рухових реакцій)*, а також зважаючи на залучення до оцінки тесту не лише відповіді подразнюваної кінцівки, а й інших кінцівок, тулуба, тобто вищих спінальних та супраспінальних мереж, отриманий результат слід інтерпретувати лише як прояв суттєвого ураження шляхів висхідного проведення інформації від чутливих нейронів спинномозкових вузлів. Серед таких шляхів переважно іпсилатеральними на спінальному рівні є шляхи глибокої чутливості Голля і Бурдаха, які несуть інформацію, окрім іншого, від рецепторного апарату шкіри *(П. Дуус, 1996[4])*. Передній спинномозково-таламічний шлях бере початок від центральних відростків псевдоуніполярів спинномозкових вузлів, що відповідають за тактильні та слабодиференційовані рецептори шкіри *(Ibid., с. 19)* і при входженні у спинний мозок поширюються у ростральному напрямку іпсилатерально на 2–15 сегментів, перед тим як синаптують на спіноталамічних нейронах. На боці входження у спинний мозок поширюються ростральо на 1–2 сегменти також і центральні відростки псевдоуніполярів, що синапсують з нейронами бічного спіноталамічного шляху *(Ibid., с. 22)*. Отже, незважаючи на трансмедіанізацію обох зазначених спіноталамічних шляхів, існують анатомічні передумови суттєвого обмеження передачі екстероцептивної інформації за їх участю від ділянок шкіри, розташованих на боці ЛПП, особливо з огляду на близькість зони травми до поперекових сегментів, каудальні з яких є місцем входження у спинний мозок центральних відростків псевдоуніполярів, що іннервують подразнювану під час виконання тесту von Frey ділянку стопи. З цієї причини задля зменшення ймовірності включення до вибірки для клітинного електрофізіологічного дослідження тварин з хронічним нейропатичним больовим синдромом, оцінювали наявність у тварин аутофагічної поведінки, передаутофагічних дистрофічних ознак чи доконаної аутофагії ЗІК *(том I, с. 133-135)*. Серед залучених до цього сегмента досліджень тварин таких проявів регіонарного больового синдрому не спостерігали.

драглиста спастичність

Враховуючи наявність серед нервових клітин драглистої речовини різних функціональних груп, усі досліджувані нейрони тестували на предмет типу генерації ПД. У відповідності до характеру та тривалості генерації ПД після стимуляції серією імпульсів вхідного деполяризуючого струму тривалістю 0.5–1 с у драглистій речовині розрізняють тонічно активні, адаптивно активні та тимчасово активні[5], а також такі, що генерують поодинокі ПД[6] *(О. Корach та співавт., 2013, 2015)*. Три останні види активності відносять до так званого А-типу залежної від калієвого струму електричної активності *(T. Yasaka та співавт., 2010)*, їх умовно поєднують у групу адаптивно активних нейронів *(рис. 69; О. Корach та співавт., 2013, 2015)*.

Тонічно активні нейрони генерують ПД з певною частотою впродовж усього періоду прикладання надпорогового деполяризуючого струму, причому збільшують частоту генерування ПД із збільшенням сили струму. Адаптивні нейрони генерують поодинокі ПД у відповідь на надпорогову деполяризацію, швидко адаптуються незалежно від величини деполяризуючого струму *(рис. 69)*.

На даний час під тонічними нейронами драглистої речовини розглядають різноманітні види гальмівних інтернейронів, під адаптивними — збуджуючі глутаматергічні інтернейрони *(T. Yasaka та співавт., 2010; P. Punnakkal та співавт., 2014)*, які отримують різні медіаторні входи у неоднакових пропорціях *(О. Корach*

[1] **Сумісно з проф. Н. В. Войтенко, О. В. Копач, В. В. Кротовим, Є. В. Хомулою та М. М. Татарчуком.**

[2] n = 5; вибірка з групи № 7, табл. 1.

[3] Наявності рухових реакцій у відповідь на прикладання подразника.

[4] Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. М. : ИПЦ *"Вазар-Ферро"*; 1996. 400 с., С. 20.

[5] *"Transient firing"*; наявний початковий спалах ПД-генеруючої активності.

[6] *"Single-spiking discharge"*.

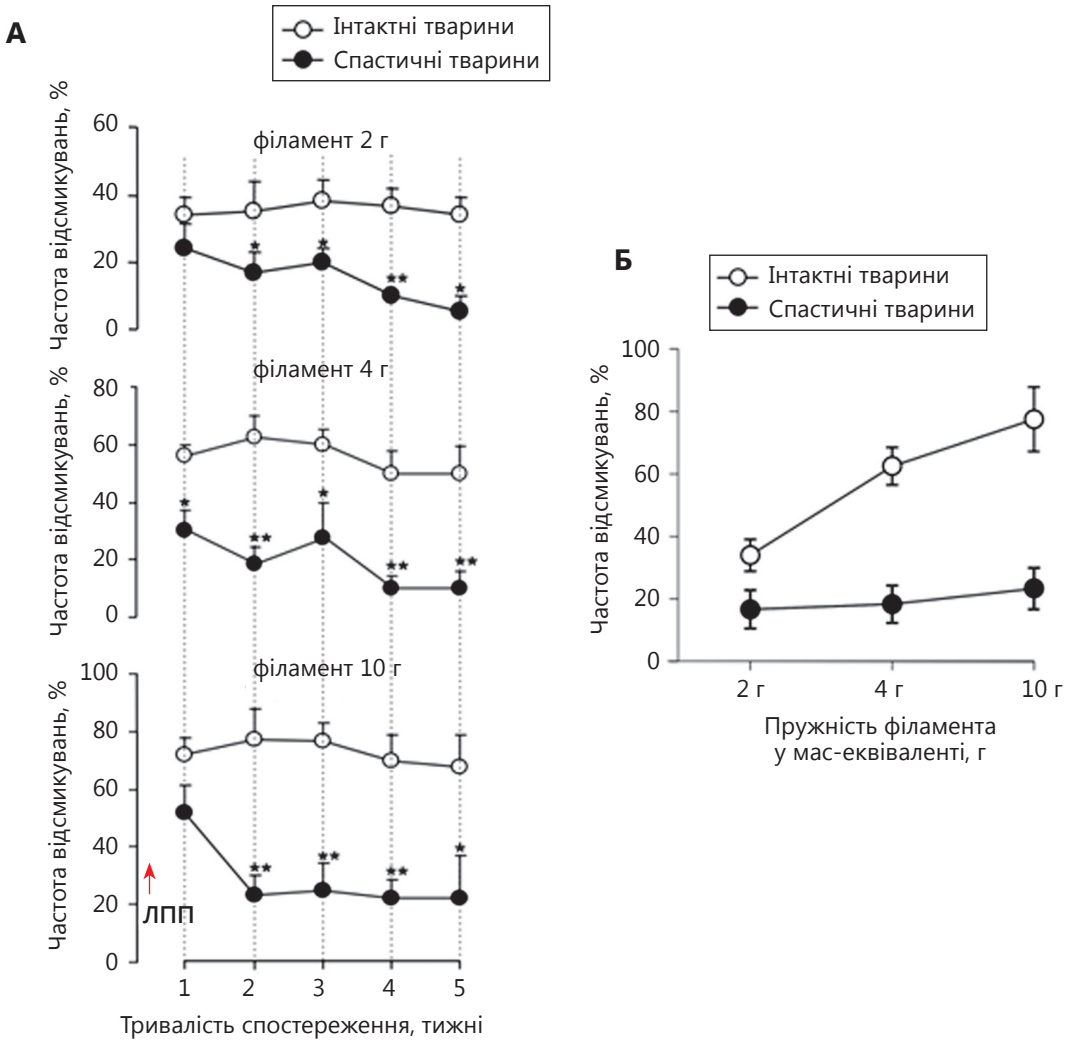


Рис. 68. Результати тестування екстероцепції за von Frey філаментами різної пружності *(частка відсмикувань лапи та інших рухових реакцій серед серії з 10-ти прикладань подразника)* у дистальній частині ЗІК інтактних і травмованих тварин протягом періоду спостереження (**А**) та станом на 14-ту добу після моделювання травми (**Б**).
Примітка: *p < 0.05, **p < 0.01

та співавт., 2015). При цьому встановлено, що гальмівні інтернейрони поверхневих пластин заднього рогу інтенсивніше експресують GluR1-вмісні AMPA[1]-рецептори, тоді як збуджуючі — GluR2-вмісні *(О. Kopach та співавт., 2015; E. Polgar та співавт., 2008)*.

Протягом експерименту суттєвих відмінностей в електрофізіологічних властивостях тонічних і адаптивних нейронів не виявили, сумарний електричний опір мебрани у тонічних нейронів складав 612 ± 111 МОм, у адаптивних — 682 ± 92 МОм *(p > 0.05)*, сумарна електрична ємність мембрани у тонічних нейронів — *22 ± 1 пФ (n = 26)*, у адаптивних — 17 ± 2 пФ *(n = 38; p = 0.2)*, вхідний опір — 28 ± 2 МОм *(n = 25)* і 27 ± 1 МОм *(n = 38; p > 0.05)* для тонічних та адаптивних нейронів, відповідно.

Протягом експерименту було зареєстровано та досліджено електричну активність 36-ти нейронів драглистої речовини поперекового відділу спинного мозку інтактних тварин аналогічних біометричних показників та 22-х нейронів тварин із синдромом спастичності *(група № 7, табл. 1)*. До аналізу було відібрано 17 320 збуджуючих постсинаптичних подій *(спонтанні ЗПСП[2], мініатюрні ЗПСП)* у інтактних тварин та 20 304 події у тварин експериментальної групи. Середнє значення *(медіана)* тривалості періоду між сусідніми спонтан-

[1] *α-amino-3-hidroxy-5-metyl-4-osoxazole-propionat.*

[2] Збуджувальний постсинаптичний потенціал.

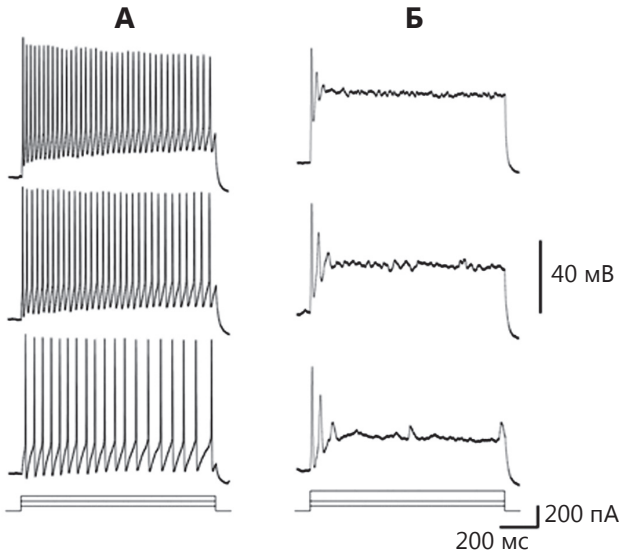


Рис. 69. Два типи нейронів драглистої речовини відповідно до особливостей генерування ПД при надпороговій деполяризації мембрани в режимі *'current-clamp':* **А**— тонічні. **Б** — адаптивні. Зверху донизу наведено різні варіанти ПД-генерувальної активності вказаних типів нейронів у відповідності до сили деполяризуючого струму

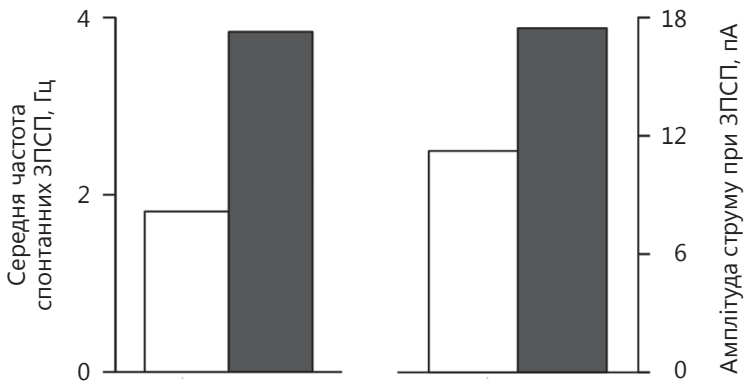


Рис. 70. Середня частота й амплітуда струму ЗПСП, зареєстровані у нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(сірі стовпці)* тварин.

Примітка: різниця між групами за обома показниками статистично значуща *(p < 0.001; U-тест Манна – Уїтні)*

ними ЗПСП становила 205 мс для інтактних тварин та 78 мс у тварин експериментальної групи *(p < 0.001, U-тест Манна — Уїтні, тест Колмогорова — Смірнова)*, що відповідало збільшенню середньої розрахункової частоти спонтанних ЗПСП з 1.8 до 3.8 Гц *(116%; рис. 70)*.

Переважна більшість спонтанних ЗПСП, реєстрованих у досліджуваних нейронів спастичних тварин, належала до високочастотних, на відміну від реєстрованих у нейронів інтактних тварин.

Середня амплітуда спонтанних ЗПСП у групі спастичних тварин переважає аналогічний показник групи інтактних тварин на 56% *(17.5 nA проти 11.2 nA, p < 0.001, U-тест Манна – Уїтні)*. Значення частоти та амплітуди спонтанних ЗПСП, виражених у вигляді медіани для кожного досліджуваного нейрона спастичних тварин, демонстрували сильну додатну кореляцію[1], хоча ступінь відмінності від значень інтактних тварин для обох показників достовірно різнився *(p < 0.05; тест z-трансформації r Фішера);* у випадку інтактних тварин кореляція слабка *(рис. 71)*[2]. Отже, при спастичності на моделі ХСМТ наявне потенціювання активності ней-

[1] Кількість нейронів — n = 21; r = 0.76; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом.

[2] Кількість нейронів — n = 34; r = 0.48; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом.

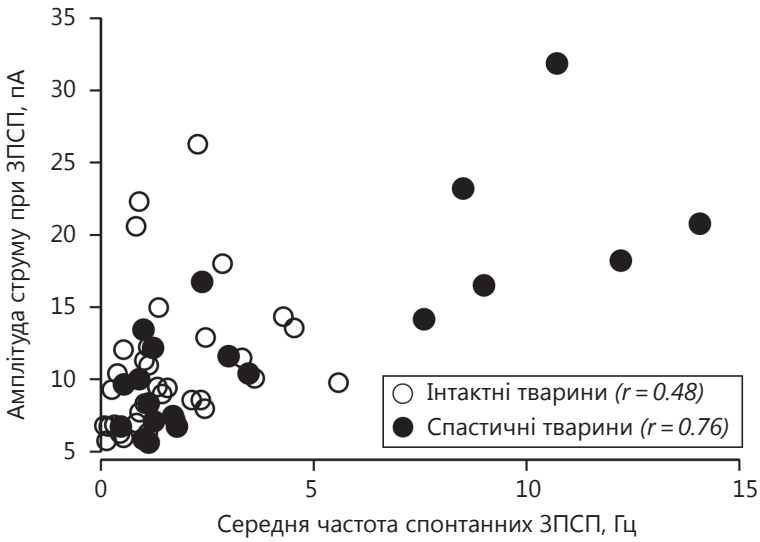


Рис. 71. Діаграма розсіяння досліджених нейронів *(кожне окреме кільце)* драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та середньою амплітудою реєстрованого під час ЗПСП деполяризуючого трансмембранного струму у інтактних *(кількість нейронів — n = 34)* та спастичних тварин *(кількість нейронів — n = 21)*. Величину кореляційного коефіцієнта рангу за Спірменом наведено на рисунку; достовірність значення коефіцієнта для нейронів інтактних тварин — p < 0.01, для спастичних — p < 0.001

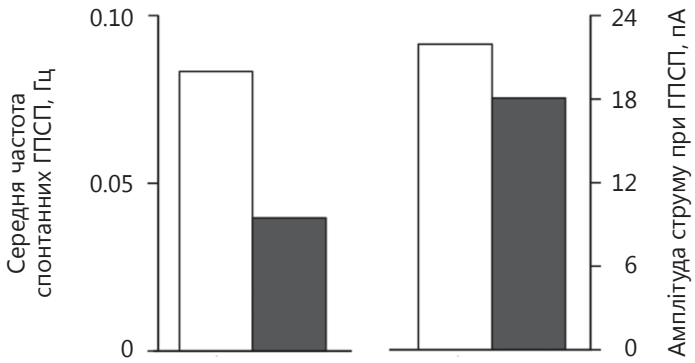


Рис. 72. Середня частота та амплітуда струму ГПСП, зареєстрованих у нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(сірі стовпці)* тварин.

Примітка: різниця між групами за обома показниками статистично значуща *(p < 0.001; U-тест Манна – Уїтні)*

ронів драглистої речовини шляхом збільшення збуджуючих впливів на них, що нагадує картину, характерну для нейропатичного *(травма периферичного нерва)* та хронічного запального болю *(Y. Chen та співавт., 2009; O. Korach та співавт., 2015)*.

Стосовно вказаних нейронів реєстрували також спонтанні ГПСП[1], виявляли збільшення середнього часового інтервалу між сусідніми ГПСП порівняно з нейронами інтактних тварин *(p < 0.001, U-тест Манна – Уїтні, тест Колмогорова – Смірнова),* зменшення щільності ймовірності реєстрації, середньої частоти ГПСП *(на ~52 %),* а також амплітуди трансмембранного струму, виміряного під час ГПСП *(рис. 72)*[2]. Співпредставлення кількості реєстрованих під час спостереження ЗПСП та ГПСП щодо кожного дослідженого нейрона *(діаграма розсіяння, рис. 73)* демонструє зсув кореляційного профілю у бік ЗПСП у тварин із синдромом спастичності при протилежному розподілі у інтактних тварин.

[1] Гальмівний постсинаптичний потенціал.

[2] На ~18 %, з 22 pA у інтактних тварин до 18 pA у тварин з синдромом спастичності; p < 0.001, U-тест Манна – Уїтні.

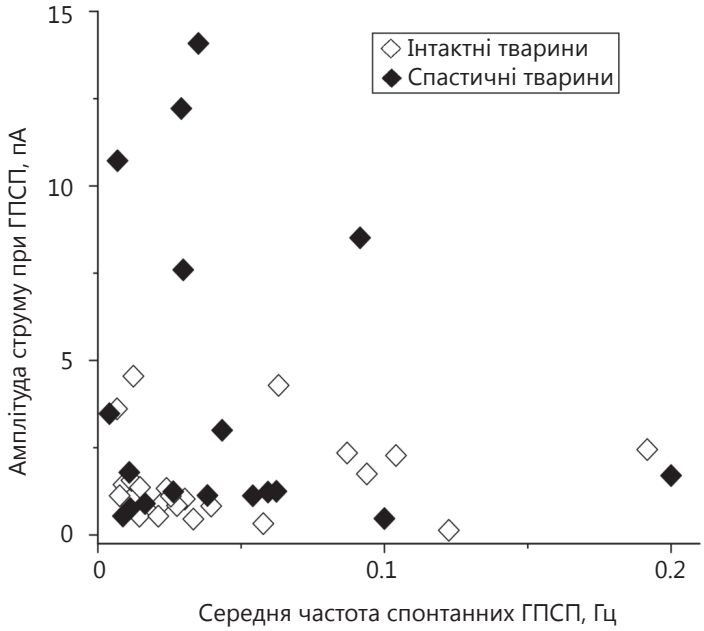


Рис. 73. Діаграма розсіяння досліджених нейронів *(кожен окремий ромбик)* драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та ГПСП у інтактних *(кількість нейронів — n = 24)* та спастичних тварин *(кількість нейронів — n = 18)*

збуджувальні синаптичні входи на адаптивні інтернейрони драглистої речовини

Стосовно популяції адаптивних інтернейронів драглистої речовини у тварин із синдромом спастичності виявляли збільшення активності стимулюючих синаптичних входів *(рис. 74)*, що виражалося майже триразовим зменшенням середнього часового інтервалу між реєстрованими спонтанними ЗПСП *(p < 0.001, тест Колмогорова – Смірнова)*, 9-разовим збільшенням середньої частоти їх реєстрації[1] *(рис. 75 А)*, дворазовим збільшенням амплітуди деполяризуючого струму під час ЗПСП *(7.2 nA проти 16.6 nA; p < 0.05; U-тест Манна – Уітні; рис. 75 Б)*. При цьому значення середньої амплітуди струму та середньої частоти ЗПСП, розрахованих для кожного окремого адаптивного інтернейрона *(рис. 76)*, проявляли сильну додатну кореляцію[2], не характерну для інтактних тварин[3], що вказує на активність-залежне збільшення кількості проникних AMPA-рецепторів постсинаптичних мембран адаптивних нейронів драглистої речовини у спастичних тварин.

Такий висновок доводять дані щодо величини та часових параметрів AMPA-залежних струмів через постсинаптичні поверхні адаптивних нейронів при ЗПСП, зареєстрованих в умовах блокування інших проникних каналів, які могли б забезпечувати додаткові компоненти деполяризуючого струму при ЗПСП. Так, на тлі синдрому спастичності у адаптивних нейронів під час спонтанних ЗПСП реєстрували деполяризуючі AMPA-залежні струми, значно інтенсивніші, ніж у адаптивних нейронів інтактних тварин *(рис. 77)*. Це виражалося статистично значущим збільшенням їх амплітуди на ~60 %, площі, що окреслює горизонталь та крива струму, — на ~113 %, подовженням періоду зменшення сили струму[4] — на ~71 %, а також зменшенням часового інтервалу між сусідніми ЗПСП, для яких вивчали кінетику AMPA-залежного струму *(рис. 78)*.

У випадку спастичності для адаптивних нейронів виявляли статистично значуще зменшення *(p < 0.001, тест Колмогорова – Смірнова)* частки ЗПСП з AMPA-струмами, що володіли швидкою динамікою спаду[5] *(тривалість періоду спаду ≤ 2.5 мс)* і збільшення частки ЗПСП зі AMPA-струмами, що характеризувалися

[1] 0.8 Гц у інтактних тварин проти 7.6 Гц — у спастичних, p < 0.001; U-тест Манна – Уітні.

[2] Кількість досліджених нейронів — n = 11; r = 0.83; p < 0.001; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом.

[3] Кількість досліджених нейронів — n = 17; r = 0.38; p < 0.12; кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом.

[4] Період спаду, "*decay*".

[5] Тривалість періоду спаду ≤ 2.5 мс.

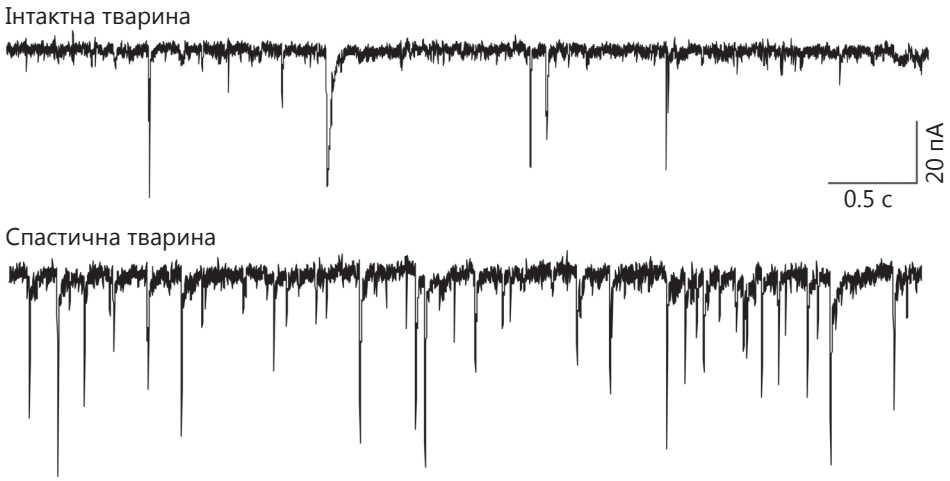


Рис. 74. ПД-генерувальна активність адаптивного інтернейрона драглистої речовини за різної сили надпорогового деполяризуючого струму *(а, 'current clamp')* та у інтактної і спастичної тварин за рівня утримуваної деполяризації у 70 мВ *(б, 'voltage clamp')*

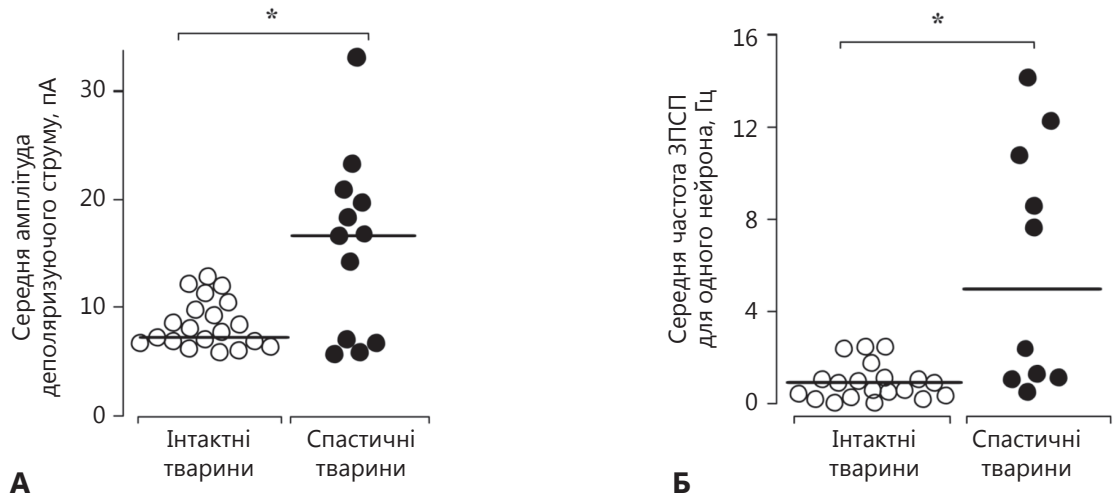


Рис. 75. Діаграма лінійного розсіяння середніх значень частоти (**А**) та амплітуди (**Б**) спонтанних ЗПСП, реєстрованих для окремих адаптивних нейронів інтактних *(кількість досліджених нейронів — n = 18)* та спастичних *(кількість досліджених нейронів — n = 11)* тварин. Значення медіани частоти вказано горизонтальною лінією.

Примітка: різниця статистично значуща, p < 0.01 (U-тест Манна – Уітні)

повільною динамікою спаду[1] *(тривалість періоду спаду > 2.5 мс; p < 0.05, тест Колмогорова – Смірнова; рис. 79)*.

Аналогічні зміни спостерігали і стосовно розподілу AMPA-провідності *(густина ймовірності; рис. 80)*, розрахованої для кожного реєстрованого ЗПСП: на тлі зменшення частки ЗПСП з меншими показниками AMPA-провідності спостерігали збільшення частки рецепторів з більшими значеннями AMPA-провідності *(p < 0.001, тест Колмогорова – Смірнова)*.

Розрахунок середньої провідності окремих AMPA-каналів методом нестаціонарного флуктуаційного аналізу масштабованих за піковим значенням величин[2] засвідчив статистично значуще зменшення величи-

[1] Тривалість періоду спаду > 2.5 мс.

[2] "*Peak-scaled non-stationary fluctuation analysis*".

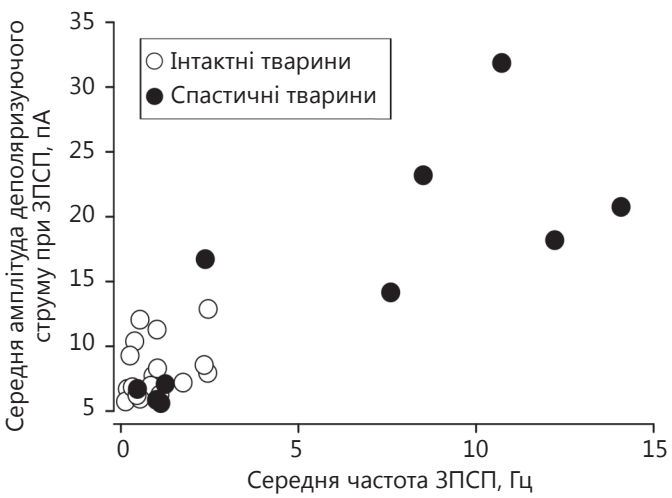


Рис. 76. Діаграма розсіяння досліджених адаптивних нейронів *(кожне окреме кільце)* драглистої речовини за середньою частотою спонтанних ЗПСП та середньою амплітудою реєстрованого під час ЗПСП деполяризуючого струму у інтактних *(кількість нейронів — n = 18)* та спастичних тварин *(кількість нейронів — n = 11)*. Величина кореляційного коефіцієнта рангу за Спірменом для інтактних тварин *r = 0.38 (p = 0.12)*, для спастичних — *r = 0.83 (p < 0.001)*

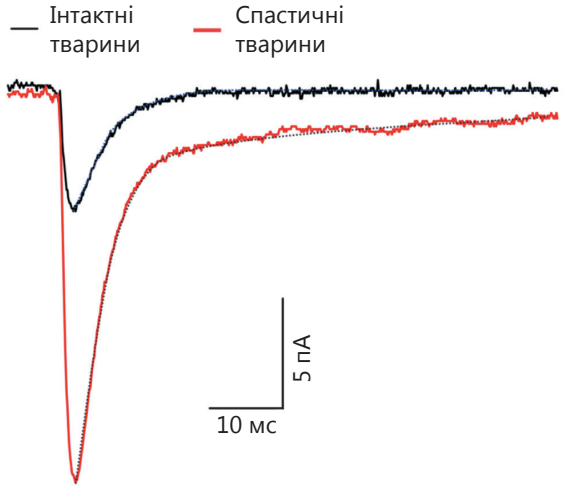


Рис. 77. Сумарний AMPA-залежний постсинаптичний струм, реєстрований під час спонтанного ЗПСП в адаптивному нейроні драглистої речовини інтактної *(чорна крива)* та спастичної *(червона крива)* тварини

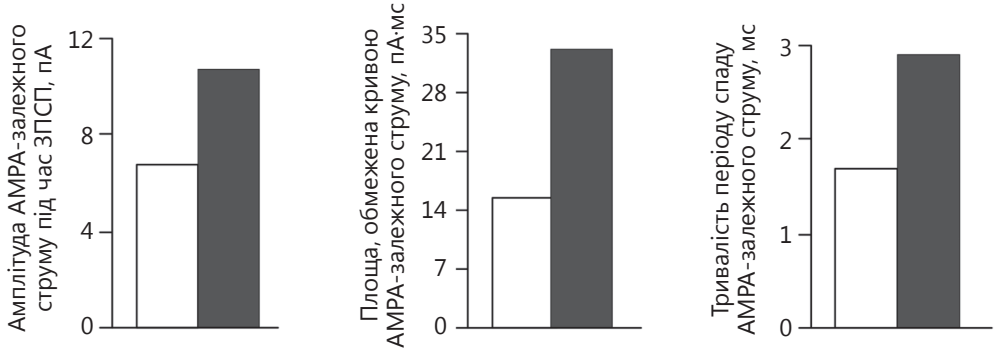


Рис. 78. Середня амплітуда AMPA-залежного струму, тривалість періоду його спаду *('decay')* та загальний заряд, перенесений ним через постсинаптичну мембрану *(площа, обмежена кривою струму та горизонталлю)* при спонтанних ЗПСП, реєстрованих у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(темно-сірі стовпці)* тварин. Різниця для усіх трьох параметрів між групами тварин статистично значуща *(p < 0.01; U-тест Манна – Уїтні)*. Кількість тестованих нейронів аналогічна вказаній для рис. 76

ни на інтервалі 1–5 мс з 19.9 ± 3.7 пСм[1] до 6.05 ± 1.32 пСм *(рис. 81)*[2], що підтверджує припущення стосовно зменшення частки швидких AMPA-залежних струмів у генеруванні ЗПСП адаптивних нейронів драглистої стої речовини на тлі спастичності.

Тривалість періоду спаду провідності постсинаптичної мембрани залежить від фізико-хімічних особливостей рецепторів, що забезпечують трансмембранні струми, наприклад, від швидкості їх десенситизації; результуюча провідність постсинаптичної мембрани, розрахована для кожного зареєстрованого ЗПСП, є сумою

[1] Інтактні тварини; кількість досліджених нейронів — n = 6, кількість проаналізованих мініатюрних ЗПСП — n = 453.

[2] Спастичні тварини; кількість досліджених нейронів — n = 4, кількість досліджених мініатюрних ЗПСП — n = 670; p < 0.001; метод *"бутстрепу"* для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок, том I, с. 122

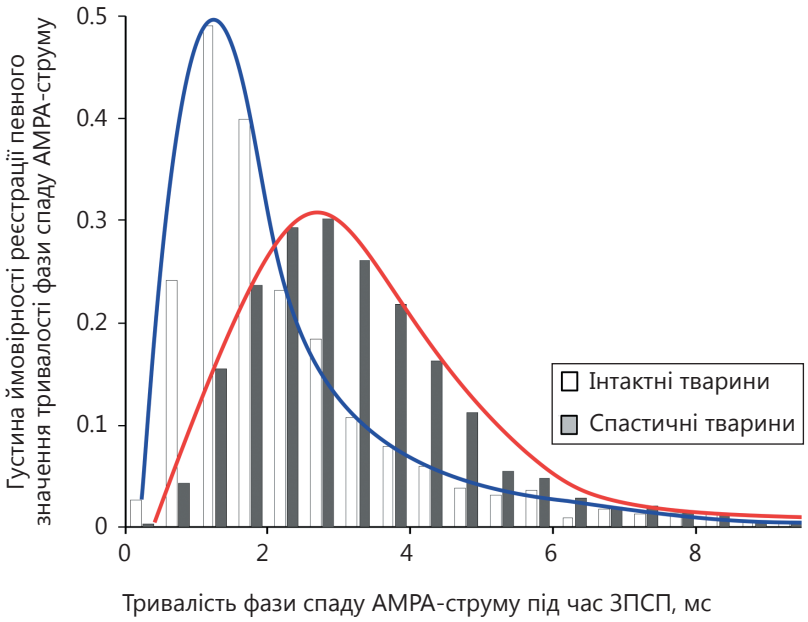


Рис. 79. Густина ймовірності реєстрації певного значення тривалості фазу спаду AMPA-струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП в адаптивних нейронах інтактних *(білі стовпчики)* та спастичних *(сірі стовпчики)* тварин

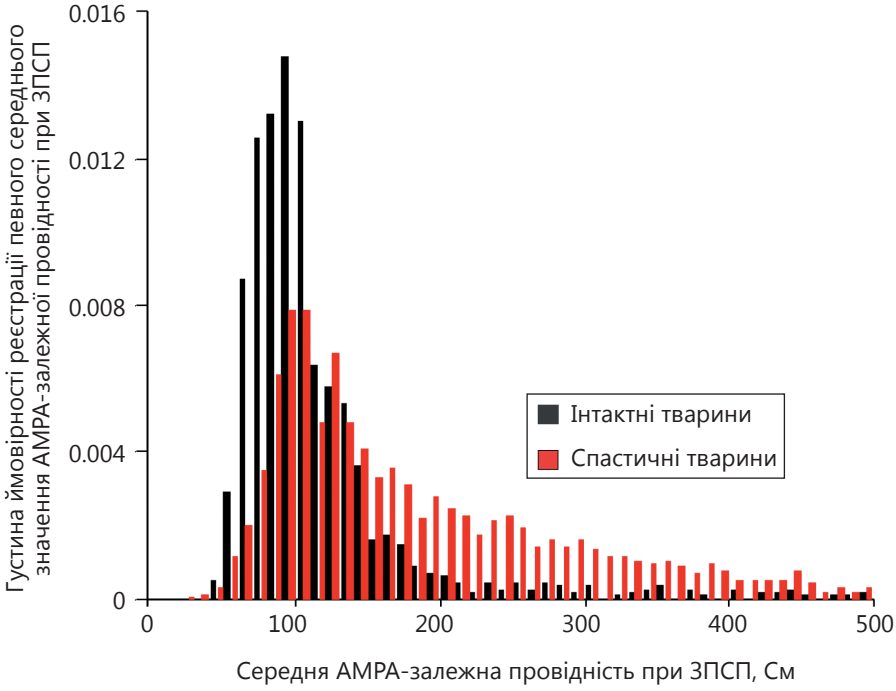


Рис. 80. Густина ймовірності реєстрації певного значення середньої AMPA-залежної провідності *(наведено у сименсах, См)* під час реєстрованих спонтанних ЗПСП в адаптивних нейронах інтактних *(чорні стовпчики)* та спастичних *(червоні стовпчики)* тварин

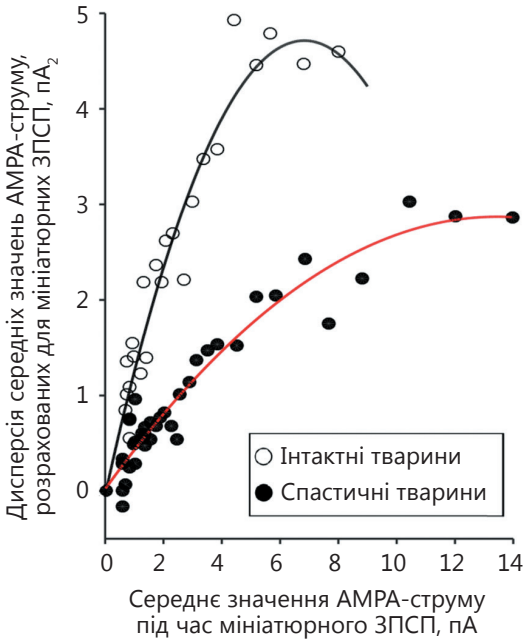


Рис. 81. Дисперсія значень середнього AMPA-залежного струму під час мініатюрних ЗПСП, реєстрованих у кожному окремому адаптивному нейроні. Одне мале кільце відповідає одному адаптивному нейрону, для якого проведено розрахунок на основі зареєстрованих мініатюрних ЗПСП. Для когорти значень кожної групи додано графічний вираз апроксимаційної залежності *((2), том I, с. 122)*, червона крива — для спастичних тварин, чорна — для інтактних

провідностей окремих каналів, у даному випадку — AMPA-рецепторів. Відомо, що повільнішою динамікою десенситизації та більшою провідністю володіють AMPA-рецептори, які містять субодиницю GluR2 *(S. Q. Liu та співавт., 2000; том I, с. 44-46)*, причому для ХСМТ поблизу і в зоні травми виявляли збільшення експресії Flip-ізоформи цієї субодиниці, яка володіє подовженою фазою десенситизації *(A. Barbon та співавт., 2010)*, а також зниження R/G-редагування пре-мРНК GluR2 у кодоні 764-ї амінокислоти, що уповільнює ресенситизацію GluR2-вмісного рецептора і за рахунок цього зменшує сумарний глутаматергічний вплив на постсинаптичну мембрану. Крім того, виключення редагування пре-мРНК GluR2 за участю ADAR2 *(том I, с. 45)* зазвичай обумовлює[1] набуття рецептором проникності для іонів Ca^{2+}, що означає потенціювання глутаматергічного впливу на нейрони, у даному випадку — сприяє сенситизації адаптивних інтернейронів драглистої речовини. Отже, виявлені особливості кінетики AMPA-струмів постсинаптичних мембран адаптивних нейронів драглистої речовини під час спонтанних ЗПСП можуть обумовлюватися як збільшенням експресії пре-мРНК GluR2, трансляції та посттрансляційної функціональної модифікації, влаштування GluR2-вмісних форм у постсинаптичну мембрану, так і різноманітними варіантами ADAR2-залежного редагування пре-мРНК GluR2.

збуджувальні синаптичні входи на тонічні інтернейрони драглистої речовини

Зміни інтенсивності збуджуючих входів на тонічні інтернейрони драглистої речовини протилежні описаним для адаптивних інтернейронів, що виражається у всіх досліджуваних параметрах.

Для спастичних тварин виявляли зменшення тривалості середнього часового інтервалу між реєстрованими спонтанними ЗПСП *(рис. 82)* на ~49% *($p < 0.001$, тест Колмогорова – Смірнова)*, середньої амплітуди деполяризуючого струму під час спонтанних ЗПСП — на ~20% *($p < 0.05$; U-тест Манна – Уітні; $p < 0.001$, тест Колмогорова – Смірнова; рис. 83)*.

Зміни торкалися й кінетики результуючих трансмембранних деполяризуючого AMPA-залежного струму, реєстрованих під час ЗПСП у тонічних нейронах драглистої речовини *(рис. 84)*, в цілому — зменшення їх інтенсивності. Статистичний аналіз основних параметрів кінетики трансмембранних струмів під час таких

[1] W. Slotkin та співавт., 2013; S. Tomaselli та співавт., 2014; N. Mannion та співавт., 2015; M. Behm, M. Ohman, 2016.

спонтанних синаптичних подій засвідчив зменшення сили AMPA-залежного струму під час ЗПСП *(рис. 85)*, його середньої амплітуди *(на ~32%; рис. 85)*, площі, окресленої горизонталлю та кривою струму *(на ~26%; рис. 85)*, однак подовження фази спаду струму *(на ~9%)*[1].

На тлі спастичності для тонічних нейронів статистично значущу зміну розподілу ЗПСП за AMPA-струмами, що володіли швидкою чи повільною динамікою спаду, не виявляли *(p = 0.72; тест Колмогорова – Смірнова; рис. 86)*.

При цьому відмічали значуще збільшення частки ЗПСП з низькими показниками AMPA-провідності *(густина ймовірності; p < 0.001; тест Колмогорова – Смірнова; рис. 87)*. Розрахунок середньої провідності окремих AMPA-каналів методом нестаціонарного флуктуаційного аналізу масштабованих за піковим значенням величин *(том I, с. 122)* виявив обмежене її збільшення з 9.1 ± 2.1 пСм[2] до 11.0 ± 2.0 пСм[3], що не характеризувалося статистичною значущістю *(p = 0.67*[4]*)*.

Виявлені на тлі синдрому спастичності зміни вказують на зменшення глутаматергічного входу, загальне зменшення експресії AMPA-рецепторів і, ймовірно, певну зміну співвідношення між GluR2-вмісними та іншими видами AMPA-рецепторів постсинаптичних мембран тонічних нейронів, що може обумовлюватися посиленням інтерналізації GluR2-вмісних рецепторів[5]. Статистично значуща різниця між розрахунковою провідністю окремих AMPA-каналів постсинаптичної мембрани адаптивних та тонічних нейронів (p = 0.005[6]) підтверджує суттєву відмінність між цими двома популяціями нервових клітин драглистої речовини.

гальмівні синаптичні входи на інтернейрони драглистої речовини

Мережеві гальмівні впливи на адаптивні та тонічні нейрони драглистої речовини у інтактних тварин різняться медіаторною структурою та інтенсивністю, характерна статистично значуща відмінність за тривалістю часового інтервалу поміж сусідніми ГПСП, амплітудою та тривалістю фази спаду трансмембранного струму під час ГПСП *(p < 0.01; тест Колмогорова – Смірнова)*. Гіперполяризуючі гліцинергічні струми — з коротким періодом спаду[7], превалювали під час спонтанних ГПСП, реєстрованих для адаптивних нейронів *(~77% усіх ГПСП)*; гіперполяризуючі струми з тривалою фазою спаду *(τ > 13 мс; том I, с. 122)* — ГАМК-ергічні, виявляли під час 58% ГПСП, реєстрованих у тонічних нейронах *(рис. 88 А, Б)*. Співвідношення обох вказаних видів ГПСП для адаптивних та тонічних інтернейронів достовірно різниться *(рис. 88 Б; p < 0.001; тест Фішера)*. Співвідношення між частотою спонтанних ЗПСП та частотою спонтанних ГПСП для обох видів інтернейронів теж достовірно відрізняється: адаптивні нейрони отримують значно меншу кількість збуджуючих входів, аніж тонічні *(рис. 88 В; p < 0.001; U-тест Манна – Уітні)*.

В цілому, на тлі синдрому спастичності виявляють суттєве зменшення гальмівного впливу на ***адаптивні інтернейрони*** драглистої речовини, що виражається збільшенням середньої тривалості інтервалу між сусідніми спонтанними ГПСП *(p < 0.001; тест Колмогорова – Смірнова та U-тест Манна – Уітні)*, зменшенням середньої частоти ГПСП на ~43% та амплітуди гіперполяризуючого струму під час ГПСП — на ~25% *(рис. 89; p < 0.001; тест Колмогорова – Смірнова та U-тест Манна – Уітні)*.

Зміни торкаються також і підтипів ГПСП з превалюванням гліцин- чи ГАМК-залежної провідності. Так, виявляли зменшення середньої кількості реєстрованих для кожного досліджуваного нейрона ГАМК- та гліцин-залежних ГПСП *(рис. 90 А)*, а також драматичним 11-разовим збільшенням середнього по групі співвідношення частоти спонтанних ЗПСП до частоти спонтанних ГПСП *(рис. 90 Б; p < 0.01; U-тест Манна – Уітні)*.

Для швидких *(гліцинергічних)* струмів під час ГПСП виявляли статистично значуще зменшення амплітуди[8] *(рис. 91)* на тлі збільшення їх частки серед реєстрованих ГПСП[9] *(рис. 92)*. Між значеннями обох цих показників виявляли слабку додатну кореляцію[10] порівняно з помірною додатною кореляцією у групі інтактних

---

[1] Для усіх параметрів різниця статистично значуща: p < 0.01, U-тест Манна – Уітні; p < 0.001, тест Колмогорова – Смірнова.

[2] Інтактні тварини; кількість досліджених нейронів — n = 5, кількість проаналізованих мініатюрних ЗПСП — n = 711.

[3] Спастичні тварини; кількість досліджених нейронів — n = 6, кількість проаналізованих мініатюрних ЗПСП — n = 120.

[4] Метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок, том I, с. 122

[5] Встановлено для хронічного больового синдрому — Y. Chen та співавт., 2016.

[6] Метод бутстрепу для перевірки гіпотез у контексті проблеми двох вибірок.

[7] Константа часу при апроксимації моноекспоненційною функцією τ < 13 мс; том I, с. 122

[8] 23 пА у інтактних тварин порівняно з 16 пА — у спастичних; p < 0.001; тест Колмогорова – Смірнова та U-тест Манна – Уітні.

[9] Зменшення константи часу τ при апроксимації моноекспоненційною функцією з 7.6 мс до 5.2 мс; p < 0.01; U-тест Манна – Уітні.

[10] Кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — r = 0.38; p < 0.05.

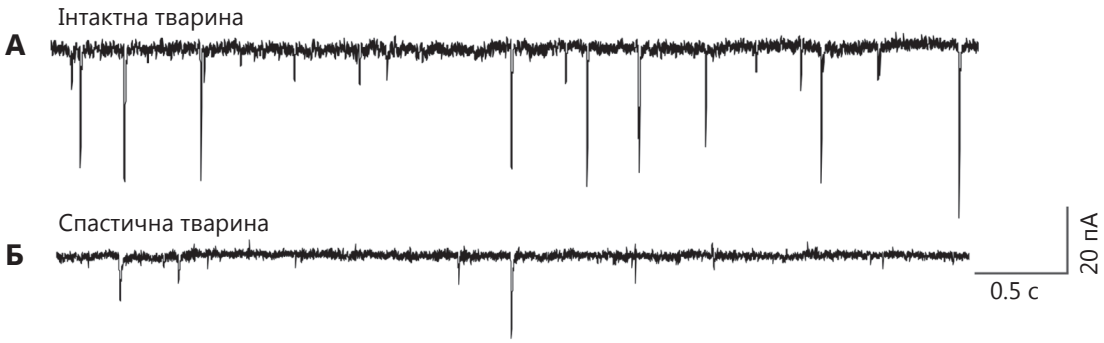


Рис. 82. ПД-генерувальна активність тонічного інтернейрона драглистої речовини за різної сили надпорогового деполяризуючого струму (**А** — *"current clamp"*) та у інтактної і спастичної тварин при утримуваній деполяризації на рівні 70 мВ (**Б** — *"voltage clamp"*)

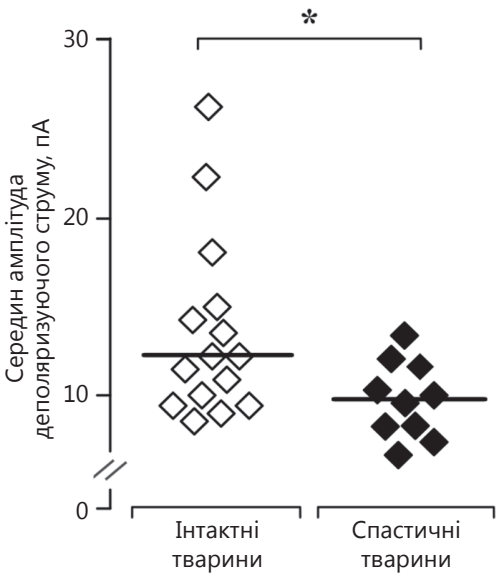


Рис. 83. Діаграма лінійного розсіяння значень середньої амплітуди деполяризуючого струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП для окремих тонічних нейронів інтактних *(кількість досліджених нейронів — n = 15)* та спастичних *(кількість досліджених нейронів — n = 10)* тварин. Значення медіани частоти вказано горизонтальною лінією.

*Примітка: різниця статистично значуща, p < 0.05 *(U-тест Манна – Уітні)*

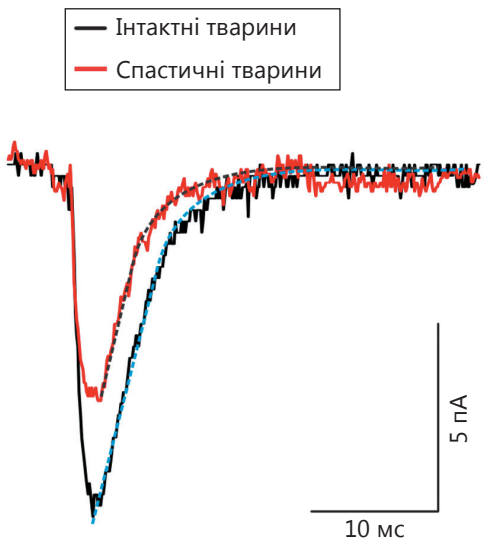


Рис. 84. Сумарний AMPA-залежний постсинаптичний струм, реєстрований під час спонтанного ЗПСП у тонічному нейроні драглистої речовини інтактної *(чорна крива)* та спастичної *(червона крива)* тварини

тварин[1]. Різниця кореляції між групами статистично значуща *(p < 0.05; тест z-трансформації r Фішера)* і проявляється відсутністю серед ГПСП таких, що викликались гліцинергічними високоамплітудними гіперполяризуючими струмами значної тривалості *(рис. 93)*.

Для ***тонічних інтернейронів*** відмічали зміни амплітуди гіперполяризуючого струму, середньої частоти і тривалості інтервалу між ГПСП, достовірність яких сумнівна: відсутня у контексті U-тесту Манна – Уітні, наявна у контексті тесту Колмогорова – Смірнова *(p < 0.001; рис. 94)*. Водночас відмічали суттєву зміну співвідношення між середньою кількістю ГПСП з швидкими *(гліцинергічними)* та повільними *(ГАМК-ергічними)*

[1] Кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — r = 0.60; p < 0.01.

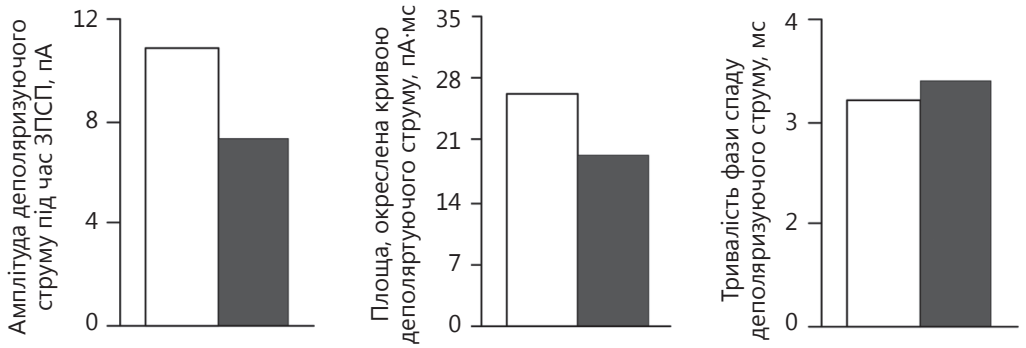


Рис. 85. Середня амплітуда AMPA-залежного струму, тривалість періоду його спаду *("decay")* та загальний заряд, перенесений ним через постсинаптичну мембрану *(площа, обмежена кривою струму та горизонталлю)* при спонтанних ЗПСП, реєстрованих у тонічних нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(темно-сірі стовпці)* тварин. Різниця для усіх трьох параметрів між групами тварин статистично значуща *($p < 0.01$; U-тест Манна – Уітні)*. Кількість тестованих нейронів аналогічна, вказаній для рис. 84

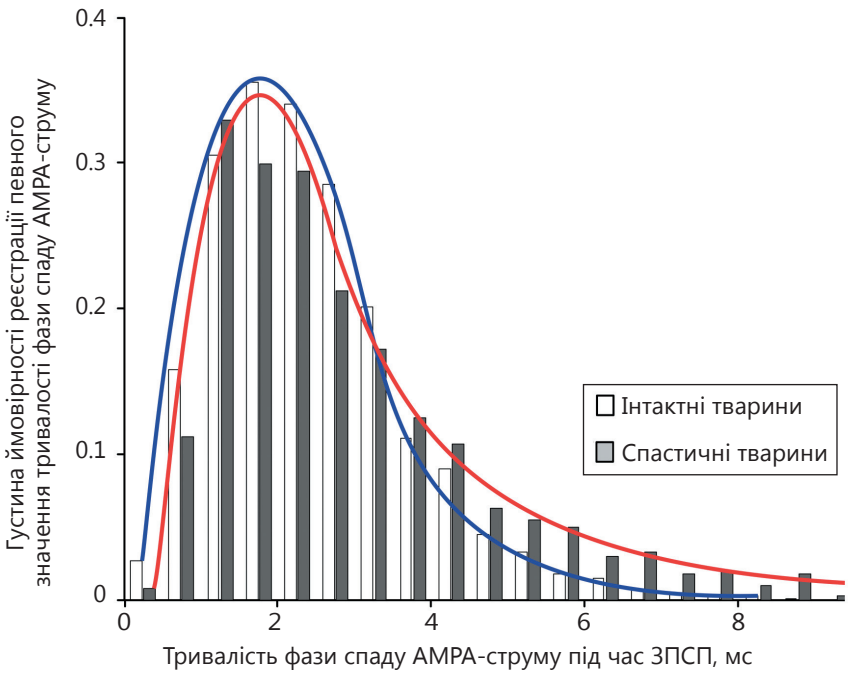


Рис. 86. Густина ймовірності реєстрації певного значення тривалості фазу спаду AMPA-струму, реєстрованого під час спонтанних ЗПСП у тонічних нейронах інтактних *(білі стовпчики)* та спастичних *(сірі стовпчики)* тварин

гіперполяризуючими струмами, оціненою для кожної з груп тварин: у спастичних тварин співвідношення становило 87 % до 13 %, у інтактних — 42 % до 58 % *(рис. 95 А)*.

Дворазова різниця величини співвідношення частоти зареєстрованих у тонічних інтернейронах ЗПСП до частоти зареєстрованих у них ГПСП між інтактними та спастичними тваринами виявилася недостовірною *(рис. 95 Б; 113 Гц проти 54.6 Гц; $p = 0.079$; U-тест Манна – Уітні)*. Збільшення частки ГПСП, залежних від активації в основному гліцинергічних рецепторів, помірно корелює зі збільшенням середньої амплітуди реєстрованого гіперполяризуючого струму *(тест Колмогорова – Смірнова);* кореляція між значеннями цих двох показників *(рис. 96)* відсутня для тонічних інтернейронів інтактних тварин[1], помірно додатна — для

[1] Кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — r = 0.09; p = 0.6.

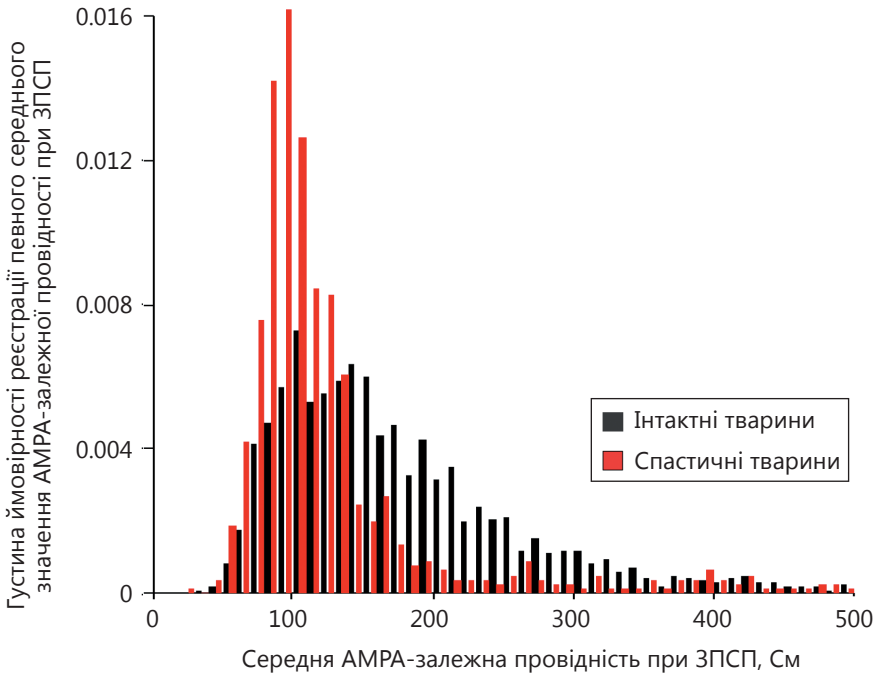


Рис. 87. Густина ймовірності реєстрації певного значення середньої AMPA-залежної провідності *(наведено у сименсах, См)* під час реєстрованих спонтанних ЗПСП у тонічних нейронах інтактних *(чорні стовпчики)* та спастичних *(червоні стовпчики)* тварин

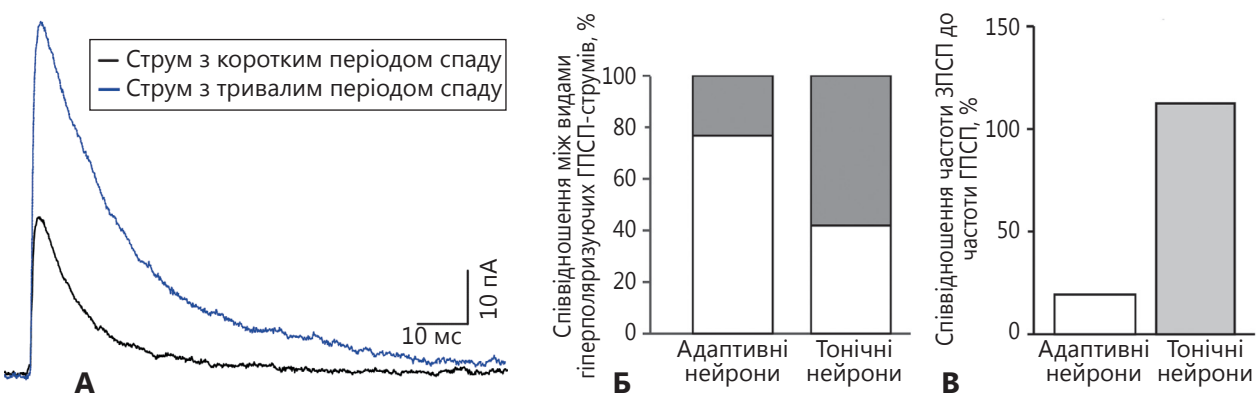


Рис. 88. **А** — усереднені криві двох видів сумарного гіперполяризувального трансмембранного струму, реєстрованого під час спонтанного ГПСП у адаптивних інтернейронах *(n = 15)* драглистої речовини інтактних тварин *(криві побудовано* на основі реєстрованих 112 струмів з константою часу τ = 10.5 мс *[короткий період спаду]* та 44 струмів з константою часу τ = 19.6 мс *[тривалий період спаду])*. **Б** — співвідношення частки спонтанних ГПСП з короткою *(біла площа)* та тривалою *(сіра площа)* фазою спаду сумарного гіперполяризуючого струму в адаптивних та тонічних нейронах драглистої речовини інтактних тварин *(різниця співвідношення для двох видів інтернейронів статистично значуща, p < 0.001; тест Фішера)*. **В** — співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та середньої частоти реєстрованих ГПСП для адаптивних *(n = 14)* та тонічних *(n = 10)* нейронів інтактних тварин *(різниця достовірна, p < 0.001; U-тест Манна – Уітні)*

тонічних інтернейронів спастичних тварин[1], відповідає наявності серед останніх нейронів з гліцинергічними струмами значної амплітуди *(40–120 nA)* і досить значної тривалості фази спаду *(7–13 мс)*.

[1] Кореляційний коефіцієнт рангу за Спірменом — r = 0.44; p < 0.001.

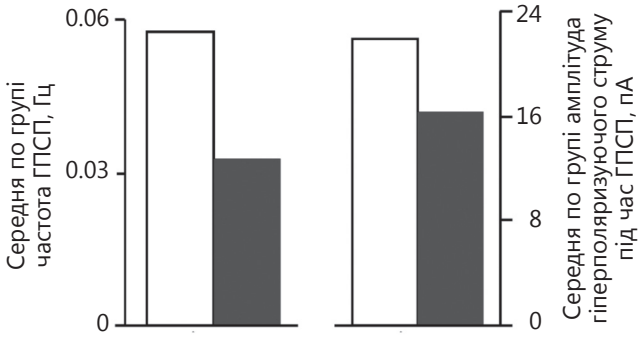


Рис. 89. Середня частота спонтанних ГПСП та амплітуда гіперполяризувального струму під час спонтанних ГПСП, реєстрованих у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(сірі стовпці)* тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів статистично значуща *(p < 0.001; U-тест Манна – Уітні)*

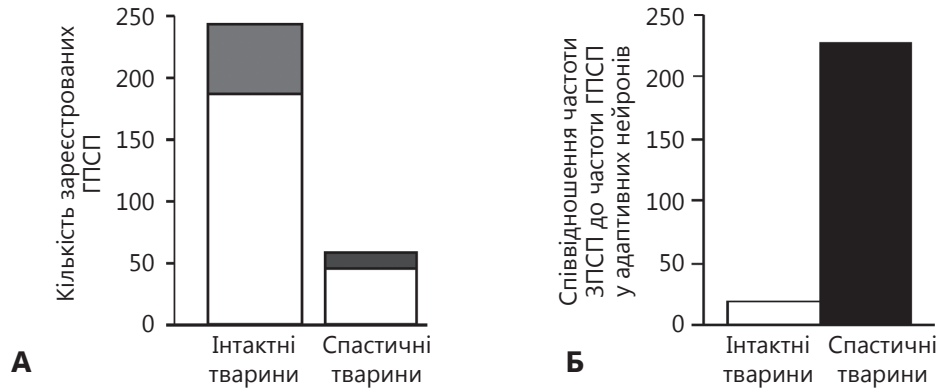


Рис. 90. **А** — співвідношення кількості спонтанних ГПСП з короткою *(біла площа)* та тривалою *(сіра площа)* фазою спаду сумарного гіперполяризувального струму, зареєстрованих у адаптивних інтернейронах драглистої речовини інтактних та спастичних тварин. **Б** — співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та середньої частоти реєстрованих ГПСП для адаптивних нейронів інтактних *(кількість досліджених нейронів — n = 14)* та тонічних *(кількість досліджених нейронів — n = 10)* тварин *(різниця достовірна, p < 0.01; U-тест Манна – Уітні)*



Рис. 91. Усереднені криві сумарних гіперполяризувальних струмів зі швидкою фазою спаду *(константа часу τ < 13)*, зареєстрованих під час спонтанних ГПСП у адаптивних інтернейронах драглистої речовини інтактних *(кількість досліджених нейронів — n = 15, кількість залучених до усереднення ГПСП — 112)* та спастичних *(кількість досліджених нейронів — n = 10, кількість залучених до усереднення ГПСП — 25)* тварин

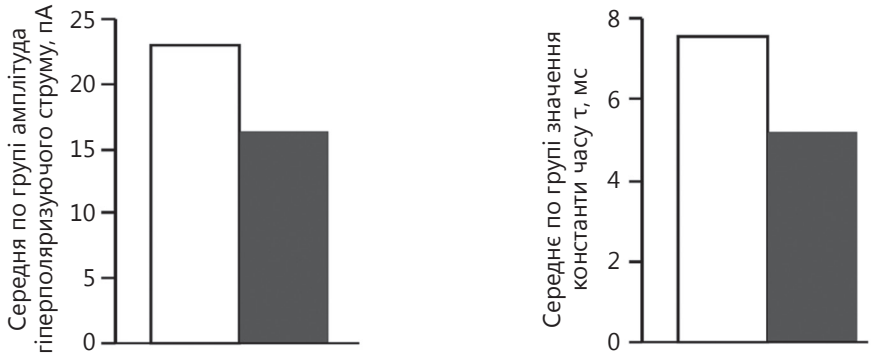


Рис. 92. Середня амплітуда гіперполяризувального струму під час спонтанних ГПСП та середнє значення константи часу *τ* щодо фази спаду у адаптивних нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(сірі стовпці)* тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів статистично значуща *(p < 0.001 та p < 0.01, відповідно; U-тест Манна – Уітні)*

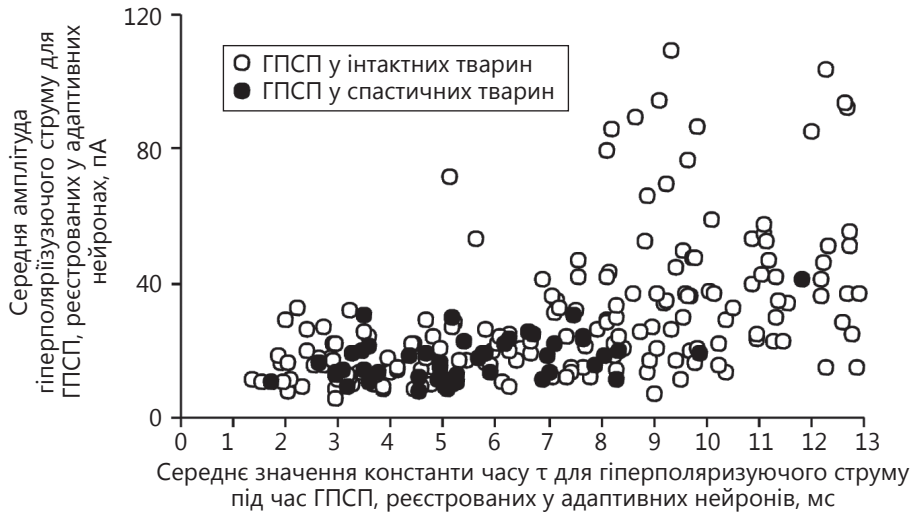


Рис. 93. Діаграма розсіяння досліджених ГПСП *(кожне окреме коло)* за середнім значенням константи часу τ гіперполяризуючого струму та його середньою амплітудою у адаптивних інтернейронів драглистої речовини інтактних та спастичних тварин. Величина кореляційного коефіцієнта рангу за Спірменом для інтактних тварин r = 0.60 *(p < 0.001)*, для спастичних — r = 0.38 *(p < 0.05)*

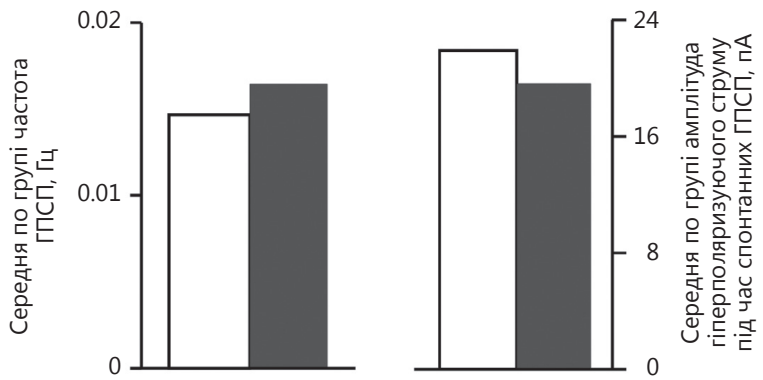


Рис. 94. Середня частота спонтанних ГПСП та амплітуда гіперполяризувального струму під час спонтанних ГПСП, реєстрованих у тонічних нейронах драглистої речовини інтактних *(білі стовпці)* та спастичних *(сірі стовпці)* тварин. Різниця між групами тварин для обох параметрів недостовірна *(p > 0.05; U-тест Манна – Уітні)*

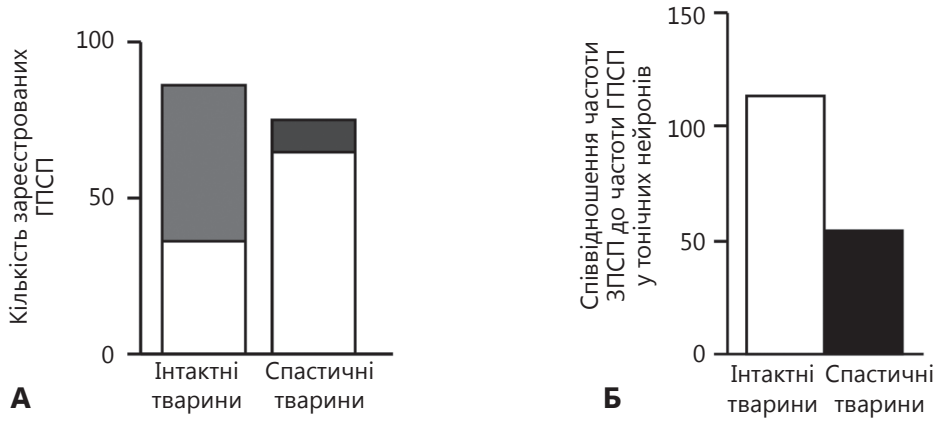


Рис. 95. **А** — співвідношення кількості спонтанних ГПСП з короткою *(біла площа)* та тривалою *(сіра площа)* фазою спаду гіперполяризувального струму, зареєстрованих у тонічних нейронах II пластини інтактних та спастичних тварин; **Б** — співвідношення середньої частоти реєстрованих ЗПСП та ГПСП для тонічних нейронів інтактних *(кількість досліджених нейронів — n = 10)* та спастичних *(кількість досліджених нейронів — n = 9)* тварин *(p = 0.08; U-тест Манна – Уітні)*

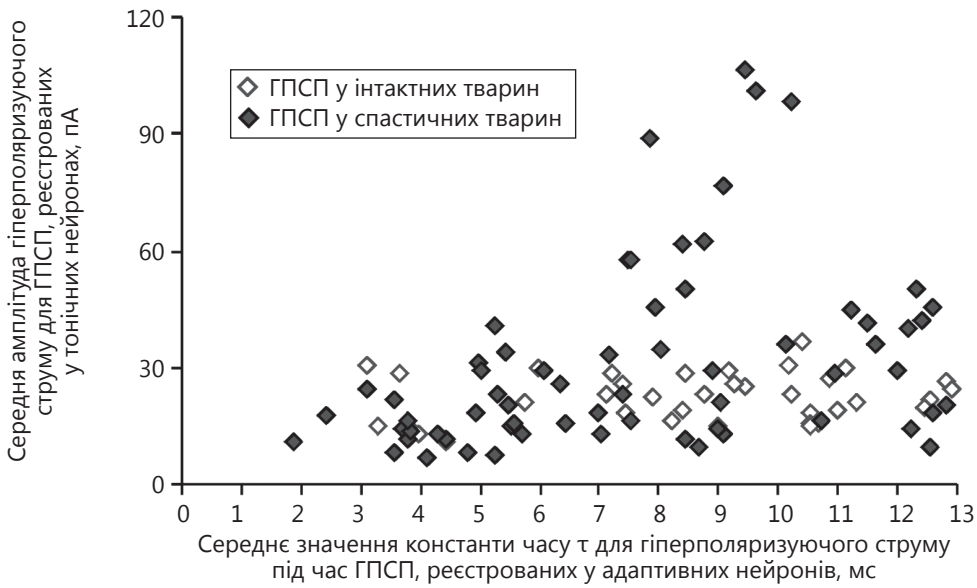


Рис. 96. Діаграма розсіяння досліджених ГПСП *(кожен окремий ромбик)* за середнім значенням константи часу *τ* гіперполяризувального струму та його середньою амплітудою у тонічних інтернейронах драглистої речовини інтактних та спастичних тварин. Величина кореляційного коефіцієнта рангу за Спірменом для інтактних тварин r = 0.09 *(p = 0.6)*, для спастичних — r = 0.44 *(p < 0.001)*

Загалом, на тлі спастичності спостерігали збільшення стимулюючого впливу на адаптивні *(збуджуючі)* інтернейрони драглистої речовини за одночасного помірного зменшення такого впливу на тонічні *(гальмівні)* інтернейрони. Послаблення Cl^--залежних механізмів гальмування при синдромі спастичності *(J. Wienecke та співавт., 2010; M. P. Cote та співавт., 2014; том I, с. 54, 55)* певною мірою пояснює отримані дані, однак механізми зміни кінетики трансмембранних струмів, реєстрованих під час ГПСП у тонічних нейронах, складу та властивостей гліцин- чи ГАМК-ергічних рецепторів, на які вказують отримані для обох видів нейронів дані, залишаються невідомими. Такі характеристики гіперполяризуючого струму вказують на суттєві зміни рецепторного апарату постсинаптичних мембран.

ноцицептори спинномозкових вузлів і спастичність

Пасивні електричні параметри малих нейронів спинномозкових вузлів *(ємність та вхідний опір мембрани)* істотно не відрізнялися у тварин із синдромом спастичності порівняно з інтактними *(табл. 4)*. На тлі спастичності відмічали достовірне збільшення амплітуди ПД без зміни пікового потенціалу, за рахунок достовірного зсуву потенціалу мінімуму у бік гіперполяризації, а також достовірне зменшення тривалості ПД, що пов'язано, ймовірно, зі збільшенням активності потенціалзалежних калієвих каналів.

Виявлені зміни можуть спричиняти стан посиленої рефрактерності сенсорних нейронів, зменшення входу іонів кальцію протягом кожного генерованого ПД, відтак — зменшення активності синаптичного входу від популяції дрібних нейронів спинномозкових вузлів на нейрони заднього рогу спинного мозку. Крім того, відомо *(М. С. Шипшина, М. С. Веселовський, 2013[1])*, що при певних видах стимуляції нейронів спинномозкових вузлів можливе довготривале пригнічення глутаматергічної передачі на нейрони задніх рогів. Отже, зменшення активності досліджуваних нами нервових клітин на тлі посттравматичної спастичності може обумовлювати послаблення як збуджуючого, так і гальмівного впливу на мережі заднього рогу і цим сприяти розвитку описаних вище змін електричної активності у драглистій речовині.

Таблиця 4. Основні електрофізіологічні показники активності малих нейронів спинномозкових вузлів у інтактних та спастичних тварин. Пояснення умовних позначень наведено у томі I на с. 121–123, одиниці фізичних величин наведено згідно з Systéme International d'Unités

		Ємність мембрани, пФ	Електричний опір мембрани, МОм	Поріг збудження, мВ	Амплітуда ПД, мВ	Мінімум ПД, мВ	Фаза наростання ПД, с	Фаза спаду ПД, с	Тривалість ПД *(на рівні –20 мВ)*	Площа ПД, мВ·с	Овершут, мВ
Інтактні тварини	**M**	18	316	–32	74	–56	13	8.8	10.9	247	38
	m	3	81	4	6	2	3	1.6	1.3	24	8
	n	6	5	3	5	4	6	5	5	5	4
Спастичні тварини	**M**	25	381	–35	107	–64	9	8.1	6.9	228	43
	m	4	77	1	4	3	1	1.6	0.9	28	3
	n	10	10	7	10	10	6	8	7	8	10
p		0.1	0.6	0.6	0.001	0.02	0.2	0.8	0.03	0.6	0.6

Умовні позначення: M — середнє значення; m — стандартна похибка середнього; n — кількість досліджених нейронів; p — коефіцієнт достовірності.

крихти синаптичного транскриптому і спастичність[2]

Середнє значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ та $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у підгрупі 1 групи №8 *(табл. 1; ЛПП у віці 3 міс)* на момент забору матеріалу для ПЛР становило 5.5±1.9 та 1.8±0.3, відповідно. Для порівняння — у групі **"ЛПП$_{\Sigma}$"** *(ЛПП у віці ~5 міс)* станом на 6-й тиждень стандартизованої часової сітки спостереження середній рівень реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ складав 2.9±0.5 бала BBB, у тварин, що отримували травму у віці 1 міс (**"ЛПП$_{JUV}$"**) — 4.9±0.8 бала BBB. Середній рівень реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ на аналогічному терміні спостереження у тварин дорослого віку (**"ЛПП"**) за аналогічної травми складав 2.1±0.3 бала за шкалою *Ashworth*, у молодих тварин ("ЛПП$^{\sigma}_{JUV}$") — 2.1±0.6 бала. Отже, рівень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ та $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у підгрупі 1 групи №8 відображає вікові особливості регенераційного процесу при спінальній травмі або ж є наслідком флуктуативної варіативності, виявної за малого розміру досліджуваної вибірки.

[1] Шипшина М. С., Веселовський М. С. 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.

[2] **Сумісно з І. Г. Васильєвою, О. С. Галантою, О. І. Цюбко.**

Результати дослідження експресії мРНК ряду білків для підгруп групи №8 наведені у табл. 5[1]. Статистичний аналіз отриманих результатів засвідчив відсутність значущої різниці між експресією досліджуваних мРНК у лівій та правій частці спинного мозку тварин підгрупи 1 та підгрупи 2 групи №8 *(табл. 1; ЛПП та несправжньо-оперовані, відповідно)*. Достовірне зменшення рівня мРНК тварин підгрупи 1 відносно тварин підгрупи 2 виявлено для Gria3, Gria4 та Tpf2 *(ліва частина спинного мозку)* та Gria2, Gria4 та Slc18a2 *(права частина спинного мозку)*. Статистично значуще зменшення рівня мРНК виявлено і при порівнянні результатів підгрупи 1 з інтактними тваринами *(підгрупа 3 групи №8)*: для лівої частини спинного мозку — щодо мРНК Gria4 та Tph2, для правої — щодо мРНК Gria4 та Slc18a2. При аналізі результатів у підгрупі 2 порівняно з інтактними тваринами виявлено істотну перевагу рівня мРНК Gria2 у обох половинах спинного мозку, що можна пов'язувати з формуванням посттравматичного больового синдрому *(Y. X. Tao та співавт., 2012)*.

Важливо, що, згідно з отриманими даними, у тканині інтактного спинного мозку експресується мРНК Tph2; зменшення рівня мРНК Tph2, засвідчене порівнянням з інтактними та несправжньо-оперованими тваринами, у випадку перетину половини спинного мозку носить іпсилатеральний характер, не абсолютне. Зниження рівня мРНК трансмембранного білка-переносника моноамінів і, можливо, ГАМК, Slc18a2 — контрлатеральне. Рівень мРНК Gria4 зменшується з обох боків спинного мозку; зниження рівня мРНК Gria2 *(контрлатерально)* та Gria3 *(іпсилатерально)* доведене лише при порівнянні з групою інтактних тварин, отже, є сумнівною ознакою травми спинного мозку. Кореляційний аналіз не виявив зв'язку між рівнем жодної з досліджуваних мРНК і $\boldsymbol{Mi}_{ipsi}$ та $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$.

Відсутність значущої різниці між рівнями експресії усіх досліджуваних видів мРНК при прямому порівнянні даних обох часток спинного мозку у межах кожної з груп співзвучні результатам серії електрофізіологічних досліджень. Так, станом на 6-й тиждень після травми у молодих тварин *(група №5, табл. 1)* істотну різницю між середніми по групі значеннями співвідношення амплітуди Н-хвилі та М-хвилі *(H/M)* поміж обома задніми кінцівками не виявляли *(том I, с. 132, 133)*. Крім того, раніше нами було виявлено[2], що при прямій стимуляції спинного мозку вище рівня травми у дорослих тварин *(n = 4)* на 7-му тижні після ЛПП амплітуда М-відповіді та середня швидкість проведення збудження для обох задніх кінцівок практично співпадала зі значенням інтактних тварин *(n = 11)*. Отже, за умов перетину половини спинного мозку трансформація збудливості нейронального апарату рухової активності стосується також і контрлатеральної половини спинного мозку. Парадоксальною є відсутність клінічних корелятів цієї особливості, що виявляє недосконалість існуючих клінічних засобів верифікації стану рухової системи експериментальних тварин.

Відсутність альтернативних досліджень експресії мРНК вказаних білків при однобічному половинному перетині спинного мозку, фрагментарний характер даних, отриманих на інших моделях ХСМТ, у інших компартментах спинного мозку чи у інші терміни після травми *(J. Wienecke та співавт., 2010; C. B. Mantilla та співавт., 2012)*, унеможливлює аргументовану інтерпретацію висвітлених вище результатів. Оскільки наявність мРНК у тканині не є свідченням синтезу функціонально активних форм відповідного білка, патофізіологічна значимість та інформативність подальших досліджень у цьому напрямку залежить від вдалого поєднання сучасних молекулярно-біологічних, імуногістохімічних та клітинних електрофізіологічних методів.

останні проміжні висновки

На тлі посттравматичної спастичності спостерігають зміни мережевої активності у задньому розі: збільшення стимулювального впливу на збуджувальні нейрони драглистої речовини, помірне зменшення — на гальмівні; зміни електрофізіологічних властивостей дрібних нейронів спинномозкових вузлів нижче рівня травми на тлі спастичності можуть сприяти виявленій трансформації активності мереж заднього рогу. За умов епідеміологічного та клінічного паралелізму, наявності мережевих зв'язків між нейронами поверхне-

[1] **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 викладені далі у тексті дані, висвітлені у праці:** Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69–73.

[2] Див.: Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Гридіна Н. Я., Сенчик Ю. Ю., Сулій Л. М., Татарчук М. М., та ін. Модель поперечного пересічення половини спинного мозку. Частина ІІ. Стан нервово-м'язового апарату, синдром посттравматичної спастичності та хронічний больовий синдром. Український нейрохірургічний журнал. 2016; 3:9–17.

Таблиця 5. Рівень* мРНК зазначених білків у речовині спинного мозку тварин експериментальних груп за результатами ПЛР

		Джерело зразків речовини спинного мозку: підгрупа, до якої належать тварини *(1, 2, 3), половина спинного мозку (ліва, права)***, кількість досліджених зразків**				
		***підгрупа 1 групи № 8** (табл. 1), травма спинного мозку (ЛПП)*		***підгрупа 2 групи № 8** (табл. 1), **несправжньо-оперовані***		***підгрупа 3 групи № 8** (табл. 1), **інтактні***
		іпсилате-ральна *(ліва, n = 4)*	контрла-теральна *(права, n = 4)*	ліва *(n = 7)*	права *(n = 5)*	ліва, права *(n = 8)***
Назва білка, рівень експресії мРНК якого досліджували	**Gria1**	2.3±0.6	2.6±0.8	5.6±1.7	6.4±2.3	2.9±1.0
	Gria2	1.0±0.4	0.7±0.1	2.1±0.5	2.7±0.6	0.8±0.2
	Gria3	2.4±0.5	4.3±2.5	9.1±1.2	11.0±3.3	5.8±1.4
	Gria4	1.3±0.3	1.3±0.4	8.9±3.7	8.1±4.0	3.6±0.4
	Slc18a2	2.0±0.9	1.5±0.6	9.6±5.1	7.2±2.4	5.8±1.0
	Slc32a1	1.9±0.7	1.4±0.7	5.2±2.5	4.4±2.0	4.7±1.4
	Dbh	2.5±0.6	2.0±1.4	17.5±11.2	6.4±2.9	8.8±2.8
	Tph2	1.1±0.4	1.3±0.4	5.4±2.0	4.8±2.0	2.8±0.3
	Ptf1a	1.2±0.3	1.4±0.3	3.5±1.4	3.9±1.8	3.3±1.4

Примітка:

* у таблиці представлено усереднені по кожній групі значення умовної величини *(N)* рівня експресії мРНК досліджуваних білків, розрахованої за формулою, наведеною на с. 124 цього тому;

** у підгрупі 3 *(інтактні тварини)* контрлатеральну диференціацію отриманих результатів за очевидних причин не проводили; результати об'єднано в одну когорту, представлено усереднено.

вих пластин заднього рогу та мотонейронами *(том I, с. 57-60)*, в умовах ХСМТ ймовірна реалізація спільного для хронічного больового синдрому та спастичності механізму — тривалого збільшення збуджувального компонента у спінальних мережах системи ноцицепції. У тканині інтактного спинного мозку наявний низький рівень мРНК триптофангідроксилази 2 та дофамін-β-гідроксилази; ЛПП призводить до зменшення рівня мРНК триптофангідроксилази 2 на боці травми, переносника моноамінів Slc18a2 — на протилежному боці, субодиниці AMPA-рецептора глутамату Gria3 — двобічно; виявлені зміни не корелюють з рівнем функції та спастичності задніх кінцівок. Виконання латералізованої щадної ламінектомії без травми спинного мозку супроводжується значущим двобічним збільшенням експресії мРНК Gria2 у тканині спинного мозку нижче рівня травми.

підсумки і версії

I. Травма спинного мозку залишається однією з найтяжчих проблем сучасної біомедичної науки, її вирішення залежатиме не лише від прогресу технологій відновного лікування, а й від успішності корекції супутніх розладів — спастичності, хронічного больового синдрому, вегетативної дисфункції. Обидва перспективні підходи — біотичний *(тканинна нейроінженерія)* та біонічний *(протезування втрачених функцій рухової системи)*, спрямовані на вирішення ключового питання — відновлення рухової функції, опосередковано торкаються супутніх розладів при спінальній травмі. Про це свідчить спектр сучасних методів нейрореабілітаційного лікування спастичності, а також патофізіологічні точки перетину механізмів спастичності, больового синдрому чи синдрому вегетативної дисфункції та механізмів впливу засобів тканинної нейроінженерії.

II. Однією з ключових проблем експериментальної нейрохірургії залишається створення якісних, етично прийнятних моделей патологічних станів, без існування яких вивчення вказаних питань неможливе. Дослідницький апарат сучасної медичної науки включає два інструменти: **а)** інтегральне, або цілісне моделювання — максимально точне відтворення патології на експериментальних організмах; **б)** преферентне, або виокремлююче моделювання — відтворення певних важливих патофізіологічних складових патології, для їх ефективного вивчення з метою подальшого нівелювання. ***Перший*** варіант важливий для вивчення ефективності нових засобів лікування патології на преклінічному етапі. ***Другий*** — важливий з патофізіологічної точки зору: одночасне відтворення усіх елементів патогенезу захворювання у межах однієї моделі унеможливлює

задовільне їх дослідження, оцінку патофізіологічної ваги. На нашу думку, якість експериментальної моделі — відносний показник і визначається рівнем та повнотою поєднання вказаних двох методичних підходів.

III. Дане дослідження замислювалося у контексті низки питань, передусім патогенезу та відновного лікування ХСМТ, розвитку посттравматичної спастичності. У якості моделі ХСМТ використано оптимізовану модель спінальної травми — лівобічний перетин половини поперечника спинного мозку щура у нижньогрудному — верхньопоперековому відділі; оптимізація полягала у використанні додаткової маніпуляції для забезпечення повноти перетину бічної половини спинного мозку. Модель 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 %[1], ураження мотонейронних груп нижньої іпсилатеральної кінцівки — ~4 %[2], асимптотично інтенсивного[3] відновлення рухової функції паретичної кінцівки — ~3 %, аутофагії щодо задньої іпсилатеральної кінцівки — ~15 %.

IV. Персистенція у каналі хребта біосумісного стороннього тіла з тривалою компресією спинного мозку суттєво погіршує перебіг регенераційного процесу: протягом перших двох місяців реконструйовані значення $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у тварин "**COBP**$_{\textbf{ALIEN}}$" 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 $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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.

V. Однією з найменш вивчених особливостей синдрому спастичності при травмі спинного мозку є його епідеміологічний та клінічний паралелізм з іншими продуктивними ускладненнями ХСМТ, передусім — хронічним больовим синдромом *(том I, с. 57-60)*. Враховуючи роль сенситизації спинномозково–таламічних та інших інтернейронів драглистої речовини, ноцицепторів спинномозкових вузлів у формуванні хронічного болю[4], вивчення їх електрофізіологічних властивостей на тлі спастичності, за відсутності тяжкого больового синдрому, є значною мірою актуальним. Отримані нами дані *(том I, с. 171-186*

) 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[5] при синдромі спастичності. Останній висновок добре узгоджується з даними щодо позитивного впливу на перебіг синдрому спастичності аферентної стимуляції спинного мозку засобами фізичної реабілітації *(том I,*

[1] У групі *"ЛПП"* — найімовірніше, на рівні ~30 %.

[2] 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.

[3] Для цього дослідження.

[4] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 492–497, 511, 514–519.

[5] Відомо, що при певних видах стимуляції нейронів спинномозкових вузлів можливе довготривале пригнічення глутаматергічної передачі на нейрони задніх рогів *(Шипшина М. С., Веселовський М. С. 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)*.

с. 74-76). Враховуючи існуючі епідеміологічні та патофізіологічні дані *(том I, с. 57),* 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.

VI. Іншим важливим питанням патофізіології синдрому спастичності при ХСМТ є можливість ендогенного синтезу серотоніну, норадреналіну та дофаміну — ймовірних учасників механізму формування аномальної збудливості мотонейронів *(том I, с. 46-51)* — у тканині спинного мозку нижче рівня травми *(том I, с. 52-54).* Згідно з отриманими нами даними *(том I, с. 187-188)*[1], у тканині інтактного спинного мозку наявна низька експресія мРНК триптофангідроксилази 2 та дофамін-β-гідроксилази; ЛПП призводить до зменшення експресії мРНК триптофангідроксилази 2 іпсилатерально, везикулярного переносника моноамінів у пресинаптичних терміналях Slc18a2[2] 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.

VII. 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}[3], 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 "**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[4] і стимулює її розвиток у прилеглих до зони трансплантації поперекових сегментах[5]. **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

---

[1] **Вдруге 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 В. І., Медведєв В. В. та ін. Вплив експериментальної спінальної травми на тканинну експресію мРНК деяких елементів медіаторних систем спинного мозку. Клінічна Хірургія. 2017;4:69–73.

[2] Переносить дофамін, норадреналін, серотонін та гістамін із цитозолю пресинаптичної терміналі у синаптичні везикули.

[3] Впродовж усього періоду спостереження виявляли лиш несуттєві коливання реконструйованих значень Mi_{ipsi} у межах 3–3.6 балів BBB.

[4] Надп'ятково-гомілковий суглоб задньої іпсилатеральної кінцівки.

[5] Кульшовий та колінний суглоби задньої іпсилатеральної кінцівки.

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 рефлекторному 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?

VIII. Особливості динаміки рухової функції і спастичності на тлі трьох апробованих видів тканинної нейротрансплантації можна спробувати пояснити технічними причинами, приміром, асинхронністю тестування тварин у групах і підгрупах[1]. Або з особливостями васкуляризації поперекового відділу спинного мозку[2]. Однак такі інтерпретації видаються нам малоймовірними. Тому пропонуємо інший, нетривіальний варіант. Почнемо із розгляду двох найважливіших особливостей динаміки рухової функції у цих групах — переваги її рівня протягом перших тижнів над референтним і відсутність прогредієнтної динаміки у подальшому періоді спостереження.

Передусім, припускаємо, що 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[3]. 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 періфокальну зону, виходячи з аналізу наступних можливих ефектів трансплантатів: ангіогенного; прямого нейротропного; імуногенного та прозапального; медіаторного.

А. 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 періфокальної 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)*.

[1] Що неймовірно, оскільки у всіх трьох групах сітка покриття точками тестувань протягом перших 2 місяців дуже схожа.

[2] 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 мотонейронів 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.

[3] Не менше 2–4-х тижнів; Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 735–737.

2. Новоутворені судини періфокальної зони, що вціліли після ранньої деконструкції, дозрівають протягом 2-го місяця травми[1], однак, значна їх кількість, імовірно, все ж володіє аномальною проникністю щодо антитіл[2] 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 періфокальної зони *(S. W. Yu та співавт., 2007)*. Відтермінована деструкція мозкової тканини, ймовірно, судинного генезу ідентифікована у випадку **ТТФН** та **ТТНЦ** на моделі травми мозочка[3].
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[4], вторинну альтерацію тканини періфокальної зони у гострому, ранньому та проміжному періодах травми, що нівелює позитивні надбання відновного процесу і є фактором стабілізації $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$. Останній момент має також стосовно спінальної травми і позитивний бік — утилізацію репілентів аксонального росту[5] із зони ураження.
4. Слід також враховувати, що біла речовина характеризується меншим споживанням кисню, глюкози та перфузії крові, ніж сіра речовина мозку[6], 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[7]. 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 досліджені, 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 періфокальної зони роль проангіогенного механізму у випадку **ТТФН**, менш виражену — у випадку **ТТНЦ**, найменш значиму — у випадку ТТФМ. Отже, проангіогенний вплив трансплантату може сприяти формуванню описаної вище двофазної динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ у групах "**ТТНЦ**", "**ТТФМ**" та "**ТТФН**".

Б. Факторний та клітинний нейротропний вплив.

1. З огляду на кількісні показники нейро***но***генної активності у фетальному мозочку[8] та зрілій НЦ[9] *(том I, с. 70)*, очевидно, що найпотужніший потенціал для факторного[10] та клітинного[11] впливу на елементи періфокальної зони має тканина фетального мозочка, дещо менший — НЦ, найменший — фетальної нирки.

---

[1] Формується базальна мембрана, налагоджується бар'єрна функція; M. T. Ng та співавт., 2011.

[2] На моделі фокальної церебральної ішемії; S. W. Yu та співавт., 2007.

[3] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141–143, 173.

[4] N. Van Bruggen та співавт., 1999; V. Belegu та співавт., 2007; O. Z. Chi та співавт., 2007.

[5] Фактори мієліну центрального походження Nogo *(reticulon-4),* MAG *(myelin-associated glycoprotein)* та OMgp *(oligodendrocyte-myelin glycoprotein)* є потужними факторами репіленції аксональних конусів росту.

[6] Оглянуто у: В. І. Цимбалюк, Б. М. Лузан, І. П. Дмитерко, М. О. Марущенко, В. В. Медведєв, О. І. Троян (за ред. акад. В. І. Цимбалюка). Нейрохірургія: Підручник. Вінниця, Нова Книга; 2011: 304 с. С. 65.

[7] Оглянуто у: Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця Нова Книга, 2013. 272 с., С. 185, 186.

[8] 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.

[9] T. Imai та співавт., 2014; S. Nagayama та співавт., 2014; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016.

[10] Нейротропні фактори росту.

[11] Нейрогенні прогенітори, а також гліальні прекурсори.

2. Тканина фетального мозочка на пренатальній стадії містить нейропротекторні фактори росту, наприклад, VEGF[1] *(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[2]. Персистенцію незрілих нейроектодермальних елементів трансплантату у випадку ТТФМ відмічають протягом щонайменше 2-х місяців з повільним зменшенням популяції[3]. Це визначає часові рамки значимого 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[4].
4. Тканина фетальної нирки активно експресує VEGF[5], а також ендотеліальні прогенітори, нейтротропний ефект яких може опосередковуватися через астроцити, які в активованому стані продукують NGF, BDNF, CNTF[6], HGF[7], 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[8], що обмежує у часі вказані нейротропні впливи ендотеліальних прогеніторів. Низький рівень виміряних через тиждень після моделювання травми значень $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$ 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[9] 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[10], 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. том II, с. 26, виноска 9)*. 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, нейро-

---

[1] Нейропротекторні властивості VEGF у випадку ХСМТ — *S. Yamaya* та співавт., 2014.

[2] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 122–133.

[3] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 143.

[4] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 128, 129, 142.

[5] 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.

[6] *Ciliary neurotrophic factor.*

[7] *Hepatocyte growth factor.*

[8] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141, 142.

[9] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141, 172, 173.

[10] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141–143.

ногенезу у тканині НЦ *(див. том I, с. 70)*, 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. Імуногенний 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 *(S. W. Yu та співавт., 2007; В. І. Цимбалюк та співавт., 2013[1])*. 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[2]. 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 Mi_{ipsi} у трьох досліджуваних групах. Також слід пам'ятати, що аутоімунна агресія[3] 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 Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" протягом експерименту.

Г. 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 проекцій, 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; том I, с. 25, 47)*. Тому за спінального шоку навіть при наявності поодиноких вцілілих супраспінальних проекцій 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 денервaційну гіперчутливість мотонейронів до збуджувальних медіаторних впливів, в основі якої, окрім іншого, лежить підвищення експресії субодиниць NMDA-рецепторів глутамату *(J. Wienecke та співавт., 2010; див. том I, с. 44, 46)*. 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,

[1] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 173.

[2] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 186–191.

[3] Ймовірно, ТТФМ стимулює аутоімунну агресію щодо тканини мозочка більшою мірою, ніж трансплантація тканини нюхової цибулини *(Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с., С. 183–189)*.

у даному випадку — кульшового та колінного. У зв'язку з цим зазначимо, що для 3-х балів за шкалою BBB[1] 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[2] астроцитами зони напівтіні, що призводить до надмірного накопичення позаклітинного глутамату і екзайтотоксичного ураження нейронів *(K. E. Leema співавт., 2016; Y. F. Wang, V. Parpura, 2016)*. При гострій ішемії знижується експресія глутамінсинтетази — основного ферменту АТФ-залежної[3] 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[4] 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[5] є класичними тригерами цього стану[6]. Джерелом вказаної палітри речовин є активовані мікрогліоцити, астроцити, макрофаги та інші учасники запального процесу у тканині спинного мозку *(Ibid.[7])*. 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[8].
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

[1] Середній рівень виміряних через 1 тиждень після моделювання травми значень Mi_{ipsi} у групі "**ТТФМ**" — 3.6±0.8 бала.

[2] *Glutamate transporter 1.*

[3] АТФ — аденозинтрифосфат.

[4] "*Turnover*".

[5] TNFα, TGFβ, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, LIF, CXCL1 *(chemokine (C-X-C motif) ligand 1),* CXCL12*,* CCL3 *(chemokine (C-C motif) ligand 3)*, CCL5, простагландин E_2, ендотелін-1 тощо.

[6] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 492–497, 511, 514–519.

[7] С. 492–497, 511, 514–519.

[8] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141–143.

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***")*.

Потребують пояснення наступні особливості динаміки синдрому спастичності на тлі апробованих варіантів тканинної нейротрансплантації:

- достовірне уповільнення приросту реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ 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 $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ групи "**ТТФМ**" *(меншою мірою — "***ТТФН***")* над показниками групи "**ЛПП**" та "**ТТНЦ**" протягом перших 3-х тижнів експерименту;
- відсутність динаміки реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{ipsi}$ 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.

Д. Можливі медіаторні впливи трансплантатів.

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[1].

1. НЦ та фетальний мозочок є двокомпонентними медіаторними системами: перша містить мігруючі попередники ГАМК-ергічних нейронів та фіксовані глутаматергічні нейрони[2], 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.
2. 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[3], персистенцію яких виявляють протягом перших тижнів після трансплантації[4]. Дистантний антиспастичний ефект[5] у значної кількості тварин цієї групи може бути пов'язаний з ефектом ГАМК-ергічних інтернейронів гранулярного шару — нащадків мобільних прекурсорів НЦ[6]. 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

[1] Можливі винятки: через зміни хлорного потенціалу дія ГАМК може мати деполяризуючий ефект *(J. M. D'Amico та співавт., 2014)*.

[2] Мітральні та пучкові *("tufted")* клітини — S. Nagayama та співавт., 2014.

[3] Стосовно медіаторного фенотипу нейронів НЦ — див. S. Nagayama та співавт., 2014.

[4] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с., С. 142.

[5] Приміром, на мотонейрони м'язів надп'ятково-гомілкового суглоба.

[6] 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)*.

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[1].

3. Можливим механізмом раннього ефекту ТТФМ є медіаторний *(синаптичний чи позасинаптичний)* вплив глутаматергічних нащадків незрілих клітин трансплантату на розташовані поблизу мотонейрони травмованого спинного мозку[2]. 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, див. рис. 41)*. 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 спинного 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[3]. 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 атракторів. 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[4]. 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

[1] Тобто, реконструйованих значень Mi_{ipsi}.

[2] L_1–L_4, приведення стегна, згинання в кульшовому суглобі.

[3] 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.

[4] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с., С. 49.

мозочка передусім на прилеглі ділянки спинного мозку[1]; отже, збільшення збудливості мотонейронів дистальних поперекових сегментів[2] на цьому терміні спостереження у групі "**ТТФМ**" має іншу природу.

4. 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[3]. 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[4]. 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.

E. 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 $\boldsymbol{Mi_{ipsi}}$, реконструйовані значення $\boldsymbol{Si_{ipsi}}$ 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[5] і, з високою вірогідністю, є джерелом головного ангіогенного фактора — VEGF[6]. 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[7], 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

[1] Еквівалент — функція та спастичність на рівні кульшового та колінного суглобів.

[2] Еквівалент — функція та спастичність на рівні надп'ятково-гомілкового суглоба.

[3] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 735–737.

[4] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с., С. 129.

[5] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 141, 142.

[6] 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.

[7] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с., С. 183–192.

більшості прозапальних факторів[1], 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[2], яка регулюється низкою цитокінів та прозапальних факторів, як щойно зазначалося, часто — з екзайтаційними *(збуджувальними)* та нейротоксичними властивостями[3]. 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[4]. 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 ВВВ, 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[5], припущення щодо атенуації синдрому спастичності[6] 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.

---

[1] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. С. 492–497, 511, 514–519.

[2] Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. Вінниця : Нова Книга, 2013. 272 с. С. 139–143, 172, 173.

[3] D. Y. Fann та співавт., 2013; K. Pajer та співавт., 2014; M. Tortarolo та співавт., 2015; X. Zhang та співавт., 2016

[4] T. M. Jeitner та співавт., 2015; K. E. Lee та співавт., 2016; Y. F. Wang та співавт., 2016.

[5] Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с. 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.

[6] За відсутності спастичних контрактур суглобів та деформуючої дегенерації спастичних м'язів.

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 та 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 та співавт., 2004)*. Як у таких умовах відбувається перебудова шляхів вказаних медіаторних фенотипів стосовно популяцій мотонейронів та спинномозково-таламічних нейронів — на даний час невідомо.

IX. 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[1]. З'ясування значимості 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 $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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 $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ між групами "**NG+НСК**", **"ЛПП"** та "**NG**" виявляли на 1–2-му[2], 5-му[3], 6–7-му[4] та 16–28-му[5] тижні стандартизованої часової сітки. Наприкінці спостереження середній рівень реконструйованих значень $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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[6].

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[7]. Наприкінці спостереження середній рівень реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у групі "**NG+СККМ**" складав 11.0±1.5 бала BBB, причому достовірну різницю реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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 $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у групі "**NG+СККМ**"

---

[1] 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.

[2] Реконструйовані значення $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи "**NG+НСК**" достовірно переважали значення групи "**NG**" та "**ЛПП**".

[3] Реконструйовані значення $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи "**NG+НСК**" достовірно переважали значення групи "**NG**".

[4] Реконструйовані значення $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи "**ЛПП**" переважали значення групи "**NG+НСК**".

[5] Реконструйовані значення $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ групи "**ЛПП**" переважали значення групи "**NG+НСК**".

[6] Наприкінці експерименту середній рівень реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у підгрупі "**NG+НСК$_{мк}$**" складав 12.6±1.4 бала BBB, у підгрупі "**NG+НСК$_{вк}$**" — 13.7±0.8 бала BBB. Реконструйовані значення $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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 $\boldsymbol{Si}_{\boldsymbol{ipsi}}$ 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.

[7] Статистично значуще збільшення реконструйованих значень $\boldsymbol{Mi}_{\boldsymbol{ipsi}}$ у групі спостерігали протягом 1–2-го, 4–5-го та 8–24-го тижня.

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[1].

Ксенотрансплантація СКНГ у комплексі з макропористим гідрогелем порівняно з імплантацією порожнього гідрогелю лиш змінювала динаміку рухової функції і спастичності паретичної кінцівки[2]. 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[3]. 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 та СКНГ, формування у товщі матриксу потужних розростань волокон реципієнтного 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 імуномодулюючий вплив.

X. 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 високих 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**"[4]. Для індивідуальних реконструйованих значень Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} впродовж експерименту і на кожному з термінів спостереження характерне переважання від'єм-

---

[1] 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 міелінізацію *(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. Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: монография. Винница : Нова Книга, 2010. 944 с.)*, припущення щодо синергії обох нейроінженерних засобів видається аргументованим.

[2] 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 BBB, у підгрупі "**NG+СКНГ♂**" — 11.0±2.2 бала, у підгрупі "**NG+СКНГ♀**" — 8.4±2.5 бала BBB. 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 *(на жаль, контрольну фіксацію шматка гідрогелю перед самою трансплантацією у підгрупі "***NG+СКНГ♀***" ДУ* **"ІНХ НАМНУ",** *скоріш за все, не здійснювали).* 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 обумовлено 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.

[3] Середній рівень реконструйованих значень Si_{ipsi} наприкінці експерименту в групі "**NG+СКНГ**" склав 1.6±0.3 бала за шкалою Ashworth.

[4] Наводимо за результатами, висвітленими у розділі 7 рукопису дисертації — Медведєв В. В. "Спастичність при травмі спинного мозку: патогенетичні механізми та шляхи нейрохірургічної корекції засобами тканинної інженерії *(експериментальне дослідження)" (дис. ... докт. мед. наук), Київ, 2017 (https://drive.google.com/file/d/0B26W8_MMDXPvX25VU29LazRqdG8/view).*

ної кореляції. Від'ємну кореляцію між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} у групі "**NG+HCK**" 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+HCK**", "**NG+CKKM**", "**NG+CKHГ**", 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 *(рис. 97–99)*, тенденція до від'ємної кореляції між реконструйованими значеннями Mi_{ipsi} і Si_{ipsi} зберігається лише на значному масштабі розгляду[1].

* * *

Із матеріалу цього розділу 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.

[1] 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 "**CΘRP**$_{ALIEN}$". 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 Мі 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+HCK**", "**NG+CKKM**", "**NG+CKHГ**" 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 проекцій на мотонейрони задньої іпсилатеральної кінцівки: регенеруючі волокна можуть виявитися джерелом паракринного розповсюдження серотоніну та норадреналіну, що може збільшувати збудливість денервованих мотонейронів і спастичність.

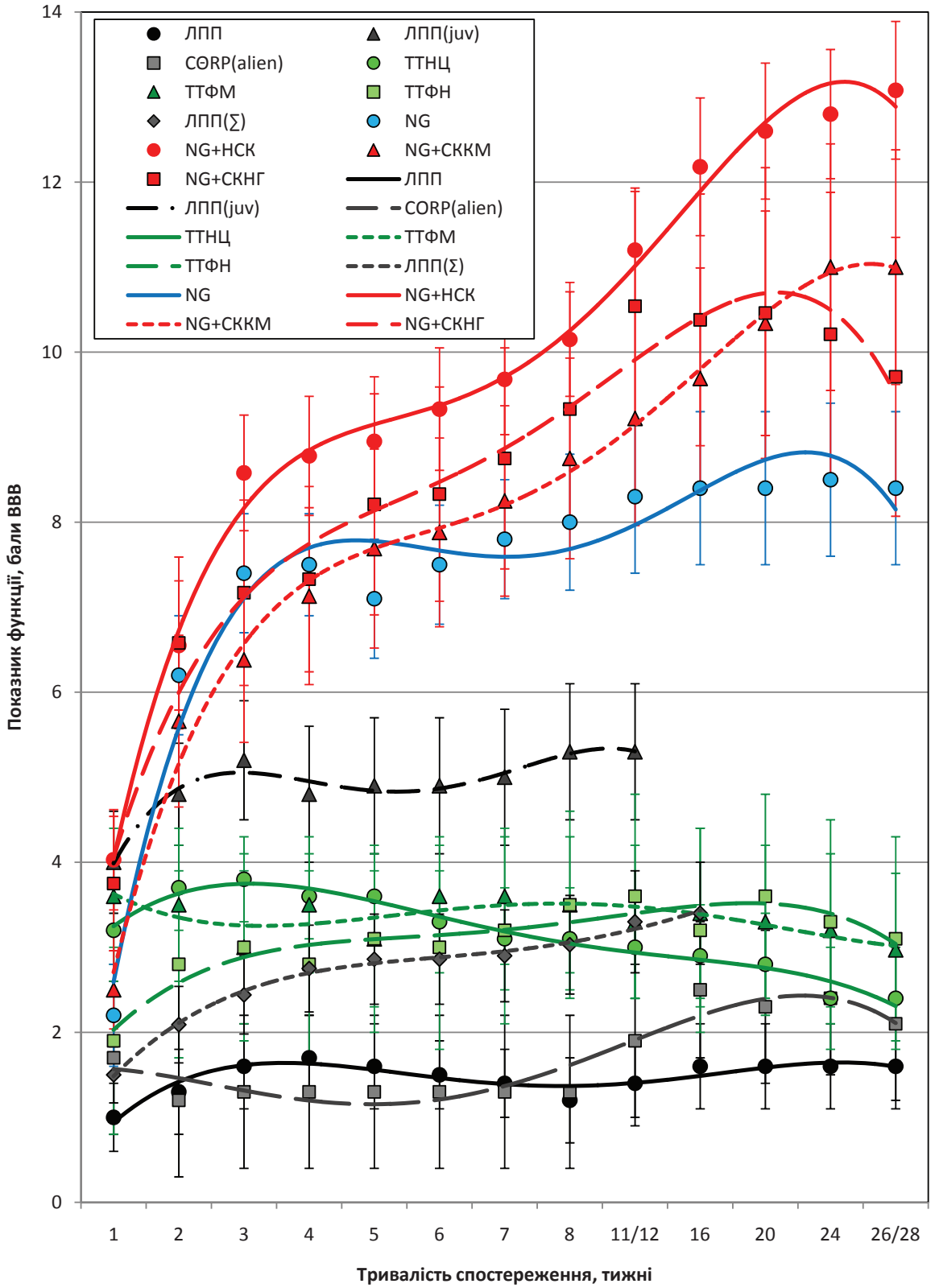


Рис. 97. Схема динаміки реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Mi_{ipsi} в експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження. Поліномальна апроксимація рядів даних, міра полінома — 4

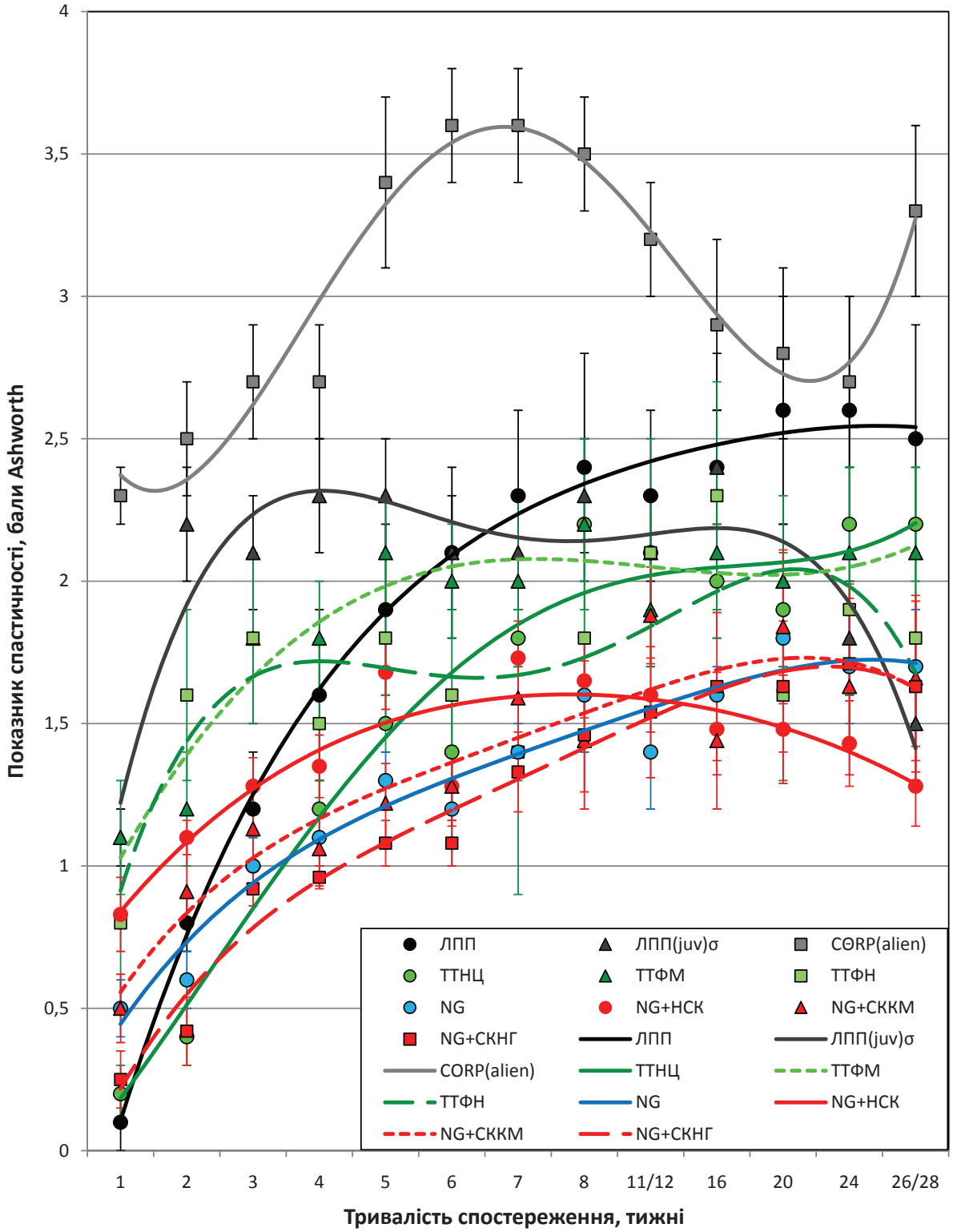


Рис. 98. Схема динаміки реконструйованих і приведених до стандартної часової сітки значень Si_{ipsi} в експериментальних групах упродовж загального періоду спостереження. Поліномальна апроксимація рядів даних, міра полінома — 4

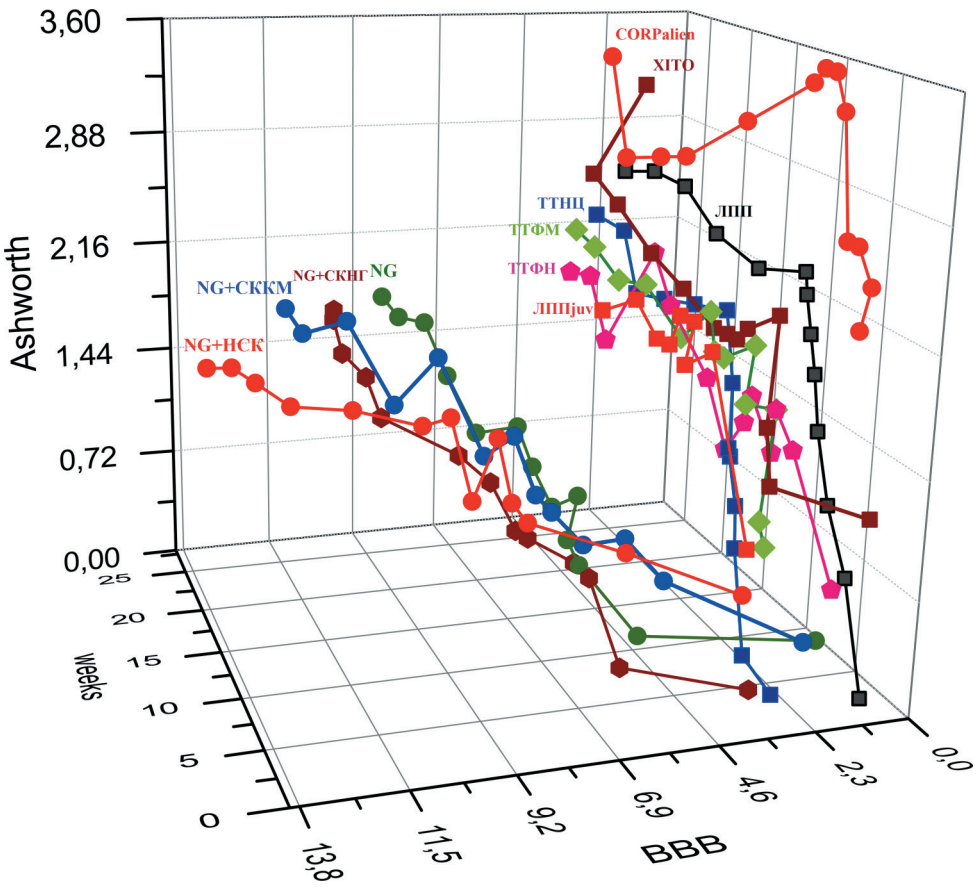


Рис. 99. Сумісне представлення динаміки рухової функції *(горизонтальна вісь, BBB)* та спастичності *(вертикальна вісь, Ashworth)* паретичної кінцівки у тварин зазначених експериментальних груп упродовж загального періоду спостереження згідно із реконструйованими і приведеними до стандартизованої часової шкали значеннями Mi_{ipsi} та Si_{ipsi} *(тижні)*

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[1], м'яко потенціює відновлення рухової функції паретичної кінцівки, а обмеження спонтанної локомоторної активності за цих умов у якомусь сенсі погіршує результат[2]. Ми пишемо це, не приховуючи пересторог: **величина позитивного ефекту трансплантації НСК у комплексі з макропористим гідрогелем могла бути й вираженням внутрішньовидової, міжкогортної різниці перебігу модельованої ХСМТ[3], що потребує додаткового ретельного з'ясування.** Більш того, у літературі, після десятиліть безрезультатних спроб задовільної клінічної

[1] **Див. перестороги дизайну даного дослідження, неодноразово підкреслені раніше: необхідне з'ясування незалежності цього ефекту від лінійної належності й умов утримання тварин експериментальних та референтних груп *(котрі у даному випадку належали до віваріїв двох різних наукових установ)* — том I, с. 92, 154, 168, 188 і 191.**

[2] 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.

[3] Йдеться про організаційно обумовлену належність тварин експериментальної і референтної груп до популяцій двох різних віваріїв — 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.

трансляції цілком пристойних експериментальних даних[1], 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[2]. 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 значимого 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 упродовж цього нудного розділу вловив важливу міжрядкову інтуїцію: ефект сучасних засобів відновного лікування[3] навіть в умовах експерименту є, з огляду на можливу клінічну трансляцію, посереднім. І це дійсно так: результативність клінічного вжитку засобів попереднього, II-го покоління на даний час суттєво нижча, ніж заявлялась на етапі експериментальної апробації[4]. Ми раді, якщо вгадали це відчуття читача і дозволили собі вербалізувати його, оскільки аналогічні думки виникають у нас тривалий час і при перегляді багатьох схожих робіт інших дослідницьких колективів. 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.

[1] 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.

[2] V. P. Lemmon та співавт., 2014; A. M. Hoffman, S. W. Dow, 2016.

[3] На даний час засоби III-го покоління впритул наблизилися до клінічної апробації.

[4] A. Blesch, M. H. Tuszynski, 2008; V. P. Lemmon та співавт., 2014; S. Khan та співавт., 2018.

LUX ΦΩΣ
або мозкова фенологія

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 цьому розділі ми зупинимось на останній властивості — *"освітленості"* свідомості, її ясності, і на механізмах, котрі забезпечують цей атрибут. Отже, — про світло і його мінливість.

Феномен свідомості — традиційно один із найважчих для раціонального осмислення[1]. Після тривалих філософських пошуків і звивистого шляху пізнання окреслилось вузьке коло його атрибутів — *"просторовість/темпоральність"*[2], *"наповненість"*[3] і *"оглядуваність"*[4], а також обов'язкове відношення до споглядача[5] — власне носія свідомості[6]. 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/темпоральн*ості" та її *"наповнення"* накопичено багато емпіричних даних[7]; атрибут "освітленості", тобто "оглядуваності" плідно вивчають у контексті фізіології сну й змінених станів свідомості. Загалом, завдяки багаторічним дослідженням цих трьох атрибутів[8] сформульовано низку гіпотез феномену свідомості *(A. De Sousa, 2013*[9]*)*, часто із залученням уявлень сучасної фізики[10], 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.

Мікрокосм, як і макрокосм, має чітку фазну динаміку — денну, місячну, річну й більше. Найпростіший приклад — глобальні зміни *"освітленості"* свідомості у межах циклу *"сон – неспання"*. У нас, у помірних широтах, де річне коло сегментоване аж на 4 пори року, будь-яка фенологічна ілюстрація чи не найтісніше пов'язана зі змінами рослинності, точніше, листяних дерев і кущів: саме вони визначають барви кожної пори року, навіть зимової, вкриваючись сніговими ковдрами або зяючи моторошною сіриною нагих стовбурів. Головний мозок має багато схожого з деревами: сітчаста речовина — коренева система, котра харчує рослину; стовбур — тримає на собі *"мозкову крону"*, тобто кору мозочка[11] й великого мозку. У такій *"дендрологічній"* перспективі структуровано матеріал розділу: спершу оглянемо кореневище[12] — ретикулярну формацію, далі — стовбур і, нарешті, крону — структури півкуль великого мозку і мозочка.

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"*, *"тямистість"*, *"самовладність"* тощо.

---

[1] 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)*.

[2] Власне внутрішній світ людини.

[3] Наповненість внутрішнього світу людини образами.

[4] Тобто, можливість бути оглянутою, видимість, *"освітленість"*.

[5] Колись — внутрішня таємнича *"людинка"*, або *"гомункулус"*.

[6] Тобто *"суб'єктність"*, "персоноцентричність" свідомості.

[7] Оглянуто у наступному розділі.

[8] *"Просторовості/темпоральності"*, *"наповненості"* і *"оглядуваності"*, тобто *"освітленості"*.

[9] Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Consciousness.*

[10] Див. том III, с. 175–178, а також *https://en.wikipedia.org/wiki/Quantum_mind.*

[11] Як тут не пригадати знамените *arbor vite cerebelli.*

[12] Давн. грецьк. — *ῥίζωμα; https://en.wikipedia.org/wiki/Rhizome.*

RHIZOMA

сон

"Дивлюся, аж світає,
Край неба палає,
Соловейко в темнім гаї
Сонце зустрічає.
Тихесенько вітер віє,
Степи, лани мріють,
Меж ярами над ставами
Верби зеленіють.
Сади рясні похилились,
Тополі по волі
Стоять собі, мов сторожа,
Розмовляють з полем.
І все то те, вся країна,
Повита красою,
Зеленіє, вмивається
Дрібною росою,
Споконвіку вмивається,
Сонце зустрічає...".

Т. Г. Шевченко, "Сон", 1844

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[1], з використанням потужної електрофізіологічної техніки прижиттєвого спостереження; стосовно специфіки генетичної експресії й синаптичної пластичності на тлі фаз сну[2] наявні перші спроби системного аналізу[3], 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)*[4]. У подальшому класифікація фаз сну неодноразово змінювалася й модифікувалася; на даний час традиційно виокремлюють *"сон зі швидким рухом очних яблук"* — REM-сон[5] і *"сон без швидкого руху очних яблук"* —

[1] Designed receptors activated by artificial ligands; H.-K. Wigren, T. Porkka-Heiskanen, 2018.

[2] Наприклад, консолідації пам'яті — B. Rasch, J. Born, 2013.

[3] 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.

[4] Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. Journal of Experimental Psychology. 1937;21(2):127–144; *https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep#Historical_development_of_the_stages_model (04.05.2020).*

[5] Англ. — *rapid eye movement sleep (https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_eye_movement_sleep).*

NREM-сон[1], причому у часовій структурі останнього виділяють 3 стадії[2]: **стадія 1**[3], **стадія 2**[4] і **стадія 3**[5]. Часто вживаний термін *"довгохвильовий сон"*[6] відповідає стадії 3 NREM-сну[7]. 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[8]. 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[9] *(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[10], 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[11] під час цієї фази спостерігають підсвідомі високоамплітудні рухові та вокалізаційні патерни у вигляді биття у ліжку, ударів кінцівками,

---

[1] Англ. — *non-rapid eye movement sleep (https://en.wikipedia.org/wiki/Non-rapid_eye_movement_sleep)*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Non-rapid_eye_movement_sleep; подальший матеріал наведено за https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroscience_of_sleep (12.12.2019).*

[3] 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 відчуттям провалювання; гіпнагогічне сіпання; *hypnic jerk; https://uk.wikipedia.org/wiki/Гіпнагогічний_ривок (12.12.2019)*, а також гіпнагогічні галюцинації; тонус м'язів у цій стадії зменшується порівняно з неспанням.

[4] Складає 45–55 % усієї тривалості сну, характерна виразніша θ-активність, пробудження з цієї стадії відбувається важче, α-хвильова активність перемішана з сонними веретенами *("таламокортикальні веретена"; https://en.wikipedia.org/wiki/Sleep_spindle)* і К-комплексами *(K-complexes)* — одноколивними ЕЕГ-феноменами *(https://en.wikipedia.org/wiki/K-complex),* назва котрих, за однією з версій, походить від слова *"knocks"* — звукового тригера, що використовував A. L. Loomis для отримання відповідного ЕЕГ-феномену *(I. M. Colrain, 2005)*. Частота ЕЕГ-коливань під час сонного веретена — 11–16 Гц. М'язова активність у цій стадії NREM-сну зменшується, усвідомлена увага стосовно зовнішнього середовища зникає.

[5] 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 значимою 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)*.

[6] Вар. *"повільнохвильовий сон", "глибокий сон" — slow-wave sleep (SWS), deep sleep*.

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Slow-wave_sleep (04.05.2020),* з посиланням на: *Rechtschaffen A; Kales A (1968)*. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System For Sleep Stages of Human Subjects. US Dept of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health.

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Rapid_eye_movement_sleep (12.12.2019).* Вважають, що більша, але не вся частина сновидінь пов'язана з цією фазою сну: *"Humans report active dreams during REM sleep but less lively mentation during NREM sleep." (S. B. Saper та співавт., 2010)*.

[9] 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.

[10] Організм компенсує депривацію шляхом подовження REM-сну за першої ж сприятливої умови.

[11] REM sleep behaviour disorder; характерний для ряду нейродегенеративних захворювань, передусім — для хвороби Паркінсона, у значній кількості випадків як ранній передвісник розвитку захворювання.

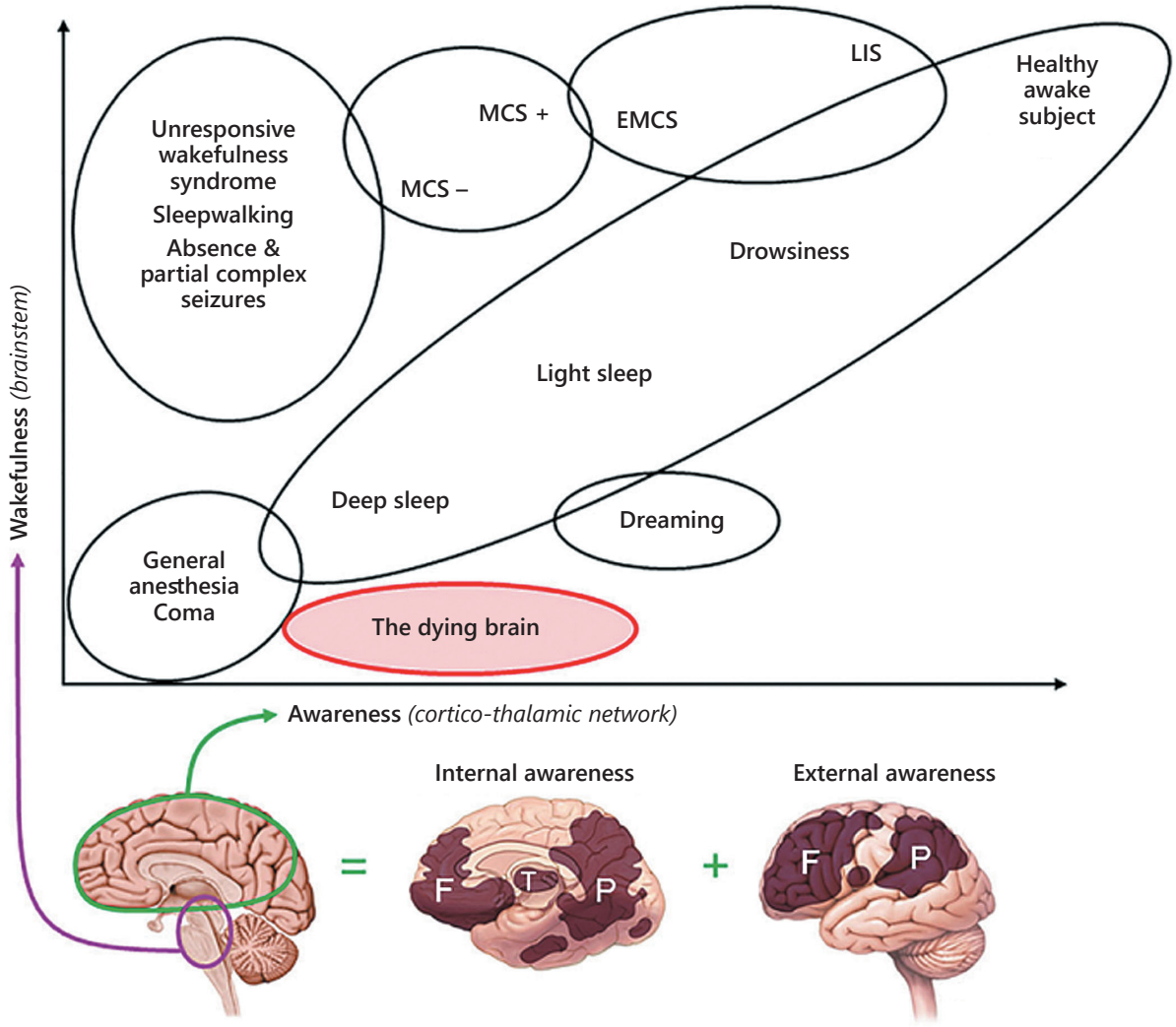


Рис. 100. Стани свідомості за J. L. Verheijde та співавторами *(2018)*. Умовні позначення: EMCS — emergence from MCS; F — frontal, LIS — locked-in-syndrome; MCS — minimally conscious state; T — thalamus; P — parietal

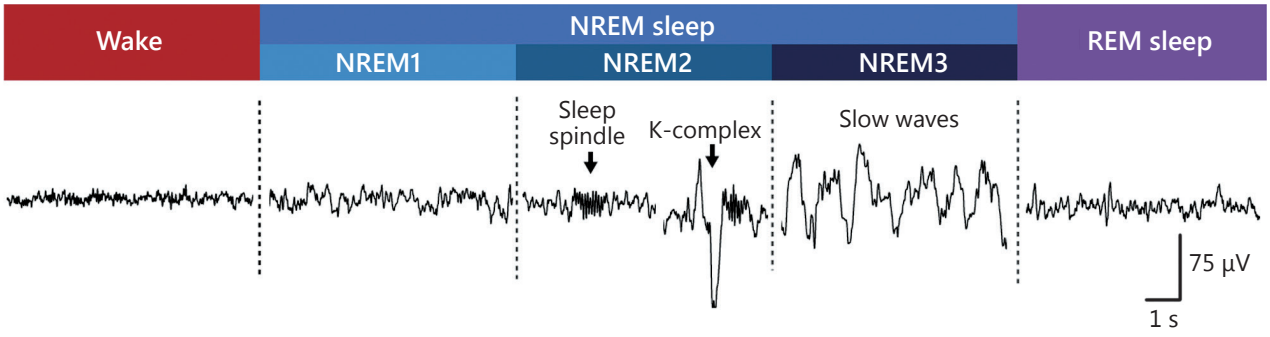


Рис. 101. Типова транскраніальна ЕЕГ-картина під час різних фаз сну і на тлі неспання *(wake)* за C. B. Canto та співавторами *(2017)*. Умовні позначення: NREM — nonrapid eye movement *(sleep)*; REM — rapid eye movement *(sleep)*, µV — мкВ, s — с

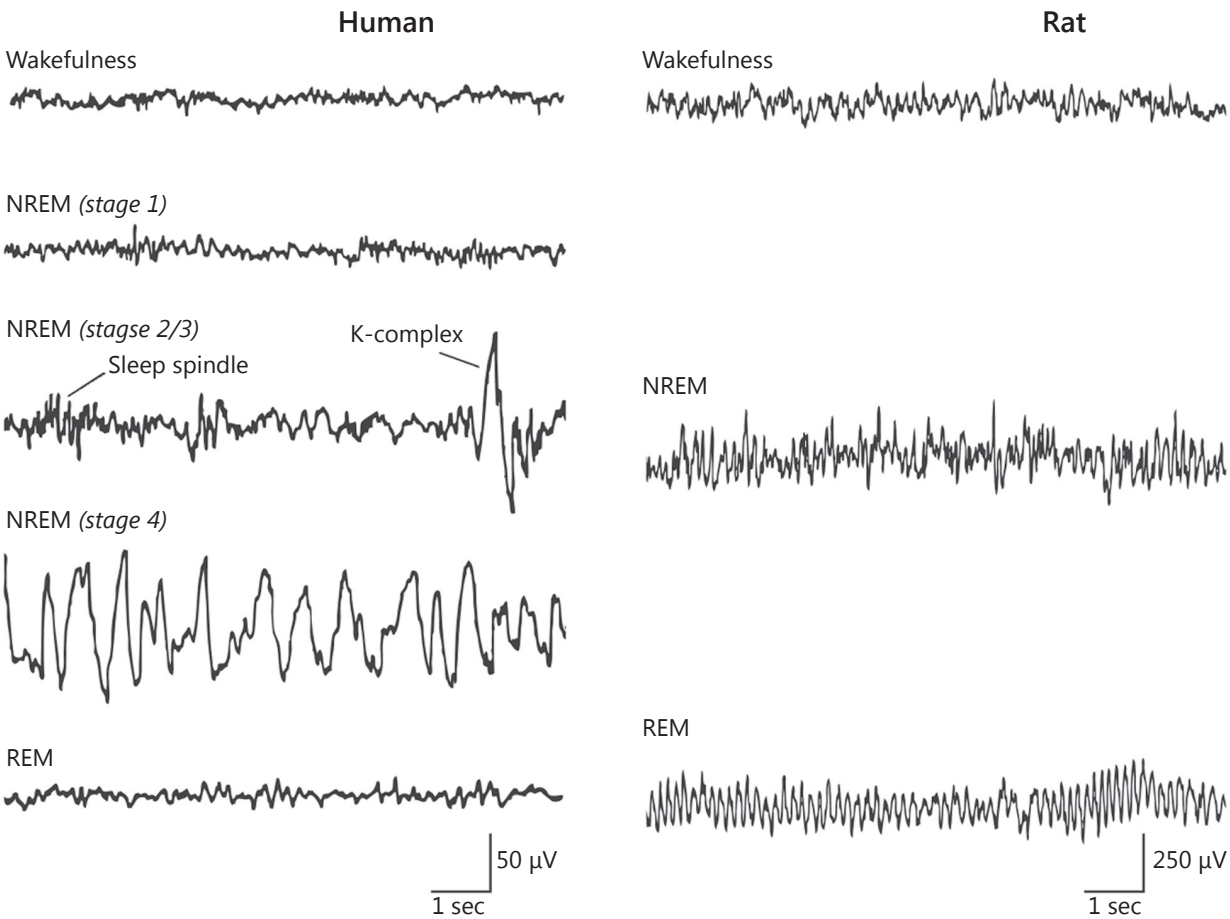


Рис. 102. Типова транскраніальна ЕЕГ-картина під час різних фаз сну і на тлі неспання *(wakefulness)* у людини і щура. R. E. Brown та співавтори *(2012)*

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[1], нарколепсія[2] та її симптом — катаплексія[3] *(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[4])*. Певною мірою з цими станами перегукується один із психопатологічних симптомів кататонії — каталепсія[5], для котрої характерна воскова гнучкість[6] або, навпаки, ригідність пози[7]. Каталепсію спостерігають при кататонічній формі шизофренії, паркінсонізмі, істерії[8], епілепсії[9], а також на тлі гіпнозу.

[1] 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.*

[2] Гіперсомнія, що характеризується денними нападами непереборної сонливості, миттєвого засинання тощо; пов'язана з дефіцитом продукції орексину; *https://en.wikipedia.org/wiki/Narcolepsy.*

[3] 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.*

[4] Вдавана смерть; *https://en.wikipedia.org/wiki/Apparent_death.*

[5] Не плутати з щойно згадуваним фонетично близьким терміном *"каталексія".*

[6] Будь-яка поза, надана тілу пацієнта, залишається незмінною тривалий час.

[7] Яку пацієнти утримують тривалий час.

[8] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Каталепсія.*

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Catalepsy.*

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 *(language processing)*, прийняття рішень, творчості[1].

структурна гіпнократія

Після серії ранніх повідомлень[2] J. E. Sherin та співавтори *(1996)* ідентифікували популяцію нейронів вентролатерального передзорового *(преоптичного)* ядра[3], котрі іннервують гістамінергічні нейрони *nc. tuberomammollaris*, віддають проекції у блакитне місце, ядра шва, ЦСР[4], парабрахіальний комплекс і латеральний гіпоталамус, є активними під час сну, експресують ГАМК[5] і галанін. Ймовірно, саме ця ділянка мозку стала першою у дослідженні *"мозкової мережі"* сну[6].

На даний час в загальних рисах перелік нейронних груп, що беруть участь у регуляції циклу *"сон – неспання"*[7], 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[8], ЛПЯ[9] і клиноподібне ядро, глибоке середньомозкове ядро[10], чорну речовину та VTA, верхній горбок *(colliculus superior)*, ядра і ділянки гіпоталамуса[11], 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[12] парафаціальне ядро довгастого мозку[13], центральну частину *nc. accumbens*[14], латеральний гіпоталамус[15] і преоптичну ділянку гіпоталамуса[16].

Перелік мозкових центрів, що беруть участь у формуванні мережевого нейронного кореляту психічної активації *(arousal, див. том I, с. 337-345)*, включає *(A. B. Satpute та співавт., 2019)*: *nc. reticularis gigantocellularis, nc. reticularis parvocellularis, subnucleus reticularis dorsalis*[17], NTS, ядра шва, блакитне місце, підблакитну ділянку *(subcoeruleus area)*, 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

---

[1] C. B. Canto та співавт., 2017, K. A. Wilckens та співавт., 2018, S. Diekelmann, 2014.

[2] Оглянуто у: C. B. Saper та співавт., 2010; P.-H. Luppi та співавт., 2017; згадані праці, наступні: C. von Economo *(1926; 1930; щодо людини), S. W. Ranson (1939; стосовно мавпи), W.J. H. Nauta (1946; стосовно щура),* D. J. McGinty та M. B. Sterman *(1968; стосовно кішки),* M. B. Sterman та C. D. Clemente *(1962).* Цитовані праці фон Економо: *von Economo* C. Die Pathologie des Schlafes. Handbuch des Normalen und Pathologischen Physiologie. Vol Springer. Berlin: Von Bethe A., Bergman G. V., Embden G., Ellinger U. A. *(Eds);* 1926:591–610; Von Economo, C. *(1930).* Sleep as a problem of localization. J. Nerv. Ment. Dis. 71, 249–259. Праця S. W. Ranson: Ranson S. W. Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. Arch. Neurol. Psychiat. 1939; 41:1–23.

[3] Наявний лише англомовний варіант: "*ventrolateral preoptic nucleus*"; *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventrolateral_preoptic_nucleus.*

[4] Центральна сіра речовина навколо водопроводу головного мозку.

[5] C. Varin та співавт., 2015.

[6] На даний час вважається *(P.-H. Luppi та співавт., 2017),* що нейрони, розташовані у ній, є сон-провокуючими, гальмують перелічені клітинні групи стовбура та, ймовірно, орексинергічні нейрони латерального гіпоталамуса. Цікаво, що ця ж ділянка містить популяцію нейронів, активних під час неспання *(оглянуто C. B. Saper та співавт., 2010; R. E. Brown та співавт., 2012; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017).*

[7] Ширше — загального рівня свідомості у фізіологічному контексті.

[8] Педункуло-понтинне ядро.

[9] Латеродорзальне покришкове ядро.

[10] Наявний англомовний варіант — *deep mesencephalic nucleus.*

[11] Преоптична та латеральна преоптична ділянка, *nc. suprachiasmaticus*, дорзомедіальна ділянка, задня частина, *nc. perifornicalis*, *nc. tuberomamillaris*, *nc. supramammillaris*, *tuber mammillaris*.

[12] *https://en.wikipedia.org/wiki/Slow-wave_sleep.*

[13] ГАМК-ергічні нейрони.

[14] 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.

[15] Нейрони, що продукують меланінконцентруючий гормон *(melanin-concentrating hormone, MCH);* стосовно сну цей нейропептид — функціональний антагоніст орексину, який продукується інтенсивніше під час стану неспання *(P. Torterolo та співавт., 2011; J. M. Monti та співавт., 2013; P. Torterolo та співавт., 2015; https://en.wikipedia.org/wiki/Melanin-concentrating_hormone)*.

[16] 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 проектуються у різноманітні центри регуляції психічної активації *("arousal-regulatory centers"),* визначальними щодо довгохвильового сну є саме ГАМК-ергічні нейрони вентролатерального преоптичного ядра *(оглянуто C. Anaclet, P. M. Fuller, 2017)*.

[17] Ймовірно, йдеться про дорзальну частину *nc. reticularis centralis (див. далі)*.

таламуса, базальний передній мозок. Дещо іншу картину демонструють дослідження активності різноманітних ділянок мозку *(ф-МРТ, ПЕТ, ЕЕГ)* та їх зв'язності під час різних видів психічної активації[1] *(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[2], 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[3].

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[4] — проектуються 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 проекції 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 проекції 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, проектується у кору великого мозку та базальний передній мозок, бере участь у підтриманні неспання й формуванні корелятів психічної активації *(arousal)*. Ті з них, котрі проектуються у зубчасту звивину гіпокампа, продукують також ГАМК, активні протягом REM-сну; ті, які проектуються 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[5], активні в основному на тлі неспання, особливо під час активної дослідницької поведінки *(active exploration of the environment)* 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[6] 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 проектуються у зубчасту звивину, активні під час REM-сну; дві нещодавно описані ГАМК-ергічні популяції латерального гіпоталамуса *(вентрального та дорзального)*, які проектуються 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. том I, с. 247-259)*.

---

[1] Автори 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"; "... three of the most common origins of arousal: wakeful arousal, autonomic arousal, and affective arousal..."; "...autonomic nervous system (ANS) arousal [i.e., increases in heart rate, electrodermal response, [68.69.70]..."; "Affective arousal, which is also associated with interoception [83], is considered a property of consciousness that accompanies every waking moment of life [84]". — A. B. Satpute та співавт., 2019)*.

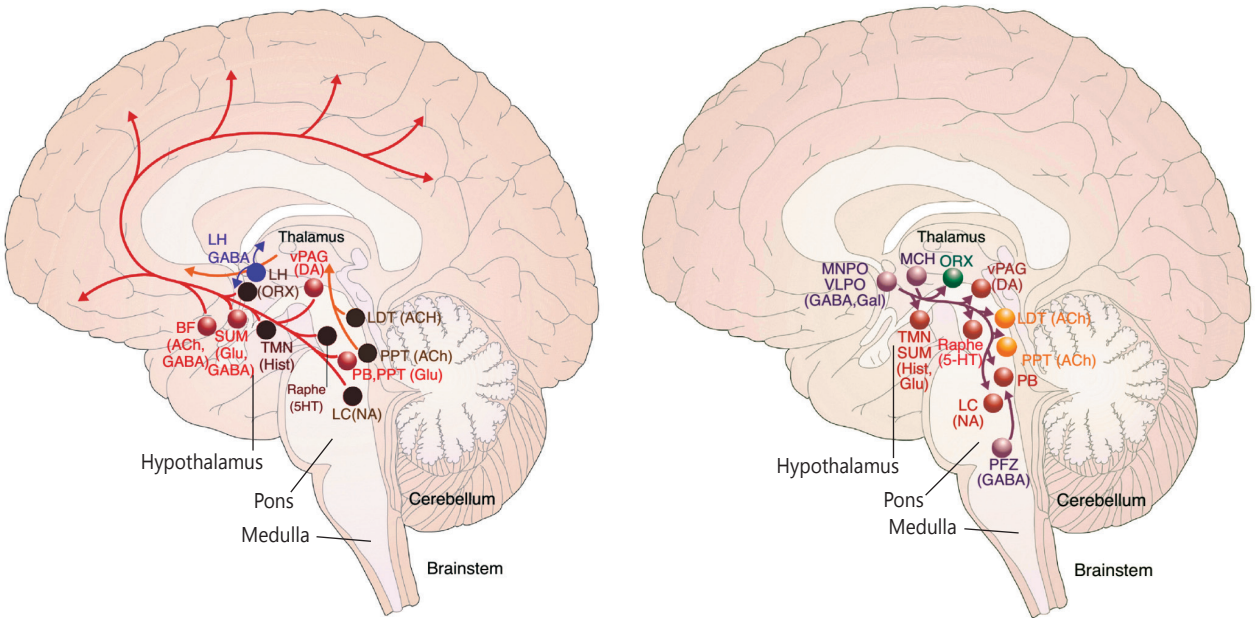
[2] Ділянки медіальної префронтальної кори щура, у людини приблизно еквівалентні полю 25 та 32 полю за Бродманом, відповідно *(J. T. Gass, L. J. Chandler, 2013)*.

[3] Оглянуто у: C. B. Saper та співавт., 2010: R. E. Brown та співавт., 2012; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

[4] H. L. Haas та співавт., 2008.

[5] Англ. — *ventral tegmental area* — VTA.

[6] Оглянуто у: R. E. Brown, J. T. McKenna, 2015, C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.



Підсистема промоції неспання

Підсистема промоції сну

Рис. 103. Основні складові *"структурної гіпнократії"*. C. B. Saper і P. M. Fuller *(2017)*. Умовні позначення *(адаптовано нами — В. М.)*: Ach — acetylcholine; BF — basal forebrain; DA — dopamine; GABA — γ-aminobutyric acid; Gal — galanin; Hist — histamine; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; LC — locus coeruleus; LH — lateral hypothalamus; MCH — melanin-concentrating hormon; MnPO — median preoptic nucleus; NA — noradrenlaine; ORX — orexin; PB — parabrachial nucleus; PFZ — parafacial zone; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; SUM — supramamillaris nucleus; TMN — tuberomamillaris nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic nucleus; vPAG — ventral periaqueductal gray matter; 5HT — serotonin

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-індукуючий пептид[1], уридин, окислений глутатіон і мурамілпептид[2] — 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[3], IL-1[4] та TNF. Описано також ряд інших системних модуляторів NREM-сну — олеамід *(oleamide)*, 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[5] *(оглянуто L. Imeri, M. R. Opp, 2009)*.

[1] *Delta sleep-inducing peptide.*

[2] *Muramyl peptide; фактор S.*

[3] *Growth hormone-releasing hormone.*

[4] 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. 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 *(оглянуто L. Imeri, M. R. Opp, 2009)*. Роль TNF в регуляції сну нагадує роль IL-1.

[5] Macrophage inhibitory protein 1β, або CCL4.

висхідна сітчаста речовина

Термін *"ретикулярна формація"* є реакцептованим, семантично адаптованим анахронізмом[1], первинно введеним у науковий обіг O. Deiters[2]. Нині для комплексу ретикулярної формації стовбура і тих структур, котрі відіграють важливу роль у формуванні психічної активації й неспання, вживають збірний термін *"висхідна ретикулярна активуюча система"*[3].

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)*[4]. 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[5].

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[6] включає різноманітні медіаторні групи, в основному стовбурової локалізації — глутаматергічні[7], дофамінергічні[8], норадренергічні, серотонінергічні, гістамінергічні[9], холінергічні[10] 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[11])*, 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[12], впливаючи таким чином на кору *(оглянуто R. E. Brown та співавт., 2012)*. Вентральний шлях включає волокна медіального пучка переднього мозку[13], 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)* проекції відповідних нейронних груп; проекції у гіпоталамус закінчуються на глутаматергічних, гістамінергічних і орексинергічних нейронах заднього/бічного гіпоталамуса. Усі проективні потоки вентрального шляху конвергують на холінергічних, ГАМК-ергічних і глутаматергічних нейронах каудальних відділах базального переднього мозку, котрі, у свою чергу, проектуються 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.)*.

---

[1] Оглянуто: *https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular_formation.*

[2] Про автора: *https://en.wikipedia.org/wiki/Otto_Deiters (12.12.2019).*

[3] Англ. — *ascending reticular activating system* — ARAS.

[4] Репринт 1995-го року.

[5] "*Waking state*".

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Reticular_formation#Ascending_reticular_activating_system (12.12.2019).*

[7] ППЯ, парабрахіальний комплекс, преблакитне ядро *(nc. precoeruleus), надсосочкове ядро (nc. supramammillaris)*.

[8] VTA і компактна частина чорної речовини.

[9] *Nc. tuberomammillaris.*

[10] ППЯ, ЛПЯ, групи базального переднього мозку.

[11] "*Note, that today the reticular formation is recognized mainly as a coordination network of brainstem nuclei (for autonomic, postural, oculomotor function) and is not the diffuse modulatory system originally proposed [29]". (R. E. Brown та співавт., 2012). "It is now recognized that the ARAS is composed of a complex and diffuse network of neurons projecting from multiple brainstem source nuclei (within and adjacent to the classic reticular core) to the cortex via thalamic (9) and extrathalamic pathways (1, 2, 4, 5, 10). These pathways are typically called "neurotransmitter specific" and include serotonergic fibers from the raphes subnuclei of the rostral pons and midbrain (11), noradrenergic fibers from the locus coeruleus of the rostral pons (12), dopaminergic fibers from the ventral tegmental area of the caudal midbrain (13), cholinergic fibers from the pedunculopontine nucleus and laterodorsal tegmental nucleus of the caudal midbrain and rostral pons (3), and glutamatergic fibers from the parabrachial complex in the rostral pons (14). ... in this report, "ARAS" refers to the reticular core and extended source nuclei in the brainstem that mediate arousal, as well as their rostral projections to the hypothalamus, the thalamus, the basal forebrain, and the cortex. Of note, these extended source nuclei are the so-called neurotransmitter-specific nuclei". (B. L. Edlow та співавт., 2012).*

[12] Йдеться про "*paraventricular, parataenial, intermediodorsal, centrolateral, paracentral, centromedial, rhomboid, reuniens, centromedian and parafascicular thalamic nuclei*" *(R. E. Brown та співавт., 2012, с. 1100)*.

[13] Англ. термін: *medial forebrain bundle* — V. A. Coenen та співавт., 2018.

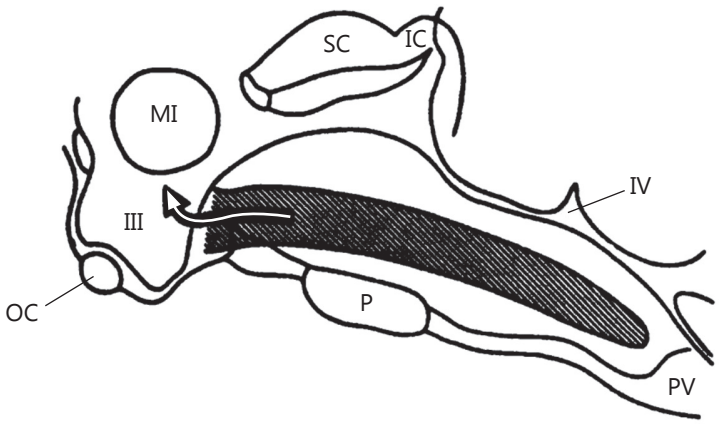


Рис. 104. Вигляд на поздовжньому зрізі.
Умовні позначення: A — aqueduct; CER — cerebellum; IC — interior colliculus; MI — massa intermedia; OC — optic chiasma; P — pons; PY — pyramidal crossing; SC — superior colliculus; III — third ventricle; IV — fourth ventricle

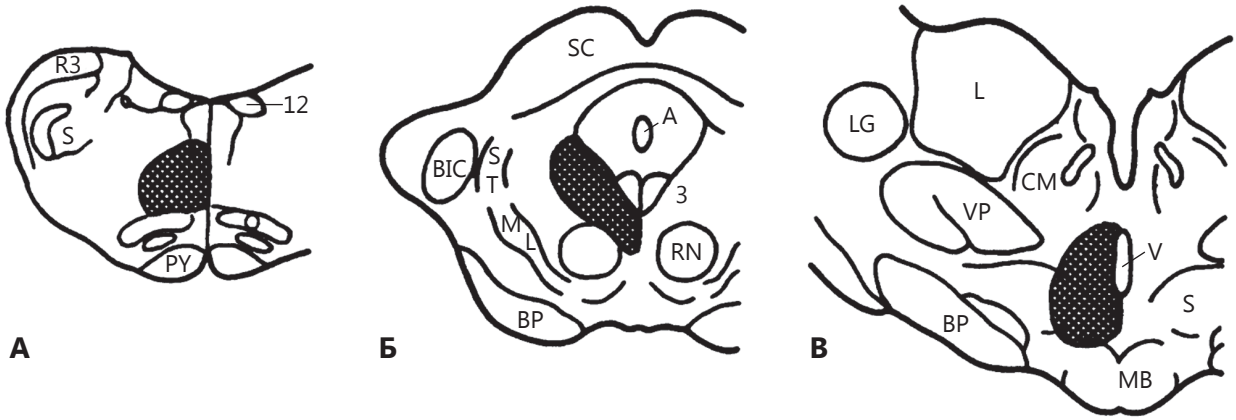


Рис. 105. Вигляд на поперечних зрізах. **А** — довгастий мозок *(bulbus cerebri)*. **Б** — середній мозок. **В** — каудальна частина проміжного мозку.
Умовні позначення: A — aqueduct; BIC — brachium of inferior colliculus; BP — basis pedunculi; CM — centre médian; IC — inferior colliculus; L — lateral thalamic nucleus; LG — lateral geniculate body; MB — mamillaris body; ML — medial lemniscus; O — inferior olive; P — pons; PY — pyramid; RB — restiform body; S — subthalamus; SC — superior colliculus; ST — spino-thalamic tract; VP — posterior part of ventral thalamic nucleus; 3 — oculomotor nucleus; 5 — spinal fifth tract and nucleus; 12 — hypoglossal nucleus.

Висхідна ретикулярна активуюча система *(ARAS)* за G. Moruzzi та H. W. Magoun *(1949, репринт — 1995)*

За допомогою МР-трактографічного дослідження[1] на обмеженій кількості спостереженнь[2] B. L. Edlow та співавтори *(2012)* виявили, що у межах ARAS людини, як і у тварин, стовбурові ядра *(джерела волокон ARAS)* проектуються 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 проектуються 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 проекції[3].

[1] "*High angular resolution diffusion imaging*" — HARDI.

[2] n = 3, причому 2 — аутопсичні.

[3] У цьому дослідженні, за словами авторів, підтверджено наявність двобічних коротких та довгих ростральних проекцій клиноподібного ядра, підклиноподібної ділянки і *nc. reticularis pontis oralis* у таламус, гіпоталамус та базальний передній мозок. Автори стверджують,

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)*[1].

МРТ-дослідження з використанням дифузної спектральної томографії[2] виявило, що у людини компонент ARAS, який розпочинається з ретикулярної формації мосту, піднімається через покрив середнього мозку позаду червоного ядра, закінчується у внутрішньопластинкових *(інтраламінарних) ядрах таламуса (S. S. Yeo та співавт., 2013)*. Аналогічно, прицільне трактографічне дослідження ARAS людини *(S. H. Jang, H. G. Kwon, 2015)*[3] 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[4] 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 субарахноїдальний 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[5] з формуванням апнейстичного варіанта синдрому замкненої людини — зі збереженою здатністю до підтримання свідомості[6], однак з відсутністю самовільного дихання й інших проявів індивідуального буття[7] *(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 рострального дорзолатерального частини покриву мосту, більше ліворуч[8]. 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. том III, с. 19, 20);* автори вважають обидві зазначені ділянки важливими кінцевими точками проектування ARAS. Нарешті, згідно з однією із гіпотез *(D. J. Englot, H. Blumenfeld, 2009)*, вимкнення свідомості під час великого епілептич-

---

що ними було вперше описано наявність у ростральній частині середнього мозку людини вентрального та дорзального шляхів покриву *(ventral tegmental tract, VTT; dorsal tegmental tract, DTT),* їх частин *(тобто, рострального та каудальної частин VTT, латерального та медіальної частин DTT),* походження та зони проектування. У тварин VTT містить волокна, що проектуються у гіпоталамус і таламічне ретикулярне ядро, zona incerta й поля Фореля *(Ibid., з посиланням на ряд першоджерел).* У людини VTT, на відміну від тварин, містить дві частини; каудальна несе проекції у гіпоталамус, zona incerta, поля Фореля, базальний передній мозок та бліду кулю, ростральна — у паравентрикулярну ділянку таламуса. 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 латеральне колінчасте ядро *(lateral geniculate nucleus);* медіальний пучок містить проекції у внутрішньопластинкові ядра таламуса *(центральне латеральне ядро, центромедіанний/парафасцикулярний ядерний комплекс)*, а також, меншою мірою, в ретикулярне ядро. Проективні волокна медіальної частини DTT у внутрішньопластинкові ядра, на думку авторів, — головний шлях прямого активуючого впливу ARAS на таламокортикальну мережу. У той же час латеральна частина DTT, продовжують автори, забезпечує вплив ARAS на ретикулярне ядро таламуса, яке, як відомо, гальмує збуджувальні проекції внутрішньопластинкових ядер у кору під час ініціації сну.

[1] 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 проекцій нейронів парабрахіального ядра та преблакитної ділянки *(precoeruleus region)* у базальний передній мозок і через нього — у вищі відділи кори може виявитись критичною *(P. M. Fuller та співавт., 2011)*.

[2] Її варіанта — *diffusion tensor image*, 26 добровольців у стані фізичного здоров'я, індукція магнітного поля — 1.5 Тл.

[3] 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.

[4] 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.

[5] На рівні, ймовірно, нижньої частини середнього мозку і на рівні довгастого мозку.

[6] Тією чи іншою мірою, що доводять електроенцефалографічно.

[7] 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.

[8] Rostral dorsolateral pontine tegmentum, зона розташування парабрахіального комплексу.

ного нападу пов'язане з розповсюдженням аномального мережевого збудження на стовбурові структури, котрі забезпечують активацію кори, чим пригнічується їхня функція.

ретикулярна формація стовбура

Ретикулярна формація стовбура гетерогенна, містить різноманітні просторово-цитоархітектонічні й медіаторні групи нейронів. Перелік ядер ретикулярної формації стовбура включає[1]: аморфні скупчення клітин середнього мозку[2] — VTA, клиноподібне ядро й інші групи; ядра мосту — *nc. reticularis pontis oralis et caudalis*, *nc. reticularis paramedianus*, *nc. reticularis tegmentis pontis*[3], ППЯ, ЛПЯ й інші групи; ядра довгастого мозку — *nc. reticularis gigantocellularis (Gi)*[4], *nc. reticularis gigantocellularis anterior (GiA), nc. reticularis gigantocellularis ventralis (GiV)*[5], *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*[6] *et pars ventralis*), *nc. reticularis intermedius (IRt)*, *nc. reticularis lateralis*[7] *(LRt)*. Функція, топографія, склад, профіль генетичної експресії та онтогенез[8] кожного з ядер — множинні, для багатьох з них — з'ясовуються[9]. 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 рострального відділу довгастого мозку ссавців[10] займає присередину ділянку, відмежоване від аналогічного контрлатерального ядра *nc. raphes magnus*. Містить нейрони різного розміру, визначальною є гігантоклітинна популяція. Різні види проекційних 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*[11] кішки отримує аференти від: латеральної частини ядра ложа кінцевої смуги[12] BNST, *nc. commissurae anterioris*[13], *area preoptica*

[1] *https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/nucleus+reticulares+medullae+oblongatae.*

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Midbrain_reticular_formation*, зокрема, глибоке середньомозкове ретикулярне ядро — "*deep mesencephalic reticular nucleus*".

[3] 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 (с. 308)*. Ймовірно також, що це ядро інколи позначають як *nc. reticulotegmentalis*.

[4] 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 [Andrezik JA, Beitz AJ (1985) Reticular formation, central gray and related tegmental nuclei. In: Paxinos G (ed) The rat nervous system, vol 2. Academic Press, North Ryde, pp 4–8])*: 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)*.

[5] 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"*.

[6] Найімовірніше, цій частині відповідає поняття *nc. reticularis dorsalis (DRt)*.

[7] Розташовано у вентролатеральній частині довгастого мозку; виділяють *pars magnocellularis*, *pars parvocellularis et pars subtrigeminalis*.

[8] P. A. Gray, 2013.

[9] 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.

[10] Половини, від рівня середини нижньої оливи до каудальної ділянки мосту.

[11] Анахронічний термін, що відповідає GiV, GiA й LPGi. 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 ..." (виділено нами — В. М.)*.

[12] Англ. — *bed nucleus of stria terminalis (BNST)*.

[13] Англ. син. — *bed nucleus of anterior commissure; http://braininfo.rprc.washington.edu/CentralDirectory.aspx?ID=266.*

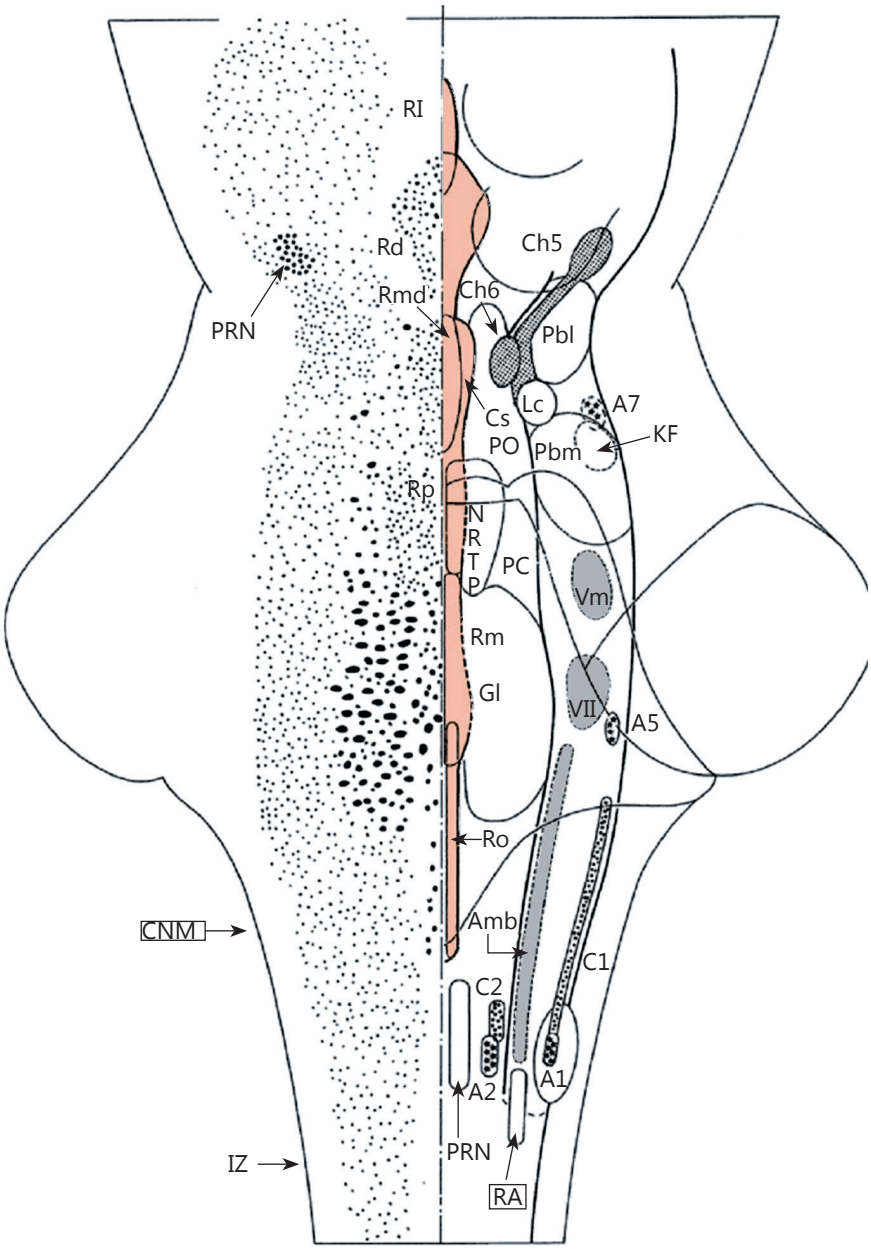


Рис. 106. Нейронні групи ретикулярної формації стовбура мозку за H. J. ten Donkelaar та співавторами *(2018)*[1], з використанням схеми R. Nieuwenhuys та співавторів *(2008)*[2].

Умовні позначення: Amb — nucleus ambiguus; A1–A7 — noradrenergic cell groups; C1, C2 — adrenergic cell groups; Ch5, Ch6 — cholinergic cell groups; CNM — central nucleus of medulla oblongata; Cs — central superior nucleus; Gi *(на рисунку — Gl)* — gigantocellular nucleus; IZ — intermediate zone of spinal gray; KF — Kölliker-Fuse nucleus; Lc — locus coeruleus; NRTP — nucleus reticularis tegmenti pontinus; Pbl, Pbm — lateral and medial parabrachial nuclei; PC — nucleus reticularis pontis caudalis; PO — nucleus reticularis pontis oralis; PPN — pedunculopontine nucleus; PRN — paramedian reticular nucleus; RA — retroambiguus area; Rd. — nucleus raphes dorsalis; Rl — nucleus raphes linearis; Rm — nucleus raphes magnus; Rmd — nucleus raphes medianus; Ro — nucleus raphes obscurus; Rp — nucleus raphes pontis; Vm — trigeminal motor nucleus; VII — facial nucleus

[1] H. J. ten Donkelaar, D. Kachlík, R. S. Tubbs, 2018. An Illustrated Terminologia Neuroanatomica: A Concise Encyclopedia of Human Neuroanatomy; Chapter R. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018; Switzerland; p. 371–396 *(https://doi.org/10.1007/978–3–319–64789–0_17)*.

[2] Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human nervous system, 4th ed. Springer, Heidelberg. 2008. 967 p.+ XIV.

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[1], *nc. reticularis pontis oralis et caudalis*, ядер шва довгастого мозку, від нейронів вентрикулярної частини ретикулярної формації довгастого мозку. Серотонінергічні аферентні *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)* проекції 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-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[2] — 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 проекції від премоторної кори *(ділянки 6αβ і 6αγ),* первинної рухової кори *(поле 4)*, соматосенсорної ділянки кори[3], меншою мірою — від *g. proreus*[4].

Еференти. За даними K. Matsuyama та співавторів *(1988),* низхідні проекції 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 проекції 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[5], меншою мірою — грудного відділу. Нейрони дорзальної частини Gi щура проектуються 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[6], моносинаптично проектуються на деякі симпатичні прегангліонарні нейрони бічного рогу грудного відділу спинного мозку.

Спінальні проекції *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[7] *(F. P. Zemlan та співавт., 1984).* За даними S. Watanabe та співавторів *(2003)*, проекційні низхідні волокна нейронів *nc. reticularis magnocellularis* і прилеглої речовини довгастого мозку[8] у шийних сегментах спинного мозку щура розташовуються двобічно, у товщі вентральних канатиків довгастого мозку[9], вентрального і бічного канатиків шийного відділу спинного мозку *(більше —*

---

[1] *Nc. coeruleus* α, навколоблакитної ділянки *(peri-LCα), nc. subcoeruleus.*

[2] *α-Melanocyte-stimulating hormone* — α-меланоцитстимулюючий гормон.

[3] 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., напр., R. W. Dykes та співавт., 1980),* що отримало відображення у часто вживаному терміні *"sensory motor (sensorimotor) cortex"*.

[4] Префронтальна кора у м'ясоїдних *(J. M. Fuster, "The prefrontal cortex", Elsevier, Academic press, 4th ed., 2008, 424 p., P. 21–22; джерело цього посилання ми, на жаль, втратили)*; див. виноску 5 на с. 243 тому I.

[5] Волокна проходять у товщі вентральної і вентролатеральної частин спинного мозку.

[6] Фактично йдеться про ділянку GiV і, можливо, LPGi; при введенні глутамату у цю зону спостерігали зниження артеріального тиску.

[7] На шийному рівні волокна містяться у товщі латеральної частини, більшою мірою — дорзально.

[8] Фактично, відповідає GiA; є зоною розташування нейронів, які реагують на больове електричне подразнення сідничого нерва і щипкове подразнення шкіри стегна генеруванням багатьох спайків активності.

[9] "*Ventral funiculi of the medulla oblongata*".

іпсилатерально); на шийному рівні ці проекції закінчуються у всіх пластинах сірої речовини. Поодинокі волокна проходять через кілька пластин, формують багато коротких гілок з варикозитатами і термінальними пластинками *("terminal buttons")* у межах одного поперечного зрізу, що свідчить про їх участь у регуляції рухової функції, чутливості та вегетативних функцій. Терміналі висхідних проекцій 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*[1] щура віддають наступні спінальні проекції: 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)*[2], значна кількість нейронів Gi, GiA/GiV та LPGi миші проектується у спинний мозок іпсилатерально; проекції різних ядер вентромедіальної ретикулярної формації миші закінчуються синтопічно, в однакових ділянках переднього рогу, але у різних ділянках заднього рогу. Волокна Gi проектуються у складі переднього та бічного канатиків іпсилатерально, меншою мірою — білатерально; їх число у бічному канатику на рівні шийного відділу спинного мозку переважає кількість інших проекційних 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 проектуються 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 проектуються волокна різних ядер ретикулярної формації довгастого мозку, причому у наступних співвідношеннях[3]: 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 проекцій 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 проекції 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)*[4], поодинокі клітини Gi, GiV, LPGi та ділянки, вентральної щодо LPGi і латерального ретикулярного ядра миші й щура, розташовані під вентральною поверхнею довгастого мозку[5], прямо проектуються у передню частину кори поясної звивини.

За даними R. P. Vertes та співавторів *(1986)*, більшість висхідних проецій Gi щура[6] 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[7], *nc. pretectalis anterior*, вентральній частині покриву, включаючи *area retrorubralis*, *nc. centromedianus* і *nc. parafascicularis* таламуса, полях Фореля, у *zona incerta*, *ncc. interstitialis hypothalami anteriores (rostral intralaminar nuclei)* і в *area hypothalamica lateralis*[8]; ростральні відділи переднього мозку містять малу кількість проекцій. 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

[1] Саме така термінологія використана авторами.

[2] Ретроградне мічення біотинільованим декстранаміном *(biotinylated dextran amine)*.

[3] Дані наведено приблизно, виходячи зі стовпчикової діаграми — *fig. 1b*.

[4] Маркування ядер у цитованій роботі, окрім LPGi, наведено згідно з сучасною класифікаціфєю.

[5] Згідно з представленими авторами даними, ці клітини можуть розташовуватися у ділянці локалізації C1-нейронів *(див. вище)*.

[6] Нейрони мітили H^3-лейцином.

[7] Саме так в оригіналі: "*pontine and midbrain central gray*".

[8] В оригіналі: "*rostral intralaminar nuclei and the lateral hypothac area*".

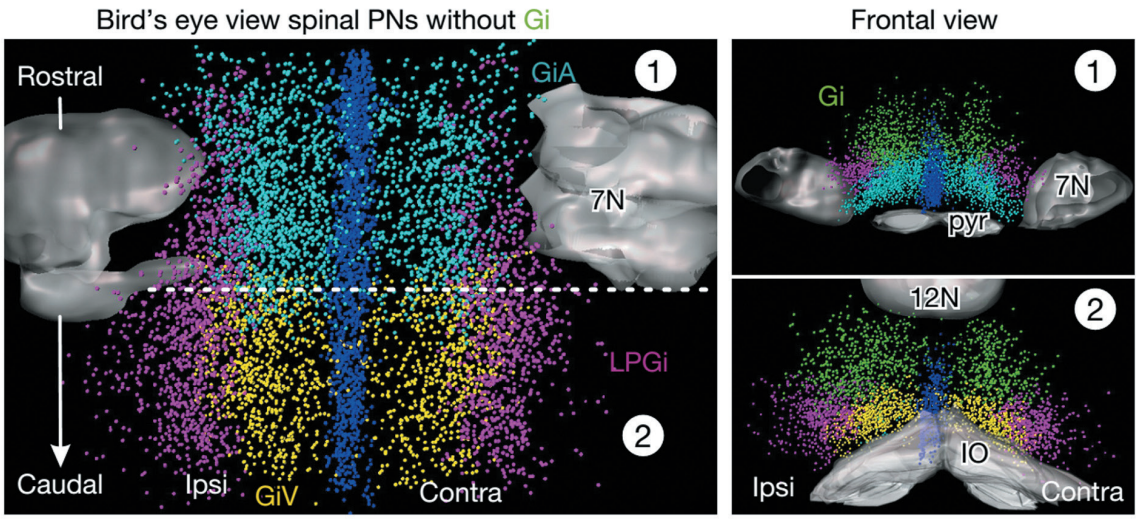


Рис. 107. Нейрони каудальної частини ретикулярної формації дорослої миші, що проектуються у шийний відділ спинного мозку, за даними ретроградного мічення *(P. Capelli та співавт., 2017)*

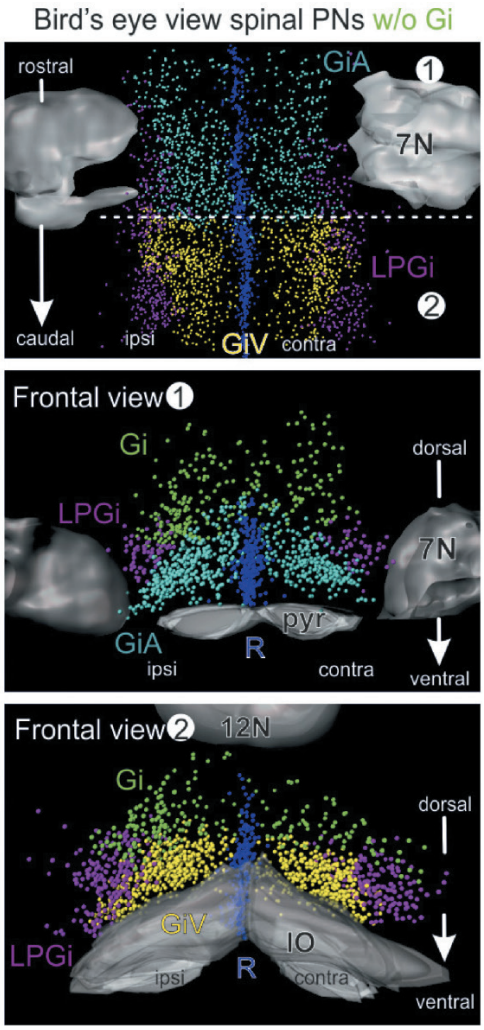


Рис. 108. Нейрони каудальної частини ретикулярної формації дорослої миші, що проектуються у поперековий відділ спинного мозку, за даними ретроградного мічення *(P. Capelli та співавт., 2017)*.

Додаткові умовні позначення: 7N — facial nucleus; 12N — hypoglossal nucleus; contra — contralateral; ipsi *(на деяких рисунках — lpsi)* — ipsilateral; IO — inferior olive; PN — projecting neurons; pyr — pyramidal tract; w/o — найімовірніше, *"without". "Bird's eye view"* — вигляд *"з висоти пташиного польоту"*[1]

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Bird%27s-eye_view.*

ядра блакитного місця, парабрахіального комплексу; більшою мірою, ніж Gi, проекції 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 проекцій 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 *(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 проекції лівого і правого Gi кішки[1] 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, interstitial nucleus of Cajal)*. На рівні проміжного мозку проекції закінчуються у дорзальних відділах таламуса і гіпоталамуса.

За даними T. Ohtake *(1992)*, висхідні проекції Gi дорослого щура закінчуються у дорзальній частині NTS, *nc. ruber*, *nc. interpeduncularis*[2], BNST, *nc. septalis lateralis*, підсклепінний орган *(organum subfornicale)*. Найчисленніші проекції ядра відмічено у *nc. motorius n. trigemini, nc. n. facialis (pars lateralis et dorsolateralis)* і у *nc. prepositus hypoglossi*[3]. За даними K. E. Krout та співавторів *(2002)*, Gi, разом із більшістю ретикулярних ядер довгастого мозку, мосту і середнього мозку[4], проектується у *ncc. intralaminares thalami*.

За узагальненими даними E. M. Martin та співавторів *(2011*[5]*)*, повний перелік зон проектування 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[6]; *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*[7], *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 проекції, розташовуються більш рострально, низхідні — більш каудально. Розташування тіл нейронів двох типів проектування виявляється кластерним: виділяють двоскладові кластери за участю нейронів, що віддають висхідні проекції, низхідні проекції *(найпоширеніший варіант кластерів)* або висхідні і низхідні проекції. Кількість нейронів, що володіли біфуркативними аксонами[8], 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 %.

---

[1] n = 13, тварини обох статей, дорослого віку.

[2] *Pars [subnucleus] rostrolateralis*; розташоване у покриві середнього мозку, між ніжками мозку.

[3] За цими ж даними, *nc. n. facialis* отримує проекції в основному від Gi, підсклепінний орган — від каудальної частини того ж ядра, *nc. ruber* — від DPGI, *nc. interpeduncularis pars rostrolateralis* — від рострального частини DPGi.

[4] *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 *(central tegmental field)*. Автори також згадують так зване "*ventral pontine reticular nuclei*".

[5] З посиланням на перелічені вище роботи.

[6] *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*.

[7] У авторів "*paramedian reticular n.*".

[8] Тобто висхідною *(ретроградний маркер вводили у середній мозок)* і низхідною *(ретроградний маркер вводили у спинний мозок на поперековому рівні)* гілками одночасно.

Стосовно медіаторного фенотипу, за даними E. M. Martin та співавторів *(2011)*, у новонароджених мишенят великі нейрони Gi, що віддають висхідні проекції, є ГАМК-, глутамат- або ГАМК/глутаматергічними; 60 % нейронів такого розміру, які відсилають низхідні проекції, — глутаматергічні. Значна кількість таких нейронів експресує мРНК рецепторів орексину та опіоїдів. Невелика кількість нейронів Gi експресує ген конексину-36 — елемента щілинних контактів *(gap junction)*, 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)*[1]. Участь ретикулоспінальної системи у реалізації рухової активності, нейронів ретикулярної формації довгастого мозку у реалізації реакції статевого збудження і його поведінкових еквівалентів[2], а також у реалізації реакції страху й захисної поведінки[3], 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[4] — 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.*[5]*)*. Нейрони Gi, про які згадують D. W. Pfaff та співавтори *(2012)* у контексті реалізації загальної психічної активації, відповідають, на їхню думку, маутнерівським клітинам *(Mauthner cells*[6]*)* заднього мозку риб та амфібій.

Великі нейрони Gi дорослої миші, на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012), I. Tabansky* та співавторів *(2018)*, інтегрують інформацію від різних відділів ЦНС[7] і відсилають збуджувальні проекції 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[8] I. Tabansky та співавтори *(2018)* виявили, що такі проекційні нейрони активно експресують eNOS, синтезують NO[9], перебувають у тісному зв'язку з оточуючими судинами і, ймовірно, чинять NO-залежний вплив на локальну перфузію крові. На тлі зміни оточення твари-

---

[1] 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 (том I, с. 340-344),* 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)*.

[2] 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.

[3] D. W. Pfaff та співавт., 2012 з посиланням на: R. P. Vertes, N. E. Miller, 1976; N. C. Coimbra та співавт., 2006.

[4] Йдеться про великі нейрони *пс. paragigantocellularis*, фактично, LPGi; H.-B. Wu та співавт., 2007.

[5] 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 H1-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.

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mauthner_cell.*

[7] "*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 [Ramón-Moliner E, Nauta WJ (1966) The isodendritic core of the brain stem. J Comp Neurol 126:311–335]..." (I. Tabansky та співавт., 2018)*. Розмір тіла досліджуваних нейронів у миші автори означують середньою величиною у 40 мкм, у людини — 100 мкм.

[8] Аналіз мРНК, які транслюються у момент забору матеріалу — метод "*retro-TRAP*" *("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*".

[9] "*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". (I. Tabansky та співавт., 2018)*.

ни[1] 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 проектування 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 кіркової 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[2] у модуляції впливу терміналей перфорантного шляху гіпокампа[3] на активність нейронів гранулярного шару зубчатої звивини[4] *(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[5])* — 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[6])*, участь у реалізації контекстуального підлаштування найрізноманітніших функцій організму[7]. X. Liu та співавтори *(2016)*, дослідивши основні електрофізіологічні властивості нейронів Gi на прижиттєвих зрізах довгастого мозку миші у різні терміни постнатального періоду[8], встановили, що дозрівання нейронів ядра узгоджено з розгортанням типової спонтанної поведінкової активності[9]; 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 *(increased behavioral responsivity)*.

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[10] 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.)*.

---

[1] "*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." (I. Tabansky та співавт., 2018)*.

[2] Візуально, виходячи з даних, представлених на *Fig. 4* у цитованій роботі J. Winson *(1981)*, йдеться про Gi і GiV.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path;* див. том II, с. 20-22.

[4] Див. том II, с. 24.

[5] *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")*.

[6] З посиланням на: Holstege, G. et al. *(2012)* The somatic and emotional motor systems. In Neuroscience in the 21st Century *(Pfaff, D.W., ed.),* SpringerVerlag.

[7] Згідно з цитованим D. W. Pfaff та співавторів *(2012)* терміном G. Holstege *(2014)*, ця функція позначається як *"level setting": "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".* 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.)*.

[8] У період від 3-ї до 6-ї доби після народження.

[9] Тест відкритого поля, оцінка параметрів загальної рухової активності, рухів голови.

[10] *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.*

Узагальнюючи наявну інформацію, можна стверджувати, що вентролатеральну ділянку *nc. reticularis paragigantocellularis (LPGi)*[1] — 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[2].

У літературі наявна тенденція до ототожнення терміна "*nc. paragigantocellularis*" *(PGi)*[3] саме з LPGi. Приміром, відоме із сучасних робіт ядро PGi, у піонерських *(J. A. Andrezik* та співавт., *1981*[4]*)* і пізніших *(A. Ishikawa та співавт., 2001)* роботах позначають як *nc. paragigantocellularis lateralis*[5].

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*[6]*)* і, вслід за ними, деякі сучасні автори *(A. Kaeidi та співавт., 2015)*. Із опису розподілу нейронів PGi, котрі проектуються 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)* проекції ретрофаціальної ділянки у блакитне місце, посилаючись на номенклатуру J. A. Andrezik та співавторів *(1977, 1981)*[7], 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)* проекції 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[8], визнаючи неоднозначність вжитку цього анатомічного терміна[9]. 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"*[10]. 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 самий автор,

---

[1] *Nc. reticularis paragigantocellularis lateralis*; англ. — *lateral paragigantocellular reticular nucleus*, LPGi.

[2] Англ. — *rostral ventrolateral medulla; https://en.wikipedia.org/wiki/Rostral_ventrolateral_medulla.*

[3] Англ. — *paragigantocellular nucleus*, PGi.

[4] Andrezik JA, Chan-Palay V, Palay SL. The nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. Anat Embryol. 1981; 161:373–90. Див. також: Andrezik JA, Chan-Palay V, Palay SL, The nucleus paragigantocellularis lateralis in rat. Conformation and cytology. Anat. Embryol. 1981;161:355–71.

[5] Або як *nc. reticularis paragigantocellularis* — у A. J. Beitz та співавторів *(1983);* у цій праці йдеться про ядро, досліджуване J. A. Andrezik і співавторами *(1971)*.

[6] С. 51, підпис до *fig. 2.*

[7] J. A. Andrezik, V. Chan-Palay, 1977; J. A. Andrezik та співавт., 1981 a, b.

[8] "*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.).*

[9] "*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 фрагмента 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".* 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)*".

[10] "*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.).*

цитуючи дані C. Sirieix та співавторів *(2013)* щодо ролі ГАМК-ергічних проекцій LPGi у формуванні REM-сну, відносить джерело цих проекцій[1] саме до RVLM[2].

Словом, враховуючи сучасні 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[3], бароактивовані ГАМК-ергічні нейрони, котрі отримують проекції від NTS, а також як нейрони парафаціальної/ретротрапецієподібної групи *(див. том I, с. 278, 340-344)*, можливо, груп Бьотцінгерівського і пре-Бьотцінгерівського ядер та інших дихальних ядер довгастого мозку *(том I, с. 348-353)*. Беручи до уваги дані стосовно участі нейронів аналогічно позначуваній структурі у регуляції ерекції і, можливо, інших аспектів статевої поведінки[4], а також REM-сну[5], стає очевидною необхідність уточнення понять LPGi та PGi, хоча перекриття ділянок мозку, позначуваних цими термінами, на наш погляд, очевидне.

Серед нейронів PGi описано ацетилхолінергічні[6], 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[7])* констатує наявність серед PGi гальмівних ГАМК-ергічних нейронів.

локалізація структури, позначуваної як LPGi

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; Aston-Jones та співавт., 1991)*. Ростральна частина PGi[8] дорослого щура, ймовірно, отримує проекції 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[9], латеральної частини парабрахіального комплексу і ядра Кьолікера – Ф'юза, дорзальної[10] 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 проекції від NTS, менш інтенсивні — ймовірно, від *nc. reticularis centralis pars dorsalis*[11], 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[12], від дорзальної частини ЦСР *(E. J. Van Bockstaele та співавт.,*

[1] У C. Sirieix та співавт., 2013 — ГАМК-ергічні нейрони LPGi.

[2] "*Recent studies have suggested that the lateral paragigantocellular nucleus (LPGi) [J. A. Andrezik та співавт., 1981], **otherwise defined as the rostral ventrolateral medulla** [виділено нами — B. M.] 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 [REM-сон — B. M.]" (C. Sirieix та співавт., 2012)*.

[3] Фенілетаноламін-N-метилтрансферазапозитивні, глутаматергічні *(див. том I, с. 376);* на с. 52 і с. 58 цитованої праці зазначено, що такі проекції цих нейронів складають 21 % від усіх проекцій PGi у блакитне місце. Автори цитують 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). Beyond the fact that retrofacial PGCL or some portion of it projects to the intermediolateral cell column of the spinal cord, information on the efferent connections of this area is scarce and fragmentary (26.32.35). The bulk of this information relies on autoradiographic data in which injection sites far exceeded the size of retrofacial PGCL (26). 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 и соавт., 2013)*.

[4] Y.-C. Liu, B. D. Sachs, 1999; J. J. Normandin, A. Z. Murphy, 2008; J. L. Goodson, M. A. Kingsbury, 2013.

[5] R. Vetrivelan и соавт., 2009; C. Sirieix и соавт., 2012; O. Dergacheva, 2015; J. J. Fraigne и соавт., 2015; див. далі.

[6] Див. також F. E. Sherriff, Z. Henderson, 1994: холінергічні нейрони PGi в межах стовбура формують широке поле проекцій.

[7] Порівняйте інформацію у пп. 5.4.2.1 і 5.4.2.2 цитованої праці.

[8] Тобто юкстафаціальна частина, розташована поблизу рухового ядра лицевого нерва.

[9] *Paraolivary area*; максимальна кількість проекцій.

[10] Максимальна кількість проекцій.

[11] В оригіналі — "*medullary reticular formation, dorsal*".

[12] В оригіналі — "*lateral tegmental field*".

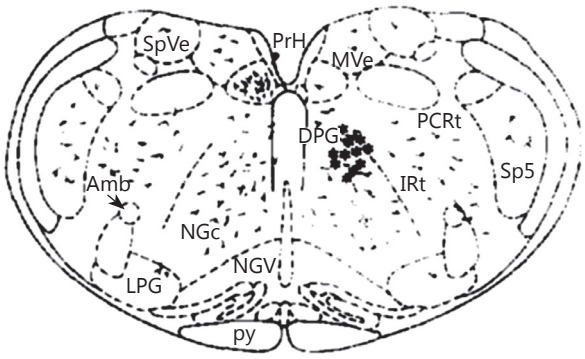


Рис. 109 . Ядра довгастого мозку щура. GiA не позначено. T. Ohtake *(1992)*. Умовні позначення: Amb — ambiguus nucleus; DPG — dorsal paragigantocellular nucleus; IRt — intermediate reticular nucleus; LPG — lateral paragigantocellular nucleus; MVe — medial vestibular nucleus; NGc— gigantocellular reticular nucleus; NGV — gigantocellular reticular nucleus, ventral part; PrH — prepositus hypoglossal nucleus; PCRt — parvocellular reticular nucleus; py — pyramidal tract; Sp5 — spinal trigeminat nucleus; SpVe — spinal vestibular nucleus

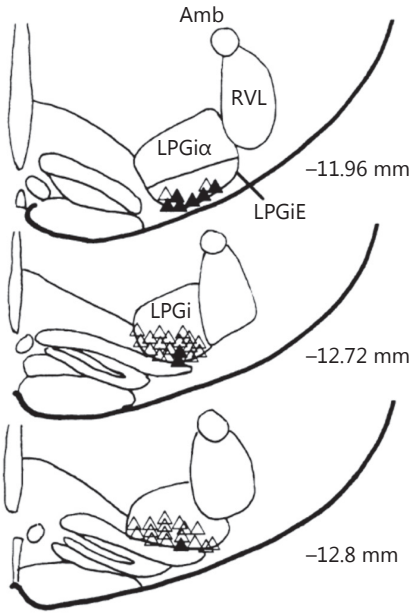


Рис. 110. Рівень довгастого мозку. A. Ishikawa і співавтори *(2001)*. Зверніть увагу на близькість розташування LPGi до структури, позначеної авторами як 'rostroventrolateral reticular nucleus' *(RVL)*, котра, фактично, відповідає RVLM. Умовні позначення: Amb — ambiguus nucleus; RVL — rostroventrolateral reticular nucleus; LPGi — lateral paragigantocellular nucleus; LPGiα — alpha part of the LPGi; LPGiE — external part of LPGi. Цифрами позначено координати зрізу на передньо-задній стереотаксичній осі

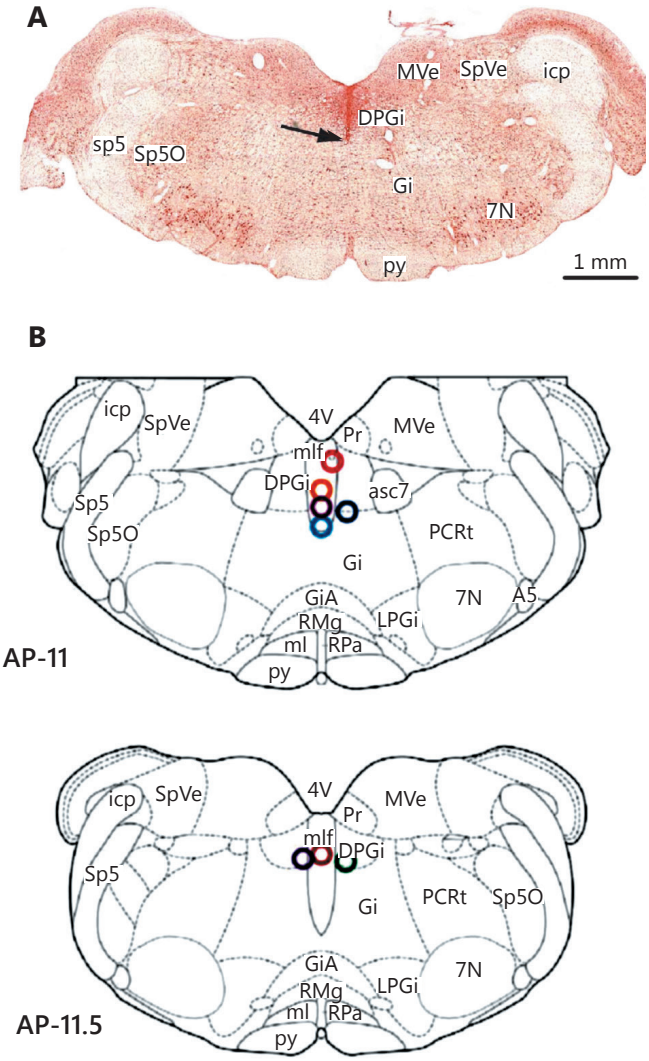


Рис. 111. Нейронні групи заднього мозку щура. O. Clement та співавтори *(2014)*.
GiV не позначено. Умовні позначення: AP — координати поперечного зрізу на передньо-задній стереотаксичній осі мозку; 7N — facial nerve; 4V — 4th ventricle; DPGi — dorsal paragigantocellular reticular nucleus; Gi — gigantocellular reticular nucleus; GiA — gigantocellular reticular nucleus, alpha part; icp — inferior cerebellar peduncle; LPGi — lateral paragigantocellular reticular nucleus; mlf — medial longitudianl fasciculus; MVe — medial vestibular nucleus; PCRt — parvicellular reticular nucleus; Pr — prepositus nucleus; py — pyramidal tract; RMg — raphe magnus nucleus; RPa — raphe pallidus nucleus; sp5 — spinal trigeminal tract; Sp5O — spinal trigeminal nucleus, oral part; SpVe — spinal vestibular nucleus

1993). За узагальненими даними G. Aston-Jones та співавторів *(1991)*, ретрофаціальна частина PGi отримує найбільш значимі аферентивід паравентрикулярного ядра і латеральної частини гіпоталамуса, ЦСР, навколошлуночкової ділянки[1], 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 проекції від глибокого шару сірої речовини верхнього горбка *(colliculus superior)*, поверхневого шару нижнього горбка *(colliculus inferior)*, міжгорбкового ядра[2], BNST, паравентрикулярного ядра і задньої частини гіпоталамуса, *nc. precommissuralis*[3], глибокого середньомозкового ядра[4], від ЦСР, *nc. reticularis lateralis*, а також від системи трійчастого нерва[5]. Аферентивід каудальної частини медіальної преоптичної ділянки[6], центрального ядра мигдалеподібного комплексу — більш виражені у самців; аферентивід *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 аферентиактивуються у відповідь на статеву стимуляцію[7], найбільш інтенсивні від нейронів *nc. paraventricularis hypothalami*[8], найменш інтенсивні — від нейронів ЦСР, у самців — найінтенсивніші від медіальної преоптичної ділянки.

ЕферентиPGi щура *(P. G. Guyenet, B. S. Young, 1987)*: NTS, блакитне місце[9], бічні роги, пластина X та *nc. intercalatus* на рівні грудного відділу спинного мозку й L_1 — найбільше число проекцій; дорзолатеральне ядро парабрахіального комплексу, ядро Кьолікера – Ф'юза, *nc. interpositus hypoglossi*, *nc. nervi hypoglossi* й каудальна частина вентролатеральної ділянки довгастого мозку *(CVLM)* — проміжна кількість проекцій; найменше проекцій виявлено у речовину шийного відділу спинного мозку *(C_5)* та у *nc. raphes pailidus*.

Ранні дослідження аферентації блакитного місця ідентифікували у якості найбільш значимих джерел PGi та навколопучкову ділянку *(perifascicular area) nc. prepositus hypoglossi*[10] *(G. Aston-Jones і співавт., 1991 з посиланням на G. Aston-Jones і співавт., 1986 а);* найістотнішими для регуляції активності нейронів блакитного місця вважали глутаматергічні проекції PGi і ГАМК-ергічні проекції *nc. prepositus hypoglossi. При цьому* G. Aston-Jones та співавтори *(1991)* констатували гетерогенність популяції нейронів PGi, котрі проектуються 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[11], VIII і X сірої речовини. За даними H. Liang і співавторів *(2015)* значна кількість нейронів LPGi миші проектується 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[12] та мотонейронах нижніх грудних сегментів[13].

Найновіші дані *(P. Capelli та співавт., 2017)* свідчать, що у шийний відділ спинного мозку *(C_4–C_8, гомолатерально)* дорослої миші проектуються[14] 12.5% нейронів іпсилатерального і 9% контралатерального LPGi; серед нейронів LPGi наявні просторово не розмежовані популяції глутамат- та гліцинергічних нейронів. Спінальних проекцій GAD65-позитивних[15] 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)*.

---

[1] Найімовірніше, йдеться про специфічну ділянку SOM — *supraolivary medulla*, див. далі.

[2] В оригіналі — "*intercollicular nucleus*".

[3] В оригіналі — "*precommissural nucleus*".

[4] Англ. — *deep mesencephalic nucleus*.

[5] В оригіналі — "*motor root of the trigeminal nerve*".

[6] Англ. — *medial preoptic area*, MPO.

[7] Оцінювали за експресією білка ранньої відповіді Fos через 1 год після копуляції.

[8] В оригіналі — *paraventricular hypothalamus*.

[9] В основному, від ретрофаціальної частини ядра й розташованих у ній C1-нейронів.

[10] "*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 и соавт., 1991 з посиланням на G. Aston-Jones та співавт., 1986 а)*.

[11] У тому числі у *nc. intermediolateralis*, тобто у бічних рогах.

[12] Візуалізовано при введенні маркеру поблизу *nc. ambiguus*.

[13] Візуалізовано при введенні у ділянку, що захоплює *nc. ambiguus* і розташовану латеральніше речовину мозку.

[14] Дані наведено приблизно, виходячи зі стовпчикової діаграми — *Fig. 1b.*

[15] *Glutamte decarboxylase*, фермент синтезу ГАМК.

У плода людини на 19–22-му тижні гестації *(N. Zec, H. C. Kinney, 2001)* виявляють зв'язки[1] 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*[2], 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[3], 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[4] нейронів LPGi, але не GAD_{65}-позитивних[5], 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[6] 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 проектуються 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 и соавт., 2003; H. Liang и соавт., 2015). Нейрони LPGi, як і інших частин RVLM, беруть участь у реалізації поведінкових компонентів психічної активації *(behavioral arousal)*, у больовому сприйнятті, обробці вісцерогенної та барогенної інформації, у симпатичній та парасимпатичній регуляції, зокрема, функції серцево-судинної системи[7] тощо *(оглянуто H. Liang і співавт., 2015)*. Вентральна частина нейронів LPGi прямо *(A. Zagon и соавт., 1994)* проектується у MPFC, у так зване *"вісцеромоторне поле кори" (оглянуто A. Ishikawa и соавт., 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[8], реалізуються, ймовірно, через її проекції у блакитне місце *(E. J. Van Bockstaele, G. Aston-Jones, 1995)*[9].

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[10], що відіграє ключову роль в інтеграції активності окорухових м'язів під час горизонтальних

---

[1] 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 проектування LPGi.

[2] В оригіналі — "*intermediate reticular zone*"; *Fig. 3*.

[3] Англ. — *central tegmental tract*.

[4] Відповідно, *vesicular GABA transporter і glycine transporter 2*, переносники вказаних медіаторів у синаптичні везикули.

[5] *Glutamte decarboxylase*, 65 kDa, фермент синтезу ГАМК.

[6] Серед досліджених ядер ретикулярної формації довгастого мозку.

[7] 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)*.

[8] *"Arousal/vigilance"*.

[9] Стосовно можливості передачі впливів зазначених модальностей через PGi у блакитне місце, деякі автори *(A. J. Beitz та співавт., 1983; Aston-Jones та співавт., 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".* Така можливість доведена стосовно аферентів, котрі надходять у ядро від NTS *(G. Aston-Jones та співавт., 1991 з посиланням на 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)*.

[10] 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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_prepositus; O. Clement та співавт., 2014; W. N. Butler, J. S. Taube, 2015).* Ядро є одним із джерел мохоподібних волокон мозочка, містить великоклітинну і дрібноклітинну порції *("magnocellular and parvocellular divisions"),* 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 *(більшість з них ГАМК-ергічні)* і типу В *(більшість — глутаматергічні, невелика частка — гліцин- та холінергічні)* у ядрі приблизно однакова *(Ibid.).* Більшість ГАМК-ергічних нейронів ядра зосереджена у дрібноклітинній його частині, глутаматергічних — у великоклітинній *(оточені*

рухів очних яблук і горизонтального наведення погляду; діє у тісній взаємодії з вестибулярними та мозочковими групами окорухової інтеграції[1], забезпечує пов'язаний з вестибулярною системою вхід на мережу клітин напрямку голови[2]. 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[3] 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*[4] до рівня каудальної частини *nc. n. abducentis*[5], де продовжується у *nc. reticularis pontis caudalis*[6].

Зв'язки. За даними T. Ohtake *(1992)*, висхідні проекції DPGi дорослого щура закінчуються у дорзальній частині NTS, *nc. ruber*, *nc. interpeduncularis*[7], BNST, *nc. septalis lateralis*, у товщі підсклепінного органа *(organum subfornicale)*. Найчисленніші проекції відмічено у *nc. motorius n. trigemini, nc. n. facialis (pars lateralis et dorsolateralis)*, *nc. prepositus hypoglossi*[8]. За даними K. E. Krout та співавторів *(2002), ncc. intralaminares thalami* отримують проекції, окрім іншого, від *DPGi*. Непрямі функціональні дані *(O. Clement та співавт., 2014)* свідчать про можливі зв'язки ядра з адренергічними й норадренергічними[9], серотонінергічними[10], холінергіч-

---

навколонейрональною сіткою матриксних макромолекул). Серед нейронів ядра наявні ГАМК/ацетилхолінергічні, володіють мультиполярною морфологією з радіарними дендритами, віддають проекції у межах ядра і в так звану *"дорзальну шапку"* нижньої оливи *(Y. Saito та співавт., 2014; стосовно означеної частини оливного комплексу — "caudal dorsal cap of the medial accessory subdivision of the inferior olive" — 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)*. За даними C. D. Balaban та G. Beryozkin *(1994)*, каудальна частина *nc. prepositus hypoglossi* відсилає іпсилатеральні проекції у медіальну додаткову оливу. **Аферен ти 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 [flocculus], приклаптика [paraflocculus] і ніжки I);* меншою мірою — *nc. interstitialis (Cajali; ростральний елемент медіального поздовжнього пучка), 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 *(англ. — central cervical nucleus; охоплює пластину VII верхніх шийних сегментів, елемент соматосенсорної системи; http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1648).* **Еферен ти ядра у кішки** *(R. A. McCrea, R. Baker, 1985):* кора великого мозку, вестибулярні ядра *(особливо медіальне, нижнє й вентролатеральне, поле [ядро] X),* нижній оливний комплекс *(контрлатеральна "дорзальна шапка" нижньої оливи й іпсилатеральне під'ядро B медіальної додаткової оливи — "subnucleus B of the medial accessory olive"),* присередина ретикулярна формація мосту і довгастого мозку, ретикулярна формація навколо *nc. parabigeminalis (парне, містяться 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),* контрлатеральний верхній горбик і переддахівка *(передпокрівля; pretectum),* контрлатеральне *nc. abducens,* іпсилатеральна передня частина *nc. n. oculomotorii (іннервує медіальний прямий м'яз очного яблука), corp. geniculatum laterale (pars ventralis), nc. centralis lateralis таламуса;* менш інтенсивні проекції ядра знайдено у контралатеральних *nc. spinalis n. trigemini,* шовних групах мосту, *nc. accessorii n. oculomotorii (Edinger – Westphal), zona incerta, nc. paracentralis* таламуса. Значна кількість проекцій ядра забезпечується великими нейронами; малі нейрони проектуються у нижній оливний комплекс, мультидендритні нейрони — у клаптик мозочка *(R. A. McCrea, R. Baker, 1985)*.

[1] 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.

[2] Нейрони лімбічної системи, активність яких залежить від напрямку голови тварини у просторі *(J. S. Taube та співавт., 1990 а, б, 2007; див. том II, с. 73)*.

[3] *Picrotoxin*; 0.25 мг / 250 нл.

[4] Зріз "*obex +6 mm*", *fig.* 8.23 у G. Paxinos та співавторів *(2012)*.

[5] Зріз "*obex +15 mm*", *fig.* 8.32 у G. Paxinos та співавторів *(2012)*.

[6] 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*".

[7] *Pars [subnucleus] rostrolateralis*; розташоване у покриві середнього мозку, між ніжками мозку.

[8] Загалом, *nc. n. facialis* отримує проекції в основному від Gi, підсклепінний орган — від каудальної частини того ж ядра, *nc. ruber* — від DPGi, *nc. interpeduncularis, pars rostrolateralis* — від рострального частини DPGi.

[9] Групи A1/C1, A2/C2, A5, A6 і A7.

[10] *Nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes medianus*, а також групи B9 і B3.

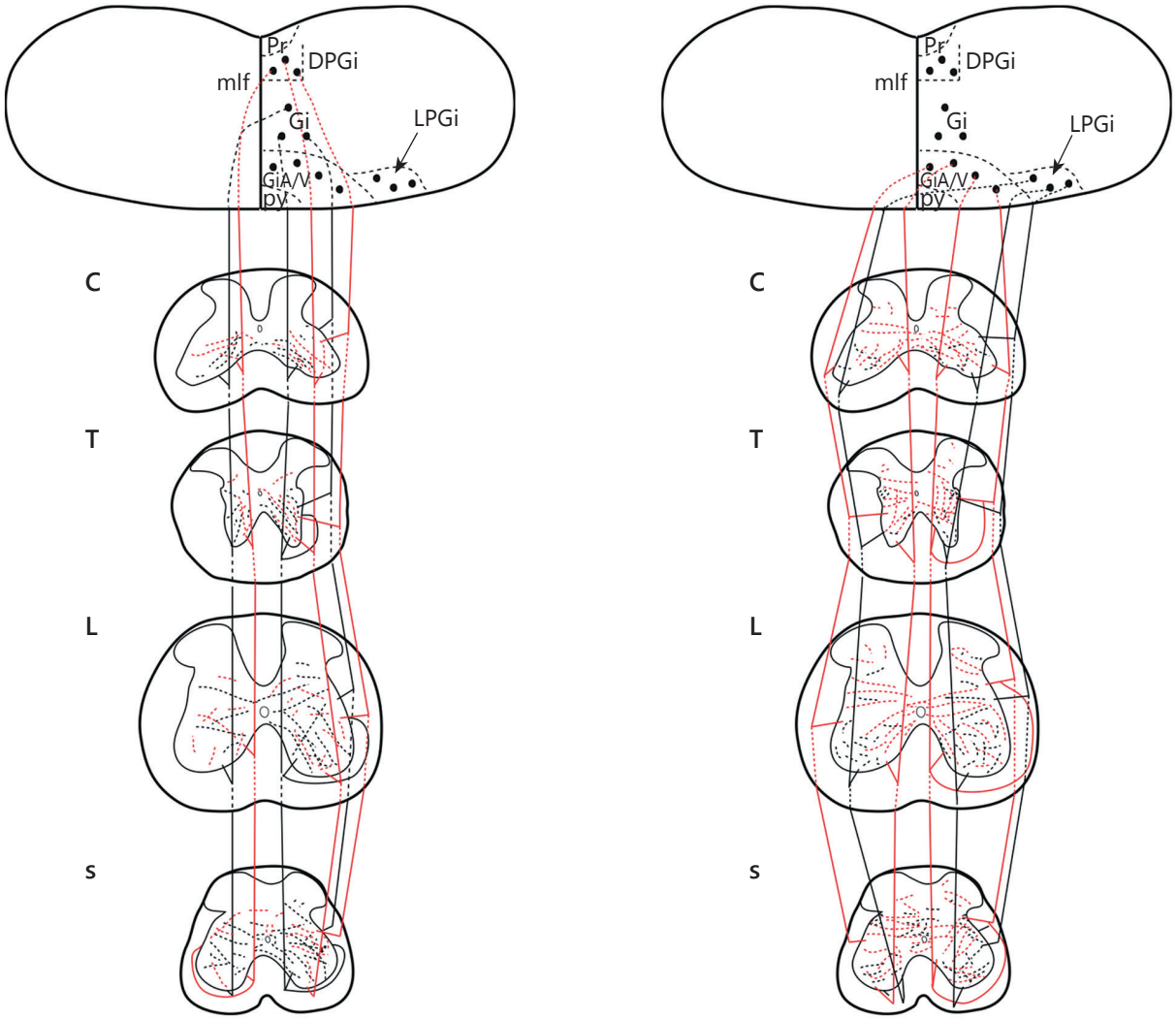


Рис. 112. Схема спинномозкових проекцій ретикулярної формації стовбура, у тому числі Gi, GiA, GiV, DPGi і LPGi. H. Liang і співавтори *(2015)*

ними[1], гістамінергічними[2] і орексинергічними[3] групами нейронів. Невелика кількість нейронів DPGi відсилає двобічні спінальні проекції, 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)*.

[1] Ядро горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, великоклітинне преоптичне ядро *(англ. — magnocellular preoptic nucleus)*, *nc. septalis medialis*, задня частина *subst. innominata*, ППЯ, ЛПЯ.

[2] Вентральна частина *nc. tuberomamillaris*.

[3] Див. том I, с. 304. O. Clement та співавтори *(2014),* посилаючись на R. Goutagny та співавторів *(2008)*, вважають проекції 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]*".

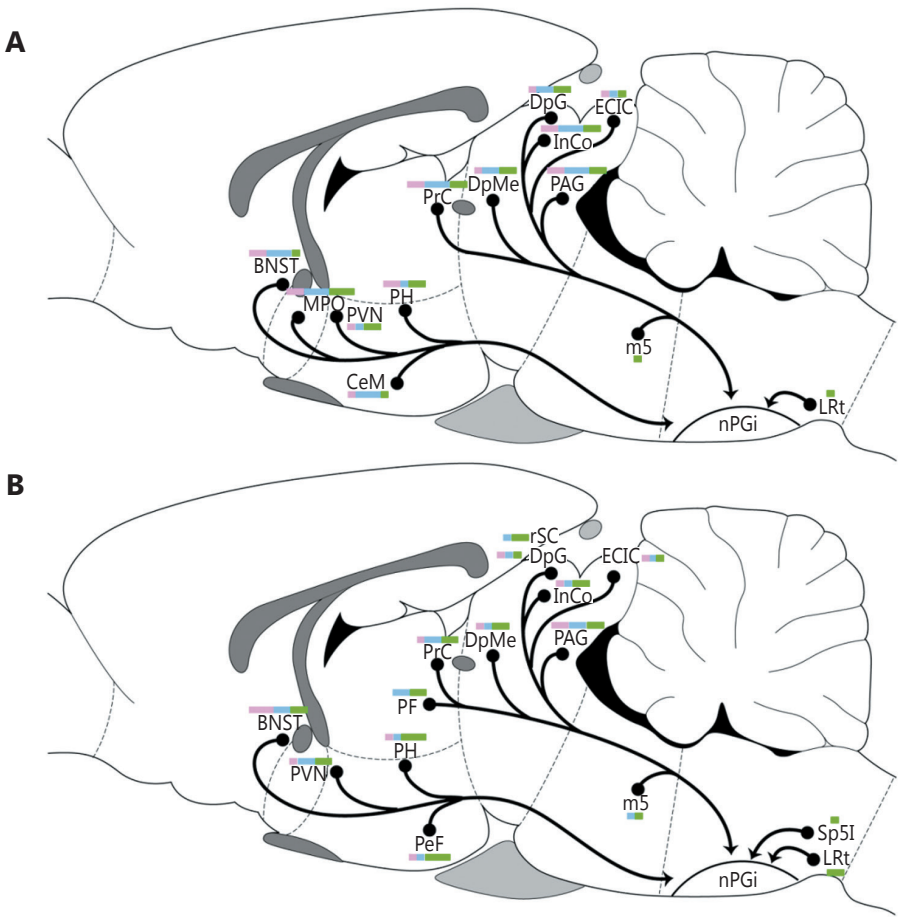


Рис. 113. Аференти структури стовбура мозку дорослого щура, позначуваної як "*nucleus paragigantocellularis (nPGi)*": **A** — у самців. **B** — у самок. J. J. Normandin і A. Z. Murphy *(2008)*. Умовні позначення: BNST — bed nucleus of the stria terminalis; CeM — central amygdala; DpG — deep gray layer of the superior colliculus; DpMe — deep mesencephalic nucleus; ECIC — external cortex of the inferior colliculus; InCo — intercollicular nucleus; LRt — lateral reticular nucleus; m5 — motor root of the trigeminal nerve; MPO — medial preoptic area; PAG — periaqueductal gray; PeF — perifornical nucleus; PF — parafascicular thalamic nucleus; PH — posterior hypothalamus; PrC — precommissural nucleus; PVN — paraventricular hypothalamus; rSC — rostral superior colliculus; Sp5I — interpolar spinal trigeminal nucleus.
Рожевим позначено відносну густину мічених клітин, котрі експресували естрогеновий рецептор ERα, синім — відносну густину мічених клітин, котрі експресували андрогеновий рецептор AR, зеленим — відносну густину мічених клітин, котрі експресували білок Fos на момент забиття через 1 год після останньої копуляції

Функції. Бере участь у регуляції REM-сну *(оглянуто O. Clement та співавторами, 2014)*[1]. Електрична стимуляція ділянки *nc. prepositus hypoglossi*[2] 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[3]. Більшість REM-активних впливів на блакитне місце на тлі REM-гіперсомнії у щура надходять від DPGi *(L. Verret та співавт., 2006)*. Інші напрямки проектування DPGi у ділянки, відповідальні за індукцію неспання, включають серотонінергічні популяції *nc. raphes dorsalis*, холінергічну популяцію ЛПЯ, меншою мі-

[1] 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 glutamate decarboxylase 67; E. Sapin та співавт., 2009)*; ймовірно, саме вони пригнічують нейрони блакитного місця, активні під час неспання *(M. Ennis, G. Aston-Jones, 1989; D. Gervasoni та співавт., 1998)*.

[2] *Nc. prepositus hypoglossi* вентрально межує з DPGi.

[3] Антагоніст $ГАМК_A$-рецепторів.

рою оксинергічні нейрони гіпоталамуса[1]. За даними O. Clement та співавторів *(2014)*, введення мусцимолу[2] у DPGi задля інактивації нейронів ядра супроводжується натомість суттєвим збільшенням кількості активних, c-Fos-позитивних нейронів у Gi[3], 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 оксинергічних 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*[4]; 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[5] і ростральною частиною NTS, вентрально — з *nc. ambiguus*. Каудально продовжується у *nc. reticularis dorsalis*, рострально — межує[6] з *nc. reticularis pontis caudalis (миша, людина; наводимо за: G. Paxinos та співавт., 2012; P. Capelli та співавт., 2017, з посиланням на: K. B. Franklin, G. Paxinos, 2007[7])*. 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[8], від нейронних груп гіпоталамуса — заднього поля й *nc. tuberomammillaris*, *nc. paraventricularis*, від іпсилатеральної дорзомедіальної і вентролатеральної частини ЦСР[9], ядра Едінгера – Вестфаля *(Edinger – Westphal)*[10], від ретикулярної формації середнього мозку *(двобічно)* і прилеглого *nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch)*, контрлатерального верхнього горбка[11], чорної речовини і ретрорубрального поля[12], від *nc. mesencephalicus n. trigemeni*[13], ядра Кьолікера – Ф'юза *(Kolliker – Fuse)*[14], від блакитного місця і *nc. locus subcoeruleus*, від ЛПЯ, ППЯ і клиноподібного ядра[15]; 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*, рострал-

[1] O. Clement та співавт., 2014, з посиланням на: D. Gervasoni та співавт., 2000; H. S. Lee та співавт., 2005; R. Goutagny та співавт., 2008.

[2] *Muscimol*, агоніст $ГАМК_A$.

[3] Але не у *nc. reticularis parvocellularis (PCRt)* і *nc. prepositus hypoglossi*, де збільшення активності виявилося статистично недостовірним.

[4] Йдеться про *subnucleus oralis nc. spinalis n. trigemini*.

[5] *Ncc. vestibulares*.

[6] За іншою версією — розташовується кінцем дорзальніше *(https://en.wikipedia.org/wiki/Parvocellular_reticular_nucleus)*.

[7] Franklin K. B., Paxinos G. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates 3rd edn *(Elsevier, 2007)*.

[8] 40 % аферентів від каудовентральної частини центрального ядра мигдалеподібного комплексу і латеральної частини BNST — речовина-P-позитивні *(Ibid.)*.

[9] Проектується у центральну та вентральну частину *nc. reticularis parvocellularis*, значна кількість аферентів — метіонін-енкефалін- або речовина-P-позитивні *(Ibid.)*.

[10] Практично усі аференти від цього ядра до *nc. reticularis parvocellularis* речовина-P- або холін-ацетилтрансферазапозитивні *(Ibid.)*.

[11] *Colliculus superior*; невелика кількість аферентів.

[12] Незважаючи на попередні дані, виявлено поодинокі аференти.

[13] Поодинокі аференти, від великих нейронів ядра.

[14] Переважно аференти вентральної частини PCRt.

[15] 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)*".

на частина *nc. raphes magnus*, *nc. raphes obscurus* й *nc. raphes dorsalis*[1]; LPGi, Gi, *nc. reticularis paramedianus*[2]; латеральні відділи ретикулярної формації довгастого мозку, включаючи контрлатеральне PCRt, *nc. reticularis dorsalis (DRt)* одразу вентральніше NTS[3]; медіальна і вентролатеральна частина NTS[4]; *nc. retrotrapezoideus*[5]. PCRt дорослого щура отримує також аферентн від ядер мозочка[6] *(J. A. Rubertone та співавт., 1990*[7]*)*, первинної рухової, первинної і вторинної соматосенсорної кори, гранулярної й агранулярної кори острівця[8] *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1992*[9]*)*. За цими ж даними, від BNST, *subst. innominata*, центрального ядра мигдалеподібного комплексу, від поля H2 Фореля, *area hypothalamica lateralis*, *subst. nigra pars reticulata* PCRt отримує іпсилатеральні проекції; від парабрахіального ядерного комплексу, *nc. supratrigeminalis*, дорзомедіальної частини *nc. principalis n. trigemini*, *nc. subcoeruleus*, великоклітинної частини ретикулярної формації мосту[10], *nc. reticularis intermedius*, *nc. vestibularis medialis*, *nc. vestibularis inferior*[11], DPGi, GiA, GiV, *nc. reticularis centralis*[12], RVLM[13], CVLM[14], шийних сегментів спинного мозку PCRt отримує в основному двобічні проекції.

Еферентн. За даними R. P. Vertes та співавторів *(1986),* висхідні проекції 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; проекції 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 проектування ростральної частини PCRt[15]. **1.** Висхідні проекції[16] охоплюють *nc. motorius n. trigemini*[17], *nc. spinalis n. trigemini*, блакитне місце, ретикулярну формацію мосту, а також ядро Кьолікера – Ф'юза, латеральну і медіальну частини парабрахіального комплексу. **2.** Низхідні проекції 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[18], *nc. reticularis magnocellularis*, *nc. reticularis paramedianus*, ядра шва й інші, описані для іпсилатерального проектування PCRt ростральні й каудальні ділянки стовбура. Загалом, за даними антероградного мічення[19] ростральна *(й деякі інші)* частини PCRt дорослого щура відсилає проекції у *nc. mesencephalicus n. trigemini*, блакитне місце, ядро Баррінгтона[20], дорзальне ядро покриву[21], 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.*

---

[1] Джерела серотонінергічних аферентів центральної і вентральної частини PCRt; середня кількість волокон.

[2] Аферентн центральної і вентральної частини PCRt; поодинокі волокна.

[3] Аферентн центральної і вентральної частини PCRt; деякі з цих проекційних нейронів — холін-ацетилтрансферазапозитивні.

[4] Проектується у центральну та вентральну частину *nc. reticularis parvocellularis*, певна кількість аферентів — метіонін-енкефалін- або речовина-Р-позитивні *(Ibid.)*.

[5] Аферентн вентральної частини PCRt; невелика кількість волокон.

[6] Мічені нейрони виявлено у дорзолатеральній випуклості *("dorsolateral protuberance")* контралатерального *nc. medialis cerebelli (s. nc. fastigii),* ділянках *nc. lateralis cerebelli (s. nc. dentatus)* двобічно *("dorsolateral hump region and large celled subgroup"),* меншою мірою — у середній частині контрлатерального *nc. medialis cerebelli,* а також обох *nc. interpositus (nc. emboliformis + nc. globosus)*.

[7] Ретроградне фарбування після введення у ядро 10 % розчину пероксидази хрону, horseradish peroxidase, HRP.

[8] Більш виражені аферентн від контрлатеральних ділянок кори; аферентн від вторинної соматосенсорної кори — лише контрлатеральні.

[9] Ретро- і антероградне фарбування з використанням, відповідно, пероксидази хрону або пероксидази хрону з аглютиніном зародків пшениці, wheatgerm agglutinin, WGA-HRP.

[10] В оригіналі — *"pontine reticular formation, magnocellular part"*.

[11] В оригіналі — *"descending vestibular nucleus"*.

[12] В оригіналі — *"dorsal reticular nucleus, ventral reticular nucleus"*.

[13] В оригіналі — *"rostroventrolateral reticular nucleus"*.

[14] В оригіналі — *"caudoventrolateral reticular nucleus"*; іпсилатеральні проекції.

[15] *"Rostral parvocellular reticular formation*' — rPCRt; у іншому місці автори розкривають цю саму абревіатуру як *"rostral parvocellular reticular nucleus"*.

[16] 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.

[17] Кінцеві відділи проекційних волокон ядра формують кошикоподібні структури навколо мотонейронів трійчастого нерва.

[18] 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*.

[19] *Phaseolus vulgaris leucoagglutinin*; PHA-L.

[20] Англ. — *Barrington's nucleus*.

[21] *Dorsal tegmental nucleus (nucleus of Gudden); https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

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*[1], *nc. linearis*, *nc. supratrigeminalis*, *nc. reticularis paramedianus*, *nc. reticularis paragigantocellularis*[2], 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[3]. Однак, за даними C. *Anaclet* та співавторів *(2010)* двобічне руйнування парамедіанної зони ретикулярної формації довгастого мозку дорослого щура на рівні ростральної частини *nc. n. hypoglossi*[4] чи ростральної частини PCRt[5], але не каудальної частини PCRt[6] чи сублатеродорзального ядра[7], зменшує або й вимикає фазичну активність жувального м'яза *(musculus masseter)* під час REM-сну, однак не впливає на активність зовнішніх м'язів очного яблука і шиї. При цьому двобічне ушкодження ростральної частини PCRt збільшує частку загальної тривалості активного неспання, зменшує частку неспання спокою, NREM-сну, тонічної та фазичної частин REM-сну[8]. Вірусне вимкнення експресії VGLUT2 у нейронах ростральної частини PCRt миші[9] 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*[10] містить глутаматергічні *(а також ГАМК-ергічні, холінергічні і NOS-позитивні)* нейрони, котрі синапсують з мотонейронами під'язикового *(C. Anaclet та співавт., 2010*[11]*)* і, ймовірно, лицевого нерва *(C. Anaclet та співавт., 2010*[12]*)*, 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 присередині ділянки ретикулярної формації; у такому складі ядро отримує аферентн від ядра шатра мозочка і кори великого мозку *(лобової і тім'яної ділянок)*, нечисленні проекції — від спинного мозку, верхнього горбка, інших ретикулярних ядер мосту; ядро відсилає проекції у мозочок, Gi, *nc. ambiguus* і спинний мозок[13], бере участь у регуляції рухової активності, в тому числі окорухової, модулює функцію серцево-судинної системи *(M. Miura, D. J. Reis, 1971, 1972)*.

---

[1] В оригіналі — "*dorsal and ventral nuclei of the medulla oblongata*".

[2] Ймовірно, йдеться про DPGi і LPGi.

[3] Дослідивши аферентн ядра, автори підсумовують, що PCRt не отримує значимих впливів від вентромедіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку і дорзомедіальної частини покриву мосту — структур, котрі беруть участь у формуванні REM-атонії.

[4] Виходячи з представлених авторами стереотаксичних схем виконання деструктивних втручань *(fig. 2)*, у зону руйнування потрапляють частини Gi, GiV, *nc. reticularis paramedianus [на рівні ростральнoго полюса nc. n. hypoglossi; http//:www.braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=734], nc. raphes obscurus* й *fasc. longitudinalis medialis*; за таких умов ймовірне потрапляння у зону ураження каудальної частини DPGi *[ростральний полюс nc. n. hypoglossi, Fig. 2B, зріз "bregma -12.60 mm"]*, потрапляння у зону ураження LPGi — відсутнє, GiA — малоймовірне.

[5] Від рівня *nc. motorius n. trigemini* ростpально до рівня *genu n. facialis* і *nc. n. abducentis* каудально.

[6] На рівні ростральної частини *nc. n. hypoglossi*.

[7] На рівні верхнього полюса *nc. motorius n. trigemini*.

[8] Спостереження здійснювали наприкінці 2-го тижня після деструкції, аналізували дані спостереження протягом 9:00–12:00 години дня, проводили візуальний, ЕЕГ- та ЕНМГ-моніторинг.

[9] Вік тварин не вказано; процедура унеможливлює транспортування глутамату у синаптичні везикули нейронів і тим самим вимикає їхню глутаматергічну активність.

[10] У вентролатеральних відділах якого розташована частина популяції C1-нейронів — див. том I, с. 376..

[11] З посиланням на J. B. Travers та співавт., 2005.

[12] Першоджерело цієї інформації незрозуміле: у статті J. B. Travers та співавторів *(2005)* аферентн *nc. n. facialis* не вивчали, значимих побічних результатів, які б підтверджували думку C. Anaclet та співавторів *(2010)* щодо аферентації мотонейронів лицевого нерва вказаними ретикулярними ядрами, не наведено.

[13] *https://en.wikipedia.org/wiki/Paramedian_reticular_nucleus (05.12.2019).*

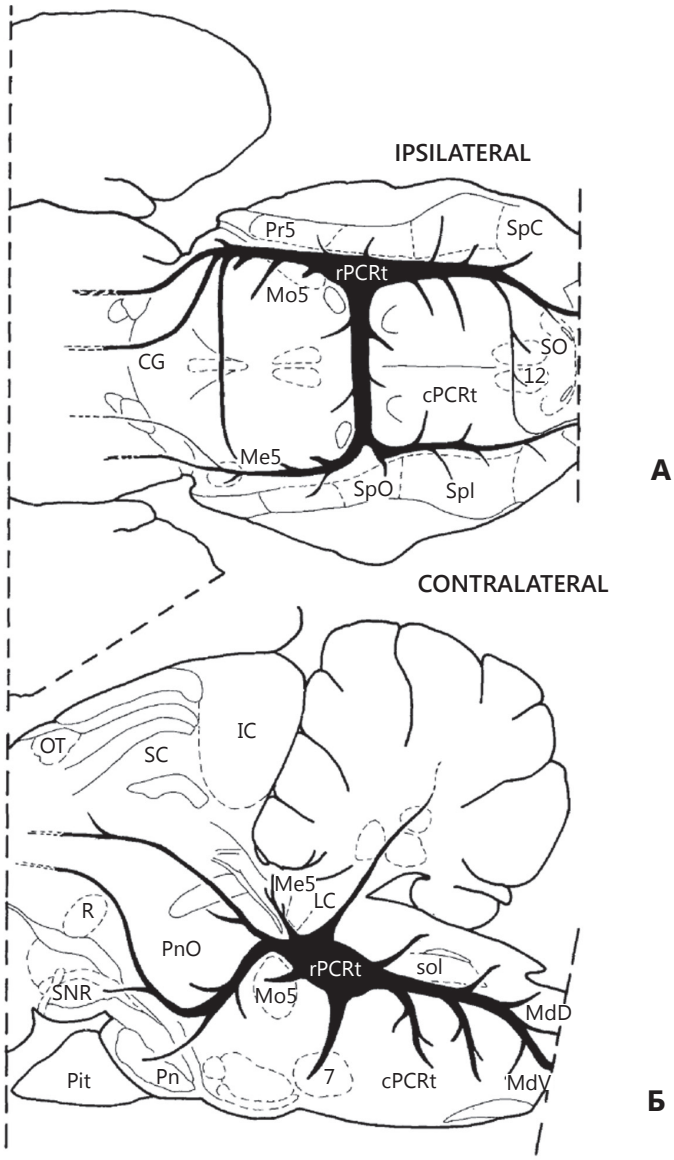


Рис. 114. Еферентн ростральної частини PCRt дорослого щура за G. J. Ter Horst та співавторами *(1991)*.
А — схема, представлена на горизонтальному зрізі стовбура мозку. **Б** — на сагітальному

nc. reticularis dorsalis (DRt)

Разом з *nc. reticularis centralis pars ventralis*[1] 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 проекції 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

[1] У літературі часто позначають як "*ventral reticular nucleus*".

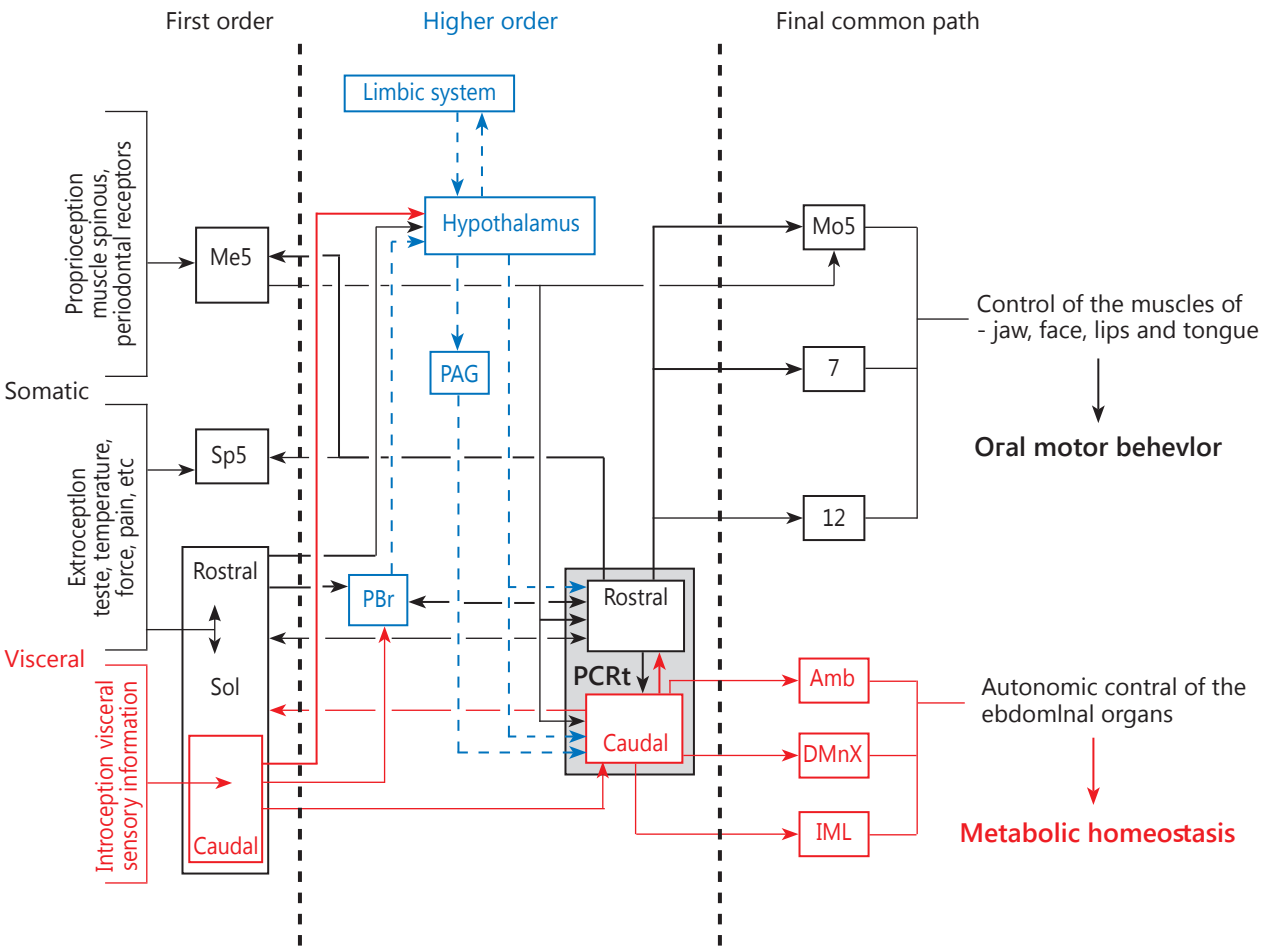


Рис. 115. Зв'язки PCRt у функціональному аспекті згідно з G. J. Ter Horst та співавторами *(1991)*.
Умовні позначення: 7 — facial nucleus; 12 — hypoglossal nucleus; Amb — ambiguus nucleus; CG — periaqueductal gray; cPCRt — caudal parvoceliular reticular nucleus; DMnX — dorsal motor nucleus of the vagus; IC — inferior colliculus; IML — intermediolateral cell column; LC — locus coeruleus; MdD — dorsal nucleus of the medulla oblongata; MdV — ventral nucleus of the medulla oblongata; Me5 — mesencephalic trigeminal nucleus; Mo5 — motor trigeminal nucleus; OT — nucleus of the optic tract; PAG — periaqueductal grey; PBr — parabrachiai nucleus; Pit — pituitary; Pn — pontine nuclei; PnO, pontine nucleus oralis; Pr5 — principal spinal trigeminal nucleus; R — red nucleus; rPCRt — rostral parvoceliular reticular nucleus; SC — superior colliculus; sol — nucleus of the solitary tract; Sp5 — nucleus of the spinal tract of the trigeminal nerve; Spc — caudal nucleus of the spinal tract of the trigeminal nerve; Spl — interpolar nucleus of the spinal tract of the trigeminal nerve; SpO — oral nucleus of the spinal tract of the trigeminal nerve; SNR — substantia nigra, reticular part. *"Соматичні"* ядра на графологічній схемі представлено чорним, *"вісцеральні"* ядра — червоним, шляхи лімбічної системи — синім

(nc. paraventricularis hypothalami), від ЦСР, червоного ядра, глибокого середньомозкового ядра[1], від парабраxіального комплексу, RVLM[2], NTS, *nc. spinalis n. trigemini*, PCRt й інших сітчастих ядер довгастого мозку, від ядер мозочка *(A. Almeida та співавт., 2002)*.

Еферентн. DRt відсилає проекції у найрізноманітніші ділянки мозку, серед яких найбільш значимі наступні: бліда куля, діагональна смуга Брока, медіальна частина перегородкового комплексу, *subst. innominata*, латеральна і задня частина гіпоталамуса, *nc. arcuatus*, *nc. periventricularis*[3], *nc. paraventricularis* і *nc. preopticus*[4]

[1] Англ. — *deep mesencephalic nucleus.*

[2] В оригіналі — "*rostroventrolateral reticular nucleus*".

[3] Яке саме — не зазначено.

[4] Яке саме — не зазначено.

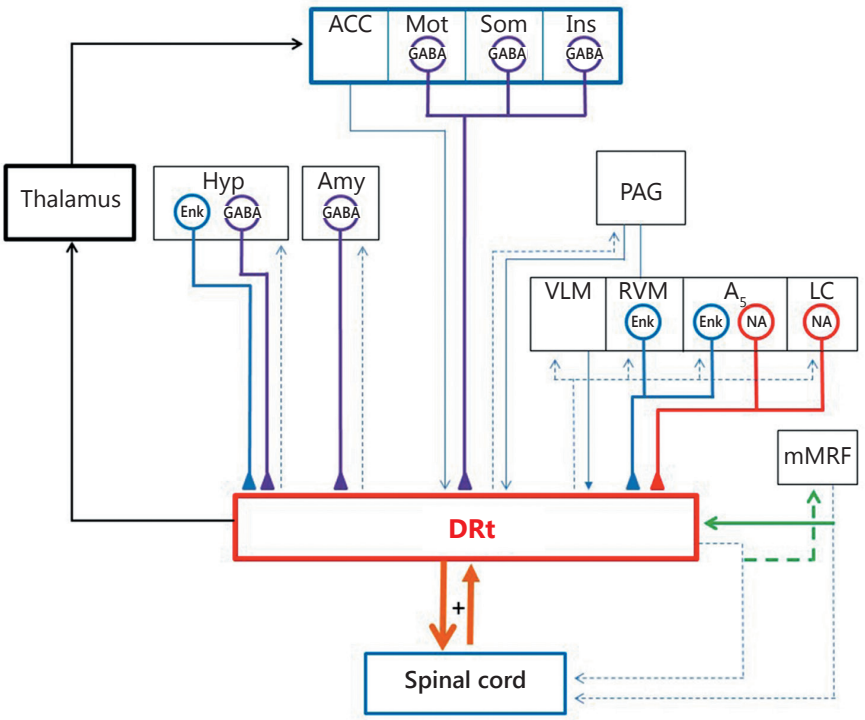


Рис. 116. Зв'язки DRt ссавців під кутом зору його ролі у функції системи сприйняття й полегшення болю згідно з I. Martins та I. Tavares *(2017)*.
Умовні позначення: ACC — anterior cingulate cortex; Enk — enkephalin; GABA — γ-aminobutyric acid; Mot — motor; Som — somatosensory cortex; Ins — insular cortex; Hyp — hypothalamus; Amy — amygdala; PAG — periaqueductal gray; LC — locus coeruleus; mMRF — medial medullary reticular formation; NA — noradrenaline; A5 — норадренергічна клітинна група A5; RVM — rostroventromedial medulla; VLM — ventrolateral medulla.
Товсті фіолетові лінії — ГАМК-ергічні елементи, товсті сині — енкефалінергічні елементи, товсті червоні — норадренергічні елементи. Товстими жовтогарячими лініями позначено реципрокні зв'язки зі спинним мозком, зеленими лініями — реципрокні зв'язки між DRt і медіальними ділянками довгастомозкової ретикулярної формації

гіпоталамуса, *nc. centromedianus*, *nc. paracentralis*, *nc. posterior*, *nc. parafascicularis*, *nc. suprafascicularis*[1] і *nc. ethmoidalis*[2] таламуса, *zona incerta*, глибокі ядра мозочка, ЦСР, глибоке середньомозкове ядро, червоне ядро, чотиригорбкове тіло, *nc. pretectalis anterior*, чорна речовина, парабрахіальний 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[3] 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 проекції каудальних відділів присерединної ретикулярної формації[4], до яких входить, окрім DRt, також і група A1[5], підіймаються латерально, представлені здебільшого у ядрах блакитного місця, у парабрахіальному ядерному комплексі, ЛПЯ, середній частині латеральної ділянки ЦСР мосту. У межах основної частини мосто-довгастомозкової ретикулярної формації присутність таких проек-

[1] У сучасній анатомічній номенклатурі відсутнє, англ. — *suprafascicular nucleus*.

[2] У сучасній анатомічній номенклатурі відсутнє, англ. — *ethmoidal nucleus*.

[3] В оригіналі — "*rostroventromedial medulla*".

[4] 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.

[5] 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 *(nc. medullary reticular nucleus)*.

ційних 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 *(light labeling)* відзначено у *nc. intralaminaris rostralis, nc. reuniens, nc. commissuralis rhomboidalis,* численніше представництво *(moderate labeling)* — у *ncc. paraventriculares thalami.* Значне число проекційних 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 проекції від різних ділянок рухової системи, префронтальної і лімбічної кори, беруть участь щонайменше в обробці ноцицептивної інформації[1], ретрансляції її впливів у афективну й мотиваційну сферу, у формуванні рухових відповідей на больові стимули[2], 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* ростральноно звужується і продовжується у ретикулярну формацію середнього мозку[3].

Аферен ти. ***Nc. reticularis pontis oralis*** дорослого щура отримує наступні проекції *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1987[4]):* від ділянок кори головного мозку[5] — в основному іпсилатеральні, низької інтенсивності; від *nc. basalis*, центрального ядра мигдалеподібного комплексу[6], 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*[7] — 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)*[8], блакитного місця, *nc. principalis n. trigemini*, *nc. raphes magnus* — двобічні,

[1] 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.

[2] A. Almeida та співавт., 2002; H. Leite-Almeida та співавт., 2006; M. Sousa та співавт., 2014; I. Martins, I. Tavares, 2017.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_pontine_reticular_nucleus.*

[4] Ретроградна ідентифікація вільною або кон'югованою з аглютиніном зародків пшениці пероксидазою хрону *("horseradish peroxidase or horseradish peroxidase conjugated with wheat germ agglutinin")*.

[5] Причому, від медіальної частини іпсилатеральної префронтальної кори — проекції середньої інтенсивності, від найімовірніше вентролатерального орбітального поля, дорзальної, вентральної і задньої агранулярної кори острівця, гранулярної кори острівця, прецентрального поля 3 *(precentral field 3; не плутати з полем BA 3),* первинної рухової кори й первинної та вторинної соматосенсорної кори — проекції низької інтенсивності. За даними ретроградного мічення декстран-аміном *(M.-J. Rho та співавт., 1997), nc. reticularis pontis oralis* кішки отримує проекції від в основному іпсилатеральної префронтальної кори *(gyrus proreus) й поля BA баб премоторної кори, значно менше — від первинної рухової кори (поле BA 4). "Proreus cortex"* або *"gyrus proreus"* — у м'ясоїдних ростральна ділянка кори головного мозку, що у кожній з двох півкуль нагадує половину носа судна *(лат. "prora" — передня частина корабля; https://translate.academic.ru/prora/la/ru/),* так що полюс великого мозку в цілому нагадує ніс корабля. 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, "The prefrontal cortex", Elsevier, Academic press, 4th ed., 2008, 424 p., P. 21–22; джерело цього посилання ми, на жаль, втратили)*.

[6] За даними ретроградного мічення B-субодиницею холерного токсину *(cholera toxin B-subunit, CTB; однобічне введення у ядро зрілого мурчака), н*ейрони центрального ядра мигдалеподібного комплексу, які проектуються 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 *(антероградне мічення лейкоаглютиніном квасолі звичайної — Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin, PHA-L),* причому більшість проекційних глутаматергічних терміналей виявляли у дорзолатеральній порції каудальної частини ядра *(J. Zhang та співавт., 2012)*.

[7] Ділянка мезенцефало-діенцефального з'єднання, прилягає знизу до парафасцикулярного комплексу медіальної частини таламуса.

[8] 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 проекції низької інтенсивності.

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[1] — слабкі іпсилатеральні проекції; від червоного ядра *(великоклітинної і дрібноклітинної частини)* — слабкі контрлатеральні проекції; від *nc. reticularis pontis oralis* — контрлатеральні середньої інтенсивності; від *nc. reticularis pontis caudalis* — двобічні середньої інтенсивності; від мозочка — контр- та іпсилатеральні різної інтенсивності[2]; 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[3] — слабкі двобічні проекції; від *nc. spinalis n. trigemini (pars interpolaris)*, від дорзомедіальної частини *nc. spinalis n. trigemini, subnucleus oralis*[4] — слабкі контрлатеральні проекції; від *nc. vestibularis lateralis* — слабкі іпсилатеральні проекції.

Nc. reticularis pontis caudalis дорослого щура отримує отримує наступні проекції *(S. J. Shammah-Lagnado та співавт., 1987)*: від кори головного мозку[5]; 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; *nc. commissurae posterioris (Darkschewitsch), nc. inerstitialis (Cajal)*[6], *nc. raphes dorsalis*, клиноподібне ядро, 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[7], блакитного місця — слабкі іпсилатеральні проекції; від *nc. reticularis pontis oralis* — іпсилатеральні середньої інтенсивності і високоінтенсивні контрлатеральні; від *nc. reticularis pontis caudalis* — високоінтенсивні контрлатеральні проекції; від мозочка — контрлатеральні різної інтенсивності[8]; 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[9] — слабкі двобічні проекції; від *nc. spinalis n. trigemini (pars interpolaris)*, дорзомедіальної частини *nc. spinalis n. trigemini, subnucleus oralis*[10], внутрішнього основного ядра Кахаля[11] — слабкі контрлатеральні проекції; від сірої речовини спинного мозку[12] — середньої інтенсивності іпсилатеральні та високоінтенсивні контрлатеральні проекції.

---

[1] Ядро Гудена *(Gudden)*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[2] Від *nc. lateralis cerebelli [nc. dentatus]*, у тому числі від ділянки так званого дорзолатерального горба *("dorsolateral hump")* — двобічні слабкі проекції; від *nc. interpositus anterior [nc. emboliformis]* — слабкі іпсилатеральні; від *nc. interpositus posterior [nc. globosus]* й *nc. medialis [nc. fastigii]* — слабкі контрлатеральні.

[3] В основному від пластини VII, меншою мірою — від пластини VIII й латеральної частини пластини V, поодинокі — від пластини X.

[4] Англ. — *dorsomedial nucleus of Astrom*; див. працю M. Takemura та співавторів *(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 — В.М.)*.

[5] Від медіальної частини префронтальної кори і вентролатерального орбітального поля — двобічні, середньої інтенсивності; від дорзальної агранулярної кори острівця — контрлатеральні слабкої інтенсивності; від прецентрального поля 3 *(precentral field 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 проекції 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)*.

[6] 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 проекції низької інтенсивності.

[7] Ядро Гудена (Gudden); *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[8] 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.

[9] Довгастомозкова структура, котору важко співвіднести із котрим-небудь елементом сучасної анатомічної номенклатури, в оригіналі — "*nucleus intermedius of Cajal*".

[10] Англ. — *dorsomedial nucleus of Astrom*; див. працю M. Takemura та співавторів *(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 — В. М.)*.

[11] Довгастомозкова структура, котору важко співвіднести із котрим-небудь елементом сучасної анатомічної номенклатури, в оригіналі — "*internal basilar nucleus of Cajal*".

[12] В основному від пластини VII, меншою мірою від пластини VIII і латеральної частини пластини V, поодинокі проекції — від пластини X.

Еферентн. *Nc. reticularis pontis oralis* дорослого щура відсилає проекції у наступні ділянки мозку *(R. P. Vertes, G. F. Martin, 1988)*[1]: у *area preoptica lateralis*[2], *subst. innominata*[3], таламус[4] і гіпоталамус[5]; у поля Фореля, у *zona incerta*, *nc. pretectalis anterior*, центральне поле покриву[6] — інтенсивні, більшою мірою іпсилатеральні; у ЦСР, *nc. linearis centralis*[7], *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)*[8], у кішки значна кількість низхідних проекцій 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 соми 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[9] 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[10].

Nc. reticularis pontis caudalis дорослого щура відсилає проекції у наступні ділянки мозку *(R. P. Vertes, G. F. Martin, 1988)*[11]: у *area preoptica lateralis*, таламус[12], гіпоталамус[13]; у поля Фореля — інтенсивні контрлатеральні проекції; у *zona incerta* — інтенсивні двобічні проекції; 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 проекції; у *nc. linearis centralis*[14], *nc. cuneiformis*, *nc. interpeduncularis*, *nc. raphes medianus*, у парабрахіальний комплекс, у щільну частину чорної речовини, *nc. motorius n. trigemini*, VTA — слабкі двобічні проекції.

Зазначимо також, що згідно з даними B. E. Jones та T.-Z. Yang *(1985)* великоклітинна частина ретикулярної формації довгастого мозку щура[15], *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. reticularis pontis oralis*, ретикулярна формація середнього мозку і блакитне місце щура віддають схожі довговідросткові проекції в усі відділи спинного мозку, які закінчуються у вентромедіальній частині переднього рогу, бічного рогу *(intermediate zone)* й — менш численно — в основі заднього рогу[16] та у ділянці розташування мотонейронів. Більшість таких спинномозкових проекцій походять від нейронів великоклітинної частини ретикулярної формації довгастого мозку, *nc. reticularis pontis caudalis* і *nc. reticularis pontis oralis*. Локальні проекції характерні для всіх зазначених ділянок ретикулярної формації стовбура, більшість з них проектуються у рухові ядра череп-

---

[1] Антероградне мічення еферентних волокон шляхом введення [H³]-лейцину у *nc. reticularis pontis oralis*.

[2] Середньої інтенсивності, більшою мірою іпсилатеральні.

[3] Здебільшого іпсилатеральні.

[4] 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.

[5] *Nc. lateralis*, *nc. mamillaris lateralis*, *nc. supramamillaris* — інтенсивні, більше іпсилатеральні; *nc. mamillaris medialis*, *nc. posterior hypothalami* — двобічні слабкі або середньої інтенсивності.

[6] Англ. — *central tegmental field*.

[7] Використаний авторами анатомічний термін у сучасній класифікації ядер шва відсутній.

[8] Антероградне мічення еферентних аксонів здійснено завдяки введенню у ядро лейкоаглютиніну квасолі звичайної *(Phaseolus vulgaris leucoagglutinin, PHA-L)*.

[9] За даними A. Mitani та співавторів *(1988; ретро-антероградне мічення пероксидазою хрону і пероксидазою хрону, кон'югованою з аглютиніном зародків пшениці),* цитованими у даній роботі, зона термінального галуження мостових ретикулоспінальних проекцій охоплює V–X пластини, переважно іпсилатерально; K. Matsuyama та співавтори *(1993)* інколи виявляли мічені волокна у латеральній частині пластини IX. Однак слід зазначити, що A. Mitani та співавтори *(1988)* досліджували спінальні проекції ділянки, означеної ними як *"gigantocellular tegmental field";* за словами авторів, ростральна *(понтинна)* і каудальна *(бульбарна)* частини цієї ділянки приблизно *(грубо, roughly)* відповідали медіальній порції *nc. reticularis pontis caudalis* і Gi.

[10] Отже, розкид терміналей однієї колатералі уздовж рострокаудальної осі не перевищує 1 мм.

[11] Антероградне мічення еферентних волокон шляхом введення [H³]-лейцину у *nc. reticularis pontis caudalis*.

[12] 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.

[13] У *nc. lateralis* — двобічні середньої інтенсивності; у *nc. supramamillaris* — слабкі двобічні.

[14] Використаний авторами анатомічний термін у сучасній класифікації ядер шва відсутній.

[15] *Formatio reticularis gigantocellularis*; включає, ймовірно, Gi, GiV, GiA і LPGi.

[16] Особливо від великоклітинної частини ретикулярної формації довгастого мозку.

них нервів. Висхідні проекційні 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 проектування — у товщі присерединного пучка переднього мозку[1], який проходить через латеральну частину гіпоталамуса до *area preoptica lateralis*, *subst. innominata* й *stria diagonalis (Брока)*. Серед проекцій у проміжний мозок превалюють ті, що надходять від ретикулярної речовини середнього мозку і блакитного місця. Дуже мала кількість нейронів відсилає проекції 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[2].

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 проекції 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 *(arousal; 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 проектуються прямо у ядро *(Ibid.),* отже, орексинергічна система може прямо активувати компоненти *nc. reticularis pontis oralis*, відповідальні за продукцію REM-сну. Поряд з цим, орексинергічні проекції 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 $ГАМК_А$-рецепторів спосіб *(H. N. Brevig та співавт., 2010)*. Збудження позасинаптичних рецепторів нейронів *nc. reticularis pontis oralis* щура агоністом[3] $ГАМК_А$ 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, $ГАМК_А$ чи $ГАМК_В$, 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)*[4], 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.)*.

---

[1] Англ. — *medial forebrain bundle*.

[2] Мала кількість волокон від *nc. reticularis pontis oralis* і ретикулярної речовини середнього мозку, середня — від блакитного місця.

[3] Йдеться про *gaboxadol*, аналогічний ефект спостерігали при введенні неспецифічного агоніста ГАМК-рецепторів — мусцимолу.

[4] 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.

θ-ритм. Nc. reticularis pontis oralis бере участь у генеруванні *(чи модулюванні?)* θ-ритму: у загальних рисах[1], висхідні проекції 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 ритмгенеруючих чи ритмзалежних гіпокампальних інтернейронів. ППЯ модулює зазначену активність нейронів *nc. reticularis pontis oralis* шляхом прямих холінергічних проекцій; проекції вестибулярних ядер на ППЯ[2] 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*[3], нейрони якого генерують спалахоподібну ритмічну активність, що у часі передує прояву гіпокампальної θ-активності[4], взаємопов'язані з нейронами *nc. mamillaris medialis* і є важливим елементом системи просторової пам'яті[5]. 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[6], і поміжвидову кореляцію між ЧСС і частотою θ-ритму, схожістю їх величини *(див. виноску 4 на с. 214 тому II)*.

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 катаплектичних нападів[7]. Групу нейронів, відповідальних за REM-атонію, локалізовано у прилеглій дорзально до основного ядра нижньої оливи ділянці, тобто у межах Gi, GiA, GiV та LPGi[8]. 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 проекції у блакитне місце. Також, у LPGi виявлено *"REM-off"*-нейрони та нейрони, активність яких не корелює з фазами циклу *"сон – неспання"*. Ядро отримує проекції від активних під час REM-сну нейронів сублатеродорзального ядра й відсилає гальмівні проекції 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

---

[1] Наведено за M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: R. P. Vertes, B. Kocsis, 1997; B. H. Bland, S. D. Oddie, 1998.

[2] 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 *[central mesencephalic reticular formation] (M. Hitier та співавт., 2014)*.

[3] *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 (https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_tegmental_area); у людини nc. tegmentalis ventralis як окреме ядро не описано, натомість розглядається як ацетилхолінестаразопозитивна ділянка латеральної частини nc. reticularis tegmentis pontis [reticulotegmental nucleus] (G. Paxinos та співавт., 2012, с. 308)*. Дорзальне ядро покриву неодноразово згадувалось нами вище.

[4] *"Bursting rhythmic activity precedes theta activity in the hippocampus" (M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на M.-H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001)*.

[5] M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: M.-H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001; S. D. Vann, 2009.

[6] 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, 2010, table 1, том I, с. 385).* Ймовірні також і проекції 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 і далі)*.

[7] 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.

[8] 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.

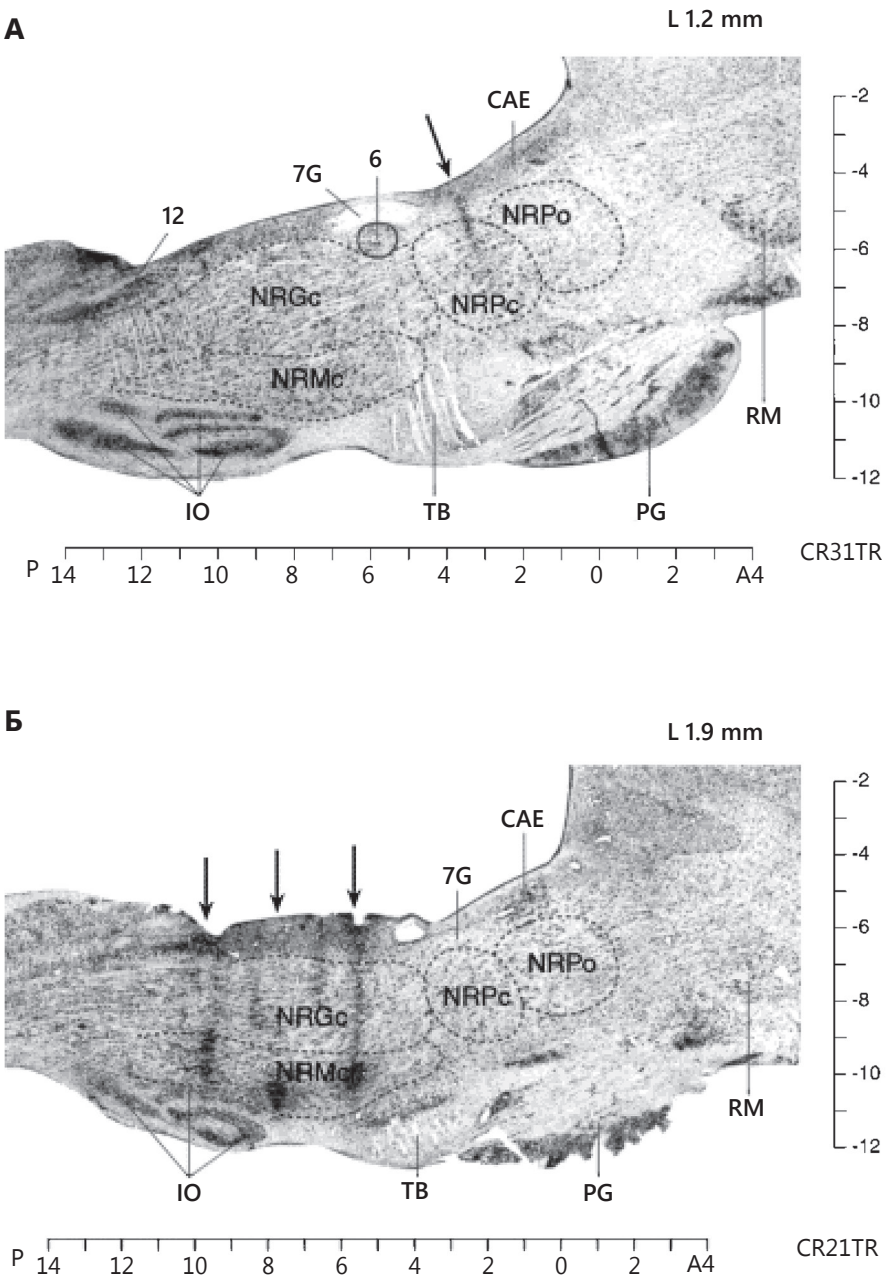


Рис. 117. Просторові співвідношення між двома серединно-навколосерединними ретикулярними ядрами мосту — NRPc *(nc. reticularis pontis caudalis)* й NRPo *(nc. reticularis pontis oralis)* — та їхнім каудальним продовженням — *nc. reticularis magnocellularis*[1] *(NRMc)* та *nc. reticularis gigantocellularis (NRGc, відповідає власне Gi).* Схему створено на основі двох парасагітальних зрізів стовбура мозку дорослої кішки, розташованими на відстані 1.2 мм (**А**) і 1.9 мм (**В**) від серединної площини. M.-J. Rho та співавтори *(1997).* Інші умовні позначення: 7G — genu of the VIIth nerve; 6 — abducens nucleus; 12 — hypoglossal nucleus; CAE — nucleus caeruleus *(locus coeruleus);* IO — inferior olive; PG — pontine gray; RM — red nucleus, magnocellular division; TB — trapezoid body. Інші позначення — стереотаксичні *(по периметру)* або локалізаційні *(стрілки)* — важливі для ілюстрації дослідження, описаного у цитованій праці

[1] Анахронічний термін, що відповідає GiV, GiA й LPGi. Згідно з P. Capelli та співавторів *(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.).*

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[1] ініціюють та подовжують епізоди REM-сну[2], 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[3]. Скоріш за все, аналогічним чином пригнічуються норадренергічні нейрони блакитного місця, котрі сприяють неспанню та підтриманню м'язового тонусу[4]. Цікаво, що за цими даними каудальні проекції у спинний мозок формуються іншими, ніж ті, що проектуються рострально, нейронами вентральної частини довгастого мозку *(Ibid.)*[5].

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*[6]*)*. 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[7]. Однак, згідно з даними M. C. Chen та співавторів *(2017)*, при руйнуванні нейронів пресупраоливної ділянки або супраоливної ділянки[8] щура не спостерігали змін добової тривалості неспання, NREM- чи REM-сну, середньої тривалості епізо-

[1] 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. том I, с. 376)*.

[2] Йдеться про оптогенетичну активацію ГАМК-ергічних нейронів вентральної частини довгастого мозку, котрі відсилають проекції 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)*.

[3] Ці нейрони, ймовірно, оборотно іннервують розглядувані нейрони вентролатеральної ділянки довгастого мозку.

[4] F. Weber та співавтори *(2015): "Our findings indicate that vM GABAergic neurons constitute a critical component of the core network, generating not only muscle atonia but also the cortical activation associated with REM sleep[17,23,24]. The effect is largely, if not completely, attributable to the rostral projections (Fig. 4), consistent with the previous finding that inactivation of the pons or transection at the pontomedullary junction blocks the muscle atonia evoked by medulla stimulation[25,26]. The projection to the locus coeruleus is likely to provide GABAergic inhibition of noradrenergic neurons[13,18], whose activity enhances wakefulness[27] and spinal motor neuron excitability[28]. Inhibition of the vlPAG GABAergic neurons (Fig. 4c) should cause disinhibition of the REM-promoting neurons in the pons[5–8,12], which may in turn trigger muscle atonia through their projections to the medulla and spinal cord, and cortical activation through their projections to midbrain and forebrain regions. The glutamatergic REM-active neurons in the dorsal pons[6] may also innervate the vM GABAergic neurons[13], thus shaping their firing rates across different brain states (Fig. 3). In addition to the vM, the dorsal medulla also contains REM-max GABAergic neurons projecting to the locus coeruleus[29], which may also contribute to REM sleep generation. The induction of NREM→REM but not wake→REM transitions by vM neurons points to a robust wake maintenance mechanism — likely to involve orexin/hypocretin neurons[30] — that cannot be overridden by activating the vM GABAergic neurons. How this mechanism interacts with the REM sleep generation circuit remains to be elucidated. Furthermore, a long-standing mystery is what functions are served by REM sleep and its associated dreaming. The ability to control REM sleep at a high temporal precision, as demonstrated in this study, provides a powerful tool for studying its functions". Припускають також, що і дорзальна частина довгастого мозку містить максимально активні під час REM-сну ГАМК-ергічні нейрони, які відсилають проекції у блакитне місце (Ibid., з посиланням на A. D. Loewy та співавт., 1981)*.

[5] 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 *(1235 нейронів — FluoroGold-позитивні, 881 — RetroBeads-позитивні, 27 — подвійнопомічені),* автори стверджують, що ростральні та каудальні ГАМК-ергічні проекції ділянки забезпечуються різними нейронами. Цікаво, що активація глутаматергічних нейронів розглядуваної ділянки *(Extended data, Fig. 3)* супроводжується активацією неспання, пригніченням NREM-сну, зменшенням середньої тривалості REM-сну.

[6] Якщо бути лінгвістично коректним — *"препонадоливної"*. Але, щоб не травмувати слух колег таким варіантом вітчизняної адаптації 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 проекції у вентральну частину сірої речовини поперекового відділу спинного мозку щура, причому найбільше таких нейронів виявлено у GiA, 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.

[7] 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 Gi 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 рис. 6 розширених даних.

[8] Вентромедіальної ділянки довгастого мозку на рівні нижньої оливи.

дів цих фаз[1]. 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)*[2].

У складі вентромедіальної частини довгастого мозку наявні щонайменше глутаматергічні, ГАМК/гліцинергічні, холінергічні та серотонінергічні групи нейронів[3]. І згідно із даними R. Vetrivelan та співавторів *(2009)*, елімінація глутаматергічних, однак не ГАМК-ергічних, нейронів супраоливної ділянки щура *(вірогідно, тих, що проектуються у речовину вентрального рогу спинного мозку)* супроводжується збільшенням посмикування м'язів під час REM-сну[4]; 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[5]. Причому збільшення оціненої за допомогою ЕНМГ[6] 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[7] на потенціювання фазичних скорочень жувального м'яза[8] під час REM-сну[9]. Отримані результати свідчать про можливість прямого глутаматергічного проектування нейронів супраоливної ділянки[10] 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[11], GiV[12], меншою мірою — аналогічні нейрони Gi і GiA[13] та LPGi[14], істотніше, ніж гальмівні нейрони на рівні спинного мозку[15], відповідають за формування REM-атонії, відсилаючі прямі проекції на сегментарні мотонейрони; виключення їхнього гальмівного впливу обумовлює тимчасове пригнічення REM-атонії

---

[1] 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 спайками 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.

[2] Перекриття популяцій ГАМК-ергічних нейронів вказаної ділянки, які регулюють REM-сон та фазичну м'язову активність під час REM-сну, не вивчали.

[3] 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.

[4] "*Exaggerated muscle twitches during REM sleep*".

[5] "*Resulted in an intermittent loss of muscle atonia, taking the form of exaggerated phasic muscle twitches, during REM sleep*".

[6] Використовували інтегральний показник, що враховував частоту та амплітуду реєстрованих спайків.

[7] Для порівняння: *Fig.* 2 у R. Vetrivelan та співавторів *(2009) — "AP-11.76"* до *"AP-13.20"* згідно з координатною системою G. Paxinos, C. Watson *(2005; Paxinos G, Watson C (2005) The rat brain in stereotaxic coordinates, Ed 5. New York: Academic).* У C. Anaclet та співавторів *(2010) — Fig. 2B "Bregma-12.60 mm" і "Bregma-12.84 mm"* згідно з координатною системою G. Paxinos, C. Watson *(2005).* Тварини — дорослі щури-самці *(Sprague Dawley, Harlan)* масою 300–350 г і 275–300 г, відповідно. Тобто, ділянка, досліджена C. Anaclet та співавторами *(2010),* уздовж ростракаудальної осі потрапляє у межі ділянки, дослідженої R. Vetrivelan та співавторами *(2009).*

[8] *Musculus masseter,* але не м'язів шиї чи зовнішніх м'язів очного яблука.

[9] При цьому глутаматергічні нейрони ростральної частини латеральніше розташованого PCRt *(рівень nc. 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).*

[10] Як і у випадку сублатеродорзального ядра.

[11] На рівні рухового ядра лицевого нерва; вірогідно — пресупраоливарна ділянка.

[12] На рівні основного ядра нижньої оливи; вірогідно — супраоливарна ділянка.

[13] На рівні рухового ядра лицевого нерва.

[14] На рівні основного ядра нижньої оливи; вірогідно — супраоливарна ділянка.

[15] 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.

на тлі збільшення амплітуди ЕНМГ-спайків під час посмикувань м'язів шиї[1], а також обумовлює слабке зменшення загальної добової тривалості REM-сну.

Попри таке різноголосся емпіричних даних[2], найпопулярнішою на даний час є модель, згідно з якою гліцин/ГАМК-ергічні нейрони пресупраоливної[3] під час REM-сну отримують збуджувальні глутаматергічні входи від нейронів сублатеродорзального ядра *(див. том I, с. 279)* і віддають гальмівні проекції безпосередньо на мотонейрони аксіальних і постуральних м'язів, що й забезпечує REM-атонію[4]. 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 проекції 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 *(M. C. Chen та співавт., 2017; S. Valencia Garcia та співавт., 2018)*, слід визнати, що ізольованої активності мереж довгастого мозку недостатньо для формування REM-атонії *(E. Arrigoni та співавт., 2016[5])*. Отож аргументованою є точка зору, згідно з якою REM-сон і REM-атонія таки ініціюються мережами довгастого мозку[6], однак атонія істотно залежить від висхідних проекцій медулярних нейронів у сублатеродорзальне ядро[7], котре шляхом глутаматергічних проекцій на ГАМК-ергічні премоторні інтернейрони спинного мозку доповнює гальмівний вплив. Найцікавіше, що з високою ймовірністю саме у зазначених ділянках довгастого мозку розташовуються C1-нейрони[8], які можуть поширювати барогенні, опосередковані NTS впливи на цикл *"сон – неспання"* загалом і на психічну активацію зокрема *(див. том I, с. 340-344)*.

---

[1] Див. *fig. 4, d, e*.

[2] Зумовлене, у першу чергу, складністю процедури вибіркового руйнування чи стимуляції нейронних груп і через це — обмеженим об'ємом накопиченого матеріалу.

[3] І, ймовірно, супраоливарної ділянки та *nc. rahe magnus*.

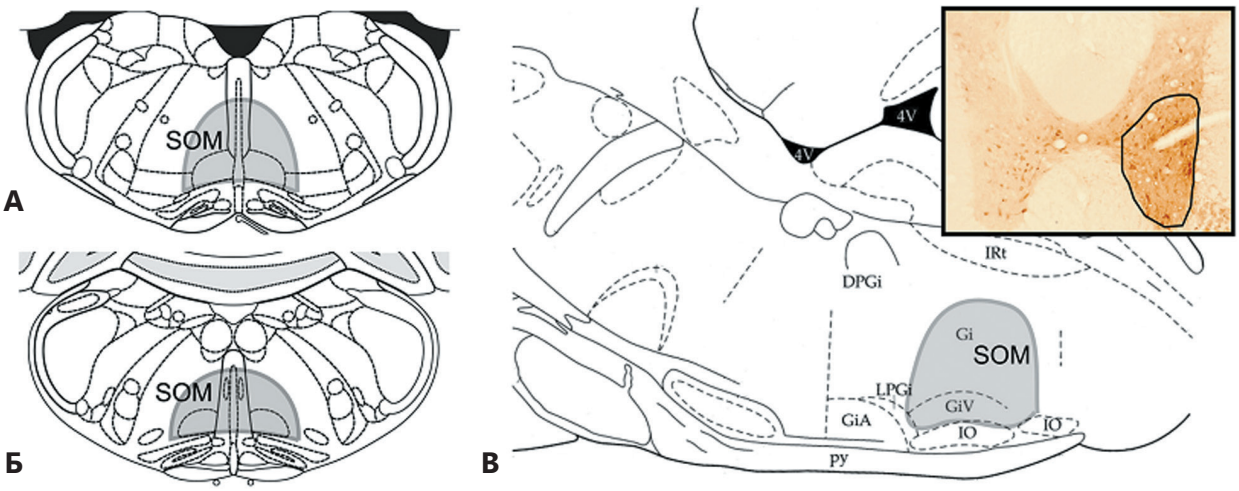
[4] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. P. Sastre та співавт., 1981; M. H. Chase та співавт., 1984, 1986; P. J. Soja та співавт., 1987; Y. Y. Lai, J. M. Siegel, 1988; J. C. Holstege, C. M. Bongers, 1991; P. Castillo та співавт., 1991 a, б; K. Takakusaki та співавт., 2001, 2003 b; R. Boissard 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; а також M. C. Chen та співавт., 2017; P.-H. Luppi та співавт., 2017; S. Valencia Garcia та співавт., 2018.

[5] З посиланням на J. Kohyama та співавт., 1998.

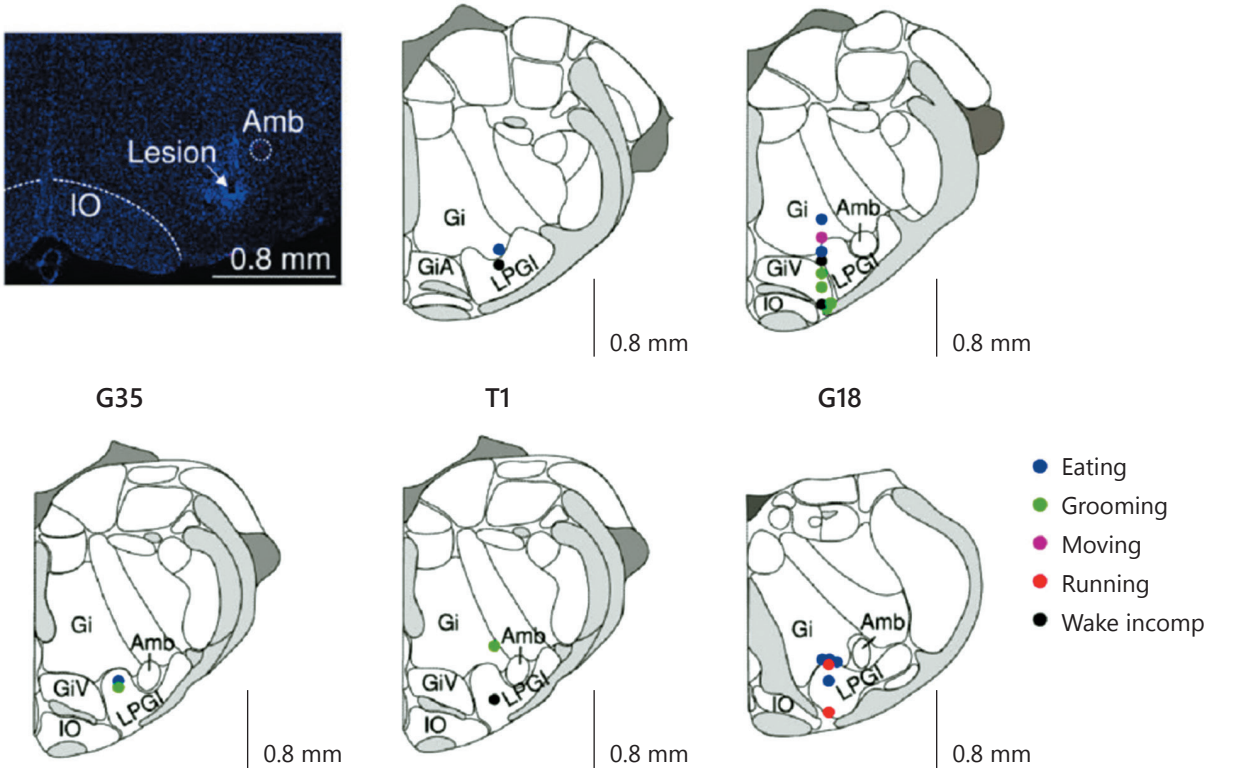
[6] І роль цих мереж у ініціації REM-сну важливіша, ніж, приміром, роль мереж сублатеродорзального ядра.

[7] 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 проекцій деяких нейронів Gi *(nc. reticularis gigantocellularis; K. 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 *("REM sleep behaviour disorder", RBD)* з ушкодженням у ділянці понтомедулярного з'єднання частіше, ніж з ушкодженням у ділянці вентральної частини довгастого мозку *(Ibid., з посиланням на ряд першоджерел).*

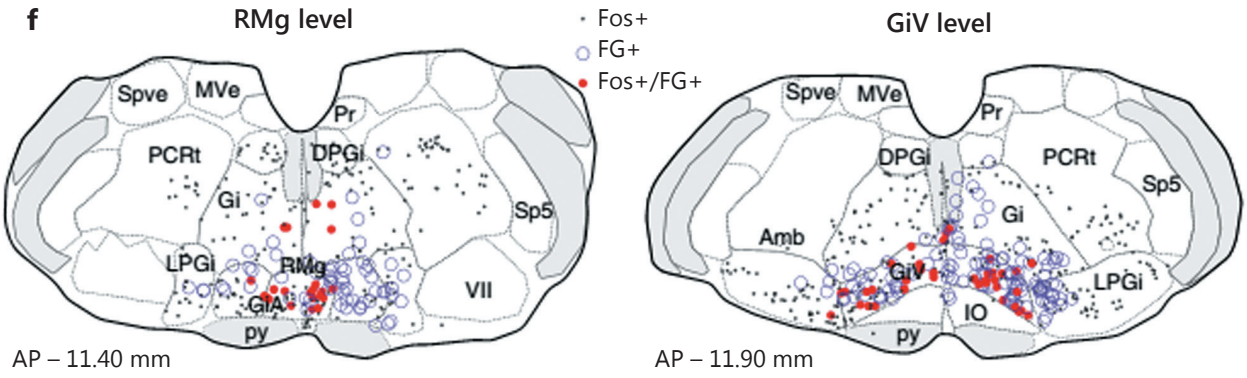
[8] Згадувана вище над[супра]оливна зона *(pSOM)* розташовується на рівні головного ядра *[нижньої]* оливи *(R. Vetrivelan та співавт., 2009),* тобто вздовж ростокаудальної осі, значною мірою співпадає з розташуванням RVLM — ділянкою розташування групи C1. Наведемо кілька свідчень, що підтверджують цю 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" йшлося вище).* За даними S. W. Schwarzacher та співавторів *(2011),* пре-Бьотцінгерівське ядро людини *(елемент RVLM)* розташоване на рівні основного оливного ядра *(primary olivary nucleus; йдеться про nc. olivaris principialis — основне ядро комплексу нижньої оливи; https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior_olivary_nucleus).* G. Paxinos 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 *(див. fig. 1 у роботі S. Valencia Garcia та співавт., 2018, зріз мозку на рівні -11.4...-11.9 мм вздовж AP-осі за атласом, вірогідно аналогічним, використаному P. G. Guyenet та співавт., 2013, "Surgical procedures" — "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).* У роботі G. M. Stettner та співавторів *(2013; 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)* 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 *("noradrenaline cells A1 and/or adrenaline cells C1, NA1/Ad1" — у G. Paxinos співавт., 2012)* — згідно з G. Paxinos співавторами *(2012),* елементу проміжного ретикулярного ядра *(intermediate reticular nucleus, IRt), яке у людини прилягає дорзально (Fig. 8.12–8.16 у G. Paxinos співавт., 2012)* 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 ростральної частини LRt *(fig. 8.21–8.25 у G. Paxinos співавт.,*



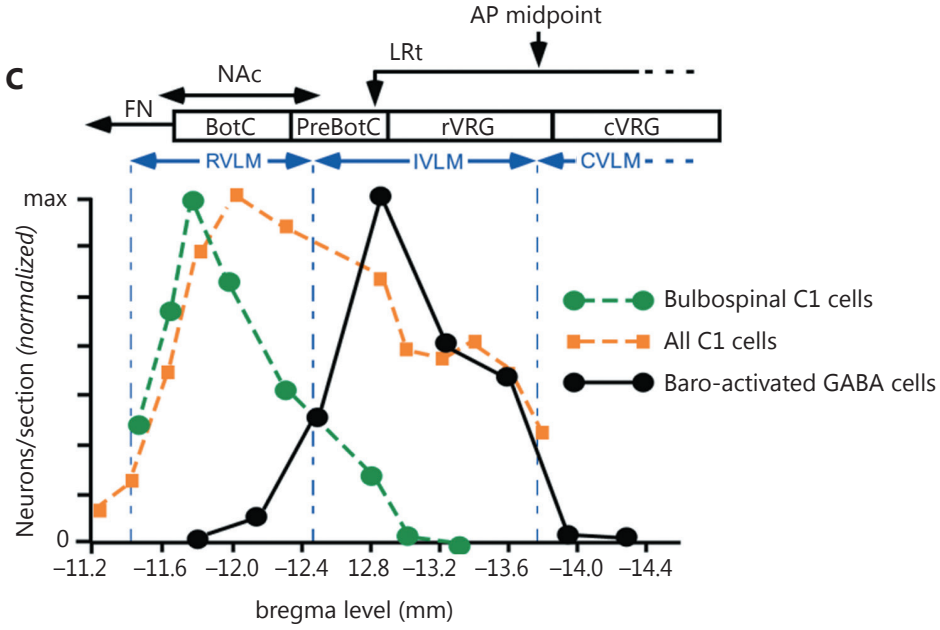
Надоливна зона розташування ГАМК-ергічних нейронів Gi, GiV та LPGi, важливих для REM-атонії, — SOM *("supraolivary medulla") — за* R. Vetrivelan та співавторами *(2009).* **А, Б** — коронарні зрізи. **В** — сагітальний зріз стовбура мозку дорослого щура. Квадрат праворуч вгорі — місце стереотаксичного введення прослідника *(Fluorogold)* у передній ріг сірої речовини спинного мозку на рівні C8–Th1, виконаного для ретроградного виявлення ретикулоспінальних нейронів SOM



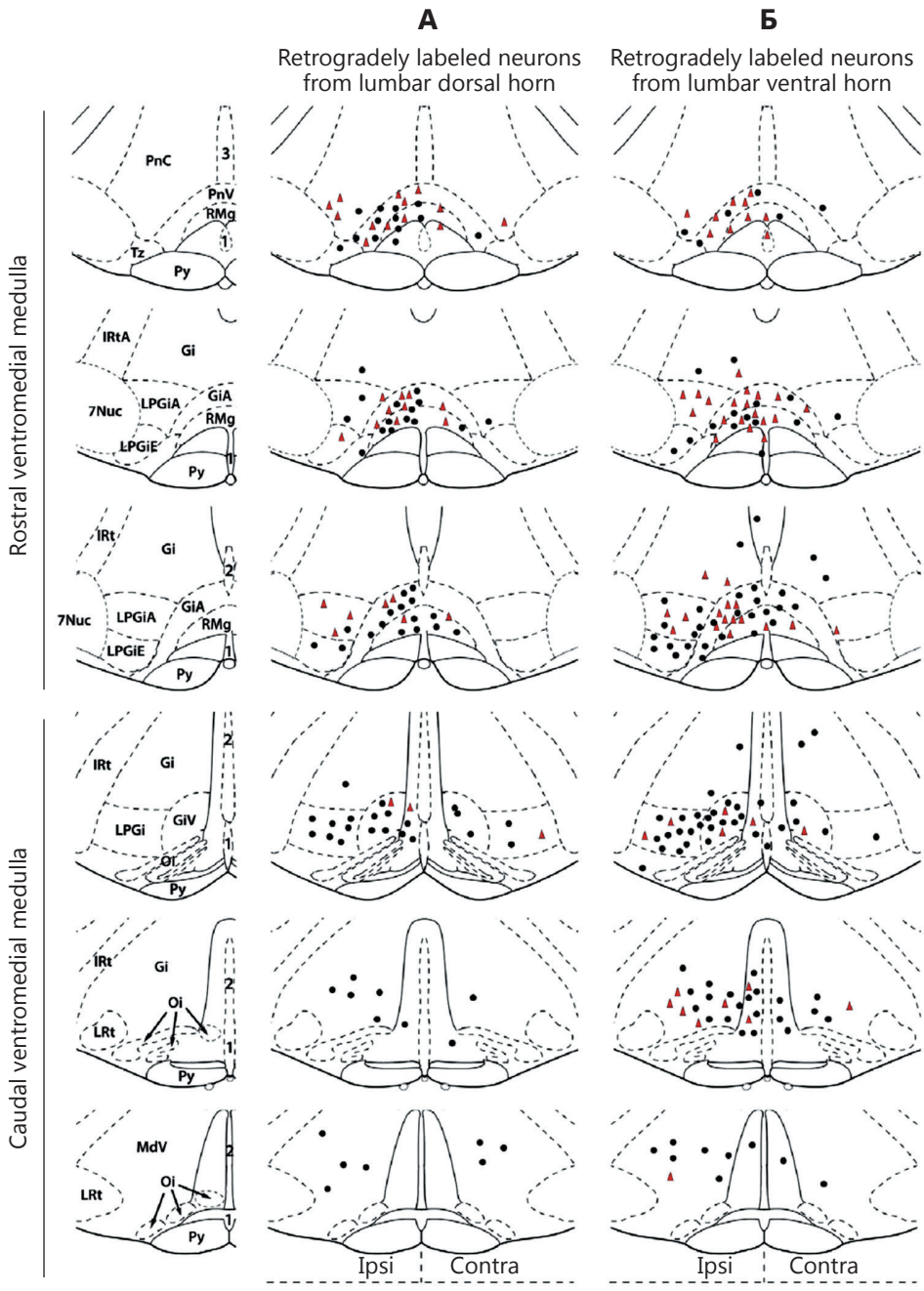
REM-активуючі ГАМК-ергічні нейрони вентромедіальної частини довгастого мозку миші у товщі LPGi, Gi й GiV, виявлені F. Weber та співавторами *(2015),* в основному на рівні нижньої оливи. Праворуч наведено колористичний ключ, що розкриває види поведінкової активності у стані неспання, під час якої розрядження ідентифікованих ГАМК-ергічних нейронів максимальне



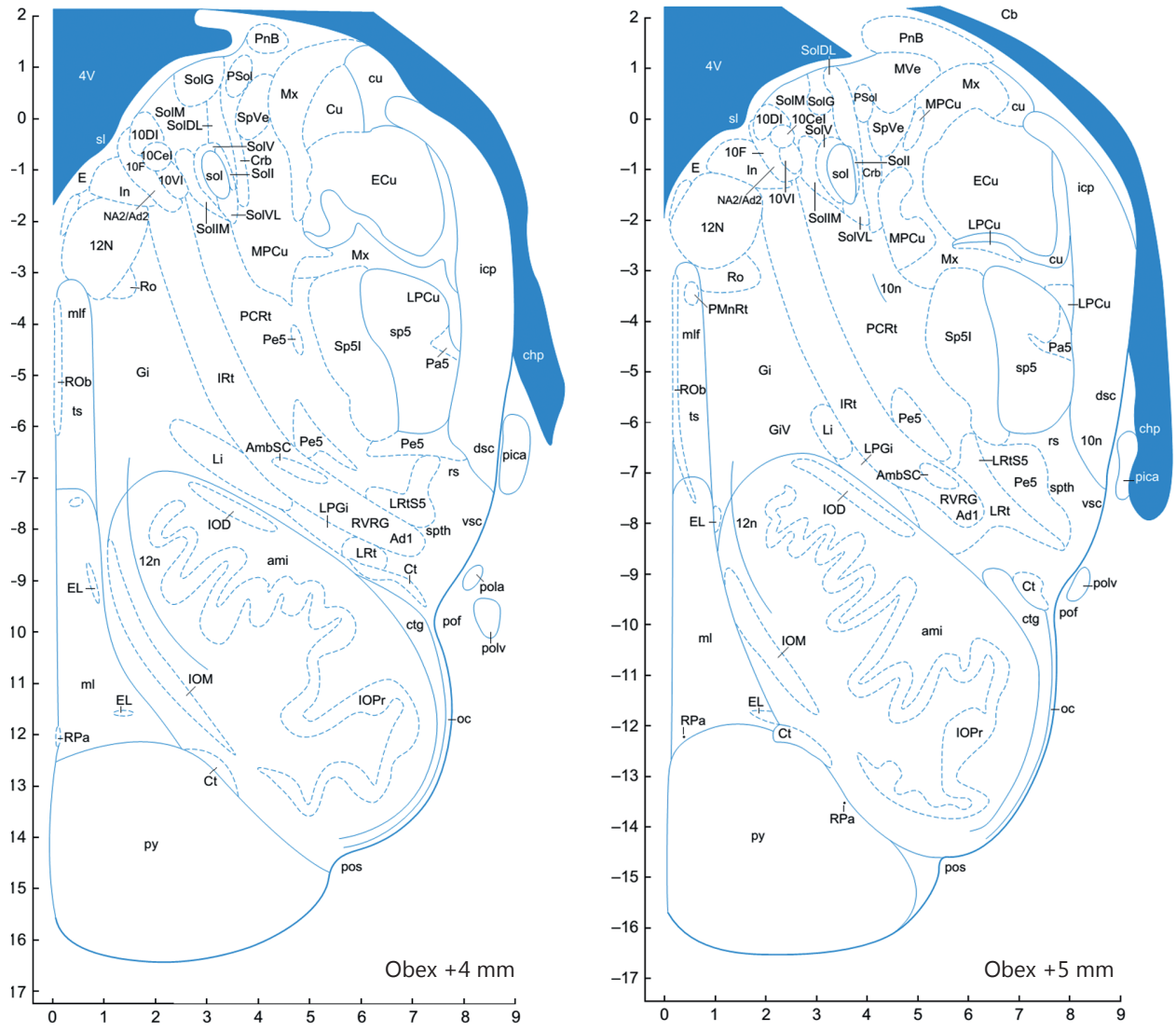
Локалізація довгастомозкових ретикулоспінальних нейронів дорослого щура, ретроградно мічених уведенням прослідника Fluorogold *(FG+)* у спинний мозок на рівні L1–L2 *(фіолетові кільця)*, а також нейронів, що активно експресували c-Fos *(темні точки)*, і нейронів, котрі суміщали ретроградний прослідник і c-Fos *(червоні точки)* у ділянці nc. raphes magnus *(RMg)* і GiV на тлі відновлення після депривації по REM-сну. Найімовірніше, серед них присутні ГАМК-ергічні ретикулоспінальні нейрони, відповідальні за REM-атонію. S. Valencia Garcia та співавтори *(2018)*. Позначення довгастомозкових ядер — типові



Розподіл нейронів C1 вздовж передньо-задньої осі стовбура мозку щура за P. G. Guyenet та співавторами *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AP midpoint — midpoint of area postrema; BotC — bötzinger complex; CVLM — caudal portions of the ventrolateral medulla; cVRG — ймовірно, caudal ventral respiratory group; FN — facial motor nucleus; IVLM — intermediate portions of the ventrolateral medulla; LRt — lateral reticular nucleus; NAc — compact portion of nucleus ambiguus; PreBotC — pre-bötzinger complex; RVLM — rostral portions of the ventrolateral medulla; rVRG — rostral ventral respiratory group

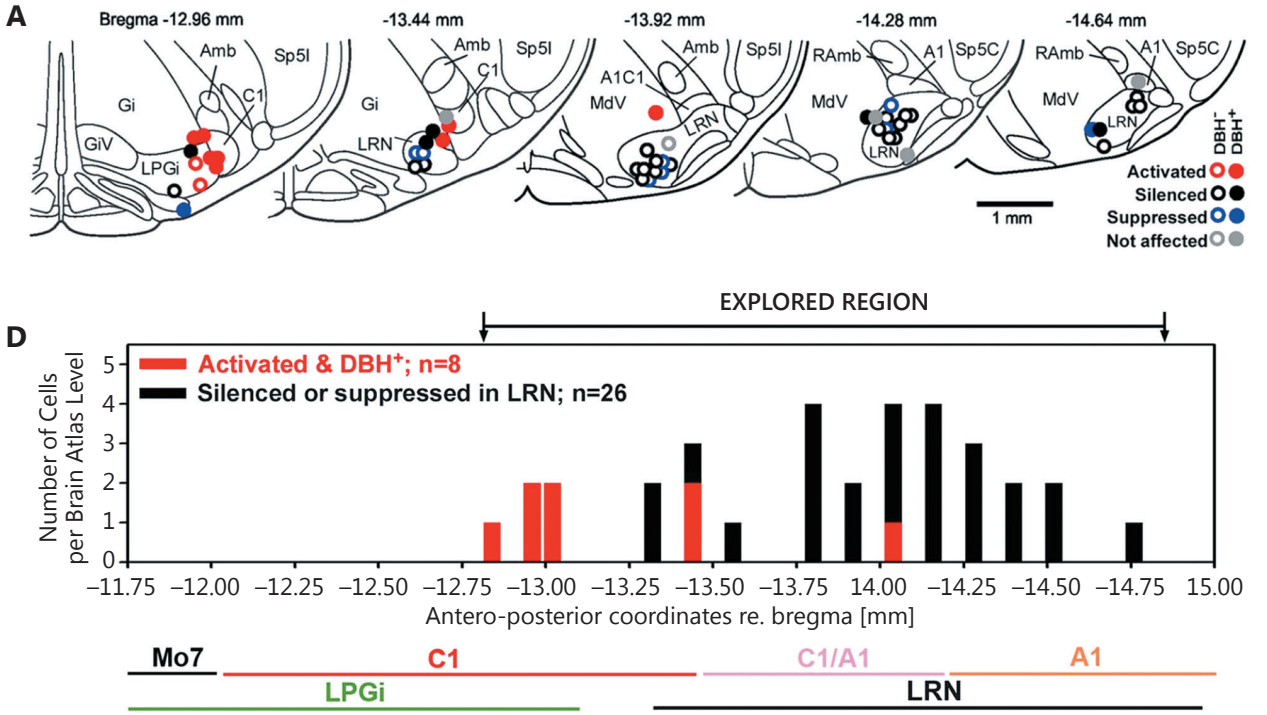


Гліцин- і/або ГАМК-ергічні ретикулоспінальні нейрони, ретроградно забарвлювані при введенні прослідника у речовину заднього (**А**) або переднього (**В**) рогу сірої речовини спинного мозку дорослого щура, за M. Hossain та співавторами *(2012)*. Чорні кружальця позначають місце розташування нейронів, ретроградно забарвлюваних при введенні прослідника у поперекову частину спинного мозку, червоні трикутники позначають розташування ретроградно забарвлених нейронів, котрі ще й містили мРНК GlyT2 *(glycine transporter 2)* і/або GAD67 *(glutamic acid decarboxylase, 67 kDa)*. Умовні позначення: Gi — gigantocellular reticular nucleus; GiA — gigantocellular reticular nucleus, alpha part; IRt — intermediate reticular nucleus; IRtA — intermediate reticular nucleus, alpha part; LPGi — lateral paragigantocellular reticular nucleus; LPGiA — lateral paragigantocellular reticular nucleus, alpha part; LPGiE — lateral paragigantocellular reticular nucleus, external part; LRt — lateral reticular nucleus; Pn — pontine reticular nucleus; PnV — pontine reticular nucleus, ventral part; PnC — pontine reticular nucleus, caudal part; Py — pyramid tract; Oi — olivary inferior nucleus; RMg — raphe magnus; Tz — nucleus trapezoid body; 7Nuc — nucleus of seventh nerve; 1 — raphe pallidus nucleus; 2 — raphe obscurus nucleus; 3 — raphe interpositus nucleus



Співвідношення ключових розглядуваних клітинних груп довгастого мозку людини *(G. Paxinos співавт., 2012, Fig. 8.21, Fig. 8.22).* Найцікавіша ділянка обведена червоним колом. Ad1 — нейронна група C1; AmbSC — ambiguus nucleus, semicompact part; LRtS5 — lateral reticular nucleus, subtrigeminal part; RVRG — rostral ventral respiratory group. Інші умовні позначення — аналогічні використовуваним вище

2012). 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 ростракаудальної 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 й G. Paxinos зі співавторами *(2012, Fig. 8.21: Ad1 — популяція адренергічних C1-нейронів, LRt — nc. reticularis lateralis; LPGi — nc. lateralis paragigantocellularis).* Цікаво, що нейрони LRt, які проектуються у мозочок, гальмуються на тлі REM-сну *(G. M. Stettner та співавт., 2013);* це, на думку авторів, 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*



Просторові співвідношення між популяцією нейронів C1 і суміжними ретикулярними ядрами довгастого мозку, розкриті G. M. Stettner та співавторами *(2013)* у контексті з'ясування факту активації C1-нейронів на тлі REM-сну. Умовні позначення: Amb — nucleus ambiguous; DBH — dopamine β-hydroxylase[1]; Gi — gigantocellular reticular region; GiV — gigantocellular ventral reticular region; MdV — ventral medullary reticular region; RAmb — retroambiguus nucleus; Sp5C — spinal trigeminal nucleus, caudal division; Sp5I — spinal trigeminal nucleus, interpolar division

Рис. 118. Як співвідноситься популяція нейронів C1 та інші довгастомозкові групи нейронів? Наводимо ряд ілюстрацій цитованих праць, котрі у сумі розкривають це питання.

[1] Маркерний фермент для C1 і норадренергічних нейронів.

Особний 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 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

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" (N. Zec, H. C. Kinney, 2001).* 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*** *[виділено нами — B. M.]* and known as a sympathoexcitatory site regulating blood pressure, *[Guyenet PG, Darnall RA, Riley TA (1990) Rostral ventrolateral medulla and sympathorespiratory integration in rats. Am J Physiol 259: R1063–1074; Dampney RA (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 74: 323–364] could be an integral part of the network regulating PS [REM-сон — B. M.]".*

ретикулярної формації на рівні *nc. reticularalis pontis oralis*[1], *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. raphes magnus*, *nc. reticularis magnocellularis*[2] обумовлює збільшення тонусу скелетних м'язів. Однобічна стимуляція деяких медіальних ділянок[3] 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[4] 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.*[5]). 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[6], відповідальних за формування м'язової атонії, наявні ретикулоспінальні нейрони, які отримують збуджувальні впливи від нейронів *nc. reticularalis pontis oralis* і проектуються у поперекові сегменти спинного мозку кішки *(Ibid.*[7]*)*. 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.*[8]*)*. 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 збуджуючий 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*

[1] З матеріалу авторів *(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, figg. 8.37, 8.47)* важко зрозуміти, чи є ця зона вентральною частиною *nc. reticularalis pontis oralis (на рівні ростральних відділів цього ядра),* чи частиною *nc. reticulotegmentalis (у людини розташоване вентральніше nc. reticularalis pontis oralis на рівні каудальної частини останнього; G. Paxinos і співавт., 2012, fig. 8.37)*. Це уточнення набуває більшого значення, враховуючи, що сублатеродорзальне ядро *(див. том I, с. 279)* щура є елементом саме *nc. reticularis pontis oralis.*

[2] Використане авторами *(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)* 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 *(nc. reticularis gigantocellularis 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, виконаних 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 рис. 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 рис. 7 *(зріз P9 у координатах ростроаудальної 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 ..." (виділено нами — В. М.)*.

[3] 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.

[4] Одразу вентральніше ППЯ, дорзальна та вентральна частини латеральної ділянки *nc. reticularis pontis caudalis*, PCRt.

[5] *Fig. 7*, зріз *"P9".*

[6] У авторів — дорзомедіальної частини ретикулярної формації довгастого мозку.

[7] С. 712, правий стовпчик, другий абзац.

[8] *Fig. 15*. Однак на зрізі P2.0 на *fig. 8* зона ініціації локомоторної активності розташована у дорзальній частині клиноподібного ядра.

pontis oralis. Елементи наведеної авторами спекулятивної схеми регуляції м'язового тонусу перебувають під колатеральним впливом низхідних кіркових проекцій; 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[1].

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)*[2] та L. M. N. Bach і H. W. Magoun *(1947)*[3]; 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"*[4] і певного порушення координації крокових рухів кінцівок[5]. Стимуляція латерального вестибулярного ядра під час крокового циклу у фазі хиткої рівноваги й опори тіла на кінцівку[6], 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[7] 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[8], 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[9] 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.

---

[1] Йдеться про пресинаптичний механізм впливу ретикулоспінальних нейронів на пропріоцептивні терміналі.

[2] Fulton JF, Liddell EGT, Andrioch DMK. The influence of unilateral destruction of the vestibular nuclei upon posture and the knee-jerk. Brain 53:327–343, 1930.

[3] Bach LMN, Magoun HW. The vestibular nuclei as an excitatory mechanism for the cord. J Neurophysiol. 10: 331–337, 1947.

[4] "*Crouched gait*".

[5] "*Some loss of interlimb coordination*".

[6] "*Stance phase of locomotion*"; *https://www.physio-pedia.com/Gait; https://en.wikipedia.org/wiki/Bipedal_gait_cycle.*

[7] Кількість тварин — 2; розподіл за статтю — еквівалентний; вік — дорослі; стан — вільна рухова активність; кількість оцінених нейронів — 44.

[8] 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 іпсі- і контрлатеральних флексорів.

[9] Кут нахилу площини руху — 20°.

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[1], 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[2] *(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[3], стимуляція нейронів Gi індукує поворот голови у бік стимульованого ядра[4]. Натомість, аналогічна оптогенетична стимуляція ділянки, позначеної авторами як локомоторна ділянка середнього мозку[5] *(МЛО, див. том I, с. 278)*, 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[6]; однобічна стимуляція глутаматергічних нейронів Gi індукує поворот голови у напрямку зони стимуляції[7]. 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 стимуляція цих нейронів LPGi підтримує і потенціює її. Активація vGAT- або GlyT2-позитивних[8] нейронів LPGi, але не GAD_{65}-позитивних нейронів[9], 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[10]; стимуляція vGAT-позитивних нейронів Gi супроводжується зупинкою локомоції, втратою звичної для цього стану пози й судомами скелетних м'язів[11]. 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[12]. 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*, гі-

---

[1] 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.

[2] "*Skilled motor behaviour, including accelerating rotarod and single-food-pellet reaching tasks*".

[3] Що дисонує з ранішими даними, отриманими у контексті електричної стимуляції ретикулярної формації довгастого мозку кішки — T. Drew, S. Rossignol, 1990.

[4] "*Ipsilateral head-turning*".

[5] "*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. 9 e (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. том I, с. 278)*.

[6] "*Forward-directed coordinated full-body locomotion in an open field arena*".

[7] "*Ipsilateral head-turning*".

[8] Відповідно, *vesicular GABA transporter* і *glycine transporter 2*, переносники вказаних медіаторів у синаптичні везикули.

[9] Glutamte decarboxylase, 65 kDa, фермент синтезу ГАМК.

[10] "*Body collapse akin to behaviour observed during atonia*".

[11] "*Body collapse and spasms*".

[12] P. Capelli та співавт., 2017, з посиланням на S. Grillner, 2006; M. Goulding, 2009; O. Kiehn, 2016.

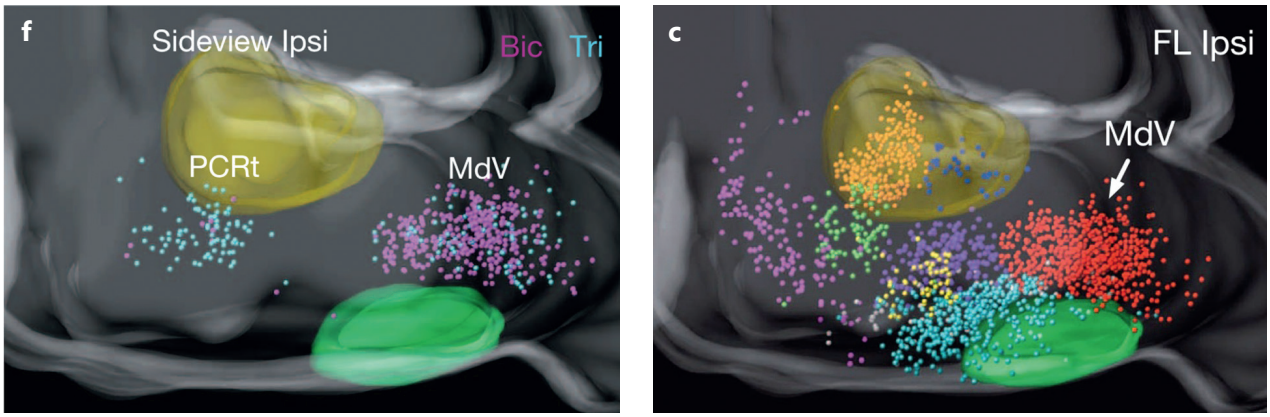


Рис. 119. Просторове розташування премоторних глутаматергічних нейронів вентральної частини ретикулярної формації довгастого мозку миші, котрі передають низхідні впливи кори, верхніх горбків, червоного ядра, ядер мозочка й інших ядер на мотонейрони передньої і, можливо, задньої кінцівки, зокрема, у контексті реалізації точної рухової активності. M. S. Esposito та співавтори *(2014)*.
Найімовірніше, для представлення використано парасагітальну площину. Жовтим позначено групу вестибулярних ядер, зеленим — комплекс нижньої оливи. Інші умовні позначення: Bic — biceps *(йдеться про нейрони, котрі синапсують з мотонейронами m. biceps brachii);* FL — forelimb *(йдеться про нейрони, котрі синапсують з мотонейронами м'язів передньої кінцівки);* Ipsi — ipsilateral; MdV — medullary reticular nucleus, ventral part; PCRt — parvicellular reticular nucleus; Tri — triceps *(йдеться про нейрони, котрі синапсують з мотонейронами m. triceps brachii)*

поталамус, ЦСР, глибокі ядра мозочка[1], 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"; том I, с. 278)* синапсують з глутаматергічними нейронами LPGi, GiA, GiV, котрі проектуються у спинний мозок, найінтенсивніше — з вказаними нейронами вентральної частини LPGi; також ці нейрони синапсують і з проекційними *(у спинний мозок)* гліцинергічними нейронами LPGi[2] *(Ibid.)*. Оптогенетична стимуляція глутаматергічних нейронів мезенцефальної локомоторної ділянки *(див. вище)* та їхніх аксонів збільшує швидкість руху тварини на відкритому полі[3], 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[4] *(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*[5]) у контексті регуляції рухової активності. Цікаво також, що у серединній частині ретикулярної формації ростродорзальної частини довгастого мозку щура[6], на рівні Gi та *nc. raphess magnus* et *pallidus,* розташовані нейрони, котрі моносинаптично проектуються у ядра мозочка, але не в кору, причому не пов'язані з системою мохоподібних, лазячих *(ліаноподібних)* чи моноамінергічних волокон *(Y. Luo, I. Sugihara, 2014)*.

[1] "*Deep cerebellar nuclei*".

[2] На *fig. 4h* ці нейрони позначені "+GIyT2^{ON}", зеленими кружальцями; P. Capelli та співавт., 2017.

[3] Й, очевидно, індукує власне оцінювану локомоторну активність в умовах відкритого поля.

[4] "*Cross-repressive synaptic interactions between these pathways may explain the behavioural choice of a motor program and prevent the occurrence of unwanted conflicting programs... .*" *(P. Capelli та співавт., 2017)*.

[5] Нейрони ядра отримують входи від спіноретикулярних проекційних 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-проекційними нейронами, збуджувальні.

[6] "*Median reticular formation in the rostrodorsal medulla (tentatively named "caudal raphes interpositus area", CRI)*".

* * *

Підсумуємо. Незважаючи на суттєві успіхи у вивченні сітчастої речовини довгастого мозку і мосту, найцікавіші питання залишаються відкритими. Цілком очевидно, що окреслені нейронні групи дивовижні поєднанням найрізноманітніших функцій, зокрема рухової і вегетативної регуляції, вісцероцепції, регуляції рівня свідомості, навігації й генерування θ-ритму. Без сумніву, вони чинять істотний вплив на психічну сферу, передусім завдяки зв'язкам з іншими, сусідніми ядрами стовбура, більшість з котрих ми розглянемо у наступних двох главах. Образно кажучи, ретикулярні групи морфологічно і за своїм значенням дійсно нагадують плетиво кореневої системи, з котрої отримують снагу стовбур і крона. Рушаймо далі.

TRUNCUS et CORONA

Бульби й столони поміж корінням малого мозку

Йтиметься про так зване *"педункуло-понтинне ядро"* — так його зазвичай згадують у розмові нейрофізіологи і нейрохірурги наших теренів. Першовідкривач — Л. Якобсон-Ласк[1]. Перед зануренням у цю цікаву ділянку мозку дозволимо собі короткий драматичний відступ: колегам варто ближче познайомитися з постаттю першовідкривача — краще цінуватимуться умови власної праці.



Л. Якобсон-Ласк[2]

Народився Луї Якобсон 2 березня 1863 у Бидгощі[3], вивчав медицину в університеті Берліна під наставництвом відомих учених — Вальдейєра[4], Вірхова[5], Дюбуа – Реймона?[6], фон Лейдена[7] та Коха[8]. У 1899 разом з Е. Флатау[9] написав підручник з анатомії та порівняльної анатомії центральної нервової системи ссавців[10], у якому запропонував одну з перших спроб класифікації мозкових звивин та борозен людини. У 1904 разом з Е. Флатау та Л. Мінором[11] видає підручник з патологічної анатомії нервової системи[12]. Описав один з патологічних симптомів пірамідної недостатності, відомий як флексійний рефлекс Бєхтєрєва — Якобсона[13]. У 1909 році у праці *"Über die Kerne des menschlichen Hirnstamms"*[14] вперше означив ділянку мозку, відому на даний час як педункуло-понтинне ядро *(N. Jenkinson та співавт, 2009)*.

У 1901 році одружився з Бертою Ласк[15], народженою у південнопольському місті Вадовиці[16], відомому як адміністративний центр однойменного округу Королівства Галичини та Володимирії у складі Габсбурзької монархії *(1772–1867)*, як місце розташування Окремої кінної дивізії армії УНР *(1921)*, концентраційного табору для західних українців *(1919–1920)*, табору інтернованих вояків Армії УНР у Польщі[17], а також як мала Батьківщина Папи Івана Павла II. Берта Якобсон-Ласк —

[1] N. Jenkinson та співавтори *(2009)*.

[2] Джерело: *https://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Jacobsohn-Lask#/media/File:Lask.jpg.*

[3] Сучасна Польща *(тогочасний Bromberg — Німеччина)*. Вважається німецьким неврологом та нейроанатомом *(тут і надалі цитуємо https://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Jacobsohn-Lask)*.

[4] *Heinrich Wilhelm Waldeyer.*

[5] *Rudolf Virchow*.

[6] *Emil du Bois-Reymond.*

[7] *Ernst Viktor von Leyden.*

[8] *Robert Koch.*

[9] *Edward Flatau.*

[10] Handbuch der Anatomie und vergleichenden Anatomie des Centralnervensystems der Säugetiere.

[11] *Lazar Minor.*

[12] Handbuch der pathologischen Anatomie der Nervensystems.

[13] 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; 08.05.2020 р.)*.

[14] *[Про ядра стовбура людського мозку]* Medulla oblongata, *"Pons und Pedunculus cerebri"*; Berlin, Anhang zuden Abhandlungen der Kgl. Preuss, Akad d. Wiss: 1909. p. 58, *fig. 22.*

[15] Berta Jacobsohn-Lask *(1878–1967)*.

[16] Пол. — *Wadowice*.

[17] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Вадовиці_(місто).*

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[1]. У 1936 Л. Якобсон-Ласк з очевидних суспільно-політичних причин на запрошення Комісаріату з охорони здоров'я СРСР[2] 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[3] працювали в Інституті Маркса – Енгельса – Леніна та Інституті світової економіки, відповідно[4]. Згодом з дружиною переїжджає до Севастополя, де працює професором Державного центрального НДІ фізичних методів лікування ім. І. М. Сєченова[5]. Подальше життя Л. Якобсона-Ласка описано дослідницею І. В. Островською[6] *(наводимо мовою оригіналу): "В севастопольский институт профессора-невролога направили по распоряжению Наркомздрава РСФСР <...> Своего завершения ждали 4-й и 5-й тома многолетней научной работы. Для обустройства семьи профессора специально от института выделили квартиру в центре города <...> Он получил в полное распоряжение отремонтированную и оборудованную лабораторию из 2-х комнат, где были установлены ценные приборы, привезенные ученым из Германии <...> Но некоторые трудности не позволяли полностью развернуть работу <...> Со временем <...> профессору удалось наладить научную работу. В мае 1939 года отмечалось 25-летие Института, в связи с этим была организована юбилейная выставка работ сотрудников Института <...> Ее специальный раздел посвятили работам нейрогистологической лаборатории, которой руководил профессор Якобсон-Ласк. Он рассказывал о новаторских исследованиях в области действия среды на изменение структуры головного мозга. Эта работа была связана с предшествующими капитальными исследованиями ученого по сравнительной анатомии животных и человека. Поистине знаковым было и то, что на ней представили четвертый том его труда, объединивший итоги исследований по строению мозга за последние десять лет. Для интересующихся выставили и фотографический атлас сравнительной нейроанатомии центральной нервной системы животных и человека, составление которого было большим событием для мира медицины... После 1937 года многое изменилось, когда по необоснованным обвинениям в троцкизме и шпионско-заговорщической деятельности было подвергнуто репрессиям руководство компартий Германии <...> Семидесятисемилетний профессор глубоко переживал то положение, в котором оказались его сыновья — немецкие коммунисты-антифашисты, осужденные советским государством и высланные из Москвы далеко на север <...> Судьба сыновей профессора <...> сложилась трагически. Людвига (Лутц) арестовали в 1938 году как троцкиста, почитателя Гегеля. Впоследствии его осудили на 8 лет и отправили на Колыму. В 1956 году, почти ослепший после тяжелого труда, Людвиг выехал в ГДР, где умер в 1973 году. Герман Якобсон-Ласк по подозрению в шпионаже был осужден и приговорен в 1938 г. Особым Совещанием по ст. 58–10 ч.1 УК РСФСР к 5 годам исправительно-трудовой колонии. На поселении находился в Архангельске, где работал на Соломбальском сульфатоцеллюлозном заводе, позже оправдан и реабилитирован. Умер спустя несколько лет после возвращения на родину в Германию, в 1959 году".* Л. Якобсон-Ласк помер 17 травня 1940 року у Севастополі від серцевого нападу[7]. Похований на міському кладовищі Севастополя з військовими почестями; могила зберігалася на старому кладовищі до середини 1960-х рр., до моменту його за-

[1] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ласк,_Берта.*

[2] И. В. Островская, *http://lytera.ru/myi-nashli-v-sovetskom-soyuze-bratskiy-priyom-i-nadyozhnoe-ubezhishhe.html.*

[3] Людвиг — Ганс Ейлер; Эрнст — Франц Лозе.

[4] И. В. Островская, *http://lytera.ru/myi-nashli-v-sovetskom-soyuze-bratskiy-priyom-i-nadyozhnoe-ubezhishhe.html.*

[5] Крымский республиканский НИИ физ. методов лечения и мед. климатологии им. И. М. Сеченова МЗ Автономной Республики Крым.

[6] И. В. Островская, *http://lytera.ru/myi-nashli-v-sovetskom-soyuze-bratskiy-priyom-i-nadyozhnoe-ubezhishhe.html.*

[7] И. В. Островская, *http://lytera.ru/myi-nashli-v-sovetskom-soyuze-bratskiy-priyom-i-nadyozhnoe-ubezhishhe.html.*

криття. На даний час місце поховання втрачено[1]. 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[2].

загальне

Педункуло-понтинне ядро *(ППЯ[3])* — 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 співіам., 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[4] та центрального шляху покриву[5], 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[6], ядро межує медіально — з волокнами верхніх мозочкових ніжок[7], 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*[8]. Попри наявність доволі чіткого анатомічного опису локалізації ППЯ, його межі доволі аморфні, особливо стосовно суміжного клиноподібного ядра[9] *(K. Takakusaki та співавт., 2016)*.

склад

ППЯ гетерогенне, сформоване великими холінергічними нейронами, великими і середніх розмірів глутаматергічними нейронами, ГАМК-ергічними і гліцинергічними нейронами[10], причому для деяких нейронів ППЯ описана коекспресія двох і більше медіаторів[11].

---

[1] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ласк,_Берта.*

[2] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ласк,_Берта.*

[3] Лат. — *nc. tegmentalis pedunculopontinus*; англ. — *pedunculo-pontine nucleus* або *pedunculopontine tegmental nucleus*; український варіант — "навколомостове покришкове ядро" *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 217)* — ймовірно, помилковий; російський варіант — *"ножкомостовое ядро покрышки"*. Напевне, вірним вітчизняним варіантом назви слід вважати *"ніжково-мостове ядро покриву"*.

[4] Лат. — *decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum.*

[5] Лат. — *tr. tegmentalis centralis*; центральний покривний шлях.

[6] Наведено за: N. Jenkinson та співавт., 2009; P. Fournier-Gosselin та співіат., 2013; A. T. D. L. Alho та співавт., 2017.

[7] Анахронічна назва — *brachium conjunctivum*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_cerebellar_peduncle.*

[8] Ядро плеча нижнього горбика чотиригорбкового тіла, є одним із стовбурових ядер слухової системи *(C. K. Henkel, A. Shneiderman, 1988)*.

[9] 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 *(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 рострального 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)*.

[10] 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.

[11] J. L. Elson та співавт., 2015, з посиланням на: B. Lavoie, A. Parent 1994; H. G. Jia та співавт., 2003.

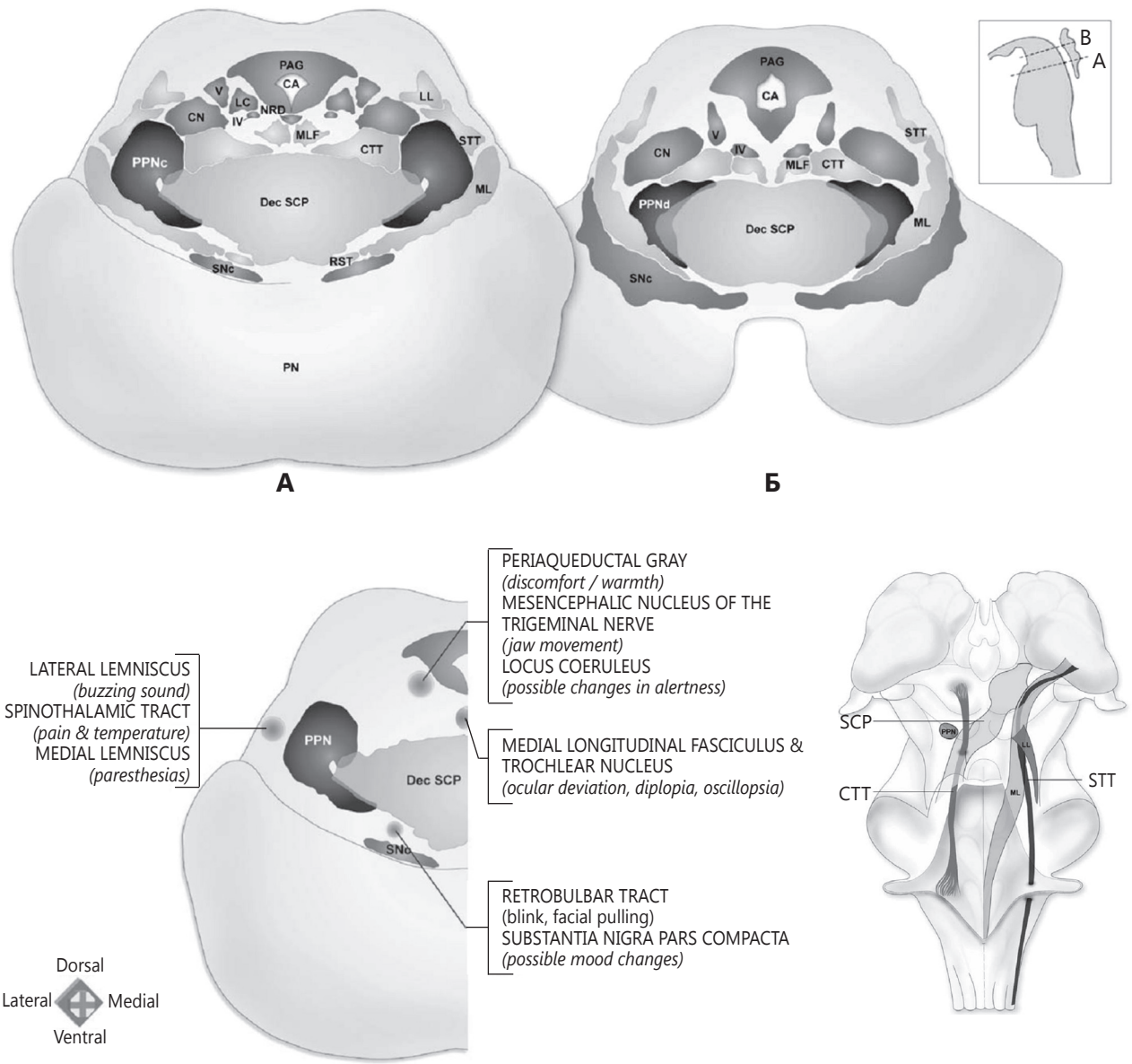


Рис. 120. Локалізація і просторові співвідношення ППЯ й деяких інших структур стовбура мозку людини згідно з P. Fournier-Gosselin та співіаторами *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CA — cerebral aqueduct; CN — cuneiform nucleus; CTT — central tegmental tract; Dec SCP — decussation of the superior cerebellar peduncles; LC — locus coeruleus; LL — lateral lemniscus; ML — medial lemniscus; MLF — medial longitudinal fasciculus; NRD — nucleus raphé[1] dorsalis; PAG — periaqueductal gray; PN — pontine nuclei; PPN — pedunculopontine nucleus; PPNc — pedunculopontine nucleus pars compacta; PPNd — pedunculopontine nucleus pars dissipata; RST — rubrospinal tract; SNc — substantia nigra pars compacta; STT — spinothalamic tract; IV — trochlear nucleus; V — mesencephalic nucleus of the trigeminal nerve

[1] Саме так в оригіналі.

Загальна кількість нейронів[1] ППЯ щура *(однобічно)* — ~16 000[2] *(J. L. Elson та співавт., 2015), за даними*

[1] Тобто NeuN-позитивних клітин з характерною морфологією.

[2] За ранішими 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

I. S. Pienaar ma W. van de Berg (2013) — ~19 000. Найбільшою популяцією ППЯ[1] 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 ma співавт., 2016)*, у щура налічує ~3000 клітин[2] *(J. Mena-Segovia, J. P. Bolam, 2017)*. ГАМК-ергічні нейрони значною мірою сконцентровані у ростральній частині ППЯ[3]; холінергічні розподілені вздовж рострокаудальної осі більш-менш рівномірно[4]. 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 ma співавт., 2011)*. Каудальніше форма холінергічних нейронів округла, кількість відростків збільшена, просторовий розподіл не структурований, відсоток глутаматергічних нейронів збільшується *(Ibid.[5])*. Кальбіндин та кальретинін експресуються в основному різними типами ГАМК- та глутаматергічних нейронів, загалом — популяцією нейронів, співмірною холінергічній *(Ibid.[6])*.

Ідентифіковано два електрофізіологічні типи холінергічних нейронів ППЯ — з повільним та швидким типом розрядження[7], активність яких співпадає у часі з різними рівнями збудливості нейронів кори на тлі довгохвильової мережевої активності[8] *(J. Mena-Segovia ma 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[9] — активність асоційована з повільними кірковими електричними осциляціями *(J. Mena-Segovia ma співавт., 2008)* та мовчазні, або нейрони з дуже повільним типом розрядження[10], не залежним від кортикальної активності *(H. Roš ma співавт., 2010)*. Інші електрофізіологічні групи нейронів ППЯ — з тонічною[11] *(H. Roš ma співавт., 2010)* та нерегулярною[12] активністю. Стосовно характеристик трансмембранної провідності описано 3 типи нейронів ППЯ: з провідністю типу A[13], з низькопороговими спайками[14] і змішаний тип. Кореляція описаних нейрохімічних та електрофізіологічних фенотипів у більшості випадків спекулятивна; ймовірно, кожен з медіаторних фенотипів містить електрофізіологічні підтипи *(C. Martinez-Gonzalez ma співавт., 2011)*.

J. O. Rinne та співавтори *(2008),* серед середнього розміру та великих нейронів ППЯ близько 58 % — холінергічні. За власними та цитованими *(J. Mena-Segovia et al. 2009)* даними I. S. Pienaar та W. van de Berg *(2013)* холінергічні нейрони складають лише 11 % усієї популяції нейронів ППЯ.

[1] *Rattus norvegicus domestica*, порода *("breed") Sprague Dawley*.

[2] 3100 нейронів з лівого, згідно з протоколом дослідження J. L. Elson та співавторів *(2015)*, боку.

[3] Максимум концентрації вздовж осі у зрілого щура — на 1.2–1.5 мм каудальніше від рострального краю ядра.

[4] C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011, з посиланням на власні попередні дані.

[5] З посиланням на: H. L. Wang, M. Morales, 2009.

[6] З посиланням на: Martinez-Gonzalez C., Micklem B. R., Bolam J. P., Mena-Segovia J. *(2009)*. Neurons containing calciumbinding proteins are topographically organized in the pedunculopontine nucleus. Program No. 845.17. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009.

[7] "*Slow- and fast-firing neurons*".

[8] "*Operationally, up and down states refer to the observation that neurons have two preferred subthreshold membrane potentials, both subthreshold for action potential generation. The most common method of detecting these states is the so-called all-points histogram (Cowan and Wilson, 1994; Wilson and Kawaguchi, 1996; Paré et al., 1998). This method, borrowed from the study of single channel currents, plots the frequency of occurrence of various values of membrane potential for every point in a digitized record. Figure 1 shows a typical example for a striatal spiny neuron, and for a cortical pyramidal cell in layer V, recorded simultaneously. The histogram to the left of each one shows the amount of time the cell spends at each value of membrane potential. Both cells toggle between two preferred membrane potentials, one very hyperpolarized (Down state), and one more depolarized (Up state). In both cells, the Up state is only a few millivolts from the action potential threshold. Usually, membrane potential fluctuations around the Up state are of higher amplitude, whereas the Down state is relatively free of noise". (http://www.scholarpedia.org/article/Up_and_down_states)*.

[9] "*Fast-firing neurons*".

[10] "*Very slow firing neurons*".

[11] "*Tonic firing neurons*"; ймовірно, ГАМК-ергічні.

[12] "*Irregular firing neurons*'.

[13] "*A-current type*".

[14] "*Low-threshold spikes type*".

Найдовші проекційні аксони ядра — холінергічні, віддають близько 5 чи 6 колатералей, котрі закінчуються у базальних гангліях, таламусі, покрівлі[1], довгастому мозку *(J. Mena-Segovia та співавт., 2008)*. Аксони нехолінергічних нейронів більш обмежені довжиною та кількістю колатералей[2] *(H. Roš та співавт., 2010)*. Холінергічні та нехолінергічні нейрони у якості преферентної зони проектування мають базальні гангліїї *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

У зв'язку з різною просторовою щільністю холінергічної популяції ППЯ, розрізняють щільну каудальну[3] та розсіяну ростральну[4] частину *(Ibid.*[5]*)*. 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 проекційних аксонів ППЯ *(Ibid.)*.

зв'язки

Аферанти ППЯ загалом *(C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)* — первинна слухова кора, рухові зони кори[6], MPFC[7], смугасте тіло *(corp. striatum)*, субталамічне ядро, повідець *(habenula)*, *zona incerta*, верхні та нижні горбки, сітчаста частина чорної речовини[8], VTA і його хвостова частина[9], ЛПЯ і контрлатеральне ППЯ, блакитне місце, *nc. raphes dorsalis*, ядра мозочка. Причому нейрони *nc. raphes dorsalis*[10] та лобної частки півкуль великого мозку проектуються переважно у каудальну частину ППЯ, внутрішнього сегмента блідої кулі — у ростральну *(Ibid.)*.

Еферанти каудальної частини[11] ППЯ — субталамічне ядро, VTA, таламус[12], його серединно-припучковий комплекс[13], 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 проекції у компактну частину чорної речовини[14], блі-

---

[1] *Tectum*.

[2] В основному, не більше двох колатералей.

[3] *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)*.

[4] *Pars dissipata*.

[5] З посиланням на: Olszewski J., Baxter D. *(1982)*. Cytoarchitecture of the Human Brain Stem. Basel: S Karger AG.

[6] 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.

[7] У мавп *(Macaca fascicularis, Cercopithecus aethiops; антеро- та ретроградний маркер — biotin dextran amine):* 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 *(підколінна ділянка, частина вентромедіальної префронтальної кори, A25).* Поле A10m *(передня префронтальна кора, infralimbic cortical area)* проектується 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 *(S. B. Sébille та співавт., 2017)*.

[8] 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 *(за C. Martinez-Gonzalez та співавт., 2011)*.

[9] Мезопонтинне ростромедіальне ядро покриву; англ. — *mesopontine rostromedial tegmental nucleus (RMTg)*.

[10] Ростральна та каудальна частини; синапсують в основному з нехолінергічними нейронами ППЯ.

[11] Поділ не абсолютний, відображає превалюючу частину у джерелах проекцій зазначеного напрямку.

[12] Наведено за C. Martinez-Gonzalez та співавторами *(2011);* перелік ядер включає: *nc. mediodorsalis, ncc. anteroventralis, ncc. ventrales laterales, ncc. ventrales mediales, nc. centromedianus, nc. parafascicularis, nc. reticularis, nc. suprageniculatus (в оригіналі — "lateralis medialis-suprageniculate"), nc. centralis lateralis, ncc. paraventriculares таламуса,* а також, ймовірно, *nc. dorsalis corporis geniculati (в оригіналі — "dorsal geniculate", без вказівки про яке із колінчастих тіл ідеться)*.

[13] Нейрони цього комплексу ядер таламуса чинять збуджувальний вплив на нейрони рухової кори, стріатума і субталамічного ядра; серед нейронів ППЯ, що проектуються у таламус і кору, наявні холінергічні, їхні впливи стосовно кори — стимулюючі *(K. Takakusaki та співавт., 2016).* Холінергічні нейрони ППЯ меншою мірою проектуються у складі вентрального позаталамічного шляху у задній гіпоталамус, базальні ядра, стріатум, дофамінергічні нейрони стовбура *(Ibid.).* Кіркові холінергічні проекції базальних ядер необхідні у здійсненні актів, що потребують концентрації уваги; базальні ядра відсилають холінергічні проекції й у ППЯ *(Ibid.).* Наявність клінічно значимих 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)*.

[14] Із усіх зон проектування 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 [Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC. et al. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Ann. Neurol. 1989;26:41–6]). Проекційні стосовно чорної речовини холінергічні нейрони розташовані переважно у ростровентральних і медіальних ділянках ППЯ (J. Mena-*

ду кулю[1], великоклітинна частина передзорового поля[2], *nc. basalis magnocellularis (Ibid.)*. Обидві частини ППЯ проектуються 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 проектуються переважно у компактну частину чорної речовини, каудальної — у компактну частину чорної речовини і VTA, ЛПЯ — в основному у VTA[3]; проекції 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 проективних шляхів різні, володіють різними зв'язками та, очевидно, функціями[4] *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017)*. Глутаматергічні проекції 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 проекції; найінтенсивніше — холінергічні нейрони *(Ibid.)*.

міжвидові особливості

Анатомія та гістологічна структура ППЯ у гризунів, кішки, нижчих приматів та людини схожа, однак розташування холінергічних, глутаматергічних та ГАМК-ергічних нейронів, особливості аферентації та проектування варіюють *(оглянуто у: 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[5] ядра у ППЯ кішки менш інтенсивні, ніж проекції внутрішнього сегмента блідої кулі у ППЯ мавпи. Деякі автори узагалі вважають, що ентопедункулярні[6] аферени ППЯ закінчуються у прилеглій речовині стовбура. Джерела дофамінергічних проекцій ретикулярної частини чорної речовини у ППЯ у мавпи та щура відрізняються. У щурів, на відміну від мавп, рівень перекриття популяцій нігротектальних, нігротегментальних та нігроталамічних проекційних нейронів високий, вони складають щонайменше 50 % від популяції клітин, які проектуються у таламус та покрівлю[7]. Шлях проектування від блідої кулі у ППЯ значиміший 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.*[8]), для ППЯ людини, на відміну від мавпи, менш інтенсивно проектується у чорну речовину, натомість тісніше пов'язане з мозочком та спинним мозком.

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 проекції в іншу дофамінергічну ділянку — VTA *(J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на: S. A. Oakman та співавт., 1995)*.

[1] Холінергічні входи на внутрішній і зовнішній сегменти блідої кулі — оглянуто L. Eid, M. Parent, 2016.

[2] Англ. — *magnocellular preoptic area*.

[3] J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на: E. Gould та співавт., 1989; S. A. Oakman та співавт., 1995.

[4] 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)*.

[5] "*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.

[6] Аналог внутрішнього сегмента блідої кулі у щура і кішки.

[7] *Tectum*.

[8] З посиланням на: B. R. Aravamuthan та співавт., 2009.

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)*[9] й, зокрема, ППЯ ініціює локомоцію[10], 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 проекції, 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 дорзальної частини клиноподібного ядра відповідають за збільшення тонусу м'язів, нейрони вентральної частини ППЯ[11] — пов'язані з механізмами м'язової атонії, чинять опосередкований гальмівний вплив на мотонейрони, відповідальні за підтримку постурального тонусу м'язів[12] *(Ibid.[13]).* 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?[14], 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 проекцій у складі однойменного медіального шляху і локомоторної смужки стовбура[15]. Система пригнічення постурального тонусу[16] чинить гальмівний вплив на нейрони блакитного місця й отримує від них[17] гальмівні впливи[18].

---

[9] МЛО — мезенцефальний локомоторний центр; за сучасними уявленнями — частина стовбура, що охоплює ППЯ і клиноподібне ядро.

[10] 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)* проекції ППЯ у медіовентральну частину ретикулярної формації довгастого мозку й спинний мозок можуть мати аналогічну функцію, причому спінальні проекції, 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)*.

[11] Співвідноситься з компактною частиною ядра.

[12] Йдеться про так звані антигравітаційні групи м'язів — задні групи м'язів шиї, м'язи спини, розгиначі проксимальних відділів кінцівок.

[13] З посиланням на: Y. Y. Lai, J. M. Siegel, 1990; K. Takakusaki та співавт., 2004 a.

[14] *Nc. reticularis pontis oralis*, **Gi**, *nc. reticularis magnocellularis (GiV, GiA, LPGi)* і *nc. reticularis paramedianus (див. вище)*

[15] 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 C_1, 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).* Розташована вентральніше *nc. tractus spinalis n. trigemini,* на думку К. В. Баєва *(1983)* не співпадає з ходом жодного з відомих провідних шляхів стовбура; єдиним утворенням, нейрони якого можна було б асоціювати зі смужкою, є блакитне місце.

[16] Холінергічна популяція ППЯ.

[17] Та інших моноамінергічних ділянок стовбура.

[18] У даному випадку йдеться про зони проектування 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.

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[1] 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[2], базальні ядра — у передбаченні підкріплення[3] та у навчанні, що базується на підкріпленні[4] *(оглянуто F. Mori та співавт., 2016)*. Між зубчастим ядром мозочка та смугастим тілом існують дисинаптичні зв'язки, опосередковані нейронами таламуса *(Ibid.[5])*, субталамічне ядро з'єднане з корою мозочка через мостові ядра *(Ibid.[6])*. Відомо, що ППЯ відсилає прямі холінергічні проекції 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[7] *(Ibid.[8])*. Проекції зубчастого ядра у ППЯ, ймовірно, розвинені слабше[9]; у білячих мавп *(Saimiri sciureus)* проекції ділянки розташування глибоких ядер мозочка у ППЯ інтенсивніші[10]. 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[11], під час REM-сну та прокидання[12] чи під час прокидання[13]; 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[14] 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[15] та їх стовбурові електрофізіологічні кореляти, змінює архітектуру сну, тобто розподіл у часі та тривалість REM-сну, глибокого сну[16] та періоду неспання[17] *(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

---

[1] "*Rostral ventral medulla*" — RVM; зона розташування адрен- та норадренергічних нейронів з симпатичними функціями.

[2] "*Flexible modification of behavior and error-based learning*'; порівняйте дані щодо участі у аналогічній функції ППЯ.

[3] "*Reward prediction*".

[4] "*Reward-based learning*".

[5] З посиланням на: E. Hoshi та співавт., 2005.

[6] З посиланням на: A. C. Bostan, P. L. Strick, 2010.

[7] "*Probabilistic diffusion tractography*".

[8] З посиланням на: B. R. Aravamuthan та співавт., 2007.

[9] F. Mori та співавт., 2016, з посиланням на дані F. Vitale та співавт., 2016.

[10] F. Mori та співавт., 2016, з посиланням на: L.-N. Hazrati, A. Parent, 1992.

[11] Нейрони "*REM-on*".

[12] Нейрони "*Wake/REM-on*".

[13] Нейрони "*Wake-on*".

[14] "*Profound wakefulness*".

[15] Характерні для REM-сну.

[16] "*Slow-wave sleep*".

[17] Однак не впливає на загальну тривалість неспання.

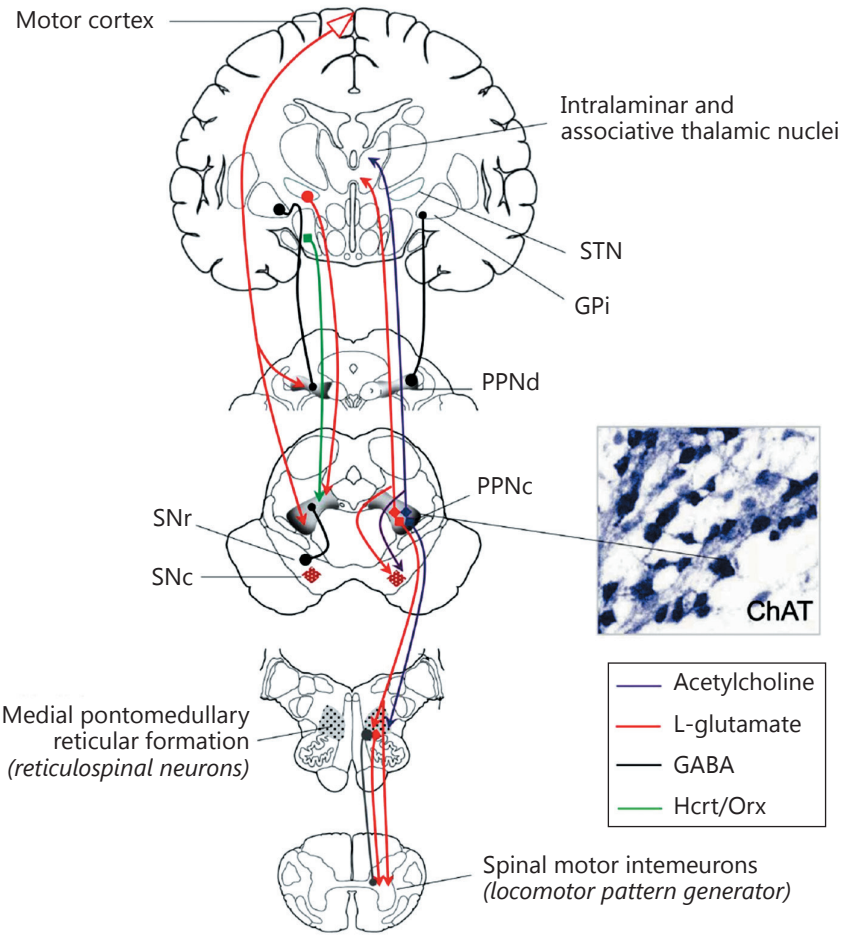


Рис. 121. Зв'язки ППЯ згідно з E. E. Benarroch *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: PPN — pedunculopontine nucleus; PPNd — pedunculopontine nucleus, pars dissipata; PPNc — pedunculopontine nucleus, pars compacta; GABA — γ-aminobutyric acid; ChAT — choline acetyltransferase; GPi — globus pallidus internus; SNc — substantia nigra pars compacta; SNr — substantia nigra, pars reticulata; STN — subthalamic nucleus; Hcrt/Orx — hypocretin/orexin

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[1]. 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[2], характерними також для *nc. parafascicularis* таламуса і для підблакитного ядра[3]. На думку *F. J. Urbano* та співав-

[1] За низької дози стимулюючої речовини.

[2] У розумінні авторів — 30–60 Гц; J. Mena-Segovia та співавт., 2008, з посиланням на M. Steriade та співавт., 1991.

[3] 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

торів *(2015)*, нейрони ППЯ пригнічують нейрони *nc. reticularis thalami* і збуджують нейрони релейних таламічних ядер; релейні нейрони, котрі надсилають глутаматергічні проекції у кору великого мозку, у свою чергу, отримують ГАМК-ергічні проекції нейронів *nc. reticularis thalami*[1]. Отже, можна припускати, що ППЯ, пригнічуючи *nc. reticularis thalami* і збуджуючи релейні ядра, нівелює глибокий повільнохвильовий сон, модулює стан високочастотної кіркової активності, характерної для прокидання, неспання та REM-сну *(Ibid.)*[2]. 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[3], активність котрих вповні може пригнічуватися аверсивною інформацією[4].

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[5]. Контекстуально цій концепції, норадренергічні нейрони блакитного місця[6], серотонінергічні нейрони дорзального ядра шва *(K. Semba, 1993)* і дорзального поля покриву *(Y. Kobayashi ma 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 ma 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 ma 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 ma співавт., 2004 c)*. 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[7].

(оглянуто F. J. Urbano ma співавт., 2014, 2015). Підтримання γ-частоти осциляцій є G-білокзалежним: тонічна стимуляція холінергічних рецепторів M_2 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-РКА-залежним шляхом *(Ibid.).* Гіпотетично, лептин *(leptin)* 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 *(modafinil, діє на вивільнення різних медіаторів; https://uk.wikipedia.org/Модафініл; 09.05.2020),* 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 ma співавт., 2014)*.

[1] 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 ma співавт., 2015)*.

[2] Припускають *(навед. за F. J. Urbano ma співавт., 2015),* що MPFC надсилає глутаматергічні проекції на дофамінергічні та ГАМК-ергічні нейрони VTA та *nc. accumbens,* у тому числі полісинаптичні, через ППЯ; ППЯ відсилає й холінергічні проекції у VTA; VTA надсилає дофамінергічні та ГАМК-ергічні проекції 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. Глутаматергічні проекції медіальної префронтальної кори у VTA можуть призводити й до зменшення дофамінергічного виходу цього ядра, перемикаючись через локальні ГАМК-ергічні нейрони. Вказана схема пояснює роль ППЯ у формуванні різного роду хімічних залежностей, їхніх типових поведінкових проявів та змін циклу *"сон – неспання"*.

[3] A. Eban-Rothschild та співавт., 2016; зазначені дофамінергічні нейрони VTA проектуються у *nc. accumbens*.

[4] 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.

[5] Згідно з актуальною зараз концепцією *(стосовно LPGi — G. Gatto, M. Goulding, 2018),* оглянутою на с. 247-259 тому I, 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.

[6] Норадренергічні нейрони блакитного місця пригнічують активність нейронів ППЯ, відповідальних за формування REM-сну *(M. A. Khanday ma співавт., 2016)*.

[7] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: D. Nitz, J. M. Siegel, 1997 a, b; K. J. Maloney та співавт., 1999.

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[1], функцію серцево-судинної системи[2], організацію електричної мережевої активності мосту[3], а також на тонус м'язів верхніх дихальних шляхів[4] *(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 проекції у таламус[5] і через нього — у первинну рухову кору, а також низхідні проекції 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[6]. 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)*.

---

[1] Глутаматергічна стимуляція латеральної частини ППЯ супроводжується апное, вентральної частини ППЯ — тахіпное.

[2] Глутаматергічна стимуляція вентральної частини антеромедіальної ділянки ППЯ супроводжується артеріальною гіпертензією, найвентральнішої частини медіальної ділянки ядра поблизу *nc. reticularis pontis oralis* — синусовою тахікардією.

[3] Глутаматергічна стимуляція дорзокаудальної порції ядра супроводжується появою так званих мостових хвиль *(p-waves)*.

[4] Глутаматергічна стимуляція медіальної частини ядра супроводжується активацією *m. genioglossus*.

[5] У *nc. parafascicularis lateralis*.

[6] 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 *(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)*. За даними A. Jha та співавторів *(2017)*, згідно з результатами магнітно-електроенцефалографічного дослідження (у контексті DBS-лікування) ППЯ та оточуюча ділянка стовбура у пацієнтів з хворобою Паркінсона преферентно зв'язані з іншими ділянками моста (dorsal pons) та поясною звивиною *("subgenual cingulate", "posterior midcingulate")* під час реєстрації α-осциляцій *(8–12 Гц)*, під час реєстрації β-осциляцій *(18–33 Гц)* — з медіальними відділами кори лобної частки *("posterior midcingulate", "supplementary motor area (SMA)", ділянка ноги первинної рухової кори)*. 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 — Ibid.)*. 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 *(Ibid.)*. 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. Збудливість нейронів залежить від активності їхніх аферентів, передусім моноамінергічної природи *(див. далі)*. Стосовно феномену завмирання ходьби однозначної інформації про механізми та роль ППЯ на даний час 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 *(усвідомлені, вольові рухи очними яблуками, протилежні підсвідомим, звичайним сакадам, спрямованим у бік рухомого візуального об'єкта)*, 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)*.

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 *(оглянуто E. E. Benarroch, 2013; F. J. Urbano та співавт., 2014)*, мотивації і позитивного підкріплення *(S. T. Kitai, 1998)*, здійснення виконавчого контролю у поведінковій сфері[1] *(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)*[2]. ППЯ бере участь у запам'ятовуванні нової інформації, енграмуванні траєкторії рухового навику[3] *(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 значимості[4] чи успішного прогнозування помилки *(reward prediction error)*. Глутаматергічні впливи ППЯ та ЛПЯ на нейрони компактної частини чорної речовини і VTA модулюють їхню активність та впливають на формування просторової преференції чи харчового павловського рефлексу[5]. 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)*[6]. Припускають, що джерелом входів на ППЯ у контексті цих функцій є елементи системи оцінки стимулів, винагороди чи успішності виконання поведінкової програми, очікування й передбачення. 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[7], 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[8] *(N. K. Gut, P. Winn, 2016)*.

---

[1] "*Executive function*".

[2] 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 М-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 проекцій чинять тригерний стосовно неспання та високочастотної ЕЕГ-активності вплив *(ідеться, ймовірно, про γ-осциляційну активність, яка, однак, не є однозначним корелятом притомності людини — C. H. Vanderwolf, 2000)*. Механізми й джерела активації холінергічних нейронів у поведінковому контексті чи у зв'язку з прокиданням не з'ясовані *(Ibid.)*.

[3] 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.

[4] "*Salience*".

[5] J. Mena-Segovia, J. Paul Bolam, 2017, з посиланням на: H. J. Yau та співавт., 2016, S. Steidl та співавт., 2017.

[6] Модуляція дофамінергічних проекцій у стріатум і таламостріарних проекцій здійснюється через *nc. parafascicularis* та *nc. centromedianus* таламуса — обидва є зонами проектування ППЯ *(Ibid.)*. Таламостріарні проекції, 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 проекцій супроводжується збудженням холінергічних інтернейронів стріатума і тимчасовою пресинаптичною супресією інформаційних входів у кору — необхідної передумови перелаштування уваги на новий стимул чи на оцінку нового результату поведінкової реакції. Інактивація таламостріарних проекцій унеможливлює перелаштування поведінкової активності, тобто перенавчання й формування нової палітри очікувань результатів тих чи інших дій *(Ibid. з посиланням на: J. B. Ding та співавт., 2010; L. A. Bradfield та співавт., 2013)*.

[7] "*A basal ganglia output station*"; 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.

[8] 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

Зазначимо, що нейрони ППЯ віддають прямі чи дисинаптичні проекції на нейрони симпатичних прегангліонарів бічних рогів спинного мозку *(K. E. Krout та співавт., 2003)* — клітини С1 та інші нейрони RVLM *(див. далі)*. На даний час прямі проекції нейронів ядра поодинокого шляху *(NTS)*, груп С1 чи А2 у ППЯ не виявлено. Однак у роботі J. P. Card та співавторів *(2006; рис. 122)* серед даних щодо мозкової локалізації волокон С1-нейронів RVLM зрілого щура наявні результати дослідження експресії використаного маркера на рівні середнього мозку[1], котрі умотивовують з'ясування наявності терміналей С1-нейронів у товщі клиноподібного ядра і ППЯ[2]. Опосередкованим аргументом на користь обопільних зв'язків між ППЯ та системою NTS/C1 є участь останньої у механізмах психічної активації[3] 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 проекціям блакитного місця *(M. Alam та співавт., 2011[4]; рис. 122)*. Дивно, що, незважаючи на очевидну функціональну близькість С1-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[5]

Парне, розташоване каудальніше й багато у чому нагадує ППЯ, не має чіткого кордону з цим ядром; медіально межує з дорзальним ядром покриву[6], рострально — з *nc. raphes dorsalis*, латерально — з блакитним місцем *(M. Alam та співавт., 2011)*. Містить холін-, глутамат- і ГАМК-ергічні нейрони, розподілені вздовж ростроаудальної осі доволі рівномірно; разом з ППЯ формує ростроаудальний континуум холінергічних нейронів[7] — 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)*. **Еферен**ти — менш численні порівняно з ППЯ; нейрони ядра надсилають іпсилатеральні проекції у компактну частину чорної речовини, у речовину ППЯ та клиноподібного ядра[8], VTA, а також у гіпоталамус, середній таламус, *nc. accumbens* і вентральний палідум, зовнішній сегмент блідої кулі[9], 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 впилв 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)*.

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.

[1] *Fig. 7A, 7E, 7G, p. 854.*

[2] Порівняйте локалізацію двох зазначених ядер з атласною: M. Alam та співавт., 2011, *Fig. 3, p. 18,* з посиланням на: G. Paxinos, C. Watson, 1998 *[Paxinos G, Watson C. The rat brain in sterotaxic coordinates. 4th edn. San Diego: Academic Press; 1998]*. 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 С1-нейронів, супроводжено такою інформацією, однак з посиланням на інший стереотаксичний атлас — "*Swanson LW. 1998. Brain maps: structure of the rat brain. Amsterdam: Elsevier*", що ускладнює інтерпретацію отриманих даних.

[3] "*Arousal*".

[4] Впливи блакитного місця опосередковуються α_1-адренорецепторами; з посиланням на: Y. P. Hou та співавт., 2002.

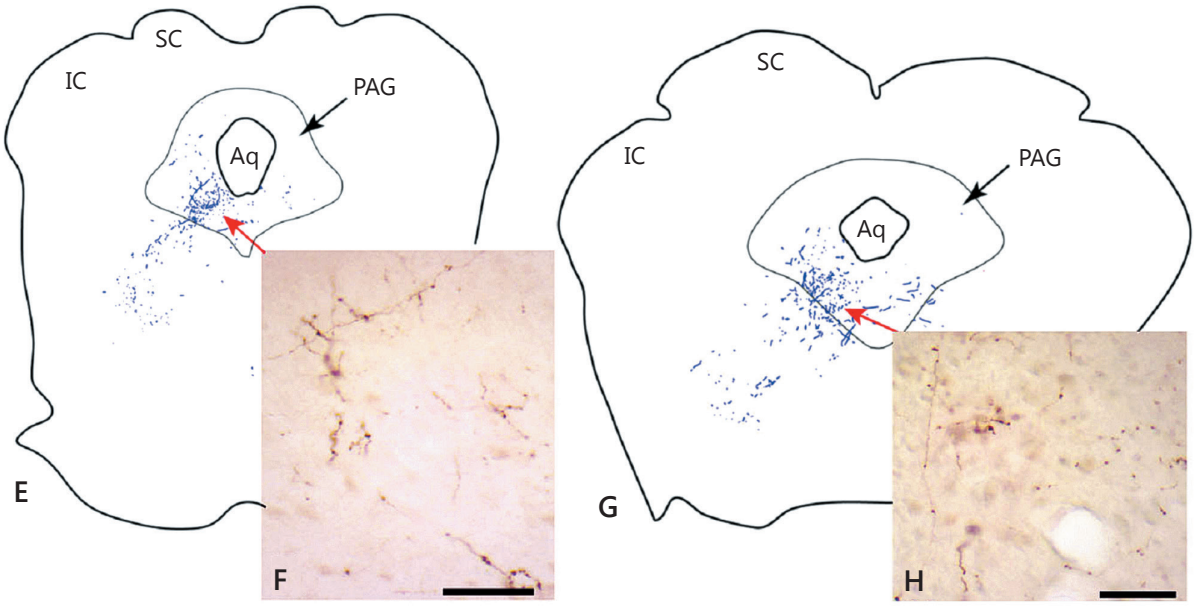
[5] ЛПЯ; латеродорзальне ядро покриву; англ. — *laterodorsal tegmental nucleus*, LDT, у деяких джерелах, ймовірно, *dorsolateral tegmental nucleus*; лат. — *nc. laterodorsalis tegmenti*, *nc. tegmentalis posterolateralis*. Можливо, це ядро відповідає також "*dorsolateral tegmental nucleus of Castaldi*", котре фігурує у деяких працях стосовно улаштування мозку щура *(R. P. Vertes, 1984, 1988)*.

[6] Англ. — *dorsal tegmental nucleus of Gudden*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

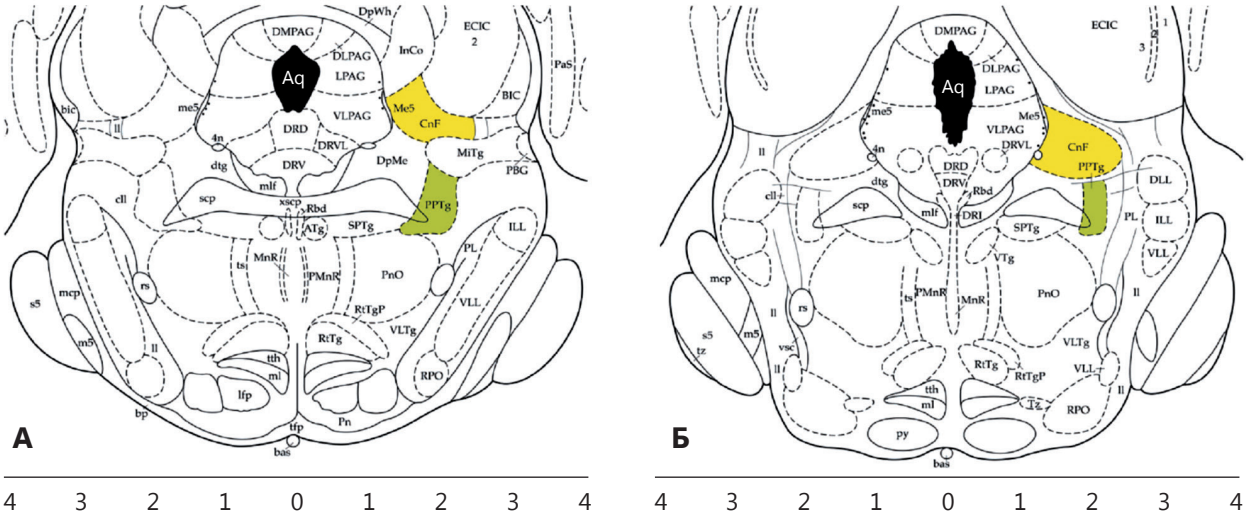
[7] Йдеться, зокрема, про групи Ch5 та Ch6.

[8] МЛО; проекції від центральної частини ЛПЯ.

[9] Загалом, холінергічна популяція ростральної частини ППЯ преферентно іннервує дорзолатеральну частину стріатума, ЛПЯ — дорзомедіальну та вентральну частину *(J. Mena-Segovia, 2016)*.



J. P. Card та співавтори *(2006)*



M. Alam та співавтори *(2011)*[1]

Рис. 122. Чи можуть проекції нейронів С1 сягати ППЯ і клиноподібного ядра? Порівняйте картину розподілу волокон мічених нейронів С1 у середньому мозку дорослого щура[2] *(J. P. Card та співавт., 2006)* і стереотаксичну схему розташування ППЯ й клиноподібного ядра на поперечному зрізі середнього мозку *(теж щура; M. Alam та співавт., 2011[3])*.

[1] З використанням матеріалів Paxinos G, Watson C. The rat brain in sterotaxic coordinates. 4th edn. San Diego: Academic Press; 1998.

[2] На жаль, стереотаксичні координати представлених поперечних зрізів стовбура мозку з'ясувати не вдалося.

[3] З використанням матеріалів Paxinos G, Watson C. The rat brain in sterotaxic coordinates. 4th edn. San Diego: Academic Press; 1998.

і клиноподібне ядро[1]

Розташоване у товщі сітчастої речовини середнього мозку поблизу ППЯ, формує з цим ядром функціонально-анатомічний комплекс, відомий як МЛО[2].

Зв'язки і функція. У мавпи преферентно з'єднується з субталамічним ядром і блідою кулею, деякими ядрами таламуса[3], 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[4], асоціативними та сенсомоторними частинами базальних ядер *(S. B. Sébille та співавт., 2017)*. Важливий вектор проекцій ядра — ретикулоспінальні нейрони стовбура *(Ibid.[5])*. Інші преферентні проекції — 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)*[6], відіграє роль у локомоторному супроводі аверсивних реакцій, опрацюванні ноцицептивної інформації[7], зокрема, у реакціях на нові больові чи загрозливі[8] подразники, приміром, у реакції орієнтування/уваги[9] чи реакції заціпеніння[10] 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[11], тривогоподібні стани[12]; відома роль ядра у захисній поведінці[13]; враховуючи його істотне значення як отримувача впливів від верхнього горбика, припускають роль у якості частини системи швидкого реагування на нез'ясовані, нові, лякаючі події[14]. Є загалом симпатотонічним ядром (*E. Farrokhi та співавт., 2017*[15]), 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[16]

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[17] відповідає за індук-

---

[1] *Nc. cuneiformis* середнього мозку; не плутати з клиноподібним ядром довгастого мозку — *nc. cuneatus*.

[2] Мезенцефальна [середньомозкова] локомоторна ділянка; англ. — *mesencephalic locomotor region*, MLR *https://en.wikipedia.org/wiki/Mesencephalic_locomotor_region*; хороший огляд проблематики навколо окреслення поняття з точки зору сучасних уявлень — http://brainstormwiki.org/index.php?title=MLR_Мезенцефальный_Локомоторный_Регион *(17.02.2020 р.).* Огляд функції у відношенні до LPGi як довгастомозкового центру перемикання низхідних локомоторних проекцій — G. Gatto, M. Goulding *(2018)*.

[3] Наприклад, з припучковим ядром — *nc. parafascicularis*.

[4] Первинною руховою і премоторною зонами кори.

[5] З посиланням на: A.-S. Rolland та співавт., 2011.

[6] 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 локомоція-генеруючим центром: "*... it does not appear to be a strictly locomotion generating centre — it also integrates contextual information*".

[7] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на L. F. Allen та співавт., 1996.

[8] "*Threatening*".

[9] "*Orientation/attention*".

[10] "*Freezing behavior*".

[11] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: L. F. Allen та співавт., 1996.

[12] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[13] S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: P. Redgrave та співавт., 1987; S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[14] "*Unexpected threatening events*"; S. B. Sébille та співавт., 2017, з посиланням на: L. F. Allen та співавт., 1996; S. C. Walker, P. Winn, 2007.

[15] 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 проекції на Gi, *nc. dorsalis n. vagi i* NTS *(S. M. Korte та співавт., 1992).* Вплив на системний артеріальний тиск здійснюється холінергічними нейронами ядра *(M. N. Shafei та співавтори, 2013)*.

[16] Англ. — *parafacial zone*. Як варіант українського перекладу — *"прилицева зона".* Можна й покаламбурити і спробувати перекласти термін у стилістиці суржику, тоді він звучатиме так: *"прилична зона"*. Погодьтеся, вельми потішно.

[17] Аналогічна роль ГАМК-ергічних нейронів парафаціальної зони у розвитку довгохвильового сну у миші поки що не підтвердилася *(K. Sakai, 2017)*.

цію та підтримання довгохвильової фази NREM-сну; ГАМК/гліцинергічні нейрони цієї ділянки проектуються у медіальну частину парабрахіального комплексу, синапсують та чинять гальмівний вплив на глутаматергічні нейрони, котрі, у свою чергу, проектуються у базальний передній мозок *(C. Anaclet та співавт., 2012, 2014)*. Згідно з новішими даними *(Y. T. Su та співавт., 2018; рис. 123)*, основні проекції на ГАМК-ергічні нейрони парафаціальної зони миші виходять від гіпоталамуса, *zona incerta*, від парасубталамічного ядра гіпоталамуса, сітчастої частини чорної речовини, глибокого середньомозкового ядра[1], проміжного ретикулярного ядра[2] і медіального вестибулярного ядра[3] мосту і з довгастого мозку. ГАМК-ергічні нейрони зони, у свою чергу, проектуються у перелічені ділянки мозку. Інші ділянки реципрокних зв'язків ГАМК-ергічних нейронів парафаціальної зони: BNST, нейменна[4] 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[5], решта вестибулярних ядер, навколотрійчаста зона[6], *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 рострального частини покриву мосту, ключову у генеруванні REM-сну та REM-атонії, локалізовану вентральніше і медіальніше блакитного місця, причому називають її навколоблакитною зоною α[7]. Схожу ділянку у щура та миші ідентифіковано вентральніше каудальної частини ЛПЯ і блакитного місця й названо підблакитною[8], чи сублатеродорзальним ядром[9]. 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 проекції у парабрахіальний комплекс та базальний передній мозок[10]. Натомість інша група глутаматергічних нейронів власне сублатеродорзального ядра включає "*REM-on*"*-клітини* й клітини, що обумовлюють REM-атонію, проектуючись каудально[11]. 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 аферентиз* зони надходять від ППЯ та ЛПЯ *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*[12]; ймовірні холінергічні "*REM-on*"*-нейрони* довгастого мозку, вірогідно, не проектуються у ядро *(Ibid.)*. *За даними K. P. Grace та співаворів (2014)*, блокування скополаміном холінергічної передачі[13] у сублатеродорзальному ядрі[14] 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

[1] Англ. — *deep mesencephalic [reticular] nucleus*.

[2] Англ. — *intermediate reticular nucleus*, очевидно, йдеться про *nc. reticularis intermedius (IRt)*.

[3] Дрібноклітинної частини.

[4] Такий переклад видається нам смачнішим, ніж *"безіменна ділянка"*.

[5] Йдеться про так звану ділянку "*raphes cap*".

[6] Англ. — *peritrigeminal zone*.

[7] *Peri-locus coeruleus α*, peri-LCα; E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: K. Sakai та співавт., 1979, 2001.

[8] *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.

[9] *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.

[10] "*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)*.

[11] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: R. Boissard та співавт., 2002; J. Lu та співавт., 2006; F. R. Morales та співавт., 2006.

[12] Агоніст мускаринових та нікотинових рецепторів карбахол чинить збуджувальний вплив на нейрони ядра *(F. J. Weng та співавт., 2014)*, що проектуються 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 [Baghdoyan HA (1997). Cholinergic mechanisms regulating REM sleep. In: Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical practice, ed. Schwartz W. J., pp. 88–116. Karger Publishing, Basel]; L. Kubin, 2001)*.

[13] Через мускаринові рецептори.

[14] Дорзальна і α-частина.

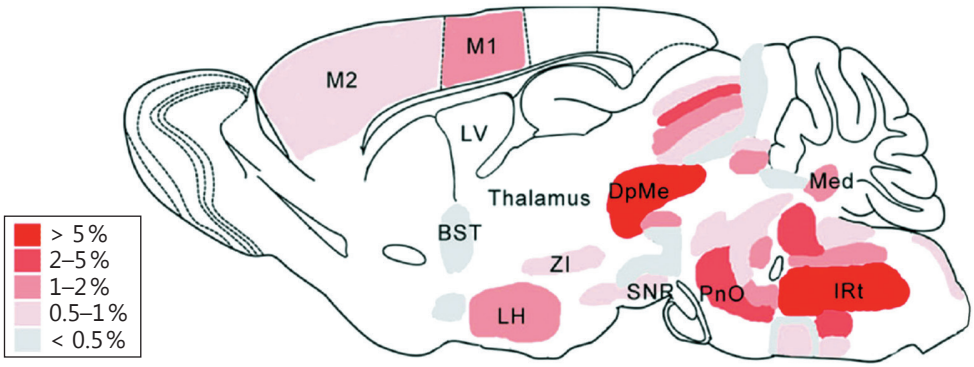


Рис. 123. Основні аференти ГАМК-ергічних нейронів приобличної ділянки[1] миші згідно з Y. T. Su та співавторами *(2018)*. Інтенсивність кольору відповідає частці аферентів від кожної розглядуваної ділянки посеред усіх аферентів. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* BST — bed nucleus of the stria terminalis; DpMe — deep mesencephalic nucleus; IRt — intermediate reticular nucleus; LH — lateral hypothalamic area; LV — lateral ventricle; M1 — primary motor cortex; M2 — secondary motor cortex; Med — medial (fastigial) *cerebellar nucleus;* PnO — pontine reticular nucleus, oral part; SNR — substantia nigra, pars reticulata; ZI — zona incerta

[1] Англ. — *parafacial zone*.

умовах антагоніста NMDA-рецепторів[1] і $ГАМК_A$-рецепторів[2]. Використання карбахолу у даному дослідженні призводило до практично повного усунення REM-сну за рахунок значного збільшення тривалості неспання, що нівелювалося співуведенням скополаміну. Відсутність значимого 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[3] 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[4].

ГАМК-ергічні проекції надходять у зону щонайменше від нейронів вентролатеральної частини ЦСР, латеральної частини покриву мосту[5] і оральної частини покриву мосту, а також і від власних нейронів ядра. Ці проекції чинять гальмівний вплив на ГАМК-ергічні нейрони ядра *(серед яких припускають наявність "REM-on"-нейронів[6])* і глутаматергічні нейрони, що відповідають за розвиток REM-атонії *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Ймовірна[7] наявність між популяціями ГАМК-ергічних нейронів вентролатеральної ча-

[1] D-AP5

[2] *Muscimol*.

[3] Так, згідно з даними, оглянутими K. P. Grace та R. L. Horner *(2015),* збуджуючий 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 *(Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS, Jouvet M. Mapping of cholinoceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. Arch Ital Biol. 1989;127(3):133–164);* введення карбахолу у навколоблакитну зону *α / y 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)*.

[4] Тобто, полегшує перехід до REM-сну, зменшує ймовірність неспроможності реалізації механізму такого переходу. K. P. Grace, R. L. Horner *(2015): "(i) the capacity of pontine cholinergic neurotransmission to generate REM sleep has been firmly established by gain-of-function experiments, (ii) the function of endogenous cholinergic input to REM sleep generating sites cannot be determined by gain-of-function experiments; rather, loss-of-function studies are required, (iii) loss-of-function studies show that endogenous cholinergic input to the PTF is not required for REM sleep generation, and (iv) cholinergic input to the pontine REM sleep generating sites serve an accessory role in REM sleep generation: reinforcing non-REM-to-REM sleep transitions making them quicker and less likely to fail*".

[5] Від глибокого [ретикулярного] середньомозкового ядра — "*deep mesencephalic reticular nucleus*".

[6] 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 значимого числа ГАМК-ергічних клітин.

[7] Наявність значимих для генерування REM-сну ГАМК-ергічних впливів у вказаних трьох ділянках мозку поставлено під сумнів, виходячи

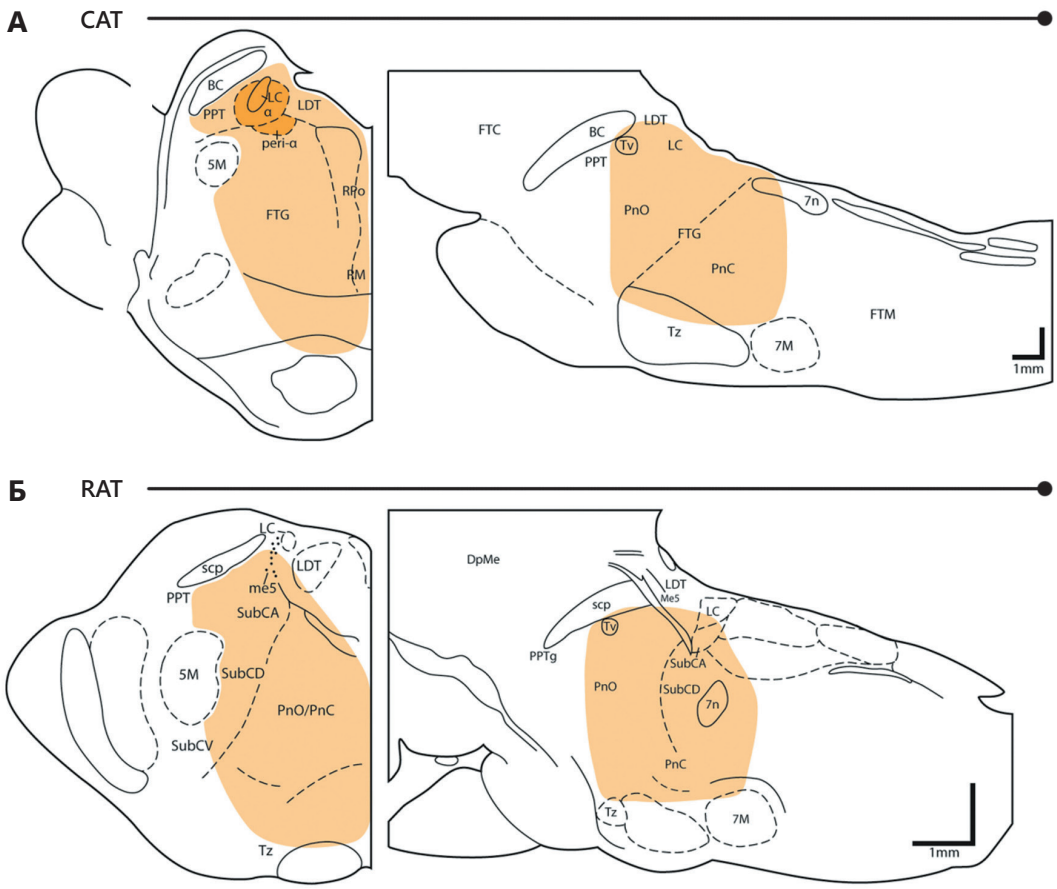


Рис. 124. Ділянки стовбура кішки і щура, для котрих, згідно з узагальненням K. P. Grace і R. L. Horner *(2015)*, характерна холіноміметична індукція REM-сну *(позначено коричневим)*. Ліворуч — половина поперечного зрізу стовбура у межах зони, виділеної на сагітальному зрізі *(праворуч)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* 5M — fifth motor nucleus; 7M — seventh motor nucleus; BC — brachium conjunctivum; DpMe — deep mesencephalic reticular nucleus; FTC — central tegmental field; FTG — gigantocellular tegmental field; FTM — magnocellular tegmental field; LC — locus coeruleus; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; Me5 — mesencephalic 5 nucleus; Peri-LCα — peri-locus coeruleus alpha; PnC — caudal part of the pontine reticular nucleus; PnO — oral part of the pontine reticular nucleus; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; PTF — pontine tegmental field; RM — raphe magnus; RPo — raphe pontis; scp — superior cerebellar peduncle; SubC — subcoeruleus nucleus *(including alpha (***A***), dorsal (***B***), and ventral parts (V))*; Tv — ventral tegmental nucleus of Gudden; Tz — nucleus of the trapezoid body

стини 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 аферентиі 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

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.

REM-сну *(Ibid.*[1]*)*. Джерела глутаматергічних аферентів зони не встановлено; до переліку кандидатів відносять латеральний гіпоталамус, вентролатеральну частину ЦСР, глибоке середньомозкове ядро[2], вентролатеральна частина довгастого мозку, контрлатеральна сублатеродорзальна зона й іпси- та контрлатеральна ретикулярна формація мосту, — більшість з них містять глутаматергічні нейрони і віддають проекції у сублатеродорзальну зону *(Ibid.)*.

Орексинергічні аферентн надходять від задньої латеральної частини гіпоталамуса[3]. 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*[4]*)*. 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 проекції 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 ростральних 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[5] *(Ibid.)*.

МСН-ергічні численні терміналі знаходять у блакитному місці, дорзальному ядрі шва, у вентролатеральній частині ЦСР і глибокому середньомозковому ядрі[6], де вони чинять гальмівний вплив на "*REM-off*"-нейрони[7], природа якого залишається нез'ясованою[8] *(наведено за E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Ймовірно, існують прямі проекції МСН-нейронів у сублатеродорзальну зону[9] й, зокрема, на резидентні "*REM-on*"-нейрони і на нейрони, що активують REM-атонію; припускають глутаматергічну природу таких проекцій *(Ibid.)*. У ділянку *nc. reticularis pontis oralis*[10] кішки, яка, виходячи з представлених авторами даних, включає й навколоблакит-

---

[1] З посиланням на: P. H. Luppi та співавт., 2012, 2013 b.

[2] Англ. — *deep mesencephalic reticular nucleus*.

[3] За даними P. Torterolo та співавторів *(2013),* близько 1 % орексинергічних нейронів туберальної зони гіпоталамуса кішки проектується 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 проектуються *у nc. reticularis pontis oralis,* є орексинергічними *(проекції двобічні)*. Більша частина нейронів туберальної зони гіпоталамуса, що проектуються у зазначену ділянку *nc. pontis oralis,* не експресують ні орексин, ані МСН, володіють малою сомою, віддають переважно іпсилатеральні проекції, медіаторний фенотип не встановлено *(P. Torterolo та співавт., 2013)*.

[4] З посиланням на M. Xi, M. H. Chase, 2010.

[5] Хоча інші складові системи продукції REM-сну під час ізольованих нападів катаплексії не залучаються, у випадку класичної нарколепсії — активуються; E. Arrigoni та співавт., 2016.

[6] 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.

[7] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на O. Clement та співавторів *(2012),* P. H. Luppi та співавторів *(2013 a)* й на ряд інших першоджерел.

[8] У якості можливих механізмів розглядають пряму дію ГАМК, МСН чи глутамату, опосередкований через локальні ГАМК-ергічні нейрони ефект. E. Del Cid-Pellitero та B. E. Jones *(2012)* виявляли ГАМК-ергічні МСН-позитивні закінчення у блакитному місці; імунонейтралізація МСН у дорзальному ядрі шва щура збільшує тривалість неспання, зменшує тривалість REM-сну *(J. M. Monti та співавт., 2013).* МСН/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 МСН у дорзальне ядро шва щура *(P. Lagos та співавт., 2009)* збільшує добову тривалість та кількість епізодів REM-сну, меншою мірою — тривалість NREM-сну; введення МСН, 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 МСН обумовлює суттєве зменшення частоти ПД-генеруючої активності у 59 % досліджених нейронів дорзального ядра шва, навколоклітинне введення МСН *(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 МСН у речовину правого блакитного місця щура збільшує тривалість REM-сну протягом щонайменше наступних 6 год, аналогічне введення 10 нг МСН супроводжується збільшенням тривалості REM-сну протягом перших 2-х годин *(J. M. Monti та співавт., 2015)*. Дані оптогенетичного дослідження ефектів стимуляції закінчень МСН-нейронів у товщі латерального ядра перегородки свідчать на користь їх глутаматергічного фенотипу, причому у межах цього ядра вплив моносинаптичних глутаматергічних проекцій МСН-нейронів опосередковується через локальні ГАМК-ергічні нейрони *(M.J. S. Chee та співавт., 2015)*.

[9] Йдеться про МСН-позитивні проекції у *nc. pontis oralis*. Введення МСН у цю ділянку супроводжується суттєвим збільшенням частоти епізодів та загальної тривалості REM-сну протягом 1–5 год після введення *(P. Torterolo та співавт., 2009)*.

[10] Досліджена у цитованій роботі ділянка характеризується також тим, що при введенні у неї холіноміметика карбахолу спостерігають розвиток REM-сну *(P. Torterolo та співавт., 2013)*.

ну зону α, проектується утричі більше нейронів туберальної гіпоталамічної ділянки, що експресують MCH, ніж орексинергічних нейронів[1].

Функції. Роль сублатеродорзальної зони в ініціації та підтримуванні REM-атонії[2] і наявність у ній "*REM-on*"-нейронів[3] 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[4], тонічно активні під час REM-сну, відсилають висхідні таламічні та низхідні довгастомозкові і спинномозкові проекції; припускають, що вплив цієї групи нейронів на кору[5] реалізується через розташовані поблизу парабрахіальний комплекс, ППЯ і ЛПЯ *(оглянуто S. Valencia Garcia та співавт., 2017)*. За даними ретроградного мічення *(Ibid.)*, нейрони зони відсилають проекції до ГАМК/гліцинергічних премоторних нейронів вентромедіальної ділянки довгастого мозку, однак не у внутрішньопластинкові ядра таламуса[6]; виключення глутаматергічних впливів цих нейронів обумовлює зменшення загальної тривалості REM-сну протягом доби на 30%[7], 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[8] *(S. Valencia Garcia та співавт., 2017)*.

Еферентні сублатеродорзальної зони, значимі для формування REM-атонії, переважно *(якщо не всі)* глутаматергічні[9]; висунуто дві ймовірні моделі реалізації їх впливу *(E. Arrigoni та співавт., 2016):* **1)** шляхом активації ГАМК/гліцинергічних парвальбумінпозитивних інтернейронів спинного мозку[10], які чинять гальмівний моносинаптичний вплив на мотонейрони[11]; **2)** шляхом активації гліцинергічних нейронів GiV, GiA і LPGi[12]. Друга модель має значну історичну тяглість, сягаючи первинних даних щодо формування децеребраційної ригідності після роз'єднання надстовбурових та стовбурових відділів мозку[13] або різних частин стовбура на рівні середнього мозку, а також даних щодо формування м'язової атонії після перетину стовбура на рівні ростральної частини мосту[14].

Адренергічні аференти, ймовірно, відіграють важливу роль у гальмуванні активних під час REM-сну нейронів навколоблакитної зони[15] кішки та глутаматергічних нейронів сублатеродорзальної зони щура, ко-

[1] В обох випадках проекції двобічні; P. Torterolo та співавт., 2013; E. Arrigoni та співавт., 2016.

[2] 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)*.

[3] 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)*.

[4] 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)*.

[5] Десинхронізація ЕЕГ, характерна для REM-сну.

[6] *Ncc. intralaminares thalami*.

[7] Однак не чинить відчутного впливу на його індукцію.

[8] REM sleep behaviour disorder; інший варіант перекладу — *http://www.sleepnet.ru/drugie-rasstroystva-sna/klassifikatsiya-rasstroystv-sna/*.

[9] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: J. Lu та співавт., 2006; O. Clement та співавт., 2011; M. Krenzer та співавт., 2011.

[10] Розташовані у пластині VIII сірої речовини спинного мозку, відносяться до онтогенетичної групи V1, див. том I, с. 22, 31.

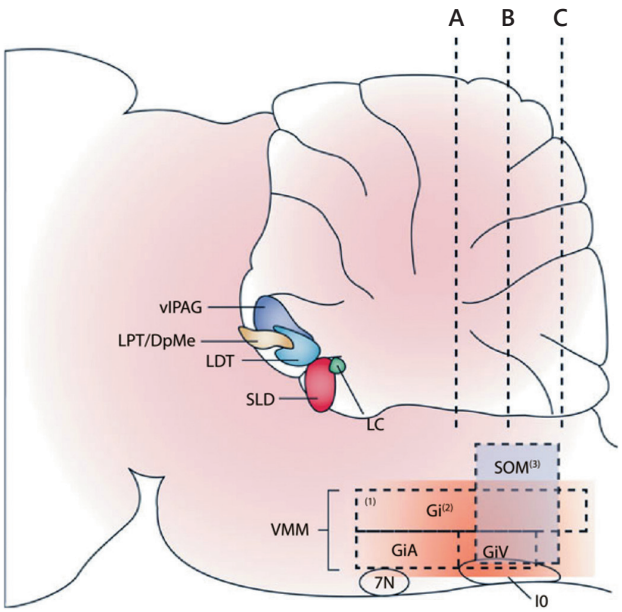
[11] E. Arrigoni та співавт., 2016 та P. M. Fuller і співавт., 2007, з посиланням на J. Lu та співавт., 2006. Стосовно медіаторного фенотипу зазначених спінальних інтернейронів — E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: W. Taal, J. C. Holstege, 1994, F. J. Alvarez та співавт., 2005.

[12] Див. том I, с. 247-259; E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: R. Boissard та співавт., 2002; F. R. Morales та співавт., 2006; E. Sapin та співавт., 2009.

[13] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: *Sherrington CS (1898).* Decerebrate rigidity, and reflex coordination of movements. J. Physiol. 22, 319–332.

[14] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: *Keller AD (1945).* Generalized atonia and profound dysreflexia following transection of the brain stem through the cephalic pons. J. Neurophysiol, 8, 275–288. 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 *(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)*. 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.

[15] Особливо її каудальної частини.



Ділянки стовбура мозку, котрі відіграють ключову роль у механізмах REM-сну і REM-атонії за E. Arrigoni та співавторами *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: DpMe — deep mesencephalic reticular nucleus; Gi — gigantocellular nucleus; GiA — α gigantocellular nucleus; GiV — ventral gigantocellular nucleus; IO — inferior olive; LC — locus coeruleus; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; LPT — lateral pontine tegmentum; py — pyramids; SLD — sublaterodorsal nucleus; SOM — supraolivary medulla; vlPAG — ventrolateral periaqueductal grey matter; VMM — ventromedial medulla; 7N — facial nucleus

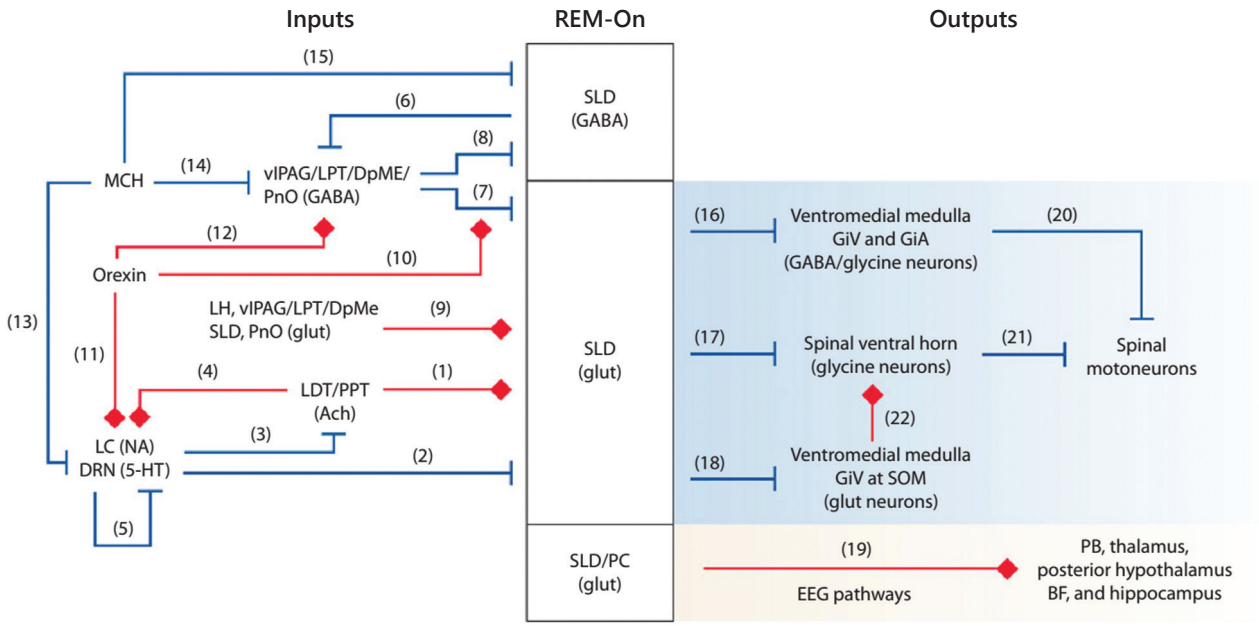


Рис. 125. Схематизовані нейронні ланцюги[1], котрі беруть участь у механізмові REM-атонії, опосередкованої сублатеродорзальним ядром. Згідно з E. Arrigoni та співавторами *(2016)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ACh — acetylcholine; BF — basal forebrain; DpMe — deep mesencephalic reticular nucleus; DRN — dorsal raphe nucleus; GiA — α gigantocellular nucleus; GiV — ventral gigantocellular nucleus; glut — glutamate; LC — locus coeruleus; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; LH — lateral hypothalamus; LPT — lateral pontine tegmentum; MCH — melanin-concentrating hormone; NA — noradrenaline; PB — parabrachial nucleus; PC — precoeruleus; PnO — oralis pontine; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; SLD — sublaterodorsal nucleus; SOM — supraolivary medulla; vlPAG — ventrolateral periaqueductal grey matter; 5-HT — serotonin

[1] Позначено цифрами, кожен з них описано у ряді публікацій, котрі наводять автори схеми.

трі проектуються у спинний мозок *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Аналогічна дія серотоніну на навколоблакитне ядро кішки не виявлена; однак відомо, що антидепресанти[1] виявляють позитивний ефект у лікуванні катаплексії[2]. 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[3], вперше описана G. L. Streeter *(1903)*[4] 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; рис. 126)*, тобто розташована на рівні мосту. На даний час, незважаючи на ряд історичних і таксономічних різночитань, під *nc. incertus* у щура розуміють серединну[5] і латеральну[6] ділянки дна 4-го шлуночка на рівні заднього дорзального ядра покриву[7], дорзальніше *fasc. longitudinalis medialis*[8] *(Ibid.)*.

Нейрони ядра експресують ГАМК і/або релаксин-3[9], а також нейромедин-B[10], холецистокінін і ряд інших нейропептидів *(Ibid.)*; у *nc. incertus* виявлено експресію mGluR3[11], субодиниці α_1, α_2 і θ $ГАМК_A$, RXFP3[12], CRF_1 і CRF-BP[13], NMBR[14], $5\text{-}HT_{1A}$, холінорецептори M_2, M_3 і субодиницю CHRNA7[15], OX_1 і OX_2[16], MCH_1[17], OTR[18] і GHR[19] *(P. J. Ryan і співавт., 2011)*.

Зв'язки[20]. Нейрони *nc. incertus* щура отримують різної чисельності аференти від префронтальних ділянок кори[21], вторинної рухової кори, передньої поясної кори[22], ретроспленіальної кори, медіальної частини перегородкового комплексу, від діагональної смуги Брока, латеральної частини гіпоталамуса, латерального передзорового поля[23], *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*[24]. Основні ділянки проектування *nc. incertus (рис. 127-130):* АСС, префронтальні ділянки кори[25], ретроспленіальна кора, гіпокампальний комплекс, підставка, огорожа, мигдалеподібний комплекс, *nc. accumbens*, ядро ложа кінцевої смуги[26], перегородковий комплекс, діагональна смуга Брока, *nc. centromedianus*, *nc. mediodorsalis*, *ncc.*

---

[1] Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну чи серотоніну і трициклічні антидепресанти.

[2] E. Arrigoni та співавт., 2016, з посиланням на: S. Nishino, E. Mignot, 1997; C. R. Gowda, L. P. Lundt, 2014.

[3] Ніяк не співвідноситься з *zona incerta* — частиною субталамічної ділянки проміжного мозку.

[4] Streeter, G.L., 1903. Anatomy of the floor of the fourth ventricle. Am. J. Anat. 2, 299–319. Цитуємо за P. J. Ryan і співавторами *(2011)*.

[5] *Pars compacta nc. incerti*.

[6] *Pars dissipata nc. incerti*.

[7] Англ. — *posterior dorsal tegmental nucleus*; вентральніше розташована *pars dissipata nc. incerti*.

[8] Так розташована *pars compacta nc. incerti*.

[9] *Relaxin-3*.

[10] *Neuromedin B*.

[11] *Metabotropic glutamate receptor 3*.

[12] *Relaxin/insulin like family peptide receptor 3*.

[13] *Corticotropin-releasing factor receptor 1* і *corticotropin-releasing factor-binding protein*.

[14] *Neuromedin B receptor*.

[15] *Nicotinic receptor α polypeptide 7 subunit*.

[16] *Orexin receptor 1 і 2*.

[17] *Melanin concentrating hormone receptor 1*.

[18] *Oxytocin receptor*.

[19] *Growth hormone receptor*.

[20] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan и соавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[21] Від інфралімбічної, орбітальної і прелімбічної.

[22] *Anterior cingulate cortex*, ACC.

[23] В оригіналі — "*lateral preoptic area*".

[24] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan и соавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[25] Інфралімбічна, орбітальна, прелімбічна.

[26] Англ. — *bed nucleus of the stria terminalis*, BNST.

paraventriculares[1], *nc. commissuralis rhomboidalis*[2], *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[3], медіальне і латеральне передзорове поле[4], *nc. mamillaris lateralis*, *nc. supramamillaris*, *colliculus superior*, VTA, *nc. interpeduncularis*, *nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes medianus*, *nc. prepositus hypoglossi*, ЦСР, ретикулярна формація мосту[5] і однойменне контрлатеральне ядро[6].

Функції. Нейрони ядра беруть участь у механізмах психічної активації, регуляції загальної психічної й поведінкової активності, циклу *"сон – неспання"*, зорового сприйняття[7], у функції пізнання[8], у формуванні θ-ритму, запам'ятовуванні нової інформації та у функції навчання[9], у реалізації реакції стресу[10] і формуванні мотивації, у регуляції харчової поведінки, споживання рідини і метаболічних функцій[11], забезпечує зв'язок θ-ритму з психічною активацією, стресом і тривогою[12]. Важливий сегмент функцій ядра пов'язаний з ефектами релаксину-3[13], експресію його преферентного рецептора RXFP3 виявляють[14] в орбітальній, поясній і ретроспленіальній корі, зубчастій звивині, гіпокампі і підставці, в інших ділянках

---

[1] В оригіналі — *"paraventricular nucleus"*.

[2] В оригіналі — *"rhomboid nucleus"*.

[3] В оригіналі — *"lateral hypothalamic area"*.

[4] В оригіналі — *"medial and lateral preoptic area"*.

[5] В оригіналі — *"pontine reticular nucleus"*.

[6] Оглянуто у: F. E. Olucha-Bordonau та співавт., 2003; P. J. Ryan и соавт., 2011; S. Ma, A. L. Gundlach, 2015.

[7] 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, 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"; C. M. Smith та співавт., 2014)*.

[8] Зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на поясну і ретроспленіальну кору *(орфографію терміна розглянуто у виносці 2 на с. 15 тому I),* зубчасту звивину й інші ділянки кори великого мозку *(C. M. Smith та співавт., 2014)*.

[9] 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)*.

[10] 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)*.

[11] Зокрема, завдяки релаксин-3-залежним впливам на *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. arcuatus* гіпоталамуса і його латеральну частину *(C. M. Smith та співавт., 2014)*.

[12] 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.

[13] Дволанцюговий пептид *(білок; білком називають амінокислотну послідовність з кількістю залишків понад 50; https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide#Length),* загалом містить 51 амінокислотний залишок *(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 *(1926; наводимо за 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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxin).* 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, taenia 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. 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 *(relaxin/insulin like family peptide receptor 3; преферентний рецептор; https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxin-3), а також RXFP1 (relaxin/insulin like family peptide receptor 1)* і RXFP4 *(relaxin/insulin like family peptide receptor 4, Relaxin-3 receptor 2; https://www.uniprot.org/uniprot/Q8TDU9; експресується у стінці товстої кишки, у нирках, тимусі, передміхуровій залозі, щитоподібній залозі, у слинних залозах, плаценті, слабко — у мозку).* Функція релаксину-2 *(аналога власне релаксину)* — багатогранна, визначається передусім його впливами на стан міжклітинного матриксу загалом, регуляцією функції репродуктивної і серцево-судинної систем *(R. A. D. Bathgate та співавт., 2013).* Функція релаксину-1 досліджена фрагментарно *(Ibid.)*.

[14] 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.

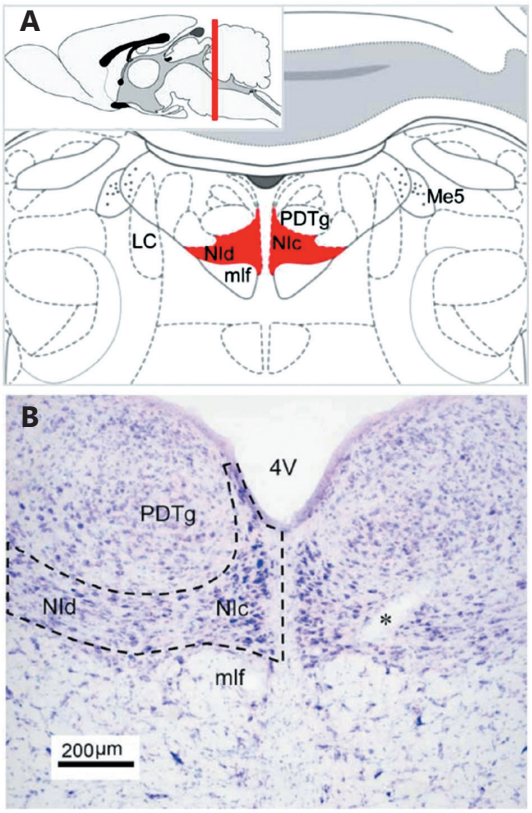


Рис. 126. Ядро, котре ніяк не можуть визначити, згідно з P. J. Ryan і співавторами *(2011)*. Мозок щура. Nc. incertus на стереотаксичному зрізі стовбура мозку (**A**)[1], а також на поперечному зрізі мозку, виконаному у середній частині ядра відносно рострокаудальної осі і забарвленому за Нісслем (**B**). Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: PDTg — posterior dorsal tegmental nucleus; mlf — medial longitudinal fasciculus; NIc — nucleus incertus pars compacta; NId — nucleus incertus pars dissipata; Me5 — trigeminal nerve nucleus; 4 V — fourth ventricle

[1] P. J. Ryan і співавторами *(2011)*, з використанням матеріалів: Swanson L. W. Brain Maps: Structure of the Rat Brain, second ed. Elsevier, Amsterdam, 1998; Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, sixth ed. Academic Press, London, 2007.

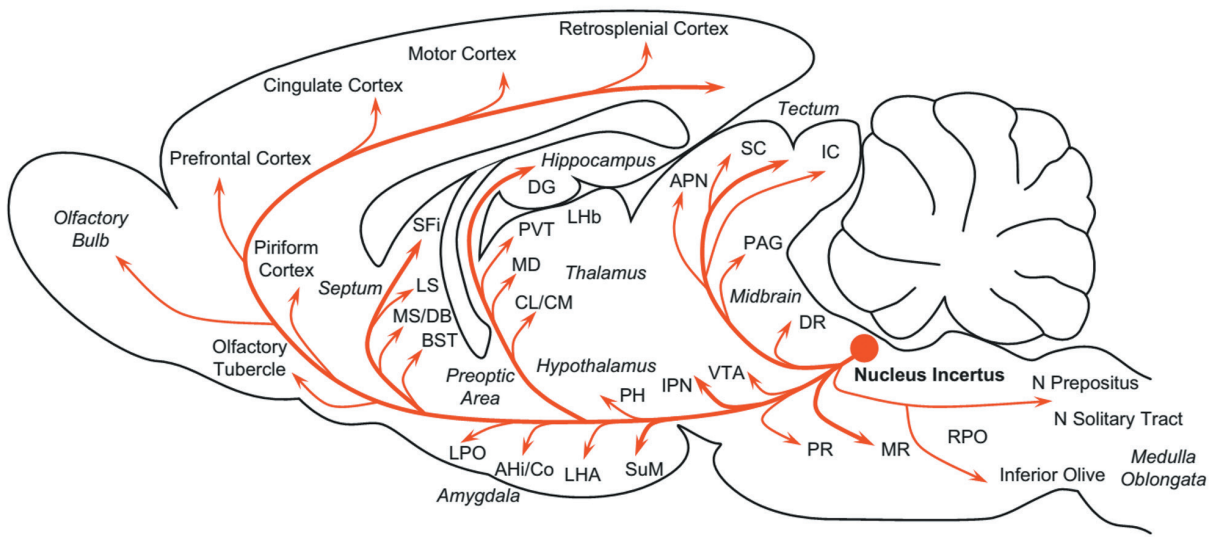


Рис. 127. Еферентні nc. incertus щура згідно з P. J. Ryan і співавторами *(2011)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AHi — amygdalohippocampal area; APN — anterior pretectal nucleus; BST — bed nucleus of stria terminalis; CL/CM — centrolateral/centromedial thalamic nuclei; Co — cortical nucleus of amygdala; DB — nucleus of diagonal band; DG — dentate gyrus; DR — dorsal raphé nucleus; IC — inferior colliculus; IPN — interpeduncular nuclei; LHA — lateral hypothalamic area; LHb — lateral habenula; LPO — lateral preoptic area; LS — lateral septal nuclei; MD — mediodorsal thalamic nucleus; MR — median raphé nucleus; PAG — periaqueductal gray; PDTg — posterodorsal tegmental nucleus; PH — posterior hypothalamus; PR — pontine raphé nucleus; PVT — paraventricular thalamic nucleus; RPO — nucleus reticularis pontis oralis; SC — superior colliculus; SFi — septofimbrial nucleus; SuM — supramamillaris nucleus; VTA — ventral tegmental area

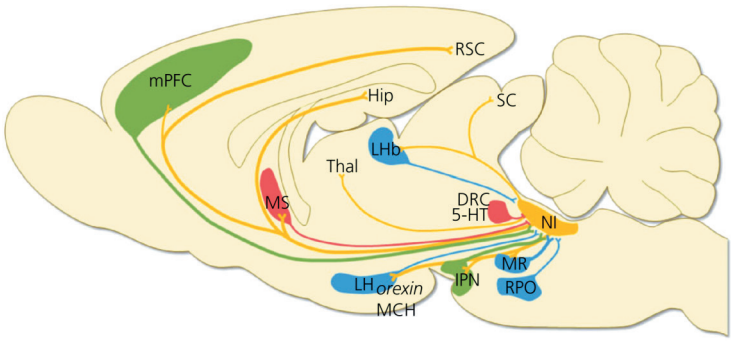


Рис. 128. Основні зв'язки *nc. incertus*, згідно з S. Ma й A. L. Gundlach *(2015)*.
Глутаматергічні аферентні ядра і їхні джерела позначено зеленим, гальмівні — червоним, аферентні невідомої медіаторної природи — синім, основні проекції ядра позначено жовтим.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: DRC — caudal part of dorsal raphe nucleus; Hip — hippocampus; IPN — interpeduncular nucleus; LH — lateral hypothalamus; LHb — lateral habenula; MCH — melanin-concentrating hormone; mPFC — medial prefrontal cortex; MR — median raphe nucleus; MS — medial septum; NI — nucleus incertus; RPO — reticularis pontis oralis; RSC — retrosplenial cortex; SC — superior colliculus; 5-HT — 5-hydroxytryptamine

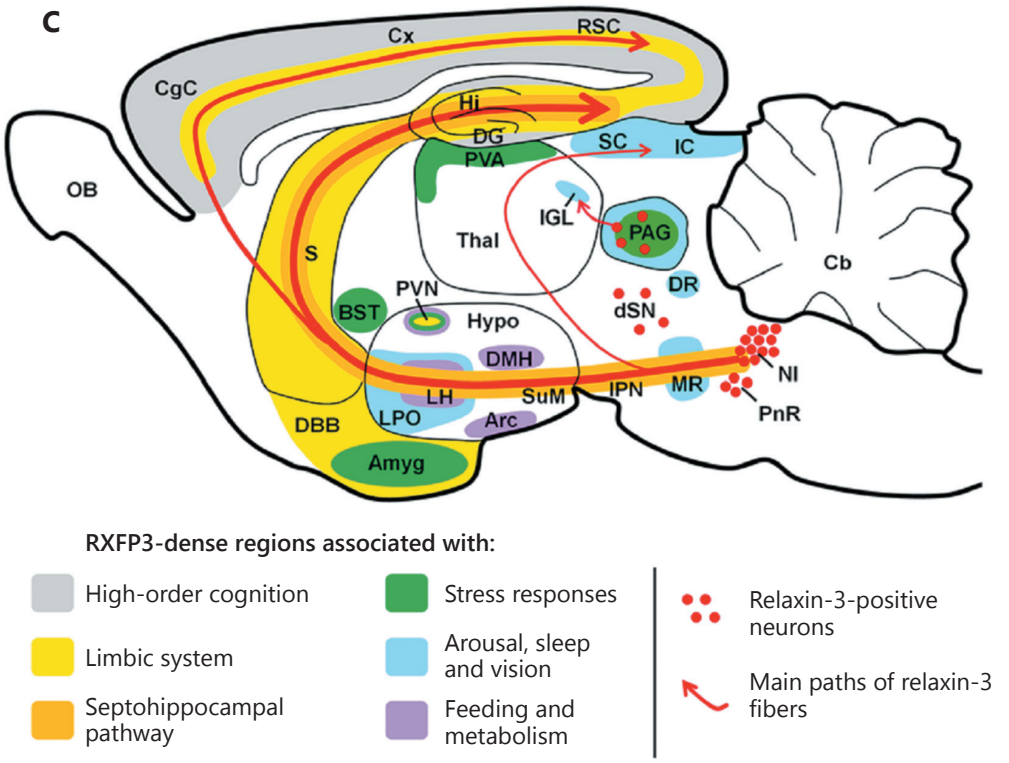


Рис. 129. Мапа можливих релаксин-3-опосередкованих впливів nc. incertus у мозку гризунів, з функціональними реляціями, згідно з C. M. Smith та співавторами *(2014)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: Amyg — amygdala; Arc — arcuate nucleus; BST — bed nucleus of stria terminalis; Cb — cerebellum; CgC — cingulate cortex; Cx, cerebral cortex; DBB, diagonal band of Broca; DG — dentate gyrus; DMH — dorsomedial nucleus of hypothalamus; DR — dorsal raphé nucleus; dSN — region dorsal to the substantia nigra; DTg — dorsal tegmental nucleus; Hi — hippocampus; Hypo — hypothalamus; IC — inferior colliculus; IGL — intergeniculate leaflet; IPN — interpeduncular nucleus; LH — lateral hypothalamus; LPO — lateral preoptic area; MLF — medial longitudinal fasciculus; MR — median raphé; NI — nucleus incertus; OB — olfactory bulb; PAG — periaqueductal gray; PnR — pontine raphé; PVA — paraventricular thalamic area; PVN — paraventricular hypothalamic nucleus; RSC — retrosplenial cortex; S — septum; SC — super colliculus; SuM — supramamillaris nucleus; Thal — thalamus

кори великого мозку, у вентральному палідумі, у мигдалеподібному комплексі, BNST, у діагональній смузі Брока і перегородковому комплексі, у *ncc. paraventriculares* таламуса[1], у *corp. geniculatum laterale*[2], у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. arcuatus*, *nc. supramamillaris* гіпоталамуса, у його латеральній і задній частинах, у латеральному передзоровому полі[3], у так званому перегородково-гіпоталамічному ядрі[4], у чотиригорбковій пластинці[5], у дорзальній частині стрічки даху *(покрівлі)*[6], *nc. interpeduncularis*, у навколоніжковому ядрі[7], 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[8] 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[9], *nc. commissurae posterior (Darkschewitschi)*. Окрім означених ділянок, релаксин-3, ймовірно, також впливає на NTS, медіальне передзорове поле[10] і *nc. supraopticus* гіпоталамуса, *nc. centralis medialis* таламуса, *nc. olfactorius anterior* і нюхову цибулину *(R. A. D. Bathgate ma співавт., 2013)*. Розглядають роль релаксину-3 у патогенезі розладів спектра аутизму, соціальної і харчової поведінки *(C. M. Smith и соавт., 2014),* тривожних і депресивних розладів *(J. R. Kumar ma співавт., 2017)*.

* * *

Повертаючись до предмета розповіді цієї частини книги, можемо підсумувати, що міст і середній мозок містять ряд ядер, *de facto* — елементів сітчастої речовини стовбура, котрі відіграють ключову роль у механізмах сну, неспання і психічної активації, що обґрунтовує їх розгляд у якості ключових структур *"системи освітлення"* свідомості. Функція цих нейронних груп тісно пов'язана з довгастомозковими ядрами, у тому числі тими, що сприймають, обробляють і ретранслюють вісцерогенну інформацію *(див. том III, с. 17–20)*. Тим не менш, розглянутими нейронними групами архітектура системи, котра забезпечує зміни свідомості під час циклу *"сон – неспання"*, тобто формує загальний стан свідомості, її рівень, або *"освітленість",* не обмежується. Рухаймося далі.

маленький мозок, або мозочок

мікроструктура загалом

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

[1] В оригіналі — "*paraventricular thalamic area"*.

[2] Точніше, його частина — *folium intergeniculatum*, в оригіналі — "*intergeniculate leaflet"*.

[3] В оригіналі — "*lateral preoptic area"*.

[4] Англ. — *septohypothalamic nucleus;* R. A. D. Bathgate та співавт., 2013.

[5] *Lamina quadrigemina*.

[6] Англ. — *dorsal tenia tecta*; у людини *taenia tecta*, найімовірніше, відповідає всій або частині *g. paraterminalis*, примежовій звивині *(http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1870)*.

[7] *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.

[8] Оглянуто у: P. J. Ryan та співавт., 2011; R. A. D. Bathgate та співавт., 2013; C. M. Smith та співавт., 2014.

[9] Англ. — *dorsal tegmental nucleus*; ймовірно, йдеться про ядро, назване на честь von Gudden*; https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus.*

[10] В оригіналі — "*medial preoptic area"*.

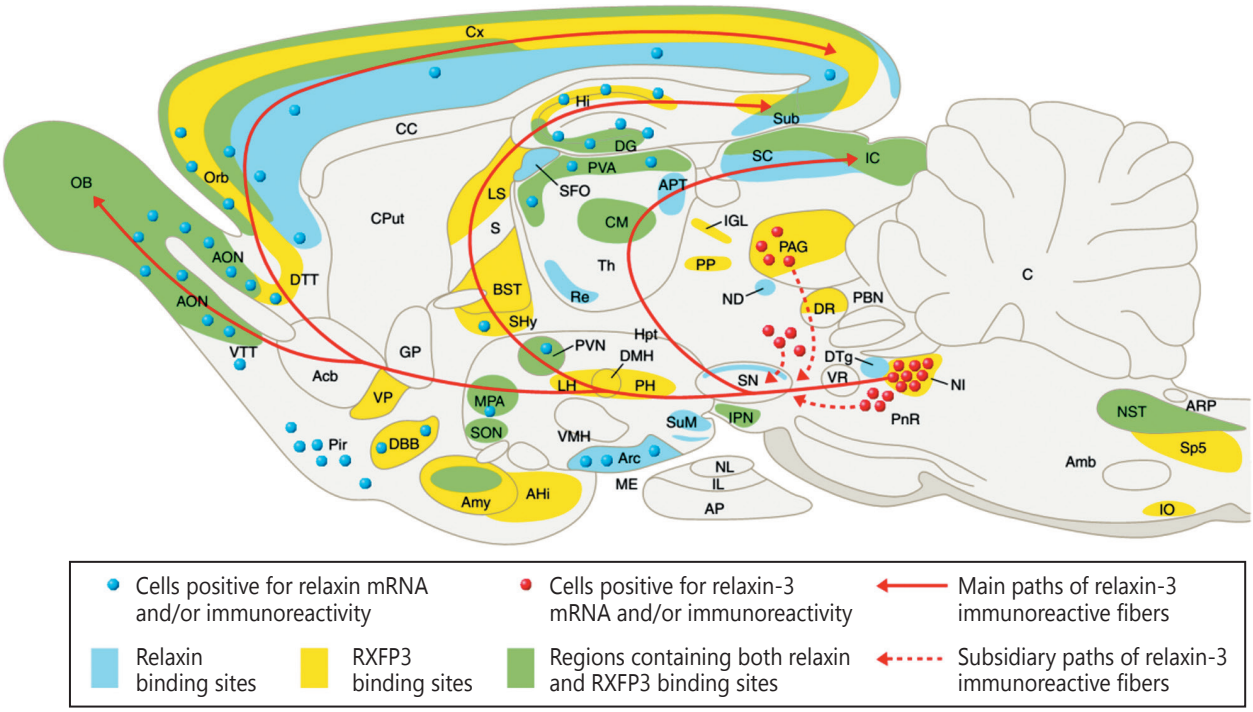


Рис. 130. *"Релаксиновий мозок"*: ділянки експресії RXFP1 і RXFP3 у мозку щура і напрямки проектування релаксин-3-позитивних волокон *nc. incertus* згідно з R. A. D. Bathgate та співавторами *(2013)*. Клітини, що експресують релаксин *(аналог людського релаксину-2)* і/або відповідну мРНК, позначено синіми кульками; клітини, що експресують релаксин-3 і/або відповідну мРНК — червоними; релаксин-3-позитивні проекційні шляхи — червоними кривими *(суцільними — основні, пунктиром — додаткові)*. Ділянки, котрі містять RXFP1, позначено синім, RXFP3 — жовтим, обидва рецептори — зеленим. Абревіатурні позначення *(мовою оригіналу)*: Acb — nucleus accumbens; Ahi — amygdalohippocampal area; Amb — nucleus ambiguus; Amy — amygdala; AON — anterior olfactory nucleus; AP — anterior pituitary; APT — anterior pretectal nucleus; Arc — arcuate nucleus of hypothalamus; ARP — area postrema; BST — bed nucleus of stria terminalis; C — cerebellum; CC — corpus callosum; CM — central medial thalamic nucleus; CPut — caudate putamen; Cx — cerebral cortex; DBB — diagonal band of Broca; DG — dentate gyrus; DMH — dorsomedial nucleus of hypothalamus; DR — dorsal raphe nucleus; DTg — dorsal tegmental nucleus; DTT — dorsal taenia tecta; GP — globus pallidus; Hi — hippocampus; Hpt — hypothalamus; IC — inferior colliculus; IGL — intergeniculate leaflet; IL — intermediate lobe of pituitary; IO — inferior olive; IPN — interpeduncular nucleus; LH — lateral hypothalamus; LS — lateral septum; ME — median eminence; MPA — medial preoptic area; ND — nucleus of Darkschewitsch; NI — nucleus incertus; NL — neural lobe of pituitary; NST — nucleus of solitary tract; OB — olfactory bulb; Orb — orbital cortex; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nucleus; PF — posterior hypothalamus; Pir — piriform cortex; PnR — pontine raphe; PP — peripeduncular nucleus; PVA — paraventricular thalamic area; PVN — paraventricular nucleus of hypothalamus; Re — reuniens thalamic nucleus; S — septum; SC — super colliculus; SFO — subfornical organ; SHy — septohypothalamic nucleus; SN — substantia nigra; SON — supraoptic nucleus; Sp5 — spinal trigeminal tract; Sub — subiculum; SuM — supramamillaris nucleus; Th — thalamus; VMH — ventromedial nucleus of hypothalamus; VP — ventral pallidum; VR — ventral raphe nuclei; VTT — ventral taenia tecta

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

Мохоподібні волокна — кінцеві, переважно глутаматергічні[1] гілки аксонів нейроцитів ядер мосту, ретикулотегментального, зовнішнього клиноподібного та латерального ретикулярного ядер, спинномозкового шляху трійчастого нерва, ядра Кларка спинного мозку. Формують збуджувальні синапси з клітинами-зернами, а також з клітинами Ґольджі. Місцем таких синаптичних контактів є **клубочки** однойменного шару кори мозочка[2]. 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[3]. У гранулярному шарі кори вестибулярної частини мозочка[4] присутні нейрони з характерною, щіткоподібною формою дендритного дерева. Кожна така клітина отримує збуджувальні синапси від одного мохоподібного волокна, а її аксон галузиться у гранулярному 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[5].

Клітини-зерна — чи не найменші, проте найчисленніші нейрони організму ссавців[6], у зв'язку з чим гранулярний шар кори мозочка найщільніший. 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[7] 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[8] 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[9]. Для збудження одного грушо-

[1] Мохоподібні волокна, які закінчуються у гранулярному шарі вестибулярної частини кори мозочка, часто виявляються холінергічними *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

[2] 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 Гольджі. Кожен клубочок оточений гліальною капсулою та скупченнями клітин-зерен *(Гистология : введение в патологию / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. — М. : ГЭОТАР, 1997. — 960 с.)*.

[3] "*Unipolar brush cells*".

[4] Отримує проекції від вестибулярних ядер, відповідає клаптико-вузликовій частці мозочка.

[5] 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 7B2, 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 *(A і B)*, 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)*.

[6] Діаметр соми 5–8 мкм, загальна кількість клітин-зерен 10^{10}–10^{11}, тобто 80 % усіх нейронів головного мозку людини *(R. Lent та співавт., 2012)*.

[7] Збуджувальні.

[8] Відстань між кінцями двох гілок одного Т-подібного відростка.

[9] Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 112–170. *(Серия "Руководство по физиологии")*; 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. 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, або *"притишення" (silent synapses)*, що, ймовірно, пов'язано з генеруванням довготривалої депресії *(оглянуто M. Ito, 2006)*. Крім того, синапси з грушоподібними нейронами

подібного нейрона достатньо одночасної активації 50 клітин-зерен[1]. 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[2] та депресії[3].

Грушоподібні нейрони *(клітини Пуркіньє)* — великі за розміром ГАМК-ергічні нейрони. Їхнє тіло характерної форми, розширеною *(аксональною)* частиною спрямоване до середини мозочка, аксони проектуються на власні ядра мозочка та вестибулярні ядра стовбура мозку[4]. Основна функція грушоподібних нейронів — гальмування нейронів ядер мозочка і вестибулярних ядер[5]. 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[6] — кінцеві гілки аксонів збуджувальних глутамат- та аспартатергічних нейронів нижньої оливи[7], 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 проекції 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[8] *(M. Ito, 2006)*. Активація ліаноподібного волокна визначає можливість формування довготривалої депресії у синапсах між паралельними волокнами і дендритними шипиками грушоподібних нейронів.

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[9]: джерелом 90 % ГАМК-ергічних гальмів-

---

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)*.

[1] 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 *(V. Coutinho та співавт., 2004).* 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 *(K. Matsui та співавт., 2005);* стимуляція паралельних волокон зумовлює пряму швидку AMPA-залежну відповідь гліоцитів, яка ініціюється позасинаптичним вивільненням глутамату *(K. Matsui, C. E. Jahr, 2004)* і доповнюється повільними трансмембранними струмами. За межами постсинаптичної частини плазмолеми дендритного дерева грушоподібного нейрона виявлено експресію метаботропних рецепторів $ГАМК_B$, 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 *(S. P. Brown та співавт., 2003).* На цьому, очевидно, ґрунтується механізм впливу хімічних складників коноплі *(канабіноїдів)* на статокоординаторну сферу *(навед. за: M. Ito, 2006)*.

[2] "*Long-term potentiation*".

[3] "*Long-term depression*".

[4] 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)*.

[5] Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 112–170. *(Серия "Руководство по физиологии")*; 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. 109–112*.

[6] "*Climbing fibers*".

[7] За сучасною анатомічною номенклатурою, 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.

[8] За даними M. P. Nieto-Bona та співавторів *(1997)*, у щура число таких синапсів сягає 26 тис. на один грушоподібний нейрон.

[9] 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

них 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[1] **нейрони** *(клітини)* — гальмівні нейрони молекулярного шару кори мозочка, що отримують глутаматергічні аферентні від Т-подібних волокон і формують $ГАМК_A$-залежні синапси відповідно з проксимальними ділянками дендритів і тілами грушоподібних нейронів[2]. Функція корзинчастих та зірчастих нейронів полягає у латеральному гальмуванні передачі інформації від паралельних волокон до грушоподібних нейронів.

Клітини Люґаро — веретеноподібної форми, розташовані на межі гангліонарного та зернистого шарів[3] *(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[4]. 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 гранулярний 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 проекції катехоламінергічних груп A1/C1 і A5, норадренергічних груп *(A6)*, серотонінергічних груп[5], холінергічних нейронів *(Ch5) ППЯ, ряд ретикулярних ядер стовбура — LRt, nc. reticularis paramedianus, LPGi, Gi і nc. reticularis magnocellularis, nc. reticularis centralis (pars dorsalis)*,

---

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 *(M. Fujita, 1982; M. D. Mauk, N. H. Donegan, 1997; T. Yamazaki, S. Tanaka, 2005),* 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. На думку Yamazaki та S. Tanaka *(2005),* така структура нейрональної мережі є основою внутрішнього метронома мозочка; аналогічне значення вбачають у фазній активності нейрональних мереж нижньої оливи *(оглянуто M. Ito, 2006)*.

[1] Отримали таку назву через характерну форму термінальних розгалужень їхніх аксонів, які формують *"корзини"* навколо тіл грушоподібних нейронів.

[2] 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 *(M. Ito, 2006).* Є підстави вважати, що рецептивні поля дендритів корзинчастих/зірчастих нейронів значною мірою співпадають з аналогічними полями грушоподібних нейронів *(C. F. Ekerot та співавт., 1995).* 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 *(оглянуто M. Ito, 2006).* 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 *(M. Ito, 2006).* 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 *(S. J. Liu та співавт., 2008).* ГАМК-ергічні аксональні терміналі цих клітин у вказаних умовах збільшують продукцію гальмівного медіатору у NMDA-залежний спосіб *(Ibid.).* 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 *(S. Y. Kawaguchi, T. Hirano, 2002).* Цей вид потенціації, на відміну від довготривалої депресії грушоподібних нейронів, не залежить від характеристик активації синапса *("input-non-specific"; M. Ito, 2006)*.

[3] До популяції клітин Люґаро відносять також клітини гранулярного шару з аналогічним фенотипом *(M. Sahin, S. Hockfield, 1990; J. Laine, H. Axelrad, 2002)*.

[4] 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.)*.

[5] Особливо від нейронів *raphes obscurus.*

PCRt, *nc. reticulotegmentalis*[1], *nc. reticularis pontis caudalis* і *nc. raphes interpositus*[2] *(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[3]).

три сегменти еферентів

Мозочок відсилає моно- та полісинаптичні проекції 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***[4]***; проміжну***[5]***; бічну, або латеральну***[6].

Бічна зона кори мозочка проектується в основному у кору великого мозку, передусім через зубчасте і, певною мірою, кіркоподібне ядра, які, у свою чергу, через верхні ніжки мозочка віддають проекції 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[7] та додаткову рухову, а також парієтальну ділянки *(поле BA 7b)*[8] кори великого мозку відходять в основному від вентральних відділів зубчастого ядра; проекції 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 проекції до зони іннервації обличчя у первинній руховій корі, посередині ростроаудальної осі ядра — у зону іннервації верхньої, ростально — 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[9] *(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)*[10].

Проміжна *(біляхробакова)* зона кори мозочка проектує впливи через кіркоподібне ядро, яке через верхні ніжки мозочка відсилає прямі збуджувальні проекції на нейрони червоного ядра. За даними інших дослідників *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*, проекції біляхробакової зони кори мозочка здійснюються через одне з міжпозиційних ядер[11] і середню ніжку мозочка.

---

[1] Ймовірно, йдеться про *nc. reticularis tegmentis pontis*.

[2] Ймовірно, йдеться про клітинну групу каудальної частини мосту й ростральної частини довгастого мозку, описану J. A. Buttner-Ennever та співавт., 1988.

[3] Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 112–170. *(Серия "Руководство по физиологии")*.

[4] Від кори хробака.

[5] Від кори біляхробакової зони.

[6] 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 *(Шмидт Р., Визенданггер М. Двигательные системы // Физиология человека : в 3 т. : пер. з англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М. : Мир, 1996. Т. 1., С. 110). Сучасні дані (S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008, з доповненнями)* дозволяють стверджувати, що функціональна регіоналізація мозочка дещо інша: **клаптиково-вузликова** частина кори мозочка бере участь у регуляції тонусу та антигравітаційної активності м'язів, регуляції рухів, ходи і постави; хробак — у функції емоційно-афективної сфери, супроводі мовної активності, у простих видах процесуальної рухової та вербальної пам'яті; **бічні відділи кори мозочка** — у вищій нервовій діяльності, найскладніших психічних і когнітивних процесах.

[7] Дорзальні відділи медіальної поверхні кори, дозаду від поля BA 9.

[8] Розташоване дещо нижче і попереду, у нижньому кінці внутрішньотім'яної борозни так зване *"переднє внутрішньотім'яне поле"* отримує проекції від набагато ширшої частини зубчастого ядра *(D. M. Clower та співавт., 2005)*.

[9] А саме: між полем 46 кори півкуль великого мозку і грушоподібними нейронами ніжки II *(crus II)* петлеподібної часточки *(англ. — ansiform lobule, лат. — lobulus semilunaris inferior, продовження в обох латеральних напрямках lobulus VIIAt хробака)*.

[10] Так, **зубчасте ядро**, дві групи його зон, асоційовані з виконанням відповідно рухових та когнітивних функцій, через нейрони таламуса проектують 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 *(оглянуто A. C. Bostan, P. L. Strick, 2010)*.

[11] *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.

Присередня зона кори мозочка[1] здійснює проекції 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 виключено, що нейрони ядра вершини і кіркоподібного ядра віддають проекції на рівень шийного відділу спинного мозку[2]. 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 присередининої частини мозочка у функції емоційно-афективної сфери *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

функції і ролі

Рухова регуляція. Інформація, проходячи через кору мозочка, зазнає перетворень і спрямовується до ядер, проте вже у вигляді гальмівних проекцій. У найпростішій інтерпретації подразнення аферентів мозочка спричиняє швидку відповідь по збуджувальних проекціях ядер мозочка на стовбурові рухові структури, яка швидко обмежується гальмівними впливами, що надходять від кори мозочка. Можливо, первинний компонент відповіді *(ядерний, у соматотопічному відношенні слабоспецифічний)* 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[3]. 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 значимість 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 проекції 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 проекцій 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[4]. 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"*[5] *(K. Roelofs, 2017)*. Стан заціпеніння продукується як результат усвідомлення рівня загрозливості стимулу, тобто під впливом VMPFC, ACC, шляхом активації вентролатеральної частини ЦСР[6] *(K. Roelofs, 2017)*.

---

[1] Кора хробака.

[2] Фанарджян В. В., Григорян Р. А. Интегративные механизмы мозжечка // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 112–170. *(Серия "Руководство по физиологии")*, С. 144; 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. 111*.

[3] 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.

[4] "*Fear freezing behavior*".

[5] "*Fight-or-flight*".

[6] 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. Виявило-

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 проекції ядер шва, норадренергічні проекції від блакитного місця, прямі проекції від гіпоталамуса[1], найімовірніше і щонайменше орексин- та гістамінергічні. **Відсилає** проекції на вестибулярні ядра, ретикулярні ядра мосту і довгастого мозку[2], на рухові ядра III, IV, VI та VII пари черепних нервів, у навколопід'язикові ядра[3], ростральне проміжне ядро медіального поздовжнього пучка[4], контрлатеральні проекції у вентролатеральне ядро таламуса[5], 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[6], дихання, дефекації, сечовипускання, функції серцево-судинної[7] та імунної систем, афективної сфери[8] *(оглянуто X. Y. Zhang та співавт., 2016)*.

Регуляція сну. Роль мозочка у регуляції циклу *"сон – неспання"* доводиться багатьма клінічними та експериментальними спостереженнями: різні форми спіноцеребелярної атаксії супроводжуються розладами сну[9] *(M. Hashimoto та співавт., 2018[10])*, у тому числі порушенням регуляції функції зовнішнього дихання

ся, 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 нейронотоксину *(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 проекції у стовбурові структури, котрі мають прямий стосунок до регуляції рухів голови, шиї і верхніх кінцівок, регуляції постави і здійснення постуральних реакцій *(оглянуто 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 проекції у вестибулярні ядра, ядра медіальної частини сітчастої речовини стовбура і у верхні горбки *(colliculus superior)*. 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 проекціями 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 проекцій. 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 *(Цимбалюк В. И. Нейрохирургическое лечение спастичности у больных с экстрапирамидной патологией: дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук, Киев, 1985; M. J. Teixeira та співавт., 2015)*. При тому, що існують дані щодо прямих проекцій клітин Пуркіньє на вестибулярні ядра — важливі елементи системи антигравітаційного постурального тонусу *(M. Asanome та співавт., 1998)*.

[1] Латеральної і задньої ділянки, дорзомедіального і перивентрикулярного гіпоталамічного ядра, від волокон склепіння *(fornix)*.

[2] Через вестибуло- і ретикулоспинномозкові шляхи — впливає на спинний мозок.

[3] *Ncc. perihypoglossales (https://en.wikipedia.org/wiki/Perihypoglossal_nuclei); група ядер містить nc. intercalatus (Staderini; https://en.wikipedia.org/wiki/Intercalated_nucleus); nc. prepositus hypoglossi (https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_prepositus)* і *nc. sublingualis (англ. — sublingual nucleus, inferior central nucleus, nucleus of Roller; https://en.wikipedia.org/wiki/Sublingual_nucleus)*.

[4] Англ. — *rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (https://en.wikipedia.org/wiki/Rostral_interstitial_nucleus_of_medial_longitudinal_fasciculus);* ймовірно, йдеться про *nc. interstitialis (Cajali)* або його ростральну частину.

[5] Через це ядро впливає на первинну рухову кору.

[6] Відчуття голоду та ситості, харчова поведінка, див. виноску 1 на с. 370 тому I.

[7] Впливи на RVLM через *nc. reticularis paramedialis*.

[8] Насамперед, у зв'язку з переліченими вище руховими та вісцеральними функціями.

[9] Безсонням, надмірною сонливістю у денний час, розладом поведінки у фазі REM-сну.

[10] З посиланням на: J. L. Pedroso та співавт., 2011; L. M. DelRosso, R. Hoque, 2014; C. B. Canto та співавт., 2017.

(апное сну); експериментальна травма хробака чи півкуль мозочка *(Ibid.*[1]*),* а також видалення мозочка призводить до порушень циклу *(Ibid.*[2]*)*. З іншого боку, у осіб з первинними розладами сну[3] виявляють зниження об'єму мозочка *(С. В. Canto та співавт., 2017*[4]*)*. 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[5] *(оглянуто С. В. 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[6]- 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 зниження 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[7] під час сну теж синхронні змінам, реєстрованим у корі головного мозку *(Ibid.)*. У людини функціональна зв'язність між мозочком та іншими частинами головного мозку[8] 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 зниження і на тлі довгохвильової активності *(кори великого мозку)* найінтенсивнішим є інформаційний потік[9] 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 пейсмекерного надперехресного ядра гіпоталамуса *(nc. suprachiasmaticus; M. H. Hastings та співавт., 2018)* — Arntl, Nr1d1, Bmal1, Per1, Per2, Cry1 *(С. В. Canto та співавт., 2017*[10]*)*, при-

[1] З посиланням на: I. de Andrés та F. Reinoso-Suarez, 1979 *[de Andrés I, Reinoso-Suarez F. Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle through the superior cerebellar peduncle. Arch. Ital. Biol. 1979;117:140–163];* I. de Andrés та співавт., 2011.

[2] З посиланням на J. D. Cunchillos, I. De Andres, 1982.

[3] Хронічне безсоння, фатальне спадкове безсоння, обструктивне апное сну з денною сонливістю.

[4] З посиланням на: M. Desseilles та співавт., 2008; P. M. Macey та співавт., 2008; L. M. Del Rosso, R. Hoque, 2014.

[5] Описані особливості активності мозочка виявлено за допомогою ПЕТ і фМРТ у часточках IV–VII.

[6] Позитронна емісійна томографія.

[7] Йдеться про так звані "*cerebellar up-states and downstates*".

[8] Йдеться про соматосенсорну, рухову й острівцеву кору, надкрайову звивину, лобну та тім'яну кору, таламус.

[9] Так в оригіналі — "*flow of information*".

[10] З посиланням на: S. Honma та співавт., 1998; M. F. Rath та співавт., 2014.

чому піки їх експресії у мозочку відстають від піків у надперехресному ядрі на 5 год *(Ibid.*[1]*)*. 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[2], деполяризація-залежні фактори транскрипції, фактори мембранного транспорту.

Вищі психічні функції. Останнім часом 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 корелятів уявлень про влаштування навколишнього простору[3], 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[4]. 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[5]. 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[6], увага[7], мовлення[8], внутрішня калькуляція[9], планування і процесуальна пам'ять[10], виконання когнітивних тестів[11], стратегічне планування[12], роздуми про майбутнє[13]. Ці дані доповнюються аналізом симптоматики розладів функції мозочка, приміром, таких[14]: **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 пред-

---

[1] З посиланням на: M. F. Rath та співавт., 2012, 2014.

[2] "*Molecular chaperones*" — білки теплового шоку тощо.

[3] 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)*.

[4] 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)*.

[5] 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)*.

[6] Разом з гіпокампом, корою верхніх відділів лобової та тім'яної часток.

[7] Збільшення активності кори мозочка у відповідь на підвищення уваги під час виконання завдання.

[8] Разом з лівою префронтальною корою, дорзолатеральними її відділами.

[9] Рахунок *"про себе",* рахунок в умі, обчислення в умі; разом з покришковою зоною лобової частки — англ. *frontal operculum*, корою верхньої передцентральної борозни, задніх відділів кори тім'яної частки, включно з корою внутрішньотім'яної звивини, передніми відділами поясної звивини.

[10] Разом з префронтальною корою, передніми відділами поясної звивини, премоторною ділянкою кори лобної частки, корою тім'яної та потиличної часток.

[11] "*Tower of London task*", "*Wisconsin card sorting task, stroop task*".

[12] Шахи, Го; разом з премоторними ділянками кори лобових часток, корою тім'яної та потиличної часток, латеральними відділами префронтальної кори *(поля BA 45 та 46)*.

[13] 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.

[14] 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.

метів[1], вербальної пам'яті[2]; **3)** порушення уваги; **4)** розлади асоціативної пам'яті; **5)** порушення емоційної сфери[3], соціальної поведінки[4].

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"*[5], який включає *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*: **афективні розлади** — летаргію, депресію, неспівчутливість, дизрегуляцію, тривожність, румінативності[6], емоційні персеверації, ангедонію[7], агресивність; **когнітивні розлади** — порушення виконавчих функцій, планування, процесуальної пам'яті, розлади соціального пізнання[8], зорово-просторові порушення сфери свідомості[9], мовні розлади[10].

Психічні захворювання, у формуванні яких важливу роль відіграє патологія мозочка, включають розлади спектра аутизму[11], шизофренію[12], маніакально-депресивний психоз[13], великий **депресивний розлад**[14],

---

[1] Аномія.

[2] 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.

[3] Депресивні та тривожні стани.

[4] Ймовірно, участь мозочка у функції емоційної сфери є основою позитивного, антидепресивного впливу рухової реабілітації інвалідизованих хворих.

[5] Інша назва мозочкового когнітивного афективного синдрому — *"дизметрія думки" (англ. — dysmetria of thought; S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[6] Румінації; від англ. *rumination*, *ruminativeness* — нав'язливі, обсесивні, виникаючі періодично розмисли про негативну подію із власного минулого, причин її настання.

[7] *Anhedonia*; нездатність до відчуття задоволеності, втрата зацікавленості до всіх видів діяльності, що зазвичай приносять відчуття задоволення.

[8] При спіноцеребелярній атаксії 3 і 6 типу — P. Garrard та співавт., 2008.

[9] Розлади зорової пам'яті, просторової організації сфери свідомості та мислительного процесу.

[10] Диспрозодія — порушення ритміки, смислових наголосів, емоційного забарвлення мови; аграматизм, легка аномія.

[11] 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 проекції 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)*.

[12] 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. Інтеграція саме цієї форми субодиниці NR2 у структуру NMDA-рецептора зумовлює порушення його функції: реєструють пролонговану слабку глутаматзалежну катіонну проникність постсинаптичної мембрани на тлі зниження порогу усунення магнієвого блоку. 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 авторів, надмірна експресія NR2D є наслідком компенсації гіпоактивності глутаматергічної передачі. Зазначене викривлення кальцієвої проникності постсинаптичних мембран може бути причиною кальційзалежної дегенерації клітини. Якщо такий механізм реалізується на ГАМК-ергічних інтернейронах кори мозочка *(клітинах Гольджі, 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 проекцій 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)*.

[13] 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. Ураження мозочка за тривалого вживання алкоголю чи наркотичних речовин на тлі біполярного психозу, ймовірно, вторинне, пов'язане з їхнім токсичним впливом *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[14] 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

синдром дефіциту уваги і гіперактивності[1] й тривожні неврози[2] — посттравматичний стресовий розлад[3], обсесивно-компульсивний розлад[4] і панічний розлад[5] *(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[6] *(Ibid.)*. Наявність психічної патології найчастіше корелює зі змінами реактивності ACC та DLPFC[7], котрі тісно пов'язані з мозочком *(P. L. Strick та співавт., 2009)*.

Регіоналізація мозочка стосовно участі у вищій нервовій діяльності виглядає наступним чином[8]: **1)** передні відділи беруть участь у реалізації сенсомоторних функцій мозку, задні — когнітивних та афективних; **2)** присередина частина[9] беруть участь у функціонуванні емоційної сфери, реалізації соціальної адаптивної поведінки, бічна[10] — 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[11]; із синтаксичним, фонетичним, фразеологічним та артикуляційним плануванням мовного акту пов'язана активність більше латеральних відділів мозочка[12]; функції планування мови та артикулювання мають часткову правобічну латералізацію. Активність кори нижньої частини мозочка[13] 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)*.

верхньої скроневої звивини; медіальні та базальні відділи кори лобової частки, базальні ганглії, мигдалеподібний комплекс, таламічні ядра *(P. B. Fitzgerald та співавт., 2008)*. При цьому відзначали збільшення активності передніх і зниження активності задніх відділів мозочка у спокої.

[1] Відзначають зменшення об'єму кіркових відділів правої півкулі великого мозку, мозочка, валика мозолистого тіла *(оглянуто 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.)*.

[2] Характерне ураження мозочково-вестибулярного комплексу, що проявляється порушенням статокоординаторної сфери, пропріоцепції *(H. N. Levinson, 1989)*.

[3] У деяких випадках виявляють зменшення загального об'єму тканини мозочка *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[4] 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 *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[5] Відзначають двобічне підвищення функціональної активності у мигдалеподібному комплексі, гіпокампі, таламусі, структурах середнього мозку, каудальних відділів моста, довгастого мозку, а також мозочка *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*.

[6] 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 проекцій 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 *(оглянуто S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008)*. Позитивний вплив транскраніальної магнітної стимуляції на перебіг аутизму незрозумілий.

[7] Один з аспектів функції ACC полягає у поточному моніторингу ситуації на предмет відповідності об'єкта моніторингу внутрішнім уявленням чи очікуванням *(C. S. Carter та співавт., 1998; M. Botvinick та співавт., 1999, 2001; див. том III, с. 75-78)*. На основі такого моніторингу коригується функція когнітивної сфери, рухової системи, що корелює з активністю DLPFC *(T. Melcher та співавт., 2008 зі 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)*.

[8] Оглянуто у: S. S. Hoppenbrouwers та співавт., 2008; J. Lagarde та співавт., 2009.

[9] Хробак, ядро шатра.

[10] Півкулі, зубчасте ядро.

[11] Часточки IV та V.

[12] Часточки VI та ніжки I.

[13] Часточка VIII.

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[1]. 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. том II, с. 108–111)*. 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 проекції 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[2]. Серотонінергічні ядра шва теж віддають проекції у мозочок[3], 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[4].

---

[1] 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 (див. попередню виноску)*. 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 корелює з підтриманням низької активності певних нейронів префронтальної кори *(E .K. Miller та співавт., 1996)*. 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.

[2] M. Watson, J. G. McElligott, 1984; E. Szabadi, 2013; A. H. Song та співавт., 2017.

[3] Мозочок, у свою чергу, віддає проекції на ядра шва — M. Weiss, J. Pellet, 1982.

[4] M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011. *"We provide evidence of SCI-induced cerebellar synaptic changes involving a loss of granule cell parallel fiber input to distal regions of the Purkinje cell dendritic tree. This is accompanied by an apparent increase in synaptic contacts to Purkinje cell proximal dendrites, presumably from climbing fibers originating in the inferior olive. We also observed an early stage injury-induced decrease in the levels of cerebellin-1, a synaptic organizing molecule that is critical for establishing and maintaining parallel fiber-Purkinje cell synaptic integrity. Interestingly, this transsynaptic reorganizational pattern is consistent with that reported during development and in certain transgenic mouse models. To our knowledge, such a reorganizational event has not been described in response to SCI in adult rats. Regardless, the novel results of this study are important for understanding SCI-induced synaptic changes in the cerebellum, which may prove critical for strategies focusing on promoting functional recovery". (N. P. Visavadiya, J. E. Springer, 2016).*

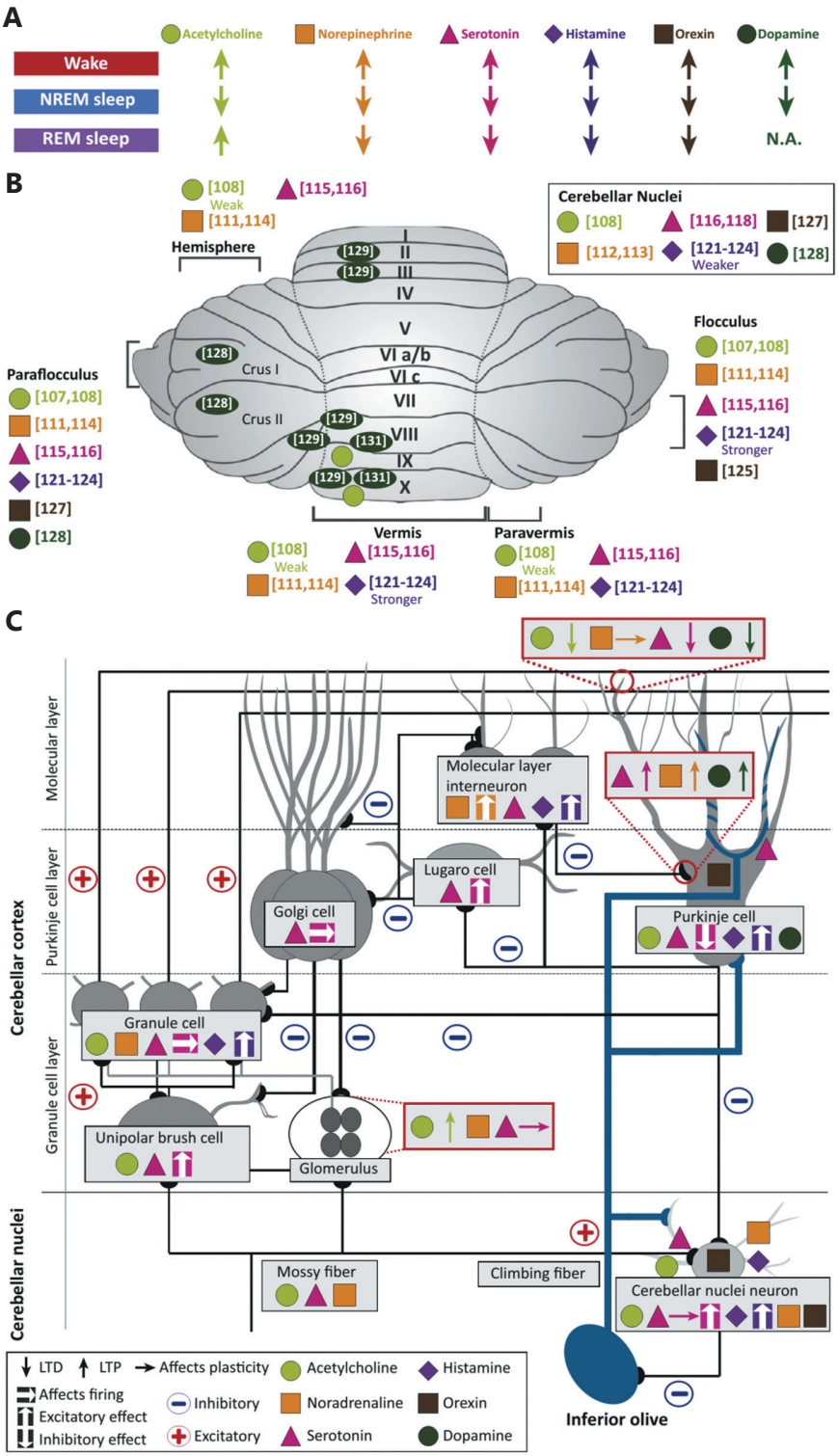
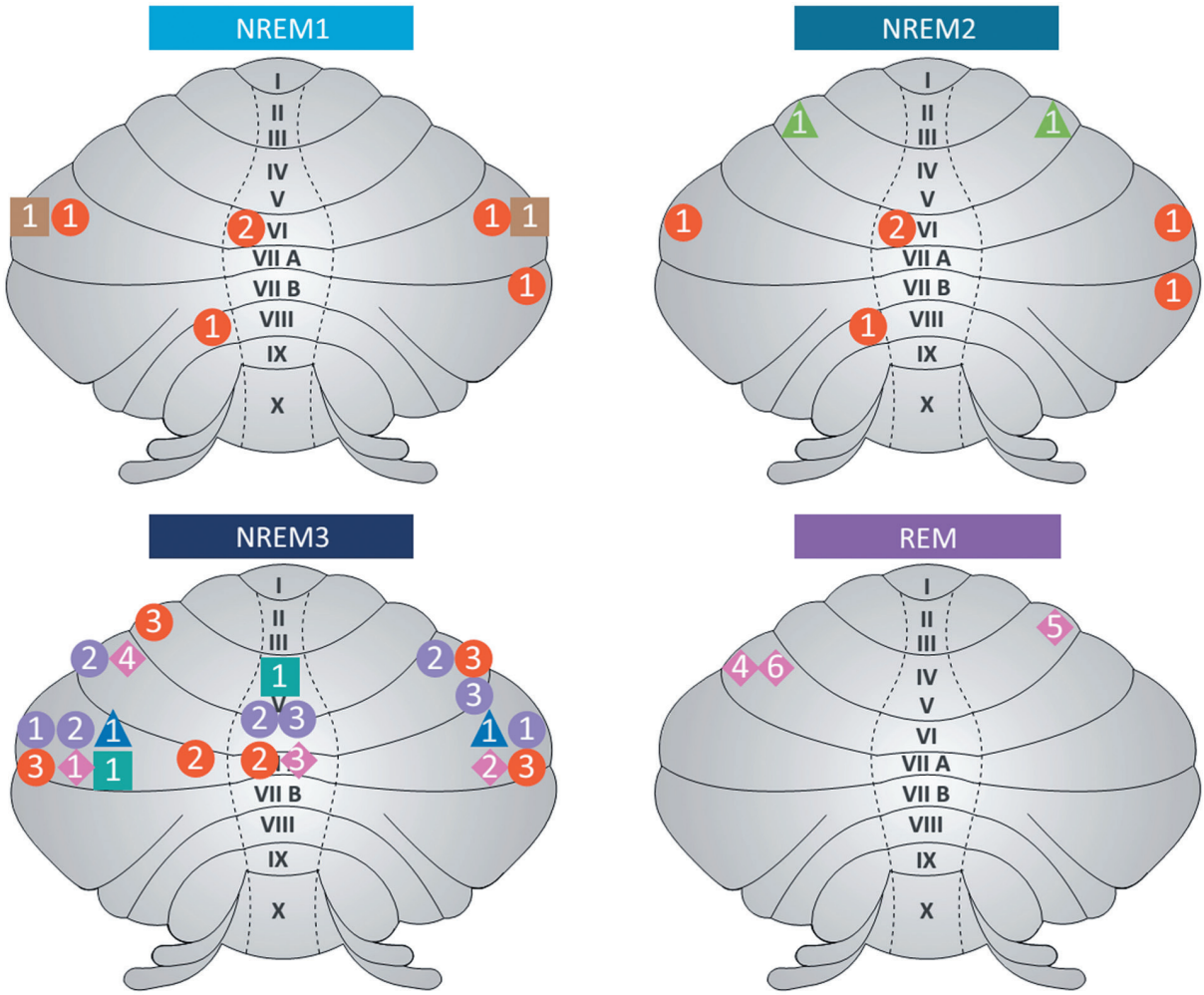


Рис. 131. Участь різних ділянок кори мозочка і елементів його нейронних мереж у механізмах циклу *"сон – неспання"* під впливом ключових нейромодулюючих систем. Згідно з C. B. Canto та співавторами *(2017)*, з посиланням на ряд першоджерел[1]. Умовні позначення: LTD — long-term depression; LTP — long-term potentiation; NREM — nonrapid eye movement; REM — rapid eye movement

[1] Посилання подано у квадратних дужках у вигляді цифр відповідно до переліку використаних джерел праці C. B. Canto та співавторів *(2017)*.



Kjaer et al., 2002; PET

1 NREM1 < Wake
Lobule VII A Crus II (Hem) LR

Schabus et al., 2007; fMRI

1 Correlation with slow spindle (11-13Hz)
Lobule IV-V LR

Dang-Vu et al., 2008; fMRI

1 Cerebellar activation associated with slow oscillation
Lobule VII A Crus I (Hem) LR

2 Positive correlation with high-amplitude slow waves
Lobule VI (Hem) LR, lobule VIIA crus I (Hem) L

3 Positive correlation with the delta waves
Lobule VI (Hem) R, Lobule VI (Vermis)

Hofle et al., 1997; fMRI

1 Negatively correlation with delta activity
Lobule VIIa Crus I (Hem) LR

Kajimura et al., 1999; PET

1 NREM1-2 < Wake
Lobule VIIA Crus I (Hem) L,
Lobule VIIA Crus II (Hem) R,
Lobule VIIB (Hem) R,
Lobule VIIIA (Hem) L

2 NREM1-2 < NREM3
Lobule VI (Vermis)

3 NREM3 < Wake
Lobule VIIA Crus I (Hem) LR,
Lobule IV/V L

Kaufman et al., 2006; fMRI

1 SWS > Wake
Lobule VII A Crus I (Hem) L,
Culmen

Braun et al.,1997; PET

1 SWS < Wake (pre-sleep)
Lobule VII A Crus II (Hem) L

2 SWS < Wake (post-sleep)
Lobule VII A Crus I (Hem) R

3 SWS > Wake (post-sleep)
Lobule VI (Vermis)

4 REM > SWS
Lobule VI (Hem) L

5 REM < Wake (post-sleep)
Lobule V (Hem) R

6 REM > Wake (post-sleep)
Lobule VI (Hem) L

Рис. 132. 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. Посилання — наведено згідно зі списком використаних джерел праці C. B. Canto та співавторів *(2017)*

поверхом нижче[1], або гіпоталамус

обабіч — латеральний гіпоталамус

Ділянка, окрім інших, містить орексин/глутаматергічні й МСН-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 *(reward-seeking)*, в обмеженні споживання їжі, в адаптивному термогенезі й стимуляції зовнішнього дихання у відповідь на резидентне закислення чи підвищення концентрації CO_2. МСН-позитивна популяція тригерує сон, обмежує фізичну активність, сприяє збільшенню ваги, зрушує баланс глюкози у крові[2], регулює енергетичний баланс. Нейрони, що експресують рецептор лептину, пригнічують споживання їжі і локомоторну активність.

Орексинергічна популяція. Орексин[3] — 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[4] *(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[5] *(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[6].

Орексинергічні нейрони отримують прямі входи від С1-нейронів, від нейронів латеральної частини парабрахіального комплексу, блакитного місця і ЦСР *(G. Bochorishvili та співавт., 2014; див. рис. 133)*, чим забезпечується їхня участь у реакції психічної активації і, ймовірно, у підтриманні належного рівня свідомості. Орексинергічні нейрони — активніші протягом дієвої притомності *(неспання; active wakefulness)*, 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[7]. 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[8] *(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 проектування орексинергічних нейронів виявляють у більшості ділянок ЦНС ссавців[9]. У миші орексиновий рецептор OX1R найінтенсивніше експресується у *nc. cuneatus*, *nc. gracilis*,

---

[1] Про що йдеться, стане зрозуміло у пункті, присвяченому таламусу.

[2] Значна фракція, якщо не всі МСН-позитивні нейрони — глюкозочутливі.

[3] Орексин *(orexin; син.: hypocretin)* — назва нейропептиду *(відомого у двох ізоформах — орексин А і орексин В),* 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 *("hypothalamic member of the incretin family"; L. de Lecea та співавт., 1998; оглянуто S. B. Li та співавт., 2016).* Пептиди довжиною 33 і 28 амінокислот, утворюються шляхом протеолітичної деградації пре-проорексину; взаємодіють з двома, пов'язаними з G-білком рецепторами *(OX1R — orexin type 1 receptor, і OX2R),* причому орексин В преферентно взаємодіє з OX2R, орексин А — з обома видами рецепторів. Сигнальна трансдукція здійснюється в основному завдяки залученню Gq-субодиниці і активації фосфоліпаза-С-залежного шляху *(з активацією у висліді протеїнкінази С).* 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)*.

[4] "*Extinction of fear memories*".

[5] Наприклад, введення орексину-А 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)*.

[6] 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 ацидозалежну психічну активацію (оглянуто A. Kernder та співавт., 2014)*.

[7] 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 піж час NREM-сну *(однак очікувано нижча, ніж під час неспання; L. I. Kiyashchenko та співавт., 2002)*.

[8] Цікаво, що у щура виявлено вікове зменшення кількості орексинергічних нейронів *(B. A. Kessler та співавт., 2011)*.

[9] C. Peyron та співавт., 1998; T. Nambu та співавт., 1999, C. B. Saper та співавт., 2001.

nc. dorsalis n. vagi, NTS, у ядрах шва *(особливо у nc. raphes dorsalis)*, у блакитному місці; менш інтенсивну експресію виявлено у ППЯ[1], 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[2], у *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, *nc. raphes dorsalis* і у блакитному місці. 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 *(J. N. Marcus та співавт., 2001)*.

У гризунів орексинергічними впливами охоплені основні ділянки, важливі для регуляції афективної сфери: MPFC[3], 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 проекції 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[4] *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016)*. Відомо, що орексин-А-ергічні нейрони чинять збуджувальний вплив на холінергічні нейрони ЛПЯ, котрі проектуються 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 *(ghrelin)*, нейропептиду Y, AgRP *(agouti-related protein)* і динорфіну *(оглянуто S. B. Li та співавт., 2016)*.

МСН-позитивна популяція *(див. рис. 134)*. МСН[5]-позитивні глутамат[6]- або ГАМК[7]-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[8]. Описано дві популяції ГАМК-ергічних нейронів латеральної частини гіпоталамуса *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017):* вентральна — проектується у вентролатеральну преоптичну ділянку і є промотором прокидання та неспання *(A. Venner та співавт., 2016)*, а також популяція дорзальної частини чи/і *zona incerta* — проектуються 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 гі-

[1] Активація рецептора супроводжується деполяризацією нейронів — J. Kim та співавт., 2009 b.

[2] Однак щонайменше у людини описано кілька ядер цієї групи — *ncc. paraventriculares thalami*.

[3] У щура щільність орексинергічних терміналей та інтенсивність експресії орексинового рецептора OX1R у медіальній PFC збільшується від ростральної до каудальної частини *(J. Jin та свпівавт., 2016)*.

[4] У тому числі на "*REM-on*"-нейрони.

[5] Меланінконцентруючий гормон, англ. — *melanin-concentrating hormone*, МСН. Стосовно сну — функціональний антагоніст орексину, котрий продукується інтенсивніше під час стану неспання *(P. Torterolo та співавт., 2011; J. M. Monti та співавт., 2013; P. Torterolo та співавт., 2015; https://en.wikipedia.org/wiki/Melanin-concentrating_hormone)*. Популяція МСН-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")*, МСН-позитивні нейрони цих ділянок коекспресують нейропептид EI і нейропептид GE — два пептиди, котрі утворюються з пре-пропептиду МСН. Невелику кількість МСН-нейронів виявлено у ділянці нюхового горбка і присередині ретикулярної формації мосту *("paramedian pontine reticular formation")*. Функції МСН: 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"*. Діє через пов'язані з G-білком рецептори MCHR1 *(у цілому пригнічуючий вплив)* і MCHR2 *(функції практично не з'ясовані)*. Зони експресії включають гіпокамп, підставку, базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens, nc. ventromedialis і nc. arcuatus* гіпоталамуса*, zona incerta (оглянуто J. G. P. Ferreira та співавт., 2017)*.

[6] Дані оптогенетичного дослідження ефектів стимуляції закінчень МСН-нейронів у товщі латерального ядра перегородки свідчать на користь їх глутаматергічного фенотипу *(M. J. S. Chee та співавт., 2015)*.

[7] E. Del Cid-Pellitero, B. E. Jones *(2012)* описують ГАМК-ергічні МСН-позитивні закінчення у блакитному місці; ГАМК-ергічний фенотип МСН-нейронів латерального гіпоталамуса з посиланням на ряд першоджерел описується в оглядовій роботі P. H. Luppi та співавторів *(2013 a)*. Попри це, ГАМК-ергічний фенотип МСН-нейронів залишається предметом дискусій *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016):* оптогенетична активація волокон МСН-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 МСН-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 МСН включає пре- і постсинаптичні механізми, причому пресинаптичні вважають більш поширеними *(E. Arrigoni та співавт., 2016)*.

[8] Оглянуто у: J. G. P. Ferreira та співавт., 2017; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

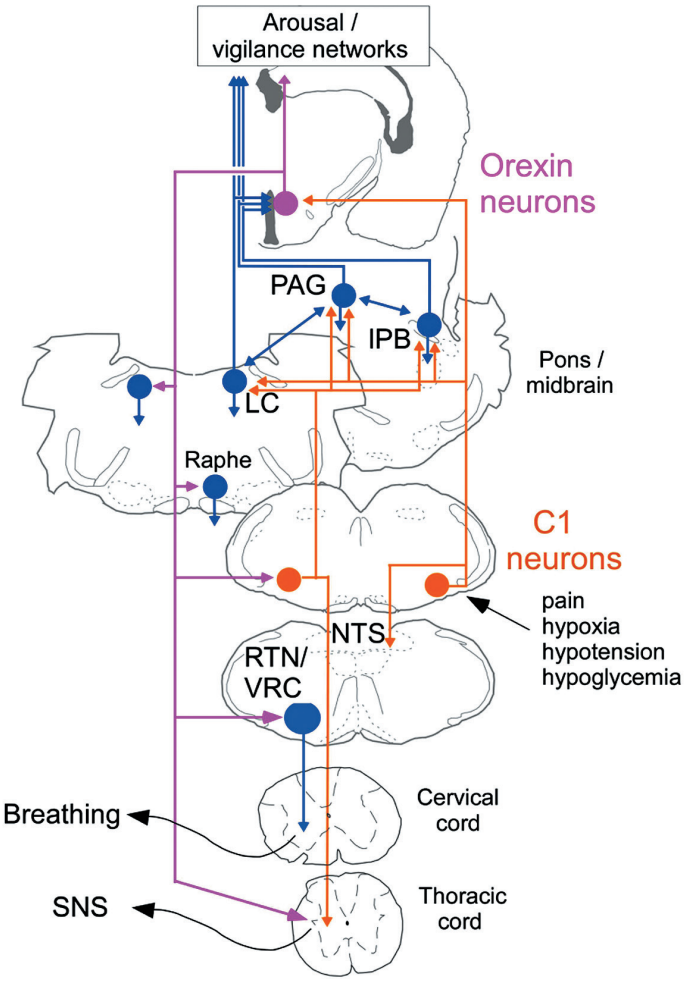


Рис. 133. Гіпотетичні зв'язки між нейронами С1 орексинергічною популяцією у контексті регуляції функції зовнішнього дихання, серцево-судинної системи і деяких метаболічних функцій, згідно з G. Bochorishvili та співавторами *(2014)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ACTH — adrenocorticotropic hormone, LC — locus coeruleus; IPB — lateral parabrachial nucleus; PAG — periaqueductal gray matter; SNS — sympathetic nervous system; NTS — nucleus of the solitary tract; RTN — retrotrapezoid nucleus; VRC — ventral respiratory column

поталамічної 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 акти-

вація 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 продемонстровано, що хемогенна активація[1] МСН-позитивних нейронів миші подовжує REM-сон без порушення тривалості неспання чи NREM-сну; селективна деструкція[2] цих же нейронів порушує добове компонування[3] неспання та REM-сну без порушення загальної їх тривалості *(R. Vetrivelan та співавт., 2016)*. Отже, якщо вплив МСН-нейронів на NREM-сон дійсно має місце, він залежить від часу доби[4].

Між популяціями оксинергічних та МСН-ергічних нейронів гіпоталамуса існують реципрокні гальмівні зв'язки *(оглянуто E. Arrigoni та співавт., 2016):* МСН пригнічує оксинергічні нейрони, зменшуючи інтенсивність глутаматергічних входів на них *(Ibid.);* оксинергічні нейрони, ймовірно, через збудження локальних ГАМК-ергічних нейронів гальмують активність МСН-нейронів *(ГАМК$_A$-залежним чином; J. Apergis-Schoute та співавт., 2015)*. Важливо, що проекції МСН-позитивних та оксинергічних нейронів латерального гіпоталамуса віддрізняються певною преферентністю: перші — щодо холінергічних ядер стовбура, другі — щодо амінергічних ядер[5] *(Y. S. Yoon, H. S. Lee, 2013)*.

сміхотворне ядро *parvafox*

Вентральна частина латерального гіпоталамуса[6] у гризунів містить так зване ядро "*parvafox*"[7], найімовірніше, гомологічне ділянці *ncc. tuberales lateralis* людини *(G. Alvarez-Bolado, M. R. Celio, 2016; див. рис. 135)*. Для ядра характерна, окрім специфічної експресії факторів транскрипції Parv і Foxb1, аферентація від латеральної орбітальної кори і преферентне проектування у ЦСР. Являє собою тубулярну, орієнтовану вздовж структуру, утворену трьома коаксіальними популяціями нейронів — центральними *Parv*-позитивними, зовнішніми Foxb1-позитивними і проміжними[8], котрі експресують обидва фактори. *Parv*-позитивні нейрони іннервують так звану ділянку *Su3* — стовпоподібний сегмент вентролатеральної частини краю ЦСР; *Foxb1*-позитивні нейрони проектуються також у дорзолатеральний квадрант ЦСР і у клиноподібне ядро[9] *(G. Alvarez-Bolado, M. R. Celio, 2016)*. 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; 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.

передзорова зона

Преоптична зона гіпоталамуса[10] — містить ГАМК-ергічні нейрони, активність яких максимальна під час NREM-сну, найбільша їх кількість виявлена у вентролатеральній частині преоптичного поля[11] та *nc. preopticus*

[1] *Cre*-залежний аденоасоційований вірусний вектор, що містить ДНК-послідовність стимулюючого рецептора hM3Dq, введено у геном модифікованої миші; генетична модифікація лінії тварин полягала в асоціації гена *Cre*-рекомбінази з промотером МСН-гена й отриманні організму з наявним конструктом у всіх клітинах; таким чином, *Cre*-рекомбіназу експресували лише ті клітини, які експресували МСН — відповідні нейрони латерального гіпоталамічного поля; hM3Dq — Gq-coupled human M3 muscarinic DREADD *(Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug),* специфічний агоніст — clozapine-N-oxide, вводиться системно, наприклад, інтраперітонеально *(G. M. Alexander та співавт., 2009; R. Vetrivelan та співавт., 2016)*.

[2] Дифтерійний токсин, тип не вказано.

[3] Йдеться про структуру діурнального ритму — "*diurnal rhythm*"; *https://en.wikipedia.org/wiki/Circadian_rhythm.*

[4] E. Arrigoni та співавт., 2016 з посиланням на R. R. Konadhode та співавт., 2013 і B. E. Jones, O. K. Hassani, 2013.

[5] *Nc. raphes dorsalis* і блакитного місця.

[6] Вентролатеральна частина гіпоталамуса.

[7] Англ. — *parvafox nucleus*: містить Parv- і Foxb1-позитивні нейрони, звідки й назва.

[8] 10 % нейронів ядра.

[9] В оригіналі — "*cuneiform nucleus*", отже, йдеться про середньомозкове *nc. cuneiformis*, елемент МЛО.

[10] Відома передусім як ділянка, описана C. von Economo у якості ключової стосовно генезу 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*".

[11] Імовірно, йдеться про *area preoptica, pars ventrolateralis*; англ. — *ventrolateral preoptic [VLPO] area.*

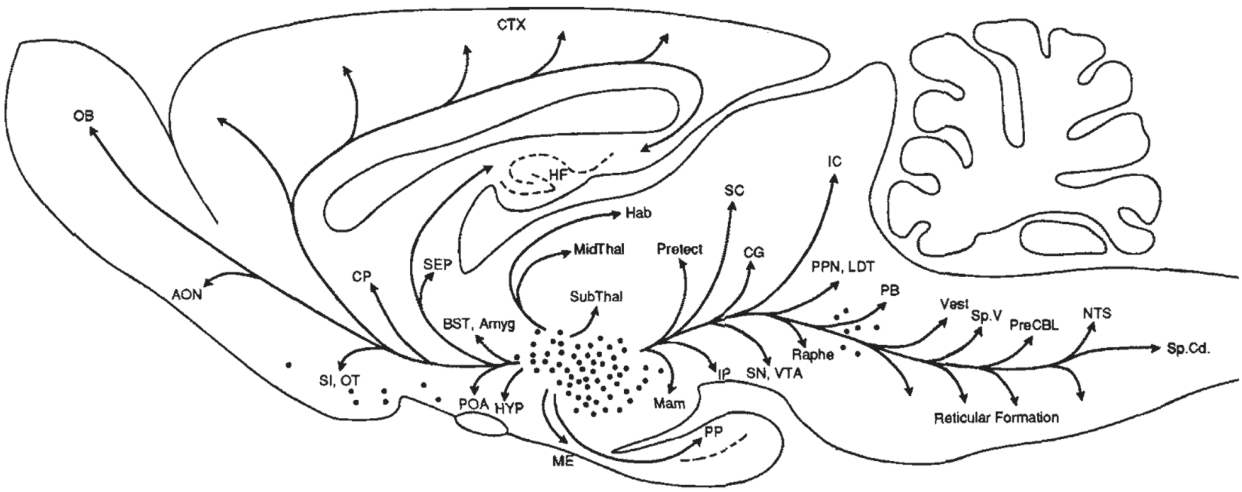


Рис. 134. Еферентн МНС-позитивних нейронів гіпоталамуса щура згідно з J. C. Bittencourt та співавторами *(1992). Умовні позначення (мовою оригіналу)*: Amyg — amygdala; AON — anterior olfactory nucleus; BST — bed nucleus of the stria terminalis; CG — central gray; CP — caudoputamen; CTX — cerebral cortex; Hab — habenula; HF — hippocampal formation; HYP — hypothalamus; IC — inferior colliculus; IP — interpeduncular nuclear complex; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; Mam — mamillaris complex; ME — ймовірно, median eminence; MidThal — midline thalamic nuclei; NTS — nucleus of the solitary tract; OB — olfactory bulb; OT — olfactory tubercle; PB — parabrachial nuclei; POA — preoptic area; PP — posterior pituitary; PPN — pedunculopontine nucleus; PreCBL — precerebellar nuclei; Pretect — pretectal area; SC — superior colliculus; SEP — septal nuclear complex; SI — substantia innominata; SN — substantia nigra; Sp.Cd. — spinal cord; Sp.V — ймовірно, spinal vestibular nucleus; SubThal — subthalamic region; Vest — vestibular nuclei; VTA — ventral tegmental nucleus

medianus[1] *(оглянуто P.-H. Luppi та співавт., 2017)*. Більшість таких нейронів VLPO експресують галанін[2] 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: C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017; P. H. Luppi та співавт., 2017)*.

[1] Англ. — *median preoptic nucleus, MnPn.*

[2] Оглянуто у: R. Lang та співавт., 2015; *www.en.wikipedia.org/wiki/Galanin.* Коротко, галанін — нейропептид, що містить 30 амінокислотних залишків *(H. sapience sapience),* активна форма утворюється з препрогаланіну *(129 амінокислотних залишків, кодується геном GAL [11q13.2] у людини);* внаслідок чого утворюється й інший пептид — *galanin message-associated protein (GMAP; 59–60-амінокислотних залишків).* Інший ген, структурно близький до GAL, — GALP — кодує *galanin-like peptide (GALP; 60 амінокислот, утворюється з препропептиду довжиною 115–120 амінокислотних залишків)* і alarin *(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 С-кінцевої амінокислоти *(аланін).* У ссавців первинна структура, в основному С-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-білоквзв'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" (оглянуто у: R. Lang та співавт., 2015; www.en.wikipedia.org/wiki/Galanin).* 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 *(www.en.wikipedia.org/wiki/Galanin-like_peptide).*

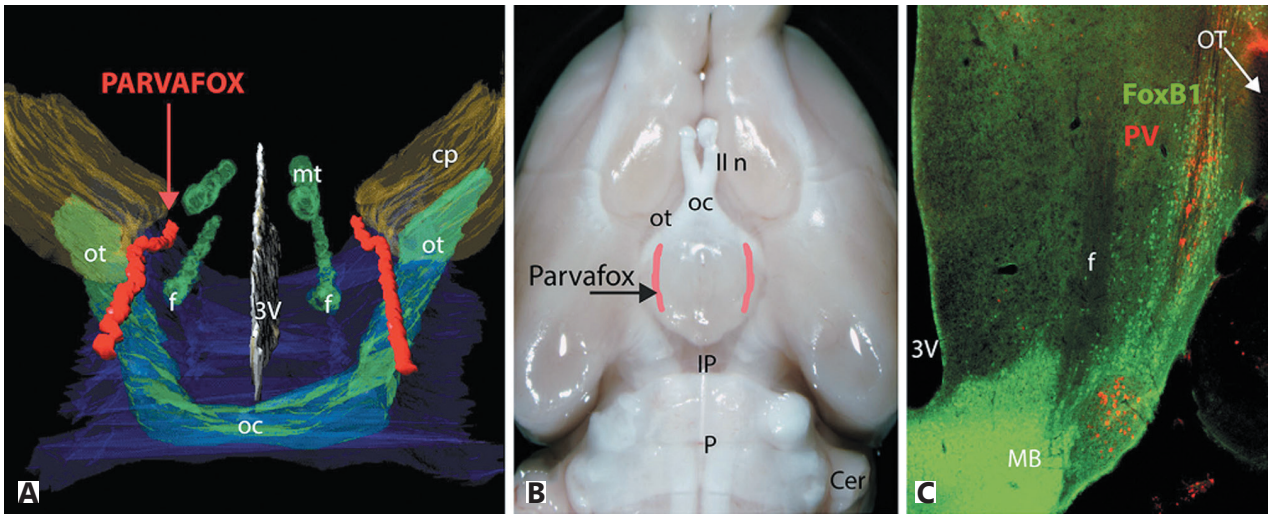


Рис. 135. Ядро *parvafox* у мозку щура (**A, B**) і миші (**C**). Компонування G. Alvarez-Bolado та M. R. Celio *(2016)*, з посиланням на ряд першоджерел[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* II n — optic nerve; 3V — third ventricle; cer — cerebellum; cp — cerebral peduncle; f — fornix; MB — mamillaris nuclei; mt — mammillothalamic tract; IP — interpeduncular region; oc — optic chiasm; ot *(і, ймовірно, OT)* — optic tract; P — pons. На рисунку C наведено горизонтальний зріз ділянки гіпоталамуса миші з імуногістохімічною візуалізацією експресії парвальбуміну *(PV, червоний колір; PV-позитивні клітини формують серцевину циліндричного ядра)* і Foxb1 *(зелений колір, Foxb1-позитивні клітини формують мантію навколо серцевини ядра) — двох білків, назви котрих відображено у номенклатурі новоописаного ядра (parvafox)*

[1] **A** — Meszar Z, Girard F, Saper CB, Celio MR. 2012. The lateral hypothalamic parvalbumin-immunoreactive *(PV1)* nucleus in rodents. J Comp Neurol. 520:798–815; **B** — Celio MR, Babalian A, Ha QH, Eichenberger S, Clement L, Marti C, Saper CB. 2013. Efferent connections of the parvalbumin-positive *(PV1)* nucleus in the lateral hypothalamus of rodents. J Comp Neurol. 521:3133–53; **C** — Bilella A, Alvarez-Bolado G, Celio MR. 2014. Coaxiality of Foxb1- and parvalbumin-expressing neurons in the lateral hypothalamic PV1-nucleus. Neurosci Lett. 566:111–4.

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"*[1].

NREM-активні нейрони преоптичної зони активні також *(хоч і меншою мірою)* під час REM-сну; крім того, нейрони VLPO й прилеглих ділянок[2], зокрема, розташовані дорзальніше й медіальніше від VLPO, беруть участь у формуванні REM-сну, що може обумовлюватися їх проекціями у ЛПЯ, *nc. raphes dorsalis* та блакитне місце[3].

ГАМК-ергічні нейрони VLPO та MnPn реципрокно поєднані з активними під час сну гістамінпозитивними нейронами *nc. tuberomamillaris* гіпоталамуса[4], 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[5] *(Ibid.)*.

[1] P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на: J. E. Sherin та співавт., 1996, 1998; T. Gallopin та співавт., 2000.

[2] "*Extended VLPO*".

[3] P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на: R. Szymusiak та співавт., 1998; J. Lu та співавт., 2000, 2002.

[4] 80 % нейронів VLPO, які проектуються у туберомамілярне ядро, експресують галанін та глутаматдекарбоксилазу *(glutamate decarboxylase, GAD);* останнє свідчить на користь їхнього ГАМК-ергічного фенотипу *(J. E. Sherin та співавт., 1998)*.

[5] Так звані T2-нейрони; ці нейрони також активуються агоністом аденозинового рецептора A_{2A}; активація цього аденозинового рецептора субарахноїдальним уведенням *(ростральніше VLPO)* агоніста супроводжується збільшенням добової тривалості NREM-сну й активацією ГАМК-ергічних нейронів VLPO; вимкнення експресії рецептора A_{2A} унеможливлює неспання-провокуючий ефект кофеїну *(збільшенням експресії c-fos; P. H. Luppi та співавт., 2017, з посиланням на ряд першоджерел, у т.ч. T. E. Scammell та співавт., 2001; T. Gallopin та співавт., 2005; Z. L. Huang та співавт., 2005)*.

надсосочкові ядра

Нейронні популяції надсосочкових ядер проектуються у базальний передній мозок, кору і гіпокамп; переважна більшість з них — глутаматергічні; співмедіаторні глутамат/ГАМК-ергічні проекції ядер виявляють у зубчастій звивині, вони активні під час REM-сну; нейрони, що проектуються 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. том II, с. 213–218)*.

базальний передній мозок

Базальний передній мозок *(англ. — basal forebrain)* — сукупність структур кінцевого мозку *(telencephalon)*, що включає[1] прилегле ядро *(nc. accumbens)* і вентральний палідум[2], діагональну смугу Брока, нейменну[3] речовину *(subst. innominata)* і основне ядро *(nc. basalis[4])*, присерединне ядро перегородки *(nc. septalis medialis)*, а також великоклітинне передзорове ядро[5]. Структури переднього базального мозку розташовані у речовині півкуль великого мозку попереду і нижче смугастого тіла; 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)*[6].

неясна нейменна речовина, або *subst. innominata*

Ділянка базального переднього мозку з кількашаровою структурою, дискусійним складом і межами[7], розташована нижче передньої частини таламуса та сочевицеподібного ядра *(nc. lentiformis)*[8]. У складі *subst. innominata* виокремлюють три шари: верхній — сочевична петля[9], проміжний — містить нейрони та нервові волокна[10], і нижній — основна частина нижньої таламічної ніжки[11], котра містить волокна, що зв'язують

---

[1] За іншими уявленнями *(C. Yang та співавт., 2017 b),* в котрих не знайшлося місця для прилеглого ядра, ростральна частина комплексу містить присерединне ядро перегородки й вентральну ніжку діагональної смуги Брока *("ventral limb of the diagonal band"),* їхні нейрони відсилають проекції у гіпокамп та пов'язані ділянки алокортексу. Проміжна частина містить великоклітинне передзорове ядро, горизонтальну ніжку діагональної смуги Брока *("horizontal limb of the diagonal band"),* вентральний палідум і нейменну речовину; нейрони цієї частини проектуються 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 *(http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=274)*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_pallidum.*

[3] У чинній анатомічній неоменклатурі *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 238) — "безіменна".*

[4] Епонім — ядро Мейнерта, *de facto* — частина нейменної речовини.

[5] Англ. — *magnocellular preoptic nucleus*; відповідник у актуальній анатомічній термінології віднайти не вдалося; у сирійського хом'ячка *(Mesocricetus auratus)* відповідає ділянці поблизу *nc. preopticus medialis* гіпоталамуса, присерединного передзорового поля і задньо-проміжної частини ядра ложа кінцевої смуги: *"The medial preoptic nucleus (MPN) is a small oval-shaped cluster of cells that lies in the lateral aspect of the caudal third of the medial preoptic area (MPO). This nucleus was first described by Bleier et al. (1982) as part of a sexually dimorphic group of nuclei in the anterior hypothalamus. It was subsequently renamed the MPNmag by Maragos et al. (1989) in their description of the hamster preoptic area, because it contains the largest cells in the hamster preoptic area. It is separated from the BST [bed nucleus of the stria terminalis] and MPN and surrounded by the MPO. In coronal sections the MPNmag extends ventromedially from the BSTPI [bed nucleus of the stria terminalis, posterointermediate part] to the MPN. Its long axis is about 250 µm in diameter and the nucleus extends for about 150 m in the rostral — caudal plane. The cells of the MPNmag are large (10–14 µm in diameter) and oval to round in shape with pale to clear nucleus and a single, prominent nucleolus (Govek et al., 2003) in Cresyl Violet–stained sections. The MPNmag is readily identified by its dense population of cells that contain estrogen receptor alpha (Fig. 1C) (Wood et al., 1992; Wood and Newman, 1995a)". (J. Wang, J. M. Swann, 2006)*.

[6] Причому найпотужнішою є популяція кірково-проекційних холінергічних нейронів; *https://en.wikipedia.org/wiki/Basal_forebrain; https://ru.wikipedia.org/wiki/Базальный_передний_мозг.*

[7] За однією з версій є частиною передньої продірявленої речовини *(subst. perforata anterior),* включає *nc. basalis (https://en.wikipedia.org/wiki/Substantia_innominata).* У монографії L. Heimer *(1995)* ця ділянка мозку віднесена до стріопалідарної системи: каудальна частина — розглядається як частина вентрального палідума, ростральна — як частина вентрального стріатума *(http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=274).* За іншими уявленнями, частину нейменної речовини, розташовану нижче блідої кулі, разом з центральним ядром мигдалеподібного комплексу, зовнішньою частиною *nc. accumbens (nc. accumbens shell)* та BNST відносять до так званого розширеного мигдалеподібного комплексу *(extended amygdala; https://en.wikipedia.org/wiki/Extended_amygdala)*.

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Substantia_innominata.*

[9] *Ansa lenticularis*; волокна виходять із сочевичного ядра і закінчуються у таламусі та субталамічній ділянці, за іншими даними — у покришці та червоному ядрі.

[10] Виходять від тім'яної частки, за іншими даними — медіального поздовжнього пучка.

[11] "*Inferior stalk of the thalamus, inferior thalamic peduncle*"; *https://www.biology-online.org/dictionary/Inferior_thalamic_peduncle.*

скроневу частку й острівець із таламусом. За даними A.K. L. Liu та співавторів *(2015)*[1], ділянка, відома зараз як *subst. innominata*, вперше описана Рейлем і у подальшому згадана під епонімом на його честь в одній з ілюстрацій атласу мозку людини T. Meynert *(1872*[2]*)*, де автор виокремив у ній 4 шари *(оглянуто E. Engelhardt, 2013*[3]*)*. Аналогічна ділянка описана також і Л. Граціоле як *"ніжкова петля"*[4]. Поява епоніму "*subst. innominata Meynerti*", який фігурує у ряді сучасних робіт[5], пов'язана, на думку E. Engelhardt *(2013)*, з A. фон Кьоллікером[6]. Згодом, таке епонімічне позначення було віднесено до однієї з структурних одиниць *subst. innominata — nc. basalis*. За даними A. K. L. Liu та співавторів *(2015), subst. innominata* відома також під епонімом *"ділянка (речовина)* Рейхерта"[7]. Нарешті, Edinger[8] описував зону, характерну для розташування *nc. basalis*, як "*ganglion of the ansa lenticularis*" *(Ibid.*[9]*)*.

ядро Мейнерта *(nc. basalis telencephali)*

Розташоване у межах *subst. innominata*, нижче блідої кулі й передньої спайки, вище і латеральніше передньої частини гіпоталамуса[10]. Холінергічні нейрони ядра відносять[11] до групи Ch4 — найбільшої холінергічної

[1] З посиланням на: *Reil JC (1809) Archiv für die Physiologie 5:147–171*.

[2] Meynert T, Putnam J (translated) (1872) The brain of mammals. In: Stricker S (ed) A Man. Histol. W. Wood & company, New York, pp 650–766.

[3] Зокрема E. Engelhardt *(2013)* наводить відповідне місце у роботі Рейля таким чином: *"Johann Christian Reil (1759–1813), a German anatomist, physiologist and psychiatrist, in the paper Das Hirnschenkel-System oder die Hirnschenkel-Organization im Grossen Hirn, published in 1809, describes (pp 147–171) the cerebral peduncle and the surrounding structures and writes in a footnote (p 160 – abridged): "Die ungenannte Marksubstanz (the unnamed medullary substance) is a medullated formation in connection with the anterior rounded extremity of the optic thalami, placed around the cerebral peduncle, from inwards to outwards, above and parallel the optic nerves, ending in the external wall of the lateral ventricle. This substance becomes evident when the optic nerves are lifted away from the cerebral peduncle until the corpus geniculatum. Its real organization and function are not clear to me, thus I have designated it, for now, unnamed (ungenannte), until I will have it examined in a special way". [Reil JC. Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirn im Menschen. Archive für die Physiologie 1809;9:136–208. [Retrieved from: https://ia700302.us.archive.org/16/items/archivfrdiephys02reilgoog/archivfrdiephys02reilgoog.pdf]]. Apparently he never returned to this subject to analyze its structure and devise an appropriate designation. However, it may be inferred that he meant the presence, in the region, of white matter formations. Reil's region was later named Substantia innominata (in Latin). Two hundred years on, the name is still in use, despite incomplete comprehension of its complex structure and function"*.

[4] "*Ansa peduncularis*": "*Louis Pierre Gratiolet (1815–1865), a French anatomist, anthropologist and zoologist, in the book published in 1857, regarding the anatomy of the cerebral peduncles and beyond (pp 52–72) describes (abridged) an arcade fibreuse (fibrous arch), which passes over the peduncular foot, which he named Anse du pédoncule (loop of the peduncle),… adding that it is burrowed along its entire length by a large groove, and "…its bottom is formed by fibres blanches mêlées à beaucoup de substance grise (white fibers mixed with much grey matter), that house the bands of the optic nerves, and it will be for us the goutière de l'anse (groove of the loop)". He also describes "…beyond the anse, the concavity of the pavilion pédonculaire [corona of the peduncular fan] contains a large convex ellipsoid mass which is like the nucleus (le noyeau) [probably meaning the deep part of the basal ganglia], whose posterior limit meets the anterior border of the Anse pédonculaire to which it is closely united, and where the side of the peduncle touches the midline, an extension of this grey matter joins with a median grey mass that covers the bulge of the intermediary ventricle funnel [infundibulum] — the tuber cinereum". [6]. Gratiolet's mentions the presence of "white fibers mixed with masses of grey matter" related to the bottom of the peduncular loop, behind the optic tract. It is probable that this description was taken by Meynert as a "ganglion" in the course of the anse. He identifies also, a "large convex ellipsoid mass which is like the nucleus", beyond the anse (also corps strié extraventriculaire [deep part of the basal ganglia]) (according to Foville). Thus, Gratiolet situates the anse at the transition of the peduncle and the basal ganglia. The description employs several unusual terms peculiar to the author, and the accompanying illustrations (Plate XXV — Figs. 1–8, explanatory text pp 38–41) are macroscopic specimens with structures visualized by blunt dissection that are not displayed in a detailed way, hampering any clear understanding [7]". (E. Engelhardt, 2013 з технічною адаптацією)*.

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_basalis.*

[6] "*Albert von Koelliker (born Rudolf Albert Koelliker) (1817–1905), a Swiss biologist, embryologist, histologist and physiologist, in the 6th edition of his book published in 1896 (pp 456–458) [10], describes in detail the extension, variation in size and position of the ganglion in relation to neighboring structures, as follows: "…The Substantia innominata (Reil) Forel is the anterior prolongation of the Zona incerta, where, appearing as a special formation, beside the already mentioned loop of the lenticular nucleus and the inferior thalamic peduncle, lays the ganglion of the peduncular loop (Fig. 605, p 457) (Ganglion der Hirnschenkelschlinge [Nap] [Nucleus ansa peduncularis]) (Figure 2), as named by Meynert…". After describing several arcuate structures related to the cerebral peduncle, he declares: "This ganglion, which I will name the basal ganglion of Meynert (Meynert'sches Basalganglion)…". **This designation has remained as an eponym of this formation to the present day**". (E. Engelhardt, 2013 з технічною адаптацією; виділено нами — В. М.)*.

[7] "*This is an unlabelled area with no boundaries within Reichert's human brain atlas from the 1850s*".

[8] Найбільш імовірно, йдеться про L. Edinger *(https://en.wikipedia.org/wiki/Ludwig_Edinger)*.

[9] З посиланням на: Papez JW, Aronson LR *(1934)* Thalamic nuclei of Pithecus *(Macacus)* Rhesus. Arch Neurol Psychiatry 32:1–26.

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_basalis.*

[11] Згідно з класифікацією M. Mesulam та співавторів *(1983 a, b, 1984)*. У людини ця група складає 13–14 мм та 16–18 мм у передньо-задньому та серединно-бічному розмірі, відповідно; у мавпи виділяють п'ять підгруп групи, у людини — шість, кожен з яких має специфіку проектування: передня підгрупа *(Ch4a)* проектується у лімбічні ділянки *(антеромедіальна — у медіальні ділянки кори, включаючи поясну звивину, антеролатеральна — у лобно-тім'яну ділянку покришки (operculum) та мигдалеподібний комплекс)*, задня підгрупа *(Ch4p) — у верхню скроневу ділянку та полюс скроневої частки; проміжна (Ch4i)* — у інші ділянки кори *(оглянуто A.K. L. Liu та співавт., 2015). A. K. L. Liu та співавтори (2015)* пропонують виокремлювати три ділянки *nc. basalis* людини й співвідносять передню ділянку з підгрупами Ch4am та Ch4al, проміжну — з Ch4al і Ch4i, задню — з Ch4i, Ch4p.

популяції базального переднього мозку; понад 90 % великих нейронів[1] *nc. basalis* є холінергічними *(Ibid.)*. У людини межі і склад відповідника *nc. basalis* досить умовні[2] *(Ibid.)*. Преферентна зона проектування холінергічної популяції ядра — кора головного мозку. Бере участь у реалізації ряду модулюючих функцій, перцептивної преференції, уваги тощо[3]. Зменшення кількості нейронів ядра характерне для більшості відомих дементивних захворювань, у тому числі для хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона; патоморфологічні зміни у ядрі відмічають при шизофренії, хворобі Піка, хворобі Кройцфельдта – Якоба, при хронічній травматичній енцефалопатії[4] й синдромі Дауна; з дегенерацією холінергічної популяції ядра пов'язують розвиток дефіциту іннервації нейронних мереж кори великого мозку, характерного для дементивних станів *(оглянуто A. K. L. Liu та співавт., 2015)*.

la bandelette diagonale, або діагональна смуга Брока

Включає вертикальну і горизонтальну ніжку[5]; описана P. P. Broca як "*La bandelette diagonale*", містить нейронні популяції та мієлінізовані волокна; холінергічні нейрони *(популяція Ch2)* зосереджені в основному у вертикальній ніжці; при хворобі Альцгеймера описують втрату до 84 % нейронів вертикальної ніжки, зменшення кількості нейронів цієї частини смуги описано також при хворобі Паркінсона й інших нейродегенеративних станах *(оглянуто A.K. L. Liu та співавт., 2018)*. Смуга містить також глутамат-, ГАМК-ергічні, тирозин-гідроксилазапозитивні нейрони, завдяки ГАМК-ергічним проекціям у гіпокампальний комплекс бере участь у формуванні θ-ритму, холінергічні проекції у гіпокамп *(зокрема, у поле CA2)* важливі у реалізації функції пам'яті *(Ibid.)*.

нейрони і функції

Загалом, структури базального переднього мозку, які беруть участь у реалізації психічної активації та підтримання стану неспання, містять ацетилхолін-, ГАМК- та невелику кількість глутаматергічних нейронів *(оглянуто C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. **Холінергічні нейрони** складають меншість[6] *(оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*, в основному експресують p75[7], проектуються в кору у вибірковий та топографічно упорядкований спосіб і прямо чи опосередковано іннервують пірамідні нейрони, підсилюють коркову активність, що проявляється десинхронізацією ЕЕГ[8] *(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 M1/M3-рецептори збуджують кірково-проекційні ГАМК-ергічні нейрони переднього базального мозку, пригнічують vGluT2-позитивні глутаматергічні нейрони *(M. Xu та співавт., 2015)*. Холінергічні нейрони отримують входи від мигдалеподібного комплексу, латерального гіпоталамуса, дорзального шва *(оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*, а також від кори вели-

[1] "*Magnocellular neurons*".

[2] На думку A.K. L. Liu та співавторів *(2015),* використання терміна *"ядро"* щодо групи клітин, відомої як *"nc. basalis"* у тварин, не вповні виправдане; у одному з місць тексту автори використовують словосполучення *"open nucleus",* підкреслюючи відсутність чітких меж цього утвору. До цього часу доцільність поділу nc. basalis на під'ядра не аргументована *(Ibid.)*.

[3] Зокрема, регулює частку реального *(компонента A)* та *"доуявлюваного"* на основі попереднього пізнавального досвіду *(компонента B)* компонент під час візуального сприйняття. Інформація, що включена до компоненти A, надходить до асоціативних ділянок зорової кори *(higher visual cortex)* від сітківки через латеральне колінчасте тіло та первинну зорову кору *(V1)* й відповідає зоровій інформації від найбільш значимої зони зорового сприйняття. Інформація компоненти B надходить від інших ділянок кори й відображає те, що найбільш імовірно повинно візуалізуватися поза центром зорового сприйняття, тобто у ділянках менш точного зорового сприйняття. Коркові холінергічні проекції nc. basalis, нейрони якого активуються під час отримання нового, потенційно важливого стимулу, обумовлюють активацію компоненти A і пригнічення компоненти B. Для цього активовані холінергічні нейрони відсилають збуджувальні *(через нікотинові рецептори)* входи на пірамідні нейрони IV-го шару первинної зорової кори *(нейрони, на яких закінчуються вокона латерального колінчастого тіла, radiatio optica).* Водночас, холінергічні входи на нейрони *(ймовірно)* шарів I і II *(котрі отримують проекції від інших ділянок кори великого мозку)* через мускаринові рецептори реалізують гальмівний ефект, чим пригнічується компонента B *(навед. за https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleus_basalis)*.

[4] *Dementia pugilistica*, "деменція боксерів", "*punch drunk syndrome*".

[5] Відповідно — vertical limb *(crus verticale)* та horizontal limb *(crus horizontale)*.

[6] Залежно від частини переднього базального мозку — 10–20 %.

[7] Ті, що не експресують p75, проектуються у мигдалеподібний комплекс, деякі ще й експресують *vesicular glutamate transporter, subtype 3 (оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

[8] Модуляція активності коркових мереж холінергічними входами здійснюється у залежний від шарів кори спосіб *(J. Obermayer та співавт., 2017)*.

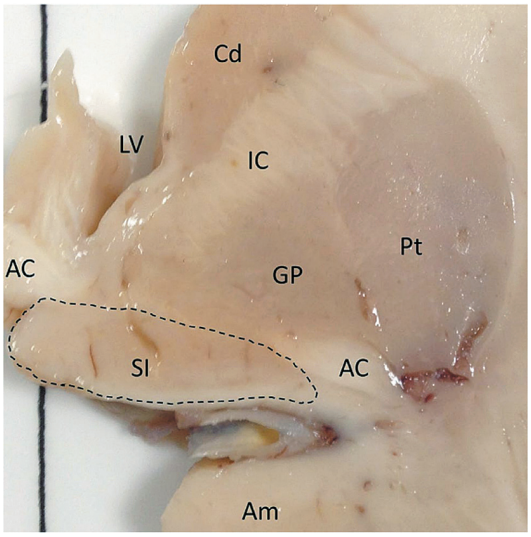


Рис. 136. Нейменна речовина *(subst. innominata)* на фронтальному *(найімовірніше)* зрізі ділянки базального переднього мозку людини. Обведено пунктирною лінією. Згідно з A.K. L. Liu та співавторами *(2015)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AC — anterior commissure; Am — amygdala; Cd — caudate; GP — globus pallidus; IC — internal capsule; LV — lateral ventricle; Pt — putamen; SI — substantia innominata

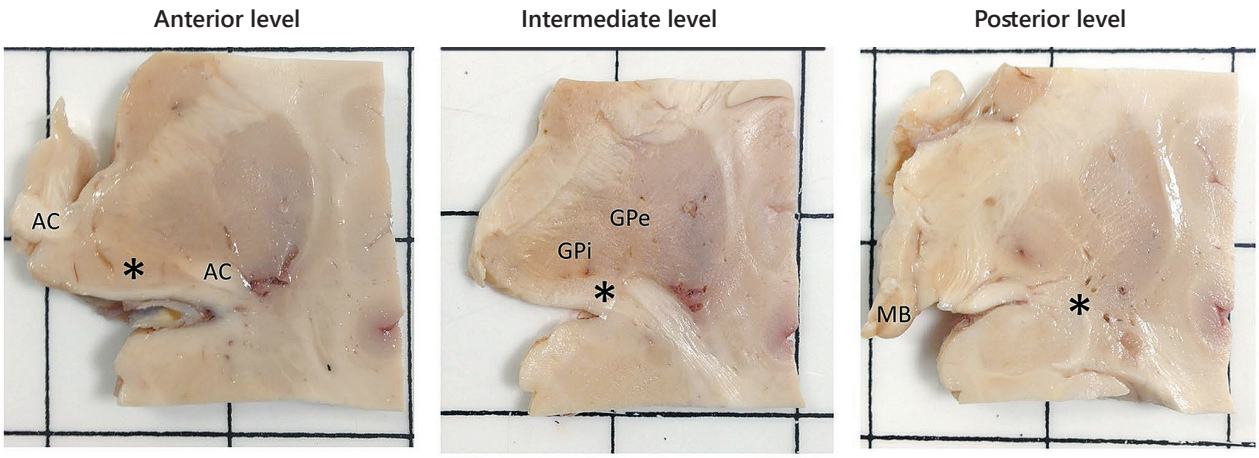


Рис. 137. Упорядковані вздовж передньо-задньої осі коронарні зрізи мозку через ділянку розташування nc. basalis telencephali *(позначено зірочкою)*. Згідно з A.K. L. Liu та співавторами *(2015)*. Інші умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AC — anterior commissure; GPe — globus pallidus externa; GPi — globus pallidus interna; MB — mamillaris body

кого мозку[1], центральних відділів нюхового аналізатора[2], стріатума[3], латеральної та медіальної груп перегородки, ентoрінальної кори та вентральної частини гіпокампа, дорзальної частини підставки, BNST, центрального ядра мигдалеподібного комплексу[4], гіпоталамуса[5], навколошлуночкових *(перивентрикулярних)* ядер таламуса, VTA, ЦСР, nc. raphes dorsalis і від парабрахіального комплексу *(R. Hu та співавт., 2016)*. Ці дані підтверджують залучення структур переднього базального мозку до реалізації ряду вищих психічних функцій[6] — уваги, здійснення вибору, визначення салієнтності, енграмування підкріплення й винагороди, форму-

[1] Найінтенсивніші — від іпсилатеральних орбітофронтальних відділів, кори острівця, первинної рухової кори, медіальної префронтальної кори.

[2] У порядку зменшення інтенсивності входів — від нюхового горбка, грушоподібнної кори, переднього нюхового ядра, нюхової цибулини.

[3] Неостріатум, меншою мірою *nc. accumbens.*

[4] Також описана невелика кількість входів від базолатерального та медіального ядер мигдалеподібного комплексу.

[5] Максимально — від латеральної частини, невелика кількість — від супраоптичного та паравентрикулярного ядер.

[6] Оглянуто у: R. Hu та співавт., 2016; M. B. Verhoog та співавт., 2016; C. Yang та співавт., 2017 b.

вання мотивації та навчання, промоції довготривалої синаптичної пластичності кіркових мереж, а також до регуляції циклу *"сон – неспання"*[1], психічної активації *(arousal)* і регуляція харчової поведінки[2].

ГАМК-ергічні нейрони складають найбільшу популяцію базального переднього мозку, п'ятикратно переважаючи у кількості популяцію холінергічних нейронів[3], лише 12% з них — великі проекційні нейрони *(оглянуто 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[4], **2** — розташовані у горизонтальній ніжці діагональної смуги та великоклітинному преоптичному ядрі[5]; **3** — експресують рецептор нейрокініну B *(NK3R)* і отримують нейрокінін-B-позитивні стимулюючі стріарні входи[6] *(оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*. Менші за розміром ГАМК-ергічні нейрони проектуються 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 *(nitric oxide synthase)*, а також кальбіндин чи кальретинін *(Ibid.)*. Інші ділянки проектування ГАМК-ергічних нейронів включають сітчасте (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[7], 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[8] *(оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

Глутаматергічні нейрони — найменша популяція нейронів базального переднього мозку, експресують в основному vGluT2[9], 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 проекцій базального переднього мозку у кору. Більш значимі проекції цих нейронів виявляють у підкіркових ядрах, структурах, що відповідають за формування корелятів підкріплення та винагороди, приміром, у латеральній частині повідця епіфіза. Кальбіндинпозитивні глутаматергічні нейрони проектуються у кору, кальретинінпозитивні — локально або каудально. Близько 25% vGluT2-позитивних нейронів ростральної частини базального переднього мозку експресують гонадоліберин[10] *(оглянуто 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**[11]: 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[12]; ростральні vGluT2-позитивні групи важливі у модулюванні гіпокампальної θ-активності за різної швидкості крокової локомоції.

---

[1] 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 *("миску сну", homeostatic sleep response, див. том I, с. 334; оглянуто C. Yang та співавт., 2017 b)*.

[2] Зменшують споживання їжі, впливаючи на гіпоталамічні мережі *(A. M. Herman та співавт., 2016)*.

[3] C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на: I. Gritti та співавт., 2006.

[4] Парвальбумінпозитивні, складають ~25 % великих ГАМК-ергічних нейронів переднього базального мозку.

[5] 60 % великих ГАМК-ергічних нейронів.

[6] Складають ~25 % з оглядуваних ГАМК-ергічних нейронів.

[7] І лише деякі з них активні впродовж власне NREM-сну.

[8] 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 *(C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на ряд першоджерел)*.

[9] *Vesicular glutamate transporter, subtype 2*.

[10] Гонадотропін-рилізинг-гормон.

[11] Оглянуто F. Fuhrmann та співавт., 2015; T. C. Harrison та співавт., 2016; C. Yang та співавт., 2017 b.

[12] Поряд з холін- та ГАМК-ергічними нейронами базального переднього мозку.

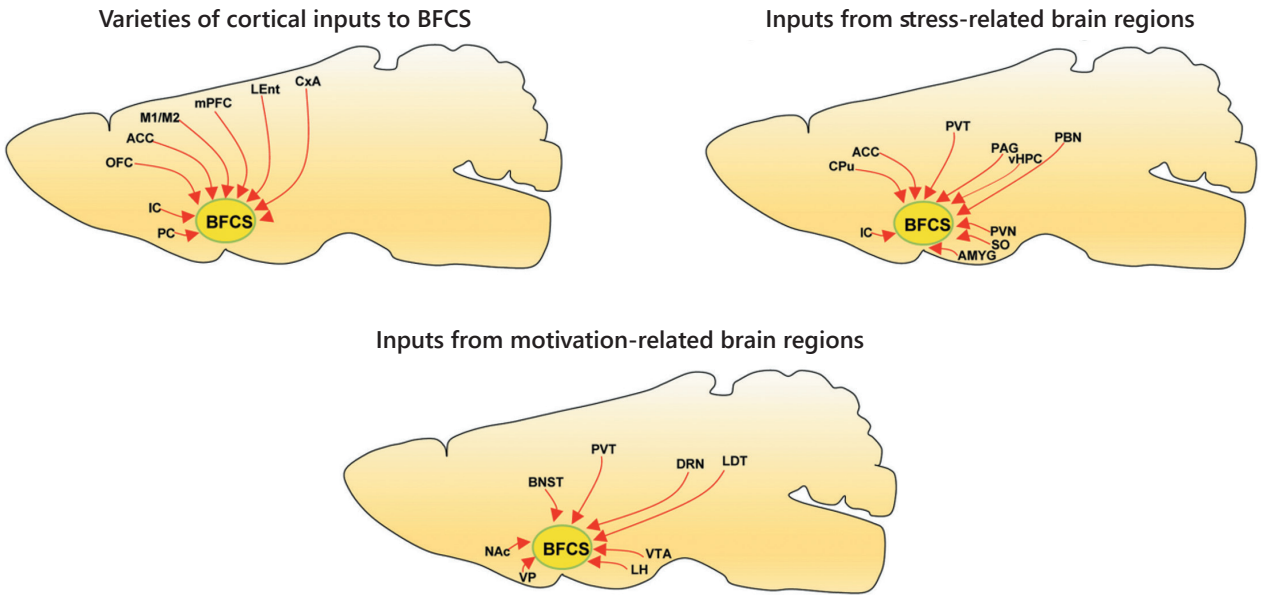


Рис. 138. Аференти холінергічної системи базального переднього мозку дорослої миші згідно з R. Hu та співавторами *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ACC, anterior cingulate cortex; AMYG — amygdala; BNST — bed nuclei of the stria terminalis; CPu — caudate putamen; CxA, cortex-amygdala transition; DRN, dorsal raphe nucleus; IC, insular cortex; LDT — lateraldorsal tegmental nucleus; LEnt — lateral entorhinal cortex; LH — lateral hypothalamus; M1/2 — motor cortex; mPFC — medial prefrontal cortex; NAc — nucleus accumbens; OFC — orbital frontal cortex; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nucleus; PC — piriform cortex; PVN — paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVT — paraventricular thalamus; SO — ймовірно, supraoptic nucleus; vHPC — ventral hippocampus; VP — ventral pallidum; VTA — ventral tegmental area

Нейронні популяції базального переднього мозку у регуляції циклу *"сон – неспання"* та у формуванні психічної активації *(рис. 139, 140)*. Попри наявність ряду оптогенетичних даних щодо ролі холінергічних нейронів у промоції неспання, прокидання та у пригніченні повільнохвильового сну[1], їх роль у регуляції циклу *"сон – неспання"* залишається дискусійною[2]. 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[3] 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[4], глутаматергічних — чинить слабкий вплив на цикл *"сон – неспання"* та на кіркову ЕЕГ, холінергічних — пригнічує довгохвильову ЕЕГ-активність, не впливаючи на цикл *"сон – неспання" (оглянуто 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 *(state consolidation)* та/

[1] 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.

[2] Або склад цієї нейронної популяції неоднорідний.

[3] Тобто, ймовірно, глутаматергічні нейрони базального переднього мозку.

[4] Активація ГАМК-ергічних нейронів базального переднього мозку загалом — провокує прокидання, асоціюється зі збільшенням частоти ЕЕГ *(C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*: "*Activation of the parvalbumin-containing GABA cells in the BF increased high frequency cortical EEG, and inhibition of them reduced high frequency cortical EEG power [22]. ... activation of GABAergic neurons strongly promoted wake and the associated faster EEG rhythms [23, 24]*".

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[1], 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[2], слабко зменшує загальну тривалість неспання. Холінергічні нейрони, досліджені у цій роботі, відсилають проекції 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 проекційні *(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.)*.

Нарешті, згадаймо й про прилегле ядро *(nc. accumbens; див. рис. 141):* ГАМК-ергічні нейрони *nc. accumbens*, які експресують аденозиновий рецептор A_{2A} і дофаміновий рецептор D_2, беруть участь у реалізації ефектів кофеїну[3]; ефект унеможливлюється за умови виключення експресії рецептора A_{2A} у ділянці оболонки[4] 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[5].

перегородка, або *septum*

Структура. Перегородковий комплекс нейронних груп переднього базального мозку містить дві частини — присередину *(медіальну)* і бічну *(латеральну; оглянуто M. Tsanov, 2018)*. Медіальна частина містить дорзально розташоване *nc. septalis medialis* і розташовані вентрально ядра діагональної смуги Брока[6] *(Ibid.)*. У межах бічної частини первинно виокремлювали дорзальну, проміжну і вентральну частини, згодом, з урахуванням імуногістохімічних даних, — ростральну[7], каудальну[8] і вентральну[9] 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.)*.

---

[1] 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)*.

[2] "*Increased EEG delta power spectrum*".

[3] 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)*.

[4] "*Shell*".

[5] C. Yang та співавт., 2017 b, з посиланням на: M. M. Halassa та співавт., 2009; T. Kim та співавт., 2015.

[6] "*The medial septal complex is generally divided into two or three major divisions including the medial septal nucleus, the nucleus of the vertical limb of the diagonal band, and occasionally, the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band. However, the boundaries between each of these divisions have been the subject of substantial confusion*". *(D. G. Amaral, J. Kurz 1985)*.

[7] Характерна преферентна експресія мРНК нейротензину і енкефаліну, але не соматостатину.

[8] Характерна преферентна експресія мРНК соматостатину, але не енкефаліну чи нейротензину.

[9] Характерна преферентна експресія мРНК естрогенових рецепторів, але не нейротензину, енкефаліну чи соматостатину.

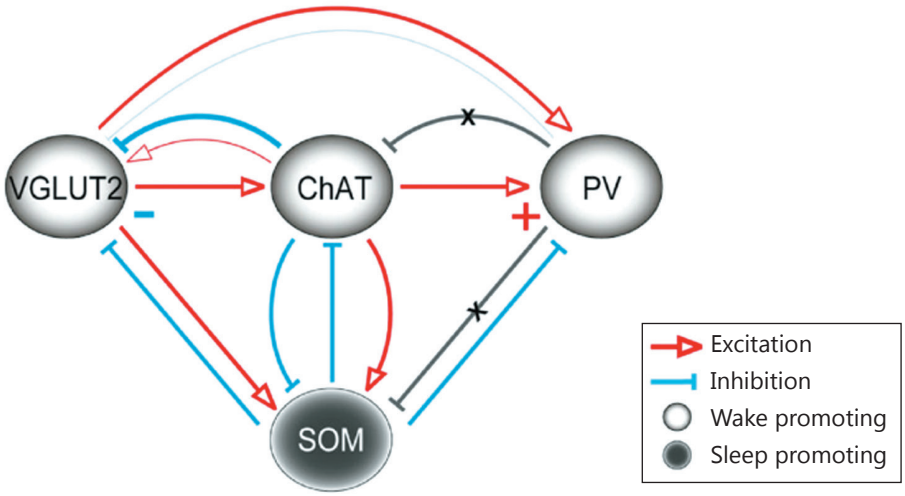


Рис. 139. Локальні зв'язки між різними видами нейронів базального переднього мозку миші у контексті регуляції циклу *"сон – неспання"*. Згідно з M. Xu та співавторами *(2015)*. Умовні позначення: ChAT — choline-acetyltransferase-позитивні нейрони; PV — parvalbumin-позитивні нейрони; SOM — somatostatin-позитивні нейрони; VGLUT2 — vesicular-glutamate-transporter-2-позитивні нейрони

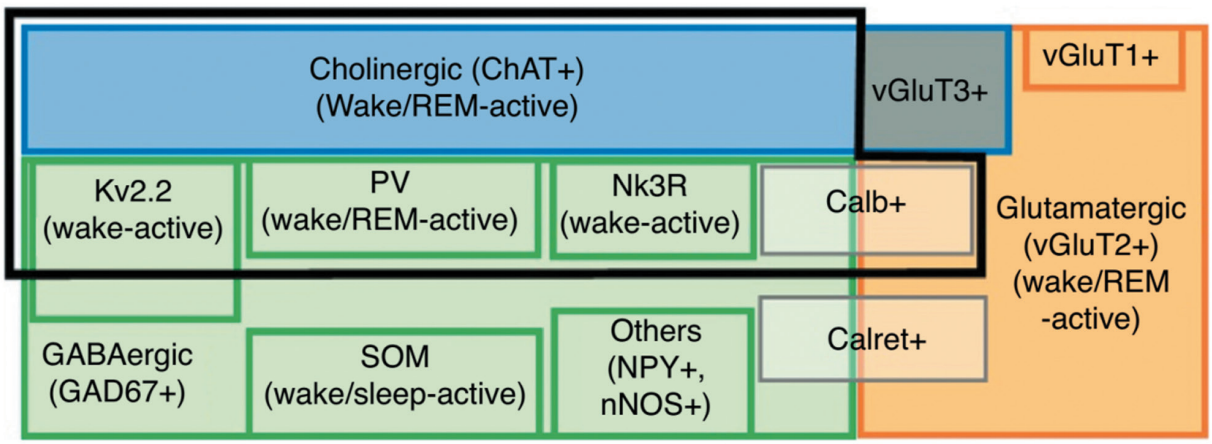


Рис. 140. Фенотипові нейронні групи базального переднього мозку і особливості їхньої активності на тлі циклу "сон – неспання". Згідно з C. Yang та співавторами *(2017 b)*. Умовні скорочення *(мовою оригіналу, з поодинокими змінами)*: Calb — calbindin; Calret — calretinin; ChAT — choline acetyltransferase; GABA — γ-aminobutyric acid; GAD — glutamic acid decarboxylase; Kv — voltage-gated delayed-rectifier potassium channel; Nk3R — neurokinin B receptors, type 3; nNOS+ — neuronal nitric oxide synthase; NPY — neuropeptide Y; PV — parvalbumin; REM — rapid eye movement; SOM — somatostatin; vGluT1/2/3 — vesicular glutamate transporter type 1/2/3

Медіальні, але не латеральні групи містять в основному холінергічні і глутаматергічні нейрони; великі ГАМК-ергічні GAD65-позитивні[1] і GAD67-позитивні[2] 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; кальбіндин-позитивні нейрони зосереджені у медіальній ділянці ростролатеральної частини комплексу; щільне розташування кальретинінпозитивних сом і дендритної мережі характерне для дорзальної частини вертикаль-

[1] GAD65 — *glutamate decarboxylase*, молекулярна маса 65 кДа.

[2] GAD65 — *glutamate decarboxylase*, молекулярна маса 67 кДа.

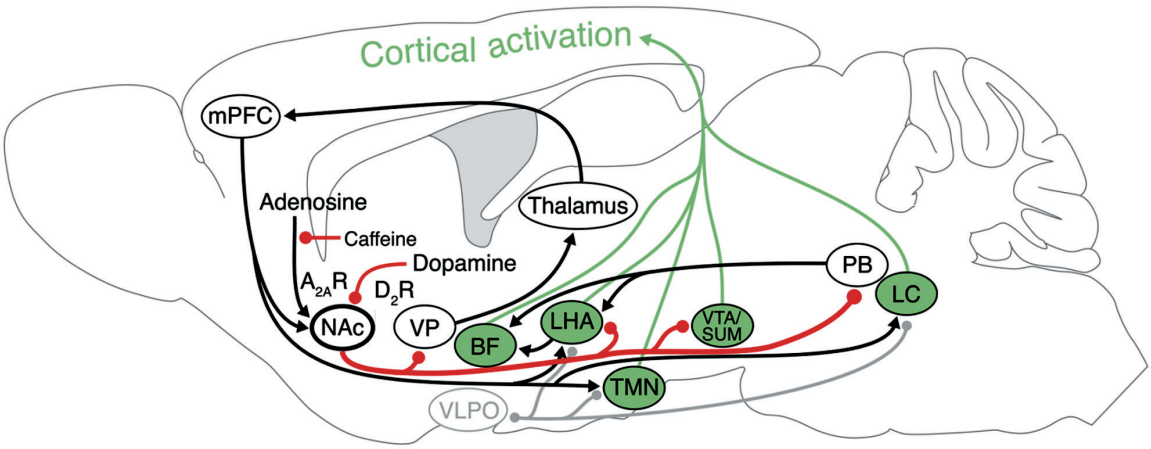


Рис. 141. Гіпотетична схема участі *nc. accumbens* у регуляції циклу "сон – неспання", запропонована M. Lazarus та співавторами *(2013)*. *Умовні позначення (мовою оригіналу)*: A2AR — аденозинові рецептори A2A; BF — basal forebrain; D2R — дофамінові рецептори D2; LC — locus coeruleus; LHA — lateral hypothalamus; mPFC — medial prefrontal cortex; NAc — nucleus accumbens; PB — parabrachial nucleus; TMN — tuberomamillaris nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic area; VP — ventral pallidum; VTA — ventral tegmental area; SUM — supramamillaris nucleus. Чорні стрілки демонструють збуджувальні впливи; червоні лінії — гальмівні; світло-зелені стрілки — кіркові проекції, світло-сірі лінії — зв'язки, котрі забезпечують перемикання між NREM-сном і неспанням

ної 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[1] 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 проекції 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*[2] *(R. P. Vertes, 1988)*. Латеральна частина комплексу у щура отримує проекції 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 проекції у товщі склепіння *(fornix)* і отримують аференти в основному від ГАМК-ергічних інтернейронів гіпокампа[3]. Нейрони латеральної частини отримують аференти від гіпокампа, але не надсилають проекції 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[4]. Реципрокні зв'язки характерні також для медіальної частини комплексу і гіпоталамуса, для медіальної частини комплексу і *nc. supramamillaris (оглянуто M. Tsanov, 2018)*. Медіальна частина комплексу проектується також в інші ділянки лімбічної кори, у MPFC, у медіальне і латеральне передзорове поле[5], *nc. parataenialis* таламуса, у *nc. posterior hypothalami*, у бічне гіпоталамічне поле[6], у комплекс сосочкових ядер, VTA, у ядра шва; медіальна частина комплексу отримує аференти від латерального передзорового поля[7], мигдалеподібного комплексу, задньої частини гіпоталамуса і VTA *(оглянуто M. Tsanov, 2018)*.

[1] Не враховуючи горизонтальну ніжку діагональної смуги Брока.

[2] А також від ядра, позначеного автором як "*dorsolateral tegmental nucleus of Castaldi*", котре, можливо, відповідає ЛПЯ.

[3] P. Y. Risold, L. W. Swanson, 1997; F. Khakpai та співавт., 2013; M. Tsanov, 2017.

[4] P. Y. Risold, L. W. Swanson, 1997; F. Khakpai та співавт., 2013; M. Tsanov, 2017.

[5] В оригіналі — "*medial and lateral preoptic areas*".

[6] *Area hypothalamica lateralis*.

[7] В оригіналі — "*lateral preoptic area*".

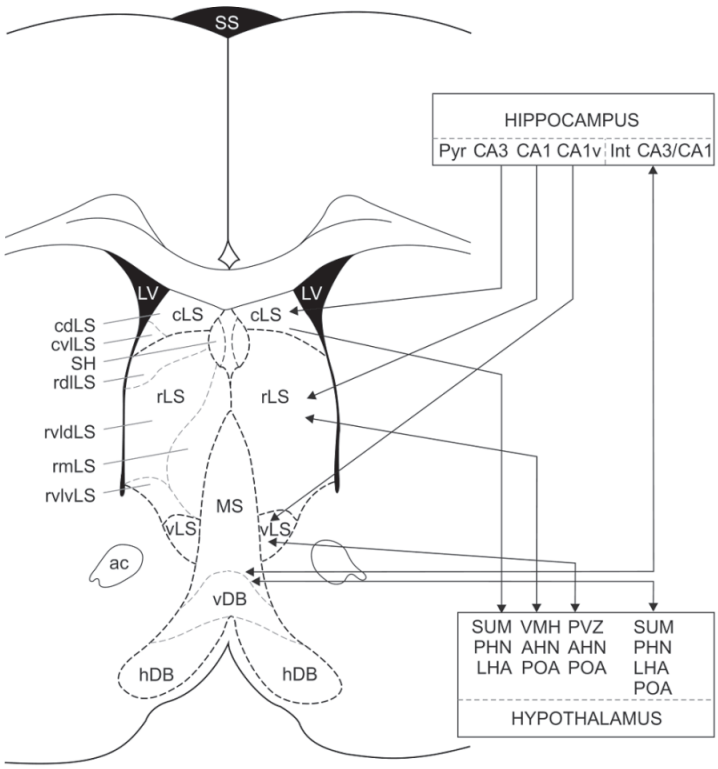


Рис. 142. Схема структури перегородкового комплексу за M. Tsanov *(2018)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ac — anterior commissure, AHN — anterior hypothalamic nucleus, cdLS — dorzal zone of caudal lateral septum, cvlLS — lateral region of ventral zone of caudal lateral septum, dLS — dorsal lateral septum, hDB — horizontal limb of diagonal band of Broca, Int CA3/CA1 — interneurons in hippocampal areas CA3 and CA1, LHA — lateral hypothalamic area, LV — lateral ventricle, MS — medial septum, PHN — posterior hypothalamic nucleus, POA — preoptic area, PVZ — periventricular zone of hypothalamus, Pyr CA3, CA1, CA1v — pyramidal neurons in hippocampal cornu ammonis area CA3, CA1 or ventral CA1, rdlLS — dorsolateral zone of rostral lateral septum, rLS — rostral lateral septum, rmLS — medial zone of rostral lateral septum, rvldLS — dorsal region of the ventrolateral zone of rostral lateral septum, rvlvLS — ventral region of the ventrolateral zone of rostral lateral septum, SH — septohippocampal nucleus, SS — superior sagittal sinus, SUM — supramamillaris nucleus,vDB — vertical limb of diagonal band of Broca, vLS — ventral lateral septum, VMN — ventromedial hypothalamic nucleus

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,* проектується *у nc. posterior hypothalami,* VTA і у *nc. parataenialis таламуса (Ibid.)*. Ростральна ділянка латеральної частини комплексу отримує проекції від латерального передзорового поля[1], *nc. reuniens* таламуса, від мигдалеподібного комплексу і *nc. accumbens*, проектується у *nc. reuniens* і *nc. parataenialis* таламуса, у *nc. anterior*, *nc. ventromedialis*, *nc. dorsomedialis* гіпоталамуса, у латеральне передзорове поле[2] і у ЦСР *(Ibid.)*. Вентральна ділянка латеральної частини комплексу отримує волокна від *nc. anterior* гіпоталамуса, від медіального передзорового поля[3], *nc. perifornicalis* бічного гіпоталамічного поля[4], від навколошлуночкової зони гіпоталамуса[5],

[1] В оригіналі — "*lateral preoptic area*".

[2] В оригіналі — "*lateral preoptic area*".

[3] В оригіналі — "*medial preoptic area*".

[4] В оригіналі — "*perifornical region of the lateral hypothalamic area*".

[5] В оригіналі — "*periventricular zone*".

відсилає проекції у медіальне передзорове поле[1], *nc. dorsomedialis* і у навколошлуночкову зону гіпоталамуса[2] *(Ibid.)*. Обидві частини комплексу також інтенсивно поєднані короткими реципрокними зв'язками між собою, причому вектор проектування зміщений у напрямку від латеральної до медіальної частини; зворотний напрямок проектування представлений нечисленними холінергічними волокнами *(оглянуто M. Tsanov, 2018)*. Відомо також, що вентральна ділянка латеральної частини комплексу відсилає проекції у каудальну, котра, у свою чергу, проектується у медіальну частину комплексу і в діагональну смугу Брока *(Ibid.)*.

Обидві частини комплексу охоплені дофамінергічними проекціями VTA, серотонінергічними проекціями ядер шва, норадренергічними проекціями блакитного місця і холінергічними проекціями ЛПЯ *(оглянуто M. Tsanov, 2018);* перелік інших медіаторів, котрі регулюють функцію нейронних груп перегородки, включає ГАМК, глутамат, гістамін, опіоїди, канабіноїди, галанін *(оглянуто 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 *(оглянуто 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[3], енграмуванні і відтворенні інформації[4], у формуванні мережевих корелятів страху, тривоги, емоційного стресу, агресії й мотивації, у механізмах захисної поведінки, у формуванні психічної активації[5] і у функції автономної регуляції[6] *(оглянуто F. Khakpai та співавт., 2013)*.

---

[1] В оригіналі — "*medial preoptic area*".

[2] В оригіналі — "*periventricular zone*".

[3] У тому числі у формуванні і відтворенні поведінкових реакцій, наприклад, пасивної реакції уникнення — "*passive avoidance response*".

[4] А також у формуванні важливого для енграмування феномену довготривалої потенціації.

[5] Англ. — *arousal*, див. п. том I, с. 337, 338.

[6] 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 *(theory of mind; A. O. Diaconescu та співавт., 2017)*.

ложни́ця, або *thalamus*[1]

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 ве-

[1] Чим керувався Гален, коли ділянку мозку, у якій зникали кінці зорових нервів *(шляхів)*, назвав *thalamus nervorum opticorum,* незрозуміло. Найновіша версія *(C. Serra та співавт., 2019),* не без характерного для будь-якого інтимного контенту натхнення, 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: *"Жінко, яке ти колюче для серця промовила слово! Хто ж бо то ліжко моє переставив? Та це було б важко Й дуже умілій людині. Хіба що з богів хто, прийшовши, Легко його при бажанні на інше посунув би місце. А з-поміж смертних нікому, хоча б він і в розквіті сил був, Не пересунуть його, є-бо певні ознаки в тім ліжку, Вміло змайстрованім, — сам я, не інший хто, все спорядив це. Кущ густолистий маслини у мене стояв на подвір'ї, Пишний, квітучий, із стовбуром грубим, немовби колона. Спальню круг нього я став будувати, аж поки й докінчив, Щільно клав мур з камінців та й покрівлю і зверху поставив, Двері міцні приладнав, до одвірків їх щільно пригнавши. Потім з маслини тієї верхівку відтяв густолисту. Пень обрубав, обтесавши до кореня мідяним стругом, Якнайстаранніше брусся я вирівняв пильно по шнуру, Злагодив ліжку підпору і свердлом усе просвердлив я. З цього почавши, став ліжко робити, аж поки й докінчив, Золотом, сріблом оздобив його і слоновою кістю, Ремінь воловий, у пурпур забарвлений, вздовж натягнувши. Ось я відкрив тобі ліжка ознаки. Проте ж бо не знаю, Жінко, чи й досі там само воно, чи хто вже на інше Місце його переніс, від оливного пня відділивши". Так він сказав, а у неї і серце, й коліна зомліли, Як пригадала ознаки, що так розповів він докладно. Сліз не ховаючи, швидко підбігла до нього й, за шию Міцно обнявши й цілуючи голову, так промовляла: "О Одіссею, не гнівайсь на мене! У всьому ти завжди Був розумніший за всіх..." (http://ae-lib.org.ua/texts/homer__odyssey__ua.htm)*. Саме шлюбне ложе або шлюбна палата *(англ. — bridal chamber or bed)* Гомер іменує словом *θάλαμος*. По замовчуванню 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. Ось який вигляд ця версія C. Serra та співавторів *(2019)* має в оригіналі: *"In the 23rd book of the Odyssey, after having repossessed his home by killing the suitors, Odysseus finally reveals himself to Penelope who, doubtful, does not engage him and asks her nurse to move the giant bed out of her room and make it up for "the stranger" to sleep in. Then Odysseus, "in a burst of anger" replies: "[…] of men there is no mortal that lives, be he never so young and strong, who could easily pry it from its place, for a great token is wrought in the fashioned bed, and it was I that built it and none other" (translation from perseus.uchicago.edu). Odysseus reveals that he carved the bed out of a giant olive tree placed in the center of the court and he built the room around it. In hearing these secret details, Penelope finally recognizes the stranger as her beloved husband. These sublime verses by Homer, dating from almost 3000 years ago, provide a notable, artistic, translated image of the main features of the thalamus. The bridal chamber or bed ("thalamus" in Latin, from θάλαμος in ancient Greek) that Odysseus built is unmovable and solidly placed in the most intimate and inner place of the house, sitting upon the trunk (the brainstem) of an olive tree, and densely connected through its branches (the thalamic peduncles) to its foliage (the telencephalon). However, we do not know if Galen, the personal physician of the emperor Marcus Aurelius, was thinking of Homer when he reportedly, for the first time, used the term "thalamus of the ventricles," nor it is clear what he really meant by that term. <…> In ancient Greek, the noun θάλαμος (transliterated as "thalamus") was used to indicate the innermost chamber of Greek mansions. It is accepted that Galen was the first to use this term in a medical context in the "De Usu partium". The original text of Galen further specified that the thalamus served the optic nerves—i.e., "[…] propter illos nervos factus est […]"; hence the definition "thalamus nervorum opticorum," which dominated the classic literature thereafter[50,73]. It is not clear, however, why Galen chose this term and what anatomical structure he wanted to describe with this word. <…> The parallel with the Odyssey is thus intriguing: as a literate of the classic world, Galen was certainly aware of the poems of Homer. Moreover, it is known that Galen refined his anatomical knowledge in Alexandria, Egypt, where Herophilos of Chalcedon had already, in the 4th century BC, identified and named the choroid plexus and the body of the fornix. Although no written evidence is available, it is thus likely that Herophilos and his later followers also saw the thalamus. In fact, in a schematic depiction of the central nervous system of the Tashri-i-mansuri (Fig. 1), which, according to Sudhoff[62], emulates lost drawings of the Alexandrine school, two ovoids are shown sitting unequivocally on top of the brainstem, much as the θάλαμος of Odysseus sits atop the trunk of the olive tree. Those round structures, according to an interesting suggestion of Gailloud and colleagues[16], could possibly represent a first, albeit sketchy, depiction of the thalamus. Lastly, if as Walker[71] said, the word "thalamus" was chosen just to mean "anteroom or chamber" of the optic nerves, then it appears at least odd that it has been used only in this context. Space-connoting terms (such as atrium, ventricle, recess, cavum, etc.) tend to recur often in classical anatomical nomenclature, whereas eponyms only are unique (torcular, pons, calamus scriptorius, etc.). As appealing as the Odyssey theory may be, it will never be known what Galen saw and what he meant with his choice. For this reason, it is Mundino da Liuzzi[41] who must be credited as the first to unequivocally see and describe the thalamus, although he did not offer any hypothesis about its function. What Mundino describes, together with several other later authors, is the ventricular surface of the thalamus, which received over the centuries several different names (anche, monticulus, nates, testes). It was Riolan[50], in 1610, who revitalized the phrase "thalamus nervorum opticorum" (Latin for "thalamus of the optic nerves"), which prevailed and persisted for a long time in the anatomical literature ("Seehügel" in German and "couche optique" in French literature) notwithstanding the fact that Santorini[53] subsequently traced the optic nerve back to the lateral geniculate body (which Santorini himself named) and thus suggested for the first time that the definition "thalami nervorum opticorum" was no longer adequate (Fig. 2)".* Хоча є й нейтральніші інтерпретації. Приміром, один із класиків вивчення питання — E. G. Jones *[Jones EG: The Thalamus. Cambridge: Cambridge University Press, 2007]* — за словами C. Serra та співавторів (2019), розглядає вжиток Галеном слова *"thalamus" у сенсі "камери, ємності для життєвого духу": "Jones[24] believed that Galen was thinking of the thalamus as 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),* 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" (http://sum.in.ua/s/lozhnycja)*.

ликого мозку[1]. 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[2], а також у формуванні повільнохвильового δ-сну (*P. H. Luppi та співавт., 2017*[3]). 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 *(arousal),* 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 проекційні *(у кору)* глутаматергічні нейрони цих ядер не чинять вираженого впливу на тривалість неспання, на його співвідношення з добовою тривалістю сну й на консолідацію сну *(sleep consolidation),* однак збільшують тривалість періодів високочастотної кіркової ЕЕГ-активності протягом добового циклу. Зазначимо, що внутрішньопластинкові ядра таламуса *(ncc. intralaminares thalami)* отримують проекції, окрім іншого, від DPGi, LRt, PCRt, *nc. reticularis pontis caudalis*, *nc. reticularis pontis oralis*[4], від ретикулярної формації дорзомедіальної і підніжкової *(субпедункулярної)* ділянки покриву, VTA, а також від центрального поля покриву[5] *(K. E. Krout та співавт., 2002)*.

Центросерединне ядро таламуса *(nc. centromedianus thalami)*[6] — ще один важливий елемент формування свідомості і психічної активації, утворює анатомо-функціональний комплекс із припучковим ядром *(nc. parafascicularis thalami; оглянуто A. Ilyas та співавт., 2019)*. Сфероїдної форми і значного розміру[7] ядро відсилає проекції у вентральну частину таламуса, у ростральну частину внутрішньої пластинки таламуса[8], у каудальну частину ретикулярного ядра таламуса, у смугасте тіло, зокрема в каудальну посткомісуральну *(сенсомоторну)* частину лушпини, а також у дорзолатеральний обідок[9] ростральної частини хвостатого ядра і лушпини *(Ibid.)*. Отримує аференти від сенсомоторної частини внутрішнього сегмента блідої кулі; холінергічні й нехолінергічні проекції 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 вольового контролю, поширюючи у стріокортикальній системі мережеві кореляти значимих *(салієнтних)* стимулів *(Ibid.)*. Модулювання активності ядра засобами глибинної мозкової стимуляції супроводжується позитивним клінічним ефектом при синдромі Туретта[10], хворобі Паркінсона, при генералізованих формах епілепсії, нейропатичних больових синдромах, а також при станах тривало зниженої свідомості[11] *(Ibid.)*.

Пришлуночкове ядро таламуса[12] отримує проекції від NTS блакитного місця, ЛПЯ, ППЯ, парабрахіального комплексу, ЦСР, ядер шва, глибокого середньомозкового ядра[13], вентромедіальної частини *nc. reticularis* таламуса, *nc. dorsomedialis*, *nc. suprachiasmaticus*, *nc. ventromedialis*, *nc. paraventricularis* і *nc. arcuatus* гіпоталамуса,

---

[1] C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017; T. C. Gent та співавт., 2018; N. Takata, 2020; *https://en.wikipedia.org/wiki/Thalamocortical_radiations#Function (11.05.2020)*.

[2] Ймовірно, шляхом синхронізованого періодичного гальмівного впливу на таламокортикальні нейрони.

[3] 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.

[4] У якості джерела аферентів згадують також "*nc. reticularis pontis ventralis*".

[5] 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*.

[6] Наводимо за A. Ilyas та співавторами *(2019)*.

[7] До 1 см у діаметрі — A. Ilyas та співавт., 2019.

[8] Англ. — *internal medullary lamina*. Ймовірно, ідеться про *lamina medullaris medialis*.

[9] "*Rim*".

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Tourette_syndrome*.

[11] У тому числі вегетативного стану.

[12] Щонайменше у людини — група ядер, *ncc. paraventriculares thalami*.

[13] "*Deep mesencephalic nucleus*", або, ймовірно, "*deep mesencephalic reticular nucleus*".

передзорової *(преоптичної)*, передньої бічної ділянок гіпоталамуса, *zona incerta*, префронтальної, прелімбічної, інфралімбічної і острівцевої кори, від підставки, гіпокампа, перегородкового комплексу і BNST *(оглянуто G. J. Kirouac, 2015)*. Ядро містить терміналі енкефалін-, динорфін-, речовина-P-, соматостатин-, вазопресин-, α-меланоцит-стимулюючий-гормон-, гастрин-рилізинг-пептид-, нейротензин-, галанін-, холецистокінін-, нейропептид-Y-, CRF-, нейропептид-S, AgRP-, орексин-, кокаїн-амфетамін-пов'язаний-пептид-**позитивних** волокон *(Ibid.)*. Найінтенсивніші проекції 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[1], 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[2] і ромбоподібне спайкове ядро[3]

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 проектуються у гіпокамп і перегородку — аспартат/глутаматергічні *(оглянуто 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 аференти від медіальних ділянок агранулярної кори[4], передньої поясної кори[5], інфра- і прелімбічної кори, а також від медіальної орбітальної кори, кори острівця, ентоpінальної, 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[6], верхнього горбка[7], від *zona incerta*, медіального і латерального передзорового поля[8], медіальної і латеральної частини гіпоталамуса, передсосочкових і надсосочкових ядер[9], VTA, ретикулярної формації стовбура, ЛПЯ[10], ЦСР, ростральних ядер шва, блакитного місця, від парабрахіального ядерного комплексу і клиноподібного ядра[11] *(оглянуто J.-C. Cassel та співавт., 2013)*. Еферентиnc. 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)*[12] і огорожу[13], менш інтенсивно — передню поясну кору[14], медіальну гранулярну кору, *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA1[15], підставку[16], при- і препідставку, ЛЕК, екторінальну[17] і перірінальну кору *(оглянуто J. C. Cassel та співавт., 2013)*.

---

[1] "*Drug-seeking*".

[2] *Nc. reuniens*.

[3] *Nc. commissuralis rhomboidalis*.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Agranular_cortex*.

[5] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[6] В оригіналі — від "*lateral geniculate nucleus*".

[7] *Colliculus superior*.

[8] В оригіналі — "*medial and lateral preoptic are*".

[9] В оригіналі — "*premamillaris and supramamillaris nuclei*".

[10] В оригіналі — "*laterodorsal tegmental nucleus*".

[11] *Nc. cuneatus*, ядро довгастого мозку; не плутати з *nc. cuneiformis* середнього мозку.

[12] Англ. — *dorsal tenia tecta*; у людини *taenia tecta*, найімовірніше, відповідає усій або частині *g. paraterminalis*, примежовій звивині *(http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?ID=1870)*.

[13] *Claustrum*.

[14] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[15] Але не поля CA2, CA3 чи зубчастої звивини.

[16] У тому числі кальретинінпозитивні волокна *nc. reuniens (оглянуто J. C. Cassel та співавт., 2013)*.

[17] *http://braininfo.rprc.washington.edu/CentralDirectory.aspx?ID=1795&questID=41: "The term ectorhinal area refers to a cytoarchitecturally de-*

Nc. rhomboideus отримує найчисленніші аференти від стовбурових ядер, особливо від ядер шва, ретикулярної формації стовбура, ЛПЯ[1], 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[2]-позитивні, інші — речовина-Р-позитивні *(Ibid.)*. Еферентн *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[3], у забезпеченні поведінкової гнучкості тощо *(оглянуто у: J.-C. Cassel та співавт., 2013, Y. B. Saalmann, 2014)*. *Nc. reuniens* є важливим учасником механізмів формування θ-ритму *(див. том II, с. 213)*.

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[4] — 30–36 мм^3, середній діаметр ядерної групи — 5–9 мм, висота і товщина у миші — 0.8 мм[5]. 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[6], 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[7]. За іншими даними[8], 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"*[9], 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

---

fined cortical area on the lateral surface of the cerebral hemisphere of the mouse (Paxinos-2001) and the rat (Swanson-1998)". 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] В оригіналі — "*lateral dorsal tegmental nucleus*".

[2] Англ. — *corticotropin-releasing hormone (CRH),* або *corticotropin-releasing factor (CRF)*, або *corticoliberin.*

[3] Особливо оперативної просторової пам'яті і консолідації пам'яті.

[4] Наводимо за L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на J. B. Savitz та співавт., 2011.

[5] L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на T. Watanabe та співавт., 2006.

[6] Експресують трансмембранний глікопротеїн *synaptic vesicle 2*.

[7] 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; цитуємо за: https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula#cite_note-2)*.

[8] D. S. Zahm, D. H. Root, 2017, з посиланням на: K. H. Andres та співавт., 1999.

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula.*

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 проектування, 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[1]; 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 P чи ацетилхолін *(L. J. Boulos та співавт., 2016)*, причому максимальна експресія ацетилхолінтрансферази характерна для вентрального під'ядра *(E. Diaz та співавт., 2011)*.

Глутаматергічні проекції 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[2]; експресія метаботропних рецепторів глутамату *(mGluR)* і NMDA-рецепторів відносно слабка *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

ГАМК-ергічні проекції латерального ядра походять із медіального сегмента блідої кулі *(проектуються переважно у латеральну частину ядра)*, можливо, від діагональної смуги Брока, латерального преоптичного поля, nc. accumbens, subst. innominata, вентрального палідума; внутрішньоядерні ГАМК-ергічні проекції — 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 проекції на нейрони латерального ядра надходять від VTA, реалізуються через рецептори D_2 і D_4[3]; активація D_2-рецепторів супроводжується гіперполяризацією і зменшенням частоти генерування потенціалів дії нейронами, котрі проектуються у ростромедіальне ядро покриву[4] *(RMTg)* і VTA. Активація D_4-рецепторів обумовлює деполяризацію нейронів ядра, котрі проектуються 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)*.

---

[1] E. Diaz та співавт., 2011; F. J. Meye та співавт., 2013; L. J. Boulos та співавт., 2016.

[2] Хоча припускають експресію й кальційнепроникних форм AMPA-рецепторів *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

[3] Нещодавні дослідження *(D. H. Root та співавт., 2015 a)* виявили, що дофамінергічні проекції 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)*.

[4] Англ. — *rostromedial tegmental nucleus*, RMTg, хвостова частина VTA.

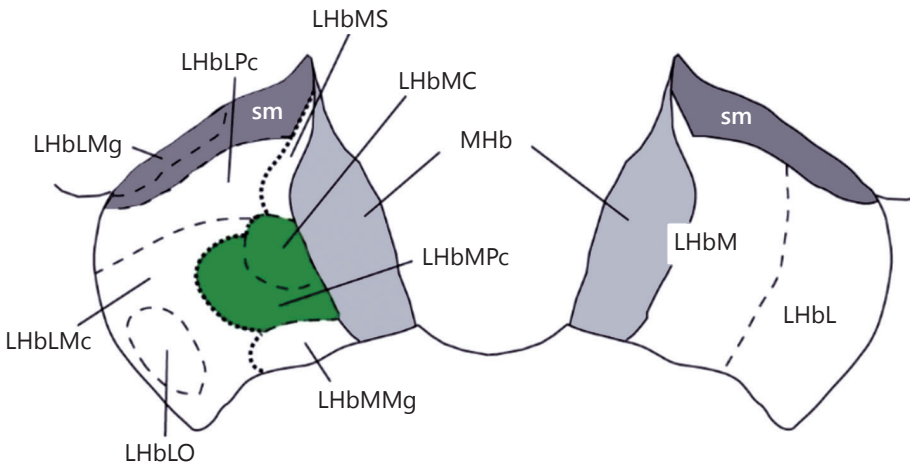


Рис. 143. Основні нейронні групи повідця щура згідно з D. S. Zahm і D. H. Root *(2017)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу):* LHb — lateral habenula; LHbMA — anterior subnucleus of the medial division of the LHb; LHbMS — superior subnucleus of the medial division of the LHb; LHbMC — central subnucleus of the medial division of the LHb; LHbMPc — parvocellular subnucleus of the medial division of the LHb; LHbMMg — marginal subnucleus of the medial division of the LHb; LHbLPc — parvocellular subnucleus of the lateral division of the LHb; LHbLMg — marginal subnucleus of the lateral division of the LHb; LHbLMc — magnocellular subnucleus of the lateral division of the LHb; LHbLO — oval subnucleus of the lateral division of the LHb; LHbLB — basal subnucleus of the lateral division of the LHb; MHb — medial habenula (позначено світло-сірим); sm — stria medullaris (позначено темно-сірим)

Серотонінові рецептори, зважаючи на специфіку впливу цього медіатору на нейрони латерального ядра повідця, розташовані пресинаптично[1] або ж відносяться до підтипу, експресію котрого у ядрі до цього часу не вивчали *(F. J. Meye та співавт., 2013)*.

зв'язки

Значне число проекцій у комплекс надходить волокнами *stria medullaris thalami*; *fasc. retroflexus*[2] містить волокна від ядер комплексу до міжніжкового й інших парамедіанних груп покриву середнього мозку[3].

Медіальне ядро, аференти від ростральних структур: супракомісуральна *(надспайкова)* частина ядерного комплексу перегородки[4] у складі *stria medullaris*; *nc. septofimbrialis* проектується у ростральну частину ядра, *nc. triangularis* — у каудальну[5]; 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.)*. **Аференти від каудальних структур:** дофамінергічні — від міжпучкового ядра *(nc. interfascicularis)* VTA, норадренергічні — від ядер блакитного місця[6].

Еференти медіального ядра: міжніжкове ядро[7] у складі нижньої частини *fasc. retroflexus*; нейрони дорзальної частини ядра проектуються у латеральну частину міжніжкового ядра, медіальної — у вентральну,

[1] Щонайменше на закінченнях проекцій медіального сегмента блідої кулі.

[2] У літературі відомий як "*habenulointerpeduncular tract*".

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Habenula.*

[4] Англ. — *supracommissural septum*; нейрони цієї ділянки отримують входи від гіпокампа, підставки й ряду інших ділянок мозку — див. том I, с. 316. Тим не менш, у сучасній анатомічній номенклатурі описано лише *nc. septalis precommissuralis (Черкасов В. Г., Бобрик І. І., Гумінський Ю. Й., Ковальчук О. І. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти). За ред. Черкасова В. Г. Вінниця : Нова Книга, 2010. 392 с.)*.

[5] Щур; I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008, з посиланням на M. Herkenham та W. J. Nauta, 1977. Майже кожен нейрон зазначених ядер перегородки проектується на медіальне ядро.

[6] L. Lecourtier, P. H. Kelly, 2007; I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; B. Antolin-Fontes та співавт., 2015.

[7] Йдеться про холінергічні нейрони вентральних двох третин ядра і речовину-P-синтезуючі нейрони дорзальної частини ядра щура; обидва види нейронів отримують проекції від *nc. septofimbrialis* і *nc. triangularis* перегородкового комплексу; міжніжкове ядро відсилає проекції у VTA і, можливо, у ядра шва.

латеральної — у дорзальну[1]. Інші проекції: у ростромедіальне ядро покриву[2], у шишкоподібну залозу і латеральне ядро повідця[3]. Функціональний фенотип проекцій, в основному, збудливий[4]; речовина-Р- і ацетилхолінергічні проекції виявляють у ЦСР і у шишкоподібній залозі[5]. У щура медіальне ядро відсилає асиметричні проекції у латеральне[6].

Аференти латерального ядра *(оглянуто D. S. Zahm, D. H. Root, 2017)*: значне число проекцій отримує від латеральної преоптичної зони, від гіпокампа і бічної частини перегородкового комплексу, від вентрального палідума і внутрішнього сегмента блідої кулі[7], 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 проектуються 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 проекцій 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 аференти 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.

Еференти 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[8], VTA[9] і компактну частину чорної речовини[10], ростромедіальне ядро покриву[11] *(RMTg)* — основний шлях енграмування аверсивних стимулів у[12] VTA. Інші зони проектування нейронів ядра: таламус[13], верхні горбики чотиригорбкового тіла, дорзальна частина покриву, ЛПЯ й блакитне місце[14].

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"*

[1] I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; D. S. Zahm, D. H. Root, 2017.

[2] RMTg; хвостова частина VTA.

[3] I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008; L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; D. S. Zahm, D. H. Root, 2017.

[4] L. J. Boulos та співавт., 2016.

[5] L. Lecourtier, P. H. Kelly, 2007; B. Antolin-Fontes та співавт., 2015.

[6] L. J. Boulos та співавт., 2016, з посиланням на U. Kim та S. Y. Chang, 2005.

[7] У щура — від ентопедункулярного ядра, аналога внутрішнього сегмента блідої кулі; ймовірно, кожен ентопедункулярний нейрон відсилає пряму чи колатеральну проекцію *(від власної палідоталамічної проекції)* 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 проектуються у таламус і ядра стовбура *(оглянуто I. H. Bianco, S. W. Wilson, 2008)*.

[8] Одні з найчисленніших проекцій, переважно від медіальної частини ядра; в основному гальмівні, або такі, що активують гальмівні ГАМК-ергічні нейрони шва *(M. Metzger та співавт., 2017)*.

[9] Виявлено як прямі *(власне у VTA),* так і непрямі проекції *(переважно у ГАМК-ергічну хвостову частину VTA);* проекції у VTA і ядра шва у більшості випадків походять від різних нейронів латерального ядра повідця; невелика кількість нейронів ядра проектується в обидві стовбурові ділянки; тип проекцій — збуджувальні *(оглянуто L. J. Boulos та співавт., 2016)*.

[10] 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)*.

[11] В основному глутаматергічні, здійснюються через зовнішню частину fasc. retroflexus *(оглянуто M. Fakhoury, 2017)*.

[12] Проекції RMTg на VTA, в основному ГАМК-ергічні *(P. M. Baker та співавт., 2016)*.

[13] Центромедіальне, медіодорзальне, вентромедіальне і парафасцикулярне ядро.

[14] 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.

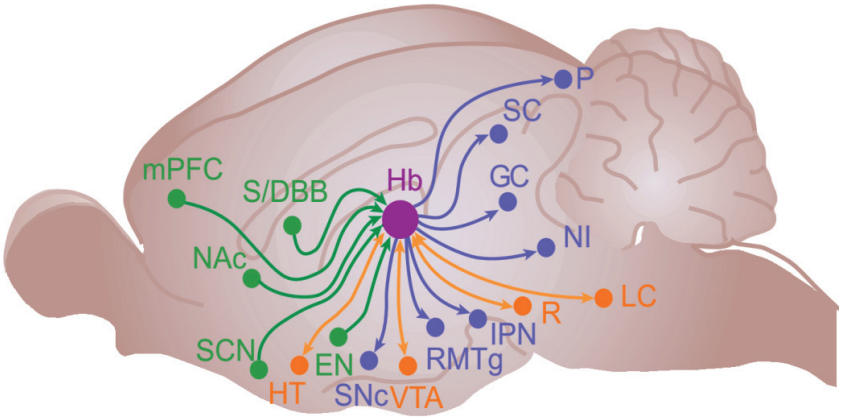


Рис. 144. Нейронні зв'язки повідця гризунів, за S. Fore та співавторами *(2017)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: EN — entopeduncular nucleus; Hb — habenula; HT — ймовірно, hypothalamus; IPN — interpeduncular nucleus; GC — нерозкрито; LC — locus coeruleus; mPFC — medial prefrontal cortex; NAc — nucleus accumbens; NI — nucleus incertus; OB — olfactory bulb; P — pineal; PAG — periaqueductal gray; PO — preoptic area; R — raphe; RMTg — rostromedial tegmental nucleus; SC — superior colliculus; SCN — suprachiasmatic nucleus; S/DBB — septum/diagonal band of Broca; SNc — substantia nigra pars compacta; VTA — ventral tegmental area. Зеленим позначено аференти, синім — еференти, жовтим — двобічні зв'язки

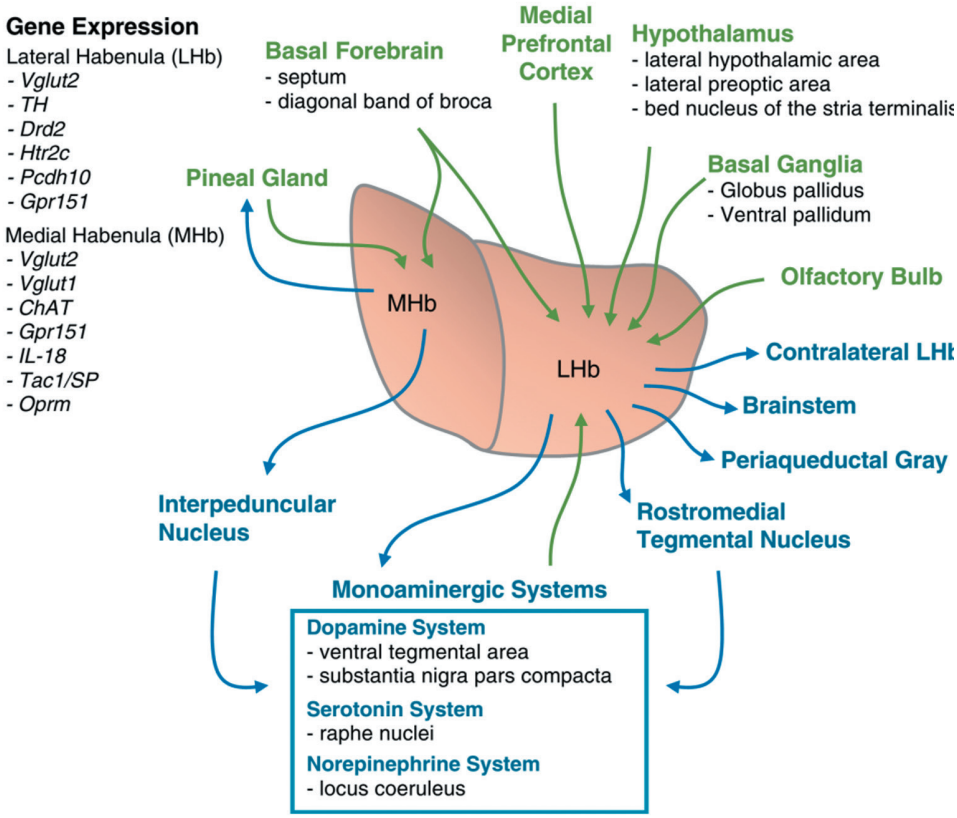


Рис. 145. Аференти *(зелені стрілки)* і еференти *(сині стрілки)* повідця, а також імуногістохімічний фенотип медіальної і латеральної частин комплексу повідця, за версією V. M. K. Namboodiri та співавторів *(2016)*[1]

[1] Розкриття абревіатурних позначень специфічно експресованих генів, услід за авторами, не наводимо.

та циркадного ритму[1], 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 значимості, контекстуальних сенсорних входів та ймовірності отримання винагороди чи покарання[2]. Обидві частини комплексу відіграють важливу роль у патогенезі афективних розладів *(K. Ranft та співавт., 2010)*, зокрема депресії[3], 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[4] *(оглянуто L. M. Tuesta та співавт., 2017)*. **Латеральна частина комплексу** *(див. також рис. 146)* 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 значимості *(S. Grillner та співавт., 2017)* й відсутності винагороди[5], 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[6] — 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)*[7]. Оскільки у людини значна частина смуги розташована на шлуночковій поверхні таламуса, нейронні групи її ложа скупчені ростральо, що дозволяє відносити їх до структур базального переднього мозку. Окремі групи ядра ложа безпосередньо контактують з латеральною частиною перегородкового комплексу, латеральною і медіальною преоптичною ділянкою, з діагональною смугою Брока, нейменною 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*[8]) 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"*[9].

---

[1] Зокрема, у формуванні статевої специфіки циркадного ритму — M. Bailey, R. Silver *(2014)*.

[2] R. J. Sutherland, 1982; R. P. Lawson та співавт., 2014; S. Fore та співавт., 2017.

[3] L. J. Boulos та співавт., 2016; M. Fakhoury, 2017; S. Fore та співавт., 2017.

[4] Разом з GLP-1-позитивними нейронами NTS *(glucagon-like peptide-1)*, від яких нейрони медіальної частини комплексу отримують проекції, і з нейронами міжніжкового ядра, на котрі нейрони повідця проектуються *(L. M. Tuesta та співавт., 2017)*.

[5] Деякі нейрони латеральної частини комплексу активуються стимулами, пов'язаними з непередбачувано отриманим негативним досвідом, відсутністю винагороди чи покаранням *(M. Matsumoto, O. Hikosaka, 2009)*.

[6] Стрічки; *nc. striae terminalis*; англ. — *bed nucleus of stria terminalis (BNST)*.

[7] ядро формує ложе для всієї довжини *stria terminalis* лише у гризунів.

[8] Johnston, J. B. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J. Comp. Neurol., 1923, 35*(5)*, 337–481.

[9] Англ. — *extended amygdala (оглянуто C. C. Crestani та співавт., 2013).* Див. також номенклатуру, використану A. S. Fox та A. J. Shackman *(2019)*.

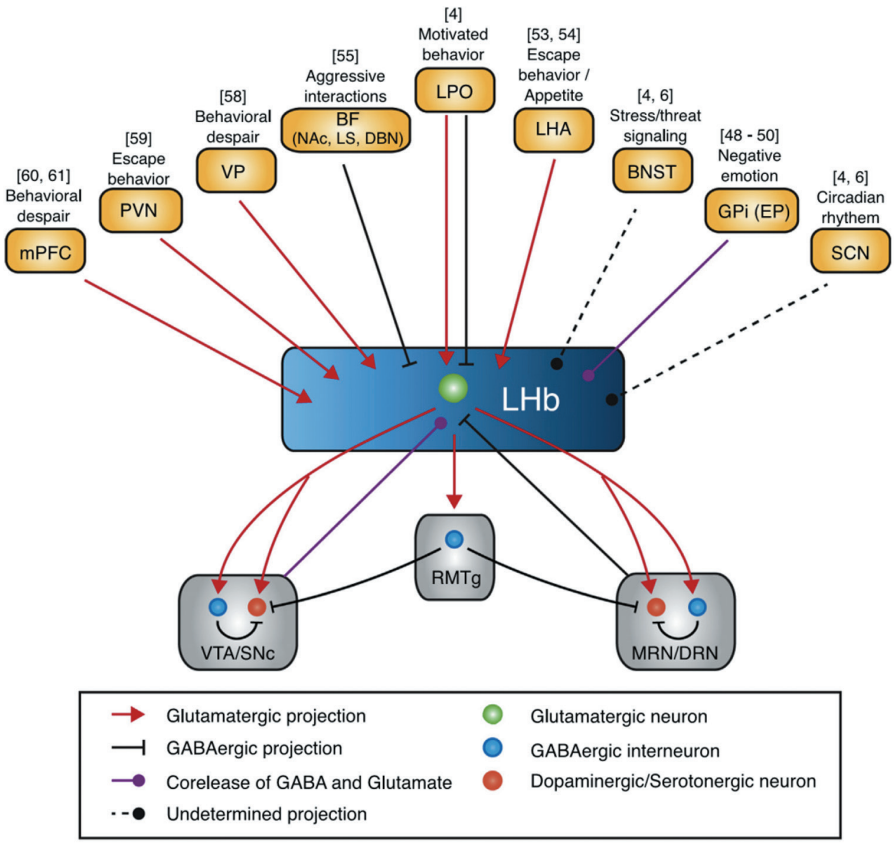


Рис. 146. Зв'язки латеральної частини комплексу повідця, співвіднесені з властивими функціональними ролями, згідно з Y. Yang та співавторами *(2018 b). Посилання на першоджерела подано у квадратних дужках, у відповідності до списку використаної літератури цитованої праці. Умовні позначення (мовою оригіналу)*: BF — basal forebrain; BNST — bed nucleus of the stria terminalis; DBN — diagonal band nuclei; DRN — dorsal raphe nucleus; EP — ймовірно, entopeduncular nucleus; GPi — globus pallidus, internal segment; LHA — lateral hypothalamic area; LHb — lateral habenula; LPO — lateral preoptic area; LS — lateral septum; mPFC — medial prefrontal cortex; MRN — median raphe nucleus; NAc — nucleus accumbens; PVN — paraventricular nucleus; RMTg — rostromedial tegmental nucleus; SCN — suprachiasmatic nucleus; SNc — substantia nigra pars compacta; VP — ventral pallidum; VTA — ventral tegmental area

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[1] — 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 *(магноцелюлярне)* і вентральне ядро, кожне з яких володіє певним імуногістохімічним профілем і специфікою конектому. Задня частина містить основне *(principal)*, міжпучкове[2] і поперечне[3] ядра *(оглянуто 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 скла-

[1] Йдеться саме про передню, або ростральну частину комплексу.

[2] "*Interfascicular*", або внутрішньопучкове — "*intrafascicular*".

[3] "*Transverse*".

дові[1], є промотором тривожної поведінки, отримує CRF[2]-, GABA-, PACAP[3]-, дофамін[4]-, енкефалін[5]-ергічні впливи, загалом — проекції від дорзальної частини шва і VTA; віддає ГАМК-ергічні проекції у центральне ядро мигдалеподібного комплексу, VTA і латеральний гіпоталамус, а також CRF-ергічні проекції у прелімбічну кору, оболонку[6] *nc. accumbens*, пришлуночкове ядро *(nc. paraventricularis)* гіпоталамуса, у латеральний гіпоталамус, медіальне і базолатеральне ядро мигдалеподібного комплексу, у парабрахіальний комплекс[7], 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 андрогенів, окситоцину[8], дофаміну, серотоніну, ГАМК і опіоїдів, а також CRFR1[9] і DARP[10]; бере участь в інтеграції різноманітної інформації у контексті регуляції статевої поведінки[11], 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 проекції у пришлуночкову ділянку гіпоталамуса і в ядра блукаючого нерва, котрі регулюють споживання їжі; отримує глутуматергічні аференти від вентральної частини підставки, володіє реципрокними зв'язками з дорзальною частиною шва *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. **Веретеноподібне ядро** отримує проекції від лобової кори і блакитного місця, відсилає — у центральне ядро мигдалеподібного комплексу, пришлуночкове ядро гіпоталамуса, *nc. accumbens*, ЦСР[12] і ретикулярні ядра стовбура[13] *(Ibid.)*. **Юкстакапсулярне ядро** проектується у центральне і базолатеральне ядра мигдалеподібного комплексу, у чорну речовину і дорзальну частину шва *(Ibid.)*. **Ромбоподібне ядро** проектується у центральне ядро мигдалеподібного комплексу і в інші мозкові центри — VTA, чорну речовину, *nc. accumbens*, у бліду кулю, пришлуночкове ядро і передзорову ділянку[14] 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[15] і A2[16], 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[17] відома також участю у низхідній трансляції впливів емоційного стану чи апетиту[18] на цілеспрямовану рухову 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

---

[1] "*Negative valence*".

[2] Щонайменше, від центрального ядра мигдалеподібного комплексу.

[3] *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.*

[4] Від VTA і дорзальної частини шва.

[5] Від блідої кулі.

[6] "*Shell*".

[7] У "*parabrachial pigmented nucleus*".

[8] Рецептори статевих гормонів експресуються переважно у дорзальній частині ядра.

[9] CRF receptor type 1.

[10] Dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein 32; часта колокалізація DARP32, VIP *(vasoactive intestinal peptide), тирозин-гідроксилази і CGRP (calcitonin gene-related peptide)*.

[11] 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.

[12] Регуляція больової чутливості.

[13] Аспект регуляції уваги.

[14] Ймовірно, йдеться про *area preoptica*.

[15] Каудальна вентролатеральна частина довгастого мозку.

[16] Ділянка NTS.

[17] 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 проекції щонайменше у вентральну частину BNST щура *(M. E. Fox та співавт., 2016)*.

[18] Потягу до їжі, солі чи води.

нюховою інформацією; отримує входи від медіальної передзорової зони й інших частин гіпоталамуса, від медіальної частини мигдалеподібного комплексу і задньої частини BNST; проектується у мигдалеподібний комплекс[1] і гіпоталамус[2], а також у ядро Баррінгтона[3], 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 значимої інформації, важливе для активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі у контексті ініціації поведінкової реакції *"відсічі-чи-втечі"*[4], а також у регуляції загального емоційного стану *(настрою)*, у мережевих корелятах підкріплення, у регуляції водно-електролітного балансу, споживання рідини, сечовипускання, дефекації, ерекції; проектується здебільшого у гіпоталамус, зокрема у пришлуночкове ядро[5], у надзорову ділянку[6], *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 проекцій у межах комплексу, переважно у його медіальні групи[7]. 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. Ядро статево диморфне *(M. Morishita та співавт., 2017)* відіграє роль у залежному від соціальної й контекстуальної інформації пригніченні медіальних частин BNST[8], котрі беруть участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі; ядро також іннервує перегородковий комплекс і ядра гіпоталамуса, важливі у механізмах репродуктивної і захисної поведінки[9]. **Поперечне** і **внутрішньопучкове ядра** задньої частини BNST віддають проекції у VTA і чорну речовину, отримують аференти від нюхової цибулини[10] і мигдалеподібного комплексу, відіграють роль у соціальному розпізнаванні *(social recognition)*. Поперечне ядро іннервує пришлуночкове ядро гіпоталамуса, особливо його ГАМК-ергічні дрібні нейрони, активність котрих є стрес-регульованою *(оглянуто M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

У складі **BNST людини** виокремлюють латеральну, медіальну, центральну і вентральну частини *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016; рис. 147-149)*. 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 *(M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*. 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

---

[1] Зокрема, у центральне ядро.

[2] Зокрема, у пришлуночкове ядро.

[3] *Barrington's nucleus*; можливо, непрямо, через *nc. paraventricularis* гіпоталамуса.

[4] "*Fight or flight behavior*", див. виноску 5 на с. 411 тому I.

[5] Проекції, в основному ГАМК-ергічні, торкаються велико- і дрібноклітинної фракції; деякі з цих нейронів проектуються у ядро Баррінгтона і спинний мозок, іннервуючи товсту кишку і сечовий міхур *(Ibid.)*.

[6] Можливо, йдеться про *nc. supraopticus*.

[7] Великоклітинне і дорзомедіальне ядро.

[8] Зокрема у модуляції функції антеромедіального ядра.

[9] Медіальна преоптична ділянка, пресосочкові ядра, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса і вентромедіальна частина гіпоталамуса.

[10] В оригіналі — "*anterior olfactory bulb*".

полюса скроневої частки і паралімбічною ділянкою висока *(Ibid.)*. Інші функціональні зв'язки BNST людини — таламус, острівець, VMPFC, припоясна звивина *(paracingulate gyrus; Ibid.)*.

Враховуючи значну широту зв'язків BNST[1], 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 *(social attachment)*, у виборі дії *(action selection)*, 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[2] *(T. D. Goode, S. Maren, 2017)*, у присвоєнні значимості[3] отримуваній інформації щодо оточення[4], 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"*[5] *(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[6], у тому числі розладів материнського чи батьківського піклування[7], аддикцій *(S. N. Avery та співавт., 2016)*, а також у формуванні статевої специфіки переліченої патології *(оглянуто: S. N. Avery та співавт., 2016; M. A. Lebow, A. Chen, 2016)*.

Функція BNST регулюється більшістю відомих нейромодуляторів, у тому числі пептидів — CRF[8], динорфіном, нейропептидом Y, PACAP[9], ноцицептином[10], окситоцином, нейротензином тощо *(оглянуто 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 проекції 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[11]. Ці нейрони виявилися NK1-позитивними *(L. Dittrich та співавт., 2012)*; ймовірно, через них реалізується один з гомеостатичних механізмів *"миску сну"*; активність їхньої популяції під час консолідованого довгохвильового NREM-сну зі

[1] Див. також дані R. J. Ni та співавторів *(2016)*, отримані для землерийки.

[2] Приміром, пам'ять на негативні події чи емоції — аверсивна пам'ять.

[3] *"Valence"*.

[4] *"Valence surveillance"*; тобто, у формуванні відчуття про те, чи поточний стан оточення загалом позитивний, чи негативний для суб'єкта.

[5] Приміром, оптогенетична стимуляція ГАМК-ергічних нейронів BNST миші на тлі NREM-сну призводить до незалежного від орексину прокидання *(S. Kodani та співавт., 2017)*.

[6] *"Social attachment disorders: social anxiety and motivation of bond formation"*.

[7] *"Inadequate parental attachment and offspring care"*.

[8] *Corticotropin releasing factor.*

[9] *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.*

[10] *Nociceptin*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Nociceptin.*

[11] Поясна кора, рухова кора, соматосенсорна кора, острівцева кора, грушоподібна кора, ентірінальна кора, зорова кора, а також ділянка кори, позначена авторами як "*TA cortex*" без розшифрування абревіатури.

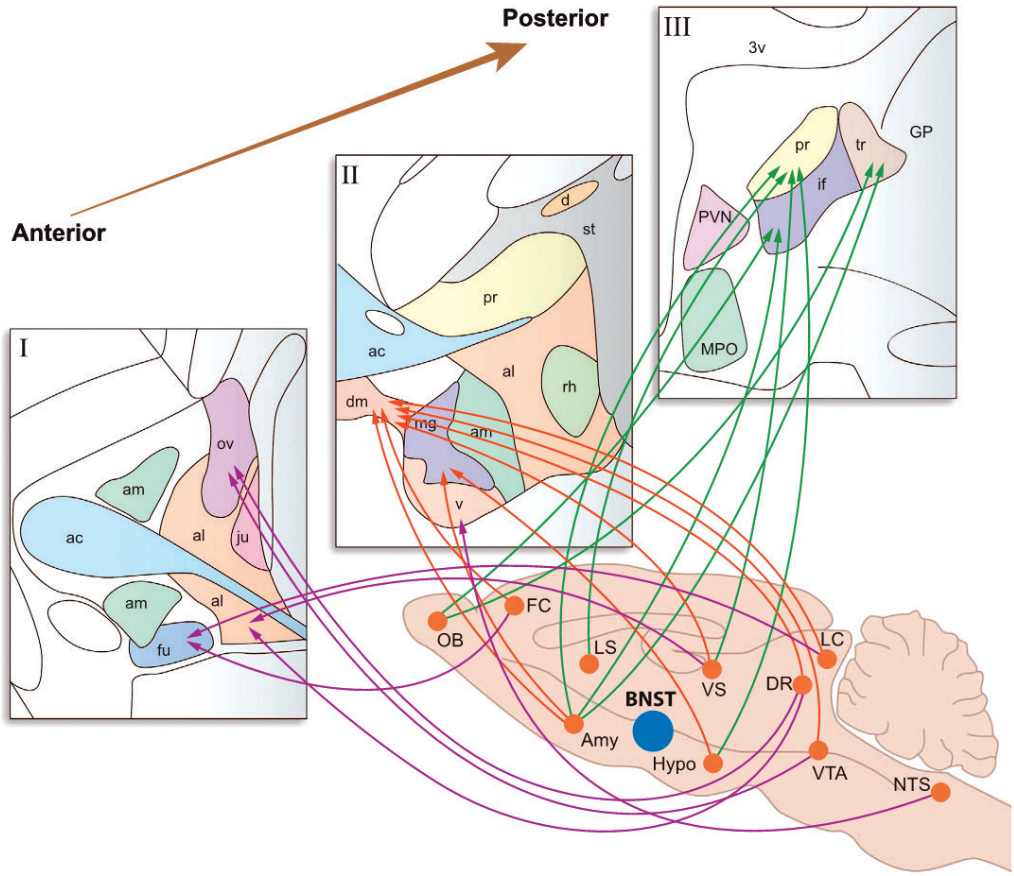


Рис. 147. Аференти різних частин BNST мозку гризунів згідно з M. A. Lebow і A. Chen *(2016)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 3v — third ventricle; ac — anterior commissure; al — anterolateral BNST; am — anteromedial BNST; Amy — amygdala; BNST — bed nucleus stria terminalis; d — dorsal nucleus; dm — dorsomedial nucleus; DR — dorsal raphe; FC — frontal cortex; fu — fusiform nucleus; GP, globus pallidus; hypo — hypothalamus; if — interfascicular nucleus; ju — juxtacapsular nucleus; LC — locus coeruleus; LS — lateral septum; mg — magnocellular nucleus; MPO — medial preoptic area; NTS — nucleus solitary tract; OB — olfactory bulb; ov — oval nucleus; pr — principle nucleus; PVN — paraventricular nucleus; rh — rhomboid nucleus; st — striatum; tr — transverse nucleus; VS — ventral subiculum; VTA — ventral tegmental area

збільшеною *"δ-силою"*[1] 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[2], 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

[1] *"With increased δ power"*.

[2] 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"*.

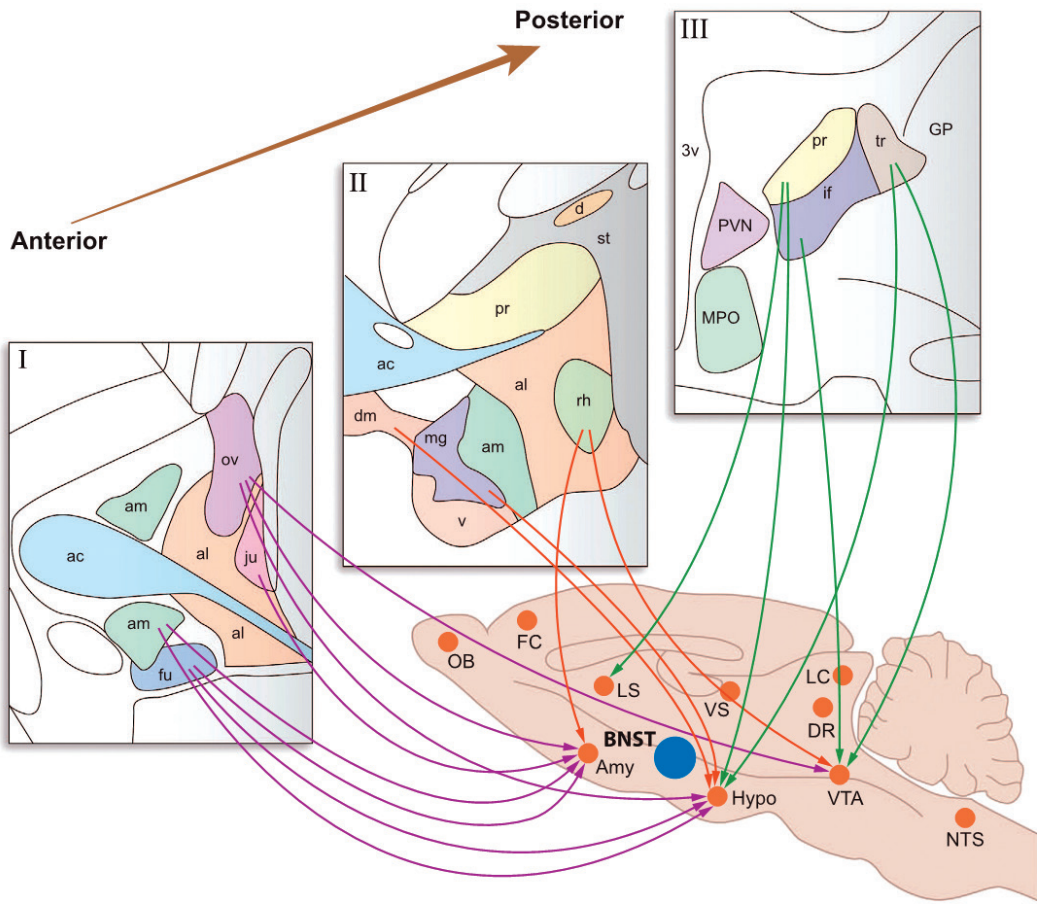


Рис. 148. Еферентні різних частин BNST мозку гризунів згідно з M. A. Lebow і A. Chen *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 3v — third ventricle; ac — anterior commissure; al — anterolateral BNST; am — anteromedial BNST; Amy — amygdala; BNST — bed nucleus stria terminalis; d — dorsal nucleus; dm — dorsomedial nucleus; DR — dorsal raphe; FC — frontal cortex; fu — fusiform nucleus; GP — globus pallidus; hypo — hypothalamus; if — interfascicular nucleus; ju — juxtacapsular nucleus; LC — locus coeruleus; LS — lateral septum; mg — magnocellular nucleus; MPO — medial preoptic area; NTS — nucleus solitary tract; OB — olfactory bulb; ov — oval nucleus; pr — principle nucleus; PVN — paraventricular nucleus; rh — rhomboid nucleus; st — striatum; tr — transverse nucleus; VS — ventral subiculum; VTA — ventral tegmental area

нейронів, котрих описано щонайменше 4 види[1]: парвальбумінпозитивні ГАМК-ергічні[2], нейропептид-Y/соматостатин/NO-синтаза- і НАДФ-діафоразапозитивні нейрони[3], кальретинінпозитивні нейрони[4], холінергічні інтернейрони[5] *(оглянуто у: 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);*

[1] Y. Kawaguchi та співавт., 1995; J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004; S. Grillner та співавт., 2005.

[2] Отримують збуджувальні аферентні 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.

[3] Не експресують парвальбумін і володіють низькопороговими кальцієвими спайками *(PLTS-нейрони — persistent and low-threshold spike neurons);* отримують холінергічні і дофамінергічні входи *(Bolam JP, Bennett BD. Microcircuitry of the neostriatum: Molecular and Cellular Mechanisms of Neostriatal Function. ed. Ariano MA, Surmeier DJ. Austin: RG Landes Company. 1995:1–20; цит. за: J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004),* проектуються на шипуваті нейрони, обумовлюють NO-залежну синаптичну пластичність *(J. M. Tepper, J. P. Bolam, 2004, з посиланням на: D. Centonze та співавт., 2003)*.

[4] За електрофізіологічними характеристиками нагадують попередні, напрямок проектування — шипуваті нейрони.

[5] Найбільші *(діаметр соми 40 мкм),* без шипуватих відростків; отримують збуджувальні входи від кори і ядер таламуса, гальмівні — від шипуватих нейронів стріатума, модулюючі — від дофамінергічних нейронів компактної частини чорної речовини; віддають проекції на середні шипуваті нейрони і, ймовірно, модулюють глутаматергічні входи на них *(S. Grillner та співавт., 2005)*.

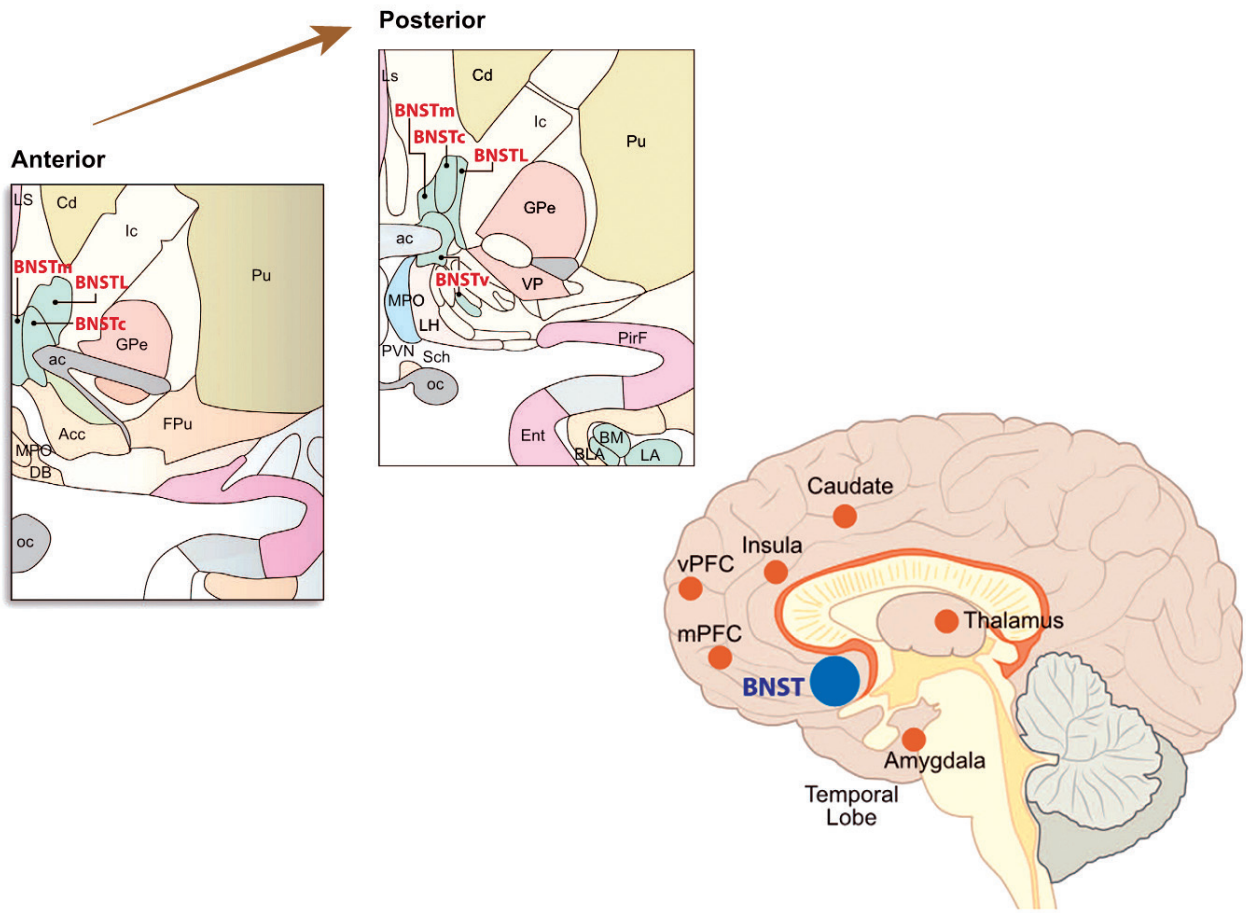


Рис. 149. Структура BNST людини згідно з M. A. Lebow і A. Chen *(2016)*. Внизу ліворуч на схематичному рисунку сагітального зрізу головного мозку людини позначено ділянки, з якими для BNST описано анатомічні чи функціональні зв'язки. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ac — anterior commissure; Acc — nucleus accumbens; BLA — basal lateral nucleus of the amygdala; BM — basal medial nucleus of the amygdala; BNST — bed nucleus of the stria terminalis; BNSTc — bed nucleus of the stria terminalis central subdivision; BNSTL — bed nucleus of the stria terminalis lateral subdivision; BNSTm — bed nucleus of the stria terminalis medial subdivision; BNSTv — bed nucleus of the stria terminalis ventral subdivision; Cd — caudate; DB — diagonal band; Ent — entorhinal cortex; FPu — putaminal fundus region; GPe — globus pallidus external; Ic — internal capsule; LA — lateral nucleus of the anygdala; LH — lateral hypothalamus; LS — lateral septum; mPFC — medial prefrontal cortex; MPO — medial preoptic nucleus; oc — optic chiasm; PirF — piriform cortex; Pu — putamen; PVN — paraverntricular nucleus; Sch — suprachiasmatic nucleus; VP — ventral pallidum; vPFC — ventral prefrontal cortex

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 проекції щільної частини чорної речовини[1] *(оглянуто у В. А. Черкес, 1983[2])*. Основна частина ГАМК-ергічних нейронів неостріатума, котрі формують гальмівні впливи на внутрішній сегмент блідої кулі і сітчасту частину чорної

[1] 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 *(Черкес В. А. Базальные ганглии // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 383–411. (Серия "Руководство по физиологии"), з посиланням на: Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev. 1966;18(2):925–964.)*. Неостріарні ядра також багаті на серотонінергічні та норадренергічні волокна *(Шмидт Р., Визенданге М. Двигательные системы // Физиология человека : в 3 т. : пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М. : Мир, 1996. Т. 1., С. 116)*.

[2] Черкес В. А. Базальные ганглии // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 383–411. *(Серия "Руководство по физиологии")*.

речовини[1], експресує D_1-рецептор дофаміну, його активація полегшує збудження цих клітин. ГАМК-ергічні проекції неостріатума на зовнішній сегмент блідої кулі здійснюються 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 проекції неостріатума на зовнішній сегмент блідої кулі; нейрони внутрішнього сегмента блідої кулі відомі активністю у стані оперантного спокою[2] *(M. R. DeLong, 1990)*.

На відміну від неостріатума, нейрони блідої кулі віддають проекції здебільшого поза межі цієї структури, що свідчить про відсутність у неї складних інтегративних функцій[3]. 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[4], формують ГАМК-ергічні проекції у верхні горбки, субталамічне ядро і ППЯ[5]. Оскільки еферен ти 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 проекції 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[6].

"Петлі" асоціативних зв'язків за участю елементів смугастого тіла включають нейрони хвостатого ядра, внутрішнього сегмента блідої кулі[7] і сітчастої частини чорної речовини[8], котрі проектуються у різні частини *nc. anteroventralis* і *nc. mediodorsalis* таламуса; таламус, у свою чергу, віддає проекції у різноманітні ділянки кори[9]. Первинна і вторинна рухові, асоціативні, а також, ймовірно, сенсорні зони кори відсилають у неостріатум проекції, впливи від котрих інтегруються у стріарних модулях[10], що дозволяє припускати наявність у смугастого тіла складних інтегративних функцій[11]. Приміром, смугасте тіло відіграє важливу роль у механізмах підкріплення, навчання, здійснення вибору *(оглянуто у: 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. том II, с. 107–111)* і при цьому віддає низхідні проекції 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.

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)*.

---

[1] Неостріатум і сітчаста частина чорної речовини формують двобічні взаємогальмівні ГАМК-ергічні зв'язки, причому ГАМК-ергічні волокна неостріатума закінчуються на ГАМК-ергічних нейронах сітчастої частини чорної речовини *(Черкес В. А. Базальные ганглии // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 383–411. (Серия "Руководство по физиологии"), С. 387; K. Takakusaki та співавт., 2004 с)*.

[2] Частота генерування спайків активності цими нейронами блідої кулі у стані оперантного спокою складає ~90 Гц *(S. Grillner та співавт., 2005)*.

[3] Черкес В. А. Базальные ганглии // Частная физиология нервной системы. Л.: Наука, 1983. С. 383–411. *(Серия "Руководство по физиологии")*, С. 395.

[4] Як і еферен ти блідої кулі, вони моносинаптично пригнічуються ГАМК-ергічними нейронами неостріатума.

[5] Оглянуто у: 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. 114.

[6] S. Grillner та співавт., 2005; M. Rivin-Etzion та співавт., 2006; M. D. Bevan та співавт., 2006.

[7] Дорзомедіальної/ростролатеральної його частини.

[8] Ростральної ділянки.

[9] Оглянуто у: 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. 113–116; A. M. Graybiel, 2005; M. Rivin-Etzion та співавт., 2006.

[10] C. R. Gerfen, 1992; K. R. Brimblecombe, S. J. Cragg, 2016; E. M. Prager, J. L. Plotkin, 2019.

[11] Оглянуто у: 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. 113–116.

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[1]. 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[2], неспання[3], усвідомлення[4] тощо. Така широта, на наш погляд, охоплюється терміном *"психічна активованість" (стан)* чи *"психічна активація" (реакція)*; обидва терміни відмінні від іншого, загальновідомого — *"психічна активність"*[5]. З погляду деяких фахівців, *"психологічна активація"* у людини є продовженням *"фізіологічної активації"*[6] — первинної реакції, котра не має психічного виміру; отже, у механізмах психічної активації можна виокремити щонайменше дві фази — *"фізіологічну"* і *"психологічну"*[7].

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[8], електронейроміографічні[9], кардіографічні[10]. Згідно з визначенням Американської асоціації захворювань сну[11], психічна активація[12] 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[13]). Зазначені зміни можуть виявляти без інших корелятів психічної активації; можлива також реєстрація ЕЕГ-корелятів так званої *"кіркової психічної мікроактивації"*[14] чи *"підкіркової психічної мікроактивації"*[15]. Рухова відповідь кінцівок на зовнішнє *(чи, теоретично, внутрішнє)* подразнення під час

---

[1] *"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 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, mobility, and readiness to respond" (https://en.wikipedia.org/wiki/Arousal). 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)".*

[2] Рос. — бдительность.

[3] *"Wakefullness"*, рос. — бодрствование.

[4] *"Awareness"*.

[5] 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).*

[6] *https://psychology.academic.ru/активация_психологическая.*

[7] 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.

[8] Зростання 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 *(Ibid.)*.

[9] Поява спонтанних високоамплітудних електричних потенціалів у скелетних м'язах.

[10] 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 *(Ibid.)*.

[11] *American Sleep Disorders Association.*

[12] *"Arousal"*.

[13] Із посиланням на: Bonnet M, Carley D, Carskadon M, Easton P, Guilleminault C, Harper R, et al. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15*(2):173–184.* Спонтанні, не пов'язані з реєстрованими стимулами, церебральні події на тлі сну, котрі супроводжуються корелятами психічної активації, позначають як циклічні альтераційні патерни *("cyclic alternating pattern");* вони супроводжуються збільшенням частоти К-комплексів та епізодів σ-ритму, або *"сонних веретен",* і не характерні для REM-сну *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclic_alternating_pattern).* До структури таких патернів входять зміни ЕЕГ, зміни системного та легеневого АТ, ЧСС, легеневої вентиляції *(Ibid.)*. 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, інтероцептивних)*, чи є проявом певного внутрішньомозкового механізму.

[14] *"Cortical microarousal"*.

[15] *"Subcortical arousal"*.

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[1]; 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[2]. У такому розумінні автори окреслюють механізм як *"загальну психічну активацію"*[3] — найістотнішу інтегральну потугу у межах нервової системи[4]. Виявниками перебування тварини чи людини у такому стані є, на думку авторів, збільшена чутливість до стимулів будь-яких сенсорних модальностей, збільшена цілеспрямована рухова активність[5] та емоційна реактивність[6]. 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[7]. 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 проекцій цих нейронів, потенційна можливість формування ними єдиної мережі за допомогою щілинних контактів[8], 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[9] 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 слабка *(very mild; 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[10] та ахіллового рефлексу *(B. R. Dworkin та співавт., 1994*[11]*)*, має антистресовий, *"барбітуратоподібний"* ефект *(H. Rau, T. Elbert, 2001*[12]*)*, що в цілому нагадує зміни рефлекторного стану скелетних

---

[1] *"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]". (A. Silvani та співавт., 2015).*

[2] *"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".*

[3] *"General arousal".*

[4] *"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]".*

[5] У людини — довільна рухова активність, англ. — *voluntary motor activity.*

[6] *"More reactive emotionally".*

[7] Оскільки *"Survival of the organism depends on adequate CNS arousal..."*.

[8] *"Gap junctions".*

[9] A. Silvani та співавт., 2015, з посиланням на: M. Bonvallet та співавт., 1954 *[Bonvallet M, Dell P, Hiebel G. Tonus sympathique et activité électrique corticale. [Sympathetic tone and cortical electrical activity] Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1954;6:119–44]*; S. L. Bridgers та співавт., 1985.

[10] Больова стимуляція кінчика середнього пальця лівої руки.

[11] У цій роботі автори, посилаючись на ряд першоджерел, перераховують ідентифіковані на той час *"некласичні"* ефекти стимуляції *("by electrical nerve stimulation, mechanical stretch, or elevation of blood pressure") 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).*

[12] На думку H. Rau та T. Elbert *(2001),* виявлений протибольовий і антистресовий ефект співмірний впливу барбітуратів *("'barbiturate like' effect of baroreceptor activity"),* у зв'язку з чим виникає підґрунтя для реалізації мозкових механізмів підкріплення на тлі стану гіпертензії

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 проекції на ГАМК-ергічні нейрони каудальної вентролатеральної частини довгастого мозку, які, у свою чергу, пригнічують глутаматергічні нейрони *(й, очевидно, C1-нейрони; див. том I, с. 376)* RVLM — джерело збуджувальних входів на симпатичні преганглiонари бічних рогів спинного мозку *(Ibid.)*. Крім того, NTS відсилає збуджувальні проекції 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[1], 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 проекції нейронних груп NTS, C1 та A2 у різноманітні стовбурові, мозочкові й півкульні ділянки *(див. далі)*, що аргументує гіпотезу стосовно ролі барогенного входу не лише у механізмах психічної активації, а й в інших атрибутах психічної сфери.

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[2], завдяки нейронам NTS обумовлюють стрес-індуковану психіч-

---

("high blood pressure periods become negatively reinforced"), 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)*.

[1] A. Silvani та співавтори *(2015): "The PBN is strongly and bidirectionally connected with the NTS [75, 76] and projects to arousal-related structures such as the basal forebrain [60], the intralaminar nuclei of the thalamus [77], and hypothalamic orexin neurons [78]. Recent data indicate that the PBN permits maintenance of the waking state [60], and glutamatergic neurons in the lateral PBN play a critical role in mediating arousal in response to hypercapnia [64]. These considerations raise the hypothesis that efferent connections from the NTS to the PBN mediate arousal in response to substantial baroreceptor loading in conscious conditions. ... Finally, the efferent connections from the PBN to the NTS [76] may be key in mediating the effects of sleep–wake states on baroreflex function [9]. The activity of PBN neurons is generally lower during NREM sleep than during wakefulness or REM sleep [87, 88] and may inhibit the baroreflex [53, 89, 90]. The PBN neurons are inhibited during NREM sleep by descending GABAergic projections from the ventrolateral preoptic nucleus of the hypothalamus [91] and potentially also from local GABAergic neurons [92]. These considerations led to the hypothesis that reduced PBN activity during NREM sleep compared with wakefulness and REM sleep disinhibits the baroreflex at the level of the NTS neurons [9]. This may explain why baroreflex cardiac control is more prominent and less disrupted by central autonomic commands during NREM sleep than either during wakefulness or REM sleep [34, 47].Inversely,transient increases in PBN activity during NREM sleep may inhibit the baroreflex at the level of NTS neurons, which potentially explains the transient association of increases in ABP and HR during autonomic arousals [9]. Thus, parallel and partly bidirectional pathways involving the NTS, PBN, and medullary C1 neurons may explain the bidirectional interactions between the baroreflex and arousal"*. B. Myers та співавтори *(2017): "The PBN are located in the reticular formation at the midbrain-pontine junction and are primarily composed of lateral and medial nuclei (Gauriau and Bernard, 2002). The PBN are involved in many homeostatic functions including chemoreception, nociception, and autonomic control (Chamberlin, 2004; Gauriau and Bernard, 2002; Spector, 1995). Although the role of the PBN in stress responding has been understudied, the nuclei project to the hypothalamus and may play a role in neuroendocrine-autonomic integration. Specifically, the lateral nuclei, including central lateral, superior lateral, and the external lateral, densely innervate the PVN (Bester et al., 1997). Neurochemically, the lateral PBN projections to the PVN are glutamatergic and predominantly innervate parvocellular neurons (Krukoff et al., 1992; Ziegler et al., 2012), suggesting a possible excitatory influence on HPA axis reactivity. Neurons of the PBN are activated by both systemic (e.g. visceral illness) and psychogenic (e.g. restraint) stressors, including cells that express peptides such as calcitonin gene-related peptide, neurotensin, and CRH (Kainu et al., 1993). While few rodent studies have examined neuroendocrine regulation by the PBN, CRH injections into the PBN increase circulating ACTH in anesthetized cats (Carlson et al., 1994). Behaviorally, the PBN are largely implicated in aversive behaviors related to interoceptive information, such as conditioned taste aversion (Bester et al., 1997; Reilly and Trifunovic, 2001)"*.

[2] Детекція рівня парціального тиску кисню та вуглекислого газу здійснюється також рядом центральних хемочутливих клітин: нейронами ретротрапецієподібного тіла *(P. G. Guyenet та співавт., 2013; P. G. Guyenet, 2014 з посиланням на ряд першоджерел)*, деякими серотонінергічними нейронами шва *(P. G. Guyenet, D.A Bayliss, 2015 з посиланням на ряд першоджерел)*, нейронами блакитного місця *(P. G. Guyenet, 2014 з посиланням на ряд першоджерел)*, 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.

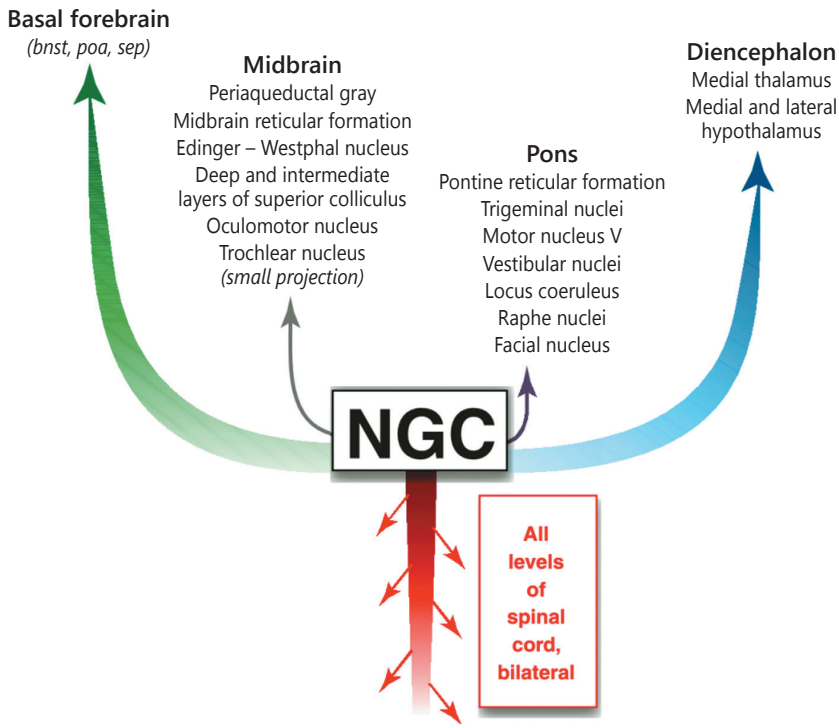


Рис. 150. Нейронні проекції, що походять із *nc. gigantocellularis* (NGC) мозку хребетних, котрі, на думку D. W. Pfaff та співавторів *(2012)*, обумовлюють ключову роль відповідних ретикулярних нейронів у загальній психічній активації. Слід думати, під зазначеним ядром автори мають на увазі *nc. reticularis gigantocellularis*, тобто Gi. Умовні скорочення: bnst — bed nucleus of the stria terminalis; poa — preoptic area; sep — septum

ну 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[1]; нарешті, активність нейронів NTS збільшується під час NREM-сну[2].

[1] Йдеться про так звану *medullary cerebral vasodilator area*.

[2] 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. Перелік бібліографічних посилань цитованих авторами джерел: C Batini C, Moruzzi G, Palestini M, Rossi GF, Zanchetti A. Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science 1958, 128:30–2; Cordeau JP, Mancia M. Evidence for the existence of an electroencephalographic synchronisation mechanism originating in the lower brain stem. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1959, 11:551–64; Dell P, Marillaud A. Nature des afferences et role de la region solitaire dans l'endormement d'origine vago-aortique. [Nature of the neural afferents and role of the solitary tract region in the phenomenon of falling asleep elicited by vago-aortic stimulation.] Rev Neurol *(Paris)* 1966, 115:161–2; Magnes J, Moruzzi G, Pompeiano O. Synchronisation of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. Arch Ital Biol 1961, 99:33–67; Laguzzi R, Reis DJ, Talman WT. Modulation of cardiovascular and electrocortical activity through serotonergic mechanisms in the nucleus tractus solitarius of the rat. Brain Res 1984, 304:321–8; Golanov EV, Reis DJ. Neurons of nucleus of the solitary tract synchronize the EEG and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area. Brain Res 2001, 892:1–12; Eguchi K, Satoh T. Convergence of sleep-wakefulness subsystems onto single neurons in the region of

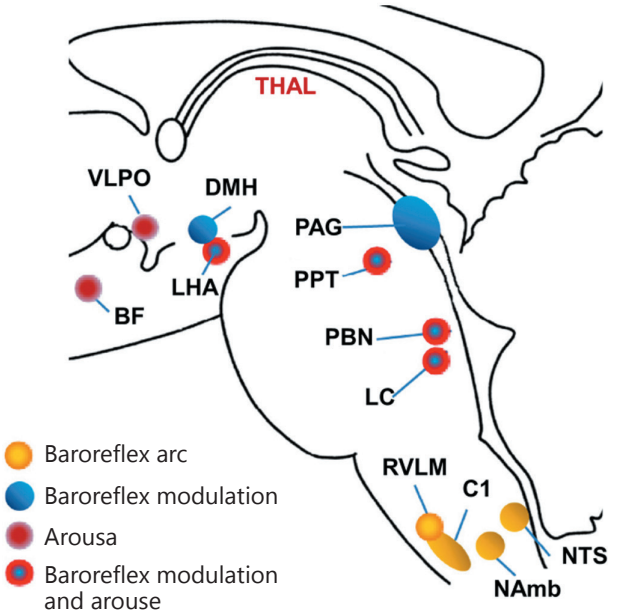


Рис. 151. Ймовірна множина структур мозку, котрі забезпечують зв'язок між барорефлексом і психічною активацією. Згідно з A. Silvani та співавторами *(2015)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BF — basal forebrain; C1 — homonymous adrenergic cell group of the medulla; DMH — dorsomedial nucleus of the hypothalamus; LC — locus coeruleus; LHA — lateral hypothalamic area; NAmb — nucleus ambiguous; NTS — nucleus of the solitary tract; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nucleus; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; RVLM — rostral ventrolateral medulla; THAL — thalamus; VLPO — ventrolateral preoptic nucleus

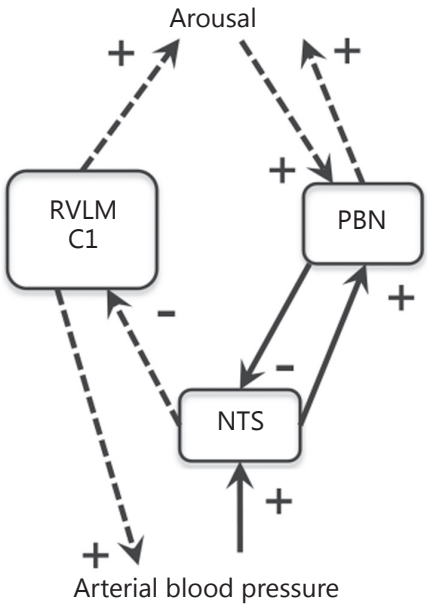


Рис. 152. Ймовірна графологічна схема функціональних зв'язків між структурами мозку, ключовими для взаємоув'язування системного артеріального тиску і психічної активації[1] згідно з A. Silvani та співавторами *(2015)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: C1 — homonymous adrenergic cell group of the medulla; NTS — nucleus of the solitary tract; PBN — parabrachial nucleus; RVLM — rostral ventrolateral medulla. Пунктирними лініями позначено непрямі зв'язки

[1] В оригіналі — *"Postulated key central pathways that link the baroreflex with arousal". (A. Silvani ma співавт., 2015, Fig. 3)*.

Чутливість барорефлексу перебуває у негативній кореляції з деякими параметрами α-ритму *(S. Duschek ma співавт., 2015)*.

Загалом, на даний час можна стверджувати, що NTS-C1[1]-залежний механізм спричиняє психічну активацію на тлі гіповолемії[2], послаблює її на тлі дуже м'якої активації барорефлексу чи на тлі деяких видів загального знеболення; NTS-PBN[3]-залежний механізм спричиняє психічну активацію у випадку істотного подразнення барорецепторного апарату *(substantial baroreceptor loading)* на тлі притомності *(A. Silvani ma співавт., 2015)*.

М'яка стимуляція барогенного входу у структури ЦНС[4] виявила зміни активності кори острівця, верхньої скроневої звивини, гіпокампа, мигдалеподібного комплексу, хвостатого ядра і лушпини на тлі обумовленої таким чином психічної активації *(B. Basile ma співавт., 2012)*, що супроводжується певними змінами когнітивних функцій *(детальніше — том III, с. 14-16)*. За іншими даними *(E. Makovac ma співавт., 2017)*, м'яка стимуляція каротидних барорецепторів супроводжується активацією кори покришки острівця *(operculum s. pars opercularis)* і змінами емоційної оцінки соціально значимої візуальної інформації. Відомо також, що залежна

cat's solitary tract nucleus. Arch Ital Biol 1980, 118:331–45.

[1] Йдеться про групу C1 *(див. том I, с. 376)*.

[2] "*Baroreceptor unloading*".

[3] PBN — *parabrachial nucleus*, йдеться про парабрахіальний комплекс.

[4] Стимуляція каротидних барорецепторів шляхом вакуумного відтягування ділянки стінки сонної артерії назовні спеціальним коміркевим пристроєм.

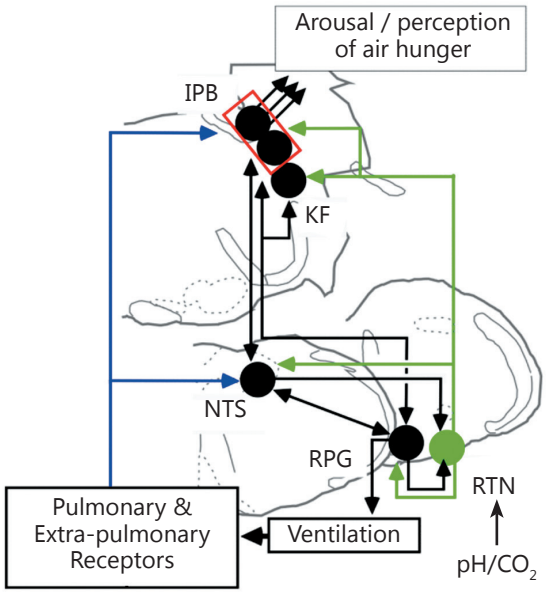


Рис. 153. Гіпотетична схема механізму відчуття *"кисневого голоду"*[1] і залежного від асфіксії прокидання[2] за участю ретротрапецієподібного ядра[3]. Згідно з P. G. Guyenet і S.B. G. Abbott *(2013)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: CO_2 — діоксид вуглецю *(CO_2)*; KF — Kölliker fuse nucleus; lPB — lateral parabrachial nucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; pH — водневий показник; RPG — respiratory pattern generator; RTN — retrotrapezoid nucleus; VLM — ventrolateral medulla

[1] *"Air hunger"*.
[2] *"Asphyxia-induced arousal from sleep"*.
[3] *"Retrotrapezoid nucleus" (RTN)*.

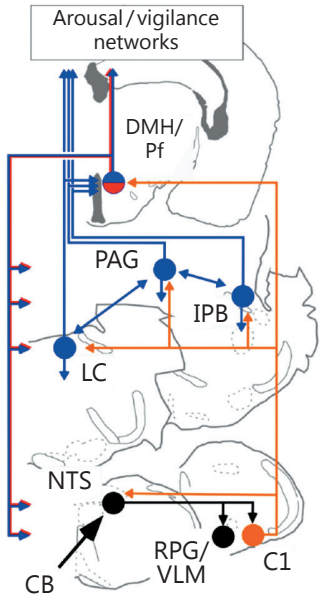


Рис. 154. Гіпотетична схема механізму залежної від гіпоксії психічної активації[1] за участю нейронів C1. Згідно з P. G. Guyenet і S.B. G. Abbott *(2013)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: CB — ймовірно, carotid body; DMH/Pf — dorsomedial hypothalamus and perifornical region; LC — locus coeruleus; lPB — lateral parabrachial nucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; PAG — *(ventrolateral)* periaqueductal grey; RPG — respiratory pattern generator; VLM — ventrolateral medulla. Червоно-сині проекції — неспання-провокуючі[2]

[1] *"Hypoxia-induced arousal"*; у сенсі, передусім, прокидання.
[2] В оригіналі — *"wake-promoting"*.

від норадренергічних нейронів блакитного місця психічна активація[1] 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[2]. Нарешті, годинна двобічна стимуляція NTS кішки[3] згідно зі спеціальним про-

[1] Отже, у тому числі й обумовлена проекціями нейронів NTS на це ядро — В. М.

[2] J. K. Shoemaker та співавтори *(2012): "These data indicated that the bilateral insula cortices and MPFC (medial prefrontal cortex) were activated in response to baroreceptor activation in a manner that was graded with the magnitude of the pressor response. It may be important to note that HR (heart rate) was declining as the blood pressure was rising in this post-HG (handgrip) period. In contrast, during volitional effort the HR response is always associated with MPFC deactivation, as outlined above. Therefore, the MFPC pattern of response continued to be inversely related to HR. Further, this approach infers that the bilateral insula, and primarily the left insula, receives barosensory information, as clearly demonstrated in the rat. ... cortical regions associated with mean arterial pressure included increased activation in the bilateral insula cortices.* ***Together, these data indicate that baroreceptor-based sensory signals are directly associated with insula cortex activation and inversely associated with MPFC activation****" (виділено нами — В. М.)*.

[3] *Felis silvestris catus, masculinum*; біполярний стальний електрод; окрім NTS електроди двобічно імплантовано у латеральне колінчасте тіло, мигдалеподібний комплекс і гіпокамп. Методика експерименту: *"... cats were initially stimulated with 50-μA pulses (1 train of monophasic pulse square waves with a one-minute duration, 0.5-ms pulse width, and 30-Hz frequency), and the intensity was increased by 50 μA every five minutes until the appearance of vegetative responses, such as licking, swallowing, vomit reflex and/or abdominal contractions. Three days after establishing the stimulation threshold, the ENTS began. The protocol of stimulation was the same as employed previously [7]. The ENTS [electrical stimulation of the nucleus of the solitary tract] lasted for one hour and was applied for six days. The parameters were as follows: ten trains of one minute on/five minutes off and monophasic pulse square waves with a 0.5-ms pulse width, a 30-Hz (Гц — В. М.) frequency. All stimulations*

токолом, в умовах хронічного експерименту[1] 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. S. Martin та співавт., 2015)*[2]. Цікаво, що при хворобі Альцгеймера хронічний нейротропний запальний процес торкається у тому числі й NTS *(M. A. Daulatzai, 2012)*, що, на думку автора, завдяки широким зв'язкам ядра[3], істотно полегшує розвиток дементивної симптоматики[4].

Дисфункцію барорефлексу виявлено у контексті наслідків хірургічних втручань на сонних артеріях, при розшаруванні стінки каротидної артерії[5], після опромінення ділянки шиї у зв'язку з лікуванням онкологічної патології, при синдромі Гієна – Барре і аутосомно-рецесивному синдромі Грола – Гіршовітца[6], на тлі параганглієм каротидного синуса, при сирингобульбії, гострих порушеннях кровообігу у ділянці NTS, при синдромі

---

were made while the animals were awake; the cats were handled or a brief applause (~60 dB) (дБ — В. М.) was used to attract their attention one minute before the beginning of the stimulation (the ENTS were applied from 10:00 am to 11:00 a.m.). ... Stainless steel epidural electrodes were implanted in the left (L-Pf Cx) and right (R-Cx Pf) pre-frontal cortices to record the electrocorticogram (ECoG) and in the supraorbital arch of the left eye for the electrooculogram (EOG). The electromyogram (EMG) was recorded through the use of stainless steel wires inserted in the muscles of the nape. ... EEG was performed on the left amygdala and both pre-frontal cortices for 23 hours under baseline conditions and with ENTS in freely moving cats. The changes induced by ENTS on the EEG spectral power and the architecture of the sleep–wake cycle were analyzed". (D. Martínez-Vargas та співавт., 2017).

[1] "*Freely moving cats*".

[2] Цьому, на думку автора, 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 аференти 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. *"Various circulating inflammatory mediators (CIM), may directly or indirectly gain access and influence the activity of NTS [nucleus tractus solitarius] neurons. Adjacent to NTS is the AP [area postrema]; **it lacks a BBB** (виділено нами — В. М.) and its prominent axons project to the NTS [158]. The AP provides an anatomical pathway whereby CIM can affect the NTS neurons. **The caudomedial NTS also lacks a competent BBB, it possesses complexes of fenestrated capillaries and perivascular spaces which provide the NTS neurons direct exposure to blood-borne CIM.** ... Peripheral LPS [lipopolysaccharide] challenge causes a hyperactive microglial response in the aged brain associated with higher induction of inflammatory IL-1β and a significant increase in IL-1β mRNA expression in the brain of aged mice [36]. Microglia produce IFN-cduring acute infection; they produce IFN-cmRNA and MHC class II mRNA expression following stimulation with IL-12 and/or IL-18 [161]. There is evidence that inflammatory mediators can influence the brainstem neuronal function directly and the **NTS itself is a primary CNS detector of cytokines** [162]. Indeed CIM can influence NTS neuronal function directly through local synthesis of inflammatory mediators [163]. Thus binding of CIM, e.g. IL-1β to its receptors on the neuronal membrane, including those of the NTS, initiates signaling cascades upregulating transcription of genes including those of COX-2, TNF-α, and IL-6, and other mediators; these then recruit leukocytes and macrophages that release additional inflammatory cytokines [36, 159–164]. It is important to underscore that both afferent and efferent parasympathetic activity plays a crucial role in immunomodulation [165–167]. By having a "wandering" route through the body, the vagus (Xth cranial nerve) **is uniquely equipped to provide an effective early warning system about the pathogenic presence, and feedback to the immune system when pathogens are cleared** [165] (виділено нами — В. М.). ... The efferent parasympathetic pathways constitute the "cholinergic anti-inflammatory pathway" [166, 171, 172]. Ascending from the NTS, the vagus reaches the parabrachial nucleus, thalamus, paraventricular nucleus, amygdala, hippocampus, insula, anterior cingulate cortex, and the PFC (prefrontal cortex — В. М.) [173]. **Chronic systemic/neuroinflammation may cause synaptic transmission perturbation and attenuate multitude of efferent signaling pathways from the dysfunctional NTS** [170, 174–179]. ... A number of epidemiological studies have shown a strong association between AD [Alzheimer's disease] and cardiovascular risk factors, particularly hypertension. ... The NTS is extensively interconnected; this network may play an important role in several regulations/functions, in addition to cardiovascular system [195, 215]. ... The inflammatory signal induced by LPS reaches the preoptic anterior hypothalamic area (POA). Subdiaphragmatic vagotomy or abdominal perivagal lidocaine administration, or lidocaine injection into the NTS prevented the LPS action. These data suggest that LPS function is mediated by the vagus nerve which conveys the signal to the NTS that in turn stimulates norepinephrine release within the POA [216]. ... **The vagal nerve, therefore, is an important modulator of the immune system** [172, 220]; it controls inflammation and modulates the immune response through a "nicotinic anti-inflammatory pathway" dependent on the α7-nicotinic ACh receptor [221]. ... [C]ognitive effects of VNS has been well documented [221–225]. ... **Several studies have demonstrated that neurotropic viruses travels to the CNS mainly via the vagus nerve**. ... [V]ia vagus, microbes in the periphery are relayed to the NTS for mounting a specific and effective response; it is here in the NTS where the afferent and efferent aspects of the parasympathetic nervous system meet [168]. The efferent parasympathetic pathway forms "the cholinergic anti-inflammatory pathway" [166, 171, 172]. On the efferent side, since the **NTS has direct and indirect connections to a wide range of neural structures in the CNS, it has the capacity to influence their physiological processes** [165]". (Ibid.; виділено нами — В.М.; джерела, на які посилається автор, наведено в оригіналі)*.

[3] 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*" *(Ibid.)*.

[4] "*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*" *(Ibid.)*.

[5] "*Carotid dissection*".

[6] *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 *(I. Potasman та співавт., 1985)*.

Лея[1], множинній системній атрофії, а також при синдромі обструктивного апное сну, синдромі неспокійних ніг, ідіопатичній інсомнії[2], нарколепсії, есенціальній артеріальній гіпертензії, посттравматичному стресовому розладі, ідіопатичному поведінковому розладі сну зі швидким рухом очних яблук[3] *(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[4].

* * *

З матеріалу розділу, що завершується, зрозуміло, що мережеві кореляти такого атрибуту свідомості, котрий ми образно назвали *"освітленістю/оглядовістю"*, формуються завдяки симфонії багатьох нейронних груп стовбура, проміжного мозку, смугастого тіла, мозочка і кори. Однак найдивовижнішим висновком з наведеного матеріалу є висока ймовірність прямої участі у цих процесах кардіогенного входу, котрий ретранслюється на увесь мозок потужною висхідною групою медіаторних систем. Цим сучасні уявлення про роль вісцерогенної інформації у реалізації психічних функцій не обмежуються. Найцікавіші дані у цьому контексті наведено у наступному розділі, де розкрито структуру і роль висхідних стовбурових ретрансляторів інтероцептивної інформації.

[1] Синдром Лея — підгостра некротизуюча енцефаломіопатія, група спадкових орфанних захворювань *(середня частота щорічного виявлення — 1 на 40 000 живих новонароджених; у регіоні Саґне-Ляк-Сен-Жан центрального Квебеку — 1 на 2000 новонароджених)* з ознаками незапального ураження ЦНС та скелетних м'язів *(у новонароджених та немовлят — діарея, блювання, порушення ковтання або ссання, відставання у вазі; у подальшому наступна симптоматика: гіпотонія, дистонія і неконтрольовані скорочення м'язів, атаксія, офтальмопарези, спонтанний ністагм та повільні сакадичні рухи, периферична нейропатія та гіпестезія, гіпертрофічна кардіоміопатія, асиметрична гіпертрофія перегородки, гіпертрихоз, респіраторна недостатність як найчастіша причина смерті);* етіологія — мутації мітохондріальної та ядерної *(понад 30 локусів)* ДНК *(https://en.wikipedia.org/wiki/Leigh_disease; https://uk.wikipedia.org/wiki/Синдром_Лея)*.

[2] Ідіопатичному безсонні.

[3] *Rapid-eye-movement-sleep behaviour disorder.*

[4] Не годиться закінчувати перелік посилань таким апокаліптичним числом, тому надаємо ще одне, у якому повідомляємо уважного читача, що продовження цієї теми можна знайти не лише у наступній главі, а й у розділі ***Осердя мозку, або остривець себе.***

CARDIOENCEPHALIA

truncosa

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[1]. Або зовнішнім, обумовленим довкіллям, як у випадку світлового циркадного ритму[2]. 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[3], фазу *післявдиху*[4] і фазу видиху[5].

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*"[6].

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)*[7], 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, деякі автори визначають як дихальні, або респіраторні *(J. C. Smith та співавт., 2009, 2013; B. G. Lindsey та співавт., 2013)*. 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., 2013)*.

---

[1] Його незалежність від кардіогенного входу нібито доведено реєстрацією на зрізах стовбура в умовах без відтворення пропульсивної судинної перфузії зрізів поживним середовищем.

[2] M. H. Hastings та співавт., 2018.

[3] ***I****nspiration*, фаза *"I"*.

[4] ***Postins****piration*, "*post-I*", або перша стадія видиху — фаза "*E1*".

[5] ***E****xpiration*, або стадія 2 видиху — *"E2"*.

[6] Медичний жаргонізм від лат. *vita* — життя.

[7] Otis AB, Fenn WO & Rahn H. *(1950)*. Mechanics of breathing in man. J Appl Physiol 2, 592–607.

Поняття *"дихального центру"* включає ряд нейронних груп довгастому мозку та мосту; у його структурі виділяють три великі частини *(B. G. Lindsey та співавт., 2013)*: вентральний дихальний стовп[1], групу дорзолатеральних ядер мосту[2] і групу дорзомедіальних ядер довгастого мозку[3].

До складу найважливішого, вентрального дихального стовпа включають *(ростроаудально)*: ретротрапецієподібне ядро/парафаціальну респіраторну групу[4], комплекс Бьотцінгера[5], пре-Бьотцінгерівський комплекс[6], ростральну та каудальну вентральні респіраторні групи *(оглянуто у: K. M. Spyer, 2009; B. G. Lindsey та співавт., 2012[7])*. У ссавців стовп залягає по всій довжині довгастого мозку.

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*[8]. Нейрони комплексу в основному гальмівні[9], пригнічують нейрони вдиху, припиняють його; взаємопригнічувальні впливи 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*[10] — 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)*[11]; містить лише кілька тисяч нейронів[12], об'єднує ключові нейрони I-типу, активність яких у той чи інший спосіб прилаштована до здійснення вдиху[13]. До складу *pre-BötzC* входять збуджуваль-

---

[1] *Ventral respirator column*, вентральна респіраторна група; парний утвір.

[2] Мостова респіраторна група, включає парабрахіальний комплекс разом з ядром Кьоллікера — Фьюза *(Kolliker — Fuse)*; парна.

[3] Дорзальна респіраторна група: каудальна частина ядра поодинокого шляху *(nc. tractus solitarius, pars caudalis)*; парне; ядра шва довгастого мозку — медіально симетрична структура з ознаками трансмедіанної континуальності.

[4] Розташована вентральніше ядра лицьового нерва.

[5] *Bötzinger complex*, *BötzC*.

[6] *Pre-Bötzinger complex*, *pre-BötzC*.

[7] У цій же роботі, з посиланням на ряд першоджерел, вказується, 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; L. S. Segers та співавт., 2008)*.

[8] 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. Розрядженням нейрона, чи патерном *(відбитком, певною формою кривої електричної активності нейрона у часі)* розрядження відображають активність у вигляді генерування значної кількості потенціалів дії протягом часу розрядження; при наростаючому виді частота протягом періоду розрядження наростає, період між двома сусідніми ПД зменшується; у деяких випадках це може супроводжуватися і зміною амплітуди ПД *(наприклад, у випадку мотонейронів діафрагмального м'яза).* При спадному типі розрядження — все навпаки. Збільшення активності *(розрядження)* відбувається зі стану відсутності або генерування поодиноких ПД; зменшення активності цим завершується. Однак початок зменшувального патерну і кінець наростаючого — раптові.

[9] 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.

[10] 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.

[11] За словами J. L. Feldman та K. Kam *(2015),* комплекс вислизнув навіть з-під системного опису структур мозку S. Ramon y Cajal *(1904);* Feldman JL, Connelly CA, Ellenberger HH, Smith JC. *(1990).* The cardiorespiratory system within the brainstem. Eur J Neurosci. Supplement 3, 171 *(цит. за: J. L. Feldman, K. Kam, 2015)*.

[12] ~1000–3000 нейронів у гризунів; J. L. Feldman, K. Kam, 2015.

[13] 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'язо-

ні *(глутаматергічні)* та гальмівні нейрони (ГАМК-ергічні та гліцинергічні[1]) у приблизно однаковій кількості[2]; склад цих нейронних популяцій гетерогенний[3] *(B. G. Lindsey та співавт., 2013, с.6; 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 ритм-генеруючу здатність[4]. Аутогенна ритм-генеруюча активність мережі комплексу у миші виникає на 16-й добі гестації, у людини — протягом третього триместру вагітності *(J. L. Feldman, K. Kam, 2015[5])*. Між *pre-BötzC* і оточуючими нейронними групами *(BötzC, rVRG[6], 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[7] і нейрони *rVRG*[8] *(оглянуто у: J. L. Feldman, K. Kam, 2015)*. Але при цьому існують досить чіткі ростракаудальні межі *"ритм-генеруючого"* ядра *pre-BötzC (Ibid.)*.

У людини нейрони *pre-BötzC* ідентифікують у глибині заоливної борозни[9], 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[10]. J. L. Feldman та K. Kam *(2015)*, відкидаючи істотну значимість

вого 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.

[1] S. Kuwana та співавт., 2006; C. Morgado-Valle та співав., 2010; наводимо згідно з цитованими вище оглядовими працями.

[2] J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням на: S. M. Winter та співавт., 2009.

[3] 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; GlyT2-позитивні гліцинергічні нейрони; 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.

[4] Транскрипційно-транслітеративно — пейсмейкерну здатність. 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)*.

[5] З посиланням на: J. J. Greer, 2012.

[6] *Rostral ventral respiratory group*.

[7] Глутамат/катехоламін/нейропептидергічні нейрони рострального та проміжної частини вентролатеральної ділянки довгастого мозку *(RVLM)* — P. G. Guyenet та співавт., 2012 *(див. том I, с. 376)*.

[8] *Rostral ventral respiratory group*; J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням на: W. Tan та співавт., 2012.

[9] *Sulcus retroolivaris*.

[10] Усі ключові оглядачі цієї теми констатують наявність пейсмекерної спалахоподібної активності серед нейронів *pre-BötzC* на ізольованому довгастому мозку або на його зрізах, тобто *in vitro*; B. G. Lindsey та співавтори *(2013)* означують цю властивість як *"ауторитмічну чи пейсмекер-подібну спалахову активність" ("autorhythmic or pacemaker-like bursting activity")* нейронної мережі pre-Bötz C. J. L. Feldman та K. Kam *(2015)* відмічають, що ЕВ-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 пейсмекерна 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 пейсмекерний фенотип. У одних із них квазіпейсмекерна 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

гіпотетичних нейронів-пейсмейкерів чи взаємного синаптичного гальмування груп нейронів[1], 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[2] пачок, причому чим довший період між інспіраторними високоапмлітудними спалахами, тим більше низькоамплітудних пачок реєструють. Останні демонструють незалежність від високоамплітудних спалахів[3], є їхніми тригерами[4].

(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 співавт., 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)*.

[1] 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)*.

[2] Йдеться про частоту генерування ПД у пачках.

[3] J. L. Feldman, K. Kam, 2015, з посиланням в основному на K. Kam та співавт., 2013 а, б.

[4] 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 ритм-генеруючої 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

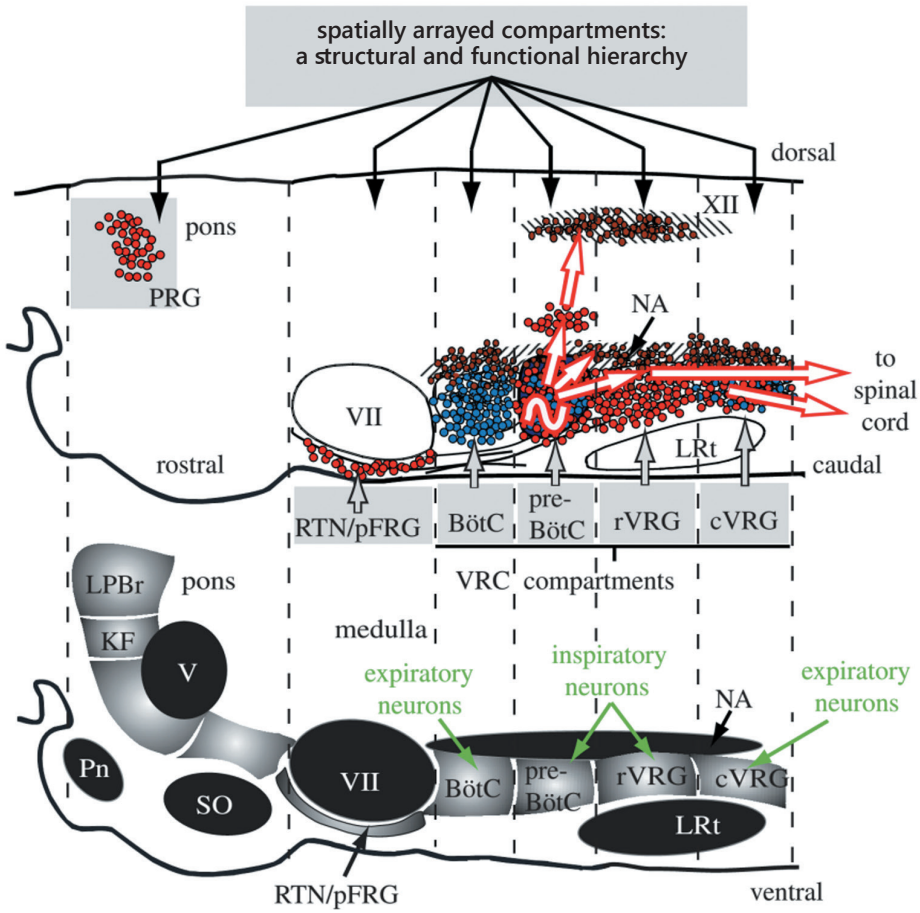


Рис. 155. Важливі для генерування й оформлення дихального ритму нейронні центри стовбура мозку, представлені на парасагітальному його зрізі. Згідно з J. C. Smith та співавторами *(2009)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу*[1]*):* BötC — Bötzinger complex; cVRG — caudal part of the ventral respiratory group; KF — Kölliker–Fuse nucleus; LPBr — lateral parabrachial region; LRt — lateral reticular nucleus; NA — nucleus ambiguus; Pn — ventral pontine nucleus; pre-BötC — pre-Bötzinger complex; PRG — pontine respiratory group; RTN/pFRG — retrotrapezoid nucleus / parafacial respiratory group; SO — superior olive; rVRG — rostral part of the ventral respiratory group; V — motor nucleus of the trigeminal nerve; VII — facial nucleus; XII — nc. nervi hypoglossi

[1] З нашим редагуванням.

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

відбувається *"прямо"*, без перколяції, то який сенс характерного для дихального ритмогенезу перколяторного уповільнення ритму від барслетного до реального?

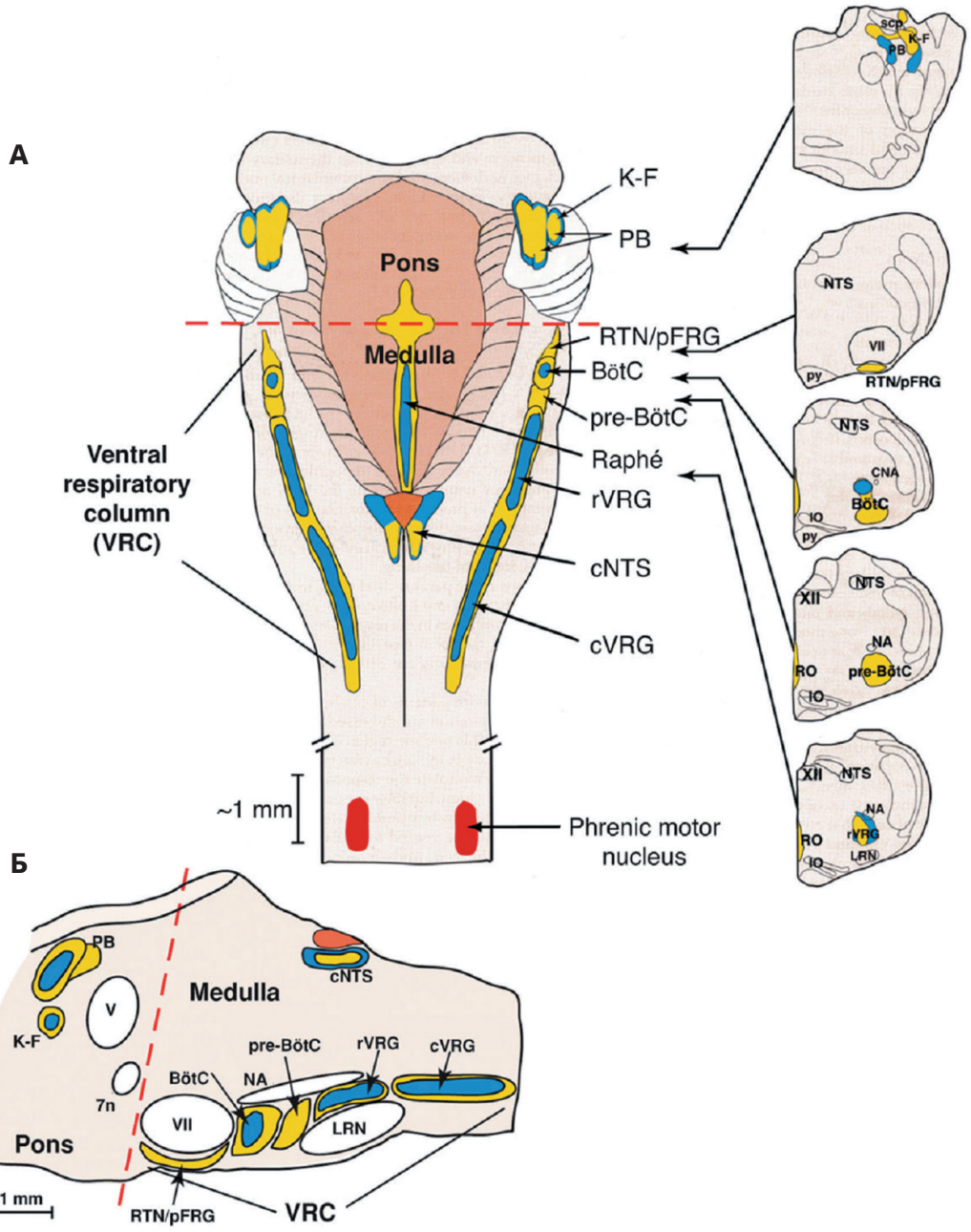


Рис. 156. Елементи стовбурового дихального суперкомплексу ссавців[1] за B. G. Lindsey та співавторами *(2012)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу[2]):* BötC — Bötzinger complex; CNA — compact division of the nucleus ambiguus; cNTS — caudal parts of the nucleus tractus solitarius; cVRG — caudal part of the ventral respiratory group; IO — inferior olivary nucleus; K-F — Kölliker – Fuse nucleus; LRt — lateral reticular nucleus; NA — nucleus ambiguus; PB — parabrachial nucleus; Pn — ventral pontine nucleus; pre-BötC — pre-Bötzinger complex; py — pyramidal tract; RO — raphé obscurus; RTN/pFRG — retrotrapezoid nucleus / parafacial respiratory group; scp — superior cerebellar peduncle; SO — superior olive; VRG — rostral ventral respiratory group; V — trigeminal motor nucleus; VII — facial nucleus; XII — nc. nervi hypoglossi; 7n — facial nerve

[1] Саме так в оригіналі, незважаючи на вказівки масштабу.

[2] З нашим редагуванням.

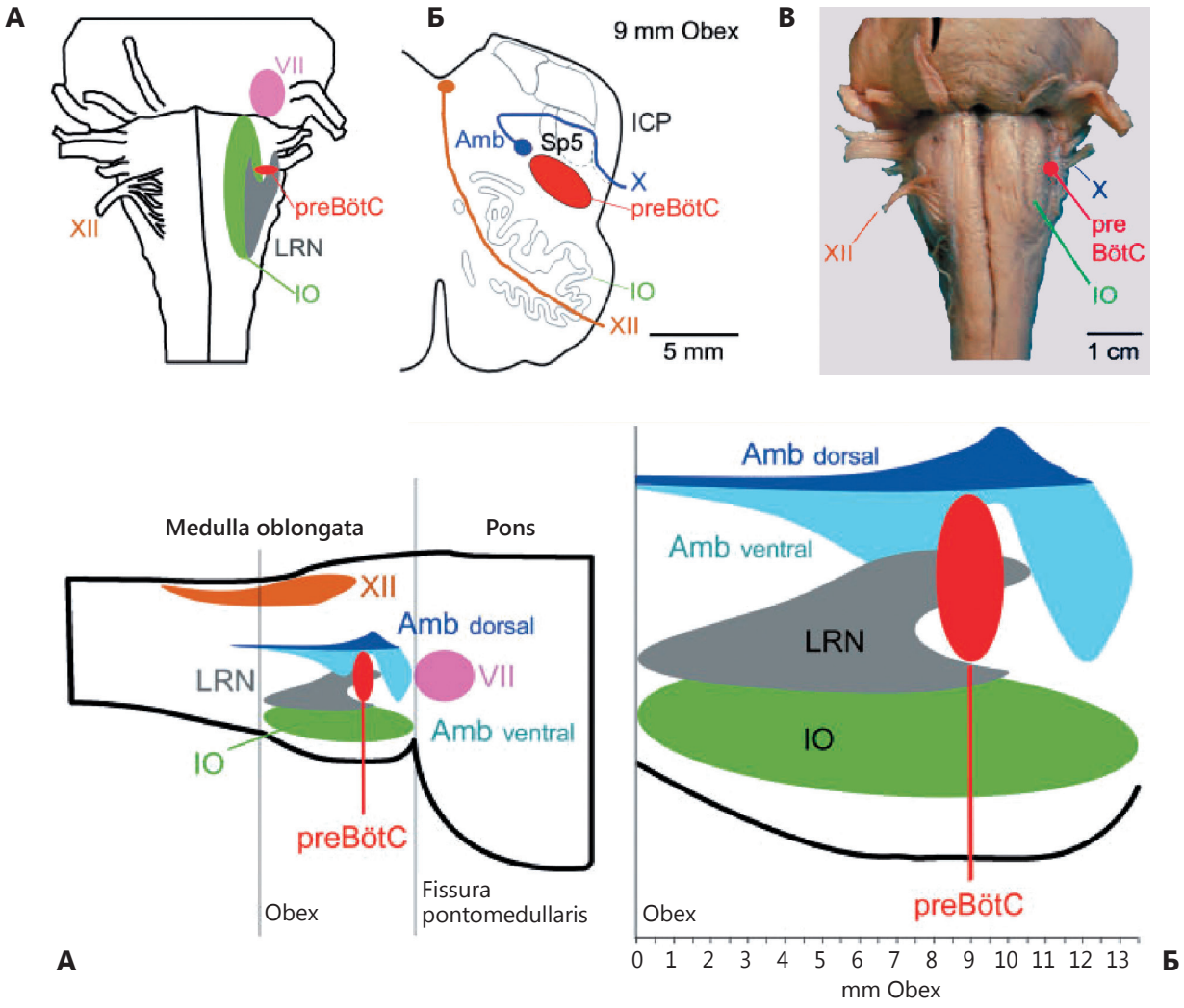


Рис. 157. Локалізація пре-Бьотцінгерівського комплексу у довгастому мозку людини згідно з S. W. Schwarzacher та співавторами *(2011)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу*[1]*)*: Amb — ambigual nucleus; LRN — lateral reticular nucleus; ICP — inferior cerebellar peduncle; IO — inferior olive; preBötC — pre-Bötzinger complex; Sp5 — spinal trigeminal tract; VII — facial nucleus; X — vagal nerve; XII — hypoglossal nerve

[1] З нашим редагуванням.

здійснюється багатьма медіаторними системами, зокрема, серотонінергічною *(G. Hilaire та співавт., 2010)*, PACAP-ергічною[1] *(M.M. J. Farnham, P. M. Pilowsky, 2010)*, орексинергічною *(T. Kuwaki, W. Zhang, 2010)*. На респіраторні центри стовбура чинять вплив парабрахіальний комплекс *(див. том I, с. 414)*, *NTS (див. том I, с. 368)*, гіпоталамічні ядра, наприклад, *nc. paraventricularis (P. Kc, T. E. Dick, 2010)*, інші підкіркові й кіркові структури. Респіраторні центри чинять модулюючий вплив на парасимпатичні кардіотропні премоторні нейрони *nc. ambiguus (O. Dergacheva та співавт., 2010)*: серцево-судинна і дихальна системи реципрокно пов'язані.

[1] PACAP — *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*.

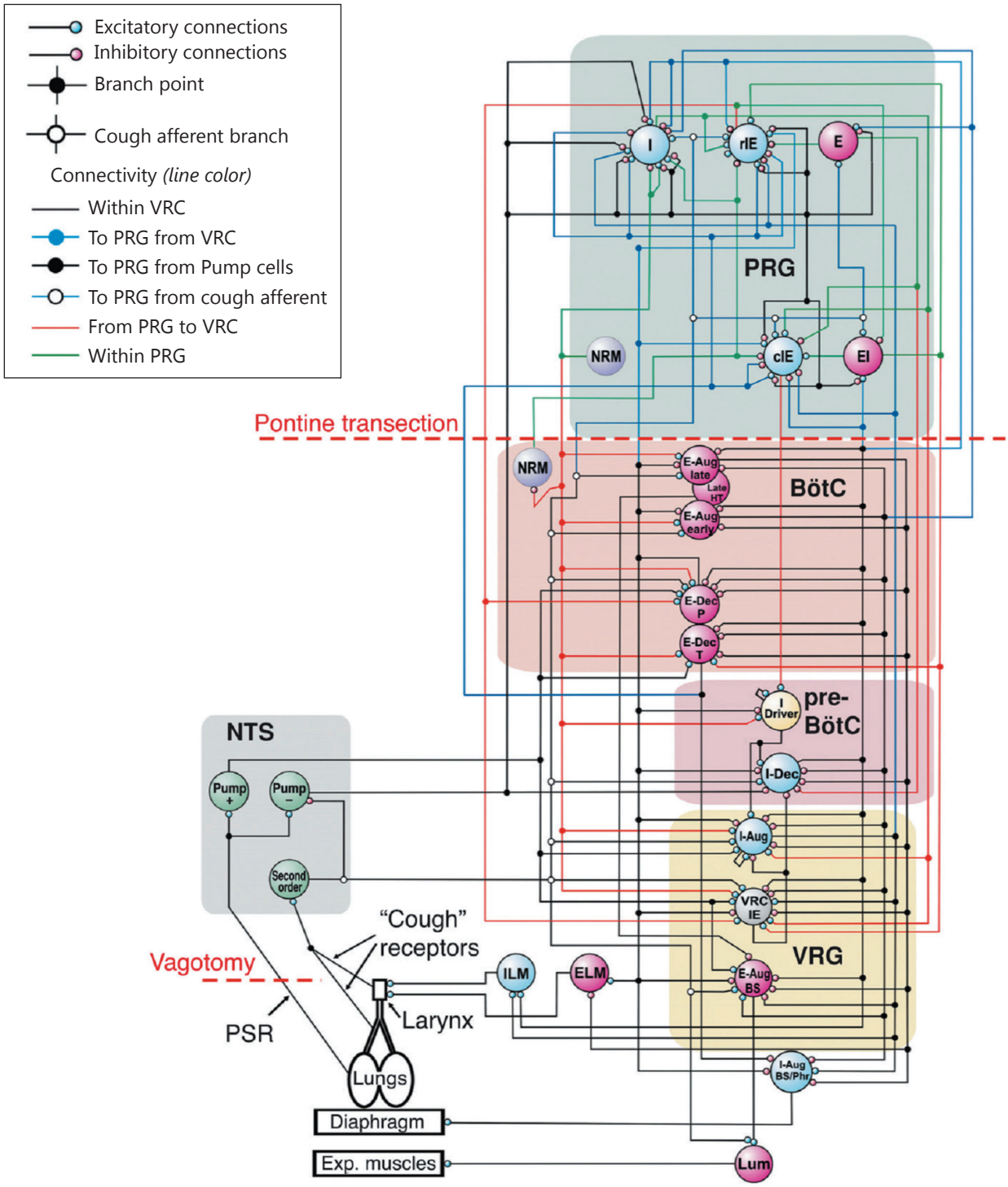


Рис. 158. Мабуть, все ще не переглянута протягом останніх років модель дихальної мережі стовбура мозку, згідно з B. G. Lindsey та співавторами *(2012)*. Основні умовні позначення: BötC — Bötzinger complex; pre-BötC — pre-Bötzinger complex; PRG — pontine respiratory group; PSR — pulmonary stretch receptor; NTS — nucleus tractus solitarius; VRG — ventral respiratory group. Назви різних функціональних видів нейронів респіраторного комплексу не наводимо[1]

[1] Натомість, наведено у *tabl. 1* цитованої праці.

генератор ритму — серце

Протягом останніх десятиліть природу ритмогенеруючої активності елементів провідної системи серця[1], наприклад, пазухо-передсердного вузла[2], 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[3]. Пейсмекерні клітини, маючи складний мезодермальний онтогенез[4], залишаються об'єктом багатьох тканинних впливів і, окрім того, перебувають під дією нейронів гангліозної системи серця й серцевих аферентів мозкового походження[5]. Епікард є місцем розташування стовбурових клітин серця[6] і клітин, що формують відповідні регенераційні ніші — телоцитів[7], деякі з котрих є, фактично, лімфатичними ендотеліоцитами серця[8]. Власні стовбурові клітини серця розташовуються, окрім іншого, у безпосередньому контакті з серцевими міоцитами[9] і, починаючи ще з ембріонального періоду життя, володіють властивістю змінювати фенотип з епітеліального у мезенхімний під дією паракринних чи контактних клітинних впливів[10], можуть набувати міграційної здатності[11] і диференціюватися у фібробласти, ендотеліоцити, перицити, гладкі міоцити, кардіоміоцити та адипоцити[12]. Зважаючи на це, ймовірність утворення пейсмейкерних клітин серця із цих стовбурових клітин у зрілому віці не нульова. Існування і значимість[13] такої популяції клітин серця залишається предметом дискусії[14] і навіть викликає категоричне заперечення[15]. A. R. Pinto та співавтори *(2016)* описують серед неміоцитарної популяції серця зрілої миші ~9 % клітин кістковомозкового походження, 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.

---

[1] Стимулююча система серця, *complex stimulans cordis*, *systema conducente cordis*.

[2] *Nodus sinuatrialis*.

[3] 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 сучасних молекулярно-електрофізіологічних даних у книзі про мозок — явна ознака графоманії *(прихованих ознак цього недугу й так порозкидувано у книзі вдосталь)*, тому ми з чистим сумлінням уникаємо такого кроку, відсилаючи особливо допитливих читачів до процитованих щойно джерел. І все ж, у майбутньому варто зосередитись і на цій темі — нехай лиш вона вийде на новий рівень досліджень та узагальнень і у питанні про природу ритмогенезу з'являться нові, приміром, квантово-механічні чи системно-топологічні, виміри.

[4] 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.

[5] Y. Yaniv, E. G. Lakatta, 2015; D. Lang, A. V. Glukhov, 2018.

[6] Resident cardiac progenitor cells; M. Gherghiceanu, L. M. Popescu, 2015; A. Mauretti та співавт., 2017; N. Witman, M. Sahara, 2018.

[7] Y. Bei та співавт., 2015.

[8] M. C. Rusu, S. Hostiuc, 2019.

[9] A. Mauretti та співавт., 2017; *fig. 3*.

[10] A. M. Smits та співавт., 2018.

[11] Наприклад, здатності мігрувати у вогнище інфаркту міокарда; A. M. Smits та співавт., 2018.

[12] Оглянуто A. M. Smits та співавт., 2018; J. N. Blom, Q. Fen, 2018; E. Cianflone та співавт., 2018.

[13] Мізерність регенераційного виміру цієї значимості, як і у випадку НСК мозку, очевидна; натомість вповні реалістичною є можливість нечастого мітотичного поділу власне кардіоміоцитів — C.-L. Cai, J. D. Molkentin, 2017.

[14] C. L. Cai, J. D. Molkentin, 2017; O. Kanisicak та співавт., 2017; R. J. Vagnozzi та співавт., 2018.

[15] B. D. Maliken, J. D. Molkentin, 2019, з посиланням на дані Y. Li та співавт., 2018; автори, вслід за P. W. Marks та співавторами *(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*".

Власна нервова мережа серця, котра у деяких авторів отримала назву *"малий мозок"*[1], містить широку й комплексну мережу поєднаних між собою гангліозних сплетень[2], розташованих поміж жирового компонента епікарда, котрі, окрім іншого, іннервують синоатріальний[3] і атріовентрикулярний[4] вузли *(J. A. Armour та співавт., 1997; A. Y. Tan та співавт., 2006)*. У складі гангліозних сплетень передсердь людини нараховують понад 400[5] дрібних гангліїв, у межах шлуночків кількість таких утворень у 4.5 рази менша[6]; 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[7], 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.)*[8]. 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*[9]*; 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 проекції 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[10]; інші медіаторні фенотипи — тирозингідроксилазапозитивні[11], NO-синтазапозитивні[12] *(оглянуто K. E. Brack, 2015)*. У вузлах серцевого сплетення також виявляють експресію вазоактивного інтестинального пептиду[13], нейропептиду Y[14], синаптофізину[15], речовини P і пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну[16] *(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[17], вузлуватих[18] і спинномозкових вузлах *(оглянуто J. A. Armour, 2008)*. Псевдоуніполярні аференти

---

[1] "*Heart 'little brain'* " — J. A. Armour, 2008.

[2] Англ. — *ganglionated plexuses*.

[3] Праве гангліозне сплетення.

[4] Гангліозне сплетення нижньої порожнистої вени і нижнє передсердне гангліозне сплетення.

[5] 458±43.

[6] 88±7.

[7] 836±76.

[8] Схожі дослідження виконано на тваринах: I. Saburkina та співавтори *(2010)* — вівця; K. Rysevaite та співавтори *(2011)* — миша; I. Saburkina та співавтори (2014), K. E. Brack *(2015)* — кріль; S.-R. Lee та співавтори *(2018)* — собака.

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_plexus (12.09.2019).*

[10] Експресують фермент синтезу ацетилхоліну — холінацетилтрансферазу.

[11] 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)*.

[12] 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)*.

[13] Може співвивільнятися з ацетилхоліном.

[14] Може співвивільнятися з норадреналіном.

[15] Маркер пресинаптичних волокон; *https://en.wikipedia.org/wiki/Synaptophysin.*

[16] *Calcitonin gene-related peptide*, CGRP.

[17] Англ. — *intrathoracic*.

[18] Англ. — *nodose.*

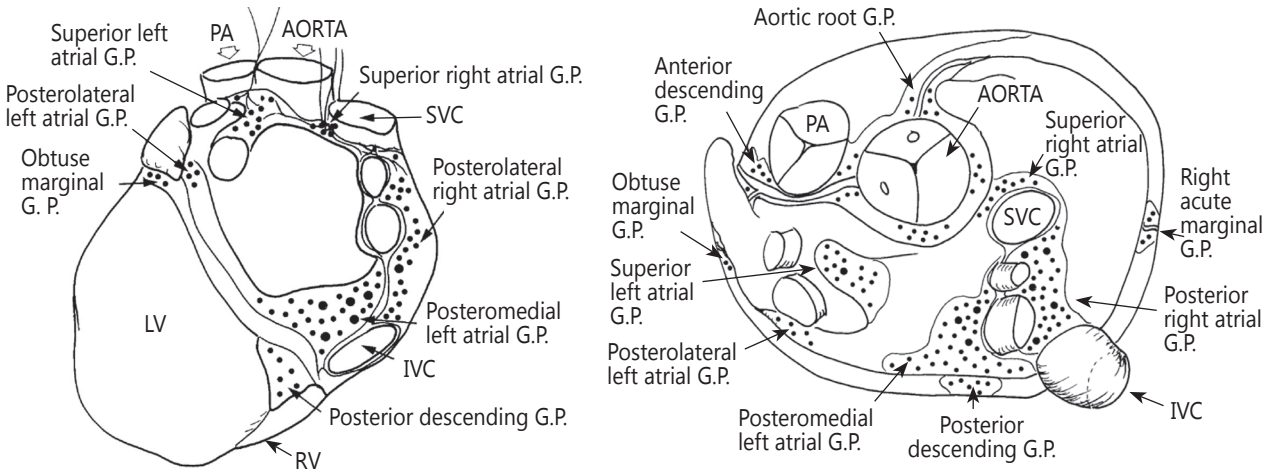


Рис. 159. Гангліозні сплетення серця людини згідно з J. A. Armour та співавторами *(1997)*. *Умовні позначення (мовою оригіналу)*: IVC — inferior vena cava; G.P. — ganglionated plexus; LV — left ventricle; RV — right ventricle; SVC — superior vena cava

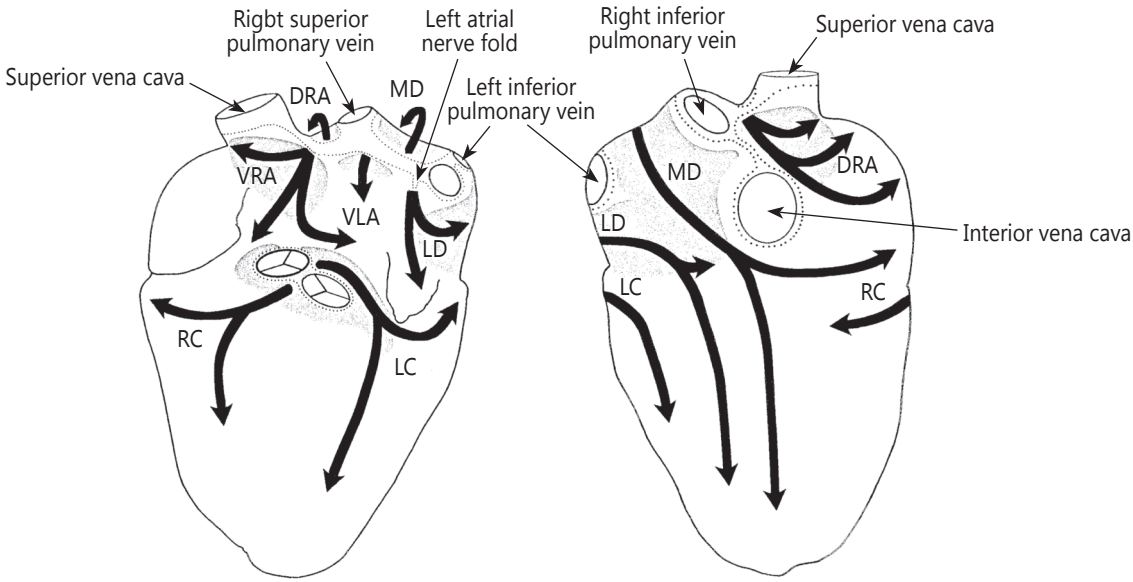


Рис. 160. Епікардіальні гангліозні сплетення[1] людини за D. H. Pauza та співавторами *(2000)*. Слід думати, стрілками позначено основний напрям розповсюдження нервових волокон. Ліворуч — вигляд з вентральної поверхні, праворуч — з дорзальної. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: DRA — dorsal right atrial ganglionated subplexus; LC — left coronary ganglionated subplexus; LD — left dorsal ganglionated subplexus; MD — middle dorsal ganglionated subplexus; RC — right coronary ganglionated subplexus; VLA — ventral left atrial ganglionated subplexus; VRA — ventral right atrial ganglionated subplexus

[1] В оригіналі — *"epicardiac neural ganglionated subplexuses"*.

виявляють у вузлуватих[1] і спинномозкових вузлах на рівні[2] C_7–T_4, а також у внутрішньогрудних позасерцевих[3] і внутрішньосерцевих вузлах[4]; ці аферента володіють різноманітним імуногістохімічним фенотипом *(Ibid.)*. Тіла прегангліонарних парасимпатичних серцевих еферентів переважно розташовуються у вентро-

[1] Англ. — *nodose ganglia.*

[2] T_1–T_9, за даними, цитованими V. V. Churyukanov та співавт., 1999.

[3] Англ. — *intrathoracic extracardiac.*

[4] Англ. — *intrinsic cardiac ganglia.*

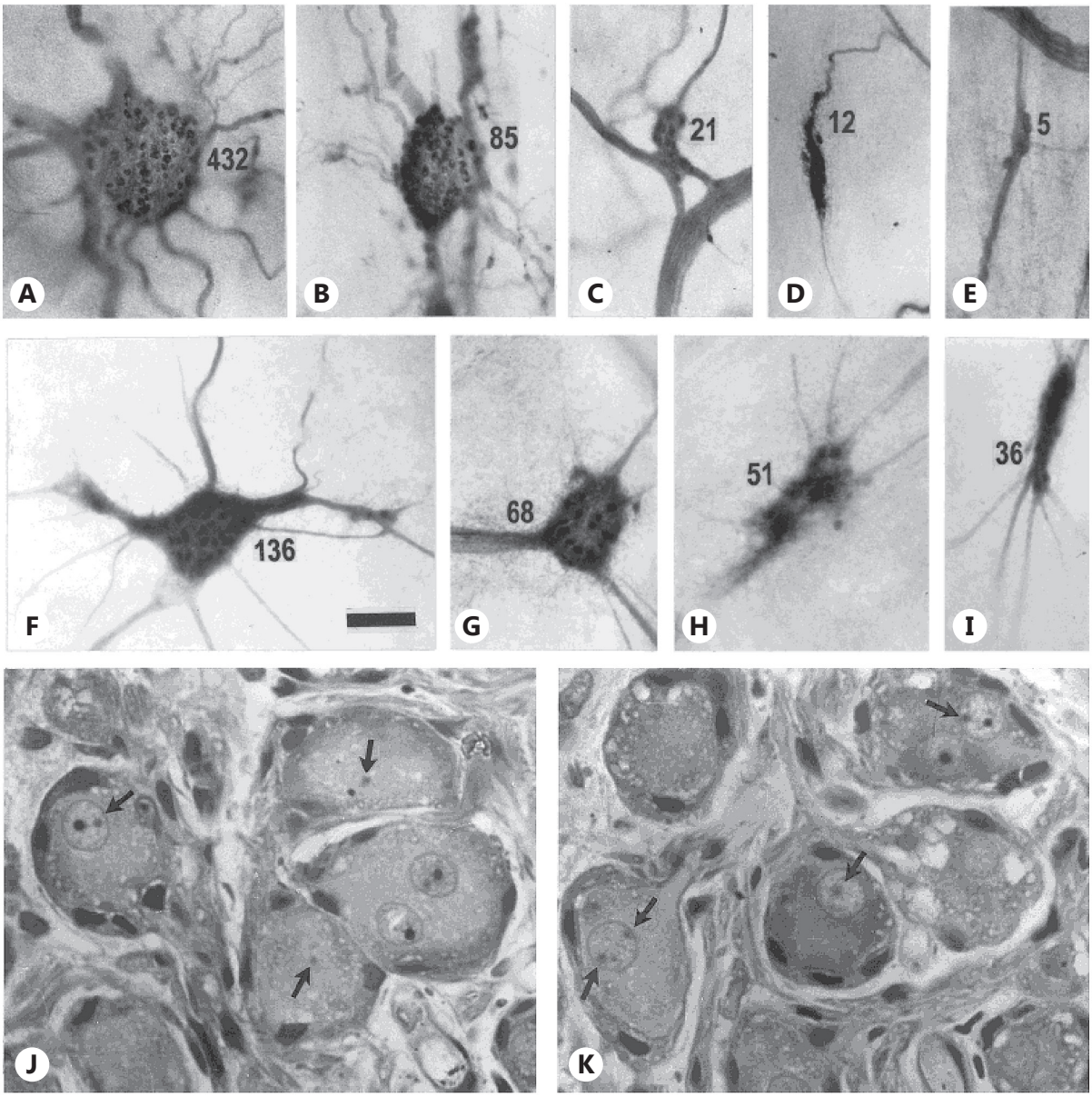


Рис. 161. Епікардіальні ганглії 3-річної (**A–E**) і 73-річної людини[1] (**F–I**). Згідно з D. H. Pauza та співавторами *(2000)*. Гістохімічна візуалізація нейронів за експресією активної ацетилхолінестерази (**A–I**) і напівтонкі зрізи епікардіальних гангліїв, забарвлені, ймовірно, гематоксилін-еозином[2]. На мікрофото **A–I** цифрами позначено кількість нейронів у кожному візуалізованому ганглії. Зверніть увагу на двоядерні нейрони на мікрофото **J** і **K**. Ціна масштабної смужки *(наведеної на мікрофото* **F***)* — 250 мкм *(для мікрофото* **A–I***)* і 10 мкм *(для мікрофото* **J** і **K***)*

[1] Дослівно: "*Contact photomicrographs of epicardiac ganglia from 3-month-old (A–E) and 73-year-old (F–I) humans that have been stained histochemically for AChE and subsequently examined in serial sections*".

[2] У всякому випадку, такий висновок можна зробити, виходячи з підрисункового підпису авторів *"**J, K**: Microphotographs of semithin sections of human epicardiac ganglion" і беручи до уваги наступне місце з частини "MATERIALS AND METHODS" (с. 357): "In the present study, superficial epicardiac ganglia from the heart regions covered abundantly with fat were rejected from a subsequent analysis as their numbers were not comparable with those that were counted in regions devoid of epicardiac fatty tissue. In order to identify the percentage of ganglia that may be hidden in human epicardiac fat pads, we carried out an additional analysis of a few regions adjacent to the conus arteriosus, in which the ganglion number appeared to be significantly higher in a case of absence of fat pads therein. **With regard to this, post CA and preCA regions stained previously for AChE were extirpated from four hearts of the adult humans, embedded in paraffin wax, sectioned serially at 20 µm, stained routinely with haematoxylin and eosin, cleared in xylene, and mounted in cedar balsam**". (виділено нами — В. М.)*. Інших місць у праці, де б описувалося забарвлення серійних мікрозрізів фіксованої тканини, ми не знайшли.

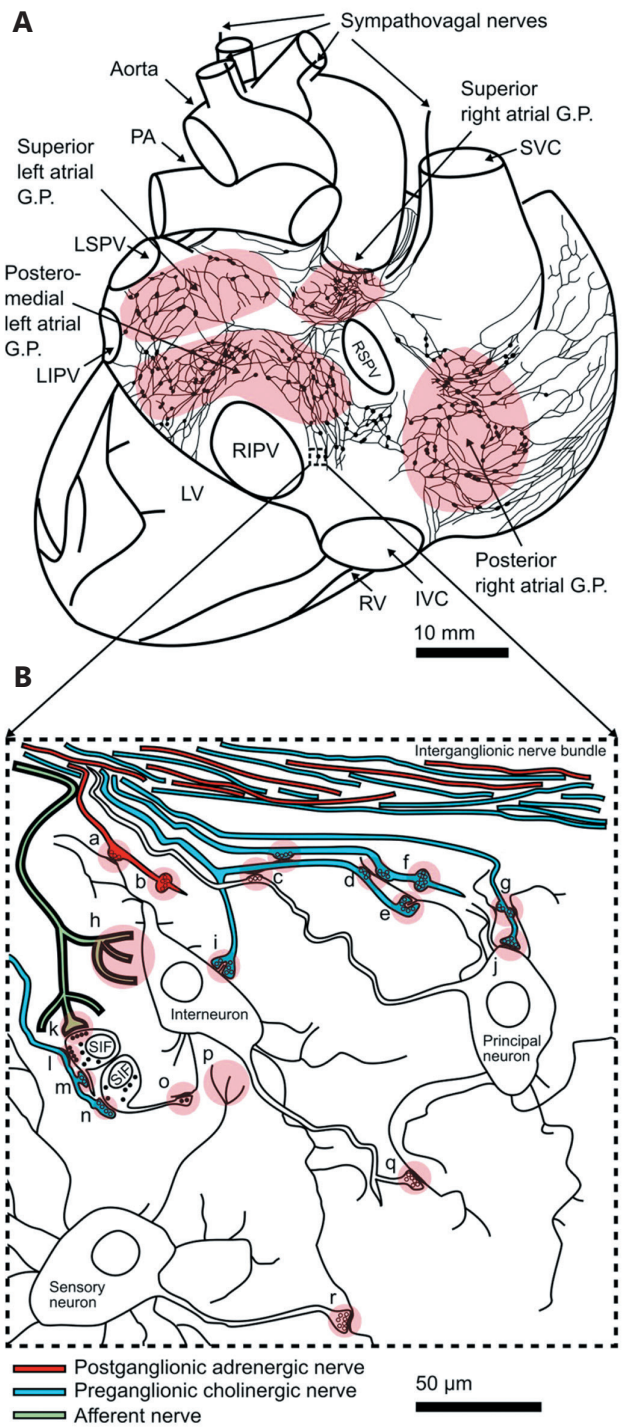


Рис. 162. Гангліозні сплетення серця і різні види контактів між їхніми нейронами за J. L. Ashton та співавторами *(2018)*[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: GP — ganglionated plexi; IVC — inferior vena cava; LIPV — left inferior pulmonary vein; LSPV — left superior pulmonary vein; LV — left ventricle; 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; **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[2]; **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

[1] З посиланням на ряд першоджерел, зокрема на: Shvalev, V. N., and Sosunov, A. A. *(1985)*. A light and electron microscopic study of cardiac ganglia in mammals. Z. Mikrosk Anat. Forsch. 99, 676–694; Armour, J. A., Murphy, D. A., Yuan, B. X., MacDonald, S., and Hopkins, D. A. *(1997)*. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat. Rec. 47, 289–298; Pauziene, N., and Pauza, D. H. *(2003)*. Electron microscopic study of intrinsic cardiac ganglia in the adult human. Ann. Anat. 185, 135–148.

[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.

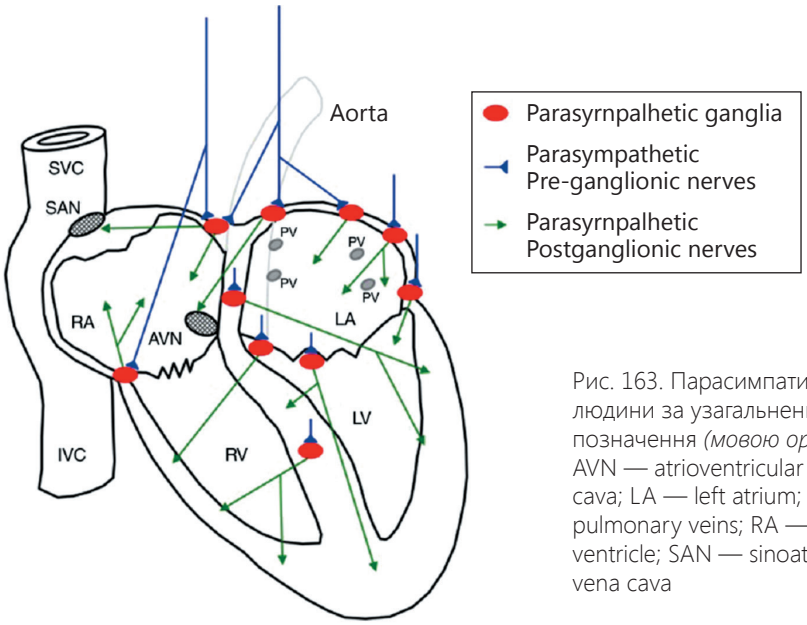


Рис. 163. Парасимпатична іннервація серця людини за узагальненням J. H. Coote *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненням)*: AVN — atrioventricular node; IVC — inferior vena cava; LA — left atrium; LV — left ventricle; PV — pulmonary veins; RA — right atrium; RV — right ventricle; SAN — sinoatrial node; SVC — superior vena cava

латеральній 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[1], раптової серцевої смерті[2], інших видів серцевої патології[3]; абляція їх елементів є одним із засобів лікування фібриляції передсердь та інших видів патології серцевого ритму[4].

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[5]. Це парне, локалізоване в куті біфуркації загальної сонної артерії, утворення є скупченням чутливих клітин, котрі реагують на зміни парціального тиску кисню[6], вуглекислого газу, а також pH і температури крові. Містить клітини двох типів — основні *(mun I)* і підтримувальні *(mun 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 чут-

[1] 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.

[2] Раптової зупинки серця; K. Fukuda та співавт., 2015; W. Huang та співавт., 2017.

[3] K. E. Brack, 2015.

[4] J. Bárta, R. Brát, 2017; H. Calkins та співавт., 2017; J. L. Ashton та співавт., 2018.

[5] В однині лат. — *glomus caroticum*.

[6] Кисень, через мітохондріальні молекулярні каскади та впливаючи на концентрацію перекисів і нікотинамідаденіндинуклеотиду [NADH], модулює проникність калієвих каналів *(voltage dependent, maxi-K^+, inward rectifying і TASK-like background K^+; J. López-Barneo та співавт., 2016)*, можливо, кальцієвого каналу Т-типу $CaV_{3.2}$ *(V. V. Makarenko та співавт., 2016)*.

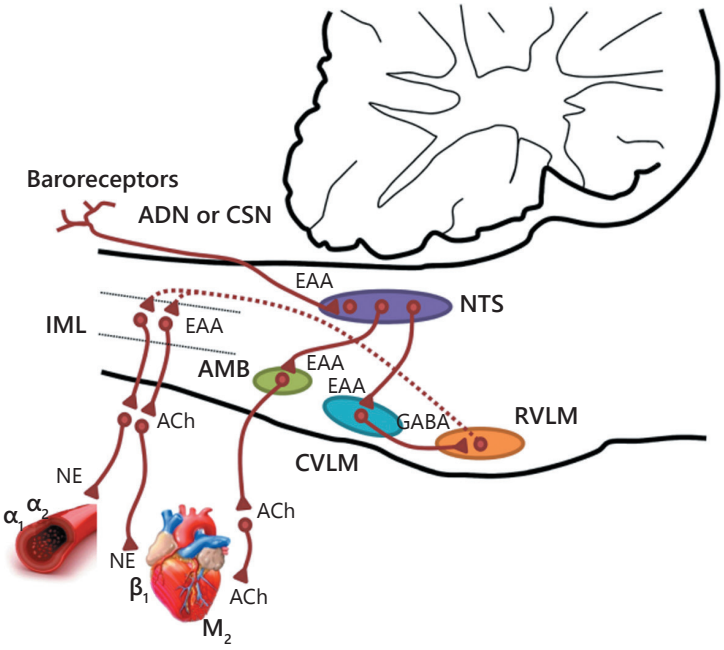


Рис. 164. Нейронні шляхи барорецепторного рефлексу. Схема I. M. Salman *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненням)*: ACh — acetylcholine; ADN — aortic depressor nerve; AMB — nucleus ambiguus; CSN — carotid sinus nerve; EAA — excitatory amino acid; NE — norepinephrine; NTS — nucleus tractus solitarius; CVLM — caudal ventrolateral medulla; IML — intermediolateral cell column in the spinal cord; RVLM — rostral ventrolateral medulla; GABA — γ-aminobutyric acid; α1, α2 і β1 — адренорецептори; M2 — мускариновий рецептор ацетилхоліну

ливої частини язико-глоткового нерва[1] *(R. J. Toorop та співавт., 2009)*. Збудження основних клітин викликається зменшенням парціального тиску кисню у крові, а також, менш значимо, 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[2] *(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[3]. Описано формування *"квазісинаптичних"* структур між рецепторними клітинами

[1] 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)*.

[2] Зокрема, йдеться про аортові клубочки *(glomerula aortica)* — кластерні утвори при дузі аорти, котрі містять хемо- і барорецептори; *https://en.wikipedia.org/wiki/Aortic_body.*

[3] Оглянуто у: J. López-Barneo та співавт., 2009, 2015; P. Ortega-Sáenz та співававт., 2015; V. Sobrino та співавт., 2018.

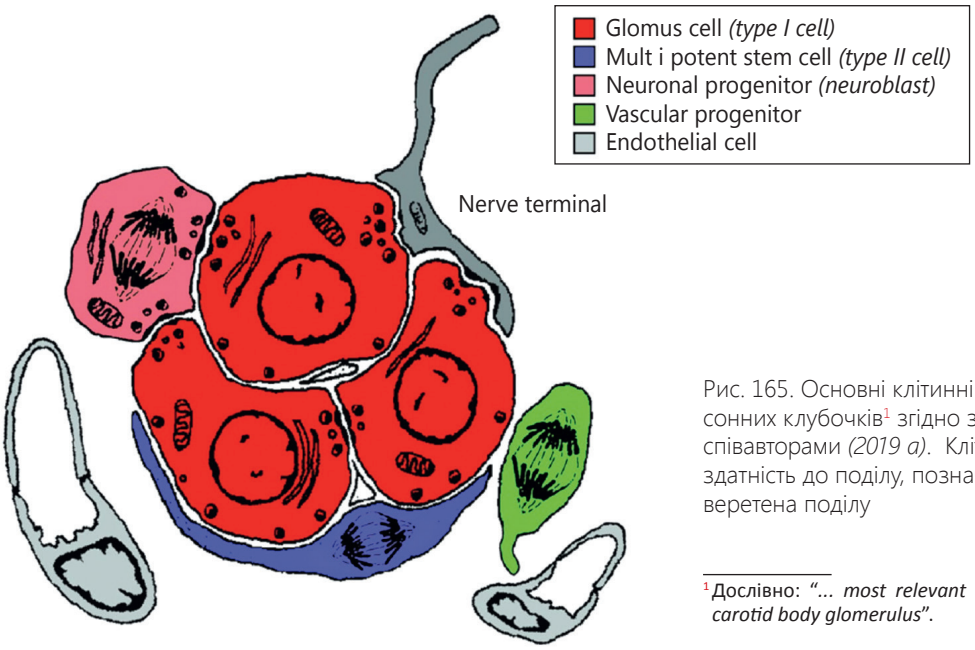


Рис. 165. Основні клітинні фенотипи часточок сонних клубочків[1] згідно з V. Sobrino та співавторами *(2019 a)*. Клітини, котрі зберігають здатність до поділу, позначено типовою фігурою веретена поділу

[1] Дослівно: "*... most relevant cell types present in an adult carotid body glomerulus*".

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[1] *(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[2] 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 прогенітори[3]. У всякому випадку, нейрогенні стовбурові клітини тілець можуть давати початок ендотеліальним прогеніторам, приміром, на тлі гіпоксії під дією HIF2α[4] 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 А-типу[5], причому у блукаючому нерві кішки загалом співвідношення кількості мієлі-

[1] Продукуються нейроноподібними клітинами на тлі гіпоксії і стимулюють швидку проліферацію та диференціацію латентних нейробластів у нейроноподібні рецепторні клітини тільця *(V. Sobrino та співавт., 2018)*.

[2] Інші периферичні нейрогенні зони — вегетативні симпатичні гангліїї, GFAP-позитивні сателітні клітини *(V. Sobrino та співавт., 2019 a)*, спинномозкові вузли, GFAP-позитивні сателітні клітини *(L. Zhang та співавт., 2019)*.

[3] Інформація про цю клітинну популяцію — T. Asahara та співавт., 1997; 2011; H. Chopra та співавт., 2018.

[4] *Hypoxia inducible factor 2*α.

[5] У субдіафрагмальних гілках блукаючого нерва — майже всі аференти немієлінізовані.

нізованих та немієлінізованих волокон[1] 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*[2] та *gangl. jugularis*[3]. 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[4], серотоніновий рецептор 5-HT_3, пуринергічні рецептори P2X2 та P2X3, кіназу TrkB; нейрони яремного вузла, натомість, експресують Runx1/Wnt1 *(лише протягом онтогенезу)*, нейропептиди[5], пуринергічні рецептори P2X3, кіназу TrkA, GFRα3[6] *(оглянуто S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*.

Виділяють два класи респіраторних рецепторних нейронів: I — мієлінізовані[7] непептидергічні низькопорогові механоцептори[8] з обмеженою чутливістю до хімічних подразників; II — немієлінізовані хемоцептивні пептидергічні нейрони[9], що активно експресують TRPV1[10] *(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[11] 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 *"вісцерального фенотипу"*[12], значною мірою представлені у складі зворотного гортанного нерва *(n. laryngeus recurrens)*, включають нейрони типу C[13], Aδ[14] і Aβ[15], іннервують нижні відділи дихальних шляхів і паренхіму легень *(Ibid.)*.

Трахеальні аференти синапсують з нейронами каудальної частини[16] ядра поодинокого шляху *(NTS; див. далі)* та притрійчастого ядра[17], причому аференти яремного вузла — в основному з нейронами притрійчастого ядра, вузлуватого — з нейронами NTS *(S. B. Mazzone, B. J. Undem, 2016)*.

Центральні відростки швидкопристосовуваних респіраторних рецепторів[18] *(RARs)* проектуються 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[19] 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 проектування 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[20]; висхідні гілки

[1] Передусім, кількості C-волокон до A-волокон.

[2] *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)*.

[3] *S. gangl. superius*, нейрони походять з нервового гребеня.

[4] Лише протягом онтогенезу.

[5] Речовина P/CGRP *(calcitonin gene related peptide)*; окрім нейронів Aδ.

[6] *GDNF family receptor α3*.

[7] Нейрони Aδ і Aβ.

[8] Швидкопристосовувані *(rapidly adapting receptors, RARs),* повільнопристосовувані *(slowly adapting receptors, SARs)* рецептори розтягу та рецептори дотику *(touch sensitive receptors)*.

[9] Нейрони C-типу, часто їх позначають як респіраторні ноцицептори.

[10] *Transient receptor potential vanilloid 1*; у багатьох видів до типу II відносять також капсаїциннечутливі нейрони з волокнами C-типу і нейрони C- чи Aδ-типу, чутливі до капсаїцину, однак не пептидергічні

[11] *"Екстраторакальну".*

[12] Експресують Phox2b, характерний для вісцеротропних вегетативних нейронів.

[13] Ноцицептори, хемосенсори.

[14] Кашльові рецептори.

[15] RAR, SAR; див. далі.

[16] Дорзолатеральне під'ядро.

[17] Англ. — *paratrigeminal nucleus*, Pa5.

[18] Англ. — *rapidly adapting receptors*, RARs.

[19] В оригіналі — "*ventrolateral nucleus of the solitary tract".*

[20] Деякі аксони володіють лише висхідною гілкою.

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.*[1]*)*.

Центральні відростки повільнопристосовуваних респіраторних рецепторів[2] *(SARs)* закінчуються ростральніше, у медіальному латеральному та вентролатеральному під'ядрах NTS[3] збуджувальними синапсами на двох видах нейронів: *"помпових"*[4] та *"інспіраторних"* β-клітин[5]. Останні розташовуються виключно у межах вентролатерального під'ядра NTS[6]. *"Помпові"* нейрони переважно гальмівні, ГАМК-ергічні, проектуються 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 Aδ-рецепторних клітин вузлуватого вузла *(кашльові рецептори)* закінчуються в NTS, синапсують з майже не вивченими нейронами медіальної чи проміжної частини NTS[7], їхні проекції не з'ясовано *(Ibid.)*. Центральні відростки рецепторних клітин з периферичними С-волокнами закінчуються переважно у медіальному, комісуральному та дорзолатеральному під'ядрах NTS[8], а також у *area postrema*, в основному глутаматергічними терміналями; нейрони, з якими вони синапсують, практично не досліджені *(Ibid.)*.

несамотнє ядро поодинокого шляху

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[9]. Серцево-судинні й респіраторні аференти обох нервів закінчуються на нейронах ядра поодинокого шляху[10] — гетерогенної нейронної популяції дорзальної частини довгастого мозку.

локалізація і склад

Поодинокий шлях *(tr. solitarius)*[11] — 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 — рострокаудально 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 аференти лицьового нерва *(M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980)*. Функціональна аферентація ядра наступна[12]: смакова — від лицьового[13], язико-глоткового[14] та блукаючого[15] нервів; соматоцептивна — від середнього вуха (язико-глотковий нерв[16]), гематохемоцептивна та механоцептивна — від сонних клубочків

---

[1] З посиланням на: K. Otake та співавт., 2001.

[2] Англ. — *slowly adapting receptors*, SARs.

[3] В оригіналі — "*medial lateral and ventrolateral nucleus of the solitary tract"*.

[4] "*Pump-cells"*, "*P-cells"*.

[5] "*Inspiratory Iβ cells"*.

[6] В оригіналі — "*ventrolateral nucleus of the solitary tract*", включає так звану дорзальну респіраторну групу.

[7] В оригіналі — "*medial or interstitial regions of the nucleus of the solitary tract"*.

[8] В оригіналі — "*medial, commissural, and dorsolateral nuclei"*.

[9] A. Silvani, R. A. L. Dampney, 2013; T. E. Lohmeier, R. Iliescu, 2015; I. M. Salman, 2016.

[10] *Nc. tractus solitarii*, NTS; D. Accorsi-Mendonça, B. H. Machado, 2013; I. M. Salman, 2016; I. M. Salman, 2016.

[11] Уперше описаний Т. Мейнертом у 1872 р.; *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_tract.*

[12] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_nucleus.*

[13] Смакова іннервація передніх 2/3 слизової язика.

[14] Смакова іннервація задньої третини слизової язика.

[15] 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.*

[16] Барабанне сплетення *(plexus tympanicus)* язико-глоткового нерва.

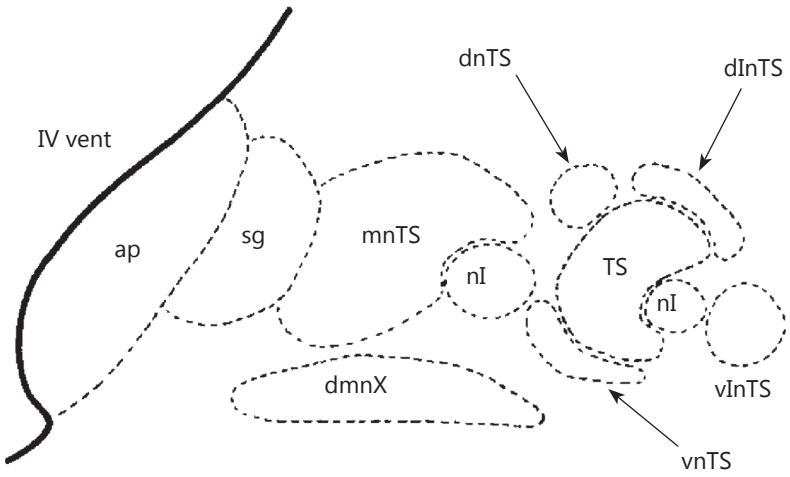


Рис. 166. Основні нейронні групи NTS дорослої кішки згідно з M. Kalia і M.-M. Mesulam *(1980)*. Коронарний зріз стовбура мозку здійснено на 1.2 мм ростральніше засувки *(obex)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: ap — area postrema; dlnTS — dorso-lateral subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; dmnX — dorsal motor nucleus of the vagus; dnTS — dorsal subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; mnTS — medial subnucleus of the tractus solitarius; nI — intermediate subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; ni — interstitial subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; nTS — nucleus of the tractus solitarius; sg — subnucleus gelatinosus of the nucleus of the tractus solitarius; TS — tractus solitarius; vlnTs — ventrolateral subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; vnTS — ventral subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius; IV vent — IV ventricle

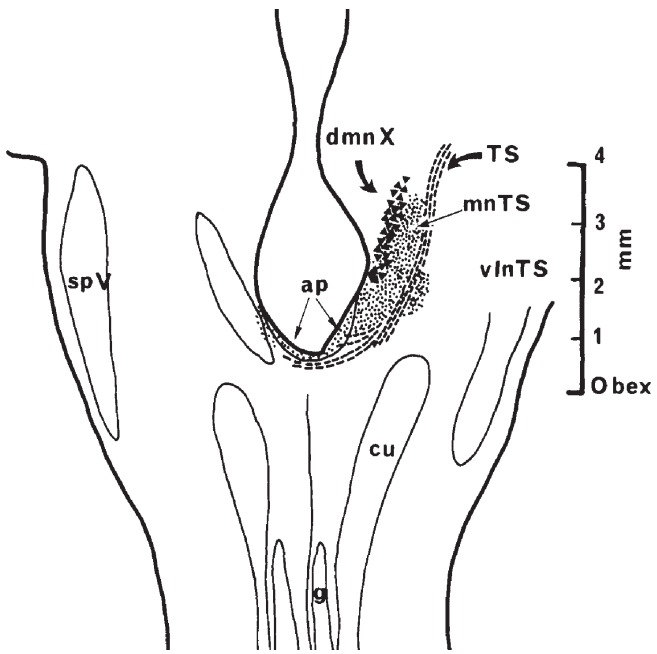


Рис. 167. Просторове співвідношення між поодиноким шляхом *(TS)*, деякими під'ядрами *NTS і nc. dorsalis n. vagi (dmnX)* кішки за результатами ряду візуалізаційних досліджень M. Kalia й M.-M. Mesulam *(1980)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: cu — ймовірно, nc. cuneatus; dmnX — dorsal motor nucleus of the vagus; g — gracile nucleus; mnTS — medial subnucleus of the tractus solitarius; spV — spinal tract of the trigeminal nerve; TS — tractus solitarius; vlnTs — ventrolateral subnucleus of the nucleus of the tractus solitarius

(язико-глотковий нерв), аортових клубочків[1] та пазухо-передсердного вузла[2] *(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[3]: глотковий[4], каротидний[5], аортальний[6], кашльовий[7], 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[8] структура, описувана як NTS, названа у множині — "*nuclei tractus solitarii*". *Subnc. gelatinosus* — 2 мм завдовжки відносно рострокаудальної осі, розташована дорзомедіально, прилягає до *area postrema*, містить малі, трикутної форми або видовжені нейрони, слабко наповнена мієлінізованими волокнами, тому при спеціальному забарвленні останніх на зрізах характерна драглиста структурність. Латеральніше виділяють медіальне[9], дорзальне[10], проміжне[11] й вентральне[12] 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 *(nI)* 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 соми 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[13])*, 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[14], 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"*[15] або *"комісуральному вузлу Кахаля"*[16]. 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 Між-

---

[1] *Corpora paraaortica s. glomerula aortica* — приаортові тіла, аортові клубочки; *https://en.wikipedia.org/wiki/Aortic_body*; відмітимо, однак, поняття *"приаортові тіла" (corpora paraaortica)* стосується скупчень хромафінних, катехоламін-продукуючих клітин навколо черевної частини аорти — *https://en.wikipedia.org/wiki/Organ_of_Zuckerkandl.*

[2] *Nodus sinuatrialis.*

[3] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Solitary_nucleus (01.10.2020 р.).*

[4] Англ. — *gag reflex*, *laryngeal spasm*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Pharyngeal_reflex.*

[5] Англ. — *carotid sinus reflex*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Carotid_sinus.*

[6] 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)*.

[7] Англ. — *cough reflex*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Cough_reflex.*

[8] Черкасов ВГ, Бобрик ІІ, Гумінський ЮЙ, Ковальчук ОІ. Міжнародна анатомічна термінологія *(латинські, українські, російські та англійські еквіваленти)*. За ред. Черкасова ВГ. Вінниця : Нова Книга. 2010. 392 с.

[9] "*Medial subnucleus"* — mnTs.

[10] "*Dorsal subnucleus"* — dnTS.

[11] "*Intermediate subnucleus"* — nI.

[12] "*Ventral subnucleus"* — vnTS.

[13] Між обома проміжними під'ядрами, *nI* та *ni* залягає поодинокий шлях.

[14] "*Ventrolateral nuclear group"* — vlnTS.

[15] "*Commissural nucleus*" — ncom.

[16] "*Commissural ganglion*" of Cajal.

народна анатомічна номенклатура[1] 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*; проектується в обмежену ділянку внутрішньої частини зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу, а також у його центральне і дорзальне ядра та ділянку *"малії"*[2]. Дорзомедіальне під'ядро NTS і обід *(rim) area postrema* преферентно іннервують зовнішню частину зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу. Медіальна частина NTS проектується 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 *(patchy)* проекції у каудальну латеральну частину зовнішнього медіального ядра парабрахіального комплексу. **Смакова частина** NTS проектується переважно у каудальну медіальну частину парабрахіального комплексу, включаючи ділянку *"малії"* 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*[3], реципрокно пов'язані з тими самими ядрами парабрахіального комплексу, що й респіраторна частина NTS[4], 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 аферента конвергують на нейронах двох ростроаудальних ділянок NTS — проміжної[5] і каудальної[6]. 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, вирізняються електрофізіологічними властивостями *(Ibid.)*.

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[7] *(I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2013)*. Ці нейрони про-

---

[1] Черкасов В. Г, Бобрик І І, Гумінський Ю. Й, Ковальчук О. І. Міжнародна анатомічна термінологія *(латинські, українські, російські та англійські еквіваленти)*. За ред. Черкасова В. Г. Вінниця : Нова Книга. 2010. 392 с.

[2] *" 'Waist' area"*; див. далі.

[3] Англ. — *periambiguus region*.

[4] В оригіналі — *"ventrolateral NTS"*.

[5] Рівень *area postrema*.

[6] Каудальніше ділянки писального пера — *calamus scriptorius*.

[7] 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 — в *area postrema*, RVLM, ЦСР моста *(pontine central grey),* блакитному місці, ядрі Баррінгтона *(Barrington's nucleus), nc. arcuatus,* у судинному органі кінцевої пластинки *(organum vasculorum laminae terminalis);* найнижчі — у корі головного мозку, гіпокампі, мигдалеподібному комплексі, підсклепінному органі *(organum subfornicale),* мозочку та речовині мосту, *nc. n.*

ектуються на деякі холінергічні[1] нейрони дорзального ядра блукаючого нерва, медулярні серотонінергічні нейрони припірамідної ділянки та вентральних відділів[2], на катехоламінергічні нейрони[3], 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[4], серцево-судинної системи[5], у механізмах апетиту[6] і терморегуляції[7] *(Ibid.)*.

еферентні

Чи не найважливішим вектором проекцій NTS є ростральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку *(rostral ventrolateral medulla, RVLM)* — центральна ділянка апарату регуляції серцево-судинної[8] і дихальної систем[9]. Зокрема, у ній локалізовано пре-Бьотцінгерівський і Бьотцінгерівський комплекси *(див. том I, с. 348)*, а також нейрони, котрі віддають збуджувальні проекції на ефекторні симпатичні прегангліонари бічних рогів *спинного мозку (оглянуто D. B. Zoccal та співавт., 2014)*. Цим самим NTS бере участь у кардіореспіраторному спряженні[10].

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 — катехоламінер-

---

hypoglossi та у ділянці пірамід *(оглянуто у: I. J. Llewellyn-Smith та співавт., 2011, 2013)*. 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 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 *("duodenal nutrient infusion")*, 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 та 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-проективних нейронів NTS на кортикотропін-рилізинг-гормонпродукуючі нейрони nc. paraventricularis гіпоталамуса супроводжується збудженням АКТГ-залежної нейроендокринної осі; глюкокортикоїди, у свою чергу, діють на GLP-1-проективні нейрони NTS *(оглянуто J. P. Herman, 2017)*. Іншими нейронами NTS, які проектуються у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса і модулюють активність АКТГ-осі, є пролактин-рилізинг-гормон-позитивні нейрони *(prolactin releasing peptide, PrRP)*, 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/РКА та G-білок/PI3K/PKC/Akt-PKB шляхи *(C. Koole та співавт., 2013; M. M. Fletcher та співавт., 2016)*.

[1] Меншою мірою — на тирозингідроксилазапозитивні нейрони.

[2] 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)*.

[3] Групи A1/C1, меншою мірою норадренергічні нейрони блакитного місця.

[4] Через холінергічні нейрони дорзального ядра блукаючого нерва.

[5] Через холінергічні нейрони дорзального ядра блукаючого нерва та A1/C1-нейрони.

[6] Через серотонінергічні нейрони; GLP-1 центрального походження має значення у формуванні відчуття ситості.

[7] Активація рецептора GLP-1 у ділянці стовбура мозку супроводжується гіпертермією; деякі серотонінергічні нейрони *raphe pallidus* відсилають проекції до симпатичних нейронів спинного мозку, які активують утилізацію енергії бурої жирової тканини *(див. том I, с. 62)*.

[8] R. A. L. Dampney та співавт., 2005; S. Saha, 2005; R.A. L. Dampney та співавт., 2003; S.B. G. Abbott та співавт., 2013 a; H. N. Sapru, 2013.

[9] S. B. G. Abbott та співавт., 2013 a; див. вище.

[10] Перші центральні нейрони хемочутливої аферентації чинять збуджувальний вплив на інспіраторні нейрони NTS *(нейрони, активність котрих синхронна фазі вдиху дихального циклу; див. вище)*, котрі, у свою чергу, віддають опосередковані через ретротрапецієподібне ядро *(парафаціальна дихальна група)* 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.

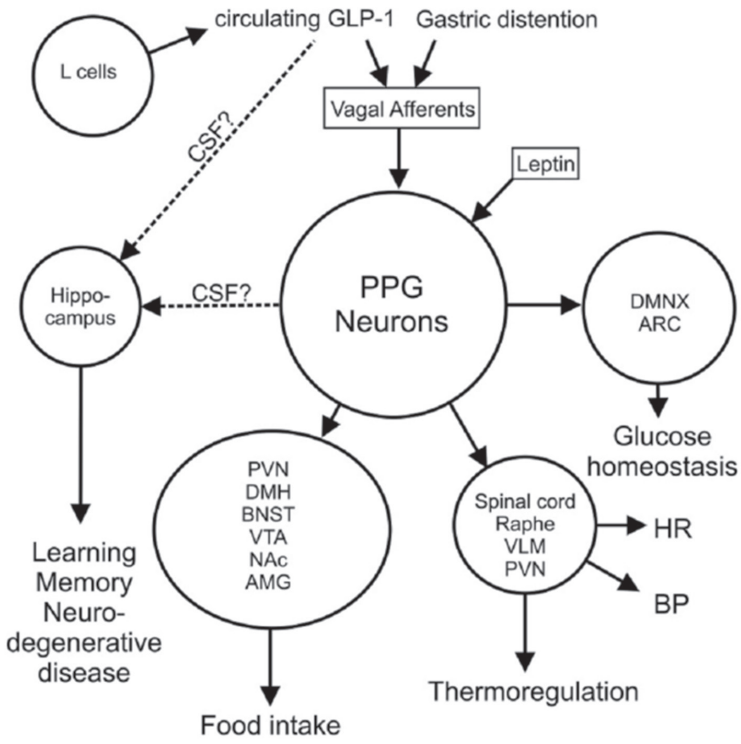


Рис. 168. Функції, у реалізації котрих беруть участь препроглюкагонпозитивні нейрони NTS, взаємодіючи з нейронами інших ділянок мозку, згідно з S. Trapp і S. C. Cork *(2015)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: ARC — arcuate nucleus; AMG — amygdala; BNST — bed nucleus stria terminalis; BP — blood pressure; CSF — cerebrospinal fluid; DMH — dorsomedial hypothalamus; DMNX — dorsal motor nucleus of the vagus; HR — heart rate; NAc — nucleus accumbens; PPG — preproglucagon; PVN — paraventricular hypothalamic nucleus; VLM — ventrolateral medulla; VTA — ventral tegmental area

гічні нейрони C1, C2[1] 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 проекції у базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу *(N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*[2], ймовірно, і у *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, ядро ложа кінцевої смуги[3], 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[4], нейронні групи NTS проектуються у бічні роги спинного мозку, у *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. ambiguus*, *nc. motorius n. trigemini*[5], у RVLM, у норадренергічну групу A5, ряд сітчастих ядер довгастого мозку, у ЦСР, у ядра шва[6], у ядро Кьолікера – Ф'юза й інші частини парабрахіального комплексу, у чорну речовину, у гіпоталамус[7], *nc. ventralis posteromedialis* і *ncc. paraventriculares* таламуса, у мигдалеподібний комплекс[8], BNST і в кору острівця.

[1] Ця група — асоціат NTS.

[2] Проекції у базолатеральну частину мигдалеподібного комплексу можуть опосередковуватися і через блакитне місце *(J. H. Fallon та співавт., 1978)*; див. далі.

[3] Англ. — *bed nucleus of stria terminalis*, BNST.

[4] M. Kalia, M.-M. Mesulam, 1980; P. E. Sawchenko, 1983; G. J. Ter Horst та співавт., 1989; H.-R. Berthoud, W. L. Neuhuber, 2000.

[5] А також у рухові ядра лицевого і під'язикового нервів *(P. E. Sawchenko, 1983)*.

[6] Нейрони медіальної частини NTS проектуються у латеральну частину дорзального ядра шва *(H. Herbert, 1992; J. Herbert, C. B. Saper, 1992)*.

[7] 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 *(medial preoptic area; P. E. Sawchenko, 1983)*.

[8] A. M. Zardetto-Smith, T. S. Gray *(1990)*. Детальніше про впливи NTS на мигдалеподібний комплекс — див. том I, с. 391-393.

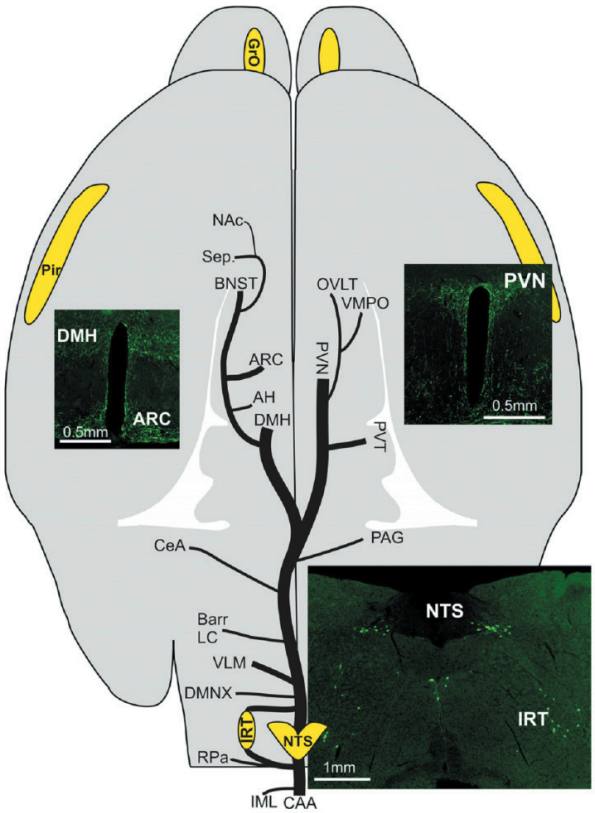


Рис. 169. Основні проекції препроглюкагонпозитивних нейронів NTS і проміжного ретикулярного ядра *(IRt)* гризунів згідно з S. Trapp і S. C. Cork *(2015).* Умовні позначення *(мовою оригіналу):* AH — anterior hypothalamic area; ARC — arcuate nucleus; Barr — Barrington's nucleus; BNST — bed nucleus stria terminalis; CAA — central autonomic area; CeA — central amygdala; DMH — dorsomedial hypothalamus; DMNX — dorsal motor nucleus of the vagus; GrO — granule cell layer of the olfactory bulb; IML — intermediolateral cell column; IRT — intermediate reticular nucleus *(nc. reticularis intermedius)*; LC — locus coeruleus; NAc — nucleus accumbens; NTS — nucleus tractus solitarii; OVLT — organum vasculosum of the lamina terminalis; PAG — periaqueductal gray; Pir — piriform cortex; PVN — paraventricular hypothalamic nucleus; PVT — paraventricular thalamic nucleus; RPa — raphes pallidus; Sep — Septum; VLM — ventrolateral medulla; VMPO — ventromedial posterior nucleus

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[1]. Щонайменше стосовно регуляції серцево-судинної системи активність нейронів NTS критично залежить від стану резидентних астроцитів *(L.-H. Lin та співавт., 2013)*.

[1] NTS, окрім пре-проглюкагонпозитивних, містить нейрони, що експресують проопіомеланокортин *(pro-opiomelanocortin, POMC),* і, таким чином, є елементом центральної меланокортинової системи, котра відіграє важливу роль у регуляції енергетичного балансу, функції серцево-судинної та репродуктивної систем *(оглянуто D. Wang та співавт., 2015).* Описують три групи проекційних нейронів: POMC-продукуючі нейрони *nc. arcuatus hypothalami;* POMC-продукуючі 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 agouti" (agouti gene-related protein, AgRP).* Назва AgRP походить від *"agouti signalling peptide" (ASIP; продукт agouti gene),* 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 *(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://ru.wikipedia.org/wiki/Тупи-гуарани; https://uk.wikipedia.org/wiki/Тупі-Гуарані).* Поле джерел аферентів POMC-нейронів NTS миші широке *(D. Wang та співавт., 2015).* Найінтенсивніше проектування цих нейронів відмічено у латеральну частину парабрахіального комплексу, а також у надтрійчасте ядро *(supratrigeminal nucleus; 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 *("ventral part of pontine reticular nucleus"),* Gi і GiA, а також у глибоке середньомозкове ядро *("deep mesencephalic nucleus"),* парасубталамічне ядро *("parasubthalamic nucleus"), 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 *(rostroventrolateral reticular nucleus),* у *nc. spinalis nervi trigemini,* у медіальному ядрі мозочка *(nc. fastigii).* Усі перелічені структури відсилають також і аферентні

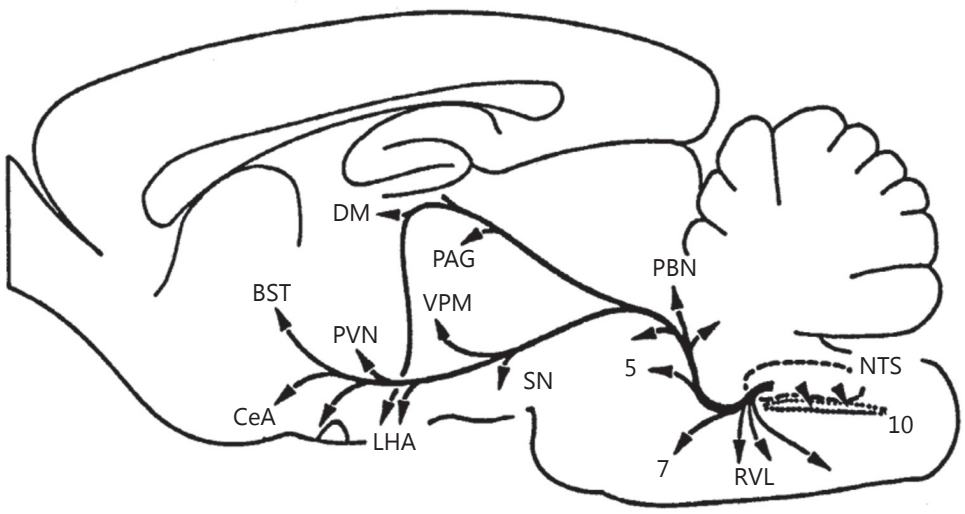


Рис. 170. Проекції NTS, найімовірніше, у гризунів. H.-R. Berthoud та W. L. Neuhuber *(2000)*[1].
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: Amb — nucleus ambiguus; AP — area postrema; BST — bed nucleus of stria terminalis; DM — dorsomedial nucleus of thalamus; CeA — central nucleus of amygdala; LHA — lateral hypothalamic area; NTS — nucleus tractus solitarius; PAG — periaqueductal gray; PVN — paraventricular nucleus of hypothalamus; PBN — parabrachial nucleus; RVL — rostroventrolateral medulla; SN — substantia nigra; VPM — ventral posteriomedial nucleus of thalamus; 5 — trigeminal nucleus; 7 — facial nucleus; 10 — dorsal motor nucleus of the vagus

[1] Оскільки факт запозичення цього рисунку не вказано, слід вважати його авторським.

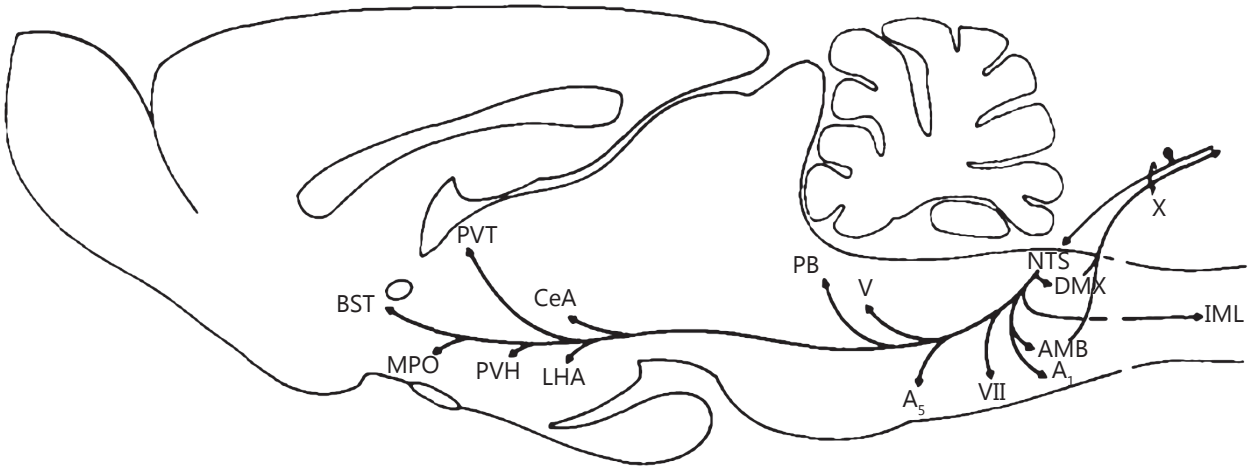


Рис. 171. Деякі найінтенсивніші проекції NTS щура згідно з P. E. Sawchenko *(1983)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: A1, A5 — catecholamine cell groups; AMB — nucleus ambiguus; BST — bed nucleus of the stria terminalis; CeA — central nucleus of the amygdala; DMX — dorsal motor nucleus; LHA — lateral hypothalamic area; MPO — medial preoptic area; NTS — nucleus of the solitary tract; PB — parabrachial nucleus; PVH — paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVT — paraventricular nucleus of the thalamus; V — motor nucleus of the trigeminal nerve; VII — motor nucleus of the facial nerve

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

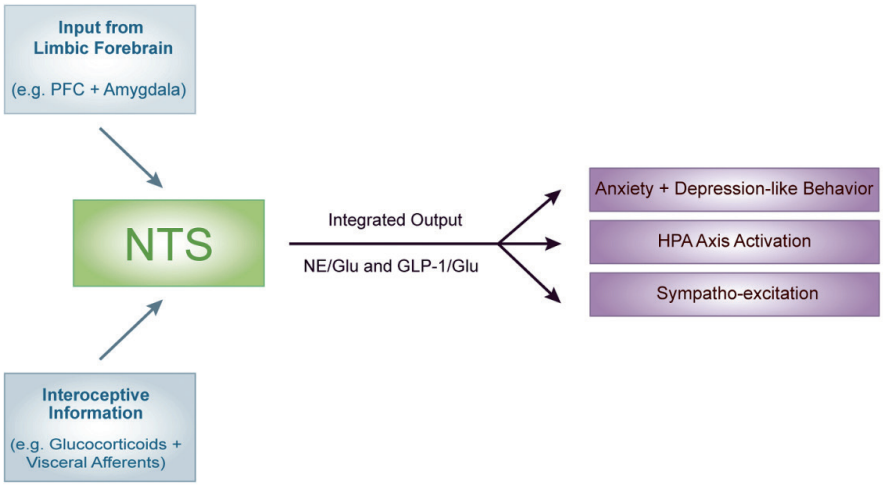


Рис. 172. Опосередковувана норадренергічною, глутаматергічною і GLP-1-залежною системами участь NTS у деяких психічних функціях, згідно з B. Myers та співавторами *(2017)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: GLP-1 — glucagon-like peptide-1; Glu — glutamate; NE — norepinephrine; NTS — nucleus of the solitary tract; PFC — prefrontal cortex

Якщо враховувати функції і широту проекцій кожного з проекційних партнерів NTS, стають зрозумілими дані щодо впливу аферентів блукаючого нерва та NTS на психічний процес, афективну сферу[1], активність рухової системи, рівень свідомості та регуляцію циклу *"сон – неспання"*, а також їхня роль у механізмах кардіогенної та респіраторної психічної активації.

POMC-нейронів гіпоталамуса гетерогенна; модуляторами їх активності на даний час вважаються лептин *(збільшення активності),* інсулін, грелін *(ghrelin, 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 стимулюючий 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, глюкозозалежним впливом α-меланоцитстимулюючого гормона *(α-MSH; продукт клевиджу 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-Melanocyte-stimulating_hormone)* і вони не чутливі до несфатину-1 *(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).* 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 *(satiation),* котрі розташовуються у *nc. paraventricularis гіпоталамуса (у тому числі на окситоцинпродукуючі нейони — D. Atasoy та співавт., 2012),* а також на нейрони латерального гіпоталамуса, передньої частини BNST, паравентрикулярного таламуса *(A. S. Garfield та співавт., 2015).* MC4-R-позитивні нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса миші, на які чинять гальмівний вплив AgRP-нейрони, проектуються у латеральну частину парабрахіального комплексу *(Ibid.).* До зон проектування AgRP-нейронів слід зараховувати також NTS та ЦСР *(D. Atasoy та співавт., 2012, Fig. 6).* Цікаво, що оптогенетична активація POMC-нейронів NTS у межах живого кардіомедулярного препарату миші *(децеребрація на преколікулярному рівні, видалення мозочка, перетин спинного мозку на рівні T_8; блукаючі нерви й серце — інтактні, діафрагмальні нерви перетнуті, легені вилучено)* супроводжується суттєвим зменшенням частоти дихального циклу, брадикардією, збільшенням вираженості респіраторної синусової аритмії *(S. Cerritelli та співавт., 2016).* Хемогенетична активація POMC-нейронів NTS в умовах *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 *(SHU9119);* вони, очевидно, обумовлені проекціями POMC-нейронів NTS у RVM, *nc. ambiguus,* ЦСР та ядра шва *(Ibid.)*.

[1] Реакція стресу, страху і тривоги *(B. Myers та співавт., 2017)*.

притрійчасте ядро

локалізація і склад

Паратригемінальне, або притрійчасте ядро відоме як стовбурове релейне й інтегративне ядро у складі дорзолатерального спинномозкового трійчастого шляху[1], 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 ростральної 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"*[2], до якої віднесли п'ять компонентів: **1)** група розсіяних[3] проміжних клітин[4] та нейропілю, латеральне продовження поверхневої пластини сірої речовини заднього рогу спинного мозку; **2)** дорзальне притрійчасте ядро[5], 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[6], 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*[7]*)*.

аферанти

Отримує прямі входи від аферентів трійчастого *(оглянуто D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998, 2006),* язикоглоткового *(оглянуто у: 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)*. Аферанти 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[8] вісцеральних та соматичних впливів, взаємодія[9] 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 аферанти конвергують на окремих нейронах ядра й така вісцеросоматична інтеграція важлива для реалізації вісцеральних та кардіоваскулярних рефлексів *(оглянуто W.-L. Ma та співавт., 2007)*.

---

[1] Англ. — *dorsolateral spinal trigeminal tract*. Йдеться про спинномозковий трійчастий шлях — *tr. trigeminalis spinalis (https://uk.wikipedia.org/wiki/Трійчастий_нерв)*.

[2] Англ. — *interstitial system of the spinal trigeminal tract*; *Rattus norvegicus.*

[3] *"Scattered"*.

[4] *"Interstitial cells"*.

[5] *"Dorsal paramarginal nucleus"*.

[6] *"Insular trigeminal-cuneatus lateralis nucleus"*.

[7] *"The InSy-SVT has been considered an extension of lamina I and/or lamina I1 of the medullary dorsal horn"*.

[8] *"Overlapping"*.

[9] *"Interface"*.

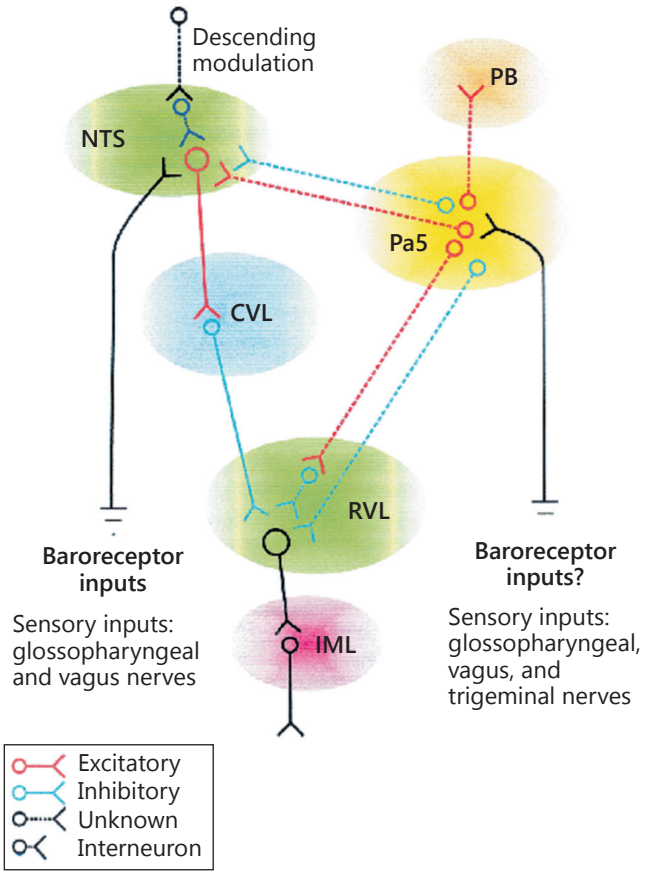


Рис. 173. Чи отримує притрійчасте ядро прямі бароцептивні впливи? Версія A. B. Junior та співавторів *(2004)*[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: CVL — caudal ventrolateral reticular nucleus; IML — ймовірно, intermediolateral nucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; Pa5 — paratrigeminal nucleus; PB — ймовірно, parabrachial complex; RVL — rostroventrolateral reticular nucleus

[1] З використанням матеріалів ряду інших праць.

Значна частка нейронів ядра у щура[1] 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. B. 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[2]. 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.

[1] 35 % досліджених W.-L. Ma та співавторів *(2007)*.

[2] *"These findings suggest that the Pa5, like the NTS, acts as a terminal for primary afferents in the medullary-baroreflex or cardiorespiratory-reflex pathways"*.

еференти

Віддає двобічні проекції у ростральну та каудальну частини NTS, у RVLM[1], у парабрахіальний комплекс, контрлатеральні проекції в аналогічне ядро, у *subnc. caudalis nc. spinalis n. trigemini*, *nc. ventralis posteromedialis* таламуса *(D. W. Saxon, D. A. Hopkins, 1998)*, інші ядра таламуса[2], 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*[3]). Термінальні варикозитати аксонів ядра виявлено також у RVLM і *nc. ambiguus* щура *(H. de Sousa Buck та співавт., 2001; рис. 174, 175)*. Проекції ядра у NTS, RVLM, *nc. ambiguus,* LRt, парабрахіальний комплекс та *nc. ventralis posteromedialis* таламуса впорядковано вздовж рострокаудальної осі; найбільша кількість проекційних нейронів зосереджена у медіальній частині ядра, напрямок їх проектування — RVLM/nc. *ambiguus,* функція — участь у регуляції серцево-судинної системи *(C. A. Caous та співавт., 2001)*. Окрім перелічених, описані інші проекції ядра — у півкулю *(часточки I, II, V),* парамедіанну частку *(часточки VIIIB та IX)* й *nc. fastigii* мозочка[4] *(C. A. Caous та співавт., 2001; рис. 176)*.

Згідно з пізнішими даними, зони проектування 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; рис. 179)*. За версією A. E. McGovern та співавторів *(2015 b; рис. 178)*, залежні від дихальних аферентів ростральні проекції NTS поширюються на парабрахіальний комплекс, блакитне місце, *nc. paraventricularis* та латеральну частину гіпоталамуса, мигдалеподібний комплекс, *zona incerta*, *nc. mediodorsalis* таламуса. Зони проектування аналогічних нейронів притрійчастого ядра включають ядра системи трійчастого нерва[5], *ncc. ventrobasales*[6] та *nc. submedialis* таламуса.

A. K. Driessen та співавтори *(2016)*, з посиланням на ряд джерел, зазначають, що значна частина характерних для NTS зон проектування є елементами системи вегетативної регуляції та лімбічної системи[7], серед ділянок проектування притрійчастого ядра наявні елементи центральних відділів ноцицептивної системи. Поширеність проекцій обох ядер щура значно ширша, включає ряд інших ділянок, густина проективних волокон у яких нижча. Приміром, проекції 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; рис. 177)*. До речі, фМРТ-дослідження на тлі подразнення дихальних шляхів людини[8] 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 проекцій 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. том I, с. 338, 343, 344)*.

---

[1] H. de Sousa Buck та співавт., 2001.

[2] Задня група, вентробазальний комплекс, *nc. centralis lateralis*, *nc. submedius*; спорадичне ретроградне маркування; D. Menetrey та співавт., 1987.

[3] З посиланням на: A. I. Basbaum, H. L. Fields, 1978.

[4] Кішка; R. Somana, F. Walberg, 1979; за даними аналізу ретроградного фарбування кон'югатом аглютиніну й пероксидази хрону у щура проекції у мозочок, спинний мозок та гіпоталамус відсутні — D. Menetrey та співавт., 1987.

[5] Довгастого мозку й мосту.

[6] Особливо *nc. ventralis posterolateralis*.

[7] *"Autonomic and limbic/paralimbic neural pathways"*.

[8] Інгаляція газової суміші з вмістом капсаїцину.

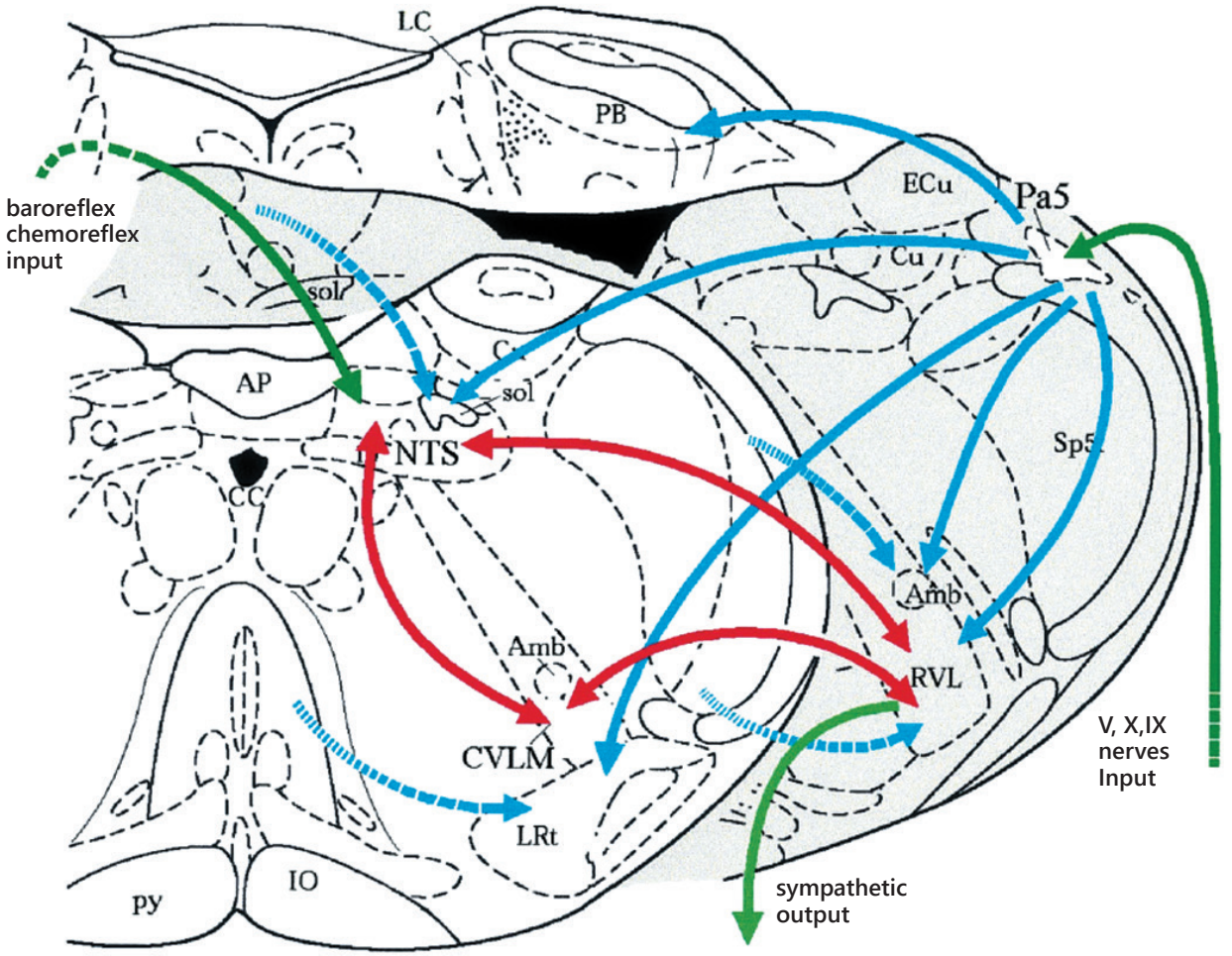


Рис. 174. Еферентн притрійчастого ядра щура, згідно з H. de Sousa Buck та співавторами *(2001)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 10 — dorsal motor nucleus vagus; Amb — ambiguus nucleus; AP — area postrema; CC — central canal; CVL — caudoventrolateral reticular nucleus; CVLM — caudoventrolateral medullary pressor area; ECu — external cuneate nucleus; IO — inferior olive; LRt — lateral reticular nucleus; LC — locus coeruleus; NTS — nucleus of the solitary tract; Pa5 — paratrigeminal nucleus; PB — ймовірно, parabrachial complex; py — pyramidal tract; RVL — rostroventrolateral reticular nucleus; sol — solitary tract; sp5 — spinal trigeminal tract; V — trigeminal nerve; IX — glossopharyngeal nerve; X — vagus nerve

дивні нейрони C1

загалом

Абревіатурну назву ці унікальні нейрони отримали, найімовірніше, через наявність двох ключових ферментів синтезу катехоламінів *(catecholamines)*[1] — тирозингідроксилази і фенілетаноламін-N-метилтрансферази[2]; оскільки остання є ферментом, котрий перетворює норадреналін в адреналін, тривалий час вважа-

[1] 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)*.

[2] *Phenylethanolamine N-methyltransferase*.

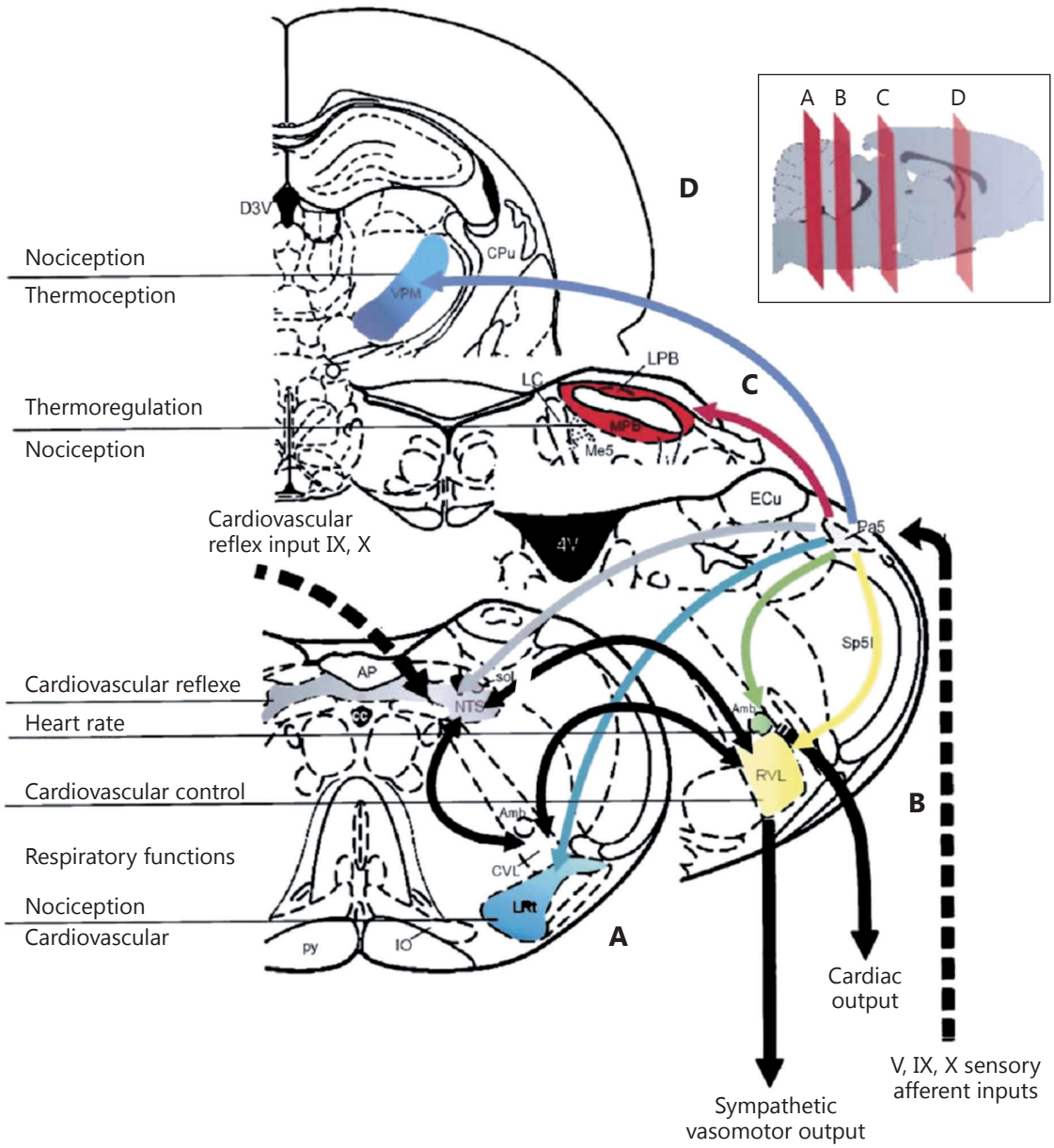


Рис. 175. Еферентипритрійчастого ядра[1] у функціональному контексті згідно з C. A. Caous та співавторами *(2001)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: Amb — ambiguus nucleus; AP — area postrema; cc — central canal; CPu — caudate putamen; CVL — caudoventrolateral reticular nucleus; D3V — dorsal third ventricle; ECu — external cuneate nucleus; IO — inferior olive; LC — locus coeruleus; LPB — lateral parabrachial nucleus; LRt — lateral reticular nucleus; Me5 — mesencephalic trigeminal nucleus; MPB — medial parabrachial nucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; Pa5 — paratrigeminal nucleus; py — pyramidal tract; RVL — rostroventrolateral reticular nucleus; sol — solitary tract; Sp5I — nc. spinalis n. trigemini, pars interpolaris; VPM — ventral posteromedial thalamic nucleus; V — trigeminal nerve; IX — glossopharyngeal nerve; X — vagus nerve; 4V — fourth ventricle

[1] У вузькому сенсі — щура.

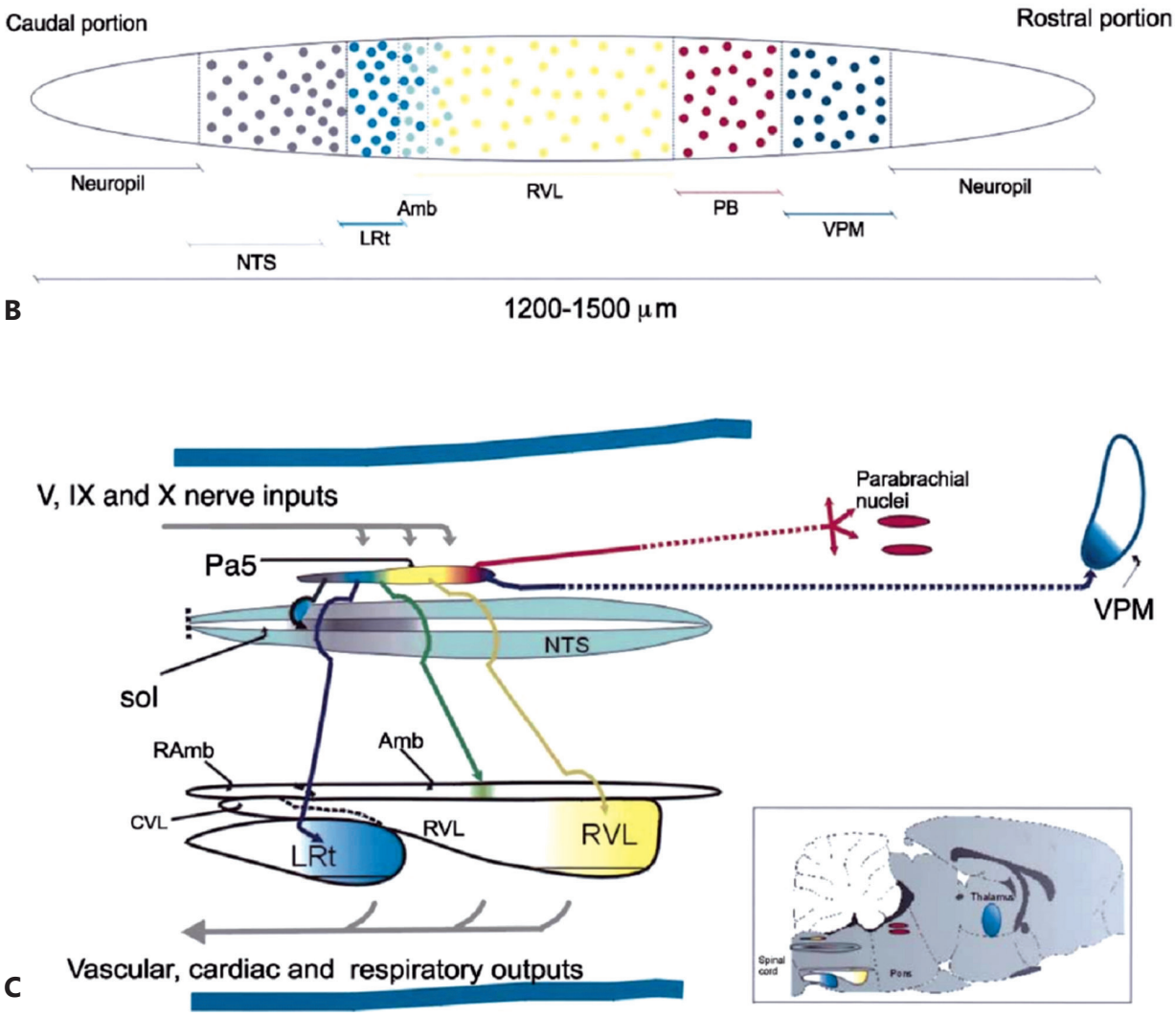


Рис. 176. Топографічні особливості еферентів притрійчастого ядра щура за C. A. Caous та співавторів *(2001)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: Amb — ambiguus nucleus; AP — area postrema; cc — central canal; CPu — caudate putamen; CVL — caudoventrolateral reticular nucleus; D3V — dorsal third ventricle; ECu — external cuneate nucleus; IO — inferior olive; LC — locus coeruleus; LPB — lateral parabrachial nucleus; LRt — lateral reticular nucleus; Me5 — mesencephalic trigeminal nucleus; MPB — medial parabrachial nucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; Pa5 — paratrigeminal nucleus; py — pyramidal tract; RAmb — ймовірно, ambiguus nucleus, rostral part; RVL — rostroventrolateral reticular nucleus; sol — solitary tract; Sp5I — nc. spinalis n. trigemini, pars interpolaris; VPM — ventral posteromedial thalamic nucleus; V — trigeminal nerve; IX — glossopharyngeal nerve; X — vagus nerve

лося, що С1-нейрони — адренергічні; зараз зрозуміло, що це переконання не має твердого емпіричного підтвердження[1].

С1-нейрони зосереджені в основному у ростральній вентролатеральній частині довгастого мозку, або RVLM[2], особливо це характерно для бульбоспінальних проекційних С1-нейронів, на котрі припадає близько

[1] Відомо, що майже всі С1-нейрони, крім фенілетаноламін-*N*-метилтрансферази, експресують ключові ферменти синтезу дофаміну й норадреналіну — тирозингідроксилазу і дофамін-β-гідроксилазу, а 75 % С1-нейронів — ще й декарбоксилазу ароматичних L-амінокислот AADC *(aromatic L-amino acid decarboxylase; оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Теоретично С1-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"*.

[2] Як відзначають P. G. Guyenet та співавтори *(2013)*, парний стовп клітин С1 простягається від ростального кінця VLM до спіномедулярно-

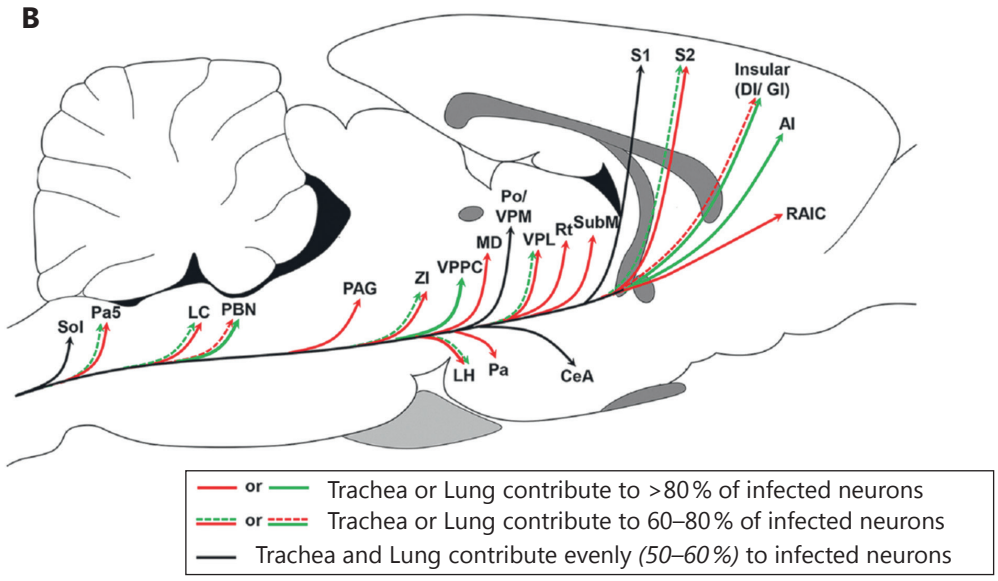


Рис. 177. Висхідні шляхи передачі сенсорної інформації від трахеї *(червоні стрілки)* і легень *(зелені стрілки)* щура згідно з A. E. McGovern та співавторами *(2015 a)*. Червоні стрілки вказують на ділянки мозку, котрі отримують впливи переважно від трахеальних аферентів, зелені — переважно від легеневих аферентів, чорні — співмірно від обох видів аферентів. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: AI — agranular insular cortex; CeA — central amygdala; DI — dysgranular insular cortex; GI — granular insular cortex; KF — Kölliker-Fuse nucleus; LC — locus coeruleus; LH — lateral hypothalamic area; MD — mediodorsal thalamus; Pa — ймовірно, paraventricular hypothalamus; Pa5 — paratrigeminal nucleus; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nuclei; Po/VPM — posterior thalamic group / ventral posteromedial thalamus; RAIC — rostral agranular insular cortex; Rt — reticular thalamus; S1 — primary somatosensory cortex; S2 — secondary somatosensory cortex; SubM — ймовірно, submedius thalamus; VPL — ventral posterolateral thalamus; VPPC — ventral posterior thalamus, parvicellular part; ZI — zona incerta

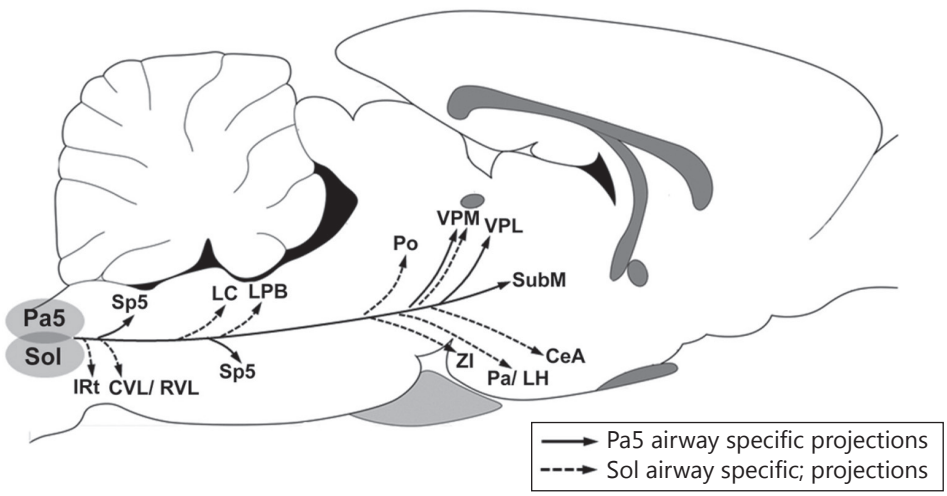


Рис. 178. Шляхи висхідного проектування нейронів NTS *(Sol)* і притрійчастого ядра *(Pa5)* щура, котрі отримують синапси від дихальних аферентів, згідно з A. E. McGovern та співавторами *(2015 b)*. Проекції у Po, SubM, VPL, VPM — непрямі; проекції в інші позначені ділянки — моносинаптичні. Умовні позначення *(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

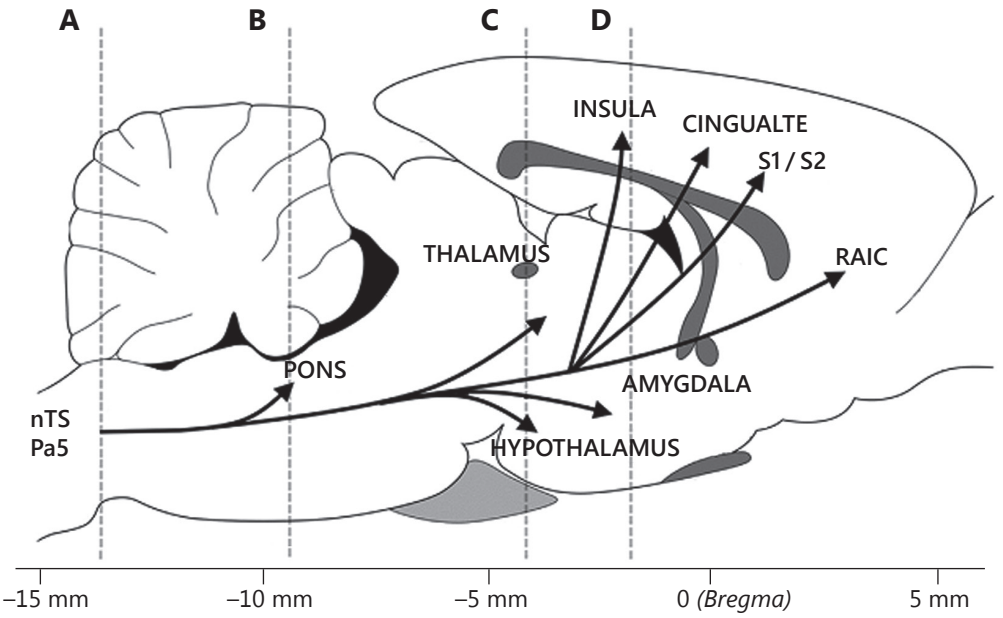


Рис. 179. Зони проектування нейронів NTS *(nTS)* і притрійчастого ядра *(Pa5)* у гризунів, котрі отримують прямі входи від дихальних аферентів gangl. nodosum і gangl. jugularis, відповідно. Узагальнено A. K. Driessen та співавторами *(2016)*. Умовні позначення[1]: RAIC — rostral agranular insular cortex; S1 — primary somatosensory cortex; S2 — secondary somatosensory cortex

[1] Реконструйовано нами за працею A. E. McGovern та співавторів *(2015 a)* — В. М.

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[1] 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

го переходу, первинно ідентифікований як скопичення катехоламінергічних нейронів і позначений абревіатурою A1 *(з посиланням на: Dahlstrom A, Fuxe K. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 62,Suppl232: 1–55, 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 *(intermediate VLM, IVLM);* 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, Бьотцінгерівський і пре-Бьотцінгерівський комплекси — 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)*.

[1] Коекспресують тирозингідроксилазу і фенілетаноламін-N-метилтрансферазу.

реалізації опосередкованих синаптичним механізмом впливів катехоламінів на інші нейрони *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Почати б з того, що 90% нейронів С1 не експресують трансмембранний переносник моноамінів[1], що вказує на неможливість зворотного захоплення катехоламінів і поповнення внутрішньоклітинних депо цих медіаторів. Відомо, щоправда, що нейрони, з котрими синапсують С1-нейрони, а саме — нейрони *nc. dorsalis n. vagi*, блакитного місця і симпатичні прегангліонари 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 А5. 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[2].

Найбільш реалістичним вважають глутаматергічний фенотип С1-нейронів: варикозитати аксонів С1-клітин формують так звані конвенційні[3] 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[4] і не експресують маркерні ферменти та переносники ГАМК- та гліцинергічних нейронів — GAD[5] і GlyT2[6] *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Глутаматергічну гіпотезу фенотипу верифіковано для проекцій 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[7].

С1-нейрони експресують також нейропептид Y *(I. Kourtesis та співавт., 2015)*, речовину P, енкефаліни, тиротропін-рилізинг-гормон, CART[8], PACAP[9]; 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[10] 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[11] RVLM ідентифіковані як тирозингідроксилазапозитивні, тобто, серед них, найімовірніше, левову частку складають С1-нейрони[12] *(Ibid.)*.

---

[1] *Plasmalemmal monoamine transporter.*

[2] На це можуть вказувати дані стосовно відмінності експресії VMAT2 *(vesicular monoamine transporter 2)* самою і аксональними компартментами — C. P. Sevigny та співавт., 2008.

[3] "*Conventional synapses*" — *"зв'язувальні синапси"*, один із видів синапсів швидкої передачі, чимось нагадують стрічкоподібні синапси — "*ribbon synapse*", або *synapsis fasciolaris*. Кожна пресинаптична терміналь 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 медіатору. 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 медіатору 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)*.

[4] *Vesicular glutamate transporter 2.*

[5] *Glutamic acid decarboxylase.*

[6] *Glycine transporter 2.*

[7] S. D. DePuy та співавт., 2013; B. B. Holloway та співавт., 2013; S.B. G. Abbott та співавт., 2014.

[8] *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript.*

[9] *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.*

[10] CRF, *corticotropin-releasing factor.*

[11] GluN1 — NMDA glutamate receptor subunit 1.

[12] На моделі артеріальної гіпертензії *("slow-pressor angiotensin II hypertension")* спостерігали збільшення експресії GluN1 ідентифікованими нейронами, інтенсивніше у самців, що вказує на значимість за таких умов глутаматергічної іннервації С1-клітин, приміром, нейронами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса. У самок, навпаки, зміна симпатичної С1-опосередкованої реактивності за аналогічних умов більшою мірою визначається чутливістю барорецепторів. На думку T.A. van Kempen та співавторів *(2015)*, можливе пояснення полягає в екс-

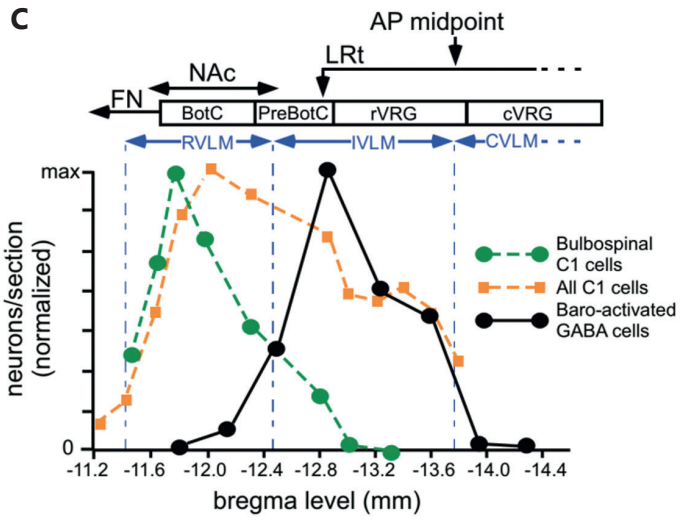


Рис. 180. Розподіл нейронів C1 вздовж передньо-задньої осі стовбура мозку щура за P. G. Guyenet та співавторами *(2013)*. Для зручності наводимо цю ілюстрацію вдруге. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AP midpoint — midpoint of area postrema; BotC — Bötzinger complex; CVLM — caudal portions of the ventrolateral medulla; cVRG — ймовірно, caudal ventral respiratory group; FN — facial motor nucleus; IVLM — intermediate portions of the ventrolateral medulla; LRt — lateral reticular nucleus; NAc — compact portion of nucleus ambiguus; PreBotC — pre-Bötzinger complex; RVLM — rostral portions of the ventrolateral medulla; rVRG — rostral ventral respiratory group

зв'язки

Аференти. C1-нейрони отримують моносинаптичні входи від нейронів NTS, орексинергічних нейронів *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[1], від чотиригорбкової пластинки[2], ЦСР, парабрахіального комплексу і мозочка[3], від груп A5 і C3, від ретикулярної формації довгастого мозку і мосту, від *nc. spinalis n. trigemini (R. L. Stornetta та співавт., 2016)*.

Еферентні. Проекції C1-нейронів охоплюють найрізноманітніші ділянки мозку: бічні роги спинного мозку[4], VLM[5], клітинні групи C2 і C3, A1, A2 і A5–A7, серотонінергічні групи *nc. raphes dorsalis*, *nc. raphes pallidus і nc. raphes obscurus*, NTS, *nc. dorsalis n. vagi*, *nc. n. hypoglossi*[6], латеральну частину парабрахіального комплек-

---

пресії тирозингідроксилазапозитивними C1-нейронами RVLM естрогенових рецепторів, приміром, ERβ, тоді як ERα присутній на поверхні аксональних терміналей, пресинаптичних стосовно C1-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 % C1-нейронів RVLM *(E. A. Bourassa та співавт., 2015)*.

[1] O. M. Ogundele та співавт., 2016.

[2] *Lamina quadrigemina*; йдеться про верхні і нижні горбики.

[3] Проекційні нейрони локалізовані навколо *nc. fastigius*, при стимуляції котрого спостерігали пресорний ефект — R. M. McAllen, 1985.

[4] C1-клітини, котрі віддають проекції 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 C1-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 проекцій складають не більше 2 % від усіх аферентів симпатичних прегангліонарів бічних рогів спинного мозку *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*. Цікаво, що спінальні проекції C1-нейронів володіють соматотопічністю, однак існують C1-нейрони зі здатністю формувати генералізовані симпатоактивуючі ефекти *(Ibid.)*. Важливо також, що серед C1-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 проекції на симпатичні прегангліонари і мотонейрони спинного мозку одночасно *(H. Nam, I. A. Kerman, 2016)*, чим забезпечують спряження активності рухової і симпатичної систем.

[5] У тому числі ідентифіковано терміналі C1-нейронів на інших C1-нейронах *(рекурентні колатералі; K. Agassandian та співавт., 2012)*, ймовірно, це сприяє синхронізації активності у межах групи C1. Медіаторна природа таких зв'язків — глутаматергічна або гальмівна катехоламінергічна, опосередкована α_2-адренорецепторами *(P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

[6] Мотонейрони під'язикового нерва отримують, разом з проекціями від C1-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 C1-клітин також бере участь у прямій чи опосередкованій іннервації мотонейронів м'язів верхніх дихальних шляхів і язика, активність цих C1-нейронів збільшується під час REM-сну, що важливо для збереження прохідності верхніх дихальних

су, ЦСР, гіпоталамус[1] *(nc. paraventricularis*[2]*, nc. dorsomedialis, медіальне передзорове поле, у тому числі орексинергічні групи), nc. paraventricularis* таламуса, гіпофіз[3], ядро ложа кінцевої смуги *(BNST)*[4], мозочок[5] і кору острівця[6]. Зони проектування 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 проектування нейронів С3 у цілому аналогічні описаним для нейронів С1 *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

Спектр проекцій 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, проектуються також і в гіпоталамус *(J. R. Haselton, P. G. Guyenet, 1990; R. L. Stornetta, P. G. Guyenet, 1999)*. Диференційні властивості С1-нейронів, котрі проектуються в гіпоталамус чи спинний мозок, виявити поки що не вдалося *(R. L. Stornetta та співавт., 2016)*[7].

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 значення, 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 ростральних 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 аферента 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[8] *(Ibid.)*. Важливе значення для регуляції параметрів системного кровообігу за участю С1-нейронів мають їх проекції у пришлуночкове[9] і надзорове[10] 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[11] 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.)*.

шляхів *(L. Kubin, 2014)*.

[1] С1-нейрони, котрі проектуються у гіпоталамус, розташовані у VLM каудальніше, ніж ті, які проектуються 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)*.

[2] P. E. Sawchenko, L. W. Swanson *(1982)*.

[3] J. P. Card та співавт., 2006; S. B. Abbott та співавт., 2013 b; P. G. Guyenet та співавт., 2013; R. L. Stornetta та співавт., 2016.

[4] Клітини груп С1 і С2 проектуються у передню *(і не лише у передню?)* ділянку вентролатеральної частини ядра ложа кінцевої смуги *(vlBNST; див. том I, с. 331),* причому ймовірно, що аксони цих проекцій колатералізуються й охоплюють таламус, гіпоталамус і мигдалеподібний комплекс *(H. Zheng, L. Rinaman, 2013)*.

[5] D. W. Newman, C. Y. Ginsberg, 1992.

[6] S. D. Robertson та співавт., 2013.

[7] Невідомо також, чи наявні у С1-нейронів, котрі проектуються 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 проектуються у спинний мозок, колатералі на нейрони NTS, що беруть участь у іннервації серця *(R. L. Stornetta та співавт., 2016)*.

[8] Ці барозалежні С1-нейрони проектуються у гіпоталамус і регулюють секрецію окситоцину та вазопресину *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

[9] *Nc. paraventricularis*.

[10] *Nc. supraopticus*.

[11] "*Extremely active*".

C1-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 b)*, наприклад, обумовлюють збільшення вентиляції легень при артеріальній гіпотензії *(оглянуто P. G. Guyenet та співавт., 2013)*.

Значна кількість C1-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[1] 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 C1-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[2] та парасимпатичної[3] 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[4] 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[5] *(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[6] *(див. том I, с. 337)* 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 b)*, у зв'язку з чим розглядають механізм так званої асфіксія-індукованої психічної активації і прокидання[7] *(P. G. Guyenet, S.B. G. Abbott, 2013)*. Механізм реалізації таких ефектів на тлі психологічного чи соматовісцерального стресу[8] включає C1-залежні впливи на норадренергічні нейрони блакитного місця[9]: норадренергічний вплив на кору головного мозку, зокрема, на кору поясної звивини *(оглянуто A. Silvani та співавт., 2015)* за таких обставин підтримує стан притомності, неспання[10] *(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 b)*.

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[11]. P. E. Nedoboy та співавтори *(2016)*

---

[1] *TWIK-related acid-sensitive K-2 channels.*

[2] Бічні роги спинного мозку.

[3] Блукаючий нерв.

[4] G. Aston-Jones та співавт., 1991; S. B. Abbott та співавт., 2012; P. G. Guyenet та співавт., 2013; B. B. Holloway та співавт., 2013.

[5] "*Wake and attention*".

[6] "*Arousal*".

[7] "*Asphyxia-induced arousal*".

[8] Гіпотензія, гіпоглікемія, гіпоксія, інфекційний процес, біль.

[9] Оглянуто у: S.B. G. Abbott та співавт., 2013 b; B. B. Holloway та співавт., 2013; A. Silvani та співавт., 2015.

[10] "*Wakefullness*".

[11] "*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". (P. G. Guyenet та співавт., 2013).*

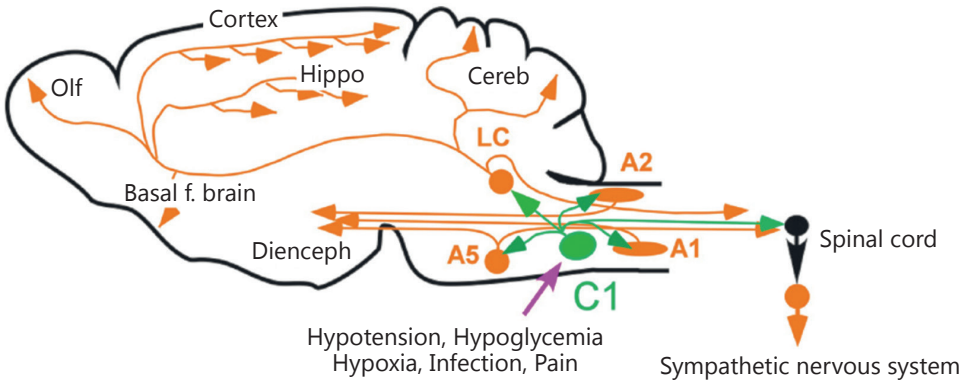


Рис. 181. Моносинаптичні активуючі проекції нейронів С1 дорослої миші на симпатичні прегангліонарні нейрони спинного мозку *(чорне кружальце зі стрілкою, спрямованою вниз)* та всі основні норадренергічні групи головного мозку *(жовтогарячі)*, котрі охоплюють проекціями чи не увесь мозок. B. B. Holloway та співавтори *(2013)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: basal f. brain — basal forebrain; cereb — cerebellum; dienceph — diencephalon; hippo — hippocampus; olf — olfactory bulb

виявили численні тирозингідроксилаза-активовані С1-нейрони RVLM, котрі на тлі артеріальної гіпотензії володіють певною, можливо катехоламінсинтезуючою, активністю[1]. На тлі нормотензії у латеральній частині RVLM число таких нейронів складає ~70 % від усієї резидентної популяції С1, у центральній частині — ~30 %, у медіальній — 45 %. На тлі фенілефринової гіпертензії частка С1-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 С1-нейронів, а внутрішньопопуляційний перерозподіл їхньої активності і, відповідно, висхідної імпульсації.

підпільні інтероцептивні зв'язкові А2

Локалізація. Як уже зазначалось, норадренергічні нейрони груп А1–А7 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 С1, С2 і С3. Нейрони групи А2 зосереджені у проміжній і каудальній частинах NST, на відміну від С2-нейронів, частина яких співзалягає з нейронами А2, але в основному вони локалізовані дорзальніше, у ділянці *nc. dorsalis n. vagi (L. Rinaman, 2011)*. Згадані частини NTS відповідають за отримання вісцероцептивної інформації[2], на відміну від рострального частини — смакової *(Ibid.)*. Група А2 у товщі вісцеральної частини NST формує розріджений лінійний стовп, укомплектований тілами нейронів мультиполярної чи овоїдної форми. Частина А2-нейронів розташована також у спайковому під'ядрі NST[3], деякі з них локалізовані у ділянці, межовій щодо *nc. dorsalis n. vagi,* і у його товщі. У щура найкаудальніше А2-нейрони знаходять у верхньому шийному відділі спинного мозку, найростральніше — на рівні каудальної частини четвертого шлуночка, де вони розташовані поряд з окремими нейронами С2.

[1] Фосфорильований у досліджуваній у цій роботі формі фермент володіє активністю, що у 20 разів перевищує активність інтактної форми.

[2] 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. том II, с. 364–367),* котрі можуть впливати на функцію А2-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.)*.

[3] Англ. — *commissural subnucleus of NST*.

Особливості фенотипу. Окрім високоймовірної норадренергічної активності, близько 80 % нейронів А2 щура експресують мРНК одного із гомологів везикулярного переносника глутамату[1], що свідчить на користь їхнього глутаматергічного фенотипу. Можливо також, що нейрони А2 імунопозитивні стосовно пролактин-рилізинг-пептиду[2]. Інші нейромодулятори, експресія котрих характерна для субпопуляцій А2-нейронів: нейропептид Y, несфатин 1[3], динорфін, нейротензин і PACAP[4]. А2-нейрони, на відміну від інших нейронів NTS, не експресують галанін, соматостатин, енкефалін, інгібін β[5], глюкагоноподібний пептид 1[6] й 11-β-гідроксистероїд-дегідрогеназу 2. На відміну від С2, нейрони А2 не експресують CART[7], нейротензин і холецистокінін *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*. Серед рецепторних білків нейрони А2 експресують адренергічні рецептори α_{2a}, рецептори глутамату *(у тому числі NMDA-NR1)*, ГАМК, канабіноїдів, кортикотропін-рилізинг-гормону[8], нейропептиду Y, лептину, глюкокортикоїдів і естрогенів, однак не експресують рецептори мінералокортикоїдів *(Ibid.)*.

Аферанти. Нейрони А2 *(як і нейрони С2)* отримують прямі[9], переважно глутаматергічні входи від вісцероцептивних аферентів блукаючого і язико-глоткового нервів, а також непрямі вісцеро- і соматоцептивні впливи, опосередковані через мережі спинного мозку[10], NTS[11], ядра трійчастого нерва і нейрони ретикулярної формації стовбура; у цілому нейрони А2 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 А2 — *area postrema*, ядра шва, PGi і припірамідна ділянка, ядро вершини[12] мозочка, парабрахіальний комплекс, у тому числі ядро Кьолікера – Ф'юза, ЛПЯ, *nc. retrotrapezoideus*, ЦСР, ядра гіпоталамуса[13], центральне ядро мигдалеподібного комплексу, передньобічна частина BNST, латеральний перегородковий комплекс, а також кора острівця і MPFC *(Ibid.)*.

Еферанти. Виявлено проекції нейронів А2 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[14], у *nc. retrotrapezoideus*, у ЦСР, серединні ядра таламуса[15] і в ядра гіпоталамуса[16], у підсклепінний орган[17], центральне ядро мигдалеподібного комплексу, передньобічну частину BNST, безіменну речовину *(subst. innominata)* і *nc. accumbens (оглянуто L. Rinaman, 2011)*, а також у острівець[18].

---

[1] Йдеться про *vesicular glutamate transporter-2*.

[2] *Prolactin-releasing peptide, PrRP;* варіант назви — *prolactin releasing hormone*. Існують дані, що цей пептид, синергійно з норадреналіном, обумовлює А2-залежну активацію кортикотропін-рилізинг-гормон-позитивних нейронів гіпоталамуса, через котрі реалізується багато каскадів гіпоталамо-гіпофізарної осі. А2-нейрони експресують рецептори естрогенів і глюкокортикоїдів, дія котрих визначає співвідношення продукції PrRP і активності ферментів синтезу норадреналіну *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*.

[3] *Nesfatin-1*.

[4] *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.*

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Activin_and_inhibin.*

[6] *Glucagon-like peptide 1*.

[7] *Cocaine and amphetamine-regulated transcript.*

[8] *Corticotropin-releasing hormone*, CRH.

[9] У миші таких А2-нейронів нараховують до 90 % *(S. M. Appleyard та співавт., 2007)*.

[10] Йдеться передусім про нейрони задніх рогів і пластини X сірої речовини спинного мозку.

[11] Нейрони А2 і С2 отримують моносинаптичні глутаматергічні входи від NTS; на кожному А2- чи С2-нейроні закінчується один-два аферанти 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 А-типу (I_{KA}), котрі зменшують деполяризацію постсинаптичної мембрани і змінюють частку активованих у відповідь на стимуляцію NTS нейронів з 90 % до 37 % *(Ibid.)*.

[12] *Nc. fastigii*; рос. — ядро шатра.

[13] *Nc. tuberomammillaris*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. preopticus medianus*, бічне гіпоталамічне поле *(area hypothalamica lateralis)*.

[14] У тому числі у зачервоне *(ретрорубральне)* поле.

[15] Англ. — *midline thalamic nuclei; ncc. mediani thalami*.

[16] *Nc. tuberomammillaris*, *nc. arcuatus*, *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, *nc. preopticus medianus*, *nc. supraopticus*, бічне гіпоталамічне поле *(area hypothalamica lateralis).* Норадренергічні проекції А2/С2-нейронів у паравентрикулярне ядро прямо, або діючи на пресинаптичні глутаматергічні терміналі, модулюють активність кортиколіберинпродукуючих нейронів *(corticotropin-releasing hormone, CRH)* — тригерів продукції АКТГ і низки інших центральних складових реакції стресу *(оглянуто у: J. P. Herman, 2017, B. Myers та співавт., 2017)*.

[17] *Organum subfornicale*; у вітчизняній термінології — підсклепінний орган *(В. Г. Черкасов та співавт., 2010, с. 223, 235, 239)*.

[18] Групи А1 і А2 є преферентними джерелами норадренергічних проекцій у острівець *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

Функції. Найбільш вивченими функціями групи A2 є контекстуальна регуляція харчової поведінки і споживання їжі, формування афективних складових поведінки та емоційної пам'яті[1], участь у пізнанні й у формуванні стресового режиму функції психічної сфери[2], формування аддикцій[3] *(оглянуто L. Rinaman, 2011)*. Впливи на психічний процес нейронів A2, очевидно, не обмежуються переліченими, що випливає з функцій ділянок мозку, котрі отримують проекції 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 проекціям 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[4], що поєднано з більшою кількістю дофамін-β-гідроксилазапозитивних нейронів A2 у ділянці NTS[5] *(L. Pham та співавт., 2017)*.

знову PGi

Ще одним ретранслятором вісцерогенних впливів на мозок із когорти NTS-залежних є *nc. reticularis paragigantocellularis (PGi)*. Ми детально зупинялись на цій нейронній популяції у на с. 228–234 тому I. Більшість наявних джерел дозволяють співвідносити її з *nc. paragigantocellularis lateralis (LPGi; G. Aston-Jones та співавт., 1991)*[6]. Ділянка PGi/LPGi, ймовірно, містить нейрони C1[7]. Основним напрямком проектування нейронів ділянки є блакитне місце *(A. Kaeidi та співавт., 2015)*, причому джерелом таких проекцій є не лише нейрони C1. Ранні праці стосовно аферентів блакитного місця ідентифікували у якості найбільш значимих саме нейрони PGi й навколопучкової ділянки[8] *nc. prepositus hypoglossi*[9]. Причому найбільш значимими для регуляції активності нейронів блакитного місця важали глутаматергічні проекції PGi і ГАМК-ергічні проекції *nc. prepositus hypoglossi*. G. Aston-Jones та співавтори *(1991)* констатують неоднорідність популяції нейронів PGi, котрі проектуються у блакитне місце[10]. 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[11] парафаціальної/ретротрапецієподібної 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"* проекції *(найбільш імовірно,*

[1] Завдяки зв'язкам з мигдалеподібним комплексом і *nc. accumbens*.

[2] Завдяки зв'язкам з іншими елементами норадренергічної системи.

[3] Завдяки зв'язкам із ядрами гіпоталамуса, мигдалеподібного комплексу, *nc. accumbens*, передньобічною частиною BNST.

[4] Період "*pre-adolescent*", відтворено на щурах, віком 30 діб.

[5] Однак не зі зміною інтенсивності іннервації цією популяцією паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

[6] *Fig. 2c*. У J. A. Andrezik та співавторів *(1971)*, 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.

[7] Повертаючись до цього питання ще раз *(див. том I, с. 228-234)*, *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 *(див. том I, с. 228-234)*. Однак у цих же авторів на с. 171 прямо зазначено, що зона розташування C1-нейронів, імовірно, виходить за межі ретрофаціальної частини LPGi: *"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). Beyond the fact that retrofacial PGCL or some portion of it projects to the intermediolateral cell column of the spinal cord, information on the efferent connections of this area is scarce and fragmentary (26.32.35). The bulk of this information relies on autoradiographic data in which injection sites far exceeded the size of retrofacial PGCL (26). 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)". (виділено нами — B. M.)*.

[8] Англ. — *perifascicular area*.

[9] "*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)*.

[10] "*... 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*".

[11] Див. с. 52 і с. 58 праці G. Aston-Jones і співавторів *(1991)*, де наведено дані стосовно проекцій фенілетаноламін-N-метилтрансфераза-позитивних нейронів PGi у блакитне місце *(21 % від усіх проекцій PGi у блакитне місце)*.

C1-нейронів) у блакитне місце щура походять від PGi, однак є й інші медіаторні проекційні 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[1], а також регуляцію REM-сну[2].

блакитне місце

Однією із зон проектування C1-, A2- і PGi/LPGi-нейронів[3], а також респіраторних і, можливо, баро- та хемозалежних нейронів NTS[4], є норадренергічна група A6[5], відома як ядро блакитного місця[6] *(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[7] норадренергічних дофамін-β-гідроксилазапозитивних нейронів *(P. R. Mouton та співавт., 1994)* з характерною морфологічною ознакою — гранулами нейромеланіну[8]. 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[9] ядро статево диморфне, що виявляється у кількості нейронів ядра, а також особливістю будови навколоблакитної ділянки[10] — зони галуження дендритів норадренергічних нейронів[11] *(оглянуто у: R. J. Valentino та співавт., 2012; D. A. Bangasser та співавт., 2016), що, на думку D. A. Bangasser та співавторів (2016)*[12], 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[13] та веретеноподібні[14] норадренергічні нейрони *(оглянуто L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*. Близько 80 % норадренергічних нейронів

---

[1] Y.-C. Liu, B. D. Sachs, 1999; J. J. Normandin, A. Z. Murphy, 2008; J. L. Goodson, M. A. Kingsbury, 2013.

[2] R. Vetrivelan та співавт., 2009; C. Sirieix та співавт., 2012; O. Dergacheva, 2015; J. J. Fraigne та співавт., 2015.

[3] Описують окрему вісь проектування "*NTS – PGi – блакитне місце*" *(P. B. Mello-Carpes та співавт., 2016)*.

[4] Шлях проектування нейронів NTS у блакитне місце через C1-, A2- чи PGi/LPGi-клітини не єдиний: виявлено пряме їх проектування у блакитне місце *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*.

[5] *Cellulae noradrenergicae loci caerulei*.

[6] *Nc. caeruleus* або *nc. coeruleus*; англ. — *nucleus of the locus coeruleus*.

[7] Згідно з оглядовими даними C. W. Berridge та B. D. Waterhouse *(2003)* — 10–15 тис.

[8] *www. en.wikipedia.org/wiki/Neuromelanin*. Нейромеланін — полімер 5.6-дигідроксиіндолу, утворюється з L-DOPA за участі тирозингідроксилази і AADC. 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 *(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)* і від ростральної групи *(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)*.

[9] 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.

[10] "*Pericoerulear region*".

[11] 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 проективна зона ядра *(висхідні проекції)* 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)*.

[12] З посиланням на H. Pinos та співавторів *(2001)*.

[13] ~35 мкм, розташовані частіше вентрально.

[14] ~20 мкм, розташовані переважно дорзально.

експресують галанін[1], близько 20 % — нейропептид Y[2]; невелика кількість нейронів блакитного місця експресують нейротензин, вазоактивний інтестинальний пептид, а також ацетилхолінестеразу *(Ibid.)*. Нейрони блакитного місця експресують здебільшого α_2-адренорецептори[3], меншою мірою — α_1[4] *(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 проекції на нейрони ядра; найбільш значимими джерелами аферентів є *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*: **1)** більшість цитоархітектонічних полів кори великого мозку, передусім префронтальна кора[5]; **2)** центральне ядро мигдалеподібного комплексу[6]; **3)** гіпоталамус — вентролатеральна частина преоптичного поля[7], навколосклепінна/латеральна частина гіпоталамуса[8], *nc. tuberomamillaris*[9], *nc. paraventricularis*[10], *nc. arcuatus*[11];

[1] Локалізовані переважно центрально і дорзально.

[2] Локалізовані переважно дорзально; можливо, існують галанін/нейропептид-Y-позитивні норадренергічні нейрони блакитного місця.

[3] Виразніше — у задній частині ядра.

[4] Більш виражено у передній частині ядра.

[5] Збуджувальні впливи.

[6] Медіатор — кортиколіберин, проекції збільшують активність нейронів групи A6, ключові у формуванні стану тривоги і тривожної поведінки. Кортиколіберин, або кортикотропін-рилізинг-фактор *(CRF)* продукується у блакитному місці терміналями центрального ядра мигдалеподібного комплексу, BNST, nc. paraventricularis гіпоталамуса, ядра Баррінгтона (Barrington's nucleus), можливо, PGi/LPGi; діє через рецептор CRF1; як правило, вивільняється на тлі стресу, збільшує рівень тонічної активності нейронів блакитного місця і вивільнення ними норадреналіну у ділянках їхнього проектування. Бере участь у реалізації *"скануючого"* 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. Дія CRF на активність нейронів A6 більш виражена у самок; можливо, це пов'язано з відсутністю *(чи низькою активністю)* механізму інтерналізації CRF1. Така особливість, ймовірно, є одним із факторів більшої чутливості представниць жіночої статі до стресових ситуацій і статевої специфіки формування зазначених двох розладів. Вплив CRF на CRF1-позитивні нейрони інших ділянок мозку, особливо стовбура і мезолімбічних структур, розглядають важливим компонентом формування і реалізації умовно-рефлекторних тригерів аддиктивної поведінки, її рецидивів, ініціації *"скануючого"* типу уваги задля пошуку цілі потягу *(оглянуто J. A. Garcia-Carmona та співавт., 2013)*. Крім того, волокна центрального ядра мигдалеподібного комплексу у A6 продукують динорфін; відповідні к-опіоїдні рецептори експресуються пресинаптично глутамат- і кортиколіберинергічними волокнами, пригнічують фазичні відповіді A6-нейронів, повертають їх активність до базового рівня після припинення дії стресогенного фактора, стримують активність ядра на тлі хронічної чи повторної дії стресогенного фактора. Разом з іншими опіоїдними рецепторами беруть участь у формуванні толерантності до опіоїдів, зловживання опіоїдами на тлі посттравматичного стресового розладу *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

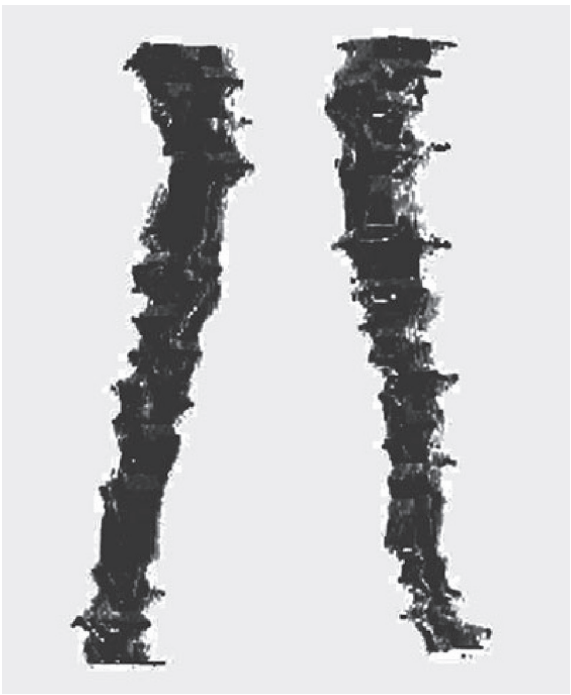
[7] Сон-активуючі, ГАМК-ергічні гальмівні впливи на нейрони A6 під час NREM-сну.

[8] Йдеться про орексинергічні збуджувальні впливи на нейрони A6, передусім на ті з них, котрі проектуються у префронтальну кору і сприяють неспанню *(див. том I, с. 304)*. Нейрони блакитного місця експресують рецептори ORX-A *(orexin-A receptor)*, орексин збільшує активність нейронів A6, 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. 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 *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*. 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 A6, чим проявляють антагоністичні щодо орексину властивості: обумовлюють *"мовчання"* нейронів A6 на тлі REM-сну *(Ibid., див. том I, с. 305)*.

[9] Гістамінергічні проекції на нейрони A6, опосередковані H_1-рецепторами; активують неспання.

[10] Кортиколіберинергічні проекції на нейрони A6, зокрема на ті, котрі прямо проектуються на преганглiонари бічних рогів спинного мозку. Крім того, нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса експресують соматостатин; соматостатинпозитивні проекції, найімовірніше, володіють одним із класичних *("швидких")* медіаторних фенотипів, нейрони A6 експресують три види соматостатинових рецепторів; соматостатиновий вплив — важливий елемент пригнічення активності A6-нейронів під час сну *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

[11] 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 A6 й формування післястресової депресії *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.



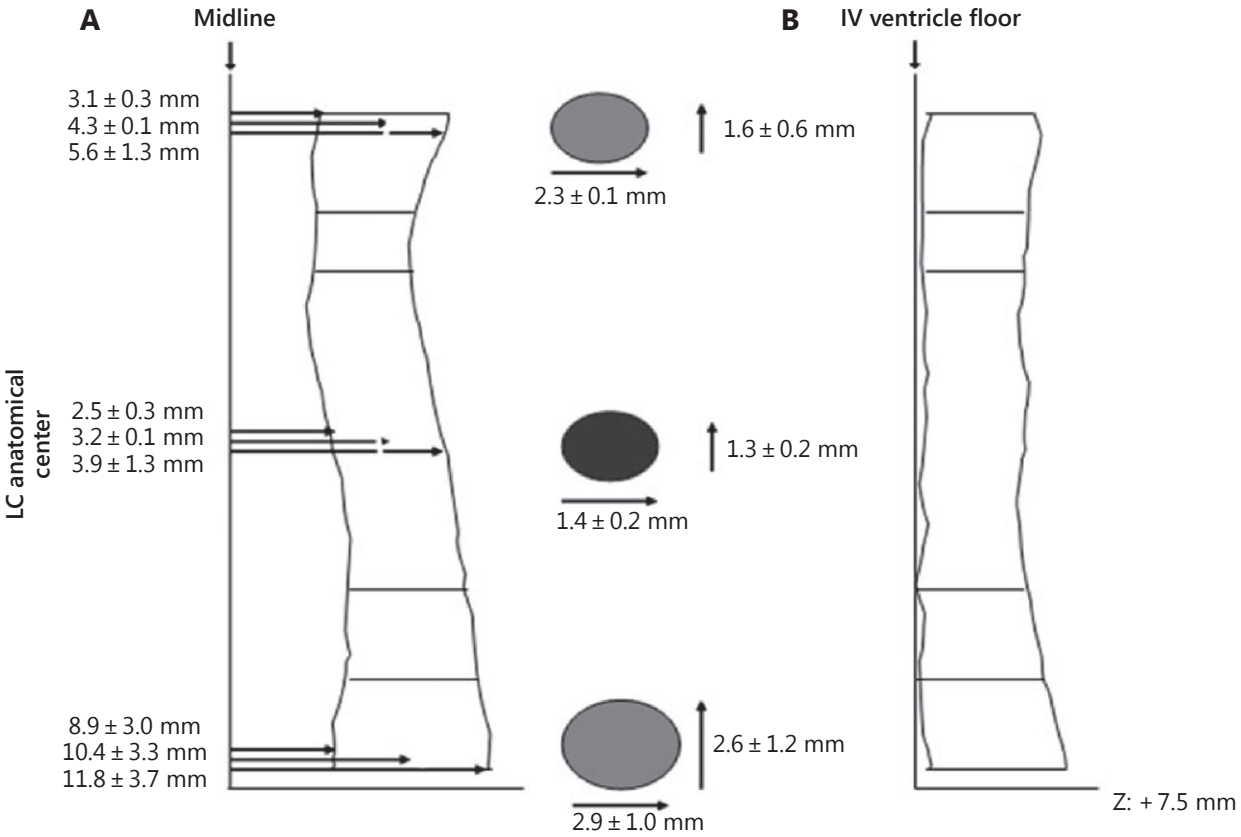
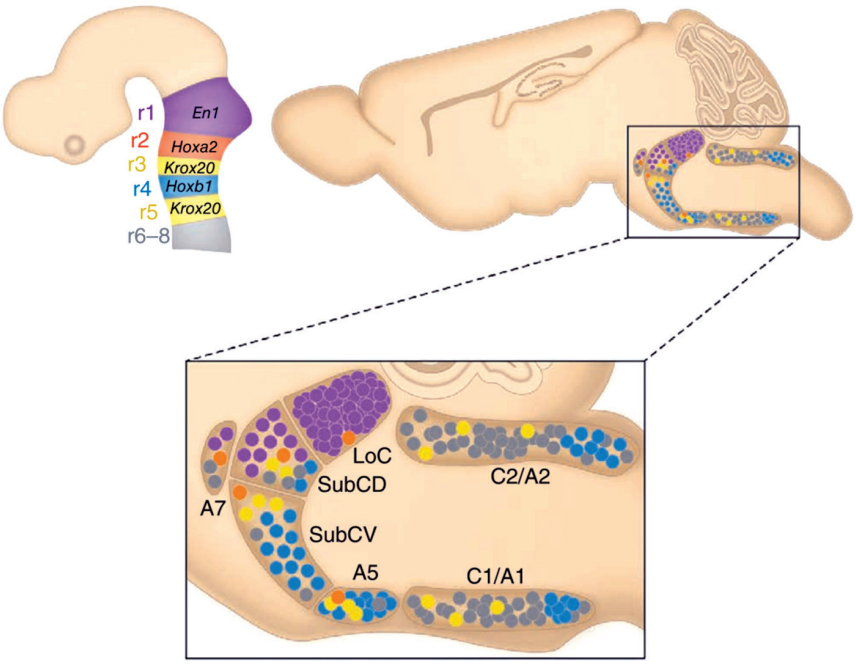


Рис. 182. Розміри і форма блакитного місця дорослої людини згідно з P. Fernandes та співавторами *(2012)*. Результати дво- і тривимірної реконструкції. Тривимірна реконструкція — парна. LC — locus coeruleus



Norepinephrine projections from r1-, r2-, r3&5 and r4-derived norepinephrine neurons

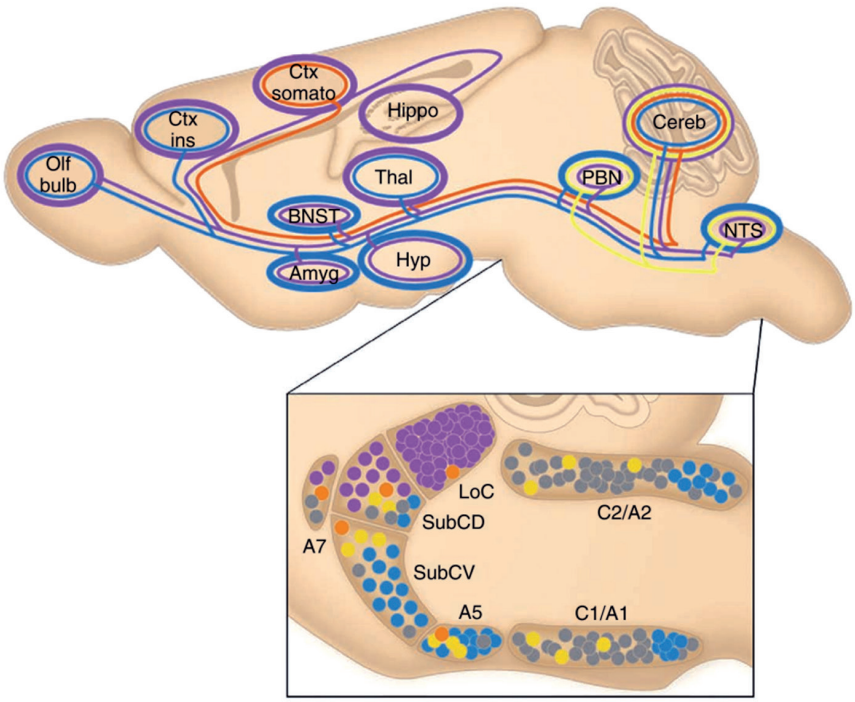


Рис. 183. Онтогенез і основні проекції різних онтогенетичних груп норадренергічних нейронів стовбура мозку миші за S. D. Robertson та співавторами *(2013)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: LoC — locus coeruleus; SubC — subcoeruleus nucleus; SubCD — dorsal subcoeruleus nucleus; SubCV — ventral portion subcoeruleus nucleus; C1, C2, A1, A2, A5, A7 — адренергічні і норадренергічні нейронні групи

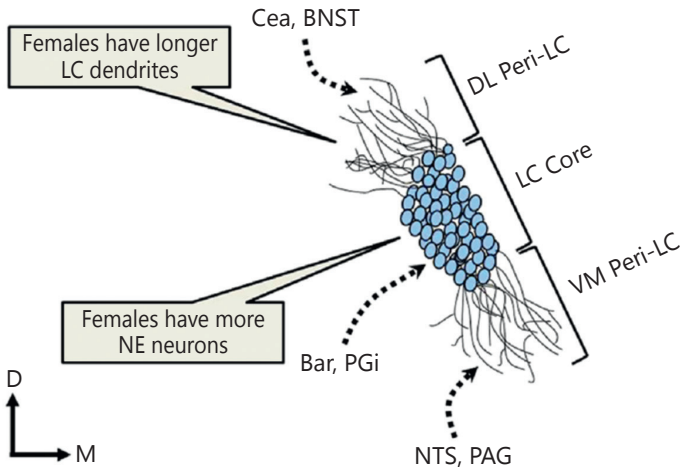


Рис. 184. Складові ділянки блакитного місця щура у контексті статевих відмінностей. D. A. Bangasser та співавтори *(2016)*. *Умовні позначення (мовою оригіналу)*: Bar — Barrington's nucleus; BNST — bed nucleus of the stria terminalis; CeA — central nucleus of the amygdala; DL Peri-LC — dorsolateral pericoerulear locus coeruleus; LC Core — locus coeruleus core; NTS — nucleus of the solitary tract; PAG — periaqueductal gray; PGi — nucleus paragigantoceullaris; VM Peri-LC — ventromedial pericoerulear locus coeruleus

4) VTA[1]; **5)** ППЯ і ЛПЯ[2]; **6)** *nc. raphes dorsalis*[3]; **7)** ядро Баррінгтона і ЦСР[4]; **8)** RVLM[5], зокрема ядро PGi/LPGi[6]; **9)** *nc. prepositus hypoglossi* і DPGi[7]; **10)** чутливі ядра трійчастого нерва[8]; **11)** задні роги сірої речовини спинного мозку[9]. Описано моносинаптичні аферентні нейронів A6 від нейронів NTS *(оглянуто N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)*. Крім швидких збуджувальних чи гальмівних медіаторів, активність нейронів ядра модулюється різноманітними нейропептидними впливами[10] *(G. A. Zitnik, 2016)*. Загалом, кожен нейрон ядра отримує проекції від 9–15 різних ділянок головного мозку; джерела аферентів нейронів у цілому відповідають зонам їх проектування *(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 проекції ядра Баррінгтона і PGi/LPGi, у вентромедіальній частині навколоблакитної зони — проекції NTS і ЦСР, у дорзолатеральній — CRF-позитивні терміналі мигдалеподібного комплексу і BNST *(оглянуто D. A. Bangasser та співавт., 2016)*.

[1] Дофамінергічні збуджувальні впливи, котрі активують неспання.

[2] Обидва ядра — джерело холінергічних збуджувальних впливів на нейрони A6; описано обумовлене через нікотиновий рецептор полегшення продукції норадреналіну терміналями нейронів A6 у вентролатеральному преоптичному полі і дорзальному ядрі шва; участь у регуляції циклу *"сон – неспання"*.

[3] Серотонінергічні активуючі стосовно неспання впливи.

[4] Вентролатеральна частина проектується у вентромедіальну частину навколоблакитної зони, викликає антиноцицептивний і кардіоваскулотропний ефект; дофамінергічні проекції від ЦСР активують неспання.

[5] Глутаматергічні збуджувальні проекції 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 A6-нейронів, частково у зв'язку з REM-сном; енкефалінергічні впливи через опіатні рецептори пригнічують нейрони A6 і чинять антиноцицептивні ефекти.

[6] 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 A6. 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 *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

[7] ГАМК-ергічні, активні під час REM-сну гальмівні проекції на нейрони A6.

[8] Ноцицептивні активуючі входи.

[9] Проекційні нейрони больової і температурної чутливості, чинять активуючий вплив.

[10] Зокрема, кортиколіберином, орексином, речовиною P, ендогенними опіоїдами, меланінконцентруючим гормоном, соматостатином, нейропептидом Y *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*. Походження речовина-P-позитивних терміналей у блакитному місці і навколоблакитній зоні не з'ясоване; нейропептид збільшує активність норадренергічних нейронів A6, 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 *(оглянуто G. A. Zitnik, 2016)*.

еференти

Проекції нейронів ядра[1] виявляють у півкулях великого мозку, у стовбурі, мозочку і у спинному мозку *(оглянуто E. Szabadi, 2013)*. Найінтенсивнішими проекціями охоплено наступні ділянки мозку: кору великого мозку[2], у тому числі MPFC[3] і соматосенсорну кору; мигдалеподібний ядерний комплекс[4], гіпокамп[5], таламус[6], комплекс повідця[7]; ядра і частини гіпоталамуса — вентролатеральну передзорову ділянку[8], навколосклепінну/латеральну ділянку[9], *nc. paraventricularis*[10], *nc. arcuatus*[11]; RVLM[12], каудальну частину шва[13], *nc. raphes dorsalis*[14], ППЯ і ЛПЯ[15], мозочок[16]; парасимпатичні[17], рухові[18] і чутливі ядра стовбура[19], спинний мозок[20]. Нейрони ядра, котрі проектуються у півкулі великого мозку, локалізовані дорзальніше; ті, котрі проектуються у мозочок і спинний мозок, — вентральніше; ті, що проектуються у гіпоталамус, — переважно у передній частині, у таламус — у задній; ті ж, котрі проектуються 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 проекціями *(Ibid.)*. Попри це, виявлено

[1] Йдеться про групу A6; можливо, норадренергічні A5-нейрони та нейрони *nc. subcoeruleus* прямо проектуються 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 проектуються у соматосенсорну кору і мозочок *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

[2] Прямі *(або дисинаптичні — через ацетилхолінергічні нейрони базального переднього мозку)* проекції у всі ділянки кори; проективні 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. У цілому, норадренергічні терміналі превалюють у поверхневих і глибоких шарах кори *(B. Xing та співавт., 2016)*. Острівець отримує прямі норадренергічні проекції переважно від груп A1 і A2 *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

[3] Найчисленніші проекції — від тих нейронів блакитного місця, котрі отримують орексинергічні впливи латерального гіпоталамуса *(E. Del Cid-Pellitero, M. Garzón, 2012)*.

[4] 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.

[5] 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 — модулюючі *(див. далі)*.

[6] Густо іннервований, виявлено експресію переважно α_{1B} і слабку експресію α_{2B}.

[7] β_1-адренорецептори експресуються здебільшого у медіальному ядрі ручки *(nc. habenularis medialis)*; функція — промоція неспання, модулювання ноцицепції.

[8] Норадренергічні впливи на ГАМК-ергічні нейрони ділянки гальмівні, опосередковуються в основному через α_{2A}-адренорецептори, вимикають про-NREM-сон-активуючі впливи ділянки.

[9] 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.

[10] Характерна експресія α_{1A}, α_{1B} *(опосередковують збуджувальні впливи)*, α_{2A} *(опосередковують гальмівні впливи на ГАМК-ергічні нейрони ядра)* і β_1-адренорецепторів; норадренергічні проекції загалом модулюють вегетативну і ендокринну відповідь на стрес.

[11] Характерна експресія збуджувальних α_{1A} і β_1, гальмівних α_{2A}-адренорецепторів; норадренергічні впливи модулюють продукцію соматотропіну і пролактину *(у контексті активації неспання)*.

[12] Виявлено гальмівний вплив на нейрони ділянки через α_2-адренорецептори.

[13] Виявлено експресію α_1 і, меншою мірою, — α_2-адренорецепторів; норадренергічні проекції модулюють участь серотонінергічних нейронів у терморегуляції і антиноцицепції; враховуючи широту впливу серотонінергічної системи на мозок *(див. далі)*, ці дві функції — лише мала частина існуючих.

[14] Нейрони блакитного місця, серед котрих також виявляли *"REM-off"*-клітини, чинять збуджувальний вплив на *"REM-off"*-нейрони ядра, ймовірно, через α_1-адренорецептори.

[15] Сон-активуючі нейрони обох ядер отримують гальмівні впливи від блакитного місця, а нейрони, котрі активують неспання, — збуджувальні.

[16] 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.

[17] 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.

[18] *Nc. n. oculomotorii*, *nc. motorius n. trigemini*, *nc. n. facialis*, *nc. n. hypoglossi*; норадренергічні впливи в основному активуючі або модулюючі.

[19] *Nc. principalis n. trigemini, nc. spinalis n. trigemini, nc. mesencephalis n. trigemini* — пригнічення ноцицепції; *ncc. cohlearis ventralis et dorsalis* — збуджуючий та модулюючий вплив.

[20] Передні роги сірої речовини — регуляція збудливості мотонейронів, зокрема генерування плато-потенціалів *(див. том I, с. 25, 48)*; бічні роги — збуджуючі впливи на симпатичні преганглионари, задні роги — найвідоміші антиноцицептивні впливи.

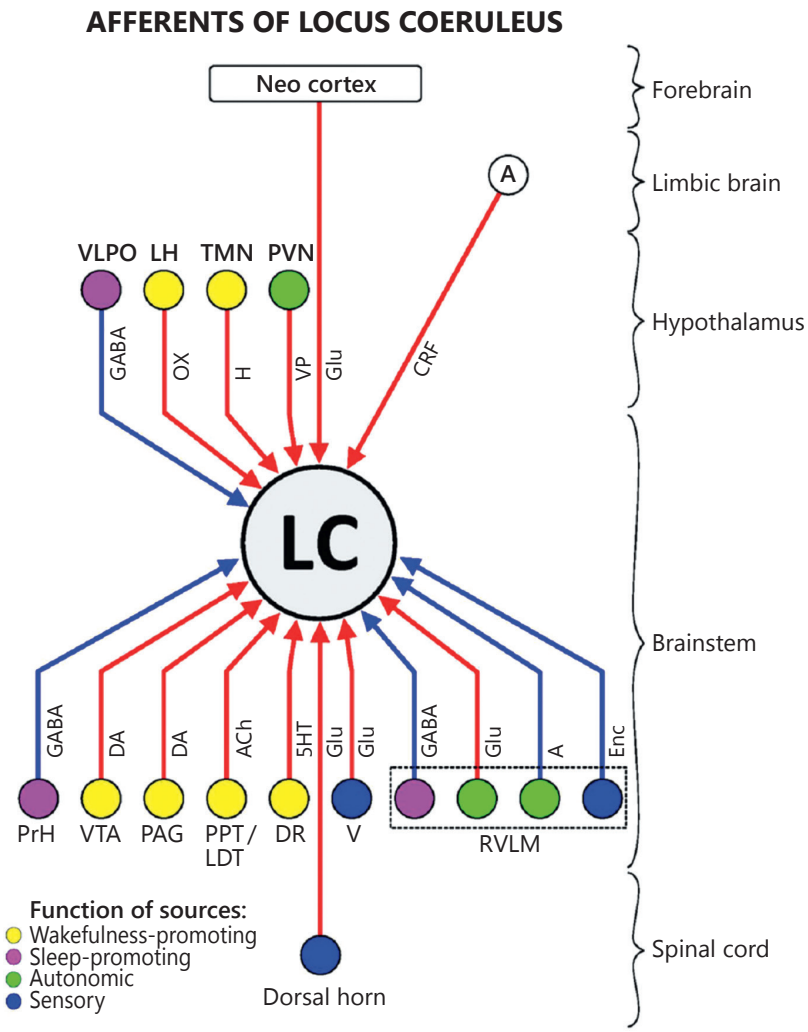


Рис. 185. Аферентн блакитного місця. Схема E. Szabadi *(2013)*.
Червоні стрілки позначають збуджувальні впливи, сині — гальмівні.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 5-HT — 5-hydroxytryptamine *(serotonin)*; A — adrenaline; A (у кільці) — amygdala; ACh — acetylcholine; CRF — corticotrophin releasing factor; DA — dopamine; DR — dorsal raphe; Enc — encephalin; GABA — γ-aminobutyric acid; Glu — glutamate; H — histamine; LH — lateral hypothalamic area; Ox — orexin; PAG — periaqueductal grey; PPT/LDT — pedunculopontine tegmental/laterodorsal tegmental nuclei; PrH — nucleus prepositus hypoglossi *(dorsomedial rostral medulla)*; PVN — paraventricular nucleus; RVLM — rostroventrolateral medulla; TMN — tuberomamillaris nucleus; V — sensory trigeminal nuclei; VLPO — ventrolateral preoptic area; VP — vasopressin; VTA — ventral tegmental area

невеликі популяції нейронів ядра, для котрих характерна висока вибірковість проектування *(L. A. Schwarz та співавт., 2015)*. За даними D. J. Chandler та співавторів *(2014)*, проекції 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 проекції переважно від груп A1 і A2 *(S. D. Robertson та співавт., 2013)*.

функції

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

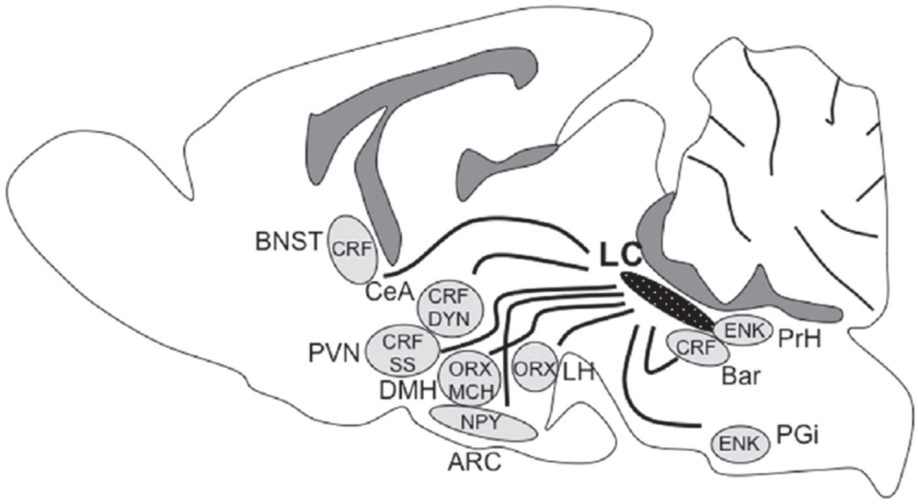


Рис. 186. Пептидергічні аференти блакитного місця у гризунів. Схема G. A. Zitnik *(2016)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: Arc — arcuate nucleus of the hypothalamus; Bar — Barrington's nucleus; BNST — bed nucleus of the stria terminalis; CNA — central nucleus of the amygdala; CRF — corticotropin releasing factor; DMH — dorsomedial hypothalamus; DYN — dynorphin; Enk — Enkephalin; LC — locus coeruleus; LH — lateral hypothalamus; MCH — melanin-concentrating hormone; NPY — neuropeptide Y; ORX — orexin; Pgi — nucleus paragigantocellularis; PrH — nucleus prepositus hypoglossi; PVN — paraventricular nucleus of the hypothalamus; SS — somatostatin

посередників впливу норадренергічних нейронів *(збуджувальних, гальмівних чи модулюючих)* обумовлює неоднозначність і неоднотипність пливів групи A6 на різні ділянки мозку й різні види поведінкової чи психічної активності *(L. A. Schwarz, L. Luo, 2015)*. У найбільш загальному формулюванні — активність нейронів A6 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 проекції PGi/LPGi і групи C1 на нейрони блакитного місця відповідальні за психічну активацію і активацію неспання[1]. 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 проекцій 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)*[2]. Структура проекцій норадренергічних нейронів стовбура у кору, на думку D. J. Chandler та співавторів *(2014*[3]*)*, 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")*[4]; причому йдеться не лише про перемикання фокусу поміж зовнішніми об'єктами, але й між зовнішніми об'єктами

[1] 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)*.

[2] Можливо, цей момент важливий у генезі симптоматики посттравматичного стресового розладу, зокрема, психогенної амнезії та появи тригерзалежних спогадів психотравмуючої події — S. J. Sara, 2009.

[3] "*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*". *(D. J. Chandler та співавт., 2014)*.

[4] 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.

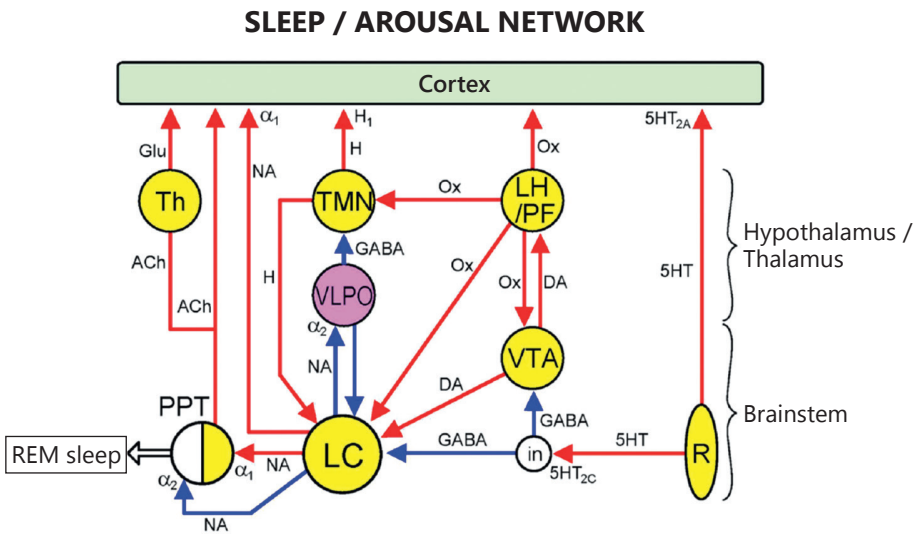


Рис. 187. Участь блакитного місця у регуляції циклу *"сон – неспання"* за E. Szabadi *(2013)*. Червоними стрілками позначено збуджувальні впливи, синіми — гальмівні.
Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями):* ACh — acetylcholine; α1 — α1-adrenoceptors; α2 — α2-adrenoceptors; DA — dopamine; Glu — glutamate; H — histamine; H1 — histamine receptor, type 1; in — ГАМК-ергічні інтернейрони; LC — locus coeruleus; LH/PF — lateral hypothalamic/perifornical area; NA — noradrenaline; Ox — orexin; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; R — raphe nuclei; Th — thalamus; TMN — tuberomamillaris nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic nucleus; VTA — ventral tegmental area; 5-HT — 5-hydroxytryptamine *(serotonin)*; 5-HT2A, 5-HT2C — serotonin receptors

і внутрішніми, суб'єктивними образами, між двома варіантами усвідомленого сприйняття одного об'єкта[1], 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, *"скануючої"* роботи, завдяки чому можливе охоплення увагою всього оточення *(оглянуто C. W. Berridge, R. C. Spencer, 2016)*[2]. 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, *"скануючої"* уваги *(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 ува-

[1] Наприклад, при перцептуальній конкуренції — відомому психічному феномені, який виникає при сприйнятті об'єкта, відображення котрого у свідомості можливе двома категоріально, семантично різними образами.

[2] При цьому слід зауважити, що введення у речовину префронтальної кори дорослих щурів-самців *(naïve Lister Hooded rats)* феніл ефрину *(агоніст α_1-адренорецепторів),* але не гуанфацину *(guanfacine, агоніст α_2-адренорецепторів),* потенціює функцію оперативної просторової пам'яті *(M. Hvoslef-Eide та співавт., 2015)*.

ги: у стані оперантного спокою *(очі досліджуваного закриті)* стимуляція α_2-адренорецепторів клонідином *(клофелін)* 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[1] кори, блакитним місцем і таламусом *(J. T. Coull ma співавт., 1999)*[2].

Візуальна просторова пам'ять. Відомо, що у приматів і людини формування корелятів 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[3], 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[4], мигдалеподібному ядрі та корі мозочка, які разом беруть участь у навчанні, формуванні енграм поточної, зокрема, локомоторної інформації[5].

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[6], 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*[7]). Стрес-індуковані впливи на нейрони префронтальної кори змінюються з віком, що при хворобі

---

[1] *Sulc. intraparietalis*; *lobus parietalis*, *pars posterior*.

[2] За даними позитронно-емісійного томографічного плацебо-контрольованого дослідження, виконаного із залученням 13-ти добровольців.

[3] 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) (Ibid.)*. Один із відомих синаптичних риштувальних білків DISC1 активує фосфодіестеразу PDE4A, котра, розщеплюючи цАМФ, потенціює глутаматергічну деполяризацію шипика *(Ibid.)*.

[4] 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)*.

[5] 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.

[6] 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 й L. E. Jin, 2014)*.

[7] Патологія префронтальної кори визначальна у виникненні і перебігу шизофренії: "*The PFC guides behavior, thought and emotion using representational knowledge, a process often referred to as working memory (Goldman-Rakic, 1995). This ability to represent, maintain and manipulate information that is no longer in the environment is thought to be the foundation of abstract thought, and the neural basis of our "mental sketch pad". As eloquently described by Fuster (Fuster, 2008), persistent firing by PFC neurons is able to "wed the past to the future" (so-called cross-temporal mediation; Fuster, 2000), allowing us to plan ahead for the end of a sentence or the start of a career. The PFC is critical for flexible, high order decision-making (Lee et al., 2007) and top-down regulation of attention (Knight et al., 1995; Buschman and Miller, 2007), including the suppression of interference (Thompson-Schill et al., 2002), set-shifting (Robbins, 2007), and the ability to sustain attention over a long delay (Wilkins et al., 1987). Studies of human subjects also have discovered remarkable roles for PFC circuits in metacognition and insight, including feedback about what is real (Simons et al., 2008), what we know (Jurado et al., 1998), and whether we are making errors (Modirrousta and Fellows, 2008). Patients with schizophrenia exhibit profound deficits in PFC function that are fundamental components of this illness (Weinberger et al., 1986; Barch, 2005; Keedy et al., 2006; Keefe et al., 2006). For example, reduced activity in the right PFC during a challenging working memory task highly correlates with symptoms of thought disorder (Perlstein et al., 2001). A patient with severe limits in working memory abilities would be unable to hold the initial goal of a sentence or thought long enough to sustain its conclusion through the distraction of competing associations. Foresight also has been positively associated with gray matter volume in the right PFC of patients with schizophrenia (Eack et al., 2008). Patients sometimes describe a lack of foresight as an agonizing experience of being trapped in an eternal present, being unable to envision even the near future, much like a small child who finds it intolerable to wait ("Are we there yet?"). This impairment in cross-temporal mediation (Fuster, 2000) may be present in both young children with immature PFC function, and in patients, where PFC has become dysfunctional. The so-called "positive" symptoms of schizophrenia also involve PFC dysfunction. Reduced activity of the right PFC is associated with delusional thinking (Corlett et al., 2007). There is also evidence that auditory hallucinations involve impaired communication between the left PFC and Wernicke's area (Ford et al., 2002). Normally, the PFC emits a signal, termed efference copy (or corollary discharge) to tag a response as internally generated. This suppresses activity in Wernicke's area during inner speech, and assigns the voice as selfgenerated (Ford et al., 2002). Aberrations in corollary discharge may interfere with this process and misassign voices to an external source. Thus, there are likely many ways in which dysfunctional PFC circuits contribute to symptoms of schizophrenia. (A. F. T. Arnsten, 2011).*

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[1], 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*"[2]. 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[3]. 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 проекціям 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)*[4], 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[5] 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[6] 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[7] *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[8],

---

[1] "*For social stress, an adaptation of the resident-intruder stress was used (Miczek, 1979). For 7 consecutive days, the experimental animals (intruders) were weighed and placed in the home cage of a novel Long–Evans retired breeder rat (resident) that was screened for proper aggressive behavior based on previous work (Bhatnagar and Vining, 2003; Bhatnagar et al, 2006). Residents that failed to consistently attack or that were overly aggressive and caused injury to intruders were not used. Each session began with a period of investigation and free interaction until one of three criteria was met: (1) the intruder exhibited a characteristic submissive defeat posture (frozen supine position for 2 s as described by Miczek, 1979); (2) the intruder was attacked five times; or (3) 15 min had elapsed. As soon as one of these criteria was met, rats were separated by a wire mesh barrier (1 cm weave), allowing continued olfactory and visual contact, but preventing physical contact for the duration of the 30-min session. Controls were weighed daily and then returned to their home cage. One exception to this was the controls for adult electrophysiological/endocrine studies that were placed behind a wire mesh barrier in novel cages without the resident to reproduce conditions of a previous study (Wood et al, 2010)". (B. Bingham та співавтори, 2011)*.

[2] N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013; P. B. Mello-Carpes, I. Izquierdo, 2013; P. B. Mello-Carpes та співавт., 2016.

[3] N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013; P. B. Mello-Carpes, I. Izquierdo, 2013; P. B. Mello-Carpes та співавт., 2016.

[4] 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. том III, с. 26.

[5] "*Rats trained to drink from a spout were given a footshock (0.35 mA) on Day 5 after approaching the spout*".

[6] "*Escapable footshock, 0.8 mA, 1 s*".

[7] Наводимо назви речовин згідно з міжнародною номенклатурою.

[8] Один із прикладів — гальмування природної, звичної чи домінантної відповіді у контексті досягнення поставленої мети *(inhibitory response control, response inhibition)*.

оперативної та емоційної пам'яті, пізнавальної й поведінкової гнучкості[1] *(оглянуто S. R. Chamberlain і T. W. Robbins, 2013)*. Традиційні психостимулятори[2] у малих дозах чинять заспокійливий вплив[3] 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[4], депресивного розладу, **синдрому дефіциту уваги і гіперактивності**[5], хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера[6] *(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[7] *(Ibid.)*. Механізми статевої диференціації функції ядра включають підвищення синтезу норадреналіну терміналями норадренергічних нейронів[8], 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[9] *(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 проекції 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 *(exploratory behavior)*: їхні норадренергічні і дофамінергічні нейрони активуються на тлі так званих прихованих стимулів *(salient stimuli)*, виявлення котрих відбувається під час цілеспрямованих пошукових дій; причому, активність нейронів VTA пов'язана з формуванням мотивації

---

[1] *Cognitive flexibility*; стосовно аферентної сфери — здатність до перемикання уваги з одного стимулу на інший, споріднений стимул, наприклад, з білого на чорний образ у амбівалентній картині при конкурентному сприйнятті; ключову роль відіграє орбітофронтальна кора; у еферентній сфері — перемикання з виконання одного завдання на інше *(set shifting)*, задіяні MPFC, LPFC і VLPFC.

[2] Наприклад, *methylphenidate [Ritalin®]* і *amphetamine*.

[3] Що обумовлює їх вживання при синдромі дефіциту уваги і гіперактивності.

[4] Причина — аліментарний або провокований алкоголізмом дефіцит вітаміну B_1 *(тіаміну), супроводжується загибеллю нейронів різних ділянок мозку, у тому числі блакитного місця. "Such lesions are visible using magnetic resonance imaging (MRI), and occur in the brainstem and periventricular structures primarily (Malamud and Skillicorn, 1956). Crucially, it has been demonstrated that lumbar cerebrospinal fluid (CSF) levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), the major metabolite of noradrenaline, are greatly diminished in people with Korsakoff's syndrome (<80 % of mean control values) (Mair et al., 1986); and that reduced levels of MHPG correlate significantly with the extent of short-term memory impairment in these individuals. Early work indicated that two-week treatment with the alpha-2 receptor agonist clonidine significantly ameliorated mnemonic and attentional (e.g. Stroop effect) deficits in such individuals (e.g. Figure 2) (Mair and McEntee, 1986; McEntee and Mair, 1980). It is possible that the generally opposite effects of the same dose of clonidine in healthy volunteers (see later) arise primarily from its pre-synaptic action, which may be absent or deficient in patients with Korsakoff's syndrome, thus unmasking a predominantly post-synaptic adrenoceptor action. Although subsequent clinical trials using noradrenergic agents in people with this disorder have not emerged, the Korsakoff's model of noradrenergic dysfunction serves to emphasise the role of this system in mnemonic processing, and also spurred several important lines of trans-species research (Mair et al., 1986)". (S. R. Chamberlain, T. W. Robbins, 2013)*.

[5] Англ. — *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD.

[6] З'ясовано на тлі дегенерації нейронів блакитного місця.

[7] 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)*.

[8] Збільшення експресії тирозингідроксилази і дофамін-β-гідроксилази.

[9] 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.

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[1] 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[2], 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[3]; на рівні цих молекулярних систем формується складна палітра впливів блакитного місця і VTA на нейронну мережеву активність *(оглянуто B. Xing та співавт., 2016[4])*.

Як можна бачити, більшість ефектів норадреналової системи на когнітивний процес, виконавчий контроль і функцію уваги реалізуються через префронтальну кору. Не вдаючись у подробиці[5], 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 *(J. M. Fuster, 2000[6])*, планування дії і припущення щодо її результату, здійснення вибору, функція уваги і виконавчого контролю разом з бічним гальмуванням[7], стан когнітивного осяяння, функція усвідомлення і розпізнавання *(M. A. Jurado та співавт., 1998)*, функція внутрішнього моніторингу, диференціація внутрішнього і зовнішнього стосовно сфери свідомості суб'єкта, усвідомлення реальності і об'єктивності[8] *(J. S. Simons та співавт., 2008)*, передбачення і оцінка ймовірності помилки[9] *(M. Modirrousta, L. K. Fellows, 2008)*, формування образів внутрішнього світу[10], їх внутрішнє *"самобуття"* чи трансформація, функція внутрішньої мови *(J. M. Ford та співавт., 2002)*.

---

[1] Пильності, притомності.

[2] Хоча у первиній руховій і соматосенсорній корі активація α_2-адренорецепторів призводить до пригнічення викликаних відповідей, α_1-адренорецепторів — до збільшення *(Ibid.)*.

[3] 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 PLC *(phospholipase C)*.

[4] *"Specifically, both α_1 and α_2 receptors are distributed in the PFC (Aoki et al., 1994, 1998a; Goldman-Rakic et al., 1990). The α_2 receptors are located in both pre- and postsynaptic sites, with the α_{2A} receptor subtype densest in the PFC (Aoki et al., 1994; Aoki et al., 1998a, 1998b). It is reported that approximately 20 % of α1 receptors are distributed in GABA-ergic neurons as well (Nakadate et al., 2006). At subcellular levels, α_2 receptor immunoreactivity in the PFC was associated with synaptic and nonsynaptic plasma membranes of dendrites and perikarya as well as perikaryal membranous organelles. In addition, cortical tissue exhibited prominent immunoreactivity of the α_2 receptor within spine heads (Aoki et al., 1994, 1998a). The β-adrenergic receptors are densest in the intermediate layers of the PFC (Goldman-Rakic et al., 1990), with β_1 receptors in highly enriched in the adult cortex (Rainbow et al., 1984; Summers et al., 1995). Studies in primate PFC have also localized β_2 receptors on both glutamatergic pyramidal neurons and GABA-ergic interneurons (Aoki et al., 1998b). Interestingly, the distribution and density of adrenergic (α_1, α_2, and β) receptors in the neocortex of rhesus monkeys display age-related changes in a laminar-specific manner. The density of α_2-receptors declined in layer I, but β-receptors, which are largely confined to the deep layers of the PFC, increased during aging (Bigham and Lidow, 1995). D_1 and D_2 receptors are the two most abundant subtypes expressed in both pyramidal neurons and interneurons throughout layers II to VI of the PFC, with their prominent distribution restricted to the deep cortical layers, especially with respect to D_2 receptors (Santana et al., 2009). Generally, D_1 receptors display a more widespread distribution and higher expression level than D_2 receptors (Santana et al., 2009; Tritsch and Sabatini, 2012). In fact, co-localization of D_1 and D_2 receptors in the same prefrontal cortical neuron is relatively low (Vincent et al., 1993). In the primate PFC, cellular distribution of D_5 receptors in pyramidal neurons overlaps with that of D_1 receptors (Bergson et al., 1995), while D_3 and D_4 receptors are mainly expressed on GABA-ergic interneurons (Khan et al., 1998; Mrzljak et al., 1996)". (B. Xing та співавт., 2016).*

[5] Розглянуто детально на с. 108-120 тому III.

[6] *"Cross-temporal mediation"*. Fuster, JM. The Prefrontal Cortex. 4th. Academic Press; 2008.

[7] У широкому сенсі — пригнічення усіх побічних стосовно виконуваного акту процесів і стимулів.

[8] "*Reality monitoring"*.

[9] "*Error prediction"*.

[10] *"Суб'єктивізація"* отримуваної ззовні інформації.

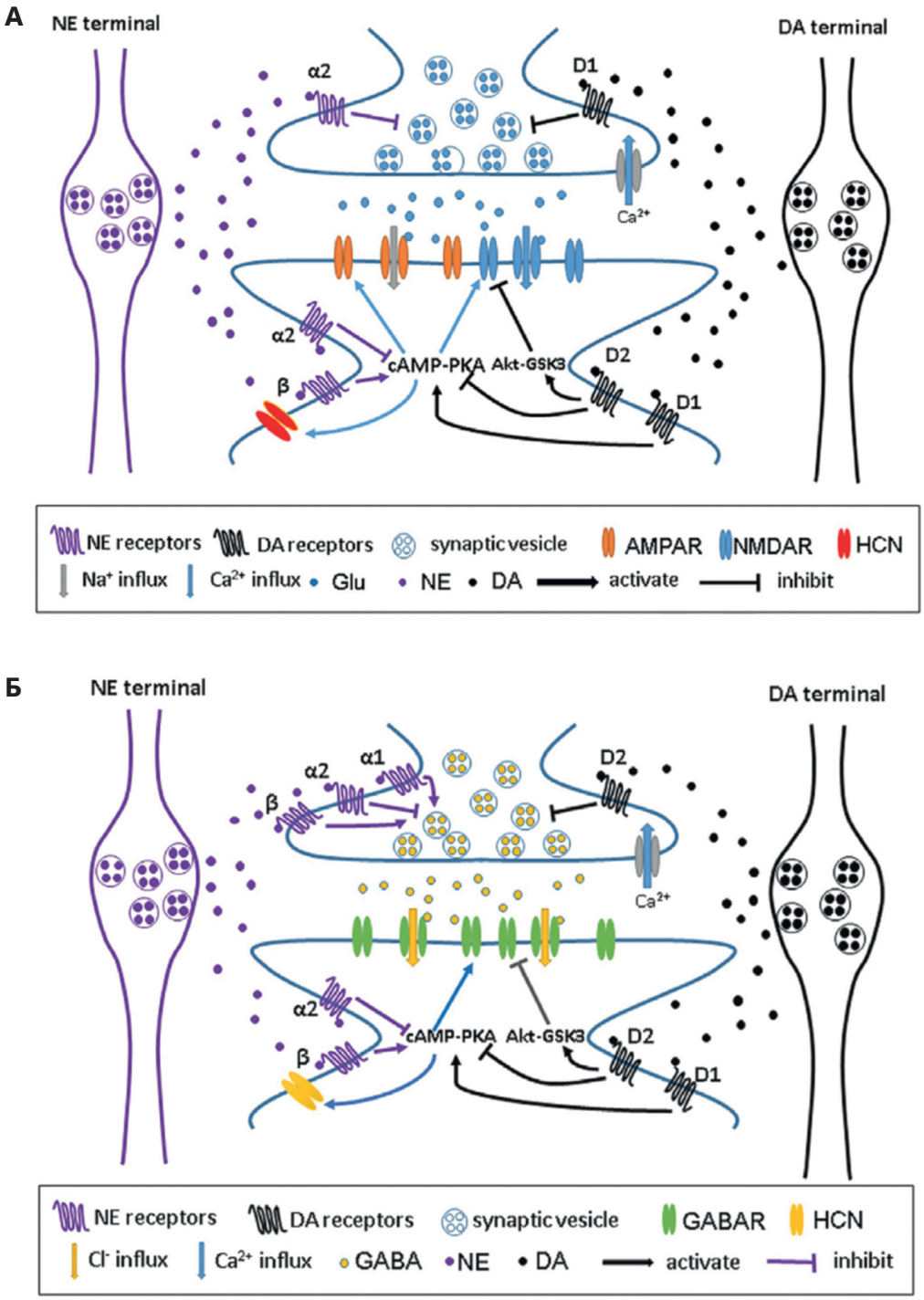


Рис. 188. Молекулярні механізми дії норадреналіну і дофаміну на типовий збуджувальний (**А**) і гальмівний (**Б**) аксо-шипиковий синапс у префронтальній корі *(B. Xing та співавт., 2016).*

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: Akt — protein kinase B; AMPA — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; DA — dopamine; GABA — γ-aminobutyric acid; GSK-3 — glycogen synthase kinase-3; NE — norepinephrine or noradrenaline; NMDA — N-methyl-D-aspartic acid; PKA — protein kinase A

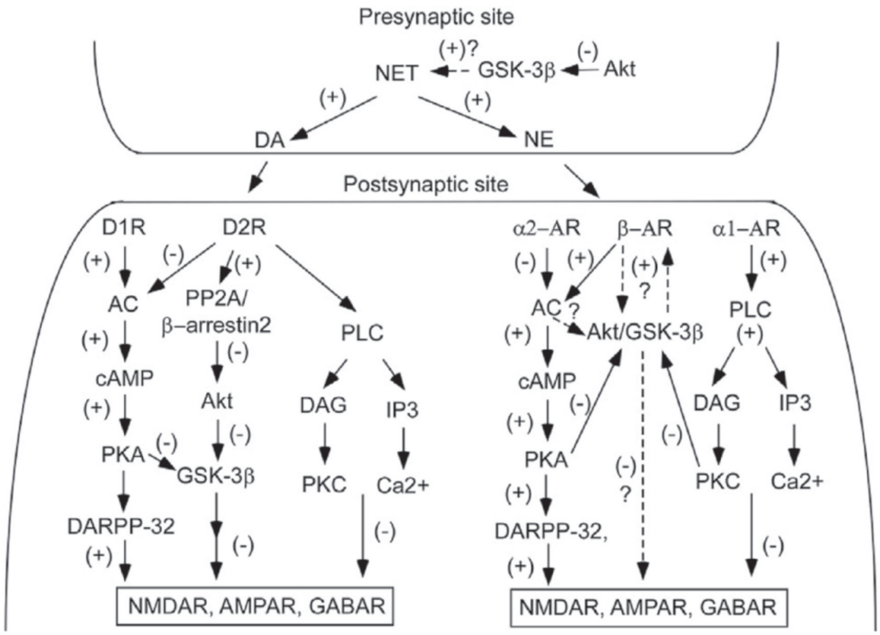


Рис. 189. Протеїнкіназа B *(Akt)* як ключовий інтегратор каскадів трансдукції модулюючих впливів норадреналіну і дофаміну на синапси у префронтальній корі *(B. Xing та співавт., 2016).*

Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: AC — adenylate cyclase; Akt — protein kinase B; AMPAR — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; α1–AR, β–AR, α2–AR — adrenoreceptors; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; DA — dopamine; DAG — diacylglycerol; D1R, D2R — dopamine receptors; DARPP-32 — dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, Mr 32 kDa; GABAR — γ-aminobutyric acid receptor; GSK-3 — glycogen synthase kinase-3; IP3 — inositol 1.4,5-trisphosphate; NE — norepinephrine or noradrenaline; NET — norepinephrine transporter; NMDAR — N-methyl-D-aspartic acid receptor; PKA — protein kinase A; PKC — protein kinase C; PLC — phospholipase C; PP2A — protein phosphatase-2A

ШОВ

Серед зон проектування 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*[1]), 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*[2].

Серотонінергічна популяція мозку людини, як і норадренергічна чи, приміром, дофамінергічна — мізерна, складає ~165 тис. нейронів *(J.-F. Perrier та співавт., 2013)*[3], що відповідає ~2 нейронам на кожен 1 млн нейронів головного мозку[4]. 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 пе-

[1] Верифікацію здійснено методом деструкції зон A1 і A2 *(тобто частково й групи C2)* з наступним обліком концентрації норадреналіну у зазначеному ядрі шва.

[2] J. P. Card та співавт., 2006; P. G. Guyenet та співавт., 2013; S. B. Abbott та співавт., 2013 b.

[3] J.-F. Perrier та співавтори *(2013)*: "*In humans, the number of 5-HT synthesizing neurons from the raphe nucleiis about 165 000 [10]. The total number of serotonergic neurons in the raphe-spinal pathway is less than 20 000 in the cat and less than 10 000 in the rat [11]*". Посилання, наведені у цитаті: [10] Baker KG, Halliday GM, Hornung JP, Geffen LB, Cotton RG, Tork I. Distribution, morphology and number of monoaminesynthesizing and substance P-containing neurons in the human dorsal raphe nucleus. Neuroscience 1991; 42: 757–75; [11] Jacobs BL, Martin-Cora FJ, Fornal CA. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. Brain Res Brain Res Rev 2002; 40: 45–52.

[4] Розраховано нами, виходячи з кількості нейронів головного мозку у ~86 млрд. *(R. Lent та співавт., 2012; S. Herculano-Houzel, 2014).*

ресічних 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[1])*.

склад

Згідно з оригінальною класифікацією, запропонованою за результатами флюоресцентного виявлення серотоніну у сомі нейронів *(A. Dahlstrom, K. Fuxe, 1964, 1965)*[2], виокремлюють 9 груп серотонінергічних нейронів — B1–B9. Анатомічно описують три групи серотонінергічних ядер шва — ядра довгастого мозку, мосту і середнього мозку[3]; у пізніших роботах *(B. L. Jacobs, E. C. Azmitia, 1992)* фігурує розподіл на ростральну[4] і каудальну[5] групу ядер, причому ростральна група у людини містить 85 % серотонінергічних нейронів *(J. P. Hornung, 2003)*.

Ростральна, або верхня група[6] містить каудальне лінійне ядро[7], міжніжкове ядро *(nc. interpeduncularis)*[8], серединне ядро шва *(nc. raphes medianus*[9]*)* і його латеральніше розташовані клітини у складі ретикулярної формації мосту[10], латеральні нейрони групи B9, розташовані дорзальніше медіальної петлі[11], а також дорзальне ядро шва *(nc. raphes dorsalis*[12]*)*. **Каудальна, або нижня група**[13] містить темне ядро шва *(nc. raphes obscurus*[14]*)*, бліде ядро шва *(nc. raphes pallidus*[15]*)*, велике ядро шва *(nc. raphes magnus*[16]*)*, нейрони VLM *(GiA, LPGi, nc. reticularis intermedius*[17]*)*, 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[18], 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

---

[1] 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. На жаль, джерело запозичення цього посилання нами втрачено. Усі процитовані цифрові дані наведено у вільнодоступному резюме праці M. A. Audet та співавторів *(1989)*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Raphe_nuclei*, з посиланням на: 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. Див. також: Dahlstrom 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 brainstem neurons. Acta Physiol. Scand. 1964; 62, Suppl. 232:l-55; Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existenceof 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. Джерело запозичення двох останніх посилань нами втрачено.

[3] 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 ствола.

[4] Ядра середнього мозку і ростральної частини мосту; проектуються в основному ростально.

[5] Ядра каудальної частини мосту і довгастого мозку; проектуються в основному локально і у спинний мозок.

[6] Наводимо за: J.-P. Hornung, 2003; M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011.

[7] Англ. — *caudal linear nucleus*; *http://braininfo.rprc.washington.edu/centraldirectory.aspx?type=a&ID=190 (25.10.2017)*; група B8.

[8] Описана лише у щура; розташована в апікальному і вентролатеральному під'ядрах міжніжкового ядра; непарна, містить ~400 клітин грушовидної форми, ростракаудальної орієнтації, щільного розташування, з вентрально орієнтованими дендритами. Аференти: нейронні групи перегородки, ядер вертикальної і горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, безіменної речовини і основного ядра Мейнерта *(nc. basalis Meynerti)*, великоклітинної частини преоптичного поля *(англ. — magnocellular preoptic area)*, надсосочкових ядер, ЛПЯ, ППЯ і *nc. raphes medianus*. Напрямки проектування: *nc. raphes medianus, nc. raphes dorsalis;* апікальне під'ядро проектується у базальний передній мозок і гіпокамп *(не менше третини проекцій — серотонінергічні)*, у надсосочкову ділянку, медіальну і латеральну частини гіпоталамуса, у ядра вертикальної і горизонтальної ніжки діагональної смуги Брока, у ядра перегородки; основний фенотип проекцій — відмінний від серотонінергічного. Функція: модулювання афективної сфери, роль у механізмах навчання і пам'яті, у тому числі афективної, підтримання базової активності стовбурових центрів регуляції циклу *"сон – неспання" (оглянуто M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[9] Попередня назва — *nc. centralis superior*; включає клітини групи B8 і B5.

[10] Можливо, йдеться про *nc. reticularis pontis oralis*, у роботах фігурує "*pontine raphe nucleus*" *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[11] Так звана надпетльова *(супралемніскарна)* группа; у щура містить ~4 570 нейронів; парна, розташована у ростральній половині мосту, латеральніше серединної лінії.

[12] Англ. — *dorsal raphes nucleus*; включає клітини груп B7 і B6.

[13] Наводимо за: J.-P. Hornung, 2003; M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011; E. E. Benarroch, 2014.

[14] Група B2.

[15] Групи B1 і B4.

[16] Група B3.

[17] 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)*.

[18] Що складає, відповідно, 25 %, 70 %, 35 %, 15 %, 50 %, 35 % усіх нейронів ядра.

серотонінергічної популяції, причому *nc. raphes magnus* — 30 000 нейронів[1], *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[2] і передні[3] роги сірої речовини спинного мозку *(оглянуто у: J.-P. Hornung, 2003; E. E. Benarroch, 2014)*. **Функція.** Інтеграція і модулювання метаболічних вісцеротропних функцій — зовнішнього дихання, функції серцево-судинної системи, температури тіла[4], 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 **проектуються** у лобову, тім'яну, потиличну, енториальну 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 (оглянуто M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*[5]. **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[6], містить нейрони середнього разміру, 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 проектування**, можливо, включають базальний передній мозок, щонайменше у опосума — кору мозочка[7] *(оглянуто у: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. **Функція** не з'ясована, ймовірно, разом із сусідніми нейронами ретикулярної формації бере участь у регуляції поведінкового стану[8] і здійсненні цілеспрямованої поведінки[9] *(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 довгоак-

---

[1] Включаючи речовина P- і тиротропін-рилізинг-гормон-позитивні фенотипи, причому значна частина нейронів колокалізує серотонін і нейропептиди *(J.-P. Hornung, 2003)*.

[2] Для *nc. raphes magnus*, дорзолатеральний шлях проектування.

[3] Для *nc. raphes pallidus*, *nc. raphes obscurus*; вентромедіальний шлях проектування.

[4] Нейрони рострального частини *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)*.

[5] 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)*.

[6] У щура містить ~2000 нейронів *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[7] J. J. Walker та співавтори *(1988)*.

[8] "*Behavioral state*"; Vertes RP *(1990)* Fundamentals of brainstem anatomy: a behavioral perspective. In: Klemm WR, Vertes RP *(eds)* Brainstem mechanisms of behavior. Wiley, New York, pp. 33–103 *(цит. за: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[9] "*Goal-directed behavior*"; Hammer K-H, Klingberg F. Disturbance of brightness discrimination and active avoidance learning after lesions of nucleus reticularis tegmenti pontis *(NRTP)* of rats are related to impairment of goal-directed behavior. Biomed Biochim Acta. 1991;50:169–174 *(цит. за: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

сонних проекцій групи — складає, відповідно, 20–30 % і 25–50 % *(оглянуто I. P. Dorocic та співавт., 2014)*. Джерелами найчисленніших **аферентів** для обох зазначених ядер шва щура є ACC, кора острівця, завалікова 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[1] *(Ibid.)*.

1. Непарне каудальне лінійне ядро[2] 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 *(оглянуто 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*; **проектується** у передній мозок, каудальну частину лушпини, *nc. mediodorsalis* таламуса, в інші присерединні та у внутрішньоперегородкові[3] ядра таламуса, а також у BNST[4] *(Ibid.)*.
2. *Nc. raphes medianus*. Непарне, розташоване вентральніше *nc. raphes dorsalis*[5], 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[6] *(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 (оглянуто у: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*. **Зони проектування** *(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 проекції 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[7]; 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[8])*.

---

[1] Англ. — *tail of the VTA*, або *rostromedial tegmental nucleus (RMTg)*.

[2] Ймовірно, йдеться про *nc. linearis inferioris*.

[3] Інтраламінарні.

[4] Встановлено для нейронів каудального лінійного ядра, котрі експресують вазоактивний інтестинальний пептид; експресія ними серотоніну не вивчена.

[5] Ростральна частина відділена від *nc. raphes dorsalis* волокнами верхніх ніжок мозочка.

[6] 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"*.

[7] "*Resting-state networks*".

[8] "*Our results show that Bn of the arousal system, such as the median raphes, displayed significant connectivity with the thalamus, basal forebrain (e.g accumbens), other brainstem nuclei of the arousal/autonomic system (e.g. dorsal raphes, PAG), limbic regions (paracingulate gyrus, anterior division of the cingulated gyrus, cerebellum VI — part of the salience network [28–29] — and the hippocampus) as expected from previous work [4–5, 30–32]. The MnR also displayed significant functional connectivity with regions belonging to the default mode network [29, 33] (precuneous, posterior division of the cingulated gyrus, anterior and posterior divisions of the middle temporal gyrus, thalamus, hippocampus, cerebellum crus IX), and to the executive network [29, 34–35] (frontal pole, cerebellum Crus I, Crus II, III), and basal ganglia (putamen, thalamus), among other areas. Interestingly, the connectivity pathways of the median raphes (e.g. with the anterior cingulate, thalamus, basal ganglia, cerebellum) partially overlapped with those delineated in recent fMRI work [36], based on the identification of the location of the median and dorsal raphes by serotonin*

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[1] чи нейропептиди динорфін, ангіотензин, енкефалін і нейротензин *(Ibid.)*. **Загалом**, нейрони *nc. raphes dorsalis* отримують збуджувальні глутаматергічні синапси від MPFC[2], від підкіркових структур[3], 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[4] *(оглянуто у: 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 *(оглянуто у: 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[5], а також від власних нейронів ядра і прилеглої ЦСР *(оглянуто у: 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 *(оглянуто у: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

Ростральна частина *nc. raphes dorsalis* розташована *(дорзовентрально)* між водогоном середнього мозку[6] і каудальним лінійним ядром. **Джерела аферентів** аналогічні більшості інших частин *nc. raphes dorsalis*; проекції сягають каудальної частини лушпини, чорної речовини, субталамічного ядра, *subs. innominata* і рухової кори; **функція** вивчена слабко[7] *(оглянуто у: M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

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[8] *(Ibid.)*. **Ділянки проектування:** блакитне місце, базолатеральне і центральне ядро мигдалеподібного комплексу, 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 проектування:** лушпина, первинна соматосенсорна

---

transporter PET imaging performed on the same subjects undergoing fMRI. The connectome of the dorsal rapheswas very sparse (significant connectivity only with the periaqueductal gray, median raphes and right cerebellum crus IX), as opposed to the widespread connectivity pathways expected from previous work in rats (e.g. with the thalamus, midbrain, amygdala, dorsal and ventral striatum, basal forebrain, lateral hypothalamus and several cortical regions [31–32]). Interestingly, the raphes magnusdisplayed significant (yet sparse) connectivity with motor regions (e.g. the neighboring inferior olivary nuclei and several lateral and medial cerebellar regions), as expected for this autonomic motor nucleus [38], which senses changes in the internal and external environment, and modulates the motor output to maintain homeostasis".

[1] У ростральній частині виявлено дофамінергічні нейрони *(у щура — ~1000)* — так звана група *"A10dc"* або *"вентральна/вентролатеральна частина ЦСР" (J. R. Cho та співавт., 2017)*.

[2] VGLUT1-позитивні терміналі.

[3] VGLUT1-позитивні терміналі.

[4] VGLUT3-позитивні терміналі.

[5] Англ. — *rostromedial tegmental nucleus (RMTg)*.

[6] Водопровід середнього мозку, водопровід мозку, *aqueductus mesencephali*, *aqueductus cerebri*.

[7] 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)*.

[8] *Area hypothalamica lateralis*; в оригіналі цитованої праці — "*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*.

і рухова кора, вентролатеральна частина орбітофронтальної кори, інші ділянки кори лобової частки, зорова кора. Функція: участь у вирішенні комплексних когнітивних завдань[1], 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[2] *(Ibid.)*. **Зони проектування:** серотонінергічні пресимпатичні/пресоматомоторні нейрони[3], 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"*[4], заціпеніння чи панічної відповіді на різкі негативні подразники, участь у механізмах соціального стресу, а також в опрацюванні візуальної і соматосенсорної інформації *(Ibid.)*.

---

[1] "*Complex cognitive tasks*".

[2] Ці аференти *(ймовірно, двобічні)* походять від гангліонарних нейронів сітківки; у гризунів ~80 % гангліонарних нейронів сітківки, котрі проектуються 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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Retinal_ganglion_cell; B. B. Boycott, H. Wassle, 1974).* 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 проектуються 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 проекцій "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 проектуються 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, проектуються у nc. suprachiasmaticus гіпоталамуса й беруть участь у регуляції циркадного ритму; інша ділянка проектування 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 проектуються 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, 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 *(англ. — accessory optic nuclei: dorsal, lateral, and medial terminal nuclei),* верхні горбики. Структури, розташовані присередино, отримують двобічну іннервацію, латеральніше — з протилежного боку. На думку авторів, проекції 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 на даний час 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 проектуються 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 проектуються 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 *disabled-1 (Dab1),* однак негативних стосовно експресії glycine transporter-1 *(GlyT-1)*.

[3] Ці серотонінергічні нейрони віддають одночасно проекції і на преганглiонари бічних рогів *(наприклад, тих, що іннервують наднирники),* і на мотонейрони передніх рогів *(наприклад, на mi, що іннервують musc. gastrocnemius; I. A. Kerman та співавт., 1996)*, спряжуючи рухову функцію, вісцеральну регуляцію і афективну сферу у контексті стресу.

[4] "*Fight-or-flight*"; бере участь в її пригніченні у випадку прикладання безпечних стимулів. Див. також виноску 5 на с. 411 тому I. Ця частина комплексу шва бере участь також у механізмах опосередкованої опіоїдами анальгезії, у формуванні мережевих корелятів оперантного

Міжпучкова частина[1] *nc. raphes dorsalis* — непарна[2], розташована центрально. **Джерела аферентів** досліджені слабко, включають нейрони медіальної частини передзорового поля, латеральної частини парабрахіального комплексу, блакитного місця *(Ibid.)*. **Зони проектування:** 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 опуклість[3], 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[4], 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[5])* 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"*[6] *(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 проектування:** підсклепінний орган *(organum subfornicale)* і підспайковий орган *(organum subcommissurale)* — частини системи циркумвентрикулярних органів *(див. том II, с. 364-367)*, 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 парацентральної звивини, верхньої тім'яної звивини праворуч. Обидва ядра відіграють важливу роль у десинхронізації септо-гіпокампального θ-ритму *(див. том II, с. 213)*, 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 *(оглянуто у: M. Soiza-Reilly, K. G. Commons, 2011)*. Серотонінергічні впливи на префронтальну кору, ACC і MCC важливі у реалізації функції виконавчого контролю[7] — довільного управління суб'єктом власним психічним процесом задля досягнення певної мети[8]. У реалізації цього сегмента функції важливу роль відіграють серотонінові рецептори

спокою, гіпотензії, брадикардії, гіпорефлексії.

[1] 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.

[2] Хоча у каудальних відділах складається з двох білатеральних стовпів веретеноподібних нейронів *(оглянуто M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[3] "*Inferior convexity*" — "*extended from the inferior frontal gyrus on the lateral surface to the lateral orbital sulcus on the ventral surface, corresponding to Walker's area 12 (Walker, '40b)" (L. J. Porrino, P. S. Goldman-Rakic, 1982)*.

[4] C. A. Lowry та співавт., 2007.

[5] Охоплює вентрально нижній жолоб стінки водогону, котрий розширюється у місці впадіння у порожнину 4-го шлуночка.

[6] Можливо, йдеться про *nc. reticularis pontis oralis*, у роботах фігурує "*pontine raphe nucleus*" *(M. W. Hale, C. A. Lowry, 2011)*.

[7] "*Executive function*".

[8] Обов'язковими інструментами функції виконавчого контролю є увага і процесуальна память *(відмічають зворотний зв'язок між актив-*

5-HT_{2A}, котрі особливо інтенсивно експресуються нейронами орбітофронтальної кори[1] *(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[2] *(S. Aznar, A. B. Klein, 2013)*, в енграмуванні тригерів страху *(fear memory)*, у придушенні відчуття страху, а також у функції просторового навчання[3] *(оглянуто у: G. Zhang, R. W. Stackman Jr., 2015)*. Ряд психотропних речовин, у тому числі галюциногенів[4], 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[5], 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[6] *(R. Noseda та співавт., 2017)* і стосовно механізмів хронічних больових синдромів *(P. J. Goadsby та співавт., 2017)*[7], 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 проектуються[8] у центральну сіру речовину *(ЦСР)*[9], розташовану навколо водогону мозку.

ністю 5-HT_{2A}-залежної сигналізації у DLPFC і реалізацією обох цих аспектів психічного процесу), консолідація пам'яті, пригнічення мимовільних внутрішніх тригерів чи реакцій на зовнішні подразники, аберантних стосовно досягнення мети *("response inhibition")*, когнітивна гнучкість *("cognitive flexibility")* і зворотне навчання *("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),* оцінка можливостей *("choice evaluation")* і прийняття рішення *("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)*, просторове пізнання *("spatial cognition"; оглянуто у: 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] 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 енторальній 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 *(tuberculum olfactorium), 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)*.

[2] "*Stress coping*".

[3] "*Spatial cognition*".

[4] Йдеться про речовини, котрі викликають зорові галюцинації.

[5] 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.

[6] Аференти внутрішньочерепної васкулатури.

[7] Зокрема, участь у їх формуванні NTS, блакитного місця, ЦСР, VTA, ряду ядер гіпоталамуса *(P. J. Goadsby та співавт., 2017)*.

[8] Приміром, нейрони NTS несуть у ЦСР прямі вісцерогенні входи, у тому числі й від холецистокінінчутливих аферентів органів травної системи *(O. Viltart та співавт., 2006)*.

[9] *Subst. grisea centralis, англ. — periaqueductal grey (PAG), central grey*.

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[10] 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[11] і низхідні проекції.

зв'язки

Джерела аферентів: структури лімбічної системи *(оглянуто G. Holstege, 1998)*, ділянки тім'яної і потилочної кори[12], MPFC і ACC[13] *(O. Menant та співавт., 2016; T. B. Franklin та співавт., 2017)*. **Зони проектування:** широкий спектр ядер і клітинних груп вентральної третини покриву каудальної частини мосту і середньої частини довгастого мозку, зокрема — ядро Баррінгтона[14], *nc. subretrofacialis*[15], латеральне поле покриву[16], пре-Бьотцінгерівський комплекс, *nc. retroambiguus*[17] *(G. Holstege, 2014, 2016)*; *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[18] *(D.M. L. Vianna, M. L. Brandão, 2003; B. Myers та співавт., 2016)*. ***Вентролатеральна частина ЦСР*** проектується 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*** проектується 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*** *проектується у комплекс повідця і у nc. mediodorsalis таламуса (Ibid.)*. Медіальна лобова кора, включаючи інфралімбічну і прелімбічну кору, а також ACC, острівець[19] і нюхову цибулину — отримують проекції від ***вентролатеральної частини ЦСР*** і ***вентральної частини медіальної ділянки ЦСР*** *(Ibid.). Зв'язки ЦСР мають виразну видову специфіку (O. Menant та співавт., 2016)*.

---

[10] NADPHd — *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase*.

[11] У тому числі й проекції у чорну речовину і VTA; беруть участь у механізмах позитивного підкріплення.

[12] Проектуються переважно у вентролатеральну і медіальну частину ЦСР.

[13] Проектуються переважно у дорзолатеральну частину ЦСР.

[14] Мостовий центр сечовипускання; описаний F.J. F. Barrington у 1925 р.; *https://en.wikipedia.org/wiki/Pontine_micturition_center.*

[15] Віддає низхідні впливи на симпатичні преганглiонари бічних рогів спинного мозку.

[16] Англ. — *lateral tegmental field*.

[17] "*NRA [nucleus retroambiguus — B. M.] 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 проекції 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.

[18] Глутаматергічні проекції; "*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)". (B. Myers та співавт., 2016).* Таким чином здійснюється вплив ЦСР на ряд нейромодуляторних систем — вазопресинової, окситоцинової, кортиколіберинової; остання — ключова у механізмах психологічного стресу *(див. вище)*.

[19] Найменша кількість проекцій.

функції

ЦСР бере участь у реалізації широкого спектра функцій: у ноцицепції та у функції антиноцицептивної системи[1], в інтеграції активності м'язів діафрагми, передньої черевної стінки і діафрагми таза під час дихання, вокалізації[2], кашлю, чхання, блювання, сечовипускання[3] 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[4] *(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"*[5] *(K. Roelofs, 2017)*, у механізмах страху та тривоги, у запам'ятовуванні пережитого страху *(S. C. Motta та співавт., 2017)*, в адаптації до соціальної травми[6] *(T. B. Franklin та співавт., 2017)*, у оцінці ризиків і у формуванні пошукової

[1] 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 АСС 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, РСС, корою кутової звивини, бічною потиличною корою, DMPFC, DLPFC і VLPFC *(M.-A. Coulombe та співавт., 2017)*.

[2] 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 проекції 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)*.

[3] Регуляція сечовипускання здійснюється за участю ЦСР, мостового центру сечовипускання *(pontine micturition center, Barrington's nucleus),* парабрахіального комплексу *(поведінкова мотивація випорожнення),* лобової кори *(MPFC — прийняття рішення про випорожнення з урахуванням соціального та емоційного контексту),* лобово-тім'яної і тім'яної ділянок кори *(преклин),* АСС і острівця *(особливо правого; координація з функціями автономної активації — autonomic arousal та вісцероцепції на тлі стану психоемоційного стресу чи конфлікту),* РСС, а також неостріатума, гіпокампального і мигдалеподібного комплексу, мозочка й гіпоталамуса *(M. J. Drake та співавт., 2010)*. Коротко, відомо, що нейрони мостового центру сечовипускання віддають моносинаптичні глутаматергічні проекції 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.* 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 проекції у поле Баррінгтона *(оглянуто G. Holstege, 1998)*.

[4] 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 АСС, корою преклину, DLPFC та хвостатим ядром *(Ibid.)*.

[5] "*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.* Анальгезія під час заціпеніння формується завдяки впливам вентролатеральної частини ЦСР на опіоїдпродукуючі нейрони ростральної вентромедіальної частини довгастого мозку *(RVMM; Ibid.)*. Впливи на ЦСР на тлі загрозливих стимулів надходять передусім від VMPFC і АСС, котрі проектуються також і у мигдалеподібний комплекс *(у базолатеральну частину і центральне ядро)* й у гіпоталамус. 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 проекції 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 проекції у присінкові ядра, ядра медіальної частини ретикулярної формації стовбура і у верхні горбики.

[6] *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 проекції у дорзальну частину ЦСР формуються аксонами глутаматергічних пірамідних нейронів V-го шару MPFC *(T. B. Franklin та співавт., 2017)*.

поведінки, наприклад, харчової *(S. C. Motta та співавт., 2017)*, у механізмах підкріплення[1] *(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[2]. В контексті механізмів психічної активації 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[3], з ділянками мережі значущості[4] — припоясною звивиною[5], ACC, а також, можливо, з неостріатумом, блідою кулею, елементами мережі оперантного спокою[6] *(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 у: C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017)*. Пригнічення активності нейронів вентролатеральної частини ЦСР *(vlЦСР)* та розташованого поблизу глибокого середньомозкового ретикулярного ядра[7] 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"*[8]. 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 *(F. Weber та співавт., 2018)*. 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 проектуються у vlЦСР; зокрема ГАМК-ергічні нейрони вентромедіальної частини довгастого мозку прямо синапсують з ГАМК-ергічними нейронами vlЦСР, активація цих проекцій потенціює REM-сон *(Ibid.)*.

Збуджувальні входи на ГАМК-ергічні нейрони vlЦСР, ймовірно, надходять від орексинергічних нейронів гіпоталамуса, найактивніших під час неспання *(том I, с. 304);* ГАМК-ергічні нейрони vlЦСР експресують рецептори орексину; загалом, такі зв'язки унеможливлюють спонтанне настання REM-сну під час неспання *(ог-*

---

[1] Завдяки проекціям ЦСР у чорну речовину і VTA *(S. K. Suckow та співавт., 2013)*.

[2] "*Arousal*".

[3] "*Executive network*"; йдеться про полюс лобової частки й ряд ділянок кори мозочка.

[4] "*Salience network*".

[5] "*Paracingulate gyrus*".

[6] "*Default mode network*".

[7] Англ. — *deep mesencephalic reticular nucleus*.

[8] Термін "*sleep pressure*", на жаль, не має вдалого українського чи російського відповідника; в цитованій роботі зворот звучить як "*accumulation and dissipation of REM sleep pressure*", 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". 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]*". 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 авторами цитованої роботи, 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")*.

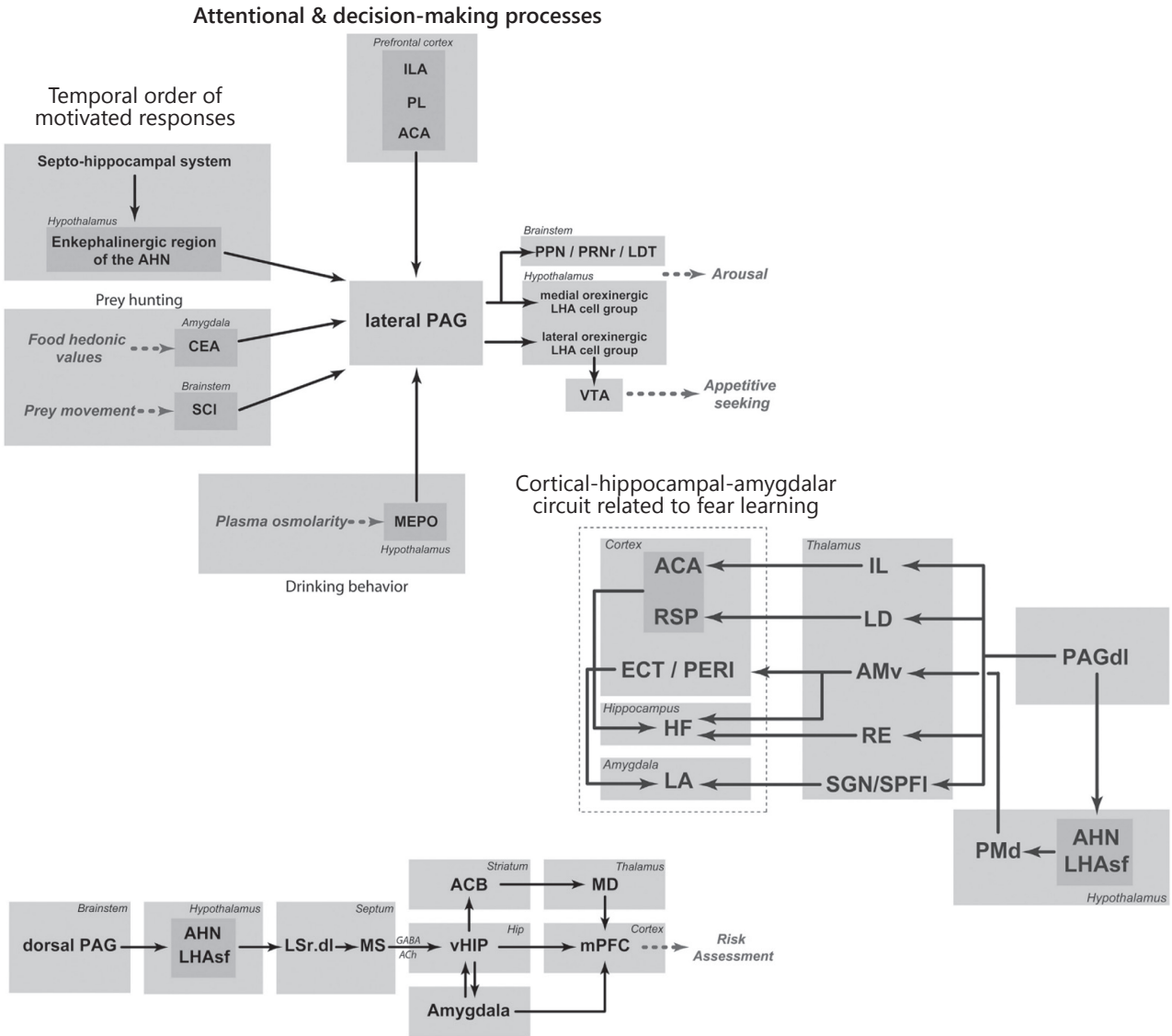


Рис. 190. Участь ЦСР у психічній активації *('arousal')*[1], харчовій поведінці *('appetitive seeking')*, запам'ятовуванні страху та переляку *('fear learning')* й оцінюванні ризику *('risk assessment')* згідно з S. C. Motta та співаторами *(2017)*[2]. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: ACA — anterior cingulate area; ACB — nucleus accumbens; ACh — acetylcholine; AHN — anterior hypothalamic nucleus; AMv — anteromedial thalamic nucleus, ventral part; CEA — central amygdalar nucleus; ECT — ectorhinal area; HF — hippocampal formation; IL — intralaminar nuclei; ILA — infralimbic area; LA — lateral amygdalar nucleus; lateral PAG — periaqueductal gray lateral part; LD — laterodorsal thalamic nucleus; LDT — laterodorsal tegmental nucleus; LHA — lateral hypothalamic area; LHAsf — lateral hypothalamic area, subfornical region; LSr.dl — lateral septal nucleus, rostral part, dorsolateral zone; MD — mediodorsal nucleus, thalamus; MEPO — median preoptic nucleus; mPFC — medial prefrontal cortex; MS — medial septal nucleus; PAG — periaqueductal gray; PAGdl — periaqueductal gray, dorsolateral part; PERI — perirhinal area; PL — prelimbic area; PMd — dorsal premamillaris nucleus; PPN — pedunculopontine nucleus; PRNr — reticular pontine nucleus, rostral part; RE — nucleus reuniens; RSP — retrosplenial area; SCI — superior colliculus, lateral part; SGN — suprageniculate nucleus; SPF — subparafascicular thalamic nucleus; vHIP — ventral hippocampus; VTA — ventral tegmental area

[1] Спектр проекцій латеральної частини ЦСР, котрі забезпечують вплив на цю функцію, ширший, ніж зображено на схемі: "*... the lateral PAG is well positioned to control arousal through its projections to a number of brainstem sites, i.e., the pedunculopontine nucleus, the rostral part of the reticular pontine nucleus, the laterodorsal tegmental nucleus, the locus coeruleus, and the subcoeruleal region and to the medial/perifornical orexinergic cell group of the lateral hypothalamus (Mota-Ortiz et al., 2012)". (S. C. Motta та співавт., 2017).*

[2] З використанням матеріалів інших праць.

лянуто 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.)*.

приручковий ядерний комплекс[1]

структура

Парабрахіальний ядерний комплекс — один із ключових елементів системи формування психічної активації та неспання. Парний, розташований у дорзолатеральній частині мосту навколо верхньої ніжки мозочка[2], у ділянці її входження у стовбур мозку. Описують медіальну, латеральну частину комплексу[3] і субпарабрахіальне ядро *(Кьолікера – Ф'юза[4])*.

У щура латеральна частина комплексу включає 7 ядер *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984):* внутрішнє латеральне ядро[5], верхнє латеральне ядро[6], крайнє латеральне ядро[7], зовнішнє латеральне ядро[8], центральне латеральне ядро[9], вентральне[10] і дорзальне латеральні ядра[11]. У межах медіальної частини комплексу виділяють зовнішнє медіальне ядро[12] *(Ibid.)*. Навколо вентролатерального краю поперечного зрізу верхньої ніжки мозочка, окрім розташованого вентральніше і медіальніше ядра Кьолікера – Ф'юза, виділяють латеральне півмісяцеве ядро[13], частина якого розташована між дорзальним і зовнішнім латеральними ядрами, огинаючи останнє латерально *(K. M. Buller та співавт., 2004)*[14]. Виділяють також особливу частину парабрахіальної зони на поперечних зрізах стовбура, так звану *"талію"*[15] — 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[16] *(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[17].

---

[1] *Brachium* — верхня рука, плече, ручка.

[2] Анахронічна назва — *brachium conjunctivum*, звідки й назва комплексу.

[3] Ці обидві частини часто називають, відповідно, медіальним і латеральним парабрахіальним ядром.

[4] Англ. — *Kölliker-Fuse nucleus*, *diffuse reticular nucleus*.

[5] Англ. — *interna1 lateral nucleus*; проектується у *ncc. intralaminares* таламуса, особливо у *nc. centromedianus*, а також у *nc. parafascicularis*, *nc. paracentralis*, *nc. centralis lateralis*.

[6] Англ. — *superior lateral nucleus*; проектується у гіпоталамус, найінтенсивніше — у *nc. ventromedialis*, менш інтенсивно — у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis*, у латеральну частину гіпоталамуса.

[7] Англ. — *extreme lateral nucleus*; найінтенсивніше проектується у BNST, менш інтенсивно — у *nc. dorsomedialis* і *nc. ventromedialis* гіпоталамуса, у латеральну частину гіпоталамуса.

[8] Англ. — *external lateral nucleus*, проектується *(з тенденцією до топічної організації) у subst. innominata* й *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 проектуються у subst. innominata),* центральне ядро мигдалеподібного комплексу *(більш інтенсивно від латеральних двох третин ядра)*.

[9] Англ. — *central lateral nucleus*; проектується у *nc. preopticus medianus*, меншою мірою в інші ділянки гіпоталамуса, пришлуночкової *(паравентрикулярної)* частини таламуса та BNST.

[10] Англ. — *ventral lateral nucleus*; проектуються у кору головного мозку, центральне ядро мигдалеподібного комплексу, *subst. innominata*, *zona incerta*, можливо, у *nc. basalis ventralis medialis* таламуса.

[11] Англ. — *dorsal lateral nucleus*; зони проектування нагадують характерні для центрального латерального ядра, включають, передусім, *nc. preopticus medianus*, а також у *nc. paraventricularis*, *nc. dorsomedialis* і у латеральну частину гіпоталамуса, BNST, ймовірно, у вентролатеральну частину довгастого мозку.

[12] Англ. — *external medial nucleus*; преферентна зона проектування — острівцева, латеральна лобова та інфралімбічна кора, а також *nc. basalis ventralis medialis* таламуса.

[13] Англ. — *lateral crescent parabrachial nucleus*; віддає низхідні проекції у NTS, вентролатеральну ділянку довгастого мозку і спинний мозок; *https://en.wikipedia.org/wiki/Parabrachial_nuclei*, з посиланням на: S. Yokota та співавт., 2015.

[14] *Fig. 1, 2*.

[15] Англ. — *waist.*

[16] Дорзальна ділянка латеральної частини слабко експресує цей фермент.

[17] Вказівку на обидва першоджерела знайдено у G. Paxinos та співавторів *(2012)*.

Парабрахіальна ділянка стовбура, крім однойменного комплексу, містить так зване підніжкове пігментоване ядро[1], сформоване нейромеланінпозитивними нейронами *(оглянуто G. Paxinos та співавт., 2012)*.

аференти

NTS. Згідно з ранніми даними[2], у щура первинні вісцеральні аференти й *"смакова" (рострaльна)* частина NTS проектуються переважно у медіальне і вентральне латеральне ядро парабрахіального комплексу, нейрони котрих, у свою чергу, проектуються у кору великого мозку, а також у ядра таламуса *(nc. basalis ventralis medialis, nc. paracentralis і nc. parafascicularis)*, великоклітинне базальне ядро безіменної речовини[3], у задню латеральну гіпоталамічну ділянку й у центральне ядро мигдалеподібного комплексу *(Ibid.)*. Причому зона проектування, 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[4] *(Ibid.)*. Основні вісцеральні проекції NTS проектуються здебільшого у латеральне ядро парабрахіального комплексу та ядро Кьолікера – Ф'юза *(Ibid.)*. Перше віддає проекції 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 проектуються у центральне ядро мигдалеподібного комплексу та BNST[5] *(Ibid.)*. У свою чергу, центральне ядро мигдалеподібного комплексу і безіменна речовина отримують входи від медіальної й латеральної частки латерального ядра парабрахіального комплексу *(Ibid.)*. Деякі волокна рострaльної частини NTS[6] закінчуються у латеральному ядрі парабрахіального комплексу, каудальної частини NTS[7] — у медіальному ядрі *(Ibid.)*. Невелика кількість нейритів коркових проекційних 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[8] та проекційні 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 рострaльної[9] частини NTS проектуються 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 проектуються 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, холецистокі-

[1] *"Ohm and Braak (1987)identified the same nucleus and called it the subpeduncular nucleus. This term can be easily confused with the subpeduncular tegmental nucleus (Paxinos and Watson, 1998); for this reason, Paxinos and Huang (1995)used the term subpeduncular pigmented nucleus, as did Ohm and Braak in the title of their abstract. The subpeduncular pigmented nucleus (SPP) is unmistakably AchE-positive in neuropil and cell bodies. It has relatively large, tightly clustered, neuromelanin-containing cells presenting a globular profile in coronal section. Because SPP is attached to the ventrolateral edge of the superior cerebellar peduncle, reaching the lateral lemniscus at the surface, it has cell-poor and fibrous regions surrounding it. Caudally, it commences before the lateral parabrachial nucleus as a group of mainly non-pigmented cells ventral to the superior cerebellar peduncle. More rostrally, it is very favorably displayed and appears as a globular nucleus at the ventrolateral edge of the superior cerebellar peduncle with the majority of its cells pigmented. Further rostrally, it drifts dorsally and intrudes into LPB, tapering off as a row of cells on the dorsal part of PB. At this most rostral level, only a few pigmented cells are seen, but the characteristic AChE reactivity is present. The cells of SPP are polygonal with no specific orientation. ... In another study, Ohm and Braak (1988) described three basic neuronal types in SPP: neuromelanin-containing type I nerve cells, type II cells with lipofuscin deposits, and type III neurons devoid of any pigmentation. The SPP is not the homolog of the KF or of any other known nucleus in experimental animals". (G. Paxinos та співавт., 2012)*.

[2] Оглянуто у: C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984; див. також: H. Herbert та співавт., 1990.

[3] Англ. — *magnocellular basal nucleus in the substantia innominata*.

[4] За даними, цитованими C. E. Fulwiler і C. B. Saper *(1984)*, ці ділянки кори проектуються у несмакові ділянки NTS, так що проекції передньої кора острівця і латеральної лобної кори закінчуються у вентролатеральній частині NTS, задньої кори острівця — у каудальній та медіальній частинах NTS.

[5] Обидві ділянки отримують входи від каудальної частини NTS.

[6] Пов'язана зі сприйняттям смаку.

[7] Зона закінчення первинних вісцеральних аферентів.

[8] Від якого надходить первинно опрацьована у ядрі інформація від вісцеральних аферентів і смакових рецепторів. Смакові аференти закінчуються у рострaльній частині ядра, аференти від шлунково-кишкового тракту — у проміжній, кардіоваскулярні та респіраторні — у каудальній *(E. E. Benarroch, 2016)*.

[9] *"Смакової"*.

нін, кортиколіберин та глюкагоноподібний пептид *(Ibid.*[1]*)*. Проекційні 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[2], *area postrema*[3], вентролатеральна частина довгастого мозку[4], ретротрапецієподібне тіло[5]; *nc. paraventricularis*, *nc. preopticus medianus*[6], *nc. arcuatus*, *nc. dorsomedialis* і *nc. ventromedialis* гіпоталамуса[7] і його латеральна ділянка[8], центральне ядро[9] і уставлені клітинні кластери[10] мигдалеподібного комплексу, BNST[11], антеродорзальна частина *subst. innominata*, передня поясна кора, інфралімбічна й, імовірно, інші ділянки префронтальної кори, кора острівця[12], кора мозочка.

У кроля мозочкові аференти комплексу надходять від клітин Пуркіньє часточки III, найлатеральнішої ділянки часточки IX і клаптика *(flocculus)*[13], а також від *nc. fastigii*[14] *(оглянуто M. Hashimoto та співавт., 2018)*. У миші джерелами мозочкових аферентів комплексу є клітини Пуркіньє часточок VIII–X задньої частини хробака[15]. Серед цих ділянок мозочка слід відмітити вузлик *(nodulus; X) і язичок (uvula; IX)*[16], котрі беруть участь у регуляції функції серцево-судинної системи *(K. Sadakane та співавт., 2000)*. Крім того, проекції 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. том I, с. 373)* щура проектуються 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[17]

---

[1] Із посиланням на H. Herbert, C. B. Saper 1990.

[2] Нейрони спинного мозку проектуються у ядро Кьолікера – Ф'юза і дорзальну частину дорзального та центрального латерального ядра; ці ядра відсилають реципрокні низхідні проекції *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[3] Елемент циркумвентрикулярної системи *(див. том II, с. 364)* з підвищеною проникністю гістогематичного бар'єра щодо різноманітних гуморальних факторів; проекції ділянки виявляють у центральному, дорзальному і дорзальній частині зовнішнього латерального ядра парабрахіального комплексу *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[4] Проектуються переважно у ядро Кьолікера – Ф'юза *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[5] Елемент стовбурової ситеми регуляції зовнішнього дихання респіраторної регуляції, містить хемосенситивні нейрони, які реагують у тому числі на гіперкапнію, — див. далі.

[6] Нейрони ядра проектуються переважно у центральне та дорзальне латеральне ядро комплексу з поширенням у прилегле зовнішнє латеральне ядро *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*.

[7] Гіпоталамічні аференти закінчуються переважно у ростральній частині комплексу; містять нейротензин-, кортиколіберин-, динорфін-, ангіотензин-II-, галанін-, α-меланоцитстимулюючий гормон *(αMCH)*, енкефалін-, ГАМК- та енкефалінпозитивні волокна *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[8] За даними C. E. Fulwiler та C. B. Saper *(1984)*, найінтенсивніше проектується у медіальне ядро, центральне, дорзальне і верхнє латеральне ядро, котрі віддають реципрокні проекції, менш інтенсивно — у ядро Кьолікера – Ф'юза.

[9] Найінтенсивніше проектується у медіальне ядро, центральне, вентральне і зовнішнє латеральне ядро, а також у ділянку "талії", котрі віддають зворотні проекції *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*. Фенотип проекцій — ГАМК-ергічні, а також кортиколіберин-, нейротензин-, соматостатин- чи енкефалінергічні *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[10] Йдеться про клітинні групи мигдалеподібного комплексу щура; англ. — *intercalated nuclei of the amygdala*: *"A labeled intercalated nucleus, previously described by Moga and Gray ('85a), was found between the intermediate and external fiher capsules, just rostral to the basolateral amygdaloid nucleus and ventrolateral to both the central nucleus and the posterior limb of the anterior commissure. Labeling was also observed in an intercalated nucleus located just dorsal to the rostral pole of the central nucleus beneath the striatum and in a few small intercalated nuclei located ventral and dorsal to the posterior limb of the anterior commissure". (M. M. Moga та співавт., 1990)*.

[11] Проекції містять ГАМК-, кортиколіберин-, нейротензин, соматостатин- та енкефалінпозитивні волокна *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[12] 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.

[13] Прямі аференти від перелічених ділянок мозочка проектуються 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.

[14] W. F. Supple, B. S. Kapp, 1993.

[15] Прямі аференти проектуються у товщі вентрального спинномозково-мозочкового шляху у медіальну частину іпсилатерального парабрахіального комплексу, стосовно часточки IX зв'язки реципрокні; M. Hashimoto та співавт., 2018.

[16] Зокрема, латеральна частина вузлика і язичка — K. Sadakane та співавт., 2000.

[17] Англ. — *dorsal paramarginal nucleus*.

і I-і та II-ї пластин *nc. spinalis n. trigemini* — у зовнішнє і крайнє латеральне ядра комплексу *(M. L. Pinto та співавт., 2008)*.

еферентні

Загалом, комплекс ретранслює смакову, больову, температурну і вісцеральну інформацію у ряд структур переднього мозку, віддає проекції на ряд стовбурових ядер та у спинний мозок[1]. Серед таламічних ядер проекціями комплексу охоплено *nc. ventroposterior parvocellularis*[2], *ncc. intralaminares* та *ncc. mediales*[3], 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 проекції у базальний передній мозок і у BNST *(Ibid.)*.

Найлатеральніші відділи комплексу, у тому числі ядро Кьолікера – Ф'юза, віддають низхідні проекції у RVLM і NTS *(Ibid.)*, точніше — нейрони ядра Кьолікера – Ф'юза проектуються у вентролатеральну частину довгастого мозку[4], NTS[5] та спинний мозок[6], зокрема, у речовину бічних рогів *(C. E. Fulwiler, C. B. Saper, 1984)*. Медіальна частина комплексу проектується 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*[7] *(оглянуто M. Hashimoto та співавт., 2018)*.

CGRP-позитивні[8] 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 проектуються у *nc. ventromedialis гіпоталамуса (Ibid.)*. Глутаматергічні нейрони комплексу та навколоблакитної ділянки проектуються у базальний передній мозок, а також *(глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу)* на орексинергічні нейрони латерального гіпоталамуса і відіграють значну роль у реалізації психічної активації *(arousal; Ibid.)*.

функції

Регуляція зовнішнього дихання. Парабрахіальний комплекс входить до складу респіраторних ядер мосту *(див. том I, с. 348-354)*, 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)*[9]. Вентролатеральна частина NTS отримує входи від легеневих механорецепторів розтягу *(див. том I, с. 362-364)* 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 рострального частини ядра Кьолікера – Ф'юза — апнейстичним диханням[10] *(E. E. Benarroch, 2016*[11]*)*.

---

[1] Про спинномозкові проекції 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)*.

[2] 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 отримує входи від нейронів I-ї пластини сірої речовини спинного мозку і каудальної частини спиномозкового ядра трійчастого нерва і віддає проекції у задню острівцеву кору *(оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*.

[3] Центромедіанне, центролатеральне, парацентральне, парафасцикулярне, паравентрикулярне ядро та *nc. reuniens.*

[4] Найбільша кількість проекцій ядра, нейрони рострального двох третин ядра.

[5] Нейрони серединної частини ядра.

[6] Нейрони каудальної частини ядра.

[7] В оригіналі — "*dorsal part of medullary reticular nucleus*".

[8] CGRP — *calcitonin generelated peptide*.

[9] Оглянуто у: D. Martelli та співавт., 2013; E. E. Benarroch, 2016; S Kaur, C. B. Saper, 2019.

[10] *Apneusis* — патологічний тип дихання з подовженим шумним, судомним вдихом.

[11] З посиланням на: N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1994.

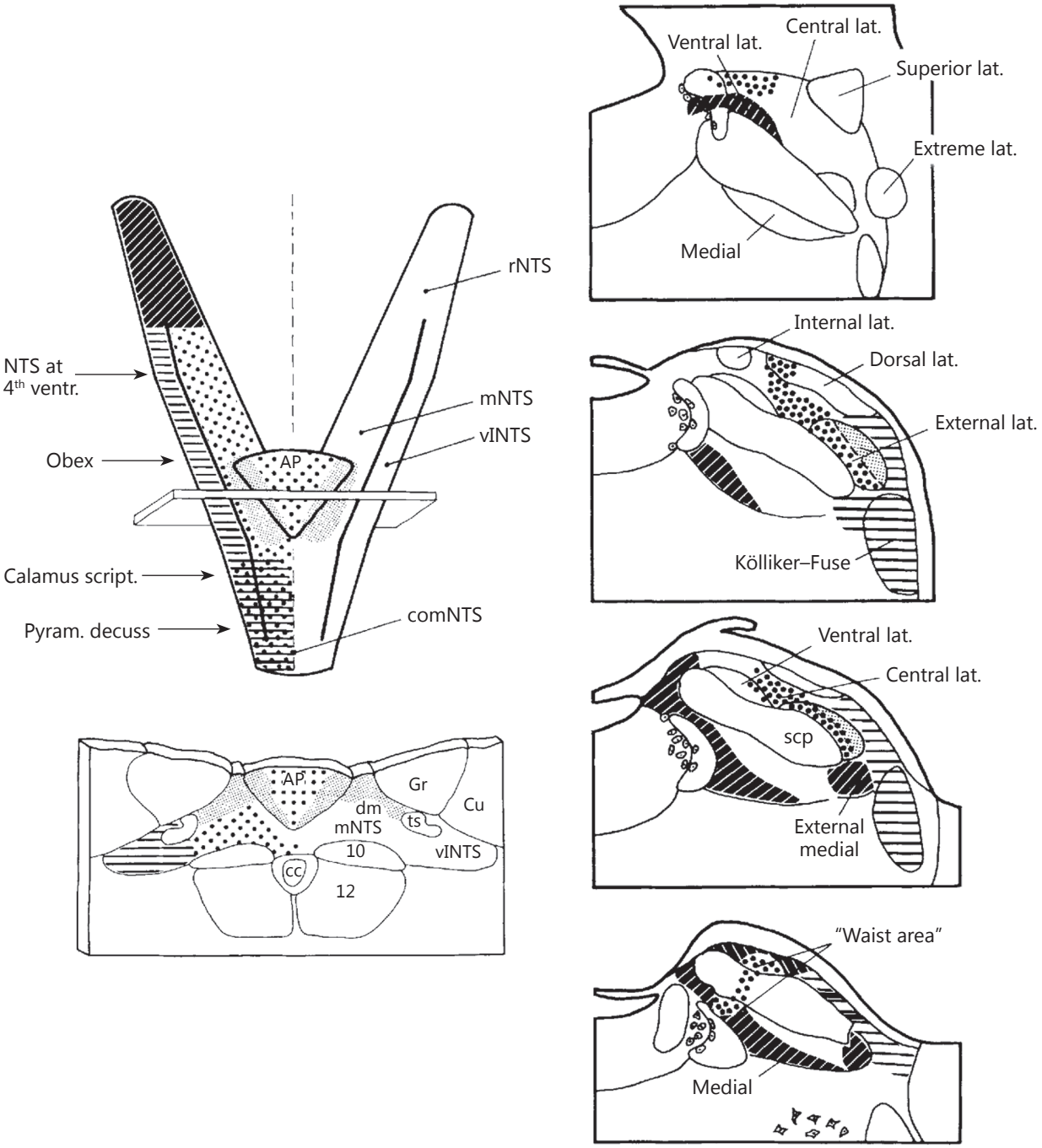


Рис. 191. Проекції NTS і зазаднього поля *(ліворуч, схема горизонтального і демонстративного коронарного зрізу)* у парабраxіальний комплекс *(праворуч, послідовні зрізи від рострального рівня — вгорі, до каудального — внизу)* дорослого щура згідно з H. Herbert та співавторами *(1990)*. Для ділянок, позначених горизонтальним штрихуванням *('horizontal shading')*, описані реципрокні зв'язки. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненням)*: AP — area postrema; calamus script. — calamus scriptorius; cc — central canal; comNTS — nucleus of the solitary tract, commissural subnucleus; Cu — cuneate nucleus; dm — ймовірно, nucleus of the solitary tract, dorsomedial subnucleus; Gr — gracile nucleus; lat. — найімовірніше, lateral; mNTS — nucleus of the solitary tract, medial subnucleus; NTS — nucleus of the solitary tract; pyram. decuss. — decussatio pyramidum; rNTS — nucleus of the solitary tract, rostral subnucleus; scp — superior cerebellar peduncle; ts — solitary tract; vlNTS — nucleus of the solitary tract, ventrolateral subnucleus; 10 — dorsal motor vagal nucleus; 12 — hypoglossal nucleus; 4th ventr. — четвертий шлуночок

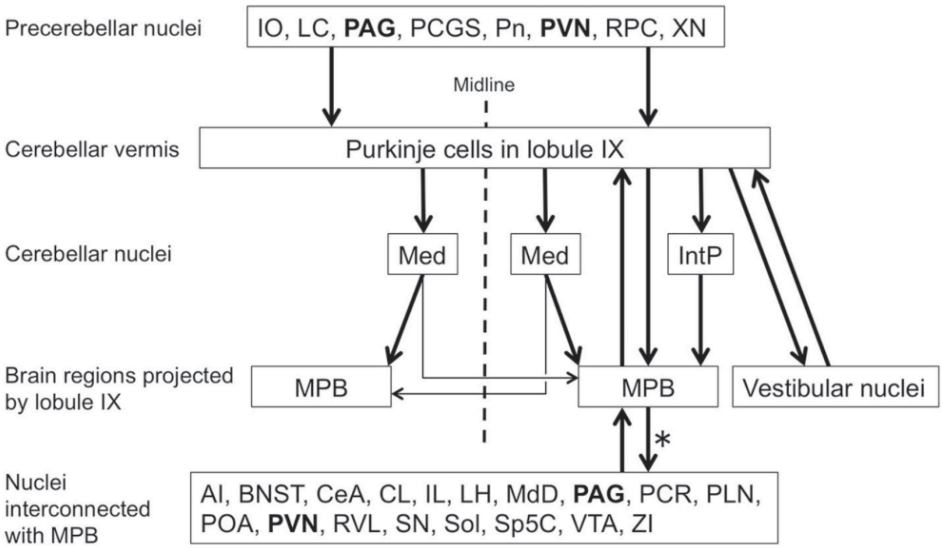


Рис. 192. Зв'язки медіальної частини парабрахіального комплексу[1] щура і миші у межах нейронної мережі за участю клітин Пуркіньє часточки IX хробака мозочка. Схема M. Hashimoto та співавторів *(2018). Умовні позначення (мовою оригіналу): AI — agranular insular cortex; BNST — bed nucleus of the stria 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

[1] У цитованій праці — *"medial parabrachial nucleus"*.

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 проектуються у чутливі ядра трійчастого нерва[1] 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[2], спряження цього виду чутливості з функцією нюхового аналізатора *(Ibid.)*. Ймовірно, усі нейрони латерального півмісяцевого ядра і ядра Кьолікера – Ф'юза, що відсилають низхідні проекції 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[3])* 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.[4])*, стимуляція цієї ж частини

[1] *"... 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]..." (J. C. Geerling та співавт., 2017)*.

[2] *"Modulate the motor patterning of whisking"*.

[3] З посиланням на: R. B. Felder, S. W. Mifflin, 1988.

[4] З посиланням на: S. Wei та співавт., 2008.

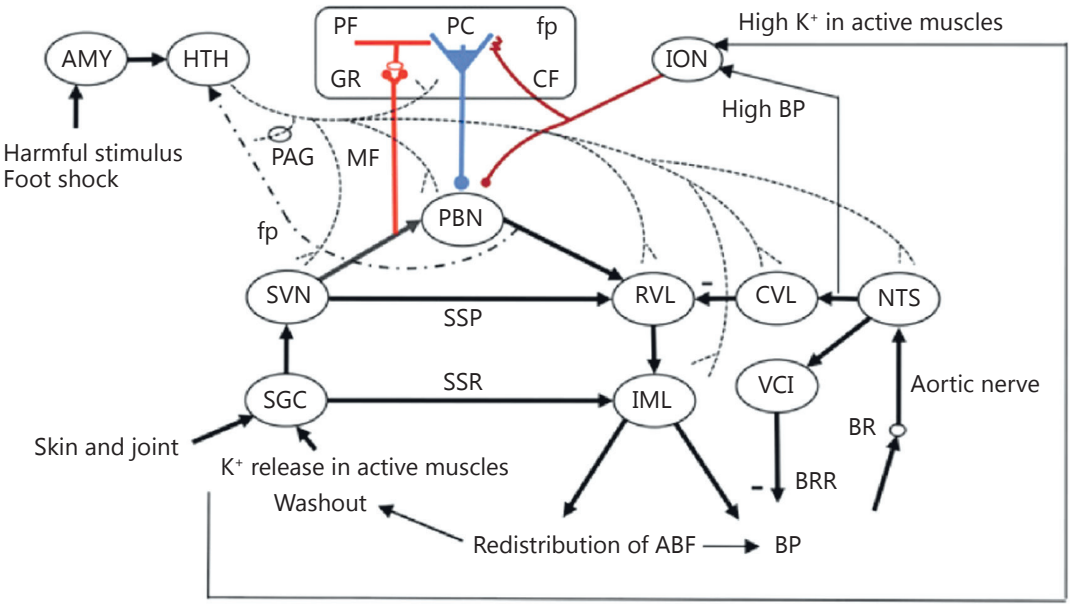


Рис. 193. Мережа мозочкового контролю захисної поведінки у кроля з ключовим місцем парабрахіального комплексу. Схема N. Nisimaru та співавторів *(2013)*. Умовні позначення: ABF — авторами не розшифровано; AMY — amygdala; BP — blood pressure; BR — baroreceptor; BRR — baroreceptor reflex; CF — climbing fiber; CVL — caudal ventrolateral medulla; fb — feedback pathway; fp — folium-p[1]; GR — granule cell; HTH — hypothalamus; IML — intermediolateral nucleus of the spinal cord; ION — inferior olivary nucleus; MF — mossy fber; NTS — nucleus tractus solitarius; PAG — periaqueductal gray; PBN — parabrachial nucleus; PC — Purkinje cell; PF — parallel fiber; RVL — rostroventrolateral nucleus; SGC — segmental circuit; SSP — supraspinal pathway; SSR — somatosympathetic reflex; SVN — spinal and trigeminal sensory nuclei; VCI — vagal cardioinhibitory neurons

[1] Специфічна назва одного з листків клаптика мозочка кроля.

комплексу обумовлює збільшення системного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень *(Ibid.[1])*, послаблює барорефлекс-індуковану брадикардію *(Ibid.[2])*. І в той же час, стимуляція ділянки поблизу дорзального латерального ядра комплексу[3] спричиняє гіпотензію та брадикардію *(Ibid.[4])*. 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 проектуються у латеральну частину комплксу *(W. F. Supple, B. S. Kapp, 1994[5]; N. Nisimaru та співавт., 2013)*, модулюють активність серцево-судинної *(K. Sadakane та співавт., 2000[6]; N. Nisimaru та співавт., 2013)[7]* та дихальної систем *(M.*

[1] З посиланням на: N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1992.

[2] З посиланням на: L. F. Hayward, 2007.

[3] Елемент тієї ж латеральної частини комплексу.

[4] З посиланням на: N. L. Chamberlin, C. B. Saper, 1992.

[5] Оглянуто N. Nisimaru та співавт., 2004, 2013.

[6] Оглянуто N. Nisimaru та співавт., 2004.

[7] 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 проектується на нейрони парабрахіального комплексу; клітини Пуркіньє цієї ж зони отримують проекції від нейронів парабрахіального комплексу. Електрична стимуляція медіальної кори задньої частини хробака теж може мати як тахікардичний пресорний ефект, так і брадикардичний депресорний. Вагальні аференти собаки прямо проектуються 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)* складає інший комплекс регуляції серцево-судинної системи, одним з видів активності якого є реалізація вестибуло-симпатичних реакцій *(Ibid.)*. *[Медіальна додаткова олива — частина комплексу нижньої оливи, який охоплює*

Hashimoto та співавт., 2018). Наявність реципрокних зв'язків між медіальним парабрахіальним ядром, з одного боку, і латеральним гіпоталамусом, *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, ЦСР, RVLM і NTS[1] — 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[2]. 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.[3])*.

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 *(amylin)*, холецистокініну, GLP-1[4] і лептину, які впливають на нейрони комплексу через NTS та *area postrema (оглянуто E. E. Benarroch, 2016)*. CGRP-позитивні[5] нейрони зовнішнього латерального ядра комплексу отримують збуджувальні входи від GLP-1-позитивних нейронів NTS *(див. том I, с. 367, 368)*, про-

---

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]. 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 проекції від вестибулярних ядер, навколопід'язикових ядер *(nuclei perihypoglossales — https://en.wikipedia.org/wiki/Perihypoglossal_nuclei) — nc. prepositus hypoglossi, ядра Роллера (англ. синоніми: sublingual nucleus, inferior central nucleus, nucleus of Roller — https://en.wikipedia.org/wiki/Sublingual_nucleus), 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 проекціями 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 *(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)* і латеральна частина парабрахіального комплексу; проекції клітин Пуркіньє зазначеної ділянки хробака у вестибулярні ядра знаходять у товщі нижньої ніжки мозочка, їхні проекції 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] 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)*.

[2] Обидві останні структури поєднані послідовно.

[3] 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)*.

[4] GLP-1 — *glucagon-like peptide-1*.

[5] CGRP — *calcitonin generelated peptide*.

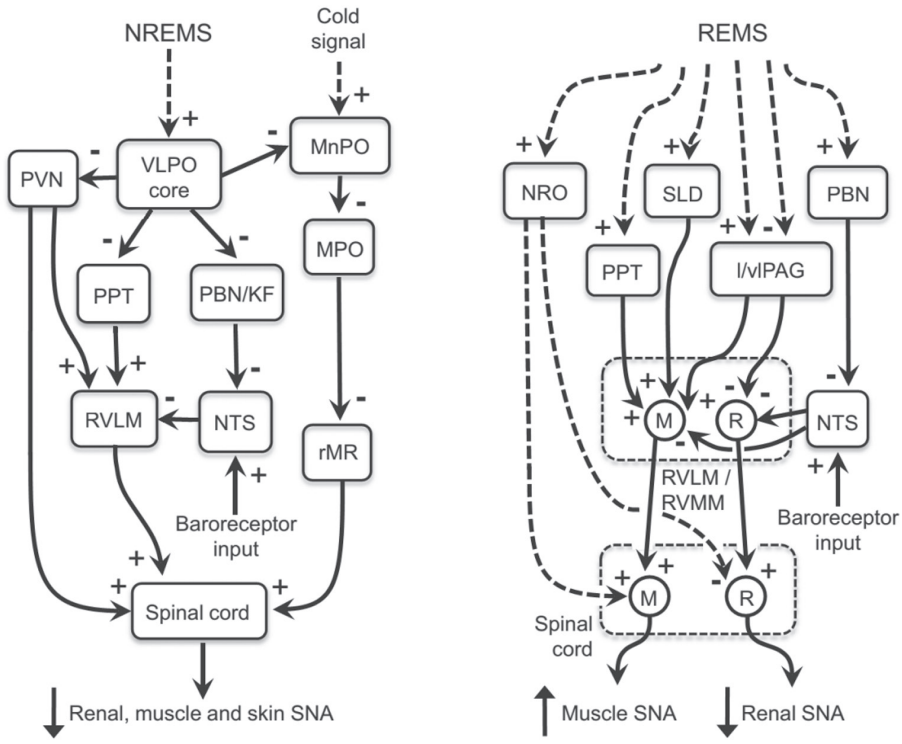


Рис. 194. Мережі регуляції периферичної ланки симпатичної нервової системи ссавців на тлі REM- і NREM-сну за участю парабрахіального комплексу. Схема A. Silvani і R.A. L. Dampney *(2013)*. Пунктирними лініями позначено непрямі зв'язки, тобто такі, що вміщують одне або більше релейних ядер. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* KF — Kölliker-Fuse subnucleus; lPAG — lateral periaqueductal gray; MnPO — median preoptic nucleus; MPO — medial preoptic area; NREMS — non-rapid-eye-movement sleep; NRO — nucleus of the raphe obscurus; NTS — nucleus of the solitary tract; PBN — parabrachial nucleus; PPT — pedunculopontine tegmental nucleus; PVN — hypothalamic paraventricular nucleus; REMS — rapid-eyemovement sleep; rMR — rostral medullary raphe; RVLM — rostral ventrolateral medulla; RVMM — rostral ventromedial medulla; SLD — sublaterodorsal nucleus of the pons; SNA — sympathetic nerve activity; vlPAG — ventrolateral periaqueductal gray; VLPO — ventrolateral preoptic nucleuS. M і R — прегангліонарні нейрони, які контролюють симпатичну іннервацію скелетних м'язів (M) і судинного русла нирки[1] (R)

[1] "*Renal vascular beds*".

ектуються у центральне ядро мигдалеподібного комплексу й чинять анорексичний вплив *(Ibid.*[1]*)*. Водночас, нейрони латеральної частини комплексу отримують ГАМК-ергічні входи від AgRP/нейропептид-Y[2]-позитивних нейронів *nc. arcuatus* гіпоталамуса, котрі відповідають за промоцію споживання їжі *(Ibid.*[3]*)*. Ендоканабіноїди чинять схожий вплив, діючи на через рецептор CB1 на нейрони зазначеної частини комплексу *(Ibid.*[4]*)*. У відповідь на гіпоглікемію активуються нейрони латеральної частини комплексу, що коекспресують рецептор лептину та холецистокінін, проектуються у *nc. ventromedialis* гіпоталамуса і обумовлюють активацію симпатоадреналової осі та вивільнення глюкагону[5].

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 комплек-

[1] З посиланням на: J. E. Richard та співавт., 2014.

[2] AgRP — *agouti-related protein (див. том I, с. 370, виноска 1)*.

[3] З посиланням на: Q. Wu, R. D. Palmiter, 2011.

[4] З посиланням на: N. V. DiPatrizio, K. J. Simansky, 2008.

[5] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: A. S. Garfield та співавт., 2014; J. N. Flak та співавт., 2014.

су 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 проекції, котрі активуються у відповідь на експозицію різних смакових стимулів, певною мірою сегреговані у товщі комплексу *(Ibid.[1])*. Нейрони комплексу, разом з нейронами NTS, беруть участь у кодуванні важливих параметрів смакового сприйняття *(Ibid.[2])*.

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.[3])*. Нейрони комплексу віддають проекції 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*[4] *(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 проектуються у латеральну частину комплексу[5], CGRP/PACAP-позитивні[6] нейрони якої відсилають проекції у бічну капсулярну частину *nc. amygdalae centralis*. Остання відіграє ключову роль у запам'ятовуванні аверсивних больових стимулів і формуванні поведінкових відповідей[7], 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*[8] модулює морфін-індуковану анальгезію *(Ibid.[9])*. 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[10]. Ймовірно, вплив больової стимуляції на вищі відділи нервової системи опосередковується й через зв'язки парабрахіального комплексу з гіпоталамусом[11]. Глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу проектуються на норадренергічні нейрони групи A7 і через їхнє посередництво послаблюють передачу больової інформації на рівні задніх рогів спинного мозку[12].

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[13], а також відповіді на аверсивні умовні стимули. На думку авторів, ці нейрони є елементом системи, що забезпечує реалізацію реакції уникнення потенційної шкоди.

---

[1] З посиланням на: K. Tokita, J. D. Boughter, 2012.

[2] З посиланням на: A. M. Rosen та співавт., 2011.

[3] 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 ma співавт., 2008)*.

[4] 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)*.

[5] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: L. Almarestani та співавт., 2007.

[6] CGRP — *calcitonin generelated peptide*; PACAP — *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*.

[7] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на S. Han та співавт., 2015.

[8] BDNF виявляють у терміналях CGRP-нейронів у речовині *nc. amygdalae centralis* — J. M. Conner та співавт., 1997; C. Salio та співавт., 2007/

[9] З посиланням на: M. Sarhan та співавт., 2013.

[10] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: V. Coizet та співавт., 2010.

[11] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: C. B. Saper, 1995.

[12] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: C. Y. Liu та співавт., 2015.

[13] "*Food neophobia*".

Психічна активація[1]. 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 проекції 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 проекції на великоклітинні групи базального переднього мозку, котрі віддають кіркові проекції, важливі для формування психічної активації у відповідь на тактильне подразнення[2] чи гіперкапнію[3]. Джерелом гіперкапнічних входів на глутаматергічні CGRP-позитивні нейрони зовнішнього латерального ядра комплексу *(S. Kaur та співавт., 2017; рис. 195)*, ймовірно, є глутаматергічні CO_2-чутливі нейрони ретротрапецієподібного ядра[4] і серотонінергічні CO_2-чутливі нейрони шва довгастого мозку[5]. Зазначені глутаматергічні CGRP-позитивні нейрони зовнішнього латерального ядра проектуються на глутаматергічні нейрони базального переднього мозку і ГАМК-ергічні нейрони *nc. amygdalae centralis* і латерального гіпоталамуса *(S. Kaur та співавт., 2017)*.

Цикл *"сон – неспання"*[6]. Нейрони зовнішнього латерального парабрахіального ядра беруть участь у спровокованому гіперкапнією прокиданні: руйнування глутаматергічних нейронів зовнішнього латерального парабрахіального ядра суттєво зменшує CO_2-залежне прокидання[7]; руйнування глутаматергічних нейронів медіальної частини парабрахіального комплексу зменшує тривалість неспання, збільшує інтенсивність ЕЕГ-корелятів NREM-сну[8] *(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[9] *(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. том I, с. 278)* проектуються у медіальну частину парабрахіального ядра, гальмують глутаматергічні нейрони, котрі віддають впливи у великоклітинні групи базального переднього мозку[10], 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. том I, с. 279; Y. Hayashi та співавт., 2015)*. Латеральна частина зазначеної популяції[11] 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 ме-

---

[1] "*Arousal*"; оглянуто у: D. Martelli та співавт., 2013, E. E. Benarroch, 2016; S Kaur, C. B. Saper, 2019.

[2] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на P. M. Fuller та співавт., 2011.

[3] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: S. Kaur та співавт., 2013; S. Yokota та співавт., 2015; див. том I, с. 337.

[4] S. Kaur та співавт., 2017, з посиланням на G. Bochorishvili та співавт., 2012.

[5] S. Kaur та співавт., 2017, з посиланням на G. F. Buchanan, G. B. Richerson, 2010.

[6] Наведено за: D. Martelli та співавт., 2013, E. E. Benarroch, 2016; C. B. Saper, P. M. Fuller, 2017.

[7] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на S. Kaur та співавт., 2013.

[8] "*Delta power*".

[9] 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.

[10] Нейрони цих груп чинять збуджувальний, передусім, глутамат- та ацетилхолінергічний вплив на префронтальну кору, завершуючи шлях психічної активації *(C. Anaclet, P. M. Fuller, 2017)*.

[11] З більшою мірою ймовірності фенотип — глутаматергічний, відсутність холінергічного фенотипу у роботі строго не доведена.

діальної частини — у синхронізації кіркової активності *(Ibid.)*. Прямі зв'язки між часточками VIII–X хробака[1] 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 проекції нейрони блакитного місця, ЦСР і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса[2]; усі ці структури, як можна було бачити вище, так чи інакше, беруть участь у регуляції циклу *"сон – неспання"*[3]. 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[4] 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[5].

вентральне поле покриву[6]

Нейрони C1 і A2 *(C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009; L. Rinaman, 2010),* нейрони NTS *(N. E. García-Medina, M. I. Miranda, 2013)* і ЦСР *(O. Menant та співавт., 2016)* відсилають моносинаптичні проекції у VTA — одне з найбільш значимих у реалізації вищих психічних функцій скупчень дофамінергічних нейронів великого мозку; нейрони C1 і A2 проектуються також і у ряд інших дофамінергічних груп — ретрорубральне поле *(retrorubral field, група A8)*, міжпучкове ядро *(nc. interfascicularis)*, чорну речовину[7], у ростральне і центральне лінійні ядра шва[8] *(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[9] *(A. Dahlstroem, K. Fuxe, 1964)*[10]; виокремлено групи A1–A7 *(норадренергічні нейрони)* і A8–A14 *(дофамінергічні нейрони)*. Найчисленнішими є групи A8–A10[11], із загальною кількістю

[1] Особливо часточки IX, реципрокні зв'язки.

[2] А також нижня олива, нейрони паракохлеарної гліальної речовини *(M. R. Diño, E. Mugnaini, 2008),* ретикулярної субстанції мосту, дрібноклітинної частини червоного ядра, і так званого ядра X тощо. Стосовно сутності останнього 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"*.

[3] M. Hashimoto та співавт., 2018, з посиланням на: N. Tsujino, T. Sakurai, 2013 та на ряд інших авторів.

[4] E. E. Benarroch, 2016, з посиланням на: J. Parvizi, A. R. Damasio, 2003.

[5] *Ibid.*

[6] Англ. — *ventral tegmental area*, VTA.

[7] Отримує проекції також і від ЦСР — O. Menant та співавт., 2016.

[8] Найбільшу кількість проекцій C1-нейронів виявлено у ретрорубральному полі, A2-нейронів — у ретрорубральному полі та *ncc. linearis rostralis et centralis (C. A. Mejías-Aponte та співавт., 2009)*

[9] Звідки й номенклатурне позначення груп цих нейронів — літерою *"A"*; A. Dahlstroem, K. Fuxe, 1964.

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Norepinephrine#Central_nervous_system* з посиланням на: A. Dahlstroem, K. Fuxe *(1964)*.

[11] 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 *(https://en.wikipedia.org/wiki/Dopaminergic_cell_groups).* 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 іннервують 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 медіатору вивільнюється несинаптичним чином *(Ibid.).* Інші анатомічні структури, з котрими співлокалізовані домамінергічні групи: задня частина гіпоталамуса *(A11), nc. arcuatus (F12), zona incerta (A13), nc. periventricularis (A14)*.

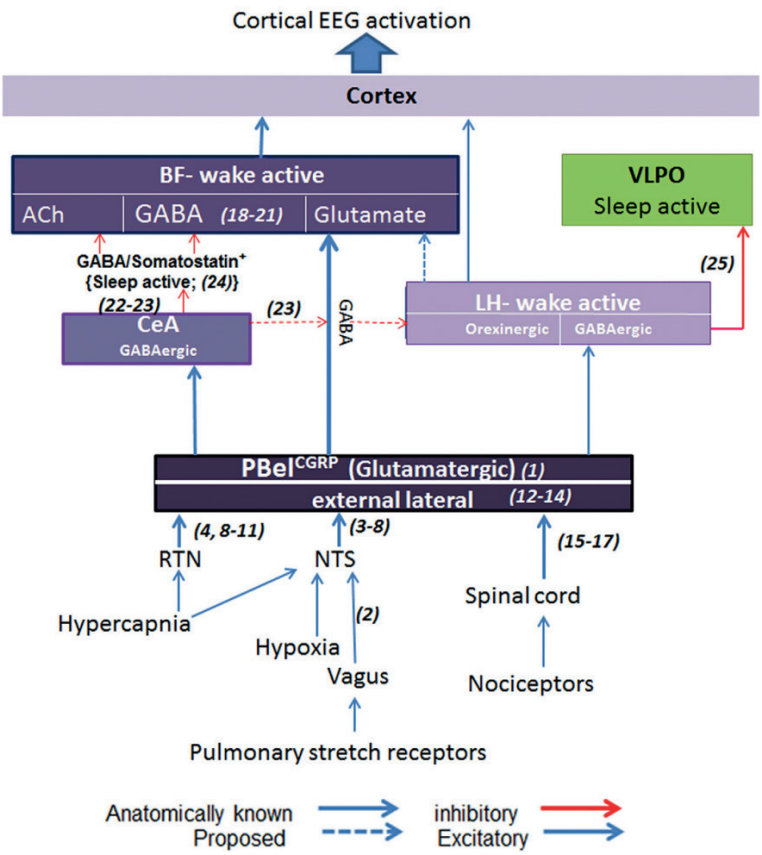


Рис. 195. Нейронна мозкова мережа психічної активації у відповідь на гіперкапнію у ссавців. Схема S. Kaur та співавторів *(2017)*. В дужках вказано посилання на першоджерела зі списку літератури цитованої праці. Умовні позначення *(мовою оригіналу з доповненнями):* Ach — найімовірніше, acetylcholine; BF — basal forebrain; CeA — central nucleus of amygdala; EEG — electroencephalogram; GABA — γ-aminobutyric acid; LH — lateral hypothalamus; NTS — nucleus of solitary tract; PBel — external lateral parabrachial (sub)nucleus; PBelCGRP — нейрони PBel, котрі експресують calcitonin gene-related peptide; RTN — retrotrapezoid nucleus; VLPO — ventrolateral preoptic nucleus

власне дофамінергічних нейронів на рівні 25 000 *(Mus musculus), 40 000 (Rattus norvegicus)* та 450 000[1] *(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 парабраxіальне 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[2], у складі VTA описують *nc. paranigralis*, *nc. parabrachialis pigmentosus*, так звану біляпучкову ділянку[3], а також ростромедіальне ядро покриву, або хвостову частину VTA[4]. 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

[1] 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.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Ventral_tegmental_area.*

[3] Англ. — *parafasciculus retroflexus area*; ймовірно, поняття "*parafasciculus retroflexus area*" об'єднує *nc. interfascicularis* і *ncc. linearis rostralis et caudalis*.

[4] 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] Notably, both acute and chronic exposure to psychostimulants have been shown to induce FosB and ΔFosB expression in the RMTg;[1][2] no other drug type has been shown to induce these proteins in the RMTg". (https://en.wikipedia.org/wiki/Rostromedial_tegmental_nucleus).*

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[1] містять невелику кількість дофамінергічних нейронів, в основному невеликого розміру. Серед нейронів комплексу істотна кількість експресує мРНК тирозингідроксилази, однак не містить активну форму цього ферменту[2]; інші — не експресують переносник дофаміну у синаптичні везикули VMAT2[3] *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Більшість дофамінергічних нейронів *nc. parabrachialis pigmentosus* і латеральної частини *nc. paranigralis* щура коекспресують мРНК тирозингідроксилази, декарбоксилази ароматичних кислот[4], а також переносника дофаміну DAT[5], 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[6]. Тим не менш, на думку *M. Morales і E. B. Margolis (2017),* однією із загальних властивостей тирозингідроксилазапозитивних нейронів VTA може виявитися здатність генерувати $ГАМК_в$-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[7].

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 проекції у *VTA (M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*.

Цікавою, але не унікальною у масштабі ЦНС (оглянуто *D.* J. B*arker* та співавт., 2016[8]), 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[9], дофаміну і глутамату[10] *(D. J. Barker та співавт., 2016)*, дофаміну і ГАМК[11] *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Пост-

---

[1] Фенотип нейронів цього ядра переважно ГАМК-ергічний *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Вентральная_область_покрышки)*.

[2] Конкретніше, йдеться про серединні частини VTA миші *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017, з посиланням на T. Yamaguchi та співавт., 2015)*.

[3] *Vesicular monoamine transporter 2*.

[4] *Aromatic acid decarboxylase*, AADC.

[5] *Dopamine transporter*.

[6] D. J. Barker та співавт., 2016; Y. H. Fu та співавт., 2016; M. Morales, E. B. Margolis, 2017.

[7] O. Arias-Carrión та співавт., 2014; C. Baimel та співавт., 2014; E. Del Cid-Pellitero, M. Garzón, 2014.

[8] 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 онтогенезу, 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 трапеціеподібному тілі; 3) для нейронів ентопедункулярного ядра миші (гомолог внутрішнього сегмента блідої кулі) — ГАМК/глутаматергічні проекції 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 *(продукція дофаміну і ГАМК ізольованими перикаріонами; H. Hirasawa та співавт., 2012),* 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 проекції 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 проекції 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)*.

[9] У межах однієї терміналі, у котрій виявляють ГАМК- і глутаматвмісні везикули.

[10] Глутамат — аксональними терміналями, дофамін — варикозитатами.

[11] В межах однієї терміналі, котра містить *"двомедіаторні"* везикули.

синаптичні поверхні для деяких аксональних терміналей нейронів VTA *(наприклад, у латеральній частині комплексу повідця)* містять GluR1 і $ГАМК_А$ 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[1]), однак можливість функціонально значимої 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 (сірий горб)*, сосочкові ядра, латеральні групи повідця, діагональна смуга Брока, *nc. amygdalae centralis*, елементи так званої *"розширеної мигдалини"*[2] і BNST, задня частина речовини передньої спайки[3], 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[4]. Найінтенсивніші аферентні 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 проекції від MPFC, ППЯ, ЛПЯ, латеральної частини комплексу повідця, ЦСР, BNST, *nc. raphes dorsalis* і від власних нейронів *(оглянуто у: J. Orzeł-Gryglewska та співавт., 2015; Morales, E. B. Margolis, 2017)*. ГАМК-ергічні проекції 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 проекцій латеральної частини комплексу повідця і від MPFC, а також, можливо, від *nc. raphes dorsalis,* ЦСР і латеральної частини гіпоталамуса; дистантні ГАМК-ергічні проекції на ГАМК-ергічні нейрони VTA надходять від *nc. accumbens*, BNST, можливо, від *nc. raphes dorsalis,* ЦСР і латеральної частини гіпоталамуса *(Ibid.)*.

Зони проектування *(оглянуто у: 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 проектуються 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 глутаматергічні нейрони латеральної частини комплксу 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[5]; глутаматергічні нейрони VTA — на глутаматергічні нейрони латеральної частини комплексу повідця і на парвальбумінпозитивні нейрони *nc. accumbens*, а також у мигдалеподібний комплекс, базальні гангліїі і префронтальну кору[6] *(Ibid.)*.

Припускають *(D. J. Chandler та співавт., 2014),* що поміж нейронів VTA існує спеціалізація стосовно функції й особливостей проектування; у всякому випадку, у щура *(але не у миші)* кожен проекційний нейрон VTA відсилає терміналі у певну ділянку переднього мозку *(M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*.

---

[1] *Glutamate decarboxylase* — GAD.

[2] Англ. — *extended amygdala*; син.: розширений мигдалеподібний комплекс; див. виноску 7 на с. 310 тому I.

[3] *Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure*.

[4] Невелика кількість аферентів.

[5] Згідно з даними, узагальненими D. J. Barker та співавторами *(2016),* з посиланням на S. R. Taylor та співавторів *(2014),* а також згідно з M. Morales та E. B. Margolis *(2017).*

[6] Оглянуто у: D. J. Barker та співавт., 2016: M. Morales, E. B. Margolis, 2017.

функції

VTA бере участь у функції афективної сфери, у механізмах мотивації поведінкової активності[1], у визначенні значимості стимулів[2], у формуванні підкріплення чи відрази[3] й у механізмах вибору *(оглянуто у: M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*. Інші функції VTA — участь у енграмуванні просторової інформації гіпокампально-енторінальним комплексом[4] *(J. Orzeł-Gryglewska та співавт., 2015)* і реалізація інших аспектів опе-

[1] 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 *(аверсивні стимули, реакція страху, стресори)* і так звану мезолімбічну підсистему, у якій ключове значення належить VTA і *nc. accumbens*.

[2] Йдеться про *"салієнтність"*. На думку E. S. Bromberg-Martin та співавторів *(2010),* серед дофамінергічних нейронів VTA присутні такі, що кодують власне значимі, салієнтні стимули, а також нейрони, котрі кодують рівень *(value)* значимості. 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 проекції у серцевину *nc. accumbens,* у дорзальну частину стріатума і префронтальної кори. Нейрони другої категорії, окрім кодування рівня значимості стимулу, беруть участь у механізмах пошукової поведінки, у оцінці й навчанні, вони зосереджені у VTA і чорній речовині, отримують важливі для формування кореляту значимості впливи від межової ділянки блідої кулі *(англ. — globus pallidus border)* через ділянку хвоста VTA і латеральну частину повідця; проектуються у зовнішню частину nc. accumbens, дорзальну частину стріатума і у латеральні ділянки префронтальної кори. Найімовірніше, реалізація обох категорій функції залежить від нейронів VTA, котрі проектуються у різні частини префронтальної кори — у DLPFC і VMPFC *(Ibid.)*.

[3] За однією зі схем *(D. J. Chandler та співавт., 2014)* глутаматергічні впливи ЛПЯ активують нейрони VTA, котрі проектуються у *nc. accumbens,* і тим самим беруть участь у механізмах підкріплення; нейрони ж латеральної частини повідця синапсують на тих нейронах VTA, котрі проектуються 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 проекції 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.* 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 проекції VTA на глутаматергічні нейрони латеральної частини повідця й ГАМК-ергічні нейрони *nc. accumbens*, которі, у свою чергу, віддають проекції 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.)*.

[4] Здійснюється шляхом дофамінергічного впливу на синаптичні механізми енграмування інформації в гіпокампі, а також шляхом модулювання θ-ритму. J. Orzeł-Gryglewska та співавтори *(2015): "Recent studies (Haghdoost-Yazdi et al.,2009) showed that about two-thirds of all projections to the rat septal area terminate in the lateral septumand fibers coming from the VTA constitute about 1.5 % of these connections while one-third of all septal projections reaches the medial septum and fibers from the VTA constitute also about 1.5 % of these connections. Also Fitch et al. (2006) described a "sparse but functionally relevant" dopaminergic innervation of the medial septum/diagonal band in rats. <...> Dopaminergic innervation in humans is similar to that of rats: moderate innervation in the medial septal area, with predominant DA-beta-hydroxylase immunolabelling and dense innervation in the lateral septal nuclei Gaspar et al. (1985). <...> Oades and Halliday (1987) describe also a minor projection (dopaminergic and nondopaminergic) originating in the VTA and reaching the hippocampus. About 21 % of these connections are crossed. A10 neurons innervate both septal and temporal regions of the hippocampus and their cell bodies in the VTA lay mostly in the rostroventral portion. The temporal (ventral and caudal) part of the rat hippocampal formation is the one that receives the bulk of the dopaminergic innervation (Verney et al., 1985). <...> A later study showed that 10–18 % of hippocampal inputs are dopaminergic (Gasbarri et al., 1997). Dopaminergic projections from the VTA start mainly in the peribrachialpigmented nuclei (Gasbarri et al., 1994), while nonDA projections reaching the hippocampus begin rather in the lateral part of the VTA (Oades and Halliday, 1987). Anterograde tracing from the VTA demonstrated projections mainly to the ventral and dorsal subiculum and CA1, and only sparse projections to the CA3 and dentate gyrus (Gasbarri et al., 1997; Swanson, 1982). The ventral junction between prosubiculum and the CA1 field appears to be the main target area for the dopaminergic innervation that reaches the hippocampus (Verney et al., 1985). <...> All types of dopaminergic receptors have been detected both in the septum and in the hippocampus (Charuchinda et al., 1987; Huang and Kandel, 1995; Meador-Woodruff et al., 1991; Murray et al., 1994; Weiner et al., 1991; Yokoyama et al., 1994). The D1 family, which positively couples to adenylate cyclase, consists of the D1 and D5 receptor subtypes, whereas the D2 family, which negatively couples to adenylate cyclase, consists of the D2–D4 receptors (Jaber et al., 1996). Thus, by triggering both hyperpolarizing and depolarizing responses, DA produces a complex effect on neuronal excitability and synaptic transmission in the central nervous system. Stimulation of D2 receptors in the hippocampus facilitated excitation of CA1 pyramidal neurons, while D1 receptor stimulation elicited the opposite response (Smiałowski and Bijak, 1987). DA receptor agonists injected directly into the septum or dorsal hippocampus induced an increase in release of ACh in this region (Laplante et al., 2004; Robinson et al., 1979) and ACh is known to play a crucial role in the generation of theta activity and memory processes (Douchamps et al., 2013; Roland et al., 2014). It was also found that about 80 % of cholinergic neurons in the medial septum express DA D5 receptor (Berlanga et al., 2005) and D1/D5 receptor activation of this site may provide tonic firing to drive putative cholinergic neurons to elicit hippocampal theta rhythm (Fitch et al., 2006; Miura et al., 1987). <...> However, the remaining two nuclei that are known to be significant theta centers, that is, the PPN and the LDT (involved in the regulation of sleep and wakefulness), send their projections to the VTA (likely ipsilaterally; Holmstrand and Sesack, 2011; Watabe-Uchida et al., 2012). These nuclei include populations of cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in comparable ratios (Wang and Morales, 2009). The afferents are roughly equally derived from both the PPN and LDT (Charara et al., 1996; Good and Lupica, 2009; MenaSegovia et al., 2008; Kalivas, 1993; Oakman et al., 1995) and all their mediators can regulate the activity of the VTA. In the context of the theta rhythm, particularly significant are the neuronal pathways that link the VTA to the well-described centers of theta generation system in the brainstem, that is, the RPO, PPN, and LDT, and they will be discussed in the next section. <...> Both the PPN and LDT are known for their role in sleep and waking (Boucetta and Jones, 2009; Datta et al., 2009; Datta and Siwek, 2002). These nuclei contain distinct populations of cholinergic*

ративної пам'яті *(D. J. Chandler ma співавт., 2014; M. Morales, E. B. Margolis, 2017)*; участь у механізмах пильності[1] *(E. S. Bromberg-Martin ma співавт., 2010)*, зокрема у відповідь на салієнтні стимули[2] *(J. R. Cho ma співавт., 2017)*, участь у механізмах статевого потягу й статевої поведінки *(A. C. Kramer ma співавт., 2017; O. Iyilikci ma 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 ma співавт., 2009)*[3]. Прямі проекції у VTA і *nc. accumbens* виявлені і для тих нейронів NTS, котрі експресують глюкагоноподібний пептид 1[4] *(A. L. Alhadeff ma співавт., 2012)* — один із важливих регуляторів харчової поведінки й елемент механізмів підкріплення[5].

Зважаючи на перераховані функції VTA, цю ділянку розглядають як одну з ключових у формуванні залежностей *(аддикцій; B. Juarez, M.-H. Han, 2016)*[6], що залежить від проекцій у VTA вентрального палідума,

---

and glutamatergic neurons projecting to the VTA (Martinez-Gonzales et al., 2011). Since the projections from the rostral pontine reticular formation, especially from the oral pontine nucleus, are mainly nonglutamatergic (Geisler and Wise, 2008), it is possible that the PPN and LDT are the sources of the glutamatergic activation of the VTA that is significant for the processes of theta enhancement. This does not exclude the possibility that the sparse glutamatergic projections from the RPO to the VTA contribute to theta induction, because some of the other theta activation paths are actually also sparse and inconsistent, such as the RPO-SUM nucleus (Pan and McNaughton, 2004; Vertes, 1992) or VTA-medial septum/diagonal band connections (Fitch et al., 2006). <...> VTA neurons (25–40 %) receive only glutamatergic input from the PPN rather than a mixture of GABAergic and glutamatergic inputs (Good and Lupica, 2009). <...> The LDT is reported to innervate the entire VTA uniformly, with both inhibitory and excitatory influences, and these projections are shown to reach both dopaminergic and GABAergic neurons (Omelchenko and Sesack, 2005). Dopaminergic neurons, however, are targeted significantly more by LDT axons that are putative excitatory, whereas GABAergic VTA neurons are targeted more by putative inhibitory axons. <...> Also the raphes nuclei are known for their role in sleep/waking (Monti, 2010) and theta regulation (Vertes and Kocsis, 1997). These nuclei contain distinct populations of serotonergic and glutamatergic neurons projecting to the VTA (Geisler and Wise, 2008; Kalivas, 1993). While 5-HT clearly exerts desynchronizing effect on hippocampal electroencephalogram (EEG) (Varga et al., 1998; Vertes et al., 1994), the GLU projection from the raphes could participate in activation of the VTA, which allows for theta induction. These three brainstem centers (PPN, LDT and raphes nuclei) will be discussed separately in the following subsections. ACh is another transmitter of the PPN and LDT neurons (Wang and Morales, 2009). Cholinergic fibers reach the VTA (Blaha et al., 1996; Oakman et al., 1995) and the stimulation of nicotinic receptors in the VTA increased release of DA in the nucleus accumbens (Blaha et al., 1996; Westerink et al., 1996). This dopaminergic activation seems to be mediated, at least in part, by an action on presynaptic nicotinic receptors located on glutamatergic terminals (Grillner and Svensson, 2000; Schilström et al., 1998). It seems that the effects of the cholinergic activation in the VTA consist mainly in "gating" glutamatergic drive of DA cells. Muscarinic receptors in the VTA may also modulate the synaptic release of serotonin in this area (Gronier et al., 2000). However, Lee et al., (1988) found that the noncholinergic part of the PPN is the major source of innervation to the substantia nigra and suggested that the cholinergic PPN "may play a role in more global thalamic functions such as the "reticular activating system" rather than a primary role in motor function". Механізм (модель): "The projections from the VTA which enhance theta rhythm are incorporated into the main theta generation pathway, in which the septum acts as the central node. The neuronal activity that may be responsible for the ability of the VTA to regulate theta probably derives from the structures associated with rapid eye movement (sleep) (REM) sleep or with sensorimotor activity (i.e., mainly from the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and also from the raphes)". (Ibid.).

[1] Інформація про сигнали такого виду потрапляє у чорну речовину і VTA від верхніх горбиків і ППЯ.

[2] Імовірно; на даний час такі ефекти виявлено для дофамінергічних нейронів ростральної частини *nc. raphes dorsalis*.

[3] "*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*".

[4] *Glucagon-like-peptide-1*.

[5] 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 ma 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 ma 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 ma співавт., 2013)*.

[6] "*Ethanol acts directly on VTA DA neurons to increase VTA cell firing, increase Ih, and increase GIRK activity. This increase in activity leads to increased dopamine release. Ethanol also has effects on VTA GABA interneurons. ... Nicotine acts on VTA DA neurons themselves through the ligand-gated ion channel, nAChRs. Nicotine also has effects on GABA interneurons and glutamatergic afferents. ... Morphine acts indirectly through GABA interneurons to increase VTA DA activity. Morphine binds to MORs to decrease IPSC frequency and decrease GABAergic cell firing. This decrease in GABAergic tone disinhibits VTA DA neurons, increasing DA concentrations in the NAc. ... Cocaine increases concentrations of DA in the NAc by inhibiting DAT function at the VTA DA terminal. Interestingly, acute administration of ethanol, morphine and cocaine was shown to enhance glutamatergic synaptic strength, as seen through an increase AMPA/NMDA ratio. ... Stressful events are known to enhance the reinforcing properties of drugs and influence reinstate drug-seeking behaviors in both humans and non-human animal models. Interestingly, withdrawal from drugs of abuse is known to activate neural circuits associated with stress response and has been thoroughly reviewed elsewhere. Mild stressors, such as footshock or food restriction, have been shown to cause larger reinforcement of heroin, increased cocaine sensitization and higher cocaine CPP. Furthermore, psychological stressors, such as social isolation, restraint stress or social defeat stress, can increase administration of drugs of abuse. The VTA has been identified as an important mediator of these behaviorsthrough a number of means that include interaction of VTA DA neurons with CRF, corticosteroid, glucocorticoids (GCCs) and differential synaptic inputs that are responsive to stress. Importantly, the VTA is critical for stress-induced reinstatement of drug seeking behavior. One way that stress can affect drug-induced plasticity is through the stress-related neuropeptide, CRF. CRF influences VTA DA activity and is a regulator of plasticity (see above). Blockade of CRF-R1 in the VTA prevents cocaine-induced DA increases in the NAc. Mild footshock induces reinstatement of DA activation with glutamate release and CRF release in the VTA in cocaine-experienced animals. CRF-Rs and CRFBP have shown to be critical in the VTA since non-specific antagonism of both receptor prevents the footshock events, and CRF's effects to potentiate glutamatergic NMDA receptor currents is dependent on CRF-R2 and CRF-BP function. However, there have been reports suggesting that cocaine experience is necessary to induce long-lasting changes in plasticity for stress or CRF to have its reinstatement actions. Yet, mice that binge drink alcohol undergo CRF-R1 mediated NMDA receptor current enhancement, suggesting an acute action from binging. The differential expression of the two CRF receptors in the VTA also calls into question which subpopulations of VTA DA neurons are mediating these aversive events. CRF was shown to have D2 autoreceptor desensitization actions in the subpopulation of VTA DA neurons that express D2, leaving a subpopulation to be investigated for other possible CRF intrinsic actions. Since Lammel and colleague's work suggest that mPFC and lsNAc, but not msNAc, projecting VTA DA neurons act as substrates for encoding*

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[1] 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. Це станеться, щоправда, опісля мандрівки по системі, котра долучається до формування просторово-темпорального облаштування нашої свідомості.

---

or aversive stimuli, it would be interesting to see how a convergence of typically rewarding (drugs of abuse) and aversive stimuli alter plasticity mechanisms. One source of afferent control is the vSub, which is thought to be an important neural substrate in the activation of VTA DA neurons in contextually relevant situations due to its influence on VTA DA neuron population activity (Belujon and Grace, 2015). Acute restraint stress causes sensitization to psychomotor effects of the psychostimulant, amphetamine, concurrent with increases in VTA DA neuron population activity, which is known to be disinhibited by the vSub-NAc-VP-VTA circuit (Valenti et al, 2011). This increase in VTA DA activity is dependent on the vSub input (Belujon and Grace, 2011; Valenti et al, 2011). Recently, a new vSub circuit linking the vSub-BNST-VTA circuit was identified to be critical in cocaine's locomotor affects and in the induction of increased activity in a subpopulation of VTA DA neurons".

[1] 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.

Науково-популярне видання

Цимбалюк Віталій Іванович
Медведєв Володимир Вікторович

Людина і її мозок

Том 1

Монографія

Редактори: *І. В. Шпента, В. О. Парфенюк*
Коректор *Л. Я. Шутова*
Комп'ютерна верстка: *О.С. Парфенюк, Г. А. Пєшков*

Підписано до друку 29.03.22 Формат 84×108/16. Папір офсетний.
Гарнітура Segoe UI. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 47,04. Зам. № 2203.

ПП «Нова Книга»
21029, м. Вінниця, вул. М. Ващука, 20
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2646 від 11.10.2006 р.
(067) 6562650, (063) 5270178
E-mail: info@novaknyha.com.ua
www.nk.in.ua